



Title	Cyclo-Oxygenase-2-765G>C Promoter Variants Are Associated with Lower Carotid Plaque Echogenicity in Japanese
Author(s)	古門, 成隆
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54135
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

【19】	
氏 名	古 門 成 隆
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学 位 記 番 号	第 23346 号
学位授与年月日	平成21年9月25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	Cyclo-Oxygenase-2-765G > C Promoter Variants Are Associated with Lower Carotid Plaque Echogenicity in Japanese (COX-2の遺伝子多型-765G>Cは、日本人における頸動脈粥腫の超音波輝度低下と関連している)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 佐古田三郎 (副査) 教授 吉峰 俊樹 教授 楽木 宏実

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

頸動脈超音波検査は、動脈硬化の非侵襲的評価法として広く普及している。同検査では動脈硬化の進行度のみならずブラークの質的診断も試みられている。中でも超音波輝度の低い頸動脈粥腫は、脂質成分に富み、粥腫内出血や多数の炎症細胞が集積した不安定なブラークを反映しており、将来の脳梗塞発症の独立した危険因子である事が報告されている。

Cyclo-Oxygenase-2 (COX-2) は頸動脈粥腫の炎症に関わる重要な酵素の一つと考えられ、COX-2 由来のプロスタグランдин E2 が、マトリックスマタロプロテアーゼ (MMPs) を活性化してアーローム粥腫を不安定化させることが報告されている。2004年、Cipolloneらは COX-2 の遺伝子多型のうち、プロモーター領域にある -765G>C の変異が、頸動脈ブラーク内の COX-2 の発現

量を低下させ、変異を有する群では、心筋梗塞ならびに脳卒中の発症リスクが低くなることを報告した。しかし、一方で複数の大規模臨床介入試験において、COX-2選択的阻害薬の投与が、心筋梗塞や脳卒中のリスクを2-3倍高めることが報告され、また血管内皮に存在するCOX-2の下流産物であるプロスタサイクリン(PGI2)には抗動脈硬化作用や抗血小板凝集作用があることが知られている。このようにアテローム血栓症発症、プラーク不安定化におけるCOX-2の果たす役割については未だ不明な点が多い。本研究では、まずCOX-2の遺伝子多型と頸動脈粥腫の超音波輝度との関連を検討すること、ついでCOX-2の遺伝子多型と血管内皮機能や血管内皮由来のPGI2の产生、ならびに血清の炎症マーカーとの関連を検討し、COX-2遺伝子多型のアテロームプラーク不安定化への関与について明らかにすることを目的とした。

[方 法]

2001年10月から2006年4月までの期間に、当科外来に心血管イベント再発予防もしくは動脈硬化危険因子管理を目的に通院中の患者のうち、頸動脈超音波検査を施行した症例を対象とした。頸動脈超音波検査で内中膜複合体厚(IMT)が1.1mm以上の粥腫を認めた561名の患者のうち、悪性腫瘍の既往例、慢性炎症性疾患の既往例、頸動脈粥腫の石灰化が著明で超音波輝度を測定することが困難な症例、頸動脈ステント留置術や頸動脈内膜剥離術を施行している症例を除いた469例を対象とした。全症例で動脈硬化危険因子として、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、スタチン製剤の内服、心血管疾患の既往の有無を調査した。頸動脈粥腫の超音波輝度はIntegrated Backscatter法を用いて半定量的に評価した。COX-2遺伝子の変異については、血液から精製したgenomic DNAを用い、遺伝子を増幅したPCR産物に制限酵素断片長多型(RFLP)を用いて、臨床情報を知らされていない2名の検者が遺伝子多型の診断を行った。また変異アレルを有する症例のうち、同意が得られた25例と、動脈硬化危険因子をマッチさせた野生型アレルを有する25例について、内皮機能障害を反映する血流依存性血管拡張反応(%FMD)、およびPGI2の代謝産物である尿中の6-keto PGF₁α、血清炎症マーカーである高感度CRPおよびインターロイキン6(IL-6)濃度について測定した。統計処理は、患者背景の比較にはカイ二乗検定ならびにピアソン相関係数を用い、IBS indexの遺伝子多型間の比較には重回帰分析を用いた。また%FMDと尿中6-keto PGF₁αの比較にはウィルコクソン符号順位検定を用いた。

