

第46回日本心臓病学会学術集会  
Young Investigator's Award 受賞論文

最優秀賞

Endothelium-Dependent Relaxation of Collateral Microvessels Following Intramuscular Gene Transfer of Vascular Endothelial Growth Factor in a Rat Model of Hindlimb Ischemia

竹下 聡(帝京大学内科)

優秀賞

Enhanced Shear-Induced Platelet Aggregation in Acute Myocardial Infarction

後藤 信哉(東海大学循環器内科)

Increased Expression of P-selectin on Platelets is a Risk Factor for Silent Cerebral Infarction in Patients With Atrial Fibrillation: Role of Nitric Oxide

南野 哲男(大阪大学第一内科)

Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor: A Novel Marker of Atherosclerosis

宮崎 洋(久留米大学第三内科)

Genetic Polymorphisms of Methylenetetrahydrofolate Reductase and Methionine Synthase: Association With Homocysteine Metabolism and Late-Onset Vascular Diseases in the Japanese Population

森田 啓行(東京大学医学系研究科循環器内科)

## Vascular Endothelial Growth Factor 遺伝子導入を用いた血管新生療法後の微小側副血管における内皮依存性拡張反応

竹下 聡  
一色 高明  
落合 正彦  
江藤 浩之  
盛 栄三\*<sup>1</sup>  
田中 越郎\*<sup>1</sup>  
梅谷 啓二\*<sup>2</sup>  
佐藤 友英

## Endothelium-Dependent Relaxation of Collateral Microvessels Following Intramuscular Gene Transfer of Vascular Endothelial Growth Factor in a Rat Model of Hindlimb Ischemia

Satoshi TAKESHITA, MD  
Takaaki ISSHIKI, MD, FJCC  
Masahiko OCHIAI, MD  
Koji ETO, MD  
Hidezo MORI, MD\*<sup>1</sup>  
Etsuro TANAKA, MD\*<sup>1</sup>  
Keiji UMETANI, BS\*<sup>2</sup>  
Tomohide SATO, MD, FJCC

### 目 的

従来の血管造影装置では、直径200 $\mu$ m以下の微小血管を描出することは困難である。我々は単色放射光を線源とした微小血管造影装置(空間分解能30 $\mu$ m)を用いて、vascular endothelial growth factor(VEGF)による血管新生療法が微小側副血管の発達に及ぼす影響について検討を行った。

### 方 法

ラットの片側大腿動脈を摘出し、虚血肢モデルを作成した。虚血導入直後にVEGFプラスミド(400 $\mu$ g)の虚血大腿筋への遺伝子導入を行い、1ヵ月後における側副血行の発達と血管反応性について微小血管造影を用いて検討した。対照群には $\beta$ -galactosidase遺伝子を導入した。

### 結 果

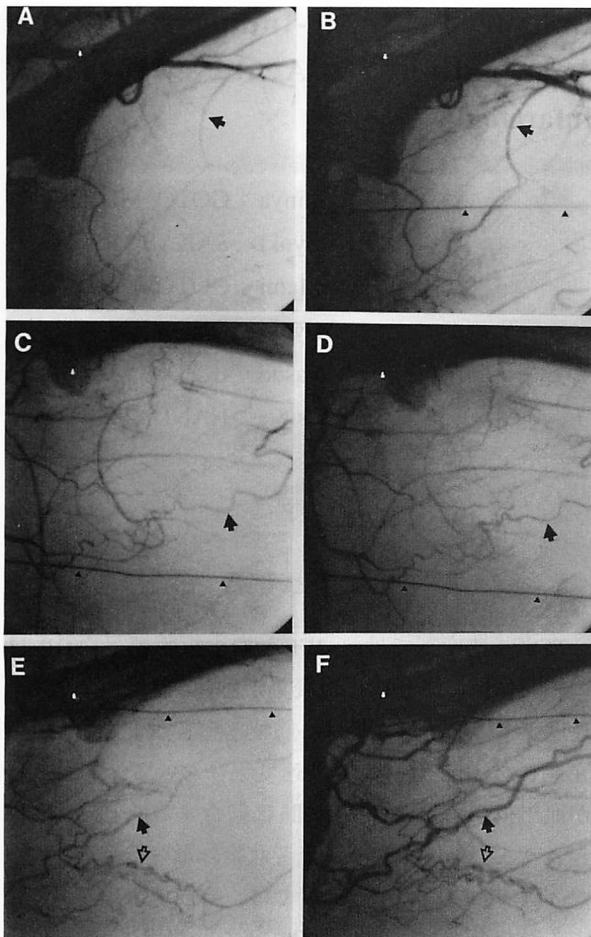
微小血管造影によって、側副路を形成する直径100 $\mu$ m以下の微小血管網が明瞭に描出された。これらの微小側副血管は、正常血管に類似する直線型の血管と、側枝を有さないcorkscrew型の血管とに分けられた。側副血管数はVEGF治療群において有意に増加していた(血管造影スコア:  $18.1 \pm 1.3$  vs  $10.7 \pm 1.3$ ,  $p < 0.01$ )。Acetylcholineに対する内皮依存性血管拡張反応は、対照群ラットの微小側副血管において減弱していた。一方、VEGF治療群の微小側副血管はacetylcholineに対して著明な拡張反応を呈した。この拡張反応は、直線型の側副血管においてのみ認められ、corkscrew型の側副血管では認められなかった(Fig. 1)。マイクロスフェアを用いた検討により、acetylcholine投与後の下肢血流量は、VEGF治療群で有意に増加していることが確認された(Fig. 2)。

