

論文審査の要旨

報告番号	総研第 336 号	学位申請者	マンチョロ エバ マリア
審査委員	主査	堀内 正久	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	秋葉 澄伯	副査 乾 明夫
	副査	橋口 照人	副査 大石 充

Positive Association of Plasma Homocysteine Levels with Cardio-Ankle Vascular Index in a Prospective Study of Japanese Men from the General Population

(日本人一般集団の前向き研究において、血漿ホモシステインは cardio-ankle vascular index と男性で正の関連を示した)

多くの観察研究で、血漿/血清中ホモシステイン (Hcy) 値の上昇と心血管疾患や脳卒中との関連が報告されている。高 Hcy 血症に関わる要因は、年齢、性別、ビタミン B 群摂取 (葉酸、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂)、喫煙、飲酒、運動、遺伝要因である。さらに、生物学的にも、Hcy は異常コラーゲン架橋化結合、酸化ストレス、酸化窒素抑制、血小板凝集などを通じ動脈硬化進展に関わっている。しかしながら、最近の介入研究では、ビタミン B 群摂取による Hcy 低下で心血管疾患や脳卒中リスクの低下は認められていない。本研究の目的は、血中 Hcy 濃度及び、葉酸摂取量、宿主要因と動脈硬化指標との関連を 5 年間の前向き研究で明らかにすることである。

研究対象者は、日本多施設共同コーホート (J-MICC) 研究に参加同意のとれた健診受診者のうち、5 年後の cardio-ankle vascular index (CAVI) 測定ができた男女 658 名である。ベースライン時と 5 年後に、生活習慣や葉酸摂取量を見積もる食物摂取頻度、病歴情報を質問票調査で収集し、健診結果収集と CAVI を指標とした動脈硬化測定も行った。また、ベースライン時に収集したパフィーコートから DNA を抽出し、methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T と methionine synthase (MS) A2756G 遺伝子多型を測定し、さらに同血漿を用いて Hcy 濃度を超高速液体クロマトグラフィーで測定した。CAVI 値との関連は、一般線形回帰モデルとロジスティックモデルを用いて、動脈硬化関連要因で調整して見積もった。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 男性は女性に比べ、Hcy 値と CAVI 値が高く、葉酸摂取量は少なかった。
- 2) ベースライン時には、Hcy 値、葉酸摂取量、MTHFR 遺伝子多型、MS 遺伝子多型と CAVI 値との関連は、男女とも認められなかった。
- 3) ベースライン時の葉酸摂取量および MTHFR 遺伝子多型、MS 遺伝子多型と、5 年後の CAVI 値との関連は認められなかった。
- 4) 一方、ベースライン時の Hcy 値は、5 年後の CAVI 値、及び 5 年間の CAVI 値の変化と、男性において正の関連を認めた (P=0.033)。

前向き観察で、男性で Hcy 値と CAVI 値に正の関連が認められ、葉酸摂取量との関連が認められなかったことは、多くの観察研究で Hcy 値と心血管疾患リスクとの関連が認められたことと、葉酸摂取を含む介入試験で心血管疾患予防効果が認められなかったことと部分的に一致し、Hcy 値が同リスクと関連する重要な指標の 1 つであることを支持している。その関連に男女差が関係しているか否かに関しては、今後の大規模な研究で検討する必要がある。

本研究は、比較的初期の動脈硬化を把握する指標である CAVI を用い、Hcy 値及び葉酸摂取量、遺伝子多型を合わせて前向きに検討した初めての研究であり、その結果、男性において Hcy 値が比較的初期の動脈硬化リスクと関連する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。