

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 河 宮 俊 樹

論 文 題 目

Association of genetic variants with myocardial infarction
in Japanese individuals with or without metabolic syndrome

(日本人メタボリックシンドローム患者あるいは非メタボリックシンド
ローム患者での遺伝子多型と心筋梗塞の関連)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

柳 岡 晋 治 

名古屋大学教授

委員

若 井 建 志 

名古屋大学教授

委員

有 馬 寛 

名古屋大学教授

指導教授

室 原 豊 明 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、4424名の日本人、メタボリックシンドローム (MetS)患者 1918名および非 MetS 患者 2056名における、心筋梗塞と遺伝子多型の関連を検討した。両群で心筋梗塞例と対照について背景因子、遺伝子型、アリル頻度を比較検討し、結果、日本人 MetS 患者における *LAPAP1* と *NCOR2*、および日本人非 MetS 患者における *TFF1* は、心筋梗塞の感受性遺伝子である可能性が示唆された。また、MetS の有無で心筋梗塞の感受性遺伝子が異なったことから、日本人において MetS の有無は、心筋梗塞の遺伝的リスクを評価する上で重要な因子であることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. MetS 患者では、肥満・内臓脂肪の蓄積という単一のストリームからアディポネクチンの減少や TNF α の増加をきたし、その結果としてインスリン抵抗性が生じるものと考えられる。対して非 MetS 患者におけるインスリン抵抗性は、加齢、運動不足や筋肉量低下によるグリコーゲン代謝・保持力の低下、慢性炎症、抗インスリンホルモンの異常などの表現型として、内臓脂肪の蓄積を介さない様々なメカニズムで出現する。冠動脈疾患の発症にインスリン抵抗性が関わっていることは広く知られており、その発生メカニズムの違いが今回 MI への遺伝因子の関与に影響を与え、両群で異なる結果が得られた可能性がある。
2. 今回の研究では、先行論文で示された SNP マイクロアレイを用いた脳梗塞のゲノムワイド関連解析でアリル頻度の P 値が 1.0×10^{-7} 未満かつ既知の遺伝子関連の 150 遺伝子多型を、両群の MI 患者と対照間で遺伝子型、アリル頻度についてカイ二乗検定を行い、遺伝子型の P 値が 0.01 未満、かつアリル頻度の P 値が False discovery rate が 0.05 未満のものに、多変量ロジスティック回帰分析を行った。
3. まず、今回特定した感受性遺伝子について、遺伝子発現や蛋白機能について検討は行っておらず、詳細なメカニズムは不明である。*LAPAP1* の引用論文でもメカニズムの検討は行っていないが、推論として T アリルが防御因子として働いていることから、同アリルが LRPAP1 の機能を強化する方向のメカニズム (LRP との親和性や、非分解性など) が推定される。*NCOR2* では同様に G アリルが危険因子として働いていることから、*NCOR2* の機能低下および *PPARG* の発現を低下させるメカニズムが推測される。*TFF1* に関しては未だ動脈硬化性疾患との関連の報告はなく心筋梗塞発症に関するメカニズムは不明である。本研究は、MetS 患者および非 MetS 患者の心筋梗塞と遺伝子多型との関連について重要な知見を提供した。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	河宮俊樹
試験担当者	主査		押原 牙治	若井 建志
	指導教授		室原 豊明	有馬 寛

(試験の結果の要旨)

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。

1. MetS患者、非MetS患者におけるインスリン抵抗性の果たす役割について
2. 今回検討した候補遺伝子多型の選択について
3. 各感受性遺伝子多型による心筋梗塞発症のメカニズムについて

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、循環器内科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。

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	河宮俊樹
学 力 審 査 担 当 者	主 査		伊日芳治	若井達志
	指導教授		室原豊明	有馬寛

(学力審査の結果の要旨)

名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。