

## MCP-1, CCR2遺伝子多型が川崎病の各病態に及ぼす影響

深澤 隆治<sup>1)</sup>, 菌部 友良<sup>2)</sup>, 濱本 邦洋<sup>3)</sup>, 浜岡 建城<sup>4)</sup>  
 渡邊 美紀<sup>1)</sup>, 池上 英<sup>1)</sup>, 初鹿野見春<sup>1)</sup>, 上砂 光裕<sup>1)</sup>  
 勝部 康弘<sup>1)</sup>, 小川 俊一<sup>1)</sup>

Key words :  
 Kawasaki disease, gene  
 polymorphism, MCP-1, CCR2

日本医科大学小児科<sup>1)</sup>, 日本赤十字医療センター小児科<sup>2)</sup>,  
 福岡大学医学部小児科<sup>3)</sup>, 京都府立医科大学大学院医学研究科発達循環病態学<sup>4)</sup>

### How MCP-1 A-2518G and CCR2 G190A Polymorphism Interfere with Kawasaki Disease

Ryuji Fukazawa,<sup>1)</sup> Tomoyoshi Sonobe,<sup>2)</sup> Kunihiro Hamamoto,<sup>3)</sup> Kenji Hamaoka,<sup>4)</sup> Miki Watanabe,<sup>1)</sup>  
 Ei Ikegami,<sup>1)</sup> Miharu Hajikano,<sup>1)</sup> Mitsuhiro Kamisago,<sup>1)</sup> Yasuhiro Katsube,<sup>1)</sup> and Shunichi Ogawa<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, <sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo,

<sup>3)</sup>Department of Pediatrics, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka,

<sup>4)</sup>Department of Pediatric Cardiology and Nephrology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

**Background:** We have already demonstrated the high expression of monocyte chemoattractant protein-1 (*MCP-1*) in the acute phase of Kawasaki disease (KD). We examined how *MCP-1* and its receptor, *C-C chemokine receptor 2 (CCR2)*, gene polymorphism affect the clinical course of KD.

**Methods:** KD patients (n = 184, 2.8 ± 0.2 years old) were enrolled in this study. The gene polymorphism of *MCP-1* A-2518G and *CCR2* G190A were determined, and we compared the febrile period, effectiveness of immunoglobulin (IVIG) therapy, maximum peripheral blood white blood cell count, maximum C-reactive protein level, and the occurrence of coronary artery disturbances among KD patients.

**Results:** The G/G allele in *MCP-1* A-2518G polymorphism has a longer febrile period (7.9 ± 3.4 vs. 9.5 ± 5.6 days, p = 0.033) and tends to be resistant to IVIG therapy (p = 0.086). We did not find any significant differences in *CCR2* G190A polymorphism.

**Conclusion:** *MCP-1* polymorphism is closely related to the febrile period of acute KD.

#### 要 旨

目的: *Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)*, およびその受容体 *C-C chemokine receptor 2 (CCR2)* 遺伝子多型が, 川崎病臨床経過をいかに修飾しているのかを検討した.

方法: 川崎病既往児184例における *MCP-1* A-2518G, *CCR2* G190A 遺伝子多型を解析した. 川崎病急性期における発熱期間, 免疫グロブリン療法 (IVIG) 解熱効果, 最大白血球数, 最大CRP値, 冠動脈障害の有無を比較検討した.

結果: *MCP-1* A-2518G 遺伝子多型では, G/G 症例の発熱期間が有意に延長し (7.9 ± 3.3 vs. 9.5 ± 5.6日, p = 0.033), IVIGの解熱効果も認めにくい傾向があった (p = 0.086). *CCR2* G190A 遺伝子多型では有意な差異は認められなかった.

結語: *MCP-1* A-2518G 遺伝子多型は川崎病急性期の発熱期間に関連している.

