

41 日本人の虚血性心疾患および心不全の治療効果の前向きコホート調査

研究代表者名： 山崎 力¹

共同研究者名： 林 同文¹、永井良三²、今井 靖²

施設名： 東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学寄付講座¹、東京大学大学院医学系研究科循環器内科²

はじめに

現在の日本人の死亡原因のうち、心疾患は悪性腫瘍に次いで多い。そのなかでも動脈硬化を原因とする心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患が大きな割合を占めている。心血管病は生活習慣などの環境因子に加え、遺伝子の多型性を背景に発症すると考えられ、この遺伝子多型を臨床像と対比して解析することは、個々の患者の発症要因や予後、および薬剤による治療効果の推定に有効で、最終的には個別化医療の基盤をなすと考えられる。この1年間の成果を以下に示す。

方法と結果

1. 東大病院循環器内科で心臓カテーテル検査を施行した全患者を対象に、東京大学医学部倫理委員会において申請、承認を受け、倫理委員会にて承認された承認文書を使用して書面にて患者よりインフォームド・コンセントを取得したのち、臨床データの体系的集積とゲノムサンプルの収集を行うこととし、平成14年2月の段階でのべ約1400症例、遺伝子検体数は約700例に達した。
2. 心不全の重症度および予後の悪さと血中 ANP、BNP 濃度が正相関することがよく知られている。上記の臨床情報データベースを使用し、冠状動脈硬化症の重症度と血中 ANP、BNP 濃度が関係するか否かを解析した。左心機能が正常の症例のみを抽出し、冠状動脈病変 (AHA 分類で75%以上の狭窄) 枝数ごとに ANP、BNP 濃度を調べると、重症度が増す毎に有意に ANP、BNP とともにその血中濃度が高値を示した。ANP、BNP は心機能の鋭敏な指標であるばかりでなく、冠状動脈硬化の重症度をも示す指標となりうることが示唆された。
3. 動脈硬化の進展に関与が考えられる遺伝子の多型性につき現在数十の SNP に関して解析を進めている。その解析は直接シーケンス法のほか、Roche 社製 LightCycler を使用した Melting curve 法および日立製作所製機器を使用した BAMPER 法を用い、迅速な遺伝子型判定を施行している。冠動脈プラークの安定性に関与するマトリクスメタロプロテナーゼ (MMP) の遺伝子多型に関して心筋梗塞発症との有意相関を見いだした。各々の転写活性に関与する MMP-1 プロモーター領域-1607 1G/2G 多型、MMP-3 プロモーター領域-1171 5A/6A 多型につき検討したが、両遺伝子は 11q22 に隣り合って存在するため、強い連鎖不平衡を示し、MMP3 の 5A アレルあるいは、MMP1 1G-MMP3 5A ハプロタイプを保有することは有意に心筋梗塞発症のリスク因子となることを明らかとした。(表 1、2)
4. Werner 遺伝子、パラオキシナーゼ 1 遺伝子、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子多型についても、心筋梗塞症例で 1.5 倍~2.2 倍となり、それぞれ心筋梗塞発症のリスク因子となることが示唆された。

表 1

MMP1, MMP3の遺伝子型の分布

MMP3	6A/6A	6A/5A	5A/5A	5A allele
Control (n=335)	257	76	2	0.119
CAD (n=320)	220	95	5	0.164*
MI (n=164)	110	50	4	0.177*
MMP1	1G/1G	1G/2G	2G/2G	1G allele
Control (n=335)	31	144	160	0.307
CAD (n=320)	41	145	134	0.355
MI (n=164)	23	74	67	0.366

表 2

MMP1, MMP3の多型間には
強い連鎖不平衡が存在する

	6A/6A	6A/5A	5A/5A	total
1G/1G	17	32	5	54
1G/2G	130	87	1	218
2G/2G	220	7	0	227
Total	367	126	6	449

MMP1、MMP3遺伝子は11q.22の上で隣り合って存在するため、この2つのSNPの間に強い連鎖不平衡が認められた ($D'=0.89$)

まとめ

現在、動脈硬化・血栓形成に関連する数十の遺伝子のSNPを包括的に解析しており、さらに臨床事象との間で関連性を検討することで臨床に有用な遺伝子マーカーの同定を進める方針である。また、臨床情報を用いた解析として、血中酸化LDL濃度と虚血性心疾患重症度の関係について解析を進めている。また、上記入院患者のその後の外来フォローアップデータの収集と統合を行うために、コーディネーターを活用し、簡便かつ正確に行うシステムを構築しつつある。