

Title	Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism with Carotid Atherosclerosis Depending on Smoking Status in Japanese General Population
Author(s)	稲本, 望
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43847">https://hdl.handle.net/11094/43847</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;</a> 大阪大学の博士論文について <a>&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	稲本望
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 17613 号
学位授与年月日	平成 15 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism with Carotid Atherosclerosis Depending on Smoking Status in Japanese General Population (一般住民における頸部動脈硬化の MTHFR 遺伝子多型と喫煙習慣との交互作用に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 網野 信行 教授 金田 安史

## 論文内容の要旨

## 【目的】

MTHFR 遺伝子多型と頸部動脈硬化との関係はまだ確定していない。この理由は、サンプルサイズが小さいこと、男女合わせた解析、生活習慣との交互作用を含めた解析がなされていないなどによる。今回、MTHFR/C677T 遺伝子多型と血圧・頸部動脈硬化との関係について多数例の一般住民を対象にこれらの問題を考慮して検討した。

## 【方法ならびに成績】

吹田市一般住民を性年齢階層別に無作為抽出された基本健康診査受診者のうち、インフォームドコンセントの得られた、男性 1554 名、女性 1693 名を本研究の対象者とした。血圧は 10 分以上座位安静後に水銀柱血圧を用いて 2 回計測した。収縮期/拡張期血圧が 160/95 mmHg 以上もしくは降圧剤服用を高血圧と定義した。MTHFR 遺伝子多型は TaqMan PCR で解析した。MTHFR 遺伝子多型 C677T は男女別にそれぞれ CC 型で 37.5%、36.2%、CT 型で 47.2%、47.8%、TT 型で 15.3%、16.0% であった。頸部動脈硬化は 7.5 MHz トランスドューサーの超音波装置を用いて、総頸動脈分岐部より 10 mm 心臓側の内中膜複合体 (IMT)、総頸動脈最大 IMT、50% 以上狭窄を計測した。本研究は、事前に大阪大学と国立循環器病センターの倫理審査委員会にて承認を得ている。3247 名のうち 1541 名に対して、HPLC 法により空腹時血漿総ホモシスチン値を測定し、男女ともに TT 型で有意に高い結果が得られた。(男: CC 型 12.8  $\mu$ mol/L、CT 型 13.2  $\mu$ mol/L、TT 型 16.0  $\mu$ mol/L、 $P < 0.05$ ; 女: CC 型 10.4  $\mu$ mol/L、CT 型 10.6  $\mu$ mol/L、TT 型 12.6  $\mu$ mol/L、 $P < 0.05$ ) MTHFR 遺伝子多型と血圧との関係は年齢 BMI、降圧剤服用の有無、高脂血症、糖尿病、飲酒、喫煙で調整されたロジスティック回帰分析により、女性の TT 型で拡張期血圧が有意に高かった (CC 型 77.3  $\pm$  0.4 mmHg、CT 型 78.1  $\pm$  0.4 mmHg、TT 型 79.0  $\pm$  0.7 mmHg; TT 型が CT 型に対して  $P < 0.05$ )。遺伝子多型と高血圧、50% 以上狭窄との関係では、女性の TT 多型のオッズ比 (95% 信頼区間) がそれぞれ、1.42 (1.01-1.99)、3.42 (1.23-9.53) であった。年齢 BMI、収縮期血圧、降圧剤服用の有無、高脂血症、糖尿病、飲酒、喫煙で調整された血漿総ホモシスチンと頸動脈硬化との偏相関係数は、男性の CC 型で IMT と総頸動脈最大 IMT とで正相関がみられ、女性よりも相関が強かった。女性喫煙者の総頸動脈最大 IMT が TT 型で有意に高いことが分かった (MTHFR

遺伝子多型と喫煙との交互作用  $P < 0.05$  )。

#### 【総括】

本研究から、MTHFR TT 遺伝子多型が女性で高血圧と頸動脈狭窄の危険因子であると推察された。総頸動脈の最大 IMT が女性の MTHFR TT 型と喫煙とで交互作用が見られたが、男性では見られなかった。TT 型を保有する女性喫煙者にとって、循環器疾患予防のために禁煙が重要であることが判明した。

#### 論文審査の結果の要旨

MTHFR の C677T の遺伝子多型は頸動脈硬化の危険因子と提唱されているが、これまでの研究では対象の人数が少ないなど、確証が得られていなかった。MTHFR の TT allele はホモシスチンを上昇させ、動脈硬化を進行させると言われている。本研究では吹田市の市民健康診査で MTHFR 多型の検査の同意を得て、頸動脈エコーを受診した 3247 人を対象に生活習慣などを加味して解析調査した。年齢、高胎血症、糖尿病などを修正した結果、女性の TT genotype で拡張期血圧が有意に上昇する事が分かった。また全修正の結果、CC+CT 対 TT では TT で 50% 狭窄が危険寄与で有意に高かった。また動脈硬化の指数として最大内中膜壁肥厚を測定した結果、女性において喫煙者の TT genotype では CC genotype や非喫煙者の TT genotype に比べ有意に高い結果が出た。

本研究は動脈硬化が高血圧や高脂血症、糖尿病、喫煙と言った生活習慣が起因となって進行が早まるという事実はあるが、今回の研究では動脈硬化に関する遺伝子多型の差に加え、喫煙という生活習慣が加わる事によって、より動脈硬化や高血圧が進行すると言う事が判明した。これは今後の基礎的、臨床的研究に大きく貢献する者であり、学位の授与に相当するものと認める。