#### 緒 言

ゲノムプロジェクトが進行し, 2002年にヒトの全ゲノムが明らかにされて以来, 遺伝子の研究はその機能の解明へと推移している. ヒトとチンパンジーの遺伝子塩基配列の差はわずか1.2%程度に過ぎず, ましてヒ

トとヒトの間でのゲノムの差となると極めてわずかなものとなる. 同種間の遺伝子塩基配列の差異を遺伝子多型 (polymorphism) と呼び, あらゆる疾患において遺伝子多型が, かかりやすさ, 重症度, 薬剤への反応性など, これまで個々人の「体質」と考えられてきた事柄のバックグラウンドとなっている可能性がある. 遺伝子

平成17年11月10日受付

別刷請求先: 〒206-8512 東京都多摩市永山 1-7-1

平成19年1月22日受理

日本医科大学多摩永山病院小児科 深澤 隆治

Table 1 Polymerase chain reaction (PCR)

Polymorphism (Gene Bank Code)	Primers	PCR product length	Restriction enzyme
<i>MCP-1</i> A-2518G (AF519531)	Forward: 5'GCC GAG ATG TTC CCA GCA CAG3' Backward: 5'CCC TGC TTT GCT TGT GCC TCT T3'	932 bp	<i>PvuII</i>
<i>CCR2</i> G190A (U95626)	Forward: 5'TTG TGG GCA ACA TGA TGG3' Backward: 5'ATG TGA TAC AGC CCT GTG AAT AA3'	196 bp	<i>BsaBI</i>

多型と疾患との関係が解明されれば、個々人に応じた疾患の予防、治療のための適切な薬剤の選択や薬剤量の調節など、臨床と直結した重要な情報を提供できる可能性がある。日本でも遺伝子多型の研究推進のため、文部科学省リーディングプロジェクトとして「オーダーメイド実現化プロジェクト」と名付けられた大規模な研究が進行中で、47疾患を対象に30万人規模のゲノムDNA解析を目標として、全国の12医療施設が患者から血液検体を収集しているところである(<http://www.biobankjp.org/>)。

川崎病に関する遺伝子多型の報告も認められるようになってきている<sup>1-3)</sup>。われわれの施設でも川崎病における遺伝子多型を解析しており、これまでも*angiotensin*変換酵素deletion/insertion多型のD alleleを有する症例や*angiotensin II receptor 1 (AT1R)*A1166C多型のC alleleを有する症例では、川崎病冠動脈障害のなかでも狭窄性病変を来すリスクが高くなることを報告してきた<sup>4)</sup>。一方、われわれは川崎病急性期血清では白血球走化因子であるmonocyte chemoattractant protein-1(*MCP-1*)濃度が上昇し、末梢血単核球細胞では*MCP-1*のmRNAが著しく亢進していることを見いだしている<sup>5)</sup>。*MCP-1*には*MCP-1* A-2518Gの遺伝子多型が報告され、G/G alleleでは血中*MCP-1*濃度が上昇しており<sup>3)</sup>、成人においてはG/G alleleと冠動脈疾患との関連が指摘されている<sup>6)</sup>。さらに*MCP-1*の受容体であるC-C chemokine receptor 2(*CCR2*)にも*CCR2* G190Aというアミノ酸変異を伴う遺伝子多型が認められ、変異部ではバリンがイソロイシンに変異している(*CCR2* V64I)。*CCR2* G190A遺伝子多型と循環器疾患との関係についてはA alleleが心筋梗塞のリスクアレルであるとする報告<sup>7)</sup>やG alleleがA alleleに比べ冠動脈石灰化が大きいとする報告<sup>8)</sup>、関係ないとする報告<sup>9)</sup>などがあり、いまだ議論の多いところである。*MCP-1*のシグナル伝達を中心とする受容体であるため、今後とも研究が積み重ねられていくことと思われる。

このように*MCP-1*や*MCP-1*と関係する遺伝子は、冠動脈疾患や川崎病急性期における病態形成に密接な関係があることが示唆される。われわれは川崎病における

*MCP-1* A-2518G遺伝子多型およびその受容体である*CCR2* G190A遺伝子多型を解析し、発熱期間、免疫グロブリン療法への反応、冠動脈病変の有無などの川崎病の病態と比較検討した。

