

# (中里未央) 論文内容の要旨

## 主 論 文

The association between atherosclerosis and plasma homocysteine concentration in the general population residing on remote islands in Japan.

「日本の島嶼地区一般住民における、動脈硬化と血漿ホモシステイン濃度の関連」

中里未央 高村昇 門田耕一郎 山崎浩則 迎寛 草野洋介 中島憲一郎  
大園恵幸 青柳潔 河野茂 前田隆浩

(ACTA MEDICA NAGASAKIENSIA・55号 47—54 2011年)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻  
主任指導教員：河野茂 教授

## 緒 言

近年血中ホモシステイン濃度 (Hcy) の上昇は、動脈硬化の危険因子と報告されている。Hcy は葉酸等の摂取量やメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) の 677C>T 遺伝子多型等によって影響を受けるとされ、さらに Hcy が上昇しやすい MTHFR 遺伝子多型であっても葉酸を十分量摂取することにより Hcy は低下することが知られている。

今回我々は、Hcy と動脈硬化の指標である頸動脈内中膜複合体厚 (CIMT) および心臓足首血管指数 (CAVI) を測定し関連を解析すると共に、離島と本土の間に Hcy および MTHFR 遺伝子多型頻度等の地域差がについて検討した。

## 対象と方法

本調査は長崎県の離島である G 市の住民基本健診を 2005-2006 年に受診し研究同意が得られ、動脈硬化性疾患、糖尿病、腎障害を除いた 1,560 人 (女 1,105 人、男 455 人) に対して行った。また地域間の比較として長崎県 U 市の 285 名に対して CAVI を除いた同様の調査を施行した。

Hcy は高速液体クロマトグラフィーで測定し、MTHFR 遺伝子多型は血球より DNA を抽出し TaqMan polymerase chain reaction method にて解析した。CIMT はエコー検査

で 10MHz リニアプローブを用いて測定し、CAVI は Vasera VSS-10 で測定した。得られたデータは SAS を用いて統計解析した。

## 結 果

CIMT および CAVI に影響を与える因子を検討するため重回帰分析を行った。CIMT は年齢と収縮期血圧、クレアチニン、喫煙と有意に関連し、CAVI は年齢、性別、BMI、収縮期血圧、中性脂肪、HbA1C、Hcy、習慣飲酒と関連した。Hcy は CAVI とは有意に関連したが、CIMT とは関連しなかった。

次に人口 1,000 人未満の離島を小離島、人口 1,000 人以上の離島を大離島、そして本土の 3 群に分け検討した。MTHFR 遺伝子多型の頻度は地域間に有意差を認めなかったが、Hcy は有意に小離島 (平均±標準偏差,  $11.5 \pm 5.1 \mu\text{mol/L}$ ) が高く、続いて大離島 ( $9.2 \pm 4.2 \mu\text{mol/L}$ )、本土 ( $6.5 \pm 2.7 \mu\text{mol/L}$ ) の順で高い値であった。Hcy に影響を与える交絡因子を明らかにするため重回帰分析を行った所、年齢、収縮期血圧、HDL コレステロール、クレアチニン、MTHFR 遺伝子多型、喫煙、習慣飲酒が有意に関連した。MTHFR 遺伝子多型以外の上記の因子にて調整し、Hcy の地域差を共分散分析にて解析しても、小離島 ( $\log_{10}\text{Hcy}$  推定値±標準誤差,  $1.02 \pm 0.01$ )、大離島 ( $0.93 \pm 0.01$ )、小離島 ( $0.79 \pm 0.01$ ) と有意差をもって小離島が高く、続いて大離島、本土の順で高い値であった。さらに、MTHFR 遺伝子多型で分けて解析を行ったところ、MTHFR 酵素活性の正常な CC&CT 型と低下している TT 型の両者とも Hcy は小離島が最も高く、続いて大離島・本土の順であり、小離島と大離島においては CC&CT 型よりも有意に TT 型が高かった。

## 考 察

島嶼地区の一般住民において Hcy は CAVI と有意な関連を認めたが CIMT とは認めなかった。Hcy と CIMT は有意に関連するとの報告もあるが、関連しないとの報告もあり、Durga J らはレビューで Hcy と CIMT はしばしば弱い相関をするが無いこともあると述べている。一方 Hcy と CAVI を含めた脈派伝搬速度との関連は未だ議論中である。基礎研究では Hcy 上昇は血管内皮細胞の直接障害と機能障害を引き起し、さらに NO やプロスタサイクリンといった血管拡張物質を減少させることが報告されている。血管内皮機能を測定する flow-mediated vasodilation と脈派伝搬速度は有意に関連する報告もあり、Hcy による動脈硬化への影響は CAVI が CIMT よりも鋭敏に反映する可能性があると考えられた。

小離島と大離島、本土間においては MTHFR 遺伝子多型頻度に差が無いにもかかわらず小離島の Hcy が有意に高かった。本調査は、遺伝子多型の解析した上で Hcy の地域差を明らかにした初めての報告である。交絡因子で調整した後も共分散分析において地域差が認められ、環境因子による差と考えられた。Hcy は葉酸等の摂取量、アルコール摂取量、カフェイン摂取量といった食習慣、降圧薬使用の有無、運動習慣等と関連することが報告されている。環境因子の調査は今回行っていないが、Hcy が高い小離島では、海に囲まれておりインフラの整備が乏しい等の要因のため、本土都市部とは違う独特のライフスタイルを持っている可能性がある。今後は島嶼地区特有の環境因子についての調査が必要と考えられた。