

氏名(本籍)	しま くら や え (茨城県)				
学位の種類	医学博士				
学位記番号	博乙第561号				
学位授与年月日	平成元年12月31日				
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当				
審査研究科	医学研究科				
学位論文題目	小児高コレステロール血症の臨床遺伝学的研究 (dissertation形式)				
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	伊藤巖		
副査	筑波大学教授	医学博士	大貫稔		
副査	筑波大学教授	医学博士	成田光陽		
副査	筑波大学教授	医学博士	三輪正直		

論文の要旨

〈目的〉

近年、高コレステロール血症は、小児期から存在する“虚血性心疾患のリスクファクター”のひとつとして、注目されている。

本研究は、①日本人小児における高コレステロール血症の出現頻度、②肥満と高コレステロール血症との関係、及び③高コレステロール血症小児の親のコレステロール平均値と高コレステロール血症出現頻度を明らかにし、さらに④小児の常染色体性優性遺伝性高コレステロール血症の頻度を推定し、⑤その一病型である家族性高コレステロール血症の診断基準を満たしている家系について、原因とされる LDL レセプター遺伝子の異常を解析することを目的とした。

〈対象と方法〉

つくば市及びその周辺の学校健診において、6歳から14歳の小児3,367人を対象として高コレステロール血症の一次及び二次スクリーニング並びに肥満度の検査を施行した。二次スクリーニングで高コレステロール血症と診断された168人のうち、検査に協力の得られた105家系の両親を対象として、血清コレステロール値を測定した。親子に高コレステロール血症が認められた16家系について、家族歴を聴取し、アキレス腱前後径を測定した。さらに、家族性高コレステロール血症の診断基準を満たした3家系を対象として、LDL レセプター cDNA を用いた Southern blot 法により、LDL レセプター遺伝子の部分欠失の有無及び RFLP ハプロタイプを分析した。成人の対照には、同時期に実施された住民検診のデータ中早朝空腹時採血による血清コレステロール値を用いた。

〈結果および考察〉

①2回測定法による高コレステロール血症の頻度は5.0%であった。②高コレステロール血症小児における肥満の出現頻度は、26.8%と、一次スクリーニング対象小児13.1%に比較して有意に高く、肥満と関係していることが示唆された。一方、肥満小児における高コレステロール血症出現頻度は、10.2%と一次スクリーニング小児の5.0%に比べて有意に高かった。③高コレステロール血症小児の両親の血清コレステロールの平均値は父202.5mg/dl, 母193.8mg/dlであり、また高コレステロール血症出現頻度は父16.7%, 母10.9%であり、いずれも同一条件で測定した対照成人男女に比較して有意に高かった。④常染色体性優性遺伝性高コレステロール血症の可能性のある家系の頻度は、両親ともに検査のできた64家系中7家系(10.9%)であった。また家系内にアキレス腱黄色腫の合併した個体が存在し、家族性高コレステロール血症の診断基準を満たした家系の頻度は、64家系中3家系(4.7%)であった。⑤家族系性高コレステロール血症の診断基準を満たした3家系のうち、1家系はLDLレセプター遺伝子分析から家族性高コレステロール血症と考えると矛盾はなかった。しかし、2家系は高コレステロール血症がLDLレセプター遺伝子以外の遺伝子の異常によって発症している可能性が考えられ、遺伝子座位は複数であると推定された。

審 査 の 要 旨

小児のコレステロール血症について、家族調査を含むフィールドワークを実施し、高コレステロール血症の頻度、肥満との関係、親の高コレステロール血症の頻度など、極めて有意義なデータを得ている。これまで不明瞭だった部分をしっかりした調査で明らかにしたことは臨床的研究、治療の基礎として大いに役立つものと思われる。

特に小児の常染色体性優性遺伝性高コレステロール血症の家系について系統的に調査し、原因とされているLDLレセプターをDNA多型を用いて遺伝子分析を行ったことは臨床遺伝学、治療、予防の面に大きな寄与をするものと考えられる。

以上の成果は極めて価値があり、著者は臨床研究者としての基本的能力を有していると考えられ、また論文内容は十分に博士論文に足るものと判断される。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。