



# Association between aldosterone synthase(cyp11b2) gene polymorphism and left ventricular volume in patients with dilated cardiomyopathy

高井, 栄治

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2003-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲2747

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1002747>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 99 】

氏 名 ・(本 籍) 高井 栄治 ( 兵庫県 )

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博い第1494号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第1項該当

学位授与の 日 付 平成15年3月31日

【 学位論文題目 】

Association between aldosterone synthase (CYP11B2)  
gene polymorphism and left ventricular volume in  
patients with dilated cardiomyopathy  
(拡張型心筋症患者における左心室容積とアルドステロン合成酵素  
(CYP11B2)遺伝子多型との関連)

審 査 委 員

主 査 教 授 横山 光宏

教 授 石井 昇

教 授 春日 雅人

## 背景

アルドステロンは、心筋リモデリングにおいて重要な働きをしていると考えられている。アルドステロン生成は、アルドステロン合成酵素 (CYP11B2) によって制御されている。ヒトにおいて CYP11B2 遺伝子のプロモーター領域には、さまざまな頻度の遺伝子多型性が知られている。

特に T-344C 遺伝子多型は、ステロイド合成に関わる転写因子 SF-1 の結合部位に含まれ、実験において SF-1 の-344C allele に対する結合親和性は、-344T allele に対する結合親和性の 4 倍であると報告されている。

そこで我々は、特発性拡張型心筋症 (DCM) 患者において、CYP11B2 T-344C 遺伝子多型が、臨床指標 (左心室機能、血行動態指標、生化学指標) に関連しているか検討を行った。さらに DCM 患者と健常人の遺伝子多型を比較し、CYP11B2 T-344C 遺伝子多型が、DCM の原因に成りうるか検討を行った。

## 方法

神戸大学医学部付属病院並びに兵庫県立姫路循環器病センターの 2 施設における DCM 患者群 201 例と、対照群として一般企業に勤務する健常人 183 例において検討を行った。

DCM 患者群、対照群ともに書面による承諾を得た上で遺伝子解析を行った。

DCM 患者群は全例において左心室造影と冠動脈造影が施行され、明らかな冠動脈疾患や局所壁運動異常例は除外された。対照群は、心拡大、心電図異常、心疾患の既往歴のある例は除外された。

DCM 患者群全例において、血圧、NYHA 心機能クラス、薬物療法内容と心臓カテーテル検査 (左心室造影、心内圧測定など) により左心室拡張末期容積係数 (LVEDVI)、左心室収縮末期容積係数 (LVESVI)、左心室駆出率 (EF) などを得た。

また 102 例において、血中アルドステロン濃度、レニン活性値の測定を行った。

末梢白血球より抽出した DNA を用いて、PCR-RFLP 法により CYP11B2 T-344C 遺伝子多型の遺伝子型判別を行った。

遺伝子多型は、TT 群、TC 群、CC 群の 3 群に分類し、患者群内または、患者群と対照群の比較検討を行った。

数値は平均 (標準偏差) にて表わした。

## 結果

患者群と対照群における CYP11B2 T-344C 遺伝子多型の遺伝子頻度は、Hardy-Weinberg の法則に一致し、また両群間に allele distribution の有意な差を認めなかった。(T allele frequencies: 患者群 0.66, 対照群 0.67)

次に、患者群内において、3 群間における臨床指標の比較検討を行うとともに、特に-344C allele の DCM への影響を明らかにするために、TT 群と TC+CC 群の 2 群間において解析を行った。年齢、性別、体表面積、収縮期血圧、拡張期血圧、高血圧歴、NYHA 心機能クラス、アルコール摂取量、薬物療法内容について、各群間に有意な差を認めなかった。左心室造影によって得られた LVEDVI、LVESVI、EF などの検討において、TC+CC 群の LVEDVI は、TT 群に比べ有意な拡大を認めた。

(TT v TC+CC: 132.1 (3.9) v 146.0 (4.4) ml/m<sup>2</sup>; p<0.05)

TC+CC 群の LVESVI は、TT 群に比べ拡大傾向を認めた。

(TT v TC+CC: 87.1 (3.7) v 100.0 (4.2) ml/m<sup>2</sup>; p=0.069)

収縮機能を表わす EF は、TT 群と TC+CC 群の 2 群間において有意な差を認めなかった。(TT v TC+CC: 35.6 (1.2) v 33.5 (1.1) ml/m<sup>2</sup>)

TC+CC 群の心拍出係数は、TT 群に比べ減少傾向を認めた。

(TT v TC+CC: 2.91 (0.07) v 2.79 (0.07) l/min/m<sup>2</sup>; p=0.14)

肺動脈楔入圧や左心室拡張末期圧は、TT 群と TC+CC 群の 2 群間において有意な差を認めなかった。

多変量解析により、TC+CC 遺伝子型と収縮期血圧は、それぞれ独立した、LVEDVI に対する予測因子であると判明した。

TC+CC 群の血中アルドステロン濃度は TT 群に比べ有意な上昇を認めた。

(TT v TC+CC: 113.7 (9.5) v 145.4 (12.5) pg/ml; p<0.05)

血中カリウム濃度やレニン活性値は、TT 群と TC+CC 群の 2 群間において有意な差を認めなかった。利尿剤 (furosemide, spironolactone)、ACE inhibitor、angiotensin II type I receptor blocker の内服歴については、TT 群と TC+CC 群の 2 群間において有意な差を認めなかった。

また、spironolactone を内服していない患者群内の検討においても、

TC+CC 群の血中アルドステロン濃度は、TT 群に比べ有意な上昇を認めた。

(TT v TC+CC: 107.1 (9.5) v 138.4 (15.3) pg/ml; p<0.05)

