慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	コレステロールエステル転送蛋白遺伝子多型と日本人2型糖尿病患者における大血管合併症有病率との関連
Sub Title	
Author	目黒, 周(Meguro, Shū)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.3 (2003. 9) ,p.17-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030902-0017

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

コレステロールエステル転送蛋白遺伝子多型と日本人２型糖尿病患者における大血管合併症有病率との関連

目黒　　周

内容の要旨

コレステロールエステル転送蛋白（CETP）はコレステロール逆転送系で重要な役割を果たしており、動脈硬化疾患の感受性遺伝子と考えられている。我々はこの遺伝子多型が血清CETP、コレステロール値、動脈硬化性疾患全体に及ぼす影響を日本人２型糖尿病患者にて明らかにするため横断的研究を行った。

［方法］対象は慶応義塾大学病院に通院する２型糖尿病患者182名である。24人が大血管障害を有した。CETP遺伝子のイントロン１の遺伝子型はdirect polymerase chain reaction amplification法にて行った。Taq1制限酵素部位のあるアリルをB1、Taq1制限酵素部位のないアリルをB2とした。

［結果］遺伝子型頻度はB1/B1 39.6%、B1/B2 44.5%、B2/B2 15.3%であった。アリル頻度はハーディー・ワインバーグの法則に合致した（$p<0.05$）。対象をCETPTaq1B遺伝子型にて群分けし、臨床的指標や代謝指標との関連を検討したが群間で統計学的有意差が認められる指標はなかった。B1アリルを有するものでは有意に血清CETP濃度が高値であった。B1/B1群でB2/B2群に比べ有意に血清CETP濃度が高値であった（$p<0.05$）。血清LDLコレステロール濃度は血清CETP濃度と有意な正の相関を認めた。血清HDLコレステロール濃度との逆相関は本研究では有意ではなかった。大血管障害の有病率はB1/B1 20.8%、B1/B2 8.6%、B2/B2 6.9%であった。B1/B1群は他の群に比べ有意に大血管障害の有病率が高かった（$p=0.0136$）。ロジスティック回帰分析でもB1/B1遺伝子型は有意に大血管障害の有病率と相関した（オッズ比5.38、$p=0.009$）。血清HDLコレステロール濃度やHMGcoA還元酵素阻害薬の内服を独立変数に採用した場合も同様であった。

［考察］本研究の結果はこの遺伝子多型が動脈硬化疾患の病因に関与している可能性を示唆している。本研究では血清CETP濃度とLDLコレステロール濃度に有意な相関を認めた。多くの研究は高血清CETPが低HDLコレステロールと関連していると報告しているが、どのような要因によってこのような差が生じるのかは明らかでない。CETP遺伝子多型間の血清CETP濃度差が、大血管合併症の発症に影響する可能性が示唆される。

［結論］本研究は日本人２型糖尿病の大血管合併症に対しCETP TaqIB遺伝子多型が遺伝的危険因子であることを示唆した。

論文審査の要旨

２型糖尿病患者では、動脈硬化が促進されやすく、冠動脈疾患、脳梗塞あるいは閉塞性動脈硬化症といった大血管合併症を生じやすいことが明らかにされている。このような糖尿病と大血管合併症との関連で注目されている遺伝子の１つに、コレステロールエステル転送蛋白（CETP）遺伝子がある。この遺伝子はコレステロール逆転送系で重要な役割を果たしており、動脈硬化疾患の感受性遺伝子と考えられている。本研究では、この遺伝子多型が、血清CETP、コレステロール値および動脈硬化性疾患に及ぼす影響を、日本人の２型糖尿病患者において検討した。

研究対象は182名の２型糖尿病患者であり、このうち24名が臨床症状および諸検査から大血管障害を有すると考えられた。この182名と、年齢・性をマッチさせた健常者とでコレステロールや血糖の測定とともにCETP遺伝子のイントロン１の遺伝子型をPCR法で検討した。Taq1制限酵素で切断される部位のあるアリルをB1、Taq1制限酵素で切断される部位のないアリルをB2とした。その結果182名の遺伝子型頻度は、B1/B1 39.6%、B1/B2 44.5%、B2/B2 15.3%であった。この各群間で、臨床的指標や代謝指標に有意差がみられなかったが、B1アリルを有するものでは血清CETP濃度が有意に高値であった。また血清CETP濃度は血清LDLコレステロール濃度と有意の正相関を示した。大血管障害の有病率はB1/B1 20.8%、B1/B2 8.6%、B2/B2 6.9%、B1/B1遺伝子型が大血管合併症の遺伝的危険因子であることを示唆すると結論とした。

このような論文においてまず問題とされたのが、本研究で対象とされた２型糖尿病患者における大血管合併症の診断である。臨床所見と、負荷心電図、冠動脈造影あるいは脳のMRI等を参考として診断したとされたが、全員に冠動脈造影や脳のMRI等を施行しているわけでなく、診断基準がはっきりしていないことが問題であると指摘された。動脈硬化性変化に注目するならば、頸動脈エコーを全員に行うか、冠動脈の変化についてCTで精密に検査するなど対象の診断に工夫が必要であったと助言された。次に本研究者がなぜCETP遺伝子のイントロン１の遺伝子型のみに注目して研究したかが問題となった。２型糖尿病患者における大血管合併症の発症頻度に関係する遺伝子は多数あり、それらの遺伝子を十分考慮しながらどの遺伝子を検討するかを決めるべきであったとされた。本研究者は、すでにオランダ人でCETP遺伝子型と心筋梗塞の発症との間に密接な関係があることが報告されたことから、日本人でそのような関係をみるためCETP遺伝子のイントロン１の遺伝子型に注目したとされたが、研究を開始する前に十分に検討すべきであったと付言された。

研究計画のたて方や対象の選択法等、問題点が多々ある論文であったが、日本人の２型糖尿病患者における大血管合併症の発症にCETP Taq1遺伝子が密接に関係することを明らかにした点で、この領域で価値ある論文と評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　猿田　享男
外科学　四津　良平　　内科学　池田　康夫
内科学　小川　　聡　分子生物学　清水　信義
学力確認担当者：北島　政樹、四津　良平
審査委員長：四津　良平

試問日：平成15年６月17日