

氏名(国籍)	李 黎 明 (中 国)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 甲 第 1,576 号
学位授与年月日	平 成 8 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医 学 研 究 科
学位論文題目	高 Lp(a)血症と関連したアポリポタンパク(a)遺伝子ハプロタイプ
主 査	筑波大学教授 医学博士 三 澤 章 吾
副 査	筑波大学教授 医学博士 阿 部 帥
副 査	筑波大学教授 医学博士 草 刈 潤
副 査	筑波大学教授 医学博士 林 英 生
副 査	筑波大学教授 医学博士 山 下 亀次郎

## 論 文 の 要 旨

### (目的)

Lp(a)に特有な高分子糖蛋白であるアポ(a)は、分子量の固体差が大きく、遺伝的多型性を示す。最近、Wadeらはアポ(a)遺伝子の翻訳開始点から約1400bp上流に存在する5塩基反復配列TTTТАのリピート数が8回または9回である遺伝的多型が存在し、この多型が血漿Lp(a)濃度と関連している可能性を報告した。

そこで本研究は以下の4点を明らかにすることを主たる目的として行った。

(1)日本人におけるアポ(a)遺伝子5'コントロール領域に存在するTTTТАリピート数の対立遺伝子の頻度分布を明らかにする。(2)アポ(a)遺伝子5'コントロール領域に存在するTTTТАリピートが血漿Lp(a)濃度と関係があるかどうかを明らかにする。(3)アポ(a)遺伝子の2つの多型(5'コントロール領域に存在するTTTТАリピート数多型とアポ(a)分子サイズ多型)の組み合わせと血漿Lp(a)濃度との関係を明らかにする。(4)Lp(a)の高値と関連するアポ(a)遺伝子のハプロタイプを同定する。

### (方法)

人間ドック受診者263名と、つくば市周辺の小中学生(9-12才)を対象とした学校検診によりスクリーニングした40名の高Lp(a)血症(Lp(a)濃度が健常人集団の90パーセントイル値, 30mg/dl以上)の発端者とその家族106名、及び対照群として35名のLp(a)濃度30mg/dl未満の発端者とその家族121名および一般集団として263人を被験者として分析した。血漿Lp(a)濃度はELISA法で測定した。アポ(a)アイソフォームはSDS-PAGE/イムノブロッティング法で、TTTТАリピート数多型はPCR法で分析した。

### (結果と考察)

人間ドック受診者の分析の結果、アポ(a)遺伝子のTTTТАリピート数が5, 6, 8, 9, 10, 11回の対立遺伝子が検出された。8回の対立遺伝子頻度(0.747)が最も高く、次いで9回の対立遺伝子頻度(0.222)が高く、日本人ではTTTТАリピート数8回と9回の対立遺伝子の合計頻度は0.97に上ることが示唆された。平均血漿Lp(a)濃度は、リピート数8回ホモ接合体(n=148)では16.8mg/dl, 8/9回ヘテロ接合体(n=88)で13.6mg/dl, 9回

ホモ接合体 (n=11) では7.3mg/dl であり, 8回ホモ接合体が9回ホモ接合体より有意に高かった。この結果は, アポ(a)遺伝子 TTTTA リピート数多型が血漿 Lp(a)濃度と関連していることを示唆している。

人間ドック受診者についてさらにアポ(a)アイソフォームと TTTTA リピート数の組み合わせが血漿 Lp(a)濃度に与える影響を調べた。アポ(a)アイソフォームは当研究室でこれまでに25種検出しており, サイズの小さい順に A1-A25に分類している。TTTTA リピート数が8回のホモ接合体では, 人間ドック受診者全員におけるよりもアイソフォームの分子量と Lp(a)濃度の間に高い負の相関がみられた ( $r=-0.735$ )。しかし, 9回のホモ接合体ではアイソフォームの分子量と Lp(a)濃度の間に相関がなく ( $r=0.117$ ), アイソフォームの分子量に関係なく Lp(a)濃度が低い傾向が見られた。この結果は, アポ(a)遺伝子サイズの固体差が Lp(a)濃度に与える影響は, TTTTA リピート数8回のホモ接合体では大きい, 9回のホモ接合体では小さいことを示唆している。

学校検診を通して集めた家族のサンプルの家系分析では, アポ(a)対立遺伝子を2個共有する同胞間で血漿 Lp(a)濃度の強い相関が見られ ( $r=0.938$ ), 日本人でも Lp(a)濃度の個体差の大部分がアポ(a)遺伝子によって規定されていることが示唆された。更に, 好 Lp(a)血症の発端者が保有している Lp(a)高値と関連したアポ(a)対立遺伝子は, TTTTA リピート数8回が94.3%, アイソフォーム A12以下の小さいサイズが74.3%を占めていて, これらの頻度は Lp(a)濃度正常の発端者のアポ(a)遺伝子に比べて有意に高かった。また, 高 Lp(a)血症の発端者の第一度近親における高 Lp(a)血症の出現頻度は, Lp(a)高値と関連したハプロタイプのみを共有している第一度近親で85%, 共有していない第一度近親で17%であり, 両者間に有意差が認められた。これらの結果から, TTTTA リピート8回でアイソフォーム A12以下のアポ(a)遺伝子が, 高 Lp(a)血症と強く関連していることが示唆された。

## 審 査 の 要 旨

本研究は高 Lp(a)血症と強く関連したアポリポタンパク(a)遺伝子多型を DNA レベルで解析し, 反復配列数の多型と血漿 Lp(a)濃度の関連を明らかにした優れた論文である。日本人では TTTTA リピート数8回の対立遺伝子頻度が高く (0.747), アポ(a)サイズが血漿 Lp(a)濃度に強く影響するが, リピート数9回の対立遺伝子 (日本人頻度0.222) では, 一般にアポ(a)サイズに関係なく血漿 Lp(a)濃度が低いことが示唆された。また高 Lp(a)血症患者の69%がリピート数8回のアポ(a)対立遺伝子を保有することも明らかにした。

これらの結果は高 Lp(a)血症患者の発見ひいては予防対策等に大いに寄与すると考えられる。検査対象者についても適切であり, 実験の組立て方・考察・結論の導き方も合理的である。今後独立した研究者として十分研究を進展させるだけの能力があることを示す優れた論文であると評価された。

よって, 著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。