掲載誌: Circulation 1998; 98: 1261-1263

帝京大学医学部 内科: 〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1; \*<sup>1</sup>東海大学医学部 生理学, 神奈川; \*<sup>2</sup>日立製作所 中央研究所, 東京

Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo; \*<sup>1</sup>Department of Physiology, Tokai University School of Medicine, Kanagawa; \*<sup>2</sup>Central Research Laboratory, Hitachi Ltd., Tokyo

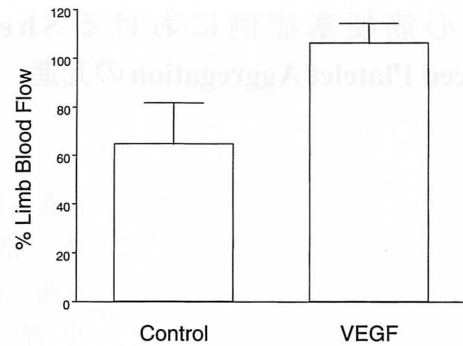
Address for correspondence: TAKESHITA S, MD, Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Kaga 2-11-1, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605



**Fig. 1 Microangiograms of normal and ischemic rat limbs**

Microangiograms of a normal limb (A) pre- and (B) post-acetylcholine (ACh), a nontreated ischemic limb (C) pre- and (D) post-ACh, and a vascular endothelial growth factor-treated ischemic limb (E) pre- and (F) post-ACh. The diameter of the reference wire (arrowheads) was 130  $\mu$ m. The imaging field of each angiogram was 20  $\times$  20 mm.

[Reproduced from *Circulation* 1998; 98: 1261–1263]



**Fig. 2 Limb blood flow following gene transfer**

Blood flow to the ischemic limb was expressed as the % flow of the contralateral normal limb ( $p < 0.05$ ).

VEGF = vascular endothelial growth factor.

[Reproduced from *Circulation* 1998; 98: 1261–1263]

## 結 論

VEGFを用いた血管新生療法が、微小血管レベルにおける血管新生を有意に促進させることが明らかとなった。本療法による組織血流改善の機序として、側副路を形成する微小血管数の増加と微小血管レベルにおける内皮依存性拡張反応の改善とが示唆された。

## 急性心筋梗塞症例における Shear-Induced Platelet Aggregation の亢進

## Enhanced Shear-Induced Platelet Aggregation in Acute Myocardial Infarction

後藤 信哉  
堺 浩之  
後藤 真美  
小野 幸  
池田 康夫\*  
半田俊之介

Shinya GOTO, MD  
Hiroyuki SAKAI, MD  
Mami GOTO  
Miyuki ONO  
Yasuo IKEDA, MD\*  
Shunnosuke HANDA, MD, FJCC

### はじめに

冠動脈血栓は、速く豊富な冠血流の存在下で形成され、血流下では血小板が血栓形成において重要な役割を演じる<sup>1)</sup>。血流下の血小板血栓形成機序は従来知られていた凝集の機序とは異なり、血漿蛋白である von Willebrand factor (vWF) と血小板膜糖蛋白である GP I b, GP II b/III a (integrin  $\alpha_{IIb} \beta_3$ ) の相互作用が重要な役割を果たすといわれている<sup>1,2)</sup>。

