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

Title	HDLコレステロールに関する遺伝因子の研究：日本人女性におけるCETP遺伝子Taq IB多型とApo A－1遺伝子Msp I多型の意義
Sub Title	
Author	中村, 佳子(Nakamura, Yoshiko)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.39-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0039

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.

HDLコレステロールに関する遺伝因子の研究

－日本人女性におけるCETP遺伝子Taq IB多型とApo A-I遺伝子Msp I多型の意義－

中　村　　佳　子

内容の要旨

低high density lipoprotein cholesterol（HDL-C）血症は心血管イベントの重大な危険因子であることは国内外の多くの疫学調査で明らかにされている。血清HDL-C値は様々な環境因子と遺伝因子の影響を受けると考えられている。HDL-C代謝の中でcholesteryl ester transfer protein（CETP）はコレステロール逆転送系に関与し、apolipoprotein A-I（Apo A-I）はHDL-Cの主要なアポ蛋白であり、いずれも血清HDL-C値に影響している可能性があると考えられる。この２つの遺伝子多型がHDL-Cを中心とした血清脂質レベルにどのように影響するか、また一つの遺伝子多型の影響だけでなく、この二つの遺伝子多型を組み合わせての血清脂質レベルへの影響を検討した。

（対象と方法）

30～69歳の日本人女性270名を対象とした。対象全てに対して身長、体重、血圧を測定し、空腹時採血を行い血清脂質、糖代謝について調べた。PCR-RFLP法にてCETP遺伝子Taq IB多型とApo A-I遺伝子Msp I（-75bp：M1，+83bp：M2）多型を調べ、遺伝子多型と各種パラメーターとの関係を検討し、血清HDL-C値に対するこの２つの遺伝子多型の組み合わせの影響を検討した。

（結果と考察）

CETP遺伝子Taq IB多型とApo A-I遺伝子Msp I（M1）多型が血清HDL-C値に関連しており、CETP遺伝子Taq IB多型のB1 alleleとApo A-I遺伝子Msp I（M1）多型のM1+（M1+/+）群が低HDL-C血症と関係していることが示唆され、さらにステップワイズ重回帰分析の結果、CETP遺伝子Taq IB多型とApo A-I遺伝子Msp I（M1）多型は有意な説明変数と考えられた。また、BMIも血清HDL-C値に対して独立した説明変数であるが、BMIが遺伝因子と血清HDL-C値の関係に影響を与えることが示唆された。遺伝子多型の組み合わせの解析ではB1B1とM1+（M1+/+）群の組み合わせで、最も血清HDL-C値は低値であり、B2B2とM1-（M1+/-，M1-/-）群の組み合わせで、最も血清HDL-C値は高値であった。この２つの遺伝子多型の組み合わせについて、リスクファクター数として検討した結果、リスクファクター数と血清HDL-C値は関係することも示唆された。以上より日本人女性において、二つの遺伝子多型の組み合わせが血清HDL-C値に影響しており、また、遺伝因子と血清HDL-C値の関係が環境因子の影響を受けることが示唆された。これらは冠動脈疾患の発症にとって高リスクとなる低HDL-C血症を呈する群の検出や治療法の決定に役立つものと考えられた。

論文審査の要旨

動脈硬化の発症・進展と密接に関係するHDL-コレステロール（HDL-C）の血清レベルは、環境因子と遺伝因子とにより調節されている。HDL-C代謝の中で、コレステロール逆転送系に関与するcholesteryl ester transfer protein（CETP）とHDL-Cの主要なアポ蛋白であるapolipoprotein A-1（Apo A-1）は、血清HDLの調節に重要な役割を果している。本研究では、CETPおよびApo A-1の遺伝子多型の血清HDL-Cへの影響を検討し、HDL-Cの変化が関連する諸疾患の検出や治療法の決定にどれだけ役立つか検討した。

30～69歳の三重県の主婦270名を対象とした検討で、CETP遺伝子Taq1B多型とApo A-1遺伝子Msp1（M1）多型が血清HDL-C値に関連しており、CETP遺伝子Taq1B多型のB1とApo A-1遺伝子Msp1（M1）多型のM1+（M1+/+）群が低HDL-C血症と関係していることを明らかにした。また環境因子との関連が強いBMIが血清HDL-C値に影響を与えるとともに、BMIが遺伝因子と血清HDL-C値の関係に影響を与えることも明らかにした。さらに遺伝子多型の組み合わせで、CEPT遺伝子のB1B1とApo A-1遺伝子のM1+（+/+）群の組み合わせで、血清HDL-C値は最も低値であり、B_2B_2とM1-（M1+/-，M1-/-）の組み合わせで血清HDL-C値が最も高値であったとし、このような２つの遺伝子多型の検討が、冠疾患発症の高リスクとなる低HDL-C血症を呈する群の発見および治療法の確立に有用であるとした。

このような研究に関して、まず対象とされた三重県の主婦の血清総コレステロールやHDL-C値等が、全体として正規分布をしていたか否かが問題とされたが、ほぼ正規分布であったとされた。またBMI等、環境因子を考慮した研究であることから、対象者の運動量など生活習慣が類似した主婦が対象となっていたかが議論となったが、その点に関しても家庭の主婦が対象で、アンケート等で運動等、生活習慣も類似した対象であったとされた。

次に本研究における遺伝子多型の検討において血清HDL-C値の調節に最も重要と考えられる遺伝因子として、CETP遺伝子とApo A-1遺伝子多型に注目し、その組み合わせにより冠疾患等の予後予測が可能としたが、これらの遺伝子以外に検討すべき遺伝子があり、さらにHDL-Cの場合には、色々な環境因子や生化学因子を含め、幅広く検討する必要があったと助言された。また10数年にわたって築きあげてきた疫学研究の対象母体での研究であることから、今回検討された対象者に関して観察を継続し、冠疾患や脳血管障害の発症率がどうなっていくのか注意深く観察していく必要があるとされた。

このほか論文中の結果の記載ミス、統計処理や図表の説明の不備が指摘されたが、血清HDL-C値の調節に果たすCETP遺伝子多型とApo A-1遺伝子多型の重要性を明らかにし、これらの多型の検討が、冠疾患等の予後予測や治療法の決定に有用であることを示し、この領域の研究に価値ある示唆を与え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
　　分子生物学　清水　信義　　衛生学公衆衛生学　大前　和幸
　　医化学　末松　　誠
学力確認担当者：北島　政樹、清水　信義
　　審査委員長：清水　信義

試問日：平成17年 2月15日