#### 対象・方法

保護者より書面による了解の得られた川崎病既往症例184例(2.8 ± 0.2歳)を対象とした。本研究は日本医科大学倫理委員会、および各共同研究施設の倫理委員会の了承を得た研究である。末梢白血球よりDNA Blood Mini Kit(QIAGEN, CA, USA)を用いてDNAを抽出し、polymerase chain reaction(PCR)法により遺伝子多型部位を増幅、増幅されたDNAを制限酵素に反応させ遺伝子多型の有無を鑑別した。各遺伝子多型に対するプライマー、PCRにて増幅されるDNA塩基の長さ、制限酵素をTable 1に示す。Applied Biosystems(Foster City, CA, USA)9700 PCR systemを用いて、10ng DNA、5pMの各プライマー、0.25mM dNTP、1.5mM MgCl<sub>2</sub>、および1.5U Taq polymerase(Takara Bio Inc., Ohtsu, Japan)にてPCRを行った。PCRの反応は、*MCP-1* A-2518Gの遺伝子多型では、94°C30秒、72°C60秒のPCRサイクルを5回、94°C30秒、70°C60秒のPCRサイクルを5回、94°C30秒、68°C60秒のPCRサイクル25回行った。また、*CCR2* G190A遺伝子多型では94°C30秒、52°C30秒、72°C1分のPCRサイクルを35回行った。得られたそれぞれのプライマーによるPCR産物は、制限酵素*PvuII*、*BsaBI*(New England Biolabs, MA, USA)を用いてそれぞれ37°C、60°Cにて2時間反応させた。この結果、*MCP-1* A-2518G多型では得られたPCR産物(932bp)がG alleleを有する場合に709bpと223bpに分解され、*CCR2* G190A遺伝子多型では得られたPCR産物(196bp)がA allele(変異の結果、バリンがイソロイシンとアミノ酸が変異する)を有する場合に178bpと18bpに分解され、それぞれ1.5%および4%のアガロースゲルにて電気泳動することで遺伝子多型の同定を行った(Fig. 1)

それぞれの遺伝子多型において、発熱期間、免疫グロブリン療法(IVIG)の解熱効果(IVIG終了後2日以内の

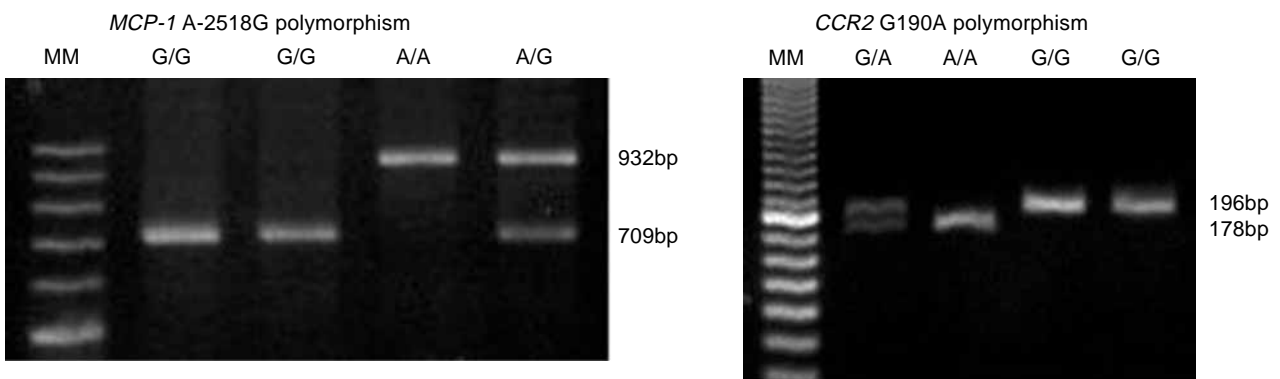


Fig. 1 *MCP-1* A-2518G and *CCR2* G190A polymorphism detection. PCR product lengths of *MCP-1* A-2518G and *CCR2* G190A polymorphism were 932 bp and 196 bp, respectively. When the sequence of *MCP-1* has the G allele, the PCR product is digested by restriction enzyme *PvuII* into 709 bp and 223 bp. When there is an A allele in *CCR2*, restriction enzyme *BsaBI* digests the PCR product into 178 bp and 18 bp. MM: molecular marker, G: guanine, A: adenine

