

池岡 俊幸 論文内容の要旨

主 論 文

The A>T Polymorphism of the Tribbles Homolog 1 Gene Is Associated with Serum Triglyceride Concentrations in Japanese Community-Dwelling Women

日本人一般住民女性において Tribbles Homolog 1 の遺伝子多型は
血清中性脂肪値と関連する

池岡 俊幸、林田 直美、中里 未央、関田 孝晴、森 芙美、安藤 隆雄、阿比留 教生、
山崎 浩則、工藤 崇、前田 隆浩、川上 純、高村 昇

The Tohoku Journal of Experimental Medicine 233: 149-153, 2014

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程放射線医療科学専攻
主任指導教員：高村 昇教授

緒 言

脂質異常症疾患感受性遺伝子のゲノムワイド関連研究にて、100 個近くの疾患感受性遺伝子が同定され、その中で、tribbles homolog 1 (TRIB1) の遺伝子多型は、脂質代謝異常だけでなく、虚血性心疾患のリスク上昇との関連が報告されている。TRIB1 は TRIB2、TRIB3 と共に tribble ファミリーを形成し、TRIB1 は MAP キナーゼの活性を制御している。また、TRIB1 は血管平滑筋の増殖を制御し、動脈硬化を有する動脈にて発現が上昇していることが報告されており、TRIB1 と動脈硬化に何らかの関連があることが示唆される。しかし、本邦における TRIB1 の遺伝子多型と脂質や動脈硬化との関連は明らかにされていない。今回我々は、本邦一般住民において TRIB1 rs2954029 遺伝子多型と脂質及び動脈硬化との関連について検討した。

対象と方法

2008年から2010年の間に長崎県五島市の一般住民健診を受診した2,581人を対象とした。対象期間内に2回以上健診を受診している者の2回目以降のデータ、データ不足の者、LDL-Cの算出にFriedewald式を使用するためTGが400mg/dL以上の者を解析から除外した。最終的に2,341人(男性858人、女性1,483人、平均年齢67.0歳、平均BMI23.1kg/m²)を解析対象とし、脂質値(TC、TG、HDL-C、LDL-C)、動脈硬化関連マーカー(cardio ankle vascular index (CAVI) および頸動脈内膜中膜複合体厚(CIMT))、虚血性心疾患の既往とTRIB1 rs2954029との関連について解析を行った。末梢血から抽出したDNAを用いてTRIB1 rs2954029の遺伝子多型解析を施行した。遺伝子多型群間の比較は、年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒、高血圧治療、脂質異常症治療、糖尿病治療、虚血性心疾患の既往により補正を行う共分散分析を施行後、Bonferroni補正を行い、 $p < 0.0071$ を有意と判断した。

結 果

TRIB1 rs2954029のアレル頻度はAA群597人(25.5%)、AT群1,181人(50.4%)、TT群563人(24.0%)であり、アレル頻度に男女差を認めなかった。全体を対象とした解析にて遺伝子多型群間でlogTGに有意差を認めなかったが、女性のみを対象とした解析にて、AA群($1.97 \pm 0.01 \text{mg/dL}$)はAT群($1.93 \pm 0.01 \text{mg/dL}$)またはAT+TT群($1.93 \pm 0.01 \text{mg/dL}$)と比較して、logTGは有意に高値であった。男性のみを対象とした解析において、logTGに有意差を認めなかった。その他の脂質、動脈硬化関連マーカー、虚血性心疾患の既往は、遺伝子多型群間で有意差を認めなかった。

考 察

先行研究ではTRIB1 rs2954029とTC、LDL-C、HDL-C、TGのすべての血清脂質マーカー、および冠動脈疾患との間に関連を認めたが、本研究で関連を認めた因子は血清脂質の中でTGのみであった。TG以外の因子と関連を認めなかった理由としては、本研究のサンプルサイズが小さいことや、本邦におけるTRIB1 rs2954029の遺伝子型の頻度が国外の先行研究と異なることによるものと考えられる。

本研究では女性のみを対象とした解析にて、TGにおいて有意差を認めた。遺伝子多型と生活習慣病や動脈硬化性疾患との関連には性差が存在することが報告されており、TRIB1 rs2954029に関しても同様のことが考えられた。

先行研究ではTRIB1を過剰発現させたマウスモデルでTGの低下を認め、反対にTRIB1のノックアウトマウスではTGの増加を認めた。TRIB1はMAPキナーゼのシグナル経路の調節因子として働き、また、組織常在型M2様マクロファージの分化を抑制することにより、脂肪組織の維持と代謝性疾患の抑制に重要な働きをしていることが報告されている。TRIB1 rs2954029の遺伝子多型が、このようなTRIB1の機能に影響しているものと予想されるが、これまでのところ、その機序は明らかではない。今後、TRIB1の脂質への影響に対する機序の解明が必要であると考えられる。