

## 総説

## ハプトグロビンの遺伝子多型は疾患罹患リスクおよびビタミンEの疾患予防・治療効果を決定する重要な因子の一つである

エーザイ株式会社 CEO オフィス CJ 部ビタミンE情報室\*

笠井 俊二

Vitamins (Japan), 84 (3), 111-117 (2010)

**Haptoglobin polymorphism is an important determinant of morbidity risk and protective and therapeutic effects of vitamin E on diseases**

Shunji Kasai

Vitamin E Information and Technology Section, Customer Joy Department, CEO Office, Eisai Co., Ltd.,  
Koishikawa 5-5-5, Bunkyo-ku Tokyo 112-8088, Japan

Haptoglobin (Hp) polymorphism has recently been demonstrated to be associated with morbidity risk and to impact significantly the protective and therapeutic effects of antioxidant vitamin E in disorders associated with increased oxidative stress, such as diabetes. This suggests that patient population selection based on disease type and Hp polymorphism may dramatically improve the protective and therapeutic effects of administered vitamin E on diseases.

**Key words:** haptoglobin, genetic polymorphism, vitamin E

(Received October 26, 2009)

## 1. はじめに

粥状動脈硬化の発症、進展には、酸化ストレスが重要な役割を果たしている。活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) は、内皮細胞や血管平滑筋細胞において、細胞内の酸化還元状態により調節される転写因子である nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) や activator protein-1 (AP-1) を活性化する。これら転写因子の活性化によって、vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)、intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) などの接着因子、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) などのケモカインの発現が誘導され、単球や好中球の内皮細胞への接着、内皮下への侵入が促進される<sup>1)</sup>。また、酸化ストレスは、血中の低比重リポタンパク (LDL) を酸化し変性させる。酸化

LDL は、内皮細胞から macrophage colony stimulating factor (M-CSF) を分泌産生させることにより単球をマクロファージへと成熟分化させる。分化したマクロファージは酸化 LDL を取り込んで泡沫化が促進され、動脈硬化性病変の形成に関与する<sup>2)</sup>。また、ROS は一酸化窒素 (NO) と反応することにより NO を不活性化し、NO の持つ血管拡張作用、細胞増殖抑制作用などを低下させる。さらに、酸化ストレスは matrix metalloproteinase (MMP) 産生を増加し、プラークを不安定化する<sup>3)</sup>。このように酸化ストレスは、様々な経路を介して血管内皮細胞の機能障害や炎症反応を惹起し、粥状動脈硬化プラークの形成、進展、破裂に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。それ故、抗酸化物質が心血管疾患の予防や治療に有用であることが予想された。

\* 〒 112-8088 東京都文京区小石川 5-5-5