解熱を「解熱効果あり」とした), 川崎病経過中の最大白血球数, 最大CRP値, 一過性拡張を含めた冠動脈障害の有無を比較検討した。

#### 1. 統計

それぞれの遺伝子多型のIVIG効果および冠動脈障害の有無の判定では有意差は $\chi^2$  testを用いて確認し, 有意と判定された場合はオッズ比, 95%信頼区間を算出した。また, 症例数が10以下の場合にはFisher's exact testを用いた。p < 0.05をもって有意と考えた。有熱期間, 最大白血球数, 最大CRP値においては, One way ANOVAを用い, 有意差を認めた場合にはpost hoc testにて確認した。数値は平均 $\pm$  SEをもって表現した。統計の算出には, 統計ソフトStatView 5.0 (SAS Institute Inc., NC, USA)を用いた。

#### 結 果

今回の方法により遺伝子多型を同定できたのは, *MCP-1* A-2518G多型では184例中166例, *CCR2* G190A多型では184例中178例であった。分類された各遺伝子型は以下のとおりである。

*MCP-1* A-2518G多型: A/A 16.3%(27例), A/G 54.8%(91例), G/G 28.9%(48例)

*CCR2* G190A多型: A/A 5.1%(9例), A/G 38.2%(68例), G/G 56.7%(101例)

各遺伝子多型の間, 男女比, 年齢の有意差はなかった。

#### 1. 最大白血球数 (Fig. 2A1, 2)

*MCP-1* A-2518G多型 (Fig. 2A1): A/A (n = 27) 14,800

$\pm 842$ , A/G (n = 91) 15,400  $\pm 530$ , G/G (n = 48) 16,700  $\pm 1,047$ , *CCR2* G190A多型 (Fig. 2A2): A/A (n = 9) 14,200  $\pm 1,007$ , A/G (n = 68) 15,400  $\pm 647$ , G/G (n = 101) 16,100  $\pm 593$ であり, 各遺伝子多型との間において最大白血球数の有意差は認めなかった。

#### 2. 最高CRP値 (Fig. 2B1, 2)

*MCP-1* A-2518G多型 (Fig. 2B1): A/A (n = 27) 10.5  $\pm$  1.3 mg/dl, A/G (n = 89) 10.6  $\pm$  0.6 mg/dl, G/G (n = 47) 11.3  $\pm$  1.2 mg/dl, *CCR2* G190A多型 (Fig. 2B2): A/A (n = 8) 13.6  $\pm$  2.4 mg/dl, A/G (n = 67) 11.2  $\pm$  0.9 mg/dl, G/G (n = 100) 10.5  $\pm$  0.6 mg/dlであり, 各遺伝子多型との間において最大CRP値の有意差は認められなかった。

#### 3. 発熱期間 (Fig. 2C1, 2, 2D)

*MCP-1* A-2518G多型 (Fig. 2C1): A/A (n = 25) 7.9  $\pm$  0.5日, A/G (n = 81) 7.9  $\pm$  0.4日, G/G (n = 44) 9.5  $\pm$  0.8日, *CCR2* G190A多型 (Fig. 2C2): A/A (n = 7) 9.9  $\pm$  2.5日, A/G (n = 64) 9.0  $\pm$  0.6日, G/G (n = 91) 7.9  $\pm$  0.4日であった。*MCP-1* A-2518G多型, *CCR2* G190A多型ともに有意差は認められなかったが (Fig. 2C1, 2), *MCP-1* A-2518G多型をさらにA/AまたはA/G alleleとG/G alleleとに分けて解析してみるとG/G alleleの発熱期間が有意に延長していた (7.9  $\pm$  0.3日 vs. 9.5  $\pm$  0.8日, p = 0.033) (Fig. 2D)。

