

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床 (2006.7) 64巻増刊5:173-176.

【高血圧 最新の研究動向】 基礎編 血圧調節因子 循環生理活性物質
ホモシステイン

福澤純, 長谷部直幸, 矢尾尚之, 小山聡, 菊池健次郎

日本臨床 2006 年 増刊

特集 『高血圧(上)－最新の研究動向－』

6000 字(文献 15 個以内、図表および文献—15 個—はそれぞれ 800 字相当)

株式会社日本臨床社 編集部

基礎編

II 血圧調節因子

5. 循環生理活性物質

13) ホモシステイン

Homocysteine

福澤純、長谷部直幸、矢尾尚之、小山聡、菊池健次郎

旭川医科大学第 1 内科

Jun Fukuzawa, Naoyuki Hasebe, Naoyuki Yao, Satoshi Koyama, Kenjiro Kikuchi

Department of Cardiovascular Medicine, Asahikawa Medical College

はじめに

ホモシステイン homocysteine はアミノ酸代謝において、メチオニン methionine がシステイン cysteine に代謝される際に生じる含硫中間産物(アミノ酸)である。その産生にはメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)などの活性が重要な役割をはたしている(図1)。また、MTHFR 遺伝子には比較的多く認められる多型が知られており、この多型と各種病態との関連性が検討されている。ホモシステインは心血管系疾患を中心とした各種の病態における修飾因子であるとともに、腎不全などいくつかの病態において、また各種薬剤投与により血中濃度が変化することが知られている。

1. 一般住民を対象としたホモシステインと虚血性心疾患および脳卒中の関係

先天性アミノ酸代謝異常症のひとつであるホモシステイン尿症 homocysteinuria(シスタチオニン合成酵素 cystathionine synthase 欠損などが原因)では血中ホモシステインやホモシスチン濃度、尿中ホモシスチン排泄量が異常増加し、眼、骨格、中枢神経系の障害以外に血管系の疾患を合併することが知られている。このことより高ホモシステイン血症は心血管系疾患の危険因子である可能性が示唆された¹⁾。

いくつかの症例－対照(後ろ向き)研究において高ホモシステイン血症と心血管系疾患との関連性が示されたが²⁻⁴⁾、近年行なわれた前向き研究(コホート研究、コホート内症例－対照研究)では肯定・否定両結果を示すさまざまな報告がなされ⁵⁾、明確な結論は得られなかった。その後の一般住民を

対象とした後ろ向きおよび前向き研究のメタ解析⁶⁾ではホモシステイン血中濃度の上昇(25%低値群との比較)は、虚血性心疾患および脳卒中の独立した危険因子であることが消極的ではあるが示された。ホモシステイン血中濃度は喫煙や収縮期血圧と強い正の相関関係があるため、既知の危険因子で補正するとその相関関係は減弱することが示され、過去の研究結果の不一致の原因と考えられた。

2. メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素の遺伝子多型とホモシステイン

MTHFR 遺伝子にはいくつかの単一ヌクレオチド多型があることが知られている(表)。なかでも同遺伝子の 677 番目の塩基が C から T に置換するアミノ酸変異(222 番目のアミノ酸がアラニン alanine からバリン valine に)を伴うものは高頻度に起こり(日本人での検討では対立遺伝子頻度は約 1/3、TT ホモ接合対頻度は約 10%)、ホモ接合対では MTHFR の活性が低下し、血中ホモシステイン濃度が上昇することが知られている。

MTHFR677TT 変異と冠動脈疾患のリスクとの関係の検討は日本人を対象としたものを含め数多く報告されている。Morita らの冠動脈造影を行なった日本人を対象とした症例-対照研究⁷⁾では VV 多型(ヌクレオチドでは MTHFR677TT 多型)の頻度は、冠動脈に 99%狭窄病変および 3 枝病変を有する患者すなわち重症冠動脈疾患合併例で有意に高いことが示された。Inamoto らの日本人を対象とした頸動脈内膜肥厚と MTHFR 遺伝子多型との関係を検討した報告⁸⁾では女性においてのみではあるが MTHFR677TT 多型がその危険因子であることが示された。2002 年に発表されたメタ解析⁹⁾でも MTHFR677TT 多型は冠動脈疾患の有意な危険因子であり、特に葉酸血中濃度の低いときにより強い危険因子であることが示された。

