

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	羽立 登志美
審査委員	主査 川本 龍一 副査 松浦 文三 副査 井上 勝次 副査 末盛 浩一郎 副査 坂上 倫久

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】

審査結果の要旨

【背景と目的】

レジスチンは、ヒトでは主に単球やマクロファージに発現し、インスリン抵抗性や炎症、動脈硬化と関連するサイトカインである。発表者らの教室では、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していることを見出している。この関連は、SNP-420 が G の場合に Sp1/3 転写因子がその DNA 配列に特異的に結合し、レジスチン遺伝子の転写活性を高めることによって、レジスチンの単球 mRNA や血中濃度を上昇させ、2 型糖尿病のリスクを高める機序が考えられている。さらに教室では、一般の人々において、SNP-420 の G が血中レジスチンを増加させるためには、SNP-358 (rs3219175) G>A の A も存在する必要がある、SNP-420/-358 のハプロタイプが G-A の場合、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、これらの 2 つのプロモーター SNP によって強く制御されているが、環境因子の影響は明らかでない。

そこで発表者らは、インスリン抵抗性や 2 型糖尿病と関連が報告されている喫煙に焦点を当て、喫煙と血中レジスチンの関連性、およびこの関連性に 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。この研究では、

健診受診者 2032 人の中から SNP-420 と -358 の両遺伝子型を特定できる 1975 人を選び、横断的に解析を行った。喫煙の有無と本数については、自己記入式の質問票を用いて調査を行った。また、血中レジスチンの濃度は ELISA 法を用いて定量し、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 によって定量した。SNP に関しては TaqMan 法およびパイロシーケンス法を使用して解析を行った。統計解析には JMP13.2 ソフトウェアを使用した。

なお、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】

喫煙状況 (never、former、current) によって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 で最も高いことが示された (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 つのグループ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くなる傾向がみられた (P for trend < 0.0001)。次に、G-A ハプロタイプをホモで有するグループ (G-A/G-A)、ヘテロで有するグループ (G-A/)、有さないグループ (*/*) に分けて血中レジスチンと喫煙の関連性を解析した。全てのグループにおいて、喫煙者の血中レジスチンが高いことが確認された。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、交互作用が認められた (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 名と、年齢、性別、BMI をマッチさせた G-A/G-A の非喫煙者 7 名、C-G/C-G の喫煙者 7 名、非喫煙者 7 名について、全血細胞中のレジスチン mRNA を比較した。G-A/G-A の喫煙者は、非喫煙者に比べて mRNA が 1.4 倍高くなっていた (Student's t-test, $P = 0.022$)。一方、C-G/C-G では、喫煙と mRNA の関連は認められなかった。

【結論】

レジスチン SNP-420/-358 の G-A ハプロタイプと喫煙は、いずれも血中レジスチンを増加させる効果があり、遺伝子と環境因子の間には相互作用が認められることが示された。

公開審査会は令和 5 年 8 月 4 日に開催され、申請者は、研究内容を英語で明確に発表した後に、審査委員から本研究に関する以下の質問がなされた。

レジスチン SNP-420/-358 G-A ハプロタイプに関する 1) 人種や地域性、2) インスリン抵抗性、糖尿病 (血糖値)、動脈硬化性疾患 (頸動脈壁厚、脈波電動速度など) 発症への影響、3) 対象として喫煙者が少ない影響、4) 喫煙の有無と本数に関する定義、5) 喫煙期間の影響、6) レジスチンのカットオフ値や測定の信頼性、7) レジスチンの血管への作用機序、8) レジスチンを低下させる方法、9) アルコール摂取、運動、食事などの交絡因子の影響、10) 全血細胞から RNA を抽出した影響、11) 研究結果の地域への還元、12) 今後の研究の方向性などについての質問がなされた。

これらに対して申請者は、質問の意図を十分に理解した上で、詳細かつ明解に応答した。本論文は、レジスチン SNP-420/-358 の G-A ハプロタイプと喫煙がともに血中レジスチンを高めるとする遺伝子・環境因子間での相互作用を初めて明らかにし、重要な知見を含んでいることから今後の臨床応用が期待される。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。