

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Structure of the human acyl-CoA:cholesterol acyltransferase-2 (ACAT-2) gene and its relation to dyslipidemia

(ヒト ACAT-2 遺伝子の構造解析及びその変異と脂質異常の関連)

氏 名 勝連 啓介 (勝連)

した。次にエクソンを含むサブクローンを得
るために、ACAT-2 cDNA の断片を用いて dot blot
hybridization でスクリーニングし、単離したクロー
ンをシークエンスして、塩基配列を決定し
た。
【方法 - 患者解析】高脂血症 91 名、正脂血症
96 名を対象として、PCR-RFLP (restriction fragment length
polymorphism) 法を用いて、ACAT-2 遺伝子変異と
血清脂質・アポ蛋白レベルとの関連を検討し
た。
【結果】ヒト ACAT-2 遺伝子の coding region は全長
21 kb の genomic DNA 上に 15 個のエクソンを含んで
いた。その塩基配列は報告されている ACAT-2
cDNA と完全に一致し、各々のエクソン - イン
ترون境界はスプライス部位のコンセンサス
領域と一致した。変異解析では E14G、T254I、
IVS7-35G→A の 3 つの変異を発見した。E14G と
IVS7-35G→A では、血清脂質・アポ蛋白濃度との
関連は見出せなかったが、T254I ヘテロでは、
高脂血症群及び正脂血症群とも野生型に比べ

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 論文博	第 号	氏名	勝連啓介
論文審査委員		平成13年12月5日		
		主査教授	武藤良弘	印
		副査教授	荻谷研一	印
		副査教授	陣野吉廣	印

(論文題目)

Structure of the human acyl-CoA:cholesterol acyltransferase-2
(ACAT-2) gene and its relation to dyslipidemia

(論文審査結果の要旨)

上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、
学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。

1, 研究の背景と目的

ACAT(acyl-CoA:cholesterol acyltransferase)はfree cholesterolをエステル化する酵素である。ACAT-1とACAT-2の2つのアイソザイムが存在し、ACAT-1はほとんどの組織に発現しているが、ACAT-2はマウス、サルでは主に肝臓、小腸に発現している。私たちは、ACAT-2遺伝子の異常が血中リポ蛋白の動態に影響を与え、脂質異常症の一因になると推測した。この仮説を検証するために、ACAT-2遺伝子構造の解明と変異検出を行い、脂質異常症との関連を検討した。

2, 研究内容

【方法-遺伝子構造解析】 ACAT-2 cDNA 特異的なプライマーを用いた PCR (polymerase chain reaction)法でヒト PAC genomic library をスクリーニングした。単離した PAC クロームは BamHI で消化し、プラスミドベクターにサブクローニングした。次にエクソンを含むサブクローンを得るために、ACAT-2 cDNA の断片を用いて dot blot hybridization を行い、単離したクローンをシーケンスして、塩基配列を決定した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。

【方法-患者解析】高脂血症 91 名、正脂血症 96 名を対象として、PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism)法を用いて、ACAT-2 遺伝子変異と血清脂質・アポ蛋白レベルとの関連を検討した。

【結果】ヒト ACAT-2 遺伝子の coding region は全長 21 kb の genomic DNA 上に 15 個のエクソンを含んでいた。変異解析では E14G、T254I、IVS7 -35G→A の 3 つの変異を発見した。T254I ヘテロでは、野生型に比べ血清アポ C-3 濃度が高値を示した。またトリグリセリド(TG)濃度には有意差はなかった。

【考察】ACAT アイソザイムの組織分布について、最近、ヒト肝細胞では ACAT-1 が発現していると報告されたことと今回の私達のデータから、ヒト肝臓における VLDL 合成は ACAT-1 が、腸管におけるカイロミクロンの合成は ACAT-2 がそれぞれ関与していると考えられた。

3. 研究成果の意義と学術水準

この研究は、独自にヒト ACAT-2 遺伝子構造を解明し、初めて患者解析を可能にして、高脂血症患者の血中アポリポ蛋白の動態を、TG rich lipoprotein の合成の面から説明しようとしたものである。今後、リポ蛋白異常症の発症機序を解明していく上で、今回の成果はその基礎と成るべく有意義なものと考えられ、高く評価されるものである。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。