

Title	EFFECTS OF ALDEHYDE DEHYDROGENASE GENOTYPES ON CAROTID ATHEROSCLEROSIS
Author(s)	成田, 昌子
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45238
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	成田 (灘儀) 昌子
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 18267 号
学位授与年月日	平成 16 年 1 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	EFFECTS OF ALDEHYDE DEHYDROGENASE GENOTYPES ON CAROTID ATHEROSCLEROSIS (頸動脈硬化におけるアルデヒド脱水素酵素遺伝子多型の影響)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二 (副査) 教授 森本 兼曩 教授 荻原 俊男

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

動脈硬化性疾患の発現には人種差や個人差があり、生活習慣や遺伝的素因の影響が密接に関与すると考えられている。また、実際、アジア人では欧米人に比しその発現頻度が低いことが報告されている。アジア人と欧米人で大きく異なる遺伝的素因の一つに、アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) 遺伝子多型の違いがあり、半数近くのアジア人は ALDH2 遺伝子の点変異による不活性化によりアルコールに対して耐性がない。この ALDH2 遺伝子多型分布の差が、アジア人と欧米人における動脈硬化性疾患の頻度の差に関与している可能性が考えられる。本研究では、この関係を明らかにするため、日本人患者における頸動脈硬化病変を頸動脈エコー法により評価し、その重症度と ALDH2 遺伝子多型との間に関連があるかどうかを検討した。

〔 方 法 〕

対象は、1997年9月から1999年5月までの期間に頸動脈エコー法による動脈硬化重症度の評価をし、かつ、ALDH2 遺伝子型を決定しえた当院患者 345 例のうち、頸動脈内膜剥離術を施行した症例と大動脈炎例を除いた 304 例 (男性 161 例、女性 143 例、平均 63.6±9.5 歳) とした。

頸動脈エコーは中心周波数 7.5 MHz のリニア型プローブを用いて頸動脈硬化重症度を plaque score (PS) で評価した。PS は、頸動脈分岐部前後を 15 mm 間隔で 4 部位に区切り、それぞれの部位での 1.1 mm 以上の内膜中膜肥厚 (mm) を加算し、対側のそれを加え、その値を個人の動脈硬化度の指標としたものである。ALDH2 遺伝子型は、PCR-RFLP 法を用い、そのパターンにより対象を活性型群、不活性型ヘテロ群および不活性型ホモ群の 3 群に分類した。

既知の動脈硬化危険因子に関しては、高血圧 (血圧 140/90 mmHg 以上および投薬例)、高脂血症 (総コレステロール 220 mg/dL 以上および投薬例)、糖尿病 (HbA1c 5.8% 以上および投薬例)、喫煙について検索した。生活習慣に関する詳細なアンケートを実施し、飲酒に関してはアメリカ心臓学会の食事ガイドラインの定義に沿って、一日平均飲酒量を drink (日本酒 1 合 = 1.6 drink) で示した。また、喫煙に関しては、現在喫煙している例と、喫煙の既往の

ある例で Brinkman index (=1 日の喫煙本数×喫煙年数) 400 以上の例を喫煙群として検討した。

〔成績〕

ALDH2 遺伝子型分布は、活性型群、不活性型ヘテロ群および不活性型ホモ群が各々167例(55%)、116例(38%)、21例(7%)で、その分布はアジア人における既報と大差を認めなかった。既知の動脈硬化危険因子の合併率は各群で高値を呈したが、群間差は見られなかった。一日平均飲酒量は各群ともに低値を示したが、特に両不活性型群(ヘテロ: 0.21 ± 0.43 、ホモ: 0.01 ± 0.06 drink)において活性型群(0.60 ± 0.74 drink)に比し低値($P < 0.01$)であった。PSは、活性型群(5.6 ± 6.6)に比し不活性型ホモ群(2.2 ± 2.1)で有意に低く($P < 0.05$)、年齢と性別で補正したPSでもその関係は保たれ(5.7 vs. 2.7 , $P < 0.05$)、不活性型ヘテロ群でも低い傾向(4.5 , $P = 0.07$)を呈した。

単変量解析において、PSは、年齢($r = 0.35$, $P < 0.001$)と相関し、男性が女性に比して高値であった(6.4 ± 6.9 vs. 3.4 ± 4.2 , $P < 0.001$)。また、動脈硬化危険因子との関係では、高血圧、糖尿病、喫煙は、それぞれPS高値と関連していたが(すべて $P < 0.01$)、飲酒とは有意な関連が認められなかった($r = 0.10$, $P = N.S.$)。

さらに、多変量解析にてPSに寄与する因子を検討した。PSを既知の動脈硬化危険因子で回帰させると年齢、男性、高血圧、糖尿病、喫煙が独立してPSの高値に関連していた。説明因子にALDH2遺伝子型を加えた解析では、不活性型ホモ群がPSに対する独立した負の寄与因子となり($\beta = -0.11$, $P < 0.05$)、その他の因子はほぼ不変であった。さらに、飲酒量を説明変数に加えた検討でも、不活性型ホモ群であることはPSに対し独立した負の寄与因子であった($\beta = -0.13$, $P < 0.05$)。

〔総括〕

日本人患者における頸動脈硬化病変を評価し、その重症度とALDH2遺伝子多型との間に関連があるかどうかを検討した。アジア人に特有な不活性型群において頸動脈硬化重症度は低値を示す傾向にあり、同人種に動脈硬化性疾患が少ない事実にALDH2遺伝子多型が寄与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

動脈硬化疾患の頻度は人種により異なり、遺伝的影響が疾患発現や進展に強く関与すると考えられる。アルデヒド脱水素酵素(ALDH2)遺伝子多型は分布に人種差が報告されており、本研究ではそれが頸動脈硬化重症度と関係があるかどうかを検討した。対象は、頸動脈エコーとALDH2遺伝子型解析を施行しえた当院患者304例(平均63.6歳)。頸動脈硬化重症度はplaque score(PS)で評価し、ALDH2遺伝子型はPCR-RFLP法により決定した。ALDH2遺伝子型分布は、活性型群、不活性型ヘテロ群および不活性型ホモ群が各々55%、38%、7%であった。年齢と性別で補正したPSは、活性型群に比し不活性型ホモ群で有意に低く($P < 0.05$)、不活性型ヘテロ群でも低い傾向($P < 0.1$)を呈した。他の動脈硬化危険因子や飲酒量を説明変数に加えた検討でも、不活性型ホモ群であることは独立した負の寄与因子となった($\beta = -0.13$, $P < 0.05$)。

以上、アジア人に特有なALDH2不活性型群において頸動脈硬化重症度は低値を示す傾向にあり、同人種に動脈硬化性疾患が少ない事実にALDH2遺伝子多型が寄与している可能性を示した独創的かつ重要な研究で、学位の授与に値するものと考えられた。