

氏名	やす の たかはし あき こ 保野(高橋)明子
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医博第2724号
学位授与の日付	平成16年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Leptin receptor polymorphism is associated with serum lipid levels and impairment of cholesterol lowering effect by simvastatin in Japanese men. (日本人男性におけるレプチン受容体遺伝子多型と血清脂質との相関および、シンバスタチンによるコレステロール減少効果との相関)
論文調査委員	(主査) 教授 横出正之 教授 清野 裕 教授 中尾一和

### 論文内容の要旨

高脂血症の多くは遺伝的素因と環境因子の相互作用により発症し、その病態には脂質代謝を規定する種々の感受性遺伝子の関与が想定される。近年、種々の高脂血症感受性遺伝子の1塩基多型(single nucleotide polymorphisms: SNP)の解析が高脂血症の病態評価や治療方針の決定に寄与する可能性が示唆されている。

脂肪細胞由来ホルモン、レプチンは主に視床下部に発現する受容体(Ob-R)に作用し、摂食抑制とエネルギー消費の亢進をもたらす。動物実験では、レプチンが体重減少効果とは独立してコレステロール代謝異常を改善することが示されているが、ヒトの脂質代謝調節におけるレプチンの臨床的意義は明らかではない。

申請者らはヒトOb-R遺伝子コーディング領域に7種のSNPを同定し、それらが体重とは連関しないことを明らかにした。最近、Ob-R遺伝子多型Arg223Gln, A3057G(Pro1019Pro)と耐糖能障害、レプチンの結合能との関連性が報告された。本研究では、Ob-R遺伝子のコレステロール血症感受性遺伝子としての意義を検討する目的で、検診男性201名において、Ob-R遺伝子Arg223Gln, A3057G多型と代謝パラメーター(Body Mass Index(BMI)、空腹時血糖、血清脂質、レプチン)との関連を検討した。さらに、高コレステロール血症患者78名にシンバスタチン5mgを3ヶ月間投与し、治療効果におけるArg223Gln多型の意義を検討した。

Arg223Gln多型の分布は、Arg/Arg群154例(77%)、Arg/Gln群39例(19%)、Gln/Gln群8例(4%)であった。Arg/Arg群における血清総コレステロール(TC)値(平均値±標準誤差)は、213±3(mg/dl)であり、Arg/Gln群196±6(mg/dl)に比較して有意に上昇していた( $P=0.008$ )。また、Arg/Arg群(213±3mg/dl)はGln/Gln群(184±5mg/dl)と比較しても有意に上昇していた( $P=0.025$ )。また、Arg/Arg群におけるLDL-コレステロール(LDL-C)値は、127±3(mg/dl)であり、Arg/Gln群(112±6mg/dl)に比較して有意に上昇していた( $P=0.011$ )。一方、A3057G多型と種々の代謝パラメーターの間にはいずれも有意な連関を認めなかった。Arg223Gln多型と高コレステロール血症患者におけるシンバスタチン投与の血清TC低下との関連を検討すると、血清TC低下量はArg/Arg群(56例)で62±4(mg/dl)であり、Arg/Gln群(1例)を加えたArg/Gln+Gln/Gln群(22例)における低下量79±6(mg/dl)に比較して有意に低下していた( $P=0.04$ )。

本研究により、レプチン受容体Arg223Gln多型において、Arg/Arg保有者の血清総コレステロール、LDL-コレステロール値は、Arg/Gln保有者やGln/Gln保有者において比較して有意に上昇していることが明らかとなった。更に、Arg/Arg保有者は、Arg/Gln, Gln/Gln保有者群に比較してシンバスタチンによる血清総コレステロール低下作用が明らかに減弱していた。以上より、高コレステロール血症の疾患感受性遺伝子としてのOb-R遺伝子の意義が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、レプチン受容体遺伝子の高コレステロール血症感受性遺伝子としての意義を明らかにする目的で、検診男性においてレプチン受容体遺伝子多型 arginine223glutamine と adenine3057guanine すなわち proline1019proline の silent 多型を同定し、遺伝子多型における Body Mass Index, 空腹時血糖, 血清脂質, レプチン値を比較した。さらに、高コレステロール血症患者に HMG-CoA 還元酵素阻害剤, simvastation を投与し, arginine223glutamine 多型の血清脂質改善効果における影響を比較した。

arginine223glutamine 多型において, arginine homo 保有者は arginine hetero 保有者, glutamine homo 保有者に比較して血清総コレステロール値の有意な上昇を認めた。また, arginine homo 保有者は, arginine hetero 保有者に比較して, LDL-コレステロール値の有意な上昇と, HDL-C コレステロール値の有意な低下を認めた。その他の代謝パラメーターには有意差を認めなかった。

一方, adenine3057guanine 多型と代謝パラメーターの比較では有意差を認めなかった。

更に, 高コレステロール血症患者の arginine223glutamine 多型における検討により, arginine homo 保有者は glutamine carrier 群と比較して simvastatin による血清コレステロール改善効果が明らかに減弱していた。

以上の研究より, 高コレステロール血症感受性遺伝子としてのレプチン受容体遺伝子の臨床的意義が示唆され, レプチン受容体遺伝子の多型解析が高コレステロール血症の病態や治療効果の評価に寄与することが期待される。

したがって, 本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお, 本学位授与者は, 平成16年2月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け, 合格と認められたものである。