

氏 名 (本 籍)	大 平 直 人 (滋賀県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 4 6 4 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 6 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates coronary release of tissue plasminogen activator in response to bradykinin (アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型は冠循環において、ブラジキニンによる組織プラズミノゲンアクチベータ産生を制御する)
審 査 委 員	主 査 教 授 岡 村 富 夫 副 査 教 授 岡 田 裕 作 副 査 教 授 山 路 昭

論文内容要旨

*整理番号	466	(よりがな) 氏名	おおひらなおと 大平直人
学位論文題目	Angiotensin-converting enzyme insertion /deletion polymorphism modulates coronary release of tissue plasminogen activator in response to bradykinin (アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型は冠循環においてブラジキニンによる組織プラズミノゲンアクチベータ産生を制御する。)		
<p>【目的】</p> <p>アンジオテンシン変換酵素(ACE)はレニン・アンジオテンシン系とキニン・カリクレイン系に関わる酵素である。ACE 遺伝子の intron16 には 287base pair の挿入(I)/欠失(D)多型が報告されている。この ACE I/D 多型に関して、Cambien らは 1992 年に DD 群において急性心筋梗塞の発症が有意に多いと報告した。しかし、その機序についてはほとんど検討されていない。</p> <p>ブラジキニンは一酸化窒素、プロスタサイクリン、内皮由来過分極因子を産生し内皮依存性に血管を拡張する物質である。ACE はブラジキニンを不活化するが、DD 群は II や ID 群に比べ ACE 活性が高値である。従って、DD 群ではブラジキニンの分解が亢進し、内皮依存性血管拡張反応が低下するとの報告がある。一方、血管内皮機能は心血管事故の予測因子であることが近年明らかとなり、DD 群は有害事象と関連している可能性がある。</p> <p>ブラジキニンは線溶系の組織プラズミノゲンアクチベータ(tPA)をヒト冠循環において産生することを我々は報告した。DD 群では血管拡張能のみでなく、線溶能も低下している可能性があり、ACE 遺伝子多型と冠循環における内皮依存性血管拡張能および線溶能の関係について検討を行った。</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 73 名の患者を対象とした。心筋梗塞、冠攣縮性狭心症、うっ血性心不全患者は除外し、循環器系薬剤は検査 72 時間前に中止した。</p> <p>診断カテーテル検査終了後、左冠動脈前下行枝中間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。左冠動脈入口部に留置したガイドカテーテルよりブラジキニン(0.2,0.6,2.0 μg/min)、アセチルコリン(30,100 μg/min)、パパベリン(12mg)を投与した。冠静脈洞と大動脈基部より採血を行い、冠循環における tPA 抗原の産生量を(冠静脈洞の tPA 濃度—大動脈基部の tPA 濃度) \times 冠血流量 \times [(100—ヘマトクリット) / 100]の式によって求めた。血漿中 tPA および PAI-1 抗原値は ELISA 法により定量した。ACE 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 法によって決定した。</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】

II 群が 24 名、ID 群が 37 名、DD 群が 12 名であった。患者背景は各群間で差を認めなかった。DD 群で II 群に比し有意に ACE 活性の高値を認めたが、tPA 抗原、PAI-1 抗原値は大動脈、冠静脈洞とも各群間で有意差は認めなかった。各血管作働物質投与により、血圧、心拍数に変化はみられなかった。ブラジキニン投与により冠血流量、冠血管径は各群とも用量依存的に増加したが、各群間での差は認めなかった。アセチルコリン、パパペリンの作用も各群間での差は認めなかった。tPA 抗原値は冠静脈洞においてブラジキニンにより各群とも用量依存的に増加したが、各群間での差は認めなかった。大動脈においても各群間で差を認めなかった。しかし、冠循環における tPA 産生量は DD 群で II 群に比し有意に低値であった ($P < 0.05$)。大動脈および冠静脈洞における PAI-1 抗原値は各群間において差を認めず、ブラジキニンによる影響も認めなかった。また、ブラジキニン $0.6 \mu\text{g}/\text{min}$ において血清 ACE 活性と冠循環におけるブラジキニンの tPA 産生量の間には有意な負の相関を認めた。

【考察】

今回、ヒト冠循環において ACE 多型 DD 群は II 群に比しブラジキニンによる tPA 産生量が有意に低値であることが明らかとなった。DD 群で急性心筋梗塞の発症が多いとする報告があるが、その機序は不明である。今回の検討より、冠循環における線溶能が低下し易血栓性となることが DD 群における心事故発症機序の一つである可能性が示唆された。DD 群でブラジキニンによる tPA 産生が低下する機序としては、ACE 活性がより高値であり、ブラジキニンの分解が亢進している可能性が示唆されるが、アンジオテンシン II の産生亢進による活性酸素種の増加も可能性として考えられ、今後の検討が必要である。

大規模研究で ACE 阻害剤が冠動脈疾患患者の心事故を減少させることが明らかになっている。この機序として、アンジオテンシン II の産生抑制によるリモデリングの抑制に加え、線溶能の改善が影響している可能性がある。末梢循環において、血中キニン濃度と tPA 産生量が正相関するという報告もこれを支持する。今回、ヒト冠循環において DD 群で tPA 産生が低下していることが明らかとなり ACE 阻害剤の有効性が DD 群でより低い可能性が示唆され、冠動脈疾患の治療、予防に際して ACE 遺伝子多型を考慮することは重要であると考えられた。

【結論】

ヒトの冠循環において、ACE 多型 DD 群は II 群に比べブラジキニンによる tPA 産生作用が低下していた。従って、ACE 遺伝子多型を考慮した冠動脈疾患の予防、治療が重要である可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	466	氏名	大平直人
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>アンジオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子には intron16 の挿入(I)/欠失(D)多型が報告されている。DD 型のヒトでは急性心筋梗塞の発症が多いとされるが、その機序は不明である。ACE で分解されるブラジキニン(BK)は、冠循環において組織プラスミノーゲンアクチベータ(tPA)を産生する。そこで本研究は ACE I/D 多型(II 群、ID 群、DD 群) と冠循環における線溶能の関係について検討したものである。</p> <p>BK 投与により冠血流量、冠動脈径は各群とも用量依存的に増加したが、各群間での差は認めなかった。BK 投与による冠循環での tPA 産生量は、DD 群で II 群に比べて有意に低値であった。PAI-1 量は BK 投与による影響を認めなかった。血漿 ACE 活性と tPA 産生量の間には有意な負の相関を認めた。</p> <p>以上の結果より、冠循環における線溶能が低下し易血栓性となることが、DD 群における心事故発症機序の一つである可能性が示唆された。</p> <p>本研究は ACE 遺伝子多型による心事故発症頻度の違いを線溶能の観点から明らかにした臨床研究であり、博士(医学)の学位授与に値すると認められた。</p>			
(平成16年2月10日)			