

Title	Fas Promoter Region Gene Polymorphism Is Associated With Increased Risk For Myocardial Infarction
Author(s)	花咲, 博子
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49971
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

【51】

氏 名	花 咲 博 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 7 6 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 1 年 3 月 2 4 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Fas Promoter Region Gene Polymorphism Is Associated With Increased Risk For Myocardial Infarction (Fas プロモーター領域遺伝子多型は心筋梗塞のリスク増加と関係する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 楽 木 宏 実 (副査) 教 授 辻 本 賀 英 教 授 下 村 伊 一 郎

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

近年、心筋梗塞等の心血管疾患の増加は社会的問題となっている。アテローム性動脈硬化は心筋梗塞の主要危険因子であり、アテローム性動脈硬化を基点とした不安定プラークの形成は心筋梗塞の発症に密接に関与している。最近では、不安定プラークの形成には血管平滑筋細胞のアポトーシスが関与していることが報告されており、アポトーシス関連遺伝子が心筋梗塞の発症に関与することが示唆される。

Fasはtumor necrosis factor (TNF) 受容体ファミリーに属する1型膜貫通タンパクであり、Fasリガンドが結合することによって細胞にアポトーシスを誘導することで動脈硬化の進展に関与することが知られている。

Fas遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型として、-670G/Aが知られている。同多型は動脈硬化危険因子であるIFN

γがJAK-STAT系を介してFasの転写調節をする領域に存在し、IFNγ刺激によるFas遺伝子の転写がAA型を持つ単球でGG型を持つ単球より亢進していることが報告されている。一方、Fas遺伝子多型と心血管疾患の関係についての報告はほとんどないことから、我々はFas遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型(-670G/A)が心筋梗塞の発症に及ぼす影響について検討した。また同遺伝子多型と高血圧との関連についても同時に検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

大阪府立病院機構大阪府立成人病センターにおいて、冠動脈バイパス術もしくは経皮的冠動脈インターベンションを施行された心筋梗塞症例154人(男性127人、女性27人)と、年齢、性別をマッチさせた健常者症例462人について症例対照研究を行った。血液サンプルよりDNAを抽出し、TaqMan PCR法を用いて一塩基多型(SNP)解析を行った。また同多型と高血圧との関係について、尼崎地区外来通院患者集団より高血圧群330人、正常血圧群219人を用いて同様に評価した。

心筋梗塞症例群は健常者群と比較して、既知の冠危険因子である高血圧、喫煙、糖尿病、高脂血症の割合が高かった。Fas遺伝子多型間で患者背景に差を認めなかったが、心筋梗塞症例群ではコントロール群に比べてAA多型の比率が有意に高値であった(コントロール群: AA 18.0%, GA 52.0%, GG 30.1%, 心筋梗塞群: AA 29.2%, GA 48.7%, GG 22.1%, $p=0.008$)。またAアレル保有による心筋梗塞発症のオッズ比は2.62(95%CI:1.43-4.88)であった。さらに高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙の有無、年齢、性別を交絡因子として用いた多変量解析によってもAアレルは心筋梗塞発症の独立した危険因子であった。

また高血圧群と正常血圧群とで同様に評価したところ、両群間でFas遺伝子多型の割合に差を認めなかった(正常血圧群: AA 27.9%, GA 50.2%, GG 21.9%, 高血圧群: AA 23.3%, GA 47.6%, GG 29.1%, $p=0.146$)。しかしながら年齢、性別を交絡因子として用いた多変量解析では、GG型と高血圧発症とに正の相関を認めた($p=0.044$)。

〔 総括 〕

Fas遺伝子のプロモーター領域の-670G/A多型において、Aアレルは心筋梗塞発症に強い正の相関を認めることがわかった。AアレルがFasの転写を促進させるという既報と考え合わせると、血管平滑筋細胞におけるAアレルでのアポトーシスの亢進が不安定プラークの形成を介して心筋梗塞の発症を促進させることが機序として考えられた。AA多型は高血圧の発症をむしろ低下させる傾向を認めておりAアレルは従来の冠危険因子とは独立した心筋梗塞発症の新しい遺伝的危険因子となりうることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

アテローム性動脈硬化を基点とした不安定プラークの形成は心筋梗塞の発症に密接に関与している。不安定プラークの形成にはアポトーシスが関与していることが報告されており、アポトーシス関連遺伝子が心筋梗塞の発症に関わることが示唆される。TNF受容体ファミリーに属するFasは細胞にアポトーシスを誘導することで動脈硬化の進展に関与することが報告されている。

本研究では、Fas遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型(-670G/A)が心筋梗塞と既知の冠危険因子の一つである高血圧の発症に及ぼす影響について検討した。

その結果、心筋梗塞症例群ではAA多型の比率が有意に高値であった。またAアレル保有による心筋梗塞発症のオッズ比は2.62であり、さらに冠危険因子を交絡因子とした多変量解析でAアレルは心筋梗塞発症の独立した危険因子であった。一方、AA多型は高血圧発症に関しては減少させるという結果であった。

本研究はアポトーシス関連遺伝子の遺伝子多型と心筋梗塞発症との関連を明らかにした初めての報告であり学位の授与に値すると思われる。