

学位授与番号	甲第 1819 号
学位授与年月日	平成 18 年 12 月 31 日
氏 名	高田 睦子
学位論文題目	CETP(cholesteryl ester transfer protein) promoter - 1337C> T polymorphism protects against coronary atherosclerosis in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (コレステリルエステル転送蛋白プロモーター遺伝子- 1337C > T 多型は日本人家族性高コレステロール血症患者において冠動脈硬化を抑制する)
論文審査委員	主 査 教 授 中尾 眞二 副 査 教 授 金子 周一 山本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

血清コレステリルエステル転送蛋白(CETP)は高比重リポ蛋白(HDL)中のコレステリルエステル(CE)をアポB含有リポ蛋白に転送する働きを有し、肝性リパーゼ(HL)は中間比重リポ蛋白(IDL)中や大粒子HDL中のトリグリセライド(TG)を水解する。これらはいずれも血清リポ蛋白代謝に強く関与している。CETP 遺伝子欠損では高 HDL コレステロール(HDL-C)血症を呈し、早発性冠動脈硬化症になりにくいとされている。以前我々は CETP プロモーター領域-1337C>T 多型と血清 HDL-C 値、CETP 値との相関を証明した。CETP 遺伝子や肝性リパーゼ遺伝子(LIPC)多型が冠動脈硬化症に及ぼす影響は低比重リポ蛋白(LDL)レセプター活性と関連していると考えられる。そこで本研究では CETP-1337 C>T 多型と LIPC-514 C>T 多型が、家族性高コレステロール血症(FH)患者における冠動脈硬化の発症にどのような影響を及ぼすのかを検討した。対象は当院外来通院中の FH206 人(うち男性 154 人)で、冠動脈硬化症の評価として冠動脈造影により求めた coronary stenosis index (CSI)を用いた。全患者における CSI 平均値は 14 で、本研究では CSI が 14 以上を冠動脈硬化症陽性群(CAD 群)とした。また、冠危険因子として喫煙歴、高血圧症、糖尿病の有無を評価した。それぞれのプロモーター遺伝子多型は PCR-RFLP により決定した。得られた成績は以下のように要約される。

1. CAD 群は 94 人(うち男性 77 人)で、CAD 群と非 CAD 群で血清脂質値に有意差を認めなかったが、性別、高血圧、糖尿病、CETP-1337C アリルを有するものが CAD 群で有意に多かった。
2. CETP-1337 C>T 多型の遺伝子型で脂質値に有意差は認めなかった。
3. CETP 値が低く、HL 活性が高い群では HDL-C 値がより高く CSI がより低かった。
4. 多変量解析の結果から CETP-1337 CT/TT 遺伝子型は FH の冠動脈硬化症を抑制している可能性が考えられた。

以上本研究は、CETP -1337C>T 多型が日本人 FH 患者における冠動脈硬化を抑制する可能性があること、また CETP を介した CE 転送が動脈硬化惹起性に働き、CETP 低値に関連するプロモーター多型が抗動脈硬化に働くことを示した研究であることから学位に値すると評価された。