

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 杵野 純一郎

論 文 題 目

*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)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

濱嶋 信之



委員

名古屋大学教授

加藤 昌志



委員

名古屋大学教授

石井 晃



指導教授

名古屋大学教授

若井 建志



## 論文審査の結果の要旨

本研究では日本多施設共同コーホート研究の一部である大幸研究の参加者を対象に、*ABCA1* R219K 遺伝子型別の血清 HDL コレステロール (HDL-C) 値の相違を検討した。血清 HDL-C の平均値は、男女ともに *RK* 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。しかし性別、年齢、その他の共変量 (喫煙・飲酒習慣、BMI、高血圧、糖尿病、総身体活動量) で調整した重回帰分析を行ったところ、*K* アレルの数は血清 HDL-C 値の上昇と有意に関連していた。*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 高く、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。

試験問題に対する解答は以下の通りであった。

1. Harada らの研究結果は、今回の我々の研究や今までのアジア人での研究結果と比較すると、点推計では反対方向の関連を示し、*K* アレルが血漿 HDL-C 値低下と関連していた。*KK* 遺伝子型では *RR* 遺伝子型よりも、血漿 HDL-C 値の平均が 0.5 mg/dl 低かったが、この差は統計学的に有意ではなかった。
2. HDLの形成には細胞膜に存在するABCトランスポーターA1 (*ABCA1*) が決定的な役割を持っている。*ABCA1* は12回膜貫通型のタンパク質であり、ATP のエネルギーを利用して細胞内からリン脂質とコレステロールを輸送し、細胞外ドメインに結合するアポリポプロテインA-I (アポA-I) とHDL粒子を形成する。HDL のコレステロール含量は、*ABCA1*の局在する細胞膜ドメインの環境や細胞内コレステロール輸送系とのリンクの有無により変わる可能性が考えられる。*ABCA1* 遺伝子は染色体9q31.1に存在し49 Exon (33 to 249 bp) を含み、R219K多型は7番目のExonにある。今までの研究では、*ABCA1* R219Kはfunctional polymorphismであり、*K* アレルはコレステロール逆転送系を活性化して血中HDL-Cの上昇に影響を与えている可能性が考えられる (参考文献: Clee SM, *et al.*, *Circulation* 2001)。
3. 多変量解析における *ABCA1* *K* アレルと血清 HDL-C 値との関連への交絡因子の影響を評価するため、すべての共変量を含む重回帰モデル (full model) (性、年齢、現在喫煙しているか、現在飲酒しているか、BMI、高血圧、糖尿病、総身体活動量の全てを含むモデル) から各因子を除き、change in estimate (CIE) ( (各々の解析での *K* アレルに対する  $\beta$ -coefficient 値  $\div$  すべての共変量を含めた解析での同  $\beta$ -coefficient 値)  $-1$ )  $\times 100$ ) (Budtz-Jorgensen E, *et al.*, *Ann Epidemiol* 2007) をそれぞれ計算した。その結果、CIE の絶対値が大きい順に BMI (-15.4%)、性別 (9.5%)、総身体活動量 (8.5%) となった。一般に CIE の絶対値が 10% 以上の場合に有意な交絡因子であると考えることが多いため、BMI が *ABCA1* *K* アレルと HDL-C 値との関連への交絡因子として働いた可能性が考えられた。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	李野 純一郎
試験担当者	主査	濱嶋 信之	加藤 昌志	石井 晃
	指導教授	名井 建志		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 論文中のHaradaの先行研究の結果は、今回の研究やアジア人での研究結果 (KアレルがHDL-C値の上昇と関係) と比べどのような相違があるか。</li> <li>2. ABCA1遺伝子が血中HDL-C濃度に影響を及ぼす分子生物学的機序について。</li> <li>3. 多変量解析におけるABCA1 Kアレルと血中HDL-C値との関連への各交絡因子の影響はどのようになっているか。</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、予防医学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				