

論文審査の要旨

報告番号	総研第 269 号	学位申請者	中村 昭彦
審査委員	主査	秋葉 澄伯	学位
	副査	小澤 政之	副査
	副査	堀内 正久	副査
			博士 (医学)
			橋口 照人
			大石 充

Gene-Gene Combination Effect and Interactions among *ABCA1*, *APOA1*, *SR-B1*, and *CETP* Polymorphisms for Serum High-Density Lipoprotein-Cholesterol in the Japanese Population

(日本人集団における血清 HDL-C 濃度に対する *ABCA1*, *APOA1*, *SR-B1*, *CETP* 遺伝子多型の組み合わせ効果と相互作用)

脳血管疾患や心疾患は先進国において主要な死因であり、動脈硬化はこれら疾患と深く関連している。動脈硬化の危険因子の1つとして低 HDL-C 血症が挙げられているが、未だ治療薬はなく、主に生活習慣の改善で対応している。HDL-C の抗動脈硬化のメカニズムは多面的であるが、なかでも末梢の血管から肝臓にコレステロールを逆輸送することで動脈硬化の進行を遅らせるコレステロール逆輸送系 (RCT 系) が重要である。HDL-C 濃度に関わる宿主要因として RCT 系の遺伝子の一塩基多型 (SNPs) について研究が行われているが、小規模の研究が多く、相互作用についての報告は米国での1件のみである。そこで学位申請者は、あまみ島嶼地域住民を含む日本多施設共同コーホート研究で収集された日本人集団 3,050 名を対象に、RCT 系を構成する *ABCA1*, *APOA1*, *SR-B1*, *CETP* 遺伝子多型の血清 HDL-C 濃度に対する影響を組み合わせ効果と相互作用の上から明らかにする目的で、横断研究を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 環境要因としては、線形回帰モデルにおいて、喫煙が血中 HDL-C 濃度と負の関連、飲酒と日常生活活動量が正の関連を示した。
- 2) 宿主要因では、*ABCA1* と *CETP* の遺伝子多型が HDL-C 濃度と関連を示し、他の環境要因や宿主要因で調整し Bonferroni 補正を行った後では、*CETP* rs708272 と *CETP* rs3764261 多型が有意な関連を示した。
- 3) *ABCA1*, *APOA1*, *SR-B1*, *CETP* の4つの遺伝子多型の組み合わせによる高 HDL-C 血症に関するロジスティックモデルでは、*CETP* を中心に組み合わせの数が増える程、高いオッズ比を示した。
- 4) 同遺伝子多型の組み合わせによる相互作用は認められなかった。
- 5) 4つの遺伝子多型のアリル数に応じたロジスティックモデルでも、アリル数が多いほど、高 HDL-C 血症に対する高いオッズ比を認め、傾向性の検定でも統計学的に有意であった。

本研究では、喫煙、飲酒、日常生活活動、さらに *CETP* 遺伝子多型が HDL-C 濃度に関連していることが確かめられた。さらに、*CETP* の rs3764261 多型は *ABCA1*, *APOA1*, *SR-B1* 多型との組み合わせ効果を認め、これら多型のアリル数と HDL-C 濃度との間には量依存性があった。一方、遺伝子相互作用は認められなかった。HDL-C 血中濃度は、環境要因および宿主要因の双方から影響を受けていること、さらに複数の宿主要因が組み合わさって作用していることが示された。

本研究は、RCT 系における遺伝子の個人差と血中 HDL-C 濃度との関連を検討したものであり、その結果、同遺伝子多型は、組み合わさって血中 HDL-C 濃度に影響していることが示され、また *CETP* 遺伝子多型が最も重要な役割を有していることを示し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。