

代謝関連核内受容体遺伝子変異機能解析と肥満および脂質代謝異常

著者	野原 淳
著者別表示	Nohara Atsushi
雑誌名	平成18(2006)年度 科学研究費補助金 若手研究(B) 研究概要
巻	2005 2006
ページ	2p.
発行年	2016-04-21
URL	http://doi.org/10.24517/00061003



代謝関連核内受容体遺伝子変異機能解析と肥満および脂質代謝異常

Research Project

All

Project/Area Number

17790603

Research Category

Grant-in-Aid for Young Scientists (B)

Allocation Type

Single-year Grants

Research Field

Metabolomics

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

野原 淳 金沢大学, 医学系研究科, 助手 (50313648)

Project Period (FY)

2005 - 2006

Project Status

Completed (Fiscal Year 2006)

Budget Amount *help

¥3,400,000 (Direct Cost: ¥3,400,000)

Fiscal Year 2006: ¥1,300,000 (Direct Cost: ¥1,300,000)

Fiscal Year 2005: ¥2,100,000 (Direct Cost: ¥2,100,000)

Keywords

核内受容体 / 家族性複合型高脂血症 / 遺伝子多型 / リポ蛋白リパーゼ / 冠動脈硬化症 / 肥満 / メタボリックシンドローム / 遺伝子変異 / 脂肪肝 / コレステロール代謝

Research Abstract

核内受容体は特有のリガンド存在下に多数の遺伝子群を協調的に発現制御する転写因子で、フィブラート剤チアゾリジン剤は、それぞれ核内受容体PPARαおよびγを標的としている。PPARsに限らずRetinoid-X-receptor (RXR)とヘテロダイマーを形成して作用する核内受容体は、近年代謝に重要な多数の遺伝子の制御が示され、MetSに代表される代謝疾患治療戦略の重要な標的となっている。しかし、動物実験では明らかでもヒトでも同じとは限らない。この点で機能的遺伝子変異の同定は重要な知見を与えるものであり、また核内受容体を標的とする治療の開発には必須の情報でもある。

我々は高脂血症患者を対象としてPPARα,γ,δ,LXRα,Farnesoid-X-receptor (FXR),RXRγ遺伝子を検索、これまでに4個のミスセンス型(PPARαG395E, PPARαD140N, PPARγ2 P12A, RXRγG14S)と5'端非翻訳領域の多型1個(FXR -1g->t)を同定した。

RXRγ S14多型保持者は一般人(5%)と比較しFCHLに有意に高頻度(15%)で、TG高値およびHDL-C低値であり、冠動脈造影施行105例でcoronary stenosis indexが有意に高値であった。機能解析でRXRγS14は機能亢進型であり、リポ蛋白リパーゼプロモーター配列の転写をより強く抑制した。これらの結果よりRXRγ遺伝子はFCHLの遺伝子背景に何らかの寄与をしていると考えられた。

FXR遺伝子-1g->t多型では-1t保持者は有意にBMI高値,TC低値,拡張期血圧低値,腹部USで脂肪肝は低頻度と多彩な影響がみられた。またスタチンを投与した症例の解析では,FXR-1t保持者は-1gg保持者に比べより強くTchが低下,治療効果の予測にも重要と考えられた。

Report (2 results)

2006 Annual Research Report

2005 Annual Research Report

Research Products (12 results)

All	2007	2006	2005
All	Journal Article		

- [Journal Article] High frequency of a retinoid X receptor gamma gene variant in familial combined hyperlipidemia that associates with atherogenic dyslipidemia. **2007** ▼
- [Journal Article] Serum lipoprotein lipase mass : clinical significance of its measurement. **2007** ▼
- [Journal Article] The relationship of percent body fat by bioelectrical impedance analysis with blood pressure, and glucose and lipid parameters. **2006** ▼
- [Journal Article] The distribution of fasting and non-fasting serum triglyceride levels in Japanese population **2006** ▼
- [Journal Article] CETP (cholesteryl ester transfer protein) promoter -1337 C>T polymorphism protects against coronary atherosclerosis in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. **2006** ▼
- [Journal Article] Effects of fenofibrate therapy on plasma ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels in Japanese patients with hyperlipidemia and type 2 diabetes mellitus. **2006** ▼
- [Journal Article] RXRg Gene Variant is Associate with Lower HDL, Lower Lipoprotein Lipase, Advanced Coronary Artery Disease, and More Frequent in Familial Combined Hyperlipidemia **2005** ▼
- [Journal Article] ATP-binding cassette transporter G8 M429V polymorphism as a novel genetic marker of higher cholesterol absorption in hypercholesterolaemic Japanese subjects. **2005** ▼
- [Journal Article] Long-term course of lipoprotein lipase (LPL) deficiency due to homozygous LPL(Arita) in a patient with recurrent pancreatitis, retained glucose tolerance, and atherosclerosis **2005** ▼
- [Journal Article] Association of coronary artery ectasia with plasma insulin levels in Japanese men of heterozygous familial hypercholesterolemia with the low-density lipoprotein receptor gene mutation K790X. **2005** ▼
- [Journal Article] Relationship of lipoprotein lipase and hepatic triacylglycerol lipase activity to serum adiponectin levels in Japanese hyperlipidemic men. **2005** ▼
- [Journal Article] Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. **2005** ▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-17790603/>

Published: 2005-03-31 Modified: 2016-04-21