3. ホモシステインによる動脈硬化・血栓症発症の機序

ホモシステインによる動脈硬化や血栓形成の病態には(1)血管内皮機能異常、(2)血管平滑筋の増殖、(3)脂質の過酸化、および(4)low density lipoprotein(LDL)の酸化修飾などが機序として報告されている¹⁰⁾。(1)スーパーオキシド(superoxide)や過酸化水素(hydrogen peroxide)が血管内皮細胞の障害を起こすこと、これに引き続き(2)内皮下の成分である血管平滑筋細胞が過酸化水素にさらされ増殖を開始し血小板や白血球の活性化がおこること、(3)ヒドロキシラジカル(hydroxy radical)は脂質の過酸化を引き起こし、(4)スーパーオキシドアニオンラジカル(superoxide anion radical)の生成を介して LDL の酸化修飾が起きることなど、いずれもホモシステインが血漿中で自己酸化(auto-oxidation)した際に生成される各種の活性酸素種が各機序に関わっている。

4. 腎機能と血中ホモシステイン濃度

慢性腎不全はホモシステイン代謝に影響をおよぼす要因のひとつとして知られている¹¹⁾。血清クレアチニン値の上昇または糸球体ろ過量の減少に伴い血漿ホモシステイン濃度は上昇し^{12,13)}、また末期腎不全患者においてはその濃度は正常基準値の約4倍まで上昇する。糸球体でろ過されたホモシステインのほとんど全てが尿細管で再吸収され、その後、腎組織で分解される。腎組織での分解は糸球体ろ過や尿細管での再吸収に関連して変動するため腎排泄障害がおこると血中ホモシステイン濃度が上昇する。しかし、血液透析により血中ホモシステイン濃度は低下することも知られているため、末期腎不全患者における高ホモシステイン血症の原因が上記に示す腎不全に伴う代謝障害によるものなのか、腎からの排泄障害によるものなのかはまだはっきりしていない。

Morimoto らは 168 人の血液透析患者を対象とした研究¹⁴⁾で、同患者における心血管系疾患の合併はアンジオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子や内皮一酸化窒素合成酵素(eNOS)遺伝子の多型の違いでは発症頻度に差は認められなかったが、MTHFR677TT 遺伝子多型において有意に多く、また血中ホモシステイン濃度はこの多型により決定されていることを示した(表2)。慢性腎不全患者や血液透析患者では動脈硬化性疾患の合併率が高く、血中コレステロール値は必ずしも高くないが血中酸化 LDL が高いことが知られている。Morimoto らの報告は慢性腎不全患者の動脈硬化性疾患の危険因子として血中コレステロール値とは独立して血中ホモシステイン濃度が重要であることと、血中コレステロール(LDL コレステロール)以外の因子、例えば血中酸化 LDL などが動脈硬化形成機序に重要な役割をはたしている可能性を示している。

おわりに

動脈硬化性疾患に対するホモシステインの危険因子としての位置、ホモシステイン血中濃度を決定しているメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素の遺伝子多型、ホモシステインの酸化ストレスを介した動脈硬化進展と血栓形成機序、および腎疾患とホモシステインの関係について概説した。

文献

1. McCully KS: Vascular pathology of homocysteinemia. *Am J Pathol* **56**: 111-128, 1969
2. Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. *J Clin Invest* **57**: 1079-1082, 1976
3. Clarke R, et al: Hyperhomocysteinemia. *N Engl J Med* **324**: 1149-1155, 1991
4. Boushey CJ, et al: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *J Am Med Assoc* **274**: 1049-1057, 1995
5. Denesh J, Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease: systematic review of published epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* **5**: 229-232, 1998
6. The homocysteine studies collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. A meta-analysis. *J Am Med Assoc* **288**: 2015-2022, 2002
7. Morita H, et al: Genetic polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease. *Circulation* **95**: 2032-2036, 1997
8. Inamoto N, et al: Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with carotid atherosclerosis depending on smoking status in a Japanese general population. *Stroke* **34**: 1628-1633, 2003
9. Klerk MK, et al: MTHFR 677->polymorphism and risk of coronary heart disease. *J Am Med Assoc* **288**: 2023-2031, 2002
10. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* **338**: 1042-1050, 1998
11. Chauveau P, et al: Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int Suppl* **41**: S72-S77, 1993
12. Clarke R, et al: Homocysteine, renal function, and risk of cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* **84**: S131-S133, 2003
13. Wollesen F, et al: Plasma total homocysteine and cyteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus. *Kidney Int* **55**: 1028-1035, 1999
14. Morimoto K, et al: Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism, hyperhomocysteinemia, and cardiovascular disease in chronic hemodialysis patients. *Nephron* **90**: 43-50, 2002

