

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目 Association of heme oxygenase-1 gene promoter polymorphism with coronary artery disease in Japanese patients

和訳 日本人におけるヘムオキシゲナーゼ-1 のプロモーター部位の遺伝子多型と冠動脈疾患

指導教官 永井良三教授

東京大学大学院医学系研究科

平成9年4月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 金田秀昭

【背景】ヘムオキシゲナーゼ (HO) はヘムをビリベルジンと一酸化炭素と鉄イオンに変換する酵素でビリベルジンはビリルビンに還元される。誘導型のHO-1は酸化ストレスに対する防御機構の一つとして知られ、ビリルビンと一酸化炭素は動脈硬化を防ぐ機構として重要であるとされている。HO-1はプロモーター部位に遺伝子多型 (GT repeat) を認める。その遺伝子多型が喫煙者の肺気腫の発症と関連し更にGT repeatの数が転写活性と関連することが報告された (Yamada, Am J Hum Genet, 2000)。即ちGT repeat数が少ない遺伝子では多いものより酸化ストレスによる転写活性が有意に高い。HO-1遺伝子の発現がプロモーター部位のGT repeatの数により影響されるなら、その遺伝子多型が酸化ストレスの関連する冠動脈疾患に関連すると考えられる。

【方法結果】冠動脈造影を行った577例に対しHO-1のプロモーター部位のGT repeat数を³²P を使用したPCR法で測定した。主要冠動脈にAHA分類で75%以上の狭窄を認めるものを冠動脈疾患とした。冠動脈疾患を持たない群を第1群、以外を第2群と定義した。GT repeat数の分布は二峰性であり、repeat数が24以下をS群、25以上をL群とした。全体の第1群、第2群間ではGT repeat数の分布に差を認めなかったが、高脂血症患者 (図1、表1) や糖尿病患者 (図2、表2) においては第2群と比較し第1群でS群が多い傾向があった。

図1 HO-1 遺伝子のプロモーター部位の GT repeat 数の分布 (高脂血症患者)

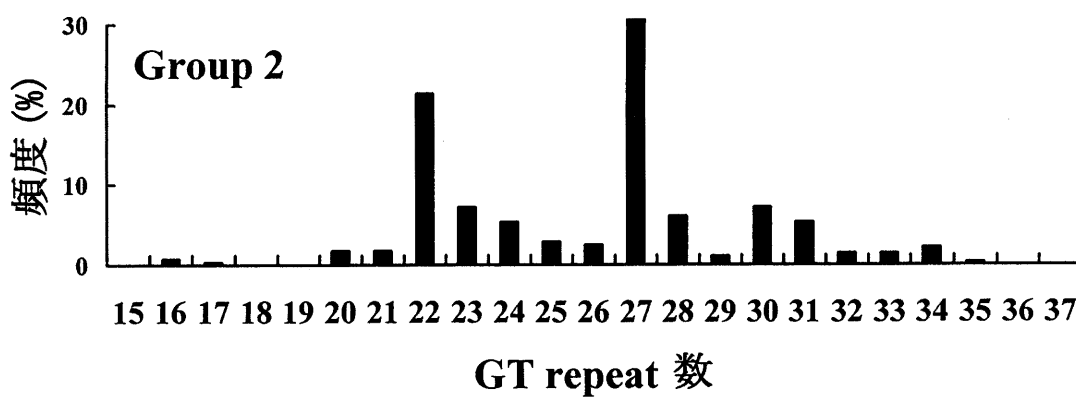
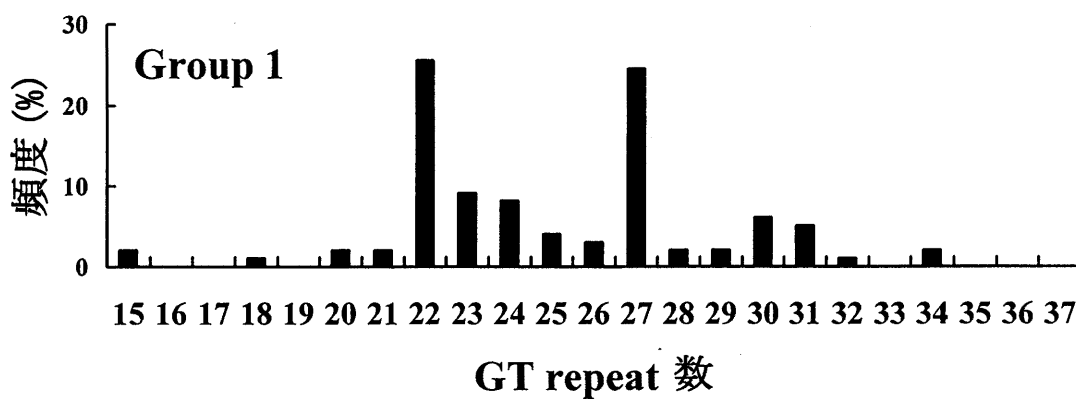


表1 高脂血症患者の遺伝子型の分布

	遺伝子型 S/S	S/L	L/L	合計
第1群	13 (27%)	23 (46%)	13 (27%)	49
第2群	19 (14%)	70 (50%)	51 (36%)	140
合計	32 (17%)	93 (49%)	64 (34%)	189

Chi-square=4.72, p=0.095

図2 HO-1 遺伝子のプロモーター部位の GT repeat 数の分布 (糖尿病患者)

