

審査の結果の要旨

氏名 王 国琴

本研究は平滑筋分化・発生及び脂肪分化において重要な役割を演じているとされる転写因子 (Mrf-2/ARID5B) と、ヒトでの動脈硬化と糖尿病の発症との関連性を明らかにすることを目的とした。Mrf-2 遺伝子配列から全長をカバーするように 17 個の SNP(Single nucleotide polymorphism)を選択し、研究の前半では、これらの Mrf-2/ARID5B 遺伝子多型と冠動脈疾患発症の関連を解析し、後半では同一の遺伝子多型と糖尿病発症の関連を解析し、下記の事項を明らかにした。

(前半) 先ず、Mrf-2/ARID5B 遺伝子多型と冠動脈疾患発症の関連を 475 人の冠動脈疾患の患者群と 310 人の対象群を用いて解析している。

1. Mrf-2 遺伝子配列の第 2 イントロンから、第 3 イントロンにかけての、4 つの SNP が冠動脈疾患の発症に関与することが示された。アリル頻度でみた場合、SNP4 (G/C 多型) では健常者において G アリルが冠動脈疾患患者より高頻度であり、遺伝子型で見た場合も GG の保有は有意に動脈硬化の発症に対して保護的に作用することが認められた ($P=0.0002$)。SNP6 について、アリル頻度の分布では健常群に G アリル有意に患者群より高く (38.5% vs 33.7%, $P=0.0411$)、genotype は健常群では GG/AG+AA というモデルが冠動脈疾患の発症とも強い関連性が認められた ($P=0.0058$)。また、この 4 つの SNP s は完全に連鎖し、同一のハプロタイプブロック内に存在すると考えられた。ハプロタイプ解析を最尤法にて実施したところ、G-C-G-A(SNP4-5-6-7)というハプロタイプが動脈硬化性疾患に関連することも合わせて示された ($P=0.04$)。
2. 対象群 (健常者) 310 名について、上記の 4 つの SNP と動脈硬化の古典的危険因子との関連を解析したところ、SNP と肥満及び糖尿病発症とが関連することが示された。
3. ロジスティック分析により、古典的冠危険因子 (BMI、DM を含める) の交絡因子を補正し解析したところ、SNP と冠動脈疾患との関連が認められた。さらに、糖尿病、肥満以外の冠危険因子 (性別・年齢・喫煙・高脂血症・高血圧) の影響を補正した場合でも、SNP と冠動脈発症の間に強い関連が示された。したがって、Mrf-2 遺伝子多型は、性別・年齢・喫煙・高脂血症・高血圧といった冠危険因子と独立して冠動脈疾患の発症に関与していることが示された。
4. 糖尿病の影響を排除するために、冠動脈群及びその対照群の中で糖尿病に罹患し

(後半) 次に、Mrf-2 遺伝子多型と糖尿病との関連性を確認するため、Mrf-2/ARID5B SNP と糖尿病発症の関連を 500 人の糖尿病患者と 500 人の対照群を用いて解析した。

5. 冠動脈疾患と同様に、同じ Mrf-2 の SNP 及びそのハプロタイプが糖尿病の発症にも強く関連していることが示された。
6. 糖尿病発症に関連する液性因子について検討を加え、Mrf2 の SNP と血中アディポネクチン濃度とが、有意に関連することが示された。アディポサイトカインのひとつであるアディポネクチンは抗糖尿病作用、抗肥満作用を有し、この血中濃度と糖尿病リスクは逆相関することがよく知られている。またアディポネクチンは動脈硬化に直接関与している報告もあり、その点から、Mrf-2 の遺伝子多型は、アディポネクチンの発現量や濃度を介して、糖尿病や動脈硬化の発症に寄与している可能性が示唆された。
7. Mrf-2 は α と β という二つのアイソフォームが報告されており、5'端のエクソン 1 からエクソン 4 までは β アイソフォーム特異的であり、 α アイソフォームはイントロン 4 に存在するごく短い特異的なエクソンから始まり、exon5 より 3'端まで、両者はエクソンを共有している。本研究で疾患に関連した 4 つの SNP を含むハプロタイプ内のエクソンに遺伝子多型は見いだせず、ブロック内のイントロンの未知の遺伝子多型のいずれかが Mrf-2 の遺伝子発現の差異に影響している可能性が考えられる。このハプロタイプブロックは、 α アイソフォームに対してプロモーター領域に存在しており、 β アイソフォームに対しては第 2 または第 3 イントロンに存在し、両アイソフォームの発現調節に関与している可能性が示唆される。

以上、本論文は Mrf-2 の SNP およびその組み合わせからなるハプロタイプがヒトの冠動脈疾患及び糖尿病の発症に関連していることを、臨床データではじめて示している。また冠動脈疾患との関連は、一部は糖尿病を介しており、また一部は古典的冠危険因子とは独立した未知の要因が寄与していることも示された。Mrf-2 遺伝子は、細胞実験や動物実験で脂肪分化や血管平滑筋分化に影響することが知られているが、本論文で臨床的にも多面的に動脈硬化に影響を与えていることが示唆された。今後、Mrf-2 転写因子の研究は、動脈硬化研究に新しい分野を開く可能性を持っていると考えられ、本論文は学位の授与に値するものと考えられる。