



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Polymorphism of the Apolipoprotein E and Angiotensin-Converting Enzyme Genes in Japanese Subjects With Silent Myocardial Ischemia               |
| Author(s)    | 中田, 幸子                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 1997, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/40869">https://hdl.handle.net/11094/40869</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           | 中 田 幸 子                                                                                                                                                                                 |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医 学)                                                                                                                                                                               |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 3 4 6 5 号                                                                                                                                                                           |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 9 年 12 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     | Polymorphism of the Apolipoprotein E and Angiotensin-Converting Enzyme Genes in Japanese Subjects With Silent Myocardial Ischemia<br>(無症候性心筋虚血患者におけるアポリポ蛋白 E 及びアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型に関する研究) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 荻原 俊男<br>(副査)<br>教 授 松澤 佑次 教 授 堀 正二                                                                                                                                         |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### (目的)

虚血性心疾患は、その発症に複数の遺伝因子と環境因子が関与する多因子疾患である。これまでアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子の DD 型や、アポリポ蛋白 E (アポ E) の ε4 型などの遺伝子多型が、虚血性心疾患発症の相対危険度を増加させることが報告されてきた。しかしながら、これらの遺伝子多型と無症候性心筋虚血との関連は明らかにされていない。今回、マスター二階段試験による運動負荷により無症候性心筋虚血と考えられた症例を用いて、遺伝的危険因子との関連を検討した。

### (方法ならびに成績)

1991年から1993年までに人間ドックを受診した3920人 (男性:3103人; 女性:817人) のうち、虚血性心疾患の既往と自覚症状のない30歳から70歳の被験者全員に、マスター二階段試験による運動負荷を施行した。心房細動、右脚ブロック、左脚ブロック、陳旧性心筋梗塞、心不全、弁膜症を有する症例及び、インフォームドコンセントの得られなかった症例は除外し、心電図上、有意な ST 低下を認めた70例を無症候性心筋虚血群 (疾患群) とした。マスター二階段試験における心電図上の有意な ST 低下の基準は、J 点の少なくとも0.08秒後において0.05 mV 以上の horizontal あるいは sagging の ST 低下を認める事、あるいは0.2 mV 以上の junctional な ST 低下を認める事とした。マスター二階段試験による運動負荷を施行により負荷陰性であった被験者中より疾患群と年齢、性別を一致させた120例を対照群として用いた。また、両群被験者全員の既往歴、家族歴、嗜好歴の詳細な問診と理学的所見及び一般血液生化学検査を施行した。

疾患群、対照群全員の末梢白血球よりフェノール CIAA 法にて DNA を抽出し、ACE 遺伝子多型は第16イントロンに存在する挿入/欠失 (I/D) 多型を直接 PCR (polymerase-chain-reaction) 法により決定。アポ E 遺伝子多型は第 4 エクソンに存在する PCR 増幅後、Hha-I-制限酵素断片長多型により解析した。

両遺伝子多型の分布は Hardy-Weinberg の法則に従っていた。また、対照群における両遺伝子多型の分布は、既報告の日本人における頻度に近似した値を示した。ACE 遺伝子 (I/D) 多型の分布は両群間に有意差を認めなかったが、

アポE遺伝子多型の  $\epsilon 4$  型を持つ者は対照群に比し、疾患群で有意に高頻度に認められた ( $\chi^2=5.35$ ,  $P<0.05$ )。

アポE遺伝子多型と血中コレステロール値、中性脂肪値、HDL-コレステロール値、LDL-コレステロール値との相関は認めなかった。

無症候性心筋虚血を生じる独立危険因子について調べるため、ACE 及び、アポE遺伝子多型と虚血性心疾患の危険因子について身長、体重、安静時血圧及び空腹時の血糖値、HbA1c、血中コレステロール値、中性脂肪値、HDL-コレステロール値、LDL-コレステロール値を多変量解析を用いて解析した。多変量解析の結果、アポE/ $\epsilon 4$  は独立した無症候性心筋虚血の危険因子であることがわかった ( $\chi^2=12.8$ ,  $P<0.005$ ,  $R^2=0.051$ )。Stepwise multiple regression analysis による解析では、アポE/ $\epsilon 4$  ( $\chi^2=5.73$ ,  $P<0.05$ ,  $R^2=0.051$ ) 及び総コレステロール値 ( $\chi^2=7.04$ ,  $P<0.01$ ,  $R^2=0.051$ ) のみが無症候性心筋虚血と相関を認めた。

(総括)

マスター二階段試験でST低下を認めた症例を用いて無症候性心筋虚血の遺伝的危険因子について検討した。心筋梗塞の遺伝的危険因子であるACE遺伝子(I/D)多型については無症候性心筋虚血との相関を認めなかったが、アポE遺伝子の  $\epsilon 4$  は無症候性心筋虚血で対照群に比し有意に増加を認め、多変量解析においても相関を認めた。これらの結果よりアポE遺伝子の  $\epsilon 4$  型は無症候性心筋虚血の独立した危険因子であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

虚血性心疾患は、その発症に複数の遺伝因子と環境因子が関与する多因子疾患である。これまでアンジオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子のDD型や、アポリポ蛋白E(アポE)の  $\epsilon 4$  型などの遺伝子多型が、虚血性心疾患発症の相対危険度を増加させることが報告されてきたが、これらの遺伝子多型と無症候性心筋虚血との関連は明らかにされていない。本研究では、マスター運動負荷試験による運動負荷により無症候性心筋虚血と考えられた症例を用いて、遺伝的危険因子との関連を検討した。

その結果、アンジオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子の型とは相関を認めなかったが、多変量解析によりアポE遺伝子多型の  $\epsilon 4$  型が無症候性心筋虚血の独立した遺伝的危険因子であることが明らかとなった。アポE遺伝子多型の  $\epsilon 4$  型と血中脂質の相関は認められず、アポE遺伝子多型と血管の動脈硬化の進展との関連には他の機構が関与する可能性が考えられた。本研究は、虚血性心疾患発症前段階と考えられる無症候性心筋虚血の遺伝的危険因子を明らかにしたもので、学位の授与に値するものとする。