



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Enhanced Predictability of Myocardial Infarction in Japanese by Combined Genotype Analysis                                                      |
| Author(s)    | 神谷, 敦                                                                                                                                           |
| Citation     | 大阪大学, 1995, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/39493">https://hdl.handle.net/11094/39493</a>                                                             |
| 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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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           | かみ 神 谷 敦                                                                                                                          |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 ( 医 学 )                                                                                                                       |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 2 1 0 1 号                                                                                                                     |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 7 年 1 0 月 4 日                                                                                                                 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第2項該当                                                                                                                      |
| 学 位 論 文 名     | Enhanced Predictability of Myocardial Infarction in Japanese<br>by Combined Genotype Analysis<br>(日本人心筋梗塞における遺伝子型の組み合わせ分析による発症予測) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 荻原 俊男<br>(副査)<br>教 授 高井新一郎 教 授 松沢 佑次                                                                                  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目 的】

近年、血中アンジオテンシノーゲン濃度の高いアンジオテンシノーゲン遺伝子型と本態性高血圧症とに関連が認められ、また血中アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 活性の高いACE遺伝子型は心筋梗塞や経皮経管冠動脈形成術 (PTCA) 後の再狭窄とに関連が見い出された。一方、ACE阻害薬は降圧効果のみならず心筋梗塞の再発予防効果を持つことが知られており、レニン-アンジオテンシン系の遺伝子型が広く心血管系疾患の危険因子の一つとして注目されるようになった。本研究においては、日本人心筋梗塞とPTCA後再狭窄患者における両遺伝子の関連性につき検討し、さらに心筋梗塞の高リスク群を検索するために両遺伝子の組み合わせ分析を行った。

### 【方 法】

心筋梗塞の検討の対象は、本院を含む大阪近郊の3病院の患者で、冠動脈造影、心エコー、血中の心筋由来酵素の上昇などにより診断された心筋梗塞男性患者103名。非梗塞群は、虚血性心疾患を持たない外来患者および健常者477名より無作為抽出し、安静および負荷心電図上異常を認めず、心筋梗塞群と年齢、body mass index、血圧、総コレステロール値、糖尿病歴、喫煙歴を一致させた男性103名。PTCA後の再狭窄の検討の対象は、急性心筋梗塞発症24時間以内にPTCAに成功し、半年以内にフォローアップの冠動脈造影を施行し得た91例。このうち、PTCA直後の平均血管径より50%以上狭窄が進行した者を再狭窄群 (38例)、この条件を満たさない者を非再狭窄群 (53例) とした。両遺伝子型の検出には末梢白血球より抽出したDNAを用いた。アンジオテンシノーゲン遺伝子については、第2リクソンに存在する第235アミノ酸のメチオニンからスレオニンセの変異を mismatched primer を用いたPCR-RFLP (制限酵素断片長多型) により検出した。ACE遺伝子は、第16イントロンに存在する287塩基対 (bp) の挿入 (I) / 欠失 (D) 多型をPCRで観察した。

### 【結 果】

ポリアクリルアミド電気泳動上、アンジオテンシノーゲン遺伝子はアミノ酸置換を伴う場合制限酵素で切断され、165bpのバンド (M) と141bpのバンド (T) として検出され、遺伝子型はそれぞれMM, MT, TTの3つに分かれた。

ACE 遺伝子は電気泳動上 490bp のバンド (I) と 190bp のバンド (D) として検出され、遺伝子型はそれぞれ II, ID, DD の 3 つに分かれた。心筋梗塞の検討ではアンジオテンシノーゲン遺伝子型頻度は、TT 型 : 0.64, 非 TT 型 : 0.36 に対し、非梗塞群では TT 型 : 0.50, 非 TT 型 : 0.50 であり、心筋梗塞群で TT 型の頻度が高値であり ( $P < 0.05$ ; 相対危険度 (OR) : 1.75), ACE 遺伝子でも既に報告されているように心筋梗塞群で DD 型の頻度が多かった ( $P < 0.001$ ; OR : 4.43)。さらに、心筋梗塞における遺伝的高リスク群を検索するために両遺伝子の組み合わせ分析を行った。アンジオテンシノーゲン遺伝子の TT 型と ACE 遺伝子の DD 型を合わせ持つ者は、非梗塞群の 4 人に対し梗塞群では 25 人と有意に多く、このような両遺伝子型の組み合わせ分析を行うことによりそれぞれの遺伝子を単独で分析した時に比べて OR は 7.93 と上昇し、また TT 型と DD 型の遺伝子型を合わせ持つ者が、両方共持たない者に対する OR は 11.2 とさらに上昇した。一方、PTCA 後の再狭窄での検討では、ACE 遺伝子では既に報告されているように再狭窄群で DD 型の頻度が多かったが ( $P < 0.005$ ; OR : 4.23), アンジオテンシノーゲン遺伝子は両群で有意差を認めず、両遺伝子型の組み合わせ分析でも OR は上昇しなかった。

#### 【総括】

- 1) アンジオテンシノーゲン遺伝子の TT 型は、ACE 遺伝子の DD 型と同様、日本人心筋梗塞の遺伝的危険因子と考えられた。
- 2) 日本人心筋梗塞では、両遺伝子を組み合わせ分析することによって発症予測をさらに鋭敏にできることが示唆された。
- 3) アンジオテンシノーゲン遺伝子の TT 型は、PTCA 後の再狭窄の遺伝的危険因子ではなく、組み合わせ分析でも OR は上昇しなかった。

### 論文審査の結果の要旨

心筋梗塞はその発症に複数の遺伝子および環境因子などがからむ多因子遺伝疾患であることから、その遺伝解析は極めて困難でありその発症遺伝子座は依然として不明である。

本研究は、アンジオテンシン変換酵素遺伝子の遺伝子型である DD 型のみならず、アンジオテンシノーゲン遺伝子の遺伝子型である TT 型も心筋梗塞に関与していることを証明し、両遺伝子型を組み合わせることにより、それぞれの遺伝子を単独で分析するよりも遺伝的高リスク群の検出の有用であることを報告している。遺伝因子においても環境因子同様、幾つかのリスクが重なれば発症し易くなることを示し、心筋梗塞の発症予知、予防に貢献し臨床上有用と思われる。したがって本研究は学位の授与に値するものと考えられる。