今回、我々は vWF 依存性血小板血栓形成に及ぼす心筋梗塞患者血漿の効果を検討した。

### 方 法

胸痛発症後 6 時間以内に来院した急性心筋梗塞 18 例を対象とした。治療開始に先立ち肘静脈より採血し、7 例からは更に再灌流療法施行後にも経時的に採血した。胸痛症候群 26 例を対照とし採血した。

血液型 O 型の健常成人の採血から多血小板血漿を分離した。多血小板血漿に、心筋梗塞患者血漿と対照の血漿を同量添加し、ずり速度下で惹起される血小板凝集を円錐平板回転粘度計で計測した。

### 結果と考案

高ずり速度下では、vWF と血小板膜糖蛋白 GP I b の相互作用により血小板凝集が惹起された<sup>3)</sup>。高ずり速度下での血小板凝集は心筋梗塞患者血漿の存在下で亢進した (Fig. 1)。低ずり速度下において、fibrinogen が血小板膜糖蛋白 GP II b/III a に結合することにより惹起される凝集は心筋梗塞患者血漿の影響を受けなかった。両者の中間のずり速度では、心筋梗塞患者血漿による凝集亢進はより顕著であった。患者血漿中には、高ずり速度下での血小板凝集を亢進させる成分と vWF 依存性の凝集を惹起させる閾値を下げる成分が含まれていた。

各種凝固線溶マーカーと血小板凝集率との間に相関を認めなかった。患者血漿中の vWF 濃度は、高ずり速度下で惹起される凝集との間に有意の正の相関関係を有した。低ずり速度下で惹起される凝集との間には相関を認めなかった。純化精製 vWF の効果は心筋梗塞患者血漿の効果と類似した。高ずり速度下の血小板凝集を亢進させた成分は vWF 自体である可能性を示唆した。

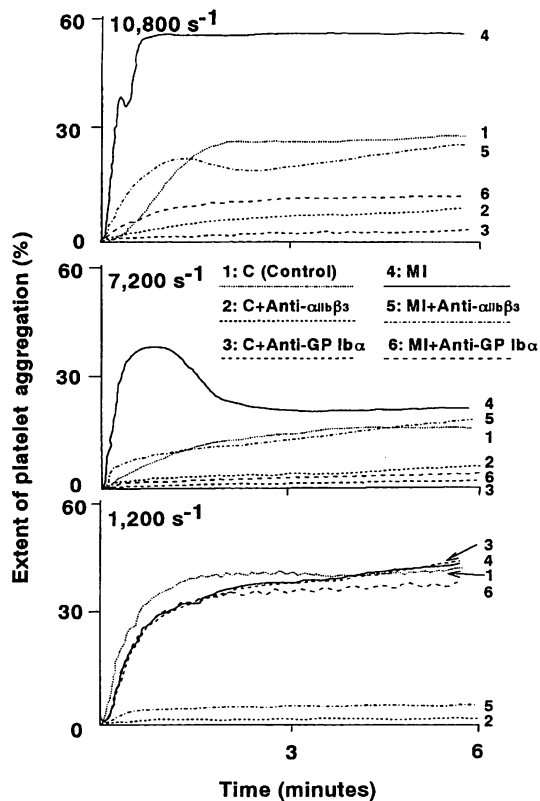
vWF 血漿濃度の増加が、急性心筋梗塞の発症に関与した因子であるのか、あるいは急性心筋梗塞の結果

投稿中

東海大学医学部 循環器内科: 〒259-1159 神奈川県伊勢原市望星台; \*慶應義塾大学医学部 内科, 東京

Division of Cardiology, Tokai University School of Medicine, Kanagawa; \*Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo

Address for correspondence: GOTO S, MD, Division of Cardiology, Tokai University School of Medicine, Boseidai, Isehara, Kanagawa 259-1159



として起こった現象であるのかは不明である。再開塞など冠動脈血栓の再形成に関与する可能性はあると考えられた。

#### 文 献

- 1) Goto S, Handa S: Coronary thrombosis: Effects of blood flow on the mechanism of thrombus formation. *Jpn Heart J* 1998; **39**: 579-596
- 2) Goto S, Ikeda Y, Saldivar E, Ruggeri ZM: Distinct mechanisms of platelet aggregation as a consequence of different shearing flow conditions. *J Clin Invest* 1998; **101**: 479-486
- 3) Goto S, Salomon DR, Ikeda Y, Ruggeri ZM: Characterization of the unique mechanism mediating the shear-dependent binding of soluble von Willebrand factor to platelets. *J Biol Chem* 1995; **270**: 23352-23361

#### ◀Fig. 1 Representative tracings of shear-induced platelet aggregation in the presence of plasma from a patient with acute myocardial infarction (MI) and a normal subject

Platelet aggregation was obtained at the 3 indicated shear rates, without or with the addition of monoclonal antibodies specifically inhibiting GP I b α or α II b β<sub>3</sub>.

