

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御領域分子生体防御学分野 氏名 清水 直
(論文題目) Association of single nucleotide polymorphisms in the NRF2 promoter with vascular stiffness with aging (NRF2 プロモーター領域における一塩基多型と加齢による動脈の硬化との関係性)	
<p>【目的】血管硬化の指標である脈波伝播速度 (PWV) は加齢とともに増加し、心血管疾患 (CVD) の独立した危険因子として認識されつつある。多くの環境因子が弾性動脈の硬化の要因となることが示唆されているが、健常人における年齢依存的な PWV の増加に関連する遺伝的危険因子はほとんど不明のままである。一方で転写因子 Nuclear factor E2 (NF-E2)-related factor 2 (Nrf2) は、血管ずり応力または酸化ストレスによって活性化され、血管の酸化還元状態の恒常性を調節する。これまでに、<i>NRF2</i> 遺伝子制御領域の SNP (-617C>A、以下 SNP-617) が <i>NRF2</i> 遺伝子発現に影響を与え、マイナー A アレルはメジャー C アレルに比べて <i>NRF2</i> 遺伝子発現が低下することが報告されており、CVD をはじめとする様々な疾患と関連していることが示されている。本研究では、健常者を対象に、SNP-617 が加齢に伴う血管硬化に影響を与えるかどうかを検討することを目的とした。</p> <p>【結果】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 対象者 1800 名の SNP-617 の各遺伝型頻度は C/C 51.5%、C/A 40.2%、及び A/A 8.3%であった。 2) 過去に喫煙歴のない健常者 642 名を対象に、上腕足首間脈波伝播速度 (baPWV)、足間接上腕血圧比 (ABI)、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、脈圧が SNP-617 によって影響を受けるかを評価した。その結果、baPWV、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、脈圧について、SNP-617 AA>CA>CC の順に高まる傾向があることが確認された。一方で、ABI については、SNP-617 による差を確認できなかった。 3) SNP-617 と全身状態との関係性を評価するため、一般的な血液検査の項目が SNP-617 によって影響を受けるか検討した。その結果、血中 Creatinine、血中 HDL のみに有意差を検出したものの、その他の各検査値と SNP-617 との関係に一貫した有意な関係性を見出すことはできなかった。 4) SNP-617 が baPWV に及ぼす影響に加齢が関係しているかを評価するため、目的変数を baPWV、説明変数を SNP-617 および年齢とする重回帰分析を実施した。その結果、全年齢を対象とした場合、SNP-617 AA>CA>CC の順に baPWV が高まる傾向があり、加齢に伴う baPWV の上昇率についても SNP-617 AA>CA>CC の順に高い傾向があることが確認された。さらに、60 歳未満に対象者を限定した場合、この傾向が強まることが確認された。 <p>【考察】</p> <p>動脈硬化の指標である baPWV や脈圧が、SNP-617 AA>CA>CC の順に高値であり、その一方で血管閉塞性の指標である ABI については、CC 群、CA 群および AA 群で明らかな違いを観察しなかった。このことから Nrf2-617 が動脈硬化へ及ぼす影響は、アテローム性動脈硬化といった閉塞を伴うものではないと推察された。さらに、血管内皮細胞におけるずり応力が Nrf2 を活性化することが報告されていることから、SNP-617</p>	

は脂質代謝異常等を介した間接的な経路だけでなく、血管内に発現する Nrf2 が直接的に動脈硬化に影響を与えていると推察された。

収縮期/平均/拡張期血圧については、いずれも SNP-617 AA>CA>CC の順に高値であり、これは日本人の血液透析患者を対象とした研究で報告された CC+CA 群女性と比較して AA 群女性の収縮期/拡張期血圧が有意に高い現象と類似するものである。過度のストレス下にあると想定される人工透析患者に限らず、本研究の対象である健常人においても、SNP-617 A アレルを保持することが高血圧リスクになりうることで本研究によって明らかとなった。一般に baPWV や脈圧の上昇は比較的大い血管の動脈硬化を、収縮期/平均/拡張期血圧の全ての上昇は末梢血管抵抗の増加を反映するとされている。以上より、SNP-617 A アレルを保持することは大い血管の動脈硬化リスクに繋がるだけでなく、末梢血管の動脈硬化のリスクともなることが示唆された。

動脈硬化指標である baPWV は加齢に伴い上昇することが明らかにされているが、重回帰分析の結果、baPWV の加齢に伴う上昇の度合いが SNP-617 AA>CA>CC の順に高値であることが確認された。細胞老化においては、テロメア依存的な細胞複製による老化、癌遺伝子誘導性老化およびストレス誘導性の老化がメカニズムとして挙げられるが、今回の結果から SNP-617 A アレルによって NRF2 の活性が低下し、NRF2 の活性低下が血管の老化を誘導することが推察された。

【結論】

本研究により、SNP-617 AA 遺伝型だけでなく CA 遺伝型も非喫煙健常者の動脈硬化および血圧に影響を及ぼしていることが明らかになった。また SNP-617 が動脈硬化に及ぼす影響が血管狭窄を伴わないことが示唆された。さらに循環器疾病の最大のリスク要因と考えられている加齢による影響が、SNP-617 によって異なることが明らかになった。今後、本研究の結果を踏まえ、NRF2 を標的とした動脈硬化の予防・治療法の開発が期待される。