

学位授与番号	医博甲第1110号
学位授与年月日	平成6年3月25日
氏名	八木邦公
学位論文題目	ホモ接合体性家族性高コレステロール血症における低比重リポ蛋白受容体遺伝子変異に関する研究
論文審査委員	主査 教授 竹田 亮 祐 副査 教授 小林 健 一 教授 松田 保

内容の要旨および審査の結果の要旨

低比重リポ蛋白受容体 (low density lipoprotein receptor, LDL-R) 遺伝子は第19番染色体短腕近位部 (p13.1-13.3) に存在し、全長45キロ塩基対 (Kbp) で17イントロン18エクソンからなり、5.3 KbpのmRNAをコードする。家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia, FH) は LDL-Rの異常によって起り腱黄色腫等特徴的臨床所見を呈し、早発性冠動脈硬化症のため虚血性心疾患を高率に発症する疾患である。特にホモ接合体性FH症例は、平均26歳で虚血性心疾患で死亡する。従ってホモ接合体性FHを遺伝子診断により早期診断し早期治療することは虚血性心疾患の予防のため重要である。著者はホモ接合体性FH症例19家系21例につきLDL-R遺伝子の検討を行った。(研究方法) 対象者の末梢白血球より分離した高分子DNAを用いて、ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction, PCR) を行いDNA断片を増幅させ、PCR-本鎖構成体多型 (PCR-single strand conformational polymorphism, PCR-SSCP) 法にて異常構成体を検出し、各異常構成体に対して直接塩基配列決定法 (direct sequencing) を行い変異の確定を行なった。その結果次の如き成績を得た。(研究成績) (1) LDL-R遺伝子の第6エクソンの点変異と第14エクソンの点変異の2つを確定しそれぞれ発端者の出身地よりFH Tsuruga, FH Kanazawa-2と命名した。(2) FH TsurugaではLDL-RのアポB結合領域であるエクソン6の塩基配列にGACからTACへの変化が生じアスパラギン酸からチロシンへとアミノ酸変異が起こる新しいタイプの変異であり、比較的新しく起きた変異と推定された。(3) FH Kanazawa-2はLDL-RのEGF前駆体相同領域のエクソン14にCCGからCTGへの変化が生じプロリンからロイシンへのアミノ酸変異が起こるタイプでFH Gujeratと同型であるがハプロタイプは異なり新変異と考えられた。FH Kanazawa-2はFH全体の約3%の成因を説明する、またその臨床像はHDL-Cの低値の傾向にありそれが臨床的重症度に関与しているものと推測された。以上本論文はこれまでに確定されたFH5変異と共に北陸のFHの約16%の成因を説明しうる新知見をもたらした。日本人FH遺伝子変異の多様性を示唆した点、FH研究に大きく貢献した労作と評価される。