

氏名	前田 圭介
学位の種類	博士(医療科学)
学位記番号	甲第14号
学位授与の日付	2021年3月14日
学位論文題名	Association of smoking habits with TXNIP DNA methylation levels in leukocytes among general Japanese population. 「一般住民における喫煙習慣と白血球中TXNIP遺伝子のDNAメチル化率との関連」
指導教員	教授 鈴木 康 司
論文審査委員	主査 教授 畑 忠 善 副査 教授 井 平 勝 教授 小 林 茂 樹

論文内容の要旨

【背景】

チオレドキシン相互作用タンパク質(thioredoxin-interacting protein: TXNIP)はレドックス制御に関わるチオレドキシンの活性を阻害し、生体内の酸化ストレス状態に関与する。近年、TXNIP遺伝子発現はDNAメチル化によって発現が制御されることが報告されている。DNAメチル化は、エピジェネティクス機構の1つであり、DNA配列の変化を伴わずDNA塩基へのメチル基付加により遺伝子発現が制御される仕組みである。DNAのメチル化率は生活習慣により変化することが報告されているが、TXNIP遺伝子のDNAメチル化率に影響を及ぼす生活習慣に関する報告はほとんどない。

【目的】

本研究は喫煙習慣と白血球中TXNIP遺伝子のDNAメチル化率との関連について検討することを目的とした。

【方法】

2015年に北海道二海郡八雲町で行われた住民健診受診者のうち、研究不同意者と癌既往歴者を除く417名(男性180名、女性237名)を対象とした。白血球中TXNIP遺伝子のDNAメチル化率は、1か所のCpGサイトをバイサルファイト処理に基づくパイロシーケンス法により定量した。TXNIP遺伝子のDNAメチル化率は中央値より低い場合をDNA低メチル化と定義した。喫煙習慣等の生活習慣は自記式質問票を用いて聞き取り調査を行った。喫煙状況については、聞き取り調査の結果から1日の喫煙本数、喫煙年数、及びブリンクマン指数(BI)を用いた。対象者は喫煙習慣により3群(非喫煙群、禁煙群、喫煙群)に分けた。喫煙習慣及び喫煙状況とTXNIP遺伝子のDNAメチル化率との関連は、ロジスティック回帰分析によりTXNIP遺伝子のDNA低メチル化のオッズ比(OR)および95%信頼区間

(95% CI)を算出した。調整項目には性、年齢、BMI、HbA1c、HDLコレステロール、飲酒習慣、白血球中の好中球割合を用いた。

【結果】

喫煙習慣別におけるTXNIP遺伝子のDNAメチル化率の平均±標準偏差は、非喫煙群で78.1±4.1%、禁煙群で76.9±4.3%、喫煙群で75.3±4.9%であり、非喫煙群に比べ、喫煙群で有意に低かった($p<0.001$, Tukey-Kramer HSD tests)。TXNIP遺伝子のDNA低メチル化のOR及び95%CIは、禁煙群で1.13[95%CI: 0.66-1.93]、喫煙群で2.09[95%CI: 1.05-4.24]であり、喫煙群で有意に高い結果を得た。また喫煙状況別TXNIP遺伝子のDNA低メチル化のOR及び95%CIは、喫煙年数35年以上とBI 600以上で、それぞれ有意に高い結果を得た(喫煙年数: 2.95[95%CI: 1.23-7.92]、BI: 2.28[1.01-5.55])。

【考察】

本研究において、喫煙とTXNIP遺伝子のDNA低メチル化との関連を認めた。タバコに含まれるニコチンなどの化学物質は、DNAメチル基転移酵素の発現を抑制することで、DNA低メチル化を引き起こすことが報告されている。TXNIP遺伝子もまた、これらの化学物質によりDNA低メチル化が引き起こされている可能性がある。またTXNIP遺伝子のDNA低メチル化は、1日の喫煙本数よりも、これまでの喫煙年数や喫煙指数に関係すると考えられる。一方、先行研究にて、TXNIP遺伝子のDNA低メチル化と糖尿病との関連が報告されている。また喫煙は糖尿病リスクを増加させることがコホート研究にて報告されている。これらの結果を踏まえ、喫煙によりTXNIP遺伝子のDNAメチル化が低下する結果、2型糖尿病が発症するという一連のメカニズムの存在が示唆された。

【結論】

住民健診受診者を対象として喫煙習慣とTXNIP遺伝子のDNAメチル化率との関連を調査した結果、喫煙がTXNIP遺伝子のDNA低メチル化と関連していることが示唆された。さらに、喫煙年数が長いこと及び喫煙指数の高値は、TXNIP遺伝子のDNA低メチル化と関連していることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本論文は、公衆衛生学的見地から喫煙習慣とDNAメチル化がもたらす酸化ストレスの関係に注目した研究である。その中でTXNIPはチオレドキシンの活性を阻害して酸化ストレスを増加する機序に注目し、住民健診受診者の白血球中TXNIPのDNA分析を応用した。このTXNIP遺伝子の発現はDNAメチル化によって調節されることから、喫煙によるTXNIP DNAの低メチル化をパイロシーケンス法により検証した初めての報告である。よって、本論文は、博士(医療科学)の論文を授与するに値するものと認める。