

氏名(本籍)	柳 ^{やなぎ} 久 ^{ひさ} 子 ^こ (茨城県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博甲第910号
学位授与年月日	平成3年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	虚血性心疾患の発症に関わる脂質代謝異常の遺伝分析 (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 杉下靖郎
副査	筑波大学教授 医学博士 眞崎知生
副査	筑波大学教授 医学博士 山下亀次郎
副査	筑波大学助教授 医学博士 嶋本喬

論文の要旨

〈目的〉

高コレステロール血症と低HDL (high density lipoprotein) 血症は、虚血性心疾患の代表的な危険因子である。しかし、これらの発症に関わる遺伝子は、一部しか明らかにされていない。本研究では、この2つの脂質代謝異常を、4つの章にわたり遺伝的側面から分析した。

まず、優性遺伝性高脂血症家系を効率よく発見し、診断基準に基づいて分類し、それらの頻度を推定するために、学校検診を出発点とする高コレステロール血症小児の家族検診を実施した。続いて、優性遺伝性高脂血症の遺伝的原因を推定することを目的に、遺伝子の分析をおこなった。3つ目の章は、多因子性高コレステロール血症の遺伝的素因であるアポリポタンパクE4(apo E4)と小児高コレステロール血症との関連の有無を明らかにすることを目的とし、最後の章は、低HDL血症に関わる遺伝子異常を明らかにすることを目的とした。

〈方法ならびに結果〉

a. 高コレステロール血症小児の家系調査

約2,500人の小中学生よりスクリーニングされた201名の高コレステロール血症小児の家系調査をおこなった。家族検診には両親の約6割が参加し、18家系の優性遺伝性高脂血症家系を診断することができた。この18家系の臨床診断は、家族性高コレステロール血症(FH)－2家系、FH疑い－1家系、家族性複合型高脂血症(FCHL)－8家系、分類不能の優性遺伝性高コレステロール血症7家系であった。

b. 優性遺伝性高脂血症家系の遺伝子分析

18家系の優性遺伝性高脂血症家系について、LDL (low density lipoprotein) レセプター遺伝子とアポリポタンパク B (apo B) 遺伝子の分析をおこなった。FHの臨床症状を有さない6家系の優性遺伝性高コレステロール血症家系 (FCHL - 2家系を含む) において LDL レセプター遺伝子の RFLPs (制限酵素断片長多型) ハプロタイプの分析をおこなったところ、5家系が LDL レセプター遺伝子以外の遺伝子の異常による優性遺伝性高コレステロール血症であることが示された。加えて、PCR (polymerase chain reaction) 法と ASO (allele specific oligonucleotide) プローブを用いたドットプロットハイブリダイゼーション法による分析をおこなったところ、18家系には familial defective apo B-100 [FDB (Arg³⁵⁰⁰→Glu)] は含まれていないことが示された。日本人の優性遺伝性高脂血症家系には、現在までに明らかにされていない異常遺伝子による高脂血症の頻度が高いことが示唆された。

c. 小児高コレステロール血症とアポリポタンパク E4 との関連

高コレステロール血症小児51名、および、性、年齢、肥満度のマッチしたコレステロール値正常の小児51名の apo E 表現型を二次元電気泳動法で分析した。高コレステロール血症小児の51人中21人 (41.2%) が apo E4 を有し、この頻度はコレステロール値正常の小児の51人中9人 (17.6%) に比べて、有位に高かった ($\chi^2=6.80$, $p<0.01$)。この結果より、小児高コレステロール血症と apo E4 との関連が示唆された。

d. アポリポタンパク A-I 欠損症の蛋白および遺伝子の分析

著名な低 HDL 血症と重篤な虚血性心疾患を合併した60歳の日本人女性について、血漿蛋白および原因遺伝子の分析をおこなった。患者はアポリポタンパク A-I (apo A-I) を欠損していたが、アポリポタンパク C-III (apo C-III) は検出可能であった。患者の apo A-I 遺伝子を PCR 法にて増幅し、塩基配列を決定したところ、エクソン4に、ナンセンス突然変異 (CAG→TAG, Glu→Stop) が見つかった。この塩基置換により84番目のコドンが stop コドンとなっていた。PCR 法と ASO プローブを用いたドットプロットハイブリダイゼーション法により、患者はこの異常遺伝子のホモ接合体であることが示され、この遺伝子異常が、患者の apo A-I 欠損、著名な低 HDL 血症、早発性虚血性心疾患の原因であると思われた。患者の兄弟、子供に低 HDL コレステロール血症を認め、apo A-I 遺伝子の異常による家族性低 α リポタンパク血症の存在が示唆された。

審 査 の 要 旨

虚血症心疾患の代表的な危険因子である高コレステロール血症と低 HDL 血症について家系調査、頻度の推定、遺伝子分析、apo E4 との関連などを分子生物学的手法を用いて検討した研究である。調査、実験は周到な計画で系統的に行われており、結論の導き方にも無理がない。

得られた結果の中、特に日本人の優性遺伝性高脂血症家系には現在なお明らかでない異常遺伝子が関与していること、小児高コレステロール血症と apo E4 との関連を明らかにしたこと、apo A-I 欠損症はエクソン4のナンセンス突然変異による異常遺伝子のホモ接合体によることを見出した点

は、これらの遺伝的疾患の発生機序の解明、治療に役立つとともに予防医学の面からも意義深く、本論文は十分に博士論文の価値を有すると評価される。

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。