



Title	Significance of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene as a risk factor for myocardial infarction in Japanese
Author(s)	趙, 漪
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38996
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	趙 澹
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 7 9 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 7 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科内科系専攻
学 位 論 文 名	Significance of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene as a risk factor for myocardial infarction in Japanese (本邦人における心筋梗塞危険因子としてのアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型性に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 荻原 俊男 (副査) 教 授 岡本 光弘 教 授 奥山 明彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

アンジオテンシン変換酵素 (Angiotensin Converting Enzyme) は血圧調節や動脈硬化に関与するレニン・アンジオテンシン系の重要な酵素である。一方、心筋梗塞の危険因子としてはこれまでに高血圧、糖尿病、喫煙など多くの因子が報告されているものの遺伝的に規定された疾患感受性も重要と考えられている。近年、ヨーロッパの白人を対象とした疫学調査でアンジオテンシン変換酵素の遺伝子多型が心筋梗塞の遺伝的危険因子となることが報告され、初めて心筋梗塞発症に関する遺伝的危険因子の存在が明らかとなった。本研究では、彼らの研究とは遺伝的背景と環境因子の異なる日本人において心筋梗塞とアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型との関連を検討した。

【方法】

対象は65才以下の男性で、1990年1月から1993年3月までの間、近畿圏の3医療施設を受診した患者のうち、冠動脈造影、心電図、心筋逸脱酵素の三つの基準により診断を確定した心筋梗塞患者101名、及び虚血性心疾患の既往が無く、安静時およびマスター負荷時の心電図で異常を認めない者で、従来の冠動脈疾患危険因子（年齢、血圧値、血中総コレステロール値、肥満度）を心筋梗塞患者群と一致させた非心筋梗塞者102名を選んだ。

アンジオテンシン変換酵素遺伝子は染色体17番の長腕に位置し、イントロン16に約300bpの挿入／欠失多型 (Insertion: I / Deletion: D) が存在する。上述した203名の患者よりヘパリン採血を行い、採取した被検者末梢血白血球よりフェノール法によって高分子DNAを抽出した。イントロン16をはさむ2種類のプライマー (5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT- 3' および 5'-GATGTGGCCATCACATTTCGTCA GAT- 3') を合成し、PCR法を用いた既報の方法により、遺伝子断片を増幅した。その後、アガロース電気泳動、エチジウムブロマイド染色によってアンジオテンシン変換酵素遺伝子の挿入／欠失多型を決定した。結果の解析は χ^2 検定により行った。

【結果】

- (1) PCRにより増幅された遺伝子断片は挿入／欠失の存在により、それぞれ190bpと490bpのバンドとして検出された。遺伝子多型は挿入型のホモ (II型)、欠失型のホモ (DD型)、およびそのヘテロ (ID型) に分類された。
- (2) 心筋梗塞群、非心筋梗塞群の双方において、年齢、総コレステロール値、肥満度、収縮期血圧、拡張期血圧は、ACE遺伝子型と有意の関連を示さなかった。

(3)検討した全群の心筋梗塞患者における ACE 遺伝子の DNA 欠失のホモ接合体 (DD型: 42%) は非心筋梗塞者の DD 型頻度 (16%) より有意に高値を示した ($p<0.00005$)。さらに DD 型のものがその他の遺伝子型 (ID 型 + II 型) のものに比して心筋梗塞を発症する相対危険度をオッズ比として計算すると、3.8であった。

(4)肥満 ($BMI \geq 26\text{kg}/\text{m}^2$) 及び高コレステロール血症 ($\geq 220\text{mg}/\text{dl}$) を有さない低リスク群、及びこれらを二つ共有する高リスク群の 2 グループにおいても心筋梗塞の DD 型の頻度はコントロール群に比して有意に高値を示した。オッズ比もそれぞれ 4.3, 3.4 と高値を示した。

【総括】

(1)アンジオテンシン変換酵素遺伝子 DD 型は日本人においても、欧州白人と同様に心筋梗塞の遺伝的危険因子であると考えられた。

(2)アンジオテンシン変換酵素遺伝子 DD 型は低リスク群のみならず高リスク群においても強力な遺伝的危険因子であった。

(3)アンジオテンシン変換酵素遺伝子 DD 型の病態生理学的意義については現在検討中であるが、本遺伝子多型は心筋梗塞の発症前遺伝子診断による本症の予防治療に有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

心筋梗塞の危険因子はこれまで高血圧、高コレステロール血症、喫煙、高血糖などが報告されているが、遺伝的に決定された疾患感受性も重要である。しかしこのような遺伝的体質についてはこれまで研究されたことが無かった。一方、アンジオテンシン変換酵素は血圧調節や動脈硬化に関与するレニン・アンジオテンシン系の構成要素であるが、近年欧州白人を対象とした疫学調査で本遺伝子多型が心筋梗塞の遺伝的危険因子となることが報告された。遺伝的疾患感受性については従来から人種・民族の異なるグループ間でその意義が大きく異なることが示されており、欧州白人と本邦人では結果が異なる可能性もある。本研究は近畿圏に在住する日本人の心筋梗塞患者 101 名と非心筋梗塞者 102 名の白血球から DNA を抽出し、アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型 (第 16 イントロンに存在する挿入/欠失多型: I/D 多型) の出現頻度を検討した。その結果、日本人ではアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型の頻度は欧米白人とは大きく異なり、アンジオテンシン変換酵素遺伝子に欠失をホモに持つ (DD 型) 者の頻度は白人の頻度のほぼ半数で顕著な人種差が存在することが明らかとなった。にもかかわらず DD 型の頻度は心筋梗塞患者では有意に高値 ($P<0.00005$) で、本遺伝子多型が日本人においても独立した遺伝的危険因子であることが明らかとなった。さらに DD 型の者が心筋梗塞に罹患する相対危険度は他の遺伝子型の者に比べて 3.8 と、欧州白人に比しても高い値を示し、白人と比べ肥満や血中コレステロール値の低い日本人においては遺伝的負荷の影響が強く現れることも示唆された。

本研究は心筋梗塞の遺伝的疾患感受性の一部が人種・民族差を越えて、アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型により決定されていることを明らかにすると共に、我国の心筋梗塞の発症には欧州白人のそれに比して遺伝的背景がより強く影響する特徴があることも明らかにした。さらに本研究は心筋梗塞の分子成因解明への手掛かりとなるばかりでなく、心筋梗塞の発症前遺伝子診断への応用によって本症の予防治療にも役立つと考えられる。

これらの新知見と本研究の臨床的意義を考慮した結果、本研究は学位授与に値すると考えられる。