#### 4. IVIGの解熱効果 (Table 2)

*MCP-1* A-2518G多型: 「解熱効果あり」がA/A (n = 22) 91.7%, A/G (n = 69) 94.5%, G/G (n = 30) 83.3%であり, 「解熱効果なし」がA/A (n = 2) 8.3%, A/G (n = 4) 5.5%,

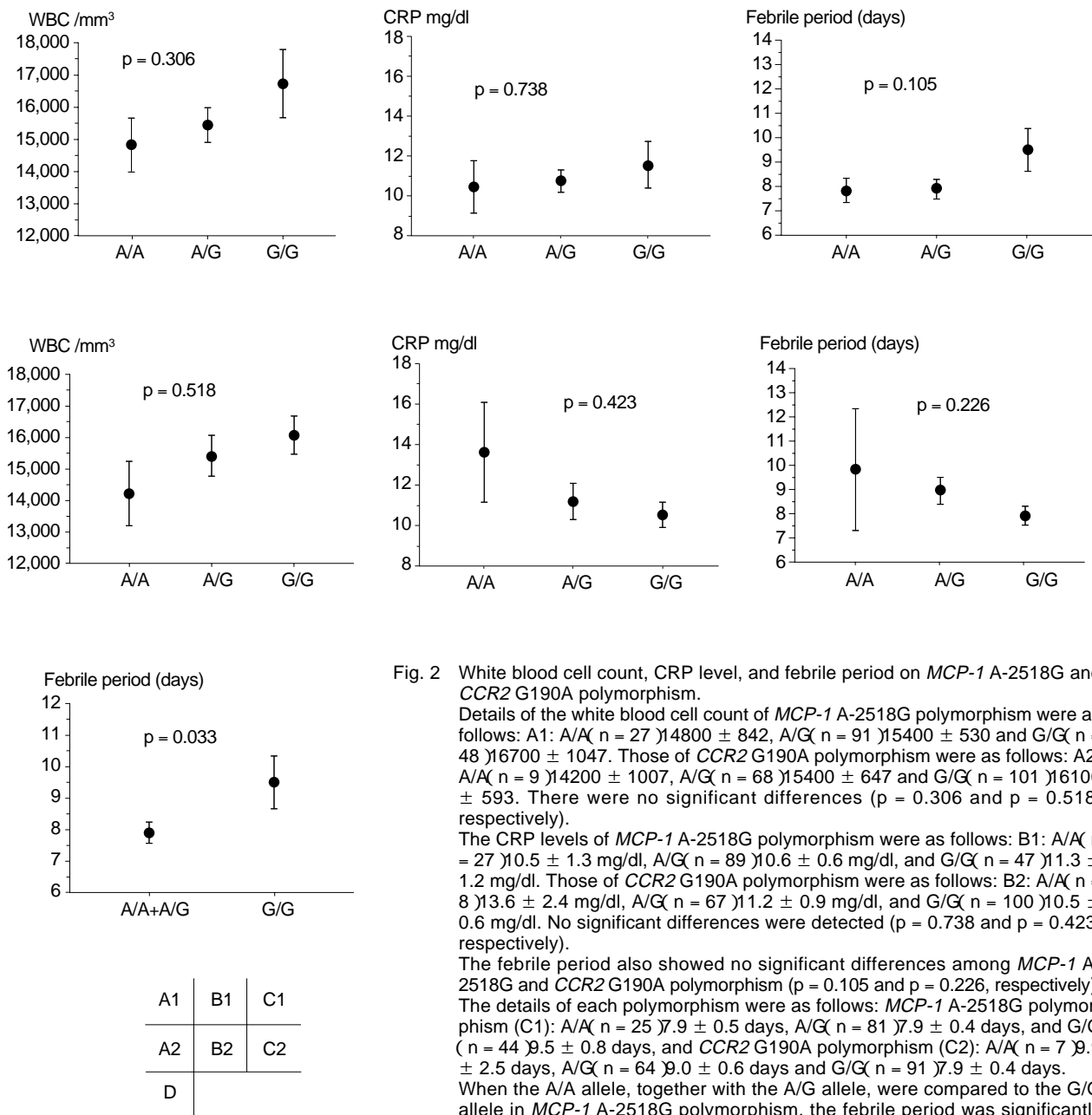


Fig. 2 White blood cell count, CRP level, and febrile period on *MCP-1* A-2518G and *CCR2* G190A polymorphism.

Details of the white blood cell count of *MCP-1* A-2518G polymorphism were as follows: A1: A/A (n = 27) 14800 ± 842, A/G (n = 91) 15400 ± 530 and G/G (n = 48) 16700 ± 1047. Those of *CCR2* G190A polymorphism were as follows: A2: A/A (n = 9) 14200 ± 1007, A/G (n = 68) 15400 ± 647 and G/G (n = 101) 16100 ± 593. There were no significant differences (p = 0.306 and p = 0.518, respectively).

The CRP levels of *MCP-1* A-2518G polymorphism were as follows: B1: A/A (n = 27) 10.5 ± 1.3 mg/dl, A/G (n = 89) 10.6 ± 0.6 mg/dl, and G/G (n = 47) 11.3 ± 1.2 mg/dl. Those of *CCR2* G190A polymorphism were as follows: B2: A/A (n = 8) 13.6 ± 2.4 mg/dl, A/G (n = 67) 11.2 ± 0.9 mg/dl, and G/G (n = 100) 10.5 ± 0.6 mg/dl. No significant differences were detected (p = 0.738 and p = 0.423, respectively).

