



Title	Impact of atherosclerosis-related gene polymorphisms on mortality and recurrent events after myocardial infarction
Author(s)	水野, 裕八
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46375
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	みずのひろや 水 野 裕 八
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 20068 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年 3 月 24 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	Impact of atherosclerosis-related gene polymorphisms on mortality and recurrent events after myocardial infarction (動脈硬化関連遺伝子多型が心筋梗塞発症後の生命予後・心血管イベントに及ぼす影響の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堀 正二 (副査) 教 授 武田 裕 教 授 森本 兼曩

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

急性心筋梗塞は本邦における死因の第2位を占め、その頻度は年々増加している。その背景に存在する冠動脈疾患は多様な因子を基盤として発症する一連の疾患群であり、疫学研究により糖尿病・高血圧・高脂血症・喫煙などが古典的冠危険因子として確立されている。これに加え、近年のヒトゲノム計画の進展に伴い、心筋梗塞のような多因子疾患においても遺伝的リスクを同定する試みがなされ、特定の遺伝子多型が発症に関与する可能性が報告されるようになった。過去に報告された心筋梗塞関連遺伝子多型の多くは Case-control study を基にした発症リスクに関するものであるが、発症後には種々の治療介入がなされるため、予後・イベントにも同じ多型が関連するか否かは明らかではない。心筋梗塞後の予後に関して遺伝的な高リスク群を同定することができれば、その二次予防に資するものと考えられる。以上より、大阪急性冠症候群研究会 (OACIS) に登録された心筋梗塞患者を対象に冠動脈疾患関連遺伝子を解析し、予後・イベントとの関連を検討した。

〔方法〕

1998 年 4 月から 2004 年 4 月までに急性心筋梗塞を発症し、OACIS に登録された生存退院例 3788 例のうち、遺伝子解析および予後調査に同意した 1586 例を対象とした。冠動脈疾患およびその背景因子である炎症・動脈硬化・脂質および糖代謝に関連することが過去に報告された 73 遺伝子 87 多型について解析し、平均 831 日の追跡期間中における生命予後および心血管イベント (MACE: 全死亡、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血行再建術、冠動脈バイパス術) との関連を比較検討した。一次スクリーニングとして全対象から無作為に抽出された 506 例について 87 多型のタイピングを行い、イベントとの関連を χ^2 乗検定で解析した上で、 $p < 0.1$ であった多型を抽出し、これらについて全 1586 例での最終解析を行った。最終解析は Cox multivariate regression model を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

〔成績〕

一次スクリーニングの結果、87 多型のうち、hepatic lipase (C-480T)、IL-4receptor alpha (A398G)、interleukin-18 receptor antagonist (G-137C)、lymphotoxin alpha (A252G) platelet activator inhibitor-I (4G/5G)、soluble epoxide hydrolase (G860A)、transforming growth factor beta (T29C)、thrombopoietin (A5713G)、von Willebrand factor (G-1051A) の 9 多型が総死亡または MACE と関連した。1586 人を対象とした multivariate Cox Regression 解析では lymphotoxin alpha (A252G) が総死亡と関連し、AA genotype に対する G アレル保持者の総死亡リスクはそれぞれ 2.46 (95%CI : 1.24-4.86) であった。

〔総括〕

lymphotoxin alpha (TNF-beta) は TNF- α と並んで MHC class III 遺伝子上に存在し、同様の構造を有する。In vitro において単球遊走、リンパ球活性化等の機能を有することが報告されており、また自己免疫疾患・敗血症などの全身性炎症性疾患と関連する。最近、冠動脈疾患の病態における LTA の役割が注目されており、研究報告が散見される。LTA ノックアウトマウスにおいては TNF- α ノックアウトマウスに比し動脈硬化の進展が軽度であったことから、動脈硬化の進行における一連の炎症反応においても主要な役割を果たす可能性が示唆されている。さらに、LTA 遺伝子多型は機能的差異を有し、転写活性および ICAM 産生を変化させること、臨床にても症例対照研究により LTA 遺伝子の 252GG 多型の存在が心筋梗塞発症リスクを約 2 倍に増加させることがすでに報告されている。今回、多変量解析により、LTA 多型は古典的冠危険因子や梗塞の重症度とは独立した予後予測因子であることが示され、LTA の重要性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

心筋梗塞を頂とする動脈硬化性疾患は多彩な原因を基盤とする多因子性疾患である。過去の疫学調査により同定された種々の古典的冠危険因子に加え、最近では遺伝的因子の関与が注目されている。従来の遺伝的因子の探索は主に症例対照研究によってなされており、発症に関する遺伝子多型もいくつか報告されている。一方、梗塞発症後には種々の治療介入による修飾のため、これらの発症リスクがそのまま予後を規定するとは限らず、発症後の予後に関する遺伝的リスクを同定するには、梗塞発症患者のコホートをを用いた観察研究が不可欠である。

申請者は、過去に動脈硬化性疾患と何らかの関連が報告された主要な 73 遺伝子 87 多型が梗塞発症後の予後・イベントに与える影響を検討した。その結果、LTA A252G 多型が予後と関連し、G アレルの存在が予後悪化の独立した規定因子であることを明らかにした。本論文の如く、多数の症例で梗塞発症後の予後を規定する遺伝的因子を網羅的に検討した報告は希少であり、学位に値するものと認める。