

論文審査の要旨

| 報 告 番 号 | 総 論 第 | 44 号 | 学位申請者 | ヨラ ニンディタ |
|---------|-------|-------|-------|---------------|
| 審 査 委 員 | 主 査 | 堀内 正久 | 学 位 | 博士 (医学・歯学・学術) |
| | 副 査 | 郡山 千早 | 副 査 | 大脇 哲洋 |
| | 副 査 | 橋口 照人 | 副 査 | 西尾 善彦 |

Population-Based Impact of Smoking, Drinking, and Genetic Factors on HDL-Cholesterol Levels in J-MICC Study Participants

(J-MICC 研究参加者の HDL コレステロール値における喫煙、飲酒および遺伝的要因の人口ベースの影響に関する研究)

低 HDL-コレステロール (HDL-C) は心血管疾患のリスク要因である。HDL-C 値には環境要因と遺伝的要因が重要な役割を果たしている。環境要因としては、喫煙、アルコール摂取、身体活動、BMI、食物摂取が関連している。遺伝的要因としては、逆コレステロール輸送系における酵素である ABCA1、LCAT、CETP、LIPC、APOA1/C3/A4/A5、SCARB をエンコードする遺伝子の single nucleotide polymorphism (SNP) との関連が多く報告され、特に CETP に関わる SNP が最も大きな影響を及ぼしている。さらに、LIPC や APOE の SNPs との関連も報告されている。HDL-C 値に関連する環境・遺伝的要因の多くは個々の関連に焦点を当てており、人口ベースへの影響は検討されていない。喫煙と飲酒習慣は HDL-C 値に対する影響が比較的大きく、遺伝的要因との相互作用を考慮し、人口ベースの影響を推定するのに適した候補である。さらに、genome-wide association study (GWAS) は宿主要因の全体的なシナリオを評価するのに適しており、HDL-C 関連の SNPs がデータベースであるカタログに掲載されている。本研究の目的は、低 HDL-C に対する喫煙、飲酒、遺伝的要因の人口ベースの影響を明らかにするために、日本多施設共同コーホート (J-MICC) 研究で得られた環境要因と GWAS のデータを用いて比較的大規模な横断研究を行うことである。対象は、35-69 歳の男女 11,498 人である。環境要因の情報は質問票調査で収集し、遺伝的要因は採取した DNA を用いて GWAS を行い、HDL-C に関わるカタログに掲載されている SNPs のうち、genome-wide significance ($P < 5 \times 10^{-8}$) を示した 65 個の SNPs が選ばれ、さらにタンパク質に関わる遺伝子領域から 7 つの代表的な SNPs が用いられた。人口ベースの影響は、1) 低 HDL-C ($< 40 \text{ mg/dL}$) の人口寄与割合 (PAF) と、2) 喫煙と飲酒、遺伝的要因の暴露レベルを同様にした場合の HDL-C 値の回帰係数の 2 つの方法を用いて見積もった。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 非遺伝的要因で HDL-C 値に正に関連していたのは、飲酒、日常生活活動、習慣的運動、卵摂取、BMI、年齢、性別 (女性) で、喫煙は負に関連していた。
- 2) 遺伝的要因では、CETP rs3764261、APOA5 rs662799、LIPC rs1800588、LPL rs328、ABCA1 rs2575877、LIPC rs37824、APOE rs429358 が HDL-C 値に関連していた。
- 3) 喫煙と飲酒に関する遺伝子環境相互作用は統計的に有意でなかった。
- 4) 低 HDL-C の PAF は男性 (63.2%) と CETP rs3764261 (31.5%) で最も高く、喫煙と飲酒の PAF はそれぞれ 23.1% と 41.8% であった。
- 5) 暴露レベルを同様にした場合の HDL-C 値に対する 7 つの SNP の組み合わせの回帰係数 (8.012) は、飲酒 (7.498) に比し 1.07 倍、喫煙 (-5.447) に比し 1.46 倍であった。

本研究は、低 HDL-C に対する喫煙、飲酒、遺伝的要因の人口ベースの影響を明らかにするものであり、遺伝的要因である CETP rs3764261 の PAF は喫煙よりも高く、飲酒よりも低いことが示された。これら要因の人口ベースの影響が明らかにされたことにより、心血管疾患予防のために公衆衛生上、重要な知見が得られた。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。