\*

\*

\*

### 心房細動患者の無症候性脳梗塞における血小板Pセレクトリン発現増加の意義：一酸化窒素の役割

南野 哲男  
北風 政史  
葛谷 恒彦  
堀 正二

### Increased Expression of P-selectin on Platelets is a Risk Factor for Silent Cerebral Infarction in Patients With Atrial Fibrillation: Role of Nitric Oxide

Tetsuo MINAMINO, MD  
Masafumi KITAKAZE, MD, FJCC  
Tsunehiko KUZUYA, MD  
Masatsugu HORI, MD, FJCC

#### はじめに

心房細動を伴う患者では血小板活性化が認められ、

本疾患に高率に合併する血栓・塞栓症の一因であると考えられている。血小板上接着分子Pセレクトリンは、血小板活性化に伴いその発現率が増大し、生体内血栓

掲載誌: *Circulation* 1998; **98**: 1721-1727

大阪大学医学部 第一内科: 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

The First Department of Internal Medicine, Osaka University Faculty of Medicine, Osaka

Address for correspondence: MINAMINO T, MD, The First Department of Internal Medicine, Osaka University Faculty of Medicine, Yamadaoka 2-2, Suita, Osaka 565-0871

生成に重要な役割を果たすことが知られている。血小板活性化は弁膜症を伴わない心房細動患者においても認められるため、心房細動に特徴的な不規則な脈拍による“血流の乱れ”がこれらの異常を引き起こしていることが示唆される。血流の乱れた条件下では強力な抗血栓作用を有する一酸化窒素(nitric oxide: NO)の合成酵素活性が低下することが報告されている。そこで本研究では、1)麻酔開胸犬において心房細動誘発が血中NO代謝産物レベルと血小板Pセレクトイン発現率に及ぼす影響、2)NOが血小板Pセレクトイン発現率に及ぼす影響、3)心房細動患者および洞調律患者における血中NO代謝産物レベルと血小板活性化指標の検討、4)心房細動患者における無症候性脳梗塞発症の危険因子の検討を行った。

## 方法と結果

### 1. 心房細動犬における血漿NOx値および血小板Pセレクトインの経時的変化

麻酔開胸犬において、心房高頻度ペーシングにて心房細動を誘発した。Greiss試薬を用いて測定した血漿NOx〔亜硝酸塩(nitrite)+硝酸塩(nitrate)]値は、心房細動開始前( $15.2 \pm 1.7 \mu\text{mol/l}$ )に比し、開始6時間後には低値を示した( $11.9 \pm 1.8 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0.05$ )。フローサイトメトリー法により評価した血小板Pセレクトイン発現率は心房細動開始前( $6.9 \pm 1.9\%$ )に比し、開始6時間後には高値を示した( $10.6 \pm 1.1 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0.05$ )。以上より、心房細動誘発により血中NO値が低下し、血小板活性化が生じることが示唆された。

### 2. NOが血小板Pセレクトイン発現率に及ぼす影響

健常者7例からの血液採取により、platelet rich plasma (PRP)を作成した。PRPをNO合成阻害薬L-NAME ( $1 \text{ mmol/l}$ )で10分間処置すると、処置前( $6.1 \pm 0.9\%$ )に比し血小板Pセレクトイン発現率は増加した( $29.1 \pm 4.7\%$ ,  $p < 0.05$ )。この発現増加はL-アルギニン ( $1 \text{ mmol/l}$ )で抑制された。以上より、NO産生阻害に