The febrile period also showed no significant differences among *MCP-1* A-2518G and *CCR2* G190A polymorphism (p = 0.105 and p = 0.226, respectively). The details of each polymorphism were as follows: *MCP-1* A-2518G polymorphism (C1): A/A (n = 25) 7.9 ± 0.5 days, A/G (n = 81) 7.9 ± 0.4 days, and G/G (n = 44) 9.5 ± 0.8 days, and *CCR2* G190A polymorphism (C2): A/A (n = 7) 9.9 ± 2.5 days, A/G (n = 64) 9.0 ± 0.6 days and G/G (n = 91) 7.9 ± 0.4 days.

When the A/A allele, together with the A/G allele, were compared to the G/G allele in *MCP-1* A-2518G polymorphism, the febrile period was significantly longer in the G/G allele (7.9 ± 0.3 vs. 9.5 ± 0.8 days, p = 0.033) (D).

G/G (n = 6) 16.7%であった。有意差は認めなかったが (p = 0.158), G/G alleleに「解熱効果なし」がやや高い印象があるため、G/G alleleとその他のalleleに分割して比較してみたところ、A/A + A/G allele症例でIVIGの「解熱効果あり」が93.8% (n = 91), 「解熱効果なし」が6.2% (n = 6)であったのに対して、G/G allele症例では「解熱効果あり」83.3% (n = 30), 「解熱効果なし」16.7% (n = 6)と、G/G alleleを有する症例で解熱効果を認めない傾向がより高くなった (p = 0.086, Fisher's exact test)。

*CCR2* G190A多型ではA/A allele症例でのIVIG「解熱効果なし」の症例がなかったため、A/A allele症例とA/G allele症例を合わせてG/G allele症例と比較した。A/AまたはA/G allele症例ではIVIG「解熱効果あり」が91.9% (n = 57), 「解熱効果なし」が8.1% (n = 5)であったのに対して、G/G allele症例では「解熱効果あり」が91.4% (n = 74), 「解熱効果なし」が8.6% (n = 7)と有意差は認められなかった (p > 0.99, Fisher's exact test)。

