慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Association of CYP2A6 deletion polymorphism with smoking habit and development of pulmonary emphysema.
Sub Title	ニコチン代謝酵素CYP2A6欠失型遺伝子多型の喫煙習慣および肺気腫発症への関与
Author	峰松, 直人(Minematsu, Naoto)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.36-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0036

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Association of *CYP2A6* deletion polymorphism with smoking habit and development of pulmonary emphysema.

（ニコチン代謝酵素*CYP2A6*欠失型遺伝子多型の喫煙習慣および肺気腫発症への関与）

峰　松　　直　人

内容の要旨

タバコ依存の主因であるニコチンはチトクロームP450に属するCYP2A6により代謝される。それ故、*CYP2A6*の遺伝