より血小板Pセレクトイン発現率が増加することが示された。

### 3. 心房細動患者におけるNOおよび血小板活性化の指標の検討

25例の非弁膜性持続性心房細動患者と性別、年齢(平均 $\pm 2$ 歳)を一致させた洞調律患者を対象とした。両群間には脈拍、血圧、心エコー図で評価した指標に差異はなく、また虚血性心疾患を除く各種基礎疾患の罹患率および喫煙率に差異を認めなかった。心房細動群では血漿NOx値が洞調律群に比し低値を示し( $27.5 \pm 2.8$  vs  $19.6 \pm 2.4 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0.05$ )、血小板Pセレクトイン発現率は高値を示した( $7.6 \pm 0.78\%$  vs  $4.8 \pm 0.74\%$ ,  $p < 0.05$ )。以上より、心房細動患者において血中NO値の低下に伴い、血小板活性化が存在することが示唆された。

### 4. 心房細動患者における無症候性脳梗塞発症の危険因子の検討

神経学的検査において異常のない25例の心房細動患者を対象に、核磁気共鳴像を用いて無症候性脳梗塞の存在を検討した。92%の症例で平均 $17 \pm 4$ 病巣の無症候性脳梗塞が認められた。臨床的指標、血行動態指標、血漿NOx値および血小板Pセレクトイン発現率のいずれが、無症候性脳梗塞発症の危険因子であるかをmultiple linear regression分析を用いて検討した。その結果、高齢および血小板Pセレクトイン発現率増加が危険因子であることが示された( $p < 0.05$ )。

## 結 論

本研究の結果より、心房細動症例では、血中NOレベル低下・血小板Pセレクトイン活性化が生じることが示された。NO補充もしくは内因性NO産生増加ならびに血小板Pセレクトイン発現抑制が、心房細動患者における血栓・塞栓症抑制の新しい治療法開発の指針となりうることが示唆された。

## 新しい動脈硬化マーカーとしての内因性一酸化窒素合成阻害物質

## Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor: A Novel Marker of Atherosclerosis

宮崎 洋  
松岡 秀洋  
John P. COOKE\*  
碓井 倫明  
上田 誠二  
奥田 誠也  
今泉 勉

Hiroshi MIYAZAKI, MD  
Hidehiro MATSUOKA, MD  
John P. COOKE, MD\*  
Michiaki USUI, MD  
Seiji UEDA, MD  
Seiya OKUDA, MD  
Tsutomu IMAIZUMI, MD, FJCC

### 目 的

血管内皮において産生される一酸化窒素 (nitric oxide: NO) は、内皮由来血管拡張因子として血管のトーンスを調節するばかりでなく、抗血小板作用、細胞接着・増殖抑制作用により血管に保護的に働く。この内皮由来NOの生物学的活性低下が、多くの冠危険因子や動脈硬化性病変において指摘され、血管傷害の進展をもたらす可能性が示唆されている。最近、asymmetric dimethyl arginine (ADMA) などのNO合成阻害作用を有するL-アルギニンアナログが生体内にも存在し、高血圧ラットや高脂血症家兎においてその産生が亢進し、NO産生を阻害することが報告されている。しかしながら、ヒトにおいてADMAが冠危険因子暴露によりどのように変化し、それによってもたらされる内皮傷害や動脈硬化の程度といかに関連するかについては明らかでない。そこで今回、血中ADMAと冠危険因子および動脈硬化度との関係を検討した。

### 方 法

人間ドックを受診した、明らかな心血管病を有しな

い腎機能正常(クレアチニン $< 1.5$  mg/dl) な無投薬の健康者116例 [平均年齢 $52 \pm 1$  歳, 男性100例, 女性16例(全例閉経後)] を対象とした。冠危険因子として年齢, 喫煙, 心血管疾患の家族歴, 血圧値, 血清脂質, および耐糖能の指標として求めた75g経口血糖負荷試験における血糖反応曲線下面積を評価した。血中ADMA濃度は空腹時採血にて高速液体クロマトグラフィにより測定し, 非侵襲的動脈硬化評価法として, 10MHzの表在血管用探触子を装着した高解像度超音波装置による頸動脈内膜中膜壁厚を測定した。

### 結 果

血中ADMAは、冠危険因子のうち、年齢( $r = 0.45$ ,  $p < 0.0001$ ), 血圧値( $r = 0.46$ ,  $p < 0.0001$ ), 血糖反応曲線下面積( $r = 0.31$ ,  $p = 0.0006$ )と明らかな正相関を示し, ステップワイズ回帰分析により, それらはいずれも血中ADMAの規定因子であった。更に、動脈硬化の指標である頸動脈内膜中膜壁厚と血中ADMAの間には強い正相関がみられた( $r = 0.33$ ,  $p = 0.0003$ )。ステップワイズ回帰分析により血中ADMAは年齢とともに頸動脈硬化の独立した因子であった。