## 5. 冠動脈障害の有無

MCP-1 A-2518G多型では冠動脈障害を認めた症例はA/A 22.2%(n = 6), A/G 19.8%(n = 18), G/G 22.9%(n = 11)で、冠動脈障害がなかった症例はA/A 77.8%(n = 21), A/G 80.2%(n = 73), G/G 77.1%(n = 37)であった。またCCR2 G190A多型では、冠動脈障害を認めた症例はA/A 22.2%(n = 2), A/G 25.0%(n = 17), G/G 19.8%(n = 20)であり、冠動脈障害を認めなかった症例はA/A 77.8%(n = 7), A/G 75.0%(n = 51), G/G 80.2%(n = 81)であった。どちらの遺伝子多型とも冠動脈障害との有意な相関は認められなかった。

## 考 案

MCP-1 A-2518G遺伝子多型でのG alleleは、MCP-1のより高い血中濃度と相関することが報告されている<sup>10)</sup>。さらに、3,236例を対象としたFramingham Heart StudyにおいてもG alleleのより高いMCP-1血中濃度、および心筋梗塞の発症との相関が報告されたばかりである<sup>6)</sup>。Jibikiら<sup>3)</sup>の報告によれば、日本人の血中単核球細胞におけるInterleukin-1 $\beta$ 刺激に対するMCP-1産生反応が、G allele保有者のほうがより高いとされ、川崎病患児の急性期でもG allele保有者がより高いMCP-1血中濃度を呈する傾向があるようである。また、川崎病急性期の単核球細胞でのMCP-1 mRNA濃度とMCP-1血中濃度は上昇しており、大量IVIgにより抑制されることも認められている<sup>5)</sup>。したがって、MCP-1 A-2518G遺伝子多型と川崎病との何らかの関係が示唆されることから、今回われわれはこのような研究を行うに至った。今回の研究では、G/G alleleを有する症例の発熱期間が有意に延長し(p = 0.033)、IVIgの解熱効果も乏しい傾向があった(p = 0.086)。IVIgにより急激に川崎病急性期患児の血中MCP-1濃度が低下する<sup>5, 11)</sup>ことから、基礎的MCP-1濃度が高いG/G症例<sup>3, 6)</sup>では、川崎病の発熱期間やIVIg解熱効果に影響することは推測される。MCP-1は炎症性ケモカインであり、炎症と密接に関係する以上、「解熱しない」ということは炎症の強さとの非特異的な関係の結果である可能性も否定できない。しかしながら、今回の研究では同時に最大白血球数やCRP値に有意な差は認めないことから、非特異的な炎症の強さだけではなく、川崎病の経過においてMCP-1の遺伝子そのものが「解熱しない」ことに寄与する可能性が考えられる。このように本研究により初めてMCP-1 A-2518G遺伝子多型でのG/G alleleが川崎病発熱期間、IVIgによる解熱効果といった病態にかかわることが示唆された。

一方、MCP-1の受容体であるCCR2の遺伝子多型であるCCR2 G190A遺伝子多型解析では、本研究において川

Table 2 Effectiveness of immunoglobulin therapy

MCP-1 A-2518G		
	A/A and A/G	G/G
Effective	93.8% (91)	83.3% (30)
Not effective	6.2% (6)	16.7% (6)*
*p = 0.086		
CCR2 G190A		
	A/A and A/G	G/G
Effective	91.9% (57)	91.4% (74)
Not effective	8.1% (5)	8.6% (7)
p > 0.99		

崎病の各病態の指標において各allele間で有意差は認められなかった。Bjarnadottirら<sup>9)</sup>の成人1,842例の検討では心筋梗塞とA/A alleleとの間に有意な関係は認めていない。心筋梗塞とA/A alleleとの有意な関係を認めたOrtleppら<sup>7)</sup>のより若い65歳以下の1,454例の検討でもOR1.47, 95%CI 1.16 ~ 1.87とodds比はそれほど高くなく、大規模な症例集積で初めて検証が可能であった。Marenbergら<sup>12)</sup>によれば若年であるほど疾患・病態の遺伝子的関与が強くなるともされている。今回症例は少ないが、年齢別に分けるとCCR2 A alleleを有する例が若年例で発熱期間が長くなる傾向もあり、今後われわれの研究でも症例数を重ねていけばCCR2 G/A遺伝子多型との有意な関係が立証されるかもしれない。