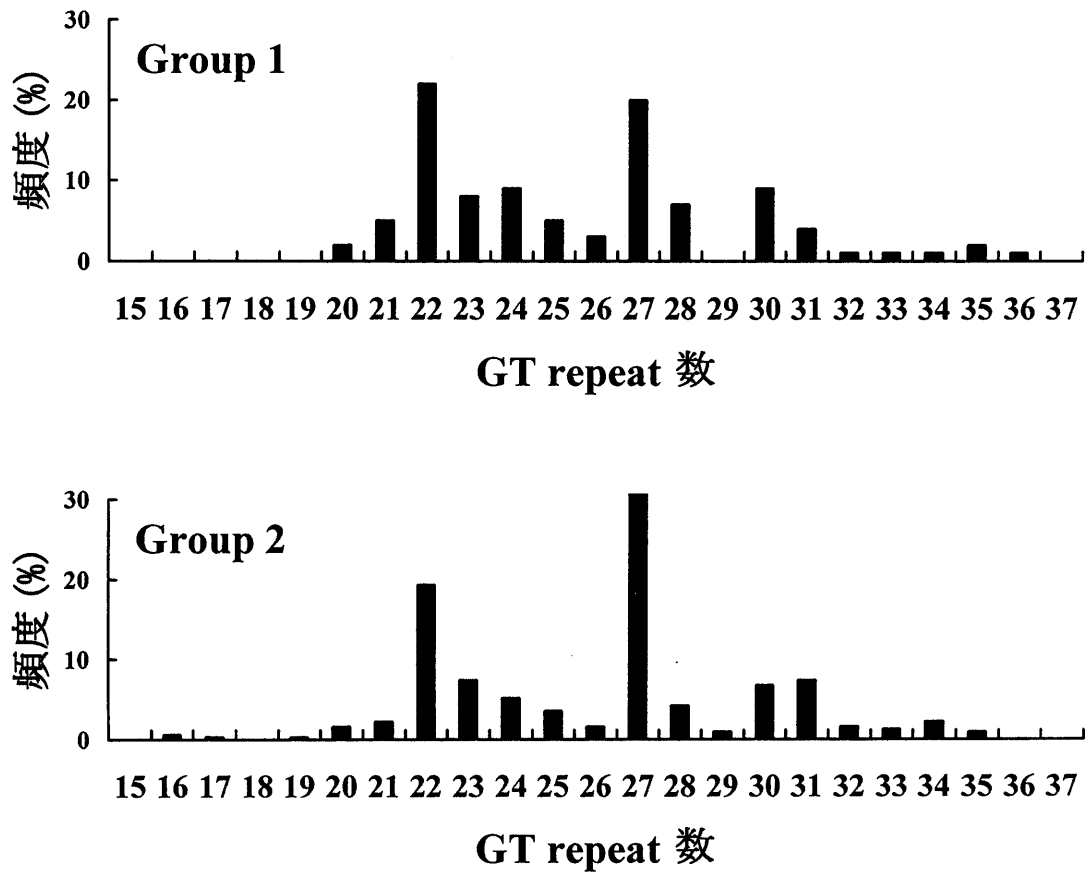


表2 糖尿病患者の遺伝子型の分布

	遺伝子型 S/S	S/L	L/L	合計
第1群	11 (22%)	24 (48%)	15 (30%)	50
第2群	17 (11%)	81 (52%)	57 (37%)	155
合計	28 (14%)	105 (51%)	72 (35%)	205

Chi-square=4.00, p=0.14

通常の冠動脈危険因子を含めた多変量解析では高脂血症患者(表3)や糖尿病患者(表4)においてはHO-1のプロモーター部位の遺伝子多型は冠動脈疾患に有意に関連した。

表3 高脂血症患者の冠動脈疾患に対する多変量解析

冠動脈危険因子	オッズ比 (95% 信頼区間)	P 値
遺伝子型 S/S #	0.34 (0.12-0.96)	0.043
S/L #	0.62 (0.26-1.5)	0.28
男性	3.3 (1.3-98.3)	0.012
年齢	1.05† (1.01-1.09)	0.018
糖尿病	3.0 (1.4-6.4)	0.0042
高血圧	0.85 (0.40-1.8)	0.68
喫煙	0.68 (0.29-1.6)	0.39
HDL-cholesterol	0.96† (0.94-0.98)	0.0018

表4 糖尿病患者の冠動脈疾患に対する多変量解析

冠動脈危険因子	オッズ比 (95% 信頼区間)	P 値
遺伝子型 S/S #	0.32 (0.11-0.90)	0.032
S/L #	0.72 (0.31-1.6)	0.43
男性	1.8 (0.70-4.4)	0.23
年齢	1.0† (0.99-1.1)	0.15
高脂血症	3.3 (1.6-7.0)	0.0020
高血圧	0.74 (0.36-1.5)	0.41
喫煙	1.7 (0.74-3.7)	0.22
HDL-cholesterol	0.97† (0.95-0.99)	0.025
HbA _{1c}	1.2† (0.91-1.6)	0.19

#: 遺伝子型 L/L を基準とする。†: 一単位増加あたりのオッズ比。

【考察結論】高脂血症は酸化ストレスの増加する病態であり過酸化脂質を増加させる。酸化 LDL はサイトカイン、成長因子の生成等を通じ動脈硬化の原因の中心とされている。糖尿病も高血糖に伴う過剰な酸化ストレスが動脈硬化につながるとされている。今回の研究では、酸化ストレスに対する防御機構の一つである HO-1 のプロモーター部位の遺伝子多型が高脂血症患者や糖尿病患者の冠動脈疾患と関連した。即ち当部位の GT repeat 数の少ない患者群に冠動脈疾患の発症が少なかった。以前報告された GT repeat 数が少ない遺伝子では酸化ストレスによる転写活性が高いことと併せて、GT repeat 数の少ない患者群では HO-1 の誘導が増加し動脈硬化の抑制に働いた可能性が示唆された。