

氏 名 (本 籍)	山 根 哲 信 (兵庫 県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 4 7 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 9 年 3 月 2 6 日
学 位 論 文 題 目	Impact of Paraoxonase Polymorphism (Q192R) on Endothelial Function in Intact Coronary Circulation (正 常 冠 循 環 に お け る パ ラ オ キ ソ ナ ー ゼ 遺 伝 子 多 型 (Q192R) の 内 皮 機 能 へ の 影 響)
審 査 委 員	主 査 教 授 江 口 豊 副 査 教 授 上 島 弘 嗣 副 査 教 授 田 中 俊 宏

論文内容要旨

*整理番号	553	(ふりがな) 氏名	やまね てつお 山根 哲信
学位論文題目	Impact of Paraoxonase Polymorphism (Q192R) on Endothelial Function in Intact Coronary Circulation (正常冠循環におけるパラオキシナーゼ遺伝子多型(Q192R)の内皮機能への影響)		
<p>(背景と目的)</p> <p>低比重リポ蛋白 (LDL) コレステロールの酸化は、内皮機能低下や動脈硬化に関与している。一方、高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロールは LDL コレステロールの酸化を防ぐ作用を有する。HDL コレステロールに局在するパラオキシナーゼ (paraoxonase; PON) 1 には 2 つのコード領域の遺伝子多型があり (192 番のグルタミン (Q) →アルギニン (R) と 55 番のメチオニン (M) →ロイシン (L))、血中の PON1 の濃度や活性を規定し、脂質酸化を制御することが報告されている。近年では PON1 の遺伝子多型は冠動脈疾患や冠血管の緊張性に関与することや、日本人においては PON1 - 192R アレルが冠動脈攣縮に関与することも報告された。PON1 の遺伝子多型頻度は欧米人と日本人で異なる。そこで、われわれは、日本人の冠攣縮と冠血管機能における PON1 遺伝子多型の役割について多面的な冠血管機能評価を行ない検討した。</p> <p>(方法)</p> <p>方法は、学内倫理委員会において承認されており、心電図異常精査の目的で心臓カテーテル検査を施行し、冠動脈に有意狭窄を認めなかった 67 名の患者を対象とした。心筋梗塞、うっ血性心不全、心筋症、弁膜症患者は除外し、循環器系薬剤は検査 72 時間前に中止した。</p> <p>通常の冠動脈造影終了後、左冠動脈前下行枝 (LAD) 近位部にドプラーガイドワイヤーを留置し、定量的冠動脈造影とドプラーフロー法により冠動脈径と冠血流量を解析した。アセチルコリン (ACh: 3、10、30 μg/分)、ブラジキニン (BK: 0.2、0.6、2.0 μg/分) を各 2 分間、左冠動脈内に投与した。冠攣縮が誘発されない場合、左冠動脈に ACh を 100 μg、右冠動脈に ACh を 50 μg まで投与した。最後にニトログリセリン (NTG) (250 μg)、パパペリン (PA) (12mg) を左冠動脈内に投与した。PON1 遺伝子多型は採血検体より遠心分離によって得られた白血球層より、PCR 法によって解析した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(結果)

対象患者はACh 負荷試験に基づいて、冠攣縮性狭心症群 (CSA 群) と非 CSA 群に分けられた。両群の患者背景は喫煙率以外は同等であった。CSA 群 24 名の Q/Q、Q/R および R/R 遺伝子型は、それぞれ 1 名 (4.2%)、14 名 (58.3%) および 9 名 (37.5%) であった。非 CSA 群 43 名の Q/Q、Q/R および R/R 遺伝子型は 3 名 (7.0%)、17 名 (39.5%) および 23 名 (53.5%) であった。CSA 群と非 CSA 群の間で PON1 遺伝子多型の差は認めなかった。

次に、非 CSA 群において Q/Q+Q/R 群 (n=20) と R/R 群 (n=23) の 2 群に分け、検討を行った。両群の患者背景は同等であった。ACh により LAD は用量依存性に収縮し、Q/Q+Q/R 群と R/R 群間で、その収縮作用に有意差は無かった。また、BK、NTG により LAD は用量依存性に拡張し、その拡張作用は Q/Q+Q/R 群と R/R 群の間で有意差は無かった。NTG による血管径と ACh による血管径の差を NTG による血管径で除した最大血管変化率は Q/Q+Q/R 群に比べ、R/R 群において小さい傾向を示した ($p=0.054$)。BK および ACh による冠血流増加作用は、Q/Q+Q/R 群と R/R 群の間で有意差は無かった。また、PA で評価した冠予備能も両群間で同等であった。

(考察)

明らかな冠動脈硬化を認めない場合では冠攣縮および冠血管機能に PON1 の遺伝子多型は関連しない可能性が明らかにされた。心外膜冠動脈と抵抗冠血管における血管内皮、平滑筋機能における遺伝子多型についての報告は少ない。冠攣縮は日本人に多く、酸化ストレスが関与することが知られているが、PON1 の遺伝子多型との関連は認めなかった。われわれは血漿酸化 LDL 値が BK による心外膜冠動脈拡張作用と冠血流増加作用の独立した規定因子であることを以前に報告した。しかし、PON1 遺伝子多型が LDL の酸化と関係し、BK で評価した冠血管内皮機能に影響を及ぼす可能性は認められなかった。冠平滑筋機能、冠予備能に関しても明らかな関連は認めなかった。

(結論)

PON1Q192R 遺伝子多型は明らかな冠動脈硬化を認めない場合では冠攣縮および冠血管機能に関連しない可能性が示唆された。冠血管機能を制御する新たな遺伝子多型の探索が必要である。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	553	氏名	山根 哲信
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>パラオキソナーゼ (PON) 1 Q192R 遺伝子多型はアジア人において心事故と関連すると報告され、その冠攣縮、冠血管機能に果たす役割の解明は重要である。本臨床研究ではアセチルコリン、ブラジキニン、パパベリン、ニトログリセリンなどの内皮依存性および非依存性血管作動物質を用いて冠血管機能を評価し、PON 1 Q192R 遺伝子多型の意義を検討した。</p> <p>冠攣縮の有無や内皮依存性血管拡張能と PON 1 Q192R 遺伝子多型には関連は認めなかった。結果は喫煙の影響を補正しても同様であった。血管弾性の指標となる最大血管変化率は R アレル群で低い傾向にあった。症例が増えれば有意に差が出る可能性があると考えられた。</p> <p>以上の結果より PON 1 Q192R 多型は冠攣縮および冠血管内皮機能では関連を示さなかったが、冠血管平滑筋機能に関係する可能性が示唆された。日本人における PON 1 Q192R 多型が冠血管機能に果たす役割について重要な情報を提供したと言える。よって、博士 (医学) の学位を授与するに値すると評価された。</p>			
(平成 19 年 2 月 19 日)			