

主論文の要旨

ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) R219K (G1051A, rs2230806) polymorphism and serum high-density lipoprotein cholesterol levels in a large Japanese population: cross-sectional data from the Daiko Study

大規模な日本人集団における *ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) R219K (G1051A, rs2230806)* 遺伝子多型と血清 HDL コレステロール値との関係：大幸研究からの横断研究データ

名古屋大学大学院医学系研究科 健康社会医学専攻
社会生命科学講座 予防医学分野

(指導：若井 建志 教授)

杵野 純一郎

【緒言】

近年、死亡率が低下しているにもかかわらず、虚血性心疾患は依然として世界で最大の死因の1つとなっているが、虚血性心疾患の病因の相当部分は、依然として明らかにされていない。動脈壁へのコレステロールの凝集によって引き起こされる動脈硬化は、虚血性心疾患の病理的基盤である。したがって、コレステロールの輸送や代謝に関わる経路は研究の魅力的な標的となっている。

血中HDLコレステロール (high-density lipoprotein cholesterol [HDL-C]) と動脈硬化の発生、進行とは逆の関係があることは疫学研究で確立されているが、動脈硬化症におけるHDL-Cの役割については議論が残っている。HDL-Cはコレステロールバランスの維持、血管壁からの過剰な細胞内コレステロールの除去に重要な役割を果たすことが示されている。

*ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1)*は、過剰な細胞中脂質の除去でのコレステロール移出や HDL-C の生成に必要な役割を担っている。先行研究では、アジア人と白人において、*ABCA1* 遺伝子多型のうち、R219K 遺伝子多型 (G1051A, rs2230806) の Kアレルが血清 HDL-C の高値と関係し、虚血性心疾患のリスクにも防衛的役割を持つことが示されている。しかしアジア諸国での研究は規模が小さく (71～597名)、一定の傾向は得られていない。

ABCA1 R219K アレルの頻度は西洋よりも東アジアで高いことから、この多型の効果は東アジアでより重要かつ明確に示される可能性があり、とくに東アジア人の集団での大規模研究は有意義と思われる。そこで我々は、日本人の集団における *ABCA1* R219K 多型と血清 HDL-C 値との関連を、コホート研究のベースラインデータを用いて検討した。

【対象と方法】

対象者は J-MICC研究 (Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study、日本多施設共同コホート研究) の一部である大幸研究の参加者5,133名 (35～69歳、男性1,458名、女性3,675名)である。生活習慣および病歴については自記式質問票にて評価した。参加者は一晩絶食後、血清HDL-C測定と遺伝子型決定のための血液検体を提供した。

ABCA1 R219K遺伝子多型はPCR-CTPP (polymerase chain reaction with confronting two-pair primers) 法によってタイピングした (Fig. 1)。統計学的な解析では、*ABCA1* R219K遺伝子型別の血清HDL-C値の違いを、男女別に分散分析にて検定した。遺伝子型間の臨床的特性の比較には、 χ^2 検定または分散分析を用いた。さらに交絡要因を考慮するため、遺伝子型と共変量を独立変数、HDL-C値を従属変数とした重回帰分析を実施した。

【結果】

ABCA1 R219K 遺伝子型の頻度はRR型が23.9% (n=1,225)、RK が49.3% (n=2,532)、KKが26.8% (n=1,376)であり、Hardy-Weinberg 平衡に従っていた。遺伝子型間で背

景特性に有意な差は認めなかった (Table 1)。血清 HDL-C の平均値は男女ともに *RR* や *KK* 遺伝子型の方が *RR* 遺伝子型よりも高かったものの、統計学的に有意な差はみられなかった (Table 2)。しかし性別、年齢、その他の共変量 (喫煙・飲酒習慣、BMI、身体活動量、高血圧、糖尿病) で調整した重回帰分析を行ったところ (Table 3)、*K* アレルの数は HDL-C 値の上昇と有意に関連していた (trend $P=0.033$)。 *KK* 遺伝子型を持つ者では、*RR* 遺伝子型を持つ者よりも HDL-C の平均値が 1.18 mg/dl 高かった。

【考察】

先行研究において、*ABCA1* R219K 多型は血中 HDL-C 上昇と関連していた。日本人の集団のデータを用いた本研究でも、*K* アレルは血中 HDL-C 値の上昇と関連していることが示された。ただし遺伝子型間の HDL-C 値の差は白人集団では比較的小さいと報告されている。この差の少なくとも一部は、社会的、環境的、遺伝的な差によるかもしれない。一塩基多型の頻度には、人種群間で大きな差がある。*ABCA1* R219K 多型の *K* アレルについては、日本人では本研究も含め、約 0.48~0.51 であるのに対し、白人集団では 0.25~0.46 である。さらに食事や他の生活習慣要因の脂質レベルへの効果は、民族や研究対象集団間で大きな変動があり、これも *ABCA1* R219K 多型の HDL-C 値への効果の違いにつながるであろう。

ABCA1 に加え、cholesteryl ester transfer protein (CETP)、lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) など HDL-C 値を制御する多くの成分が提案されている。したがって、これら因子と *ABCA1* との遺伝子間の相互作用を考慮した研究が、*ABCA1* 遺伝子多型の HDL-C 値や虚血性心疾患リスクの制御における役割を理解するために求められる。

R219K 遺伝子多型は、apoA-I との相互作用やコレステロール移出に重要な *ABCA1* タンパクの重要な細胞外ループ中にあることから、HDL-C 値を変化させる機能を持つ変異と考えられる。しかし機能解析によると、R219K 多型自体に機能があるのではなく、他の機能性変異との連鎖不平衡を介して影響している可能性も考えられる。

この研究の長所は、先行研究を上回る大きな標本数 ($n=5,133$) と、性別、年齢、喫煙・飲酒習慣などの交絡要因を考慮したことである。しかし、今回の研究では *ABCA1* R219K 遺伝子多型に焦点を当てたため、*ABCA1* 遺伝子の他の多型の影響を評価することはできなかった。その他の *ABCA1* 遺伝子多型の効果を含めたさらなる研究が必要である。

【結語】

大規模な日本人の集団において、*ABCA1* R219K 遺伝子多型は血清 HDL コレステロール値と独立に関連していた。