掲載誌: Circulation 1999; in press

久留米大学医学部 第三内科: 〒830-0011 福岡県久留米市旭町67; \*Section of Vascular Medicine, Falk Cardiovascular Research Center, Stanford University School of Medicine, CA, USA

The Third Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, Fukuoka; \*Section of Vascular Medicine, Falk Cardiovascular Research Center, Stanford University School of Medicine, CA, USA

Address for correspondence: MIYAZAKI H, MD, The Third Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, Asahi-machi 67, Kurume, Fukuoka 830-0011

## 考 案

心血管病を有しない健常者において、内因性NO合成阻害物質ADMAは、冠危険因子暴露に伴い上昇するとともに、頸動脈硬化の独立した因子であることを明らかにした。以上の結果はADMAがそれ自身でホモシステインなどと並ぶ新しい心血管病の危険因子となりうる可能性を示唆する。しかしながら、個々の冠危険因子暴露により血中ADMAが増加する機序はいまだ明らかでなく、また生体内におけるNO阻害活性

については不明であることから、今後の更なる検討が必要と思われる。

## 結 論

血中ADMAは心血管病を有しない健常者においても冠危険因子暴露に伴い上昇し、動脈硬化の程度と独立して密接に関係したことから、この内因性NO合成阻害物質は心血管病発症にかかわる新しい危険因子となる可能性が示唆された。

\* \* \*

## ホモシステインと動脈硬化性疾患：ホモシステイン関連遺伝子多型からのアプローチ

## Genetic Polymorphisms of Methylenetetrahydrofolate Reductase and Methionine Synthase: Association With Homocysteine Metabolism and Late-Onset Vascular Diseases in the Japanese Population

森田 啓行  
栗原 裕基  
杉山 卓郎\*<sup>1</sup>  
喜多村一幸\*<sup>2</sup>  
鈴木 紳\*<sup>3</sup>  
住吉 徹哉\*<sup>4</sup>  
矢崎 義雄

Hiroyuki MORITA, MD  
Hiroki KURIHARA, MD  
Takao SUGIYAMA, MD\*<sup>1</sup>  
Kazuyuki KITAMURA, MD\*<sup>2</sup>  
Shin SUZUKI, MD, FJCC\*<sup>3</sup>  
Tetsuya SUMIYOSHI, MD, FJCC\*<sup>4</sup>  
Yoshio YAZAKI, MD, FJCC

## はじめに

メチオニンの代謝産物であるホモシステインは近年、動脈硬化や血栓形成を促進する物質として注目されており、欧米の大規模臨床研究でも冠動脈病変、脳血管障害、深部静脈血栓症をはじめとする血管病変の

独立した危険因子であることはコンセンサスが得られている。ホモシステインの基礎値を規定する再メチル化の代謝経路にはメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(methylenetetrahydrofolate reductase: MTHFR)およびメチオニンシンターゼが関与している(Fig. 1)。MTHFRの遺伝子配列のアラニン(A)677バリオン(V)多型が最

掲載誌: *Circulation* 1997; **95**: 2032-2036, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; **18**: 1465-1469

東京大学医学系研究科 循環器内科: 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1; \*<sup>1</sup>朝日生命成人病研究所 循環器科, 東京; \*<sup>2</sup>喜多村脳神経クリニック, 東京; \*<sup>3</sup>大和成和病院 循環器内科, 神奈川; \*<sup>4</sup>榊原記念病院 循環器科, 東京

Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo; \*<sup>1</sup>Division of Cardiovascular Diseases, The Institute of Adult Diseases, Asahi Life Foundation, Tokyo; \*<sup>2</sup>Kitamura Neurosurgery Clinic, Tokyo; \*<sup>3</sup>Division of Cardiovascular Medicine, Yamato Seiwa Hospital, Kanagawa; \*<sup>4</sup>Division of Cardiovascular Diseases, Sakakibara Heart Institute, Tokyo

Address for correspondence: MORITA H, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655



