

(第7号様式)

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	能美 幸信
審査委員	主査 川本 龍一 副査 杉山 隆 副査 大蔵 隆文 副査 阿部 雅則 副査 竹本 幸司

論文名 「日本人において、n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量と血中レジスチンとの負の関連は SNP-420 G/G 型において最も強い：東温ゲノムスタディ」

### 学位論文の要旨

#### 【背景】

レジスチンは、マウスにおいて脂肪細胞から分泌され、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、主に単球やマクロファージに発現し、インスリン抵抗性及び炎症や虚血性心疾患などの動脈硬化症とも関連する。発表者らは、レジスチン遺伝子の転写調節領域に存在する一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)-420 が G/G 型の場合に、2 型糖尿病のリスクが高まることを見出している。機能的には、SNP-420 が G の場合に、転写因子 Sp1/3 が特異的に結合し、レジスチンの転写活性、単球 mRNA、及び血中濃度を上昇させた。一般住民において、血中レジスチンは SNP-420 C/C 型 < C/G 型 < G/G 型の順に高かった。一方、各群、特に G/G 型において、血中レジスチン値のレンジは幅広く、SNP-420 以外の遺伝子や環境因子の影響が示唆された。

そこで、日本人の一般住民において、環境因子としての栄養摂取量と SNP-420 が、血中レジスチンに及ぼす影響を解析した。

#### 【方法】

愛媛県東温市における観察型疫学研究である東温ゲノムスタディの参加者のうち、遺伝子解析の同意が得られた 1,981 名(30-79 歳、平均 58 歳、男性 714 名、女性 1,267 名)を対象とした。血中レジスチンは ELISA 法で測定した。SNP-420 は TaqMan 法でタイピングした。各栄養摂取量

は食事摂取頻度調査票 (food frequency questionnaire: FFQ) により算出した。総エネルギー摂取量は、残差法を用いて調整した。

### 【結果】

各栄養摂取量を 4 分位で 4 群に分け、血中レジスチンとの関係を解析した。血中レジスチンは、総エネルギー、炭水化物、脂質、タンパク質摂取量とは関連しなかったが、魚、食物繊維、緑黄色野菜の摂取量と負に、肉の摂取量と正に関連した。これらの関連は、性、年齢、BMI、総エネルギー摂取量で多変量調整後は有意ではなかったが、血中レジスチンは魚の摂取量と負に、肉の摂取量と正に関連する傾向がみられた。

魚には n-3 多価不飽和脂肪酸、肉には飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、n-6 多価不飽和脂肪酸が多く含まれていることから、次に血中レジスチンと脂肪酸摂取量との関係を解析した。血中レジスチンは、性、年齢、BMI、総エネルギー摂取量で調整後、n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量と負に関連した。この関連は、多変量調整後 (性、年齢、BMI、総摂取エネルギー、CRP、インスリン抵抗性指数 (HOMA-IR)、HDL コレステロール、推算糸球体濾過量 (eGFR)) も有意であった。血中レジスチンと飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、n-6 多価不飽和脂肪酸との関連は認められなかった。

最後に、対象者を SNP-420 の C/C 型、C/G 型、G/G 型の 3 群に分け、血中レジスチンと n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量との関係を検討した。血中レジスチンと n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量との負の関連は、G/G 型において最も強く、次いで C/G 型、C/C 型の順であり、有意な交互作用を認めた。これらの関連は、多変量調整後も変わらなかった。

### 【結論】

日本人において、n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量と血中レジスチンとは負に関連し、この関連はレジスチン SNP-420 G/G 型において最も強かった。

### 審査会のまとめ

本論文の公開審査は平成 29 年 3 月 14 日に開催された。申請者は研究内容について英語をまじえて明確に発表し、以下の内容を含む多くの質疑に対して的確に応答した。

1) レジスチンに対する人種、性、年齢、さらに女性では閉経の影響について、2) 研究対象のバイアス (年齢や性の分布) について、3) 対象における基礎疾患の影響について、4) レジスチンの一塩基多型は日本人の代表としてとらえてよいか、5) 食事摂取頻度調査票 (FFQ) の信頼性について、6) FFQ から求めた n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量の信頼性について、7) 総エネルギー摂取量を調整した残差法について、8) n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量を 4 分位にして検討した理由について、9) 血中レジスチンと血中の EPA や DHA との関係について、10) n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量と血中 EPA や DHA との関係について、11) 飽和脂肪酸や n-6 多価不飽和脂肪酸摂取量のレジスチンへの影響について、12) レジスチンとその他のマーカー (HOMA-IR や高感度 CRP) との関係について、13) 今後の研究の方向性や介入研究 (食生活の改善や薬剤投与) についてなどの質問がなされた。

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。