OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Apolipoprotein A2 Isoforms in Relation to the Risk of Myocardial Infarction : A Nested Case-Control Analysis in the JPHC Study
Author(s)	木原, 朋未
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82049
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	木原　朋未
論文題名 Title	Apolipoprotein A2 Isoforms in Relation to the Risk of Myocardial Infarction: A Nested Case-Control Analysis in the JPHC Study （多目的コホート研究によるアポリポ蛋白A2のアイソフォームと心筋梗塞発症との関連に関するコホート内症例対照分析）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

高比重リポ蛋白（HDL）に含まれるHDLコレステロールの値が低いことが心血管疾患のリスクと関連することが知られているが、HDLの代謝や心血管疾患に関与するメカニズムは十分に解明されていない。HDLはアポリポ蛋白と呼ばれるタンパク質と脂質から構成され、アポリポ蛋白A2（ApoA2）はアポリポ蛋白A1に次いで2番目に多いアポリポ蛋白である。ApoA2は77個のアミノ酸からなり、二量体として存在する。C末端のアミノ酸配列は完全長のものではアラニン（A）－スレオニン（T)－グルタミン（Q）の「ATQ」型であるが、末端のアミノ酸配列が異なる「AT」型、「A」型が存在し、二量体としては5種類のアイソフォームが報告されている（ApoA2-ATQ/ATQ、ApoA2-ATQ/AT、ApoA2-AT/AT、ApoA2-AT/A、ApoA2-A/A）。このうち主要な3種のApoA2のアイソフォーム（ApoA2-ATQ/ATQ、ApoA2-ATQ/AT、ApoA2-AT/AT）については酵素免疫測定法（ELISA法）に基づき、C末端における「-ATQ」と「-AT」を定量することで、簡便に測定することが可能となった。ApoA2-ATQ/ATについては膵癌の早期マーカーとして有用であることが報告されており、心血管疾患の予測マーカーともなり得るのか明らかにするため、主要な3種のApoA2アイソフォームと心筋梗塞との関連について、多目的コホート研究においてコホート内症例対象分析の手法を用いて検証した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

日本の地域住民116,896人を対象とし、1990年（コホートⅠ、40～59歳）および1993-1994年（コホートⅡ、40～69歳）にベースライン調査を実施した。ベースライン時に血清を保存した34,085人のうち、2002年までの追跡調査で心筋梗塞の発症が106例（男74例、女32例、平均年齢57歳）認められた。心筋梗塞発症例1人に対して、性別、年齢、血液提供日、採血前の食事時間、地域がマッチする対照2人を無作為に抽出し、心筋梗塞発症例106例と対照212例において、3つのApoA2アイソフォーム（ApoA2-ATQ/ATQ, ApoA2-ATQ/AT, ApoA2-AT/AT）の血清濃度を、ELISA法を用いて測定した。ApoA2アイソフォームそれぞれにおいて対照の四分位の値で4群（Q1-Q4）に分け、条件付きロジスティック回帰分析を用いて、心筋梗塞発症に対するオッズ比と95%信頼区間を算出した。ApoA2-ATQ/ATQとApoA2-ATQ/ATにおいては、最も高い群（Q4）を基準とした最も低い群（Q1）の心筋梗塞発症のオッズ比（95%信頼区間）はそれぞれ0.68（0.33-1.39）、1.93（0.95-3.92）であり、心筋梗塞発症リスクとの関連は認められなかった。ApoA2-AT/ATでは、Q4に対するQ1の心筋梗塞発症のオッズ比は2.78（95%信頼区間は1.26-6.09）で統計学的に有意な関連が認められたが、Body Mass Index、収縮期血圧、降圧剤内服、糖尿病、喫煙、飲酒を調整した多変量調整オッズ比は1.20（95%信頼区間は0.41-3.57）と有意でなかった。飲酒と喫煙の交絡の影響が大きく、飲酒のみを調整した場合のApoA2-AT/ATのQ4に対するQ1のオッズ比（95%信頼区間）は2.11（0.91-4.89）、喫煙のみを調整した場合2.13（0.91-4.97）、両者を調整した場合1.40（0.55-3.53）であった。

〔総　括(Conclusion)〕

3つの主要なApoA2アイソフォームと心筋梗塞発症リスクとの関連について初めて解析を行い、ApoA2-AT/ATが低値であるほど、心筋梗塞発症のリスクが高い傾向が認められたが、交絡因子を調整するとその傾向は弱まった。研究結果の解釈にあたっては、解析対象者の人数が限られることに注意を要するが、3つの主要なApoA2アイソフォームいずれにおいても心筋梗塞発症との関連は弱く、HDLコレステロールを超えるような関連は認められなかったことから、予測マーカーとしての有用性は低いことが示唆された。飲酒と喫煙の交絡の影響が大きかったことから、ApoA2のアイソフォームが飲酒や喫煙の影響を受けている可能性が示唆された。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）木原　朋未

論文審査担当者	（職）	氏名	
主　査	大阪大学教授	磯　博康	署名
副　査	大阪大学教授	服部 聡	署名
副　査	大阪大学教授	下村伊一郎	署名

論文審査の結果の要旨

本論文は、地域住民を対象としたコホート内症例対照研究（症例106人、対照212人）を用いて、アポリポ蛋白A2の主要な3つのアイソフォーム（ApoA2-ATQ/ATQ、ApoA2-ATQ/AT、ApoA2-AT/AT）と心筋梗塞発症との関連性について初めて検討したものである。条件付きロジスティック回帰分析を用いて、心筋梗塞発症リスクのオッズ比を算出した結果、ApoA2-ATQ/ATQとApoA2-ATQ/ATは心筋梗塞発症との有意な関連が認められず、ApoA2-AT/ATは低値であるほど心筋梗塞発症のリスクが高い傾向が認められたが、交絡因子を調整するとその傾向は弱まった。先行研究との関連性について十分な考察がなされ、3つのアイソフォームいずれにおいても心筋梗塞発症の予測マーカーとしての有用性は低いことが示唆された。心血管疾患におけるHDLやアポリポ蛋白の働きを解明する上で、重要な知見である。

以上から、本論文は、博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。