

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	循環病態科学領域 氏名 工藤 奈津美	循環病態内科学教育研究分野
指導教授氏名	富田 泰史	
論文審査担当者	主 査 藤井 穂高 副 査 村上 学 副 査 大門 眞	
(論文題目) Mutational analysis of $\beta$ -arrestin in Japanese patients with coronary spastic angina (日本人冠攣縮性狭心症患者における $\beta$ アレスチン遺伝子変異の解析)		
(論文審査の要旨) <p>冠攣縮性狭心症 (CSA) は、冠動脈の器質的狭窄を伴わない狭心症発作を引き起こすほか、心筋梗塞や心室性不整脈といった致死的心疾患の原因となり得る。臨床現場で CSA は重要な疾患であるが、その発症機序の要因については不明の点が多い。</p> <p>本論文では、日本人 CSA 患者における <math>\beta</math> アレスチン遺伝子の多型の有無を検討し、<math>\beta</math> アレスチンの配列多型が CSA の成因として関与し得るかを検討した。多型の有無は、<math>\beta</math> アレスチン 1 と <math>\beta</math> アレスチン 2 のアミノ酸コード領域を直接シーケンス法により解析した。<math>\beta</math> アレスチン 1 遺伝子解析では、エクソン 5 領域 176 番目でヘテロ接合型の一塩基多型 (SNP) (C→T) を認めた。この SNP は CSA 患者 20 例のうち 2 例で検出され、5 例の対照群からは検出されなかった。続いて 50 例の CSA 患者と 50 例の対照群を対象とした関連解析では、CSA 患者 50 例のうち 11 例 (22%)、対照群 50 例のうち 8 例 (16%) で同様の SNP が検出されたが、二群間において SNP の出現率に差は認められなかった (<math>p = 0.44</math>)。この SNP は SNP (rs877711) として既に知られており、アミノ酸置換を伴わなかった (His111His)。</p> <p><math>\beta</math> アレスチン 2 遺伝子解析では、エクソン 11 領域 61 番目の SNP (C→T) を認めた。この SNP は CSA 患者 20 例中 13 例でホモ接合型、7 例でヘテロ接合型であった。対照群 5 例はすべてホモ接合型であった。この SNP もまた SNP (rs1045280) として既に知られており、アミノ酸置換を伴わなかった (Ser280Ser)。こうした解析から、日本人 CSA 患者で <math>\beta</math> アレスチン 1 および <math>\beta</math> アレスチン 2 の多型が関与している証拠は見出されず、<math>\beta</math> アレスチンの一次構造は日本人における CSA の成因に必ずしも関与しない可能性が示唆された。</p> <p>日本人 CSA 患者で <math>\beta</math> アレスチン 1 遺伝子および <math>\beta</math> アレスチン 2 遺伝子のコーディング領域の多型が CSA の病態発現の要因の一つであるかどうかを調べた本論文は、今後の大規模遺伝子連鎖解析等を行う上で有用であり、学位授与に値する。</p>		
公表雑誌等名	弘前医学	