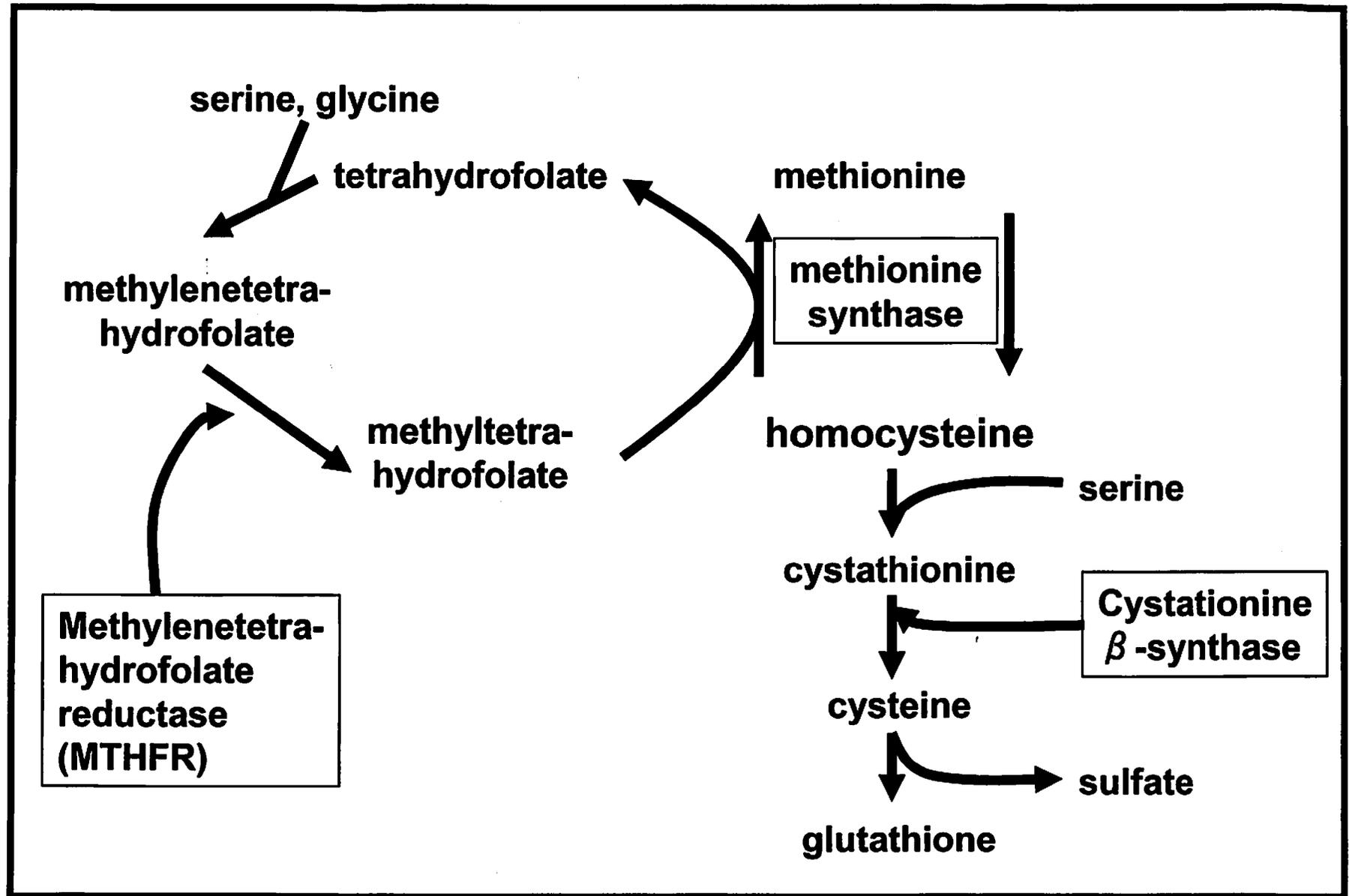


図 ホモシステイン代謝

表1 メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子多型

Polymorphism	Description	Reduced enzyme activity
MTHFR 677C>T	exon 4 at the folate-binding site changes an alanine into a valine (A222V).	68%
MTHFR 1298A>C	exon7 within the presumptive regulatory domain changes a glutamic acid into an alanine (E429A).	45%
	compound heterozygosity for 1298AC and 677CT	42%
MTHFR1317T > C	exon 7 a silent mutation	

表2 各種遺伝子多型と心血管系合併症との関連

遺伝子多型	計 (n=168)	心血管系疾患合併なし (n=126)	心血管系合併あり (n=42)
ACE遺伝子多型	II/ID/DD 74/78/16	II/ID/DD 60/53/13	II/ID/DD 14/25/3
eNOS遺伝子多型	aa/ab/bb 1/34/133	aa/ab/bb 1/27/98	aa/ab/bb 0/7/35
MTHFR遺伝子多型	AA/AV/VV 78/67/23	AA/AV/VV 61/52/13	AA/AV/VV 17/15/10

ACE:アンジオテンシン変換酵素、eNOS:内皮型一酸化窒素合成酵素、MTHFR:メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素
(文献14より改変して引用)