

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 野 尻 剛 史

本研究は、マトリックス・メタロプロテアーゼ-1 および-3 の遺伝子多型に着目し、本邦における心筋梗塞罹患感受性について患者対照相関研究を行ったものである。マトリックス・メタロプロテアーゼは、動脈硬化病変においてプラークの破綻と関係することが近年指摘されている遺伝子であり、下記の結果を得ている。

1. 164 人の心筋梗塞の既往を有する群と 335 人の心血管病の既往のない群の比較を行った結果、マトリックス・メタロプロテアーゼ-3 (MMP-3) プロモーターの 5A/6A 多型の 5A allele が心筋梗塞の罹患と有意に相関することが示された。この相関は、冠動脈危険因子とは独立したものであった。この傾向を確認するため、他施設より 302 人の別の心筋梗塞群を recruit し、同様の結果を確認した。
2. マトリックス・メタロプロテアーゼ-1 プロモーターの 1G/2G 多型 (MMP-1) と心筋梗塞の間に有為な相関は認められなかった。
3. MMP-1 1G/2G 多型と MMP-3 5A/6A 多型の間には、強い連鎖不平衡が認められた (連鎖不平衡係数 >0.80)。MMP-1 と MMP-3 は第 11 番染色体上で極めて近傍に存在するため、この連鎖不平衡は妥当であると考えられた。
4. 上記の連鎖不平衡を利用してハプロタイプ解析を行ったところ、5A-1G ハ

プロタイプと心筋梗塞罹患の間に、有意な相関が認められた。

以上、本論文は動脈硬化病変のプラークの破綻に関係するマトリックス・メタロプロテアーゼ (MMPs) の遺伝子多型に着目し、MMP-3 5A/6A 多型の 5A allele が心筋梗塞の罹患と相関すること、MMP-3 5A/6A 多型と MMP-1 1G/2G 多型の間に強い連鎖不平衡が認められること、5A-1G ハプロタイプが心筋梗塞罹患と相関することを示している。特に、これらの遺伝子多型について心筋梗塞罹患との相関についてハプロタイプ解析を行い、其の有用性を示したことは、本邦のみならず世界的にも初めての報告である。本研究は、5A-1G ハプロタイプが心筋梗塞罹患を予想するための臨床的に有用な遺伝子マーカーとなることを示した臨床的価値の高い論文であり、学位の授与に値するものと考えられる。