

論 文 内 容 要 旨

題目 APOB codon 4311 polymorphism is associated with hepatitis C virus infection through altered lipid metabolism

(APOB コドン 4311 遺伝子多型は脂質代謝を変化させることにより C 型肝炎ウイルスの感染性に関与する)

著者 Rie Harada, Masako Kimura, Yasushi Sato, Tetsuya Taniguchi, Takahiro Tanaka, Hironori Tanaka, Naoki Muguruma, Hirohiko Shinomiya, Hirohito Honda, Issei Imoto, Masahiro Sogabe, Toshiya Okahisa, Tetsuji Takayama

平成 30 年 1 月 30 日発行 BMC Gastroenterology 第 18 巻第 1 号
24 ページに発表済

内容要旨

C 型肝炎ウイルス (HCV) は Apolipoprotein B (APOB) や Apolipoprotein E (APOE) を含むリポ蛋白質と複合体を形成して血液中に存在する。HCV の肝細胞内への侵入には、アポリポ蛋白質や low density lipoprotein receptor (LDLR)、scavenger receptor (SR-BI) などの肝細胞表面マーカーが深く関与し、これらの遺伝子多型 (single-nucleotide polymorphism: SNPs) が HCV 感染の持続性や肝の繊維化に関与することが報告されている。しかし、これらの遺伝子の SNPs によりどのように脂質代謝が変化し、HCV 感染に関与するのかは不明である。そこで本研究では、これらの脂質関連遺伝子の SNPs と脂質代謝及び HCV 感染の関連を調べ、HCV 感染におけるこれらの SNPs と脂質代謝の変化を検討した。

まず初めに HCV RNA 陽性者 158 例と HCV 非感染者 220 例を対象に HCV の肝細胞への侵入や脂質代謝に関与する 5 つの遺伝子 (APOA1, APOB, SR-B1, LDLR 及び APOE) における 22 個の SNP を PCR-Luminex 法により解析し、比較検討した。その結果、HCV 陽性群と陰性群の間で APOA1, SR-B1, LDLR, APOE の 17 個の SNPs には差を認めなかった。しかし、APOB 遺伝子 codon4311 SNP は両群間で偏りを有する傾向が認められた ($P=0.051$)。さらに、HCV 陽性群では陰性群に比べて codon4311 SNP のマイナーアレルの genotype AA が genotype AG+GG よりも有意に高頻度に認められた ($P=0.016$)。また、codon4311 SNP と連鎖不平衡にある APOB

codon 2712 SNP も同様に有意差(P=0.031)が認められた。次いで、血清脂質とアポリポ蛋白質を測定したところ、Codon4311 SNP の genotype AA 群では血清 low density lipoprotein cholesterol(LDL-C)値が AG+GG 群に比べて有意に低く(P=0.032)、血清 triglycerides(TG)値は有意に高かった(P=0.0007)。HCV 陽性群と陰性群の間で血清脂質、アポリポ蛋白質値に有意差は認めなかった。

APOB 遺伝子 codon4311 SNP は LDLR との結合性に関与することから、genotype AA 群ではそれらの親和性が変わることにより LDL-C 及び APOB と複合体を形成した HCV は LDLR を介して肝細胞内へ容易に取り込まれ、HCV 感染を来しやすいことが示唆された。以上のように、APOB 遺伝子 codon4311 SNP は脂質代謝の変化を介して HCV 感染に関与することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1373 号	氏名	原田 利枝
審査委員	主査 島田 光生 副査 佐田 政隆 副査 片桐 豊雅		

題目 APOB codon 4311 polymorphism is associated with hepatitis C virus infection through altered lipid metabolism

(APOB コドン 4311 遺伝子多型は脂質代謝を変化させることにより C 型肝炎ウイルスの感染性に関与する)

著者 Rie Harada, Masako Kimura, Yasushi Sato, Tatsuya Taniguchi, Tetsu Tomonari, Takahiro Tanaka, Hironori Tanaka, Naoki Muguruma, Hirohiko, Shinomiya, Hirohito Honda, Issei Imoto, Masahiro Sogabe, Toshiya Okahisa, Tetsuji Takayama

平成 30 年 1 月 30 日発行 BMC Gastroenterology 第 18 巻第 1 号 24 ページに発表済
(主任教授 高山 哲治)

要旨 C 型肝炎ウイルス (HCV) はアポリポ蛋白質と複合体を形成することから、肝細胞内への侵入にはアポリポ蛋白質や low density lipoprotein receptor (LDLR) などの肝細胞表面受容体に関与している。これらの脂質関連遺伝子には遺伝子多型 (single-nucleotide polymorphism: SNPs) が存在するが、これらの SNPs と脂質代謝及び HCV 感染との関係は不明である。そこで本研究では、これらの脂質関連遺伝子の SNPs と脂質代謝の変化及び HCV 感染性との関連を検討した。

HCV 陽性者 158 例と陰性者 220 例を対象に APOA1, APOB, SR-B1,

LDLR 及び APOE 遺伝子の 22 個の SNPs を PCR-Luminex 法により解析するとともに、血清脂質を測定し両群で比較検討した。

得られた結果は以下のごとくである。

- 1) HCV 陽性群と陰性群の間で APOA1, SR-B1, LDLR, APOE 遺伝子の 20 個の SNPs には差を認めなかった。
- 2) APOB 遺伝子の codon4311 SNP は両群間に偏りを有する傾向が認められた。また、HCV 陽性群では陰性群に比べて codon4311 SNP のマイナーアレル genotype AA が genotype AG+GG よりも有意に高頻度に認められた。また、codon4311 SNP と連鎖不平衡にある APOB codon 2712 SNP も同様に有意差が認められた。
- 3) Codon4311 SNP の genotype AA 群では AG+GG 群に比べて、血清 LDL cholesterol (LDL-C) 値が有意に低く、血清 triglycerides 値は有意に高かった。
- 4) HCV 陽性群と陰性群の間で血清脂質、アポリポ蛋白質値に有意差を認めなかった。

以上の結果より、APOB は LDLR のリガンドの一つであることから、APOB codon 4311 SNP の genotype AA 群では、LDLR との親和性が高まることにより、APOB と結合した LDL-C や HCV が容易に肝細胞内に取り込まれることが示唆された。本研究成果は、HCV 感染と脂質代謝異常の研究に寄与するところが大きく、学位授与に値すると考えた。