

# 論文内容要旨

## 論文題目

「網膜動脈径狭細化は高血圧の発症を予測できるか：舟形町研究」

責任講座： 眼科学 講座

氏名： 田邊 祐資

## 【内容要旨】(1,200字以内)

背景：微小循環系は末梢血管抵抗を決定する重要な部位であり、近年高血圧の発症、治療に関して大きな関心が寄せられている。欧米人を対象とした疫学研究では網膜動脈径狭細化は高血圧発症の増加と関連があると報告されている。心血管系疾患の危険因子は人種差・民族差が大きいと知られており、欧米人と同様の関連が日本人においても成立するか明らかにすることは重要である。

さらに遺伝的要因が網膜血管径に関係すると報告されているが、明らかな候補遺伝子の報告はない。アンギオテンシン変換酵素 (ACE) は高血圧、動脈硬化の病態に関係しており、その遺伝子多型が網膜血管径と関連している可能性がある。

目的：山形県舟形町研究において網膜動脈径狭細化が高血圧発症に関連するか、ACE I(Insertion)/D(Deletion)遺伝子多型が網膜血管径に関連するか調べた。

方法：山形県舟形町の35歳以上の住民を対象にした。初回検診(2000年～2002年実施)で正常血圧であった1,058人のうち581人がフォローアップ検診(2005年～2007年実施)に参加した。また、初回検診で743人がACE遺伝子多型の解析に参加した。網膜血管径、網膜所見の評価はthe Blue Mountain Eye Studyのプロトコールに則ってシドニー大学the Centre for Vision Researchで専門の判定員によって行われた。高血圧は収縮期血圧 $\geq 140$ mmHg または拡張期血圧 $\geq 90$ mmHg、以前に高血圧の診断・治療を受けている場合と定義した。

結果：初回検診で正常血圧と判定され、網膜血管径の測定が可能であった313人のうち、101人がフォローアップ検診で高血圧の発症と評価された。心血管リスク因子調整後も、網膜動脈径狭細化は高血圧発症の増加と有意な関連を認めた(網膜中心動脈径1標準偏差減少毎、オッズ比：1.53、95%信頼区間：1.08、2.18)。

ACE遺伝子多型解析を受けた743人のうち368人において網膜血管径の測定が可能であった。心血管リスク因子調整後も、I/I、I/D遺伝子型の人に比べ、D/D遺伝子型の人には網膜動脈径が有意に細かった(平均差： $-6.49\mu\text{m}$ 、95%信頼区間： $-12.86\mu\text{m}$ 、 $-0.11\mu\text{m}$ )。

結論：日本人一般住民において網膜動脈径狭細化が高血圧発症増加と有意な関連を持つことを実証した。さらにACE I/D遺伝子多型が網膜動脈径狭細化と関連を持つことが認められた。微小循環系の異常は高血圧発症に関わる早期変化であり、ACE I/D遺伝子多型がその微小血管系の異常と関連し、高血圧発症の遺伝的感受性に関与する可能性が考えられた。

平成 22年 1月 13日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：田邊 祐資

論文題目： 網膜動脈径狭細化は高血圧の発症を予測できるか：舟形町研究

審査委員：主審査委員 久保田 功

副審査委員 佐藤 慎哉

副審査委員 中村 孝夫

印

印

印

審査終了日：平成 22年 1月 8日

### 【論文審査結果要旨】

欧米人を対象とした疫学研究では網膜動脈径狭細化が高血圧発症に先行すると報告されているが、日本人を対象とした研究はない。また、遺伝的素因が網膜動脈径に関係すると想定されるが、明らかな候補遺伝子は報告されていない。アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子多型 (I/D) は心血管疾患発症と関係していると報告されている。

本研究では、日本人一般集団において網膜動脈径狭細化が高血圧発症に関連するか、ACE の遺伝子多型 (I/D) が網膜動脈血管径と関連するかについて調査した。

山形県舟形町の 35 歳以上の住民を対象とした初回検診 (2000~2002 年に実施, n=1786) で正常血圧であった 1,058 人のうちフォローアップ検診 (2005~2007 年) に参加し (n=581) かつ初回検診時の網膜血管径が計測可能であった 313 人を対象とした。網膜血管径の評価はシドニー大学 the Centre for Vision Research で専門の判定員によって行われた。収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上、あるいは高血圧の診断・治療を受けている場合を高血圧ありとした。101 人に高血圧が発症した。網膜動脈径を三分位別に検討すると初回検診時血圧には差異を認めなかったが、高血圧発症率に有意差を認めた (動脈径が細い三分位から順に 41%, 31%, 25%,  $p < 0.05$ )。心血管リスク因子 (年齢, 性別, 喫煙, 総コレステロール, HDL コレステロール, 中性脂肪, 空腹時血糖, BMI) 調整後も、網膜動脈径狭細化は 5 年後の高血圧発症増加と有意な関連を認めた (網膜中心動脈径 1 標準偏差毎, オッズ比 1.62, 95%信頼区間 1.17~2.25)。一方、初回検診者 1786 人のうち ACE 遺伝子多型解析が行われ (n=743), かつ網膜動脈径が測定可能であった 368 人において、心血管リスク調整後も、D/D 型 (n=34) は I/I (n=164) 及び I/D (n=170) に比べ網膜動脈血管径が有意に細かった (平均差  $-6.49 \mu\text{m}$ , 95%信頼区間  $-12.86 \sim -0.11 \mu\text{m}$ )。

本研究は日本人においても網膜動脈径狭細化が高血圧発症に先行することを疫学的に証明した。同時に ACE 遺伝子多型が網膜動脈径に影響を及ぼすことを初めて明らかにした。研究方法も適切であり学問的貢献度は高く、本審査会は学位論文に値するものと結論した。