

## 6 動脈硬化性疾患感受性遺伝子の同定とその影響力の検討

研究代表者名： 三木哲郎

共同研究者名： 田原康玄、小原克彦

施設名： 愛媛大学医学部老年医学講座

### 目的

動脈硬化性疾患感受性遺伝子として、アンジオテンシン変換酵素(ACE)挿入/欠失(I/D)多型に着目し、頸動脈肥厚(Intima-media thickness; IMT)に与える影響力を検討することを目的とした。また、ACE 遺伝子多型が動脈硬化性疾患感受性遺伝子であるとするなら、老年期に増加する循環器疾患を介し医療費にも影響を与えることが推察される。この点を明らかにするため、ACE 遺伝子多型と年間医療費との関連について診療報酬明細書(レセプト)からの検討も行った。

### 対象と方法

IMT に対する ACE 遺伝子多型の影響は一般地域住民(50 歳以上)205 例を対象に検討した。IMT は、7.5 MHz プローブを用い内頸外頸動脈分岐部より約 1 cm 中枢側遠位側にて測定した。ACE 遺伝子多型は、末梢血より抽出した DNA を鋳型とし、PCR 法で決定した。ACE 遺伝子多型と医療費との関連は、一般地域住民(50 歳以上の国民健康保険加入者)287 例を対象に検討した。医療費は診療報酬明細書(レセプト)から把握した。個人別に年間全てのレセプトを調査し、診療点数および傷病名を得た。なお、対象者には本研究の趣旨を事前に説明し、同意の得られた場合のみを調査対象とした。

### 結果

**ACE 遺伝子多型と IMT：** 対象者 205 例の ACE 遺伝子多型頻度は II:83 例、ID:95 例、DD:27 例であり Hardy-Weinberg の法則に則った ( $p = 0.982$ )。ACE 遺伝子多型と IMT (mm) とを比較すると II :  $0.79 \pm 0.12$ 、ID :  $0.80 \pm 0.14$ 、DD :  $0.81 \pm 0.14$  であり、遺伝子多型単独では頸動脈の肥厚に影響しなかった ( $p = 0.611$ )。しかし、ACE 遺伝子多型別に IMT を従属変数とした重回帰分析を行うと、年齢の標準回帰係数が II : 0.22、ID + DD : 0.52 と異なり年齢と ACE 遺伝子多型とに交互作用が認められた (図 1。ANCOVA :  $F[1, 201] = 3.55, p = 0.016$ )。これより ACE 遺伝子多型は、環境因子(年齢)との相互作用において頸動脈肥厚の伸展に影響しうることが示された。

**ACE 遺伝子多型と医療費：** 対象者 287 例の ACE 遺伝子多型頻度は II : 118 例、ID : 122 例、DD : 47 例であり Hardy-Weinberg の法則に則った ( $p = 0.110$ )。対象者の年間医療費(千円)は DD 多型において有意に高値であり (図 2。II :  $190.9 \pm 14.8$ 、ID :  $197.6 \pm 14.7$ 、DD :  $277.9 \pm 28.7$ 、 $p = 0.008$ ) かつ疾患数も多かった (II :  $10.4 \pm 0.6$ 、ID :  $11.1 \pm 0.6$ 、DD :  $15.1 \pm 1.2$ 、 $p < 0.001$ )。疾患の内訳としては、循環器疾患数 (II :  $1.16 \pm 0.11$ 、ID :  $1.23 \pm 0.11$ 、DD :  $1.91 \pm 0.22$ 、 $p = 0.002$ ) および内分泌・栄養および代謝性疾患数 (II :  $0.54 \pm 0.07$ 、ID :  $0.67 \pm 0.07$ 、DD :  $1.06 \pm 0.13$ 、 $p < 0.001$ ) が DD 多型保有者において有意に高値であった。

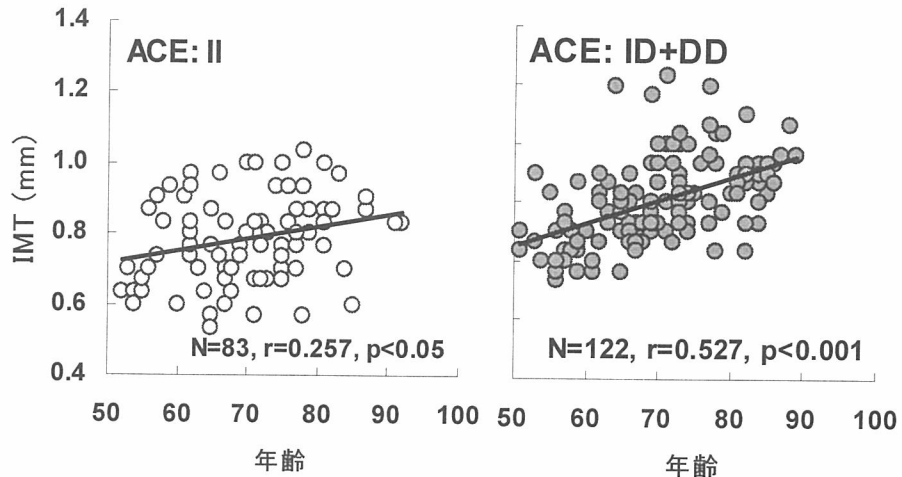


図 1 IMT に対する ACE 遺伝子多型と年齢との交互作用

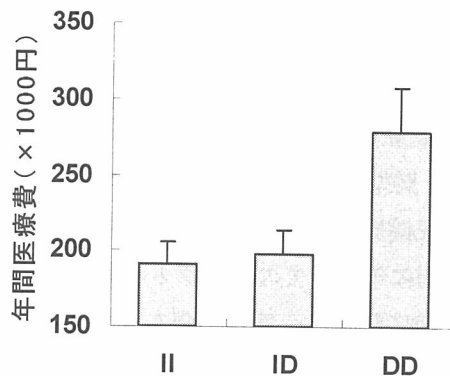


図 2 ACE 遺伝子多型と年間医療費

### 考察

ACE 遺伝子多型は、動脈硬化や高血圧などの循環器系疾患感受性遺伝子として、多くの研究がなされてきた。しかし、それらの成績において、D アレルが有意な危険因子であるか一致した見解は得られていない。その要因として、対象者背景の相違、すなわち環境因子の影響が十分に加味されていないことが挙げられる。この点、本研究成果において、疾患(表現型)に対する遺伝-環境相互作用の影響力を提示し得たことは、今後の疾患感受性遺伝子探索研究において重要な成果であるといえる。加えて、新たな疑似エンドポイントとして、医療費を用いることの妥当性を提示できたことも、大きな成果であるといえる。

以上、本研究成果より動脈硬化性疾患感受性遺伝子として ACE 遺伝子 DD 多型が有力な候補であることが示された。今後は、候補遺伝子アプローチのみならずゲノムワイド解析からも動脈硬化性疾患感受性遺伝子の探索・同定を行う予定である。

### 文献

- 1) Tabara Y, Kohara K, Nakura J, Miki T. Risk factor-gene interaction in carotid atherosclerosis: effect of gene polymorphisms of renin-angiotensin system. *J Hum Genet* 2001;46:278-284.
- 2) Tabara Y, Kohara K, Ohnishi M, Nakura J, Miki T. Gene for medical cost? *JAGS* 2002;50:775-776.