

# DNA多型を用いた若年性虚血性心疾患の発症防止に関する研究：I．日本人心筋梗塞患者におけるアポリポ蛋白AI-CIII遺伝子領域のRFLPs

浜口秀夫（筑波大人類遺伝）

## 【研究目的】

高コレステロール血症や低 $\alpha$ リポ蛋白血症は、虚血性心疾患の主要な危険因子の一つである。高コレステロール血症や低 $\alpha$ リポ蛋白血症には、発症に遺伝素因が強く関与しているケースが少なからず存在し、集団中の頻度も高い。このような人達は、虚血性心疾患に罹患する危険率が高いので、その遺伝素因の有無の診断法を確立し、予防対策を講じる必要がある。現在、欧米白人を中心に、血清リポ蛋白代謝に関与している遺伝子の個体間変異と、虚血性心疾患、高コレステロール血症、及び低 $\alpha$ リポ蛋白血症との関連が盛んに研究されていて、LDLレセプター遺伝子、アポリポ蛋白（アポ）AI-C III遺伝子群、アポB遺伝子等で重要な成果が得られつつある。しかし、遺伝子の個体間変異の特徴やその疾患との関連については、人種間で異なっている場合が多いので、日本人については、遺伝素因の診断法を独自に開発する必要がある。

本研究の目的は、血清リポ蛋白代謝に関与している遺伝子の異常によって起きる虚血性心疾患の素因の診断法を開発することである。今年度は、心筋梗塞とアポAI-C III遺伝子群のDNA多型（RFLPs）との関連について報告する。

## 【研究方法】

糖尿病を合併していない心筋梗塞患者69名と健常者83名から採血し、血球のDNAを抽出後、Southernハイブリダイゼーション法とアポA-I遺伝子クローンを用いて、アポA I-C III遺伝子群のSst-I RFLPとMsp-I RFLPを分析した(1)。患者群は土浦協同病院と筑波メディカルセンターの心筋梗塞患者（男59名、女10名：平均年齢 $59 \pm 10$ ）であり、健常者群は筑波大学教職員・学生（平均年齢 $32 \pm 12$ ）であった。Sst-I RFLPとMsp-I RFLPによって同定される特定のハプロタイプの頻度を患者群と健常者群で比較した。

〔結果〕

図1に、アポI-C III遺伝子領域の Sst-I, Msp-I 制限地図と多型部位, 及び対立遺伝子を示す。日本人では、アポ A I-C III 遺伝子領域の Sst-I 対立遺伝子 S 1, S 2, Msp-I 対立遺伝子 M 1, M 2 のいずれも頻度が高く, しかも, Sst-I 対立遺伝子と Msp-I 対立遺伝子間に強い連鎖不平衡が存在するので, ハプロタイプが有用な遺伝マーカーとなる(1)。表1に示しているように, ハプロタイプ S 1-M 2 の保有者 (S 1 M 1 / S 1 M 2, S 2 M 2 / S 1 M 2) の頻度は, 心筋硬塞患者群では 24.6% であり, 健常者群の 11.0% に比べて有意に増加していた ( $\chi^2=4.90$ ,  $P=0.05$ )。同時に, ハプロタイプ S 1-M 2 の頻度も心筋硬塞患者群では, 健常者群に比べて増加していた (0.123 vs 0.055;  $\chi^2=4.3$ ,  $P<0.05$ ) (図1)。

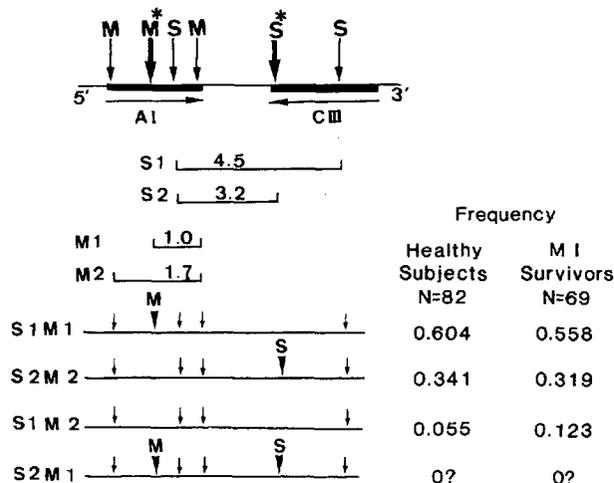


図1 アポAI-CIII遺伝子領域の Sst-I, Msp-I 制限地図  
Sst-I で認識される多型部位は S\* 又は S 矢尻印, Msp-I で認識される多型部位は M\* 又は M 矢尻印で示している。対立遺伝子 S 1, S 2, M 1, M 2 及び 4 つのハプロタイプとその頻度も示している。

表1 心筋硬塞患者と健常者におけるアポA I-C III 遺伝子領域 Sst-I, Msp-I 遺伝子型

遺伝子型	心筋硬塞患者 N (%)	健常者 N (%)
<u>S</u> 1 <u>M</u> 1 / <u>S</u> 1 <u>M</u> 1	20	32
<u>S</u> 1 <u>M</u> 2 / <u>S</u> 2 <u>M</u> 2	29	30
<u>S</u> 2 <u>M</u> 2 / <u>S</u> 2 <u>M</u> 2	3	11
<u>S</u> 1 <u>M</u> 1 / <u>S</u> 1 <u>M</u> 2	8	5
<u>S</u> 2 <u>M</u> 2 / <u>S</u> 1 <u>M</u> 2	9	4
計	69 (100)	82 (100)

\*  $\chi^2=4.49$ ,  $P<0.05$

### 〔考按〕

最近、多くの研究グループが、欧米の白人について、アポ A I—C III 遺伝子領域の特定の RFLPs と虚血性心疾患や、低  $\alpha$  リポタンパク血症との関連について報告し、この遺伝子領域に、動脈硬化を促進する遺伝子が存在することを示唆している。本研究でアポ A I—C III 遺伝子領域の S 1—M 2 ハプロタイプと心筋梗塞との関連が示唆されたことから、日本人にもアポ A I—C III 遺伝子領域に動脈硬化を促進する遺伝子が存在すること、日本人ではハプロタイプ S 1—M 2 がその有害遺伝子のリンケージマーカーであることが示唆された。今後サンプル数を増やしてこのことを確認するとともに、その有害遺伝子保有者の診断法を開発する必要がある。

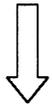
### 〔文 献〕

- 1) Onuki, M., Iwamura, Y., Humphries, S.E., Satoh, J., Hattori, N., Yamakawa, K., Yamanouchi, Y., Okafuji, T., and Hamaguchi, H. 1986. Apolipoprotein A I—C III gene polymorphisms in a Japanese Population. Jpn. J. Hum. Genet. (in press)



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



〔研究目的〕

高コレステロール血症や低リポ蛋白血症は、虚血性心疾患の主要な危険因子の一つである。高コレステロール血症や低リポ蛋白血症には、発症に遺伝素因が強く関与しているケースが少なからず存在し、集団中の頻度も高い。このような人達は、虚血性心疾患に罹患する危険率が高いので、その遺伝素因の有無の診断法を確立し、予防対策を講じる必要がある。現在、欧米白人を中心に、血清リポ蛋白代謝に関与している遺伝子の個体間変異と、虚血性心疾患、高コレステロール血症、及び低リポ蛋白血症との関連が盛んに研究されていて、LDLレセプター遺伝子、アポリポ蛋白(アポ)AI - CIII 遺伝子群、アポB遺伝子等で重要な成果が得られつつある。しかし、遺伝子の個体間変異の特徴やその疾患との関連については、人種間で異なっている場合が多いので、日本人については、遺伝素因の診断法を独自に開発する必要がある、

本研究の目的は、血清リポ蛋白代謝に関与している遺伝子の異常によって起きる虚血性心疾患の素因の診断法を開発することである。今年度は、心筋硬塞とアポ AI-CIII 遺伝子群の DNA 多型(RFLPs)との関連について報告する。