

学位授与番号	医博甲第1473号		
学位授与年月日	平成13年3月31日		
氏名	川 尻 剛 照		
学位論文題目	Effect of common methy lenetetrahy drofolate reductase gene mutation on coronary artery disease in familial hypercholesterolemia (家族性高コレステロール血症の冠動脈硬化症発症に対するメチルテトラヒドロ葉酸還元酵素の普遍的遺伝子変異の影響)		
論文審査委員	主 査	教 授	小 林 健 一
	副 査	教 授	中 尾 眞 二
		教 授	渡 邊 剛

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

高ホモシステイン血症は動脈硬化性疾患の危険因子であることが様々な臨床研究で明らかにされ、注目されている。1995年、血漿ホモシステインの代謝酵素の一つであるメチルテトラヒドロ葉酸還元酵素 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) の普遍的遺伝子変異 (C677T、alanine[A]が変異し valine[V]) のホモ接合体 VV が血漿ホモシステイン高値と関係することが明らかとされた。世界的に多くの臨床研究が精力的に行われたが、MTHFR 遺伝子変異が動脈硬化性疾患、特に冠動脈硬化症の遺伝的危険因子であるか否かは明らかにはされなかった。家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia, FH) は低比重リポ蛋白受容体の遺伝子異常により発症する常染色体優性遺伝性疾患で、早発性冠動脈硬化症を特徴とする。男性 FH ヘテロ接合体は 20 代以後、年齢とともに CAD 発症の危険性が高まるが、80 代まで冠動脈硬化症を発症しない症例まで、その発症年齢には個人差が大きい。本研究では日本人男性 FH ヘテロ接合体患者連続 199 例を対象とし、冠動脈硬化症の発症年齢と MTHFR 遺伝子型をはじめ古典的危険因子との関係を調べ、以下の結果を得た。(1) 遺伝子型 VV および対立遺伝子 V は冠動脈硬化症を有する FH 群で有意に高頻度である。(2) MTHFR 遺伝子型 VV (平均発症年齢 43 歳)、AV (51 歳)、AA (50 歳) の順で冠動脈硬化症を若年発症する。(3) 遺伝子型 VV は他の遺伝子型に比し血漿ホモシステイン値は有意に高値である (AA;  $10 \pm 4.6$ 、AV;  $11 \pm 3.5$ 、VV;  $21 \pm 11$  nmol/ml)。(4) 多重回帰分析において MTHFR 遺伝子型 VV が唯一、冠動脈硬化症の発症年齢と相関した (F 値 = 16、 $R^2$  値 = 0.254)。

本研究は高コレステロール血症に合併する同遺伝子変異は冠動脈硬化症の重要な危険因子であることを明らかとし、男性 FH 患者に対して MTHFR 遺伝子型の決定と血漿ホモシステイン値の測定は、その冠動脈硬化症発症を予測する手段として臨床的に有効であることを明らかとした。また MTHFR 遺伝子型 VV を合併する FH 患者に対して葉酸等によるホモシステイン低下療法はその冠動脈硬化症発症を遅らせる可能性があることが示された。本研究は FH の冠動脈硬化症の発症予測および治療における MTHFR 遺伝子変異の意義を明らかにし、今後の FH の研究および臨床に大きく貢献する業績であると評価された。