

Title	Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease : A cohort study of hypertensive patients
Author(s)	加藤, のぞみ
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58175
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	かとうのぞみ
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第24387号
学位授与年月日	平成23年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: A cohort study of hypertensive patients (RA系遺伝子多型の心血管病発症に対する遺伝的負荷—高血圧患者を対象としたコホート研究)
論文審査委員	(主査) 教授 栗木 宏実 (副査) 教授 磯 博康 教授 小室 一成

論文内容の要旨

[目的] 我々は以前よりレニン・アンジオテンシン(RA)系の遺伝的負荷が高血圧や脳・心血管疾患と関連があることを報告してきた。RA系遺伝子多型(アンジオテンシノーゲン遺伝子多型 M235T 以下 AGT 多型, アンジオテンシン変換酵素の遺伝子多型 以下 ACE I/D 多型, アンジオテンシン II タイプ 1 受容体の遺伝子多型 A1166C 以下 AT1R 多型)と脳・心血管障害発症における関係において様々な報告がされている。しかしそのほとんどが横断研究であり、前向きコホート研究の報告はほとんどみられない。2005年に発表された GENHAT study (ALLHAT のサブ解析。心血管障害に対する高リスクを有した高血圧患者を対象とした遺伝子多型と心血管障害発症と検討した大規模臨床コホート研究)では、ACE I/D 多型は心血管疾患のリスクファクターにはならないとの報告があるが、我々日本人と人種が異なり ACEI/D のアレル頻度が異なるため、日本人高血圧集団における前向きコホート研究における関連は明らかではない。そこで本研究では日本人高血圧患者を対象に前向きコホート研究を用いて RA 系遺伝子多型と脳・心血管障害発症に及ぼす影響について検討した。

[方法] NOAH study (NON invasive Atherosclerotic evaluation in Hypertension study) (本態性高血圧患者を対象とし既存の様々な非侵襲的動脈硬化検査を用いた動脈硬化度と心血管イベント予後との関連を検討した臨床研究)にエントリーされ、3つの遺伝子多型 (AGT 多型・ACE I/D 多型・AT1R 多型) が DNA を Taqman-PCR 法および電気泳動法にてタイピング可能であった本態性高血圧患者 515 人 (男性:女性=293:222、平均年齢=61.3±11.8 歳) を対象とした。採取したで同定した。患者背景を ANOVA にて、イベント発

症率を Kaplan-Meier 解析 (Logrank test) にて、多変量解析をコックス比例ハザードモデルにて解析した。エントリー期間を 1998 年 1 月から 2004 年 6 月とし、平均追跡期間は 90.6±30.2 カ月であった。来院時の面接及び質問紙法等により生死の確認、脳卒中および心血管疾患 (CVD; 虚血性心疾患・心不全) の発症等の調査を毎年行い、詳細はカルテにて確認した。本研究は当院倫理委員会で承認されすべての患者より書面による同意を得ている。

[成績] 追跡期間中、脳卒中=53・心血管疾患=41・死亡=46 が認められた。遺伝子多型頻度は (AGT: MM/MT/TT=354/141/20, ACE: II/ID/DD=207/244/64, AT1R: AA/AC/CC=438/70/7) であった。

脳・心血管障害発症複合一次エンドポイントに対する Kaplan-Meier 解析で ACE I/D 多型の DD 型のみリスクとなった ($P<0.0001$: Logrank test)。また、心血管障害発症に対する Kaplan-Meier 解析では AGT 多型の TT 型は心血管障害発症のリスクファクターである ($P=0.0105$: Logrank test)。ACE I/D 多型の DD 型は特に心血管障害発症の有意なリスクとなった ($P<0.0001$: Logrank test) が、全死亡及び脳卒中発症に対しては有意差を認められなかった。ACE の脳心血管疾患発症率は II10.6%、ID16.4%、DD42.2% である。年齢・性別・喫煙・血圧・糖尿病・脂質異常症・PWV を交絡因子としたコックス比例ハザードモデルでも ACEI/D 多型 DD 型 ($P<0.0001$) が独立した危険因子として採択された。また、降圧薬服用の有無や ACE 阻害薬・ARB の使用の有無などを交絡因子として追加しても ACE 遺伝子多型 DD 型は有意な危険因子として採択された。また左室肥大、脳梗塞の既往、心筋梗塞の既往を交絡因子として追加しても ACE 多型 DD 型は有意な危険因子として採択された。さらに年齢別解析では Kaplan-Meier 解析およびコックス比例ハザードモデルにて 65 歳未満において脳心血管障害発症、特に心血管障害発症のリスク比はより高かった。

[総括] 日本人高血圧患者を対象とした前向きコホート研究の結果、ACE I/D 遺伝子多型の DD 多型が脳心血管障害とくに心血管障害の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

RA系遺伝子多型(AGT M235T多型・ACE I/D多型・AT1 A1166C多型)が心血管障害発症リスクとなりうるかを515名の本態性高血圧症患者を対象とし7.55±2.52年間フォローをしたコホート研究で検証した。脳卒中・心血管障害発症複合一次エンドポイントに対する Kaplan-Meier 解析で ACE I/D 多型の DD 型のみリスクとなり ($P<0.0001$)、特に CVD 発症の有意なリスクとなったが、脳卒中発症に対しては有意差は認められなかった。様々な交絡因子としたコックス比例ハザードモデルでも ACEI/D 多型 DD 型 ($P<0.0001$) が独立した危険因子として選択された。また、ACE 阻害薬・ARB の使用の有無など降圧薬内服を交絡因子として追加しても ACE 遺伝子多型 DD 型は独立した危険因子として採択された。さらに年齢別解析でも 65 歳未満において CVD および脳卒中のリスク比はより高かった。ACE I/D 遺伝子多型の DD 多型は本態性高血圧症患者において脳心血管障害特に心血管障害の遺伝的危険因子となりうることが示唆された。学位に値するものと認める。