

杏林医学会 第8回例会

医学部生化学教室
永松 信哉

平成26年6月18日、杏林医学会第8回例会として、基礎医学研究棟3階会議室において、本学医学部生化学教室教授後藤田貴也先生による‘代謝性疾患（単一遺伝子疾患から複合遺伝子形質まで）の成因解明に向けた分子遺伝学的アプローチ’の講演を行った。

後藤田教授はまず、もっとも重篤な高トリグリセリド（TG）血症を呈する稀な常染色体劣性遺伝疾患である家族性リポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症を題材として、遺伝子のクローニングや変異の解析を通じて酵素蛋白の構造・機能連関が明らかになるだけでなく、遺伝子診断や遺伝子治療が可能となることを自身の研究成果を踏まえて紹介した。ついで、同じく単一遺伝子の異常に起因する脂質異常症（原発性脂質異常症）として家族性LCAT欠損症とCETP欠損症を紹介し、抗動脈硬化治療・予防薬としてのCETP阻害薬の開発の現況を紹介した。単一遺伝子疾患として最後にビタミンE転送蛋白質（ α -TTP）欠損症の自験例を報告し、欠損ホモ患者はビタミンE欠乏により脊髄小脳失調症状を呈し、ヘテロ接合体では血中ビタミンE濃度が25%低下することを示した。さらに α -TTPがビタミンEと細胞膜のリン脂質（PIP2）を交換輸送するという最新のトピックスを紹介した。

引き続き後藤田教授は、糖尿病や脂質異常症、高血圧や肥満症などの多くのcommonな生活習慣病が複数の原因遺伝子（疾患感受性遺伝子）に環境要因が作用して発症するいわゆる複合遺伝形質（complex trait）であることに言及し、その分子遺伝学的解析法として交配集団における量的形質遺伝子座（QTL）解析法とヒト集団に

おけるゲノムワイド関連解析（GWAS）法の原理を紹介した。とくに、近年の大規模なGWASとそのメタ解析によりcomplex traitに関連する多くの遺伝子座が明らかにされた一方、その多くはオッズ比（OR）が1.1~1.3程度のeffect sizeにとどまり、より頻度は低いが疾患寄与度の高い変異・多型の検索が全ゲノムシーケンスを通じて進められている現況を概説した。

最後に後藤田教授は、メタボリックシンドローム（Mets）の動物モデルである高血圧自然発症ラット（SHR）を用いたQTL解析により演者らが同定した2つの新規遺伝子に関する知見を紹介した。一つはKynurenine aminotransferase-1（Kat-1）遺伝子であり、その機能低下・欠損がラットやマウスにおいて血圧上昇、交感神経活動亢進、耐糖能異常などの原因となり、生体内（とくに中枢神経系）におけるKat-1の活性亢進とそれによるキヌレン酸の増加がMets抑制的に働く可能性を示唆した。また、内臓脂肪蓄積関連遺伝子として同定したSolute carrier familyに属するSlc22a18に関して、脂肪細胞や肝細胞においてその発現がTG蓄積を著明に促進することを示し、この内因性リガンド不明の輸送担体であるSlc22a18の機能を抑制できれば肥満や脂肪肝の新規治療法となる可能性を示し、今後のtranslational researchの方向性を提示した。

後藤田教授は本年4月に東京大学大学院医学系研究科臨床分子疫学講座より本学に着任されたばかりであり、本講演会には学生を含む約40名あまりの参加者と活発な議論を得て、盛会裏に幕を閉じた。