

氏名	中 澤 圭 介
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 524 号
学位授与の日付	平成 24 年 2 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme considerably changes postoperative outcome (アンギオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme : ACE) の挿入/欠損遺伝子多型が人工心肺下弁疾患手術の周術期管理に及ぼす影響)
主論文公表誌	麻酔 第 60 卷 第 4 号 408-415 頁 2011 年
論文審査委員	(主査) 教授 尾崎 眞 (副査) 教授 川上 順子, 山崎 健二

論文内容の要旨

〔目的〕

アンギオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme : ACE) 遺伝子は相当遺伝子配列の第 16 イントロンに 287bp の挿入 (insertion : I) と欠損 (deletion : D) を持ち, II, ID, DD の遺伝子多型の違いによる血漿 ACE 活性および心血管疾患罹患率の違いが報告されている。ACE 遺伝子多型の違いにより, 人工心肺下弁疾患手術患者の術前状態, 麻酔管理と予後に差を認めるという仮説を検証した。

〔対象および方法〕

人工心肺下に開胸弁置換・形成手術の定例手術患者 110 人を対象とした。DNA ポリメラーゼ増幅反応を用いて ACE 遺伝子多型を解析し II, ID, DD 遺伝子型に分類し, II 型と non-II 型 (DD 型および ID 型) の 2 群に分けて比較検討した。

〔結果〕

遺伝子多型の分布は II 型 32 人と non-II 型 78 人 (ID 型 65 人, DD 型 13 人) であった。non-II 型患者は術後集中治療室での総出血量および赤血球総輸血量が多かった ($p < 0.05$)。人工呼吸管理時および集中治療室在室期間が長く, 術後感染率が約 3 倍高かった ($p < 0.05$)。

〔考察〕

non-II 型患者の術後管理に差を認めた。特に術後感染率に差を認めたことは重要な所見である。人工心肺下手術の術後感染の寄与因子としての遺伝子多型の報告はない。non-II 型患者は肺炎・縦隔洞炎から急性呼吸窮迫症候群を契機として 5 名の周術期死亡を認めた。non-II 型では急性呼吸窮迫症候群の予後を増悪させるとの報告もある。non-II 型患者は組織内の高アンギオテンシン II 活性による肺胞上皮細胞のアポトーシス誘導と線維化促進は, 末梢循環不全による組織修復抑制と複合的に関わり, 術後感染を助長したと考えられる。さらに non-II 型では術後出血・輸血量が多かった。non-II 型患者の高レニン・アンギオテンシン活性は末梢循環障害や術後出血量を増加させたと考えられる。輸血による免疫担当細胞抑制やサイトカイン産生抑制も術後の易感染性の一要因であったと考えられる。一方, non-II 型患者では, 術後血栓が多く術後出血量が減少するという報告もあるが, 今後解明すべき課題である。今回, 血中 ACE やアンギオテンシン II の濃度測定を行わなかった。術後の生体反応では組織レベルの酵素活性が重要であり, 血中の ACE の多寡がこれらに影響する可能性は低く, 血漿 ACE 活性は個人差が非常に大きいからである。さらに人工心肺中における血漿酵素活性と組織酵素活性の関連性を示す報告はない。よって血漿 ACE の濃度測定はその意義が極めて小さいものと考えられる。

〔結論〕

ACE 遺伝子の I/D 多型が周術期管理に及ぼす影響を, 人工心肺下での弁置換術・形成術を施行された患者で

検討した。ACE 遺伝子の D 型遺伝子は人工心肺下手術後の予後危険因子であった。術後総出血量・総輸血量の増加、人工呼吸器時間、集中治療室滞在日数の延長、感染率の増加を認めた。ACE 遺伝子の I/D 多型は術後管理への重大な影響が示唆された。

論文審査の要旨

アンギオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme : ACE) は、相当遺伝子配列の第 16 イントロンに 287bp の挿入 (insertion : I) と欠損 (deletion : D) を持ち、II, ID, DD の遺伝子多型の違いによる血漿 ACE 活性および心血管疾患罹患率の違いが報告されている。

本研究は、ACE 遺伝子多型の違いにより、人工心肺下弁疾患手術患者の術前状態、麻酔管理と予後に差を認めるという仮説を人工心肺下に開胸弁置換・形成手術の定例手術患者 110 人を対象とし DNA ポリメラーゼ増幅反応を用いて ACE 遺伝子多型を解析し II, ID, DD 遺伝子型に分類し、II 型と non-II 型 (DD 型および ID 型) の 2 群に分けて比較検討したものである。

遺伝子多型の分布は II 型 32 人と non-II 型 78 人 (ID 型 65 人, DD 型 13 人) であった。non-II 型患者は術後集中治療室での総出血量および、赤血球総輸血量が多かった ($p < 0.05$)。人工呼吸管理時および集中治療室在室期間が長く、術後感染率が約 3 倍高かった ($p < 0.05$)。

すなわち、ACE 遺伝子の D 型遺伝子は人工心肺下手術後の予後危険因子であることが示唆され、臨床的にも極めて有用な知見である。

氏 名	関 口 治 樹
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 525 号
学位授与の日付	平成 24 年 2 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Improved culture-based isolation of differentiating endothelial progenitor cells from mouse bone marrow mononuclear cells (培養法改善によるマウス骨髄単核球から血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell : EPC) の分離法解明について)
主論文公表誌	PLoS ONE 第 6 巻 第 12 号 e28639 頁 2011 年
論文審査委員	(主査) 教授 萩原 誠久 (副査) 教授 清水 達也, 泉二登志子

論文内容の要旨

〔目的〕

マウス骨髄からの血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell : EPC) の分離法は多岐にわたり、いまだに確立されていない。近年、ヒト EPC を用いた虚血組織への細胞治療が臨床応用されつつあるが、この際の EPC を定義する細胞マーカーを用いた細胞分離法は複雑である。本研究の目的は、心筋梗塞マウスにおいて分離法の異なる骨髄単核球細胞移植による心機能改善効果を比較し、効率的な EPC の分離法を確立することである。

〔対象および方法〕

マウス骨髄単核球細胞を全単核球細胞 (total mononuclear cell : TT), 浮遊単核球 (floating mononuclear cell : FL), 接着単核球 (attached mononuclear cell : AT) に分離し、それぞれから EPC を培養した。これらより得られた EPC の細胞的性質と血管内皮としての機能を PCR, FACS analysis および in vitro での細胞機能評価 (func-