[成 績]

遺伝子型の内訳は、-765GG:-765GC:-765CCがそれぞれ、425例:44例:0例で、変異アレルの頻度は、これまでの日本人における報告とほぼ同様であった。動脈硬化危険因子の患者背景については、野生型と変異型で有意な差はなかった。頸動脈粥腫の超音波輝度は、変異型(n=44, 9.4%)において、野生型に比し有意に超音波輝度(IVS index)が低かった。(野生型:変異型 49.6±16.6: 43.3±16.9, p=0.017) この関係は、既知の動脈硬化危険因子やスタチン内服、Max plaque厚で補正しても保たれていた(p=0.027)。また野生型と変異型それぞれ25例ずつの比較では、%FMDおよび尿中クレアチニン値で補正した尿中6-keto PGF₁α (pg/mg·Cre)は、変異型で有意に低下していたが(野生型:変異型 %FMD 9.6±5.1: 5.9±4.4, p=0.01, 尿中6-keto PGF₁α 205±120: 163±118, p=0.03)、血清炎症マーカーについては高感度CRP、IL-6のいずれも二群間で有意な差は認められなかった。

[総 括]

COX-2-765G>Cの遺伝子多型は、日本人において頸動脈粥腫輝度の低下と関連していた。粥腫内のマクロファージ由来のCOX-2の変異が、MMPsの活性を低下させ、粥腫を安定化させる可能性が指摘されていたが、本研究では、COX-2の変異が血管内皮のCOX-2の発現を低下させ、血管内皮由来のPGI2低値や血管内皮機能の低下をもたらすことで、頸動脈粥腫の不安定化に関与している可能性を示した。

論文審査の結果の要旨

超音波輝度の低い頸動脈粥腫は不安定で、独立した脳梗塞の危険因子であり、粥腫の不安定化に炎症が深く関与していることがこれまでの研究で示されている。COX-2は頸動脈粥腫の炎症に関わる重要な酵素の一つで、粥腫内のマクロファージに発現するCOX-2はマトリックスマクロプロテアーゼを活性化し、粥腫の不安定化をもたらすとされるが、一方で血管内皮に発現するCOX-2からはプロスタサイクリン(PGI2)が产生され、PGI2は抗動脈硬化作用をもつと考えられている。COX-2の遺伝子多型のうち、プロモーター領域にある-765G>Cの変異が、COX-2の発現量を低下させることが近年報告された。我々はこのCOX-2の遺伝子多型が、頸動脈粥腫の超音波輝度低下と関連を有するか、また血清の炎症マーカーや血管内皮機能と関連を有するか検討した。

頸動脈超音波検査により、粥腫が認められた469名の外来患者を対象とした。粥腫の超音波輝度はIntegrated Backscatter法を用いて、最大粥腫のエコー輝度を半定量的に測定した。COX-2遺伝子の変異については、遺伝子のPCR産物にRFLPを用いてtypingを行った。またアレルを有する変異型25症例と、動脈硬化危険因子をマッチさせた野生型25症例について、血清炎症マーカーである高感度CRPとインターロイキン-6、内皮機能障害を反映する血流依存性血管拡張反応(%FMD)、および血管内皮で産生されるPGI2の代謝産物である尿中6-keto PGF₁αを測定した。

頸動脈粥腫の超音波輝度は、-765Cアレルを有する変異型群(n=44, 9.4%)において、野生型群に比し有意に超音波輝度が低かった(p=0.017)。この関係は、既知の動脈硬化危険因子やMax Plaque厚で補正しても保たれていた(p=0.027)。また全身の血清炎症マーカーは野生型群と変異型群とで有意差はなかったが、FMDおよび尿中6-keto PGF₁αは、変異型群で有意に低下していた。この遺伝子多型が血管内皮のCOX-2の発現を低下させ、血管内皮由来のPGI2低値や血管内皮機能の低下をもたらすことが、頸動脈粥腫の超音波輝度低値に寄与している可能性が考えられる。

本研究では、動脈硬化が進行した日本人において、初めてCOX-2の-765G>C遺伝子多型が頸動脈粥腫の超音波輝度および内皮機能低下に関連することを示した点で有意義であり、学位に値すると考える。