

生活習慣病に関連する因子群の 遺伝子多型に関する検討（第2報）

森木 隆典* 柴田 洋孝* 広瀬 寛*
横山 裕一* 村田 満** 渡辺 清明**
齊藤 郁夫*

慶應義塾大学保健管理センターでは、平成10年より、慶應義塾大学病院中央臨床検査部と共同し、生活習慣病において予想される危険因子群に関しての遺伝子多型解析を試みてきた。平成12年までに得られた主な成果については、平成13年発行の本誌に概説した¹⁾。本共同研究は以後も継続され、さらに新たな危険因子についての解析結果を得ることができたので、ここに第2報として述べることにする。

高血圧、糖尿病、高脂血症などに代表される生活習慣病が増加の一途をたどり、心筋梗塞や脳卒中に代表されるような動脈硬化性血管障害が主要な死亡原因となっている今日、早期発見・早期治療に加え、危険因子を持つ人が生活習慣を修正し予防することが重要である。本研究は、その危険因子を遺伝的素因という側面から明らかにすることを目的としている。

対象と方法

対象と方法は第1報と同様であるため、概略のみ述べることにする。K大学教職員を対象として、インフォームドコンセントを取得した上で、定期健康診断時に血液サンプルおよび検

査データを取得し正常コントロール群を構築した。また、脳梗塞、糖尿病等を有する患者より、インフォームドコンセントを得た上でサンプルを採取し患者群とした。血液中の白血球よりDNAを抽出し、目的領域の遺伝子増幅（PCR: polymerase chain reaction）を行い、遺伝子型を識別する制限酵素により、危険因子と予想される遺伝子型を解析した。得られた遺伝子型の結果と疾患との関連を統計解析した。そのうちの代表的なものを以下に紹介する。

成績および考察

1. 2型糖尿病患者における大血管障害の合併に関与すると考えられる遺伝子型

血漿コレステリルエステル転送蛋白（CETP: Cholesteryl Ester Transfer Protein）は、血液中で脂質を運搬するに当たり、コレステロールや中性脂肪の交換や転送反応に深く関与する蛋白であり、HDLの抗動脈硬化作用との関連から注目されている因子の一つである。CETPの多型の一つであるTaqIB遺伝子型（B1/B2）について注目し、2型糖尿病患者において、大血管障害（狭心症・心筋梗塞、脳梗塞、下肢壊

* 慶應義塾大学保健管理センター

** 慶應義塾大学病院中央臨床検査部

疽など)の合併に、この遺伝子型が関与するかどうかについて検討した。

表1に示すように、B1/B1 遺伝子型を有している2型糖尿病患者は、大血管障害を合併する頻度が他の遺伝子型に比較して高いことがわかる²⁾。2型糖尿病患者において、この遺伝子型を有する場合は、大血管障害の合併を減らすために、より精密な検査や厳格な治療を早い段階から考慮することが有益である可能性が高い。

2. 脳梗塞の発症に関与すると考えられる遺伝子型

脳梗塞の分類には、脳血管の動脈硬化部位に血栓ができることによるアテローム血栓性脳梗塞、脳内の比較的細い動脈に血栓ができるラクナ梗塞、一過性に血栓が動脈を閉塞を起こしても24時間以内に閉塞が消失する一過性脳虚血発作などがある。

血栓形成に関与する要素としては、血液成分、血管壁の性状、血流などが重要と考えられて

いるが、ここでは血管壁に存在し血管の調節を担っている NADPH 酸化酵素の成分である p22 PHOX、血管の炎症に関連する白血球因子 CD14、遺伝性脳血管障害との関連が報告されている Notch3、血圧調節因子 ANP などに注目し検討した。

1) 血管因子 NADPH 酸化酵素 p22 PHOX

p22 PHOX は NADPH 酸化酵素の成分であり、血管壁に存在して動脈硬化に関与する活性酸素の産生を行っている。血管における動脈硬化の進展は、血栓ができやすくなる重要な原因の一つであるため、脳梗塞との関連を検討してみることにした。

p22 PHOX の C242T 遺伝子型に関し、TC+TT 遺伝子型を有する頻度は、正常コントロール群で 13.3% に対し、脳梗塞患者群では 21.7% と増加していた。特にアテローム血栓性脳梗塞において高い頻度が認められた³⁾ (表2)。

表1 CETP TaqIB 多型と2型糖尿病大血管障害

大血管障害	遺伝子型		
	B1/B1	B1/B2	B2/B2
有 (n=24)	15* (20.8%)	7 (8.6%)	2 (6.9%)
無 (n=158)	57 (79.2%)	74 (91.4%)	27 (93.1%)
計 (n=182)	72	81	29

*B1/B1 遺伝子型の2型糖尿病患者は大血管障害を有する頻度が、B1/B2 + B2/B2 に対し有意に多い (OR=2.953, 95%CI=1.250-6.997, P=0.0136)。

表2 p22 PHOX C242T 多型と脳梗塞

	遺伝子型		P 値
	CC	TC+TT	
正常コントロール群 (n=301)	261 (86.7%)	38+2 (13.3%)	
脳梗塞患者群 (全体) (n=226)	177 (78.3%)	46+3 (21.7%)	0.011
アテローム血栓性 (n=63)	47 (74.6%)	16+0 (25.3%)	0.015
ラクナ梗塞 (n=140)	111 (79.3%)	26+3 (20.7%)	0.046
一過性脳虚血発作 (n=23)	19 (82.6%)	4+0 (17.4%)	0.306

2) 血管関連白血球因子 CD14

CD14 は、単球やマクロファージの表面に発現する LPS (リポポリサッカライド) 受容体である。LPS はグラム陰性桿菌の構成成分であり、CD14 と結合すると単球やマクロファージの活性化を引き起こし炎症性サイトカインを放出させる。近年動脈硬化に炎症性反応が関連するという事実が注目されており、CD14 の遺伝子多型が動脈硬化に伴う血栓性疾患の発症と関連する可能性がある。