また、今回冠動脈病変に関しては遺伝子多型との相関は認められなかったが、MCP-1遺伝子多型G alleleが川崎病の重症度判定の一つである「解熱しない」ことに関与している以上、冠動脈病変形成に何らかの影響を及ぼしていることが推察されるので、今後とも本研究を継続していきたい。

今回の研究で初めて川崎病の病態にMCP-1遺伝子多型という遺伝子的バックグラウンドが関与していることを証明した。今後川崎病症例の遺伝子多型の研究が進んでいけば、遺伝子的に川崎病の重症度や薬物効果をあらかじめ予測できる可能性がある。どの遺伝子がどのような影響を川崎病に与える可能性があるのか、「オーダーメイド実現化プロジェクト」に川崎病も対象とするなど、全国的に症例を集積した大規模な研究を遂行するシステムを早急に確立することが求められる。そして、遺伝子的なバックグラウンドから当初のIVIgが無効

な場合，やみくもに免疫グロブリン追加投与を行うよりはステロイド療法や血漿交換，抗tumor necrosis factor-療法といった治療法を優先させたほうが治療効果の面からも，また医療経済的側面からも良いという結論がだされるのかもしれない．今後の遺伝子研究の発展が期待されるところである．

なお，本論文の要旨は第41回日本小児循環器学会学術総会で発表し，座長からの推薦を受けて投稿したものである．

#### 【参考文献】

- 1) Kariyazono H, Ohno T, Khajooe V, et al: Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor gene polymorphisms with coronary artery lesions of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2004; 56: 953–959
- 2) Quasney MW, Bronstein DE, Cantor RM, et al: Increased frequency of alleles associated with elevated tumor necrosis factor-alpha levels in children with Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2001; 49: 686–690
- 3) Jibiki T, Terai M, Shima M, et al: Monocyte chemoattractant protein 1 gene regulatory region polymorphism and serum levels of monocyte chemoattractant protein 1 in Japanese patients with Kawasaki disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2211–2212
- 4) Fukazawa R, Sonobe T, Hamamoto K, et al: Possible synergic effect of angiotensin-I converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and angiotensin-II type-1 receptor 1166A/C gene polymorphism on ischemic heart disease in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2004; 56: 597–601
- 5) Asano T, Ogawa S: Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease: The anti-inflammatory effect of gamma globulin therapy. *Scand J Immunol* 2000; 51: 98–103
- 6) McDermott DH, Yang Q, Kathiresan S, et al: CCL2 polymorphisms are associated with serum monocyte chemoattractant protein-1 levels and myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 1113–1120
- 7) Ortlepp JR, Vesper K, Mevissen V, et al: Chemokine receptor (CCR2) genotype is associated with myocardial infarction and heart failure in patients under 65 years of age. *J Mol Med* 2003; 81: 363–367
- 8) Valdes AM, Wolfe ML, O'Brien EJ, et al: Val64Ile polymorphism in the C-C chemokine receptor 2 is associated with reduced coronary artery calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1924–1928
- 9) Bjarnadottir K, Eiriksdottir G, Aspelund T, et al: Examination of genetic effects of polymorphisms in the MCP-1 and CCR2 genes on MI in the Icelandic population. *Atherosclerosis* 2006; 188: 341–346
- 10) Rovin BH, Lu L, Saxena R: A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 259: 344–348
- 11) Terai M, Jibiki T, Harada A, et al: Dramatic decrease of circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease after gamma globulin treatment. *J Leukoc Biol* 1999; 65: 566–572
- 12) Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, et al: Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994; 330: 1041–1046