

論文審査の要旨

報告番号	総研第 253 号	学位申請者	モタヘラ カルデマンド
審査委員	主査	秋葉 澄伯	学位 博士 (医学)・歯学・学術)
	副査	乾 明夫	副査 橋口 照人
	副査	堀内 正久	副査 大石 充

Association of Inflammatory Gene Polymorphisms and Conventional Risk Factors with Arterial Stiffness by Age

(炎症に関わる遺伝子多型および主要危険要因と年齢別の動脈硬化との関連に関する研究)

動脈硬化は遺伝的要因と環境要因が多様に関わった複雑な経路で形成される。炎症はその初期の段階から終期合併症の血栓形成まで深く関わっている。動脈硬化の主要危険要因としては高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、家族歴などが確立しており、遺伝的要因としては CD14 を始めとする遺伝子多型と動脈硬化が関わる心筋梗塞や脳卒中との関連が報告されている。一方、年齢も動脈硬化と深く関わっており、若年での動脈硬化発生には遺伝的要因がより強く関わっているとの報告があるが、その詳細は不明である。そこで、動脈の硬度を測定する cardio-ankle vascular index (CAVI) を動脈硬化の代理指標として用い、炎症に関わる遺伝子多型および主要危険要因と年齢別の動脈硬化との関連について、横断的および縦断的に検索した。

対象者は日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) に参加したあまみ 3 島に在住する一般住民の健診受診者 1,850 名である。ベースライン調査時に収集した生活習慣情報と健診結果、血液検体、CAVI 測定結果を用いて横断的解析を行い、5 年後に再調査した同じ対象者の資料を用いて縦断的解析を行った。遺伝的要因に関しては NF- κ B1, CD14, IL-6, IL-10, MCP-1, ICAM-1, TNF- α の 7 つの炎症性遺伝子多型を解析した。年齢は 35-49、50-59、60-69 歳の 3 群に分けて男女別に亜分類した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 高血圧は女性若年群以外の男女全年齢群で CAVI 値と正の関連があった。
- 2) 耐糖能異常は女性の全年齢群で CAVI 値と正の関連があった。
- 3) 遺伝子多型ごとの CAVI 値は、男性では CD14 C-260T 多型の CC 型で最も低い値を示した。一方、女性では明らかな差は認められなかった。
- 4) 主要危険要因で調整した重回帰分析では、男性若年群における CD14 C-260T 多型が CAVI 値と正の関連を認めた。
- 5) 5 年間の CAVI 値の変化に関しては、明確な関連が認められなかった。

年齢群ごとの主要危険要因と CAVI 値との関連に関しては、これまでの知見と合致する結果が得られたが、炎症性遺伝子多型との関連に関しては限定的であった。炎症性遺伝子多型が動脈硬化発生に与える効果は比較的小さく、CAVI 値の個人間変動も大きいことより、今回の限定的関連は偶然誤差により得られた可能性も否定できない。今後、より多くの対象者を用いて動脈硬化関連疾患をアウトカムとしたコホート研究による確認が必要である。

本研究は、炎症性遺伝子多型および主要危険要因と動脈硬化指標との関連を年齢群ごとに検討したものであり、その結果、主要危険要因は性・年齢群で関連が異なること、遺伝子多型との関連は大きくないことが示された点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。