既に CD14 のプロモーター領域の多型である C(-260) → T については、冠動脈疾患との関連を示唆する報告もある。今回我々は日本人におけるこの多型と脳梗塞発症の関連について検討を行ったが、正常群と患者群で明らかな差を認めなかった⁴⁾ (表 3)。

3) 遺伝性脳血管障害と関連する遺伝子

Notch3

遺伝性脳血管障害の 1 つである CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy) では、Notch3 の 90% に変異が認められるという。この分子に報告されている多型の 1 つである T6746C と、日本人における脳梗塞発症の関連について検討を行ったが、正常群と患者群で明らかな差を認めなかった⁵⁾ (表 4)。

4) 血圧調節因子 ANP (心房性ナトリウム利尿ペプチド)

ANP は心房から分泌され、体液量や血圧の調節に重要な役割を果たしている。脳梗塞発症の危険因子として高血圧は重要であり、ANP の多型との関連が予想される。ANP 多型の 1 つである G664A はエクソン 1 に

表 3 CD14 プロモーター領域の多型と脳梗塞

	遺伝子型 (%)			P 値
	TT	CT	CC	
正常コントロール群 (n=309)	26.9	50.2	23.0	
脳梗塞患者群 (全体) (n=235)	24.3	53.2	22.6	0.741
アテローム血栓性 (n=69)	24.6	56.5	18.8	0.611
ラクナ梗塞 (n=142)	23.9	51.4	24.6	0.793
一過性脳虚血発作 (n=24)	25.0	54.2	20.8	0.930

表 4 Notch3 の多型と脳梗塞

	遺伝子型 (%)			P 値
	CC	CT	TT	
正常コントロール群 (n=315)	14.3	47.9	37.8	
脳梗塞患者群 (全体) (n=235)	14.0	45.5	40.4	0.813
アテローム血栓性 (n=69)	15.9	55.1	29.0	0.387
ラクナ梗塞 (n=142)	14.1	38.7	47.2	0.137
一過性脳虚血発作 (n=24)	8.3	58.3	33.3	0.554

存在し、バリンとメチオニンのアミノ酸置換を伴い、既に白人においては脳血管障害発症との関連が報告されている。

まず日本人健常者における G664A 多型と血漿 ANP 濃度の関連を検討したが、両者間に関連を認めなかった。次に、G664A 多型と脳梗塞発症との関連について検討を行ったが、正常群と患者群で明らかな差を認めなかった⁶⁾ (表5)。

総 括

1. 生活習慣病との関連が予想される危険因子についての遺伝子多型を検討した。今回の対照疾患は、糖尿病および脳梗塞とした。
2. 2型糖尿病患者における大血管障害の発症と血漿コレステリルエステル転送蛋白の TaqIB 遺伝子型 (B1/B2) の関連を解析したところ、B1/B1 遺伝子型を有している2型糖尿病患者は、大血管障害を合併する頻度が高いと考えられた。
3. 脳梗塞患者における NADPH 酸化酵素 p22 PHOX の C242T 遺伝子型において、T 遺伝子型を有する頻度は増加しており、特にアテローム硬化性脳梗塞において高い頻度が認められた。
4. 血管の炎症に関連する白血球因子 CD14の

プロモーター領域の遺伝子型 C (-260) → T, 遺伝性脳血管障害との関連が報告されている Notch3 の遺伝子型 T6746C, 血圧調節因子 ANP の遺伝子型 G664A について、健常者と脳梗塞患者での頻度を比較したが、特に関連を認めなかった。

5. 疾患発症との関連が予想される危険因子の遺伝子型は、関与する疾患や関与の程度に差異が認められるため、今後さらに多くの危険因子群を検討し、疾患発症との関連が強いと思われるものを選択していくことが必要と考えられた。それらの危険因子群の遺伝子型を組み合わせ、疾患発症に対する影響を多変量的に解析することにより、各個人別の生活習慣病発症危険率を予想できる可能性があり、今後予防医学的に有益と考えられる。

文 献

- 1) 森木 隆典, 他: 生活習慣病に関連する因子群の遺伝子多型に関する検討. 慶應保健研究, 19: 37-45, 2001
- 2) Meguro S, et al: Cholesteryl ester transfer protein polymorphism associated with macroangiopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. Atherosclerosis 156: 151-156, 2001
- 3) Ito D, et al: C242T polymorphism of NADPH oxidase p22 PHOX gene and ischemic cerebrovascular disease in the Japanese population. Stroke 31: 936-939, 2000

表5 ANP の多型と脳梗塞

	遺伝子型 (%)			P 値
	GG	GA	AA	
正常コントロール群 (n=176)	87.5	12.5	0.0	
脳梗塞患者群 (全体) (n=199)	84.9	15.1	0.0	0.471
アテローム血栓性 (n= 51)	82.4	17.6	0.0	0.346
ラクナ梗塞 (n=126)	86.5	13.5	0.0	0.800
一過性脳虚血発作 (n= 22)	81.8	18.2	0.0	0.457

- 4) Ito D, et al: Polymorphism in the promotor of lipopolysaccharide receptor CD14 and ischemic cerebrovascular disease. Stroke 31: 2661-2664, 2000
- 5) Ito D, et al: Notch 3 gene polymorphism and ischaemic cerebrovascular disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72: 382-384, 2002
- 6) 太田 敦美, 他: 健康診断受診者および虚血性脳血管障害患者における ANP 遺伝子多型の比較と血中 ANP 濃度. 臨床病理, 50: 296-300, 2002