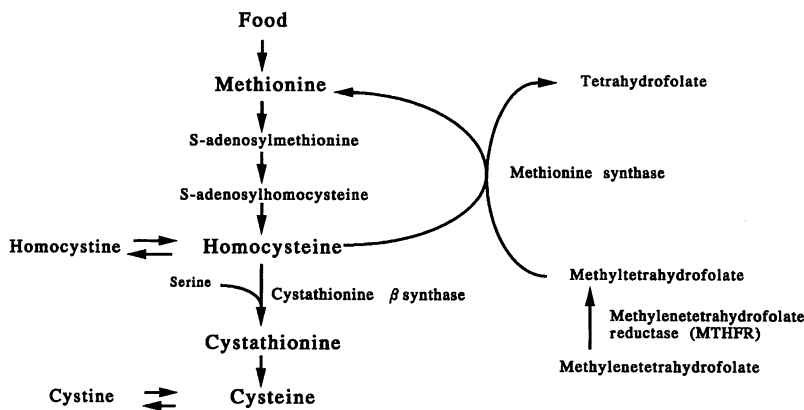


Fig. 1 Pathways of homocysteine metabolism

近報告され、動脈硬化性疾患との関連が議論されている。同じくホモシステインの再メチル化に関与する酵素であるメチオニンシンターゼの先天性活性欠損症患者(cblG complementation group)においてアスパラギン酸(D)919グリシン(G)変異が検出されcommon mutationであることも示唆された<sup>1)</sup>。今回我々はMTHFR A/V 遺伝子型、メチオニンシンターゼD/G 遺伝子型の我が国におけるアレル頻度を評価し、虚血性心疾患、脳梗塞との相関、両遺伝子型の関連、更にホモシステイン代謝との関連を検討した上で葉酸投与による疾病予防の可能性を探った。

### 対象と方法

冠疾患患者215例(冠疾患群:心臓カテーテル検査にて診断を確認)、脳梗塞患者251例[脳梗塞群:頭部コンピューター断層撮影(computed tomography: CT)にて梗塞巣を確認]と対照群257例を対象にPCR-RFLP法を用いてMTHFR A/V 遺伝子型、メチオニンシンターゼD/G 遺伝子型を決定、血漿ホモシステイン濃度、葉酸濃度、他の危険因子との関連について解析した。

### 結 果

対照群、冠疾患群、脳梗塞群においてMTHFR 変異(V)アレル頻度はそれぞれ0.32, 0.42, 0.45で、(V/V)型の占める比率は10.2%, 16.7%, 21.5%であり、冠疾患群、脳梗塞群において有意に高頻度であった。冠疾患群において血管造影上、高度狭窄、多枝病変を認めた例、脳梗塞群において頭部CT上、多発性梗塞巣を認めた例では(V/V)型の占める比率はそれぞれ18.3%, 33.8%と更に高い傾向にあった。一方、メチオニンシンターゼ変異(G)アレルは対照群、冠疾患群、脳梗塞

群において0.16, 0.17, 0.18と、我が国でもcommon mutationではあったが各群間で差はなく、MTHFR 遺伝子型とは独立した分布を示した。また冠疾患群、脳梗塞群ともにMTHFR (V/V) 遺伝子型では血漿ホモシステイン濃度が有意に高いが、これは葉酸低値群において顕著であった。一方、メチオニンシンターゼD/G 遺伝子型は血漿ホモシステイン濃度との相関を認めなかった。また多変量解析の結果、MTHFR 遺伝子多型は加齢、性別、葉酸値と並んで、血中ホモシステイン濃度を決定する独立した因子であることも明らかになった。

### 考 察

今回我々は、ホモシステイン基礎値を規定する酵素であるMTHFR、メチオニンシンターゼの遺伝子多型と動脈硬化性疾患との関連について検討した。MTHFR (V/V) 遺伝子型は、ホモシステインの動脈硬化促進、血栓形成亢進作用を介して動脈硬化性疾患と強く関連する新しい危険因子と考えられる。またこの遺伝子型は葉酸欠乏に対するsusceptibility(感受性)を規定している可能性があり、臨床の場で治療の選択を行う際に遺伝子型の同定が貢献する可能性がある。今後は新しい危険因子ホモシステイン、新しい遺伝子マーカーMTHFR A/V 遺伝子型に対して更なる検討が必要と考える。

### 文 献

- 1) Leclerc D, Campeau E, Goyette P, Adjalla CE, Christensen B, Ross M, Eydoux P, Rosenblatt DS, Rosen M, Gravel RA: Human methionine synthase: cDNA cloning and identification of mutations in patients of the cblG complementation group of folate/cobalamin disorders. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1867-1874