## 考察

我々は、CYP11B2 T-344C 遺伝子多型の TC+CC 群と DCM における左心室拡大との関連性を明らかにした。

さらに DCM 患者と健常人との比較において、CYP11B2 T-344C 遺伝子多型の allele distribution に有意な差を認めず、CYP11B2 T-344C 遺伝子多型が、DCM の原因遺伝子ではないことが示された。

欧米人における CC 群の頻度は、日本人における頻度の 2 倍と報告され、この遺伝子多型には人種差が存在していると考えられる。今回我々は、虚血の関与しない、日本人 DCM 患者に対して、左心室機能の評価を左室造影から求めることで、遺伝的、方法論的バイアスを減少させて、研究を行った。

本研究の limitation として、日本人のみを対象とした比較的小さな集団で施行された点、また retrospective な研究であり、survival selection のバイアスの関与が否定できない点が考えられた。これらの問題点を解決するためには、今後、より大きな集団で、かつ prospective な研究が必要であると考えられた。

## 結論

我々は、拡張型心筋症患者を対象に、アルドステロン合成酵素（CYP11B2）遺伝子多型と、その病因、病態形成との関連を検討した結果、この遺伝子多型は、左心室容積と関連し、血中アルドステロン濃度の増加によることを明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

受付番号	甲第 1510 号	氏名	高井 栄治
論文題目	Association between aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and left ventricular volume in patients with dilated cardiomyopathy 拡張型心筋症患者における左心室容積とアルドステロン合成酵素（CYP11B2）遺伝子多型との関連		
審査委員	主 査 坂山 光宏 副 査 石井 昇 副 査 春日 雅人		
審査終了日	平成 15 年 2 月 24 日		

（要旨は 1,000 字～2,000 字程度）

アルドステロンは、心筋リモデリングにおいて重要な働きをしていると考えられている。アルドステロン合成は、アルドステロン合成酵素 (CYP11B2) によって制御されている。ヒトにおいて CYP11B2 遺伝子のプロモーター領域には、さまざまな頻度の遺伝子多型性が知られている。特に T-344C 遺伝子多型は、ステロイド合成に関わる転写因子 SF-1 の結合部位に含まれ、実験において SF-1 の-344C allele に対する結合親和性は、-344T allele に対する結合親和性の 4 倍であると報告されている。

そこで我々は、特発性拡張型心筋症 (DCM) 患者において、CYP11B2 T-344C 遺伝子多型が、臨床指標 (左心室機能、血行動態指標、生化学指標) に関連しているか検討を行った。さらに DCM 患者と健常人の遺伝子多型を比較し、CYP11B2 T-344C 遺伝子多型が、DCM の原因に成りうるか検討を行った。

神戸大学医学部附属病院並びに兵庫県立姫路循環器病センターの 2 施設における DCM 患者群 201 例と、対照群として一般企業に勤務する健常人 183 例において検討を行った。DCM 患者群、対照群ともに書面による承諾を得た上で遺伝子解析を行った。DCM 患者群は全例において左心室造影と冠動脈造影が施行され、明らかな冠動脈疾患や局所壁運動異常例は除外された。DCM 患者群全例において、血圧、NYHA 心機能クラス、薬物療法内容と心臓カテーテル検査 (左心室造影、心内圧測定など) により左心室拡張末期容積係数 (LVEDVI)、左心室収縮末期容積係数 (LVESVI)、左心室駆出率 (EF) などを得た。また 102 例において、血中アルドステロン濃度、レニン活性値の測定を行った。

末梢血白血球より抽出した DNA を用いて、PCR-RFLP 法により CYP11B2 T-344C 遺伝子多型の遺伝子型判別を行った。遺伝子多型は、TT 群、TC 群、CC 群の 3 群に分類し、患者群内または、患者群と対照群の比較検討を行った。

以下の結果を得た。

1. 患者群と対照群における CYP11B2 T-344C 遺伝子多型の遺伝子頻度は、Hardy-Weinberg の法則に一致し、また両群間に allele distribution の有意な差を認めなかった。
2. 次に、患者群内において、3 群間および TT 群と TC+CC 群の 2 群間における臨床指標の比較検討を行った。年齢、性別、体表面積、収縮期血圧、拡張期血圧、高血圧歴、NYHA 心機能クラス、アルコール摂取量、薬物療法内容について、各群間に有意な差を認めなかった。

3. 左心室造影によって得られた LVEDVI、LVESVI、EF などの検討において、TC+CC 群の LVEDVI は、TT 群に比べ有意な拡大を認めた ( $p<0.05$ )。TC+CC 群の LVESVI は、TT 群に比べ拡大傾向を認めた ( $p=0.069$ )。収縮機能を表わす EF は、TT 群と TC+CC 群の 2 群間において有意な差を認めなかった。TC+CC 群の心拍出係数は、TT 群に比べ減少傾向を認めた ( $p=0.14$ )。肺動脈楔入圧や左心室拡張末期圧は、TT 群と TC+CC 群の 2 群間において有意な差を認めなかった。
4. 多変量解析により、TC+CC 遺伝子型と収縮期血圧は、それぞれ独立した、LVEDVI に対する予測因子であると判明した。
5. TC+CC 群の血中アルドステロン濃度は TT 群に比べ有意な上昇を認めた ( $p<0.05$ )。血中カリウム濃度やレニン活性値は、TT 群と TC+CC 群の 2 群間において有意な差を認めなかった。

本研究は、拡張型心筋症患者を対象に、アルドステロン合成酵素 (CYP11B2) 遺伝子多型と、その病因、病態形成との関連を検討したものであるが、従来ほとんど行われなかった CYP11B2 遺伝子多型が左心室容積と関連し、血中アルドステロン濃度の増加によることを明らかにするという重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。