

主論文の要旨

**Association of genetic variants with myocardial
infarction in Japanese individuals with or
without metabolic syndrome**

日本人メタボリックシンドローム患者あるいは非メタボリック
シンドローム患者での遺伝子多型と心筋梗塞の関連

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

河宮 俊樹

【緒言】

メタボリックシンドローム (MetS) は腹部肥満、中性脂肪高値、high-density lipoprotein (HDL) コレステロール低値、血糖上昇の集積と定義される。MetS は心筋梗塞の危険因子であるが、MetS 患者および非 MetS 患者での心筋梗塞における遺伝子の関与は解明されていない。本研究の目的は、日本人における MetS 患者および非 MetS 患者における、心筋梗塞と遺伝子多型の関連を明らかにすることにある。また、メタボリックシンドローム患者は環境要因の相互作用が大きいことが予想され、これらを分けて評価した。

【対象及び方法】

対象は日本人 4424 例である。MetS は、肥満指数 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上、血清トリグリセライド値 $150\text{mg}/\text{dL}$ 以上または治療中、HDL コレステロールが男性 $40\text{mg}/\text{dL}$ 未満、女性 $50\text{mg}/\text{dL}$ 未満または治療中、収縮期血圧 130mmHg 以上、拡張期血圧 85mmHg 以上または治療中、空腹時血糖値 $100\text{mg}/\text{dL}$ 以上または治療中の中から 3 項目以上を満たすものと定義し、1918 名を MetS 群、2506 名を非 MetS 群に分類した。

両群で心筋梗塞例と対照について背景因子、遺伝子型、アレル頻度を比較した。連続変数は対応の無い t 検定、カテゴリ変数はカイ 2 乗検定で解析した。多項ロジスティック回帰分析を用いて年齢・性別・肥満指数・喫煙・血清クレアチニン値・高血圧・糖尿病および高コレステロール血症で補正して解析した。最初のカイ 2 乗検定では心筋梗塞と SNP との関連が false discovery rate < 0.05 であるものを有意とした。遺伝子型の解析では dominant、recessive、additive 1 and 2 の遺伝モデルを使用し、 $P < 0.05$ を有意とした。

【結果】

MetS 群において、心筋梗塞例では男性、喫煙、高血圧、糖尿病の頻度が高く、また収縮期血圧、空腹時血糖値、糖化ヘモグロビン値、血清クレアチニン値、血清 low density lipoprotein (LDL) コレステロール値が高値であった。非 MetS 群において、心筋梗塞例では年齢、男性の頻度、糖尿病、空腹時血糖値、糖化ヘモグロビン値、血清 LDL コレステロール値、血清クレアチニン値が高く、高血圧の頻度、拡張期血圧、血清 HDL コレステロール値が低値であった (Table I)。

遺伝子型の分布とアレル頻度をカイ 2 乗検定で比較したところ、MetS 群においては *LAPAP1* 多型、*NCOR2* 多型、*LAMA3* 多型が、非 MetS 群においては *TFF1* 多型が心筋梗塞と有意な関連を示した (Table II)。

多項ロジスティック回帰分析で、MetS 群において *LAPAP1* 多型、*NCOR2* 多型が、非 MetS 群において *TFF1* 多型が心筋梗塞と有意な関連を示した (Table III)。

ステップワイズ法では、MetS 患者において糖尿病、男性、高血圧、肥満指数、年齢、*NCOR2* 多型、*LAPAP1* 多型、血清クレアチニンが、非 MetS 患者では糖尿病、高血圧、喫煙、血清クレアチニン、高コレステロール血症、*TFF1* 多型が心筋梗塞発症の独立

した危険因子であった (Table IV)。

【考察】

本研究では、日本人 MetS 患者において *LRPAP1* の C→T 多型および *NCOR2* の A→G 多型、非 MetS 患者において *TFF1* の C→G 多型が心筋梗塞発症に有意に関連し、危険因子であることを示した。

Low-density lipoprotein receptor-related protein associated protein 1 (LRPAP1) は、小胞体やゴルジ複合体に存在する Low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP) を安定化させるシャペロンとして機能し、粥状硬化プラークに発現し血中からの脂質排出に関与する。*LRPAP1* における intron 1 の 21-bp insertion/deletion 多型が若年発症の心筋梗塞のリスクとなることが報告されている。心筋梗塞の発生機序に対する *LRPAP1* 多型の分子メカニズムは明らかではないが、MetS 患者において、同多型 T アリルは心筋梗塞の発症に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

Nuclear receptor corepressor 2 (NCOR2) は、Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARG) を増加させ PPARG が媒介する遺伝子転写を抑制する。PPARG の活性化は脂肪生成を制御し、インスリン抵抗性を改善し、動脈硬化の進展を抑制することが知られている。PPARG アゴニストであるピオグリタゾン は、2 型糖尿病患者において心血管事故や動脈硬化の進展を抑制することが示されている。心筋梗塞の発生機序に対する *NCOR2* 多型の分子メカニズムは明らかではないが、MetS 患者において、同多型 G アリルは心筋梗塞の発症に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

Trefoil factor 1 (TFF1) は、特徴的な、40 個のアミノ酸からなり三つのジスルフィド結合を要する三つ葉のクローバー様 (Trefiol) のモチーフのドメインを 1 個以上含む Trefoil ファミリーに属するペプチドの一つである。*TFF1* 遺伝子は胃癌に関連する癌抑制遺伝子であるが、*TFF1* 遺伝子の多型と動脈硬化疾患の関係については明らかではない。心筋梗塞の発生機序に対する *TFF1* 多型の分子メカニズムは明らかではないが、非 MetS 患者において、同多型 G アリルは心筋梗塞の発症に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

【結論】

日本人 MetS 患者における *LAPAP1* と *NCOR2*、および日本人非 MetS 患者における *TFF1* は、心筋梗塞の感受性遺伝子である可能性が示唆された。また、MetS の有無で心筋梗塞の感受性遺伝子が異なったことから、日本人において MetS の有無は、心筋梗塞の遺伝的リスクを評価する上で重要な因子であることが示唆された。