

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 田村 高志

論 文 題 目

Significant association of *urokinase plasminogen activator*  
Pro141Leu with serum lipid profiles in a Japanese population

(日本人の一集団におけるウロキナーゼ型プラスミノゲン  
アクチベーター多型 Pro141Leu と血清脂質特性との有意な関連)

論文審査担当者

主 査 委 員

名古屋大学教授

加藤 昌志



委 員

名古屋大学教授

石井 晃



委 員

名古屋大学教授

青山 温子



指導教授

名古屋大学教授

濱嶋 信之



## 論文審査の結果の要旨

脂質異常症を引き起こす原因は、生活習慣だけでなく、遺伝的要因が重要であると考えられている。又、ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター(uPA)は、その特異な受容体(uPAR)と結合することにより細胞内コレステロールの生合成を促進する。しかし、*uPA* 遺伝子多型が実際のヒト血清脂質濃度に影響を及ぼしているかどうか検討した研究はまだない。

そこで、本研究では、日本多施設共同コーホート研究(J-MICC Study)の一地区である大幸研究の参加者 5,152 名において、一アミノ酸置換を引き起こす *uPA* 遺伝子多型 *PLAU* Pro141Leu を測定し、本遺伝子多型がヒト血清脂質濃度に影響を与えているかどうか検討を行った。

本研究の新知見と意義を要約すると以下のとおりである。

1. 脂質異常症に対する交絡要因として性・年齢・飲酒および喫煙習慣・脂質降下剤の服用・BMI を調整した結果、遺伝子型間の LDL-C 平均値は有意に異なり、マイナーアレル *Leu* を有する群で高い傾向にあった。
2. 日本動脈硬化学会が定める基準値を血清脂質濃度のカットオフ値に設定し、各血清脂質濃度の高値のオッズ比を求めた結果、TC 高値、non-HDL-C 高値のオッズ比は *ProPro* に対してマイナーアレル *Leu* を有する群でそれぞれ、1.11 (95% 信頼区間: 1.01-1.23), 1.16 (1.03-1.30) となり有意に高かった。
3. 大規模集団において潜在的な交絡要因を調整した本解析は、*PLAU* Pro141Leu がヒト血清脂質濃度に影響を与える SNP の一つである事を示唆した。
4. 本遺伝子多型に対する分子生物学的アプローチが求められる。
5. *PLAU* のみならず *PLAUR* (*uPAR* 遺伝子多型)を考慮した遺伝子間相互作用の検討および他集団での再現性の証明が求められる。

本研究は、脂質異常症の発症において大きな役割を果たすと考えられている遺伝的要因の一つを解明し、重要な知見を提供した。

本研究は、疫学・予防医学分野において、脂質異常症の予防に向けた生活習慣の改善を促すための研究成果の一つになりうる。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	田村 高志
試験担当者	主査	加藤 昌志	石井 晃	青山 渥子
	指導教授	瀧嶋 信之		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ヒトにおけるuPAの生理的役割と展望について</li> <li>2. uPA遺伝子多型PLAU Pro141Leuが与えるuPA分子への影響</li> <li>3. PLAU Pro141Leuが脂質異常症に関わるメカニズムについて</li> <li>4. PLAU Pro141Leuに関わる今後の研究展開について</li> <li>5. 疫学・予防医学分野における本研究の意義について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、予防医学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				