

氏 名 三瀬 真悟
学 位 の 種 類 博士（医学）
学 位 記 番 号 甲第373号
学位授与年月日 平成24年3月21日
審 査 委 員 主査 教授 浦野 健
副査 教授 北垣 一
副査 教授 田邊 一明

論文審査の結果の要旨

血管の恒常性維持において、コラーゲンやプロテオグリカンなどから構成される細胞外マトリックス（extracellular matrix、以下ECM）は重要な役割を演じている。動脈硬化巣におけるECMの再構築には、システインプロテアーゼであるカテプシンが関与することが知られている。シスタチンCは髄液中に存在する細胞外システインプロテアーゼの主要な阻害タンパク質である。申請者らは、当院脳ドック受診者を対象として、シスタチンCの三つの遺伝子多型と頭蓋内動脈硬化を反映する大脳白質病変との関連を詳細に検討し、

- 1) シスタチンCの発現および動態に影響する可能性のある三つの遺伝子多型-82G/C、+4A/Cおよび+148G/Aを遺伝子制限断片長多型により解析した結果、三つの遺伝子多型は連鎖不平衡にあり、主要なハプロタイプとして-82G/+4A/+148Gおよび-82C/+4C/+148Aの二つが確認された。MRIにより大脳白質病変群と判定した群では、ハプロタイプが-82C/+4C/+148Aである頻度が有意に高かった。
- 2) 高血圧、腎機能障害とともに、ハプロタイプ-82C/+4C/+148Aが大脳白質病変に対して独立して影響する因子であること。
- 3) 血漿シスタチンC濃度に対して、腎機能障害とともに、ハプロタイプ-82C/+4C/+148Aが血漿シスタチンC濃度を下げる独立した因子であること。
- 4) +148Aアレルは分泌シグナル配列をコードする位置に存在し、主要アレルではアラニンに、+148Aアレルではスレオニンとなる。同多型の影響を細胞レベルにおいて検討したところ、+148Aアレルでは細胞内にシスタチンCが蓄積し、細胞外への分泌量が減少すること。

以上を明らかにした。新たな大脳白質障害の進展機序の一端を明らかにしたばかりではなく、予防医学の観点からも重要な研究である。