

## 学 位 論 文 要 旨

氏 名 羽立 登志美

論 文 名

レジスチン SNP-420/-358 の G-A ハプロタイプと喫煙は血中レジスチン高値  
と関連する【東温ゲノムスタディ】

---

### 学位論文要旨

#### 【背景・目的】

レジスチンは、インスリン抵抗性を惹起するサイトカインである。ヒトでは、主に単球、マクロファージに発現し、インスリン抵抗性、炎症、動脈硬化と関連する。

当研究室では、レジスチン遺伝子転写調節領域の SNP-420(rs1862513)C>G の G/G 型が 2 型糖尿病感受性と関連することを見出した。機序として、SNP-420 が G の場合、Sp1/3 転写因子がその DNA 配列に特異的に結合してレジスチン遺伝子の転写活性を高め、レジスチンの単球 mRNA、及び血中濃度を上昇させ、インスリン抵抗性を介して 2 型糖尿病のリスクを高める機序が想定された。

さらに当研究室は、一般住民において、SNP-420 の G が血中レジスチンを高めるためには、SNP-358(rs3219175)G>A の A が必要であり、SNP-420/-358 のハプロタイプが G-A の場合に血中レジスチンが最も高いことを報告した。

血中レジスチンは上記の 2 つのプロモーター SNP によって強く規定されているが、環境因子の影響は明らかでない。そこで、インスリン抵抗性及び 2 型糖尿病との関連が報告されている喫煙に着目し、喫煙と血中レジスチンとの関連、及びその関連に G-A ハプロタイプが及ぼす影響を解析した。

#### 【方法】

東温ゲノムスタディは、東温市の一般住民を対象とした観察型疫学研究である。健診受診者 2032 人のうち、SNP-420 と -358 の両遺伝子型を決定し得た 1975 人について横断的に解析した。喫煙の有無と本数は、自記式質問票を用いて調査した。血中レジスチンは ELISA 法で定量した。SNP は TaqMan 法、及びパイロシーケンス法で解析した。レジスチン mRNA は、全血細胞から RNA を抽出し、リアルタイム PCR により定量した。統計解析には JMP13.2 を使用した。

この研究は愛媛大学臨床研究審査委員会によって承認されている。

【結果】

まず、喫煙状況 (never、former、current) により血中レジスチンを比較した。その結果、血中レジスチンは、current smokers で最も高かった (ANCOVA  $P < 0.0001$ )。さらに、1日の喫煙本数を中央値 (15本) で分け、非喫煙者 (never+former)、喫煙本数 1~15本、16本以上の3群で血中レジスチンを比較した。喫煙本数が多いほど、血中レジスチンはより高かった ( $P$  for trend  $< 0.0001$ )。次に、G-A ハプロタイプをホモで有する群 (G-A/G-A)、ヘテロで有する群 (G-A/\*)、有さない群 (\*/\*) に分けて血中レジスチンと喫煙との関連を解析した。全ての群において、血中レジスチンは喫煙者で高かった。喫煙による血中レジスチンの上昇幅は、\*/\*  $<$  G-A/\*  $<$  G-A/G-A の順に大きく、交互作用を認めた (two-way ANCOVA; haplotype:  $P < 0.0001$ 、smoking:  $P = 0.0003$ 、交互作用:  $P < 0.0001$ )。最後に、G-A/G-A の喫煙者 7名に、年齢、性、BMI をマッチさせた G-A/G-A の非喫煙者、C-G/C-G の喫煙者、非喫煙者の各 7名ずつについて、全血細胞におけるレジスチン mRNA を比較した。G-A/G-A の喫煙者は、非喫煙者に比し、mRNA は 1.4 倍高かった (Student's t-test,  $P = 0.022$ )。C-G/C-G では、喫煙と mRNA は関連しなかった。

【考察】

レジスチン SNP-420/-358 の G-A ハプロタイプと喫煙は、相互に血中レジスチンを高めた。SNP-420 が G の場合、転写因子 Sp1/3 がその DNA 配列を特異的に認識する。別の遺伝子において、喫煙やニコチンの刺激で、Sp1 配列への核タンパクの結合が増強されることが報告されている。したがって、喫煙が Sp1 の結合を増強することによりレジスチン遺伝子転写活性を高める可能性が想定される。また、SNP-358 が G の場合、転写抑制因子である NF $\kappa$ B p50/p50 がその DNA 配列に結合し、レジスチン転写活性を抑制する可能性が報告されている。G-G ハプロタイプの場合、SNP-358 の G の配列に抑制因子が結合することにより、喫煙と SNP-420 の G によるレジスチン転写活性の上昇が低く抑えられる可能性がある。すなわち、喫煙が血中レジスチンを高めるためには、SNP-420 が G の配列に Sp1 が結合し、SNP-358 が A の配列に抑制因子が結合しないことが必要と考えられる。これは、G-A ハプロタイプをホモで有する場合に、喫煙と血中レジスチンが最も強く関連するという遺伝子・環境因子相互作用の機序を説明しうる。レジスチン SNP-420/-358 を標的とした高精度医療として、遺伝的リスクの高い G-A ハプロタイプをホモで有する場合に、禁煙による 2 型糖尿病や心血管疾患の発症や進展予防が期待される。

【結論】

レジスチン SNP-420/-358 の G-A ハプロタイプと喫煙は、ともに血中レジスチンを高め、遺伝子・環境因子相互作用を認めた。

キーワード (3~5)	レジスチン SNP ハプロタイプ 喫煙 遺伝子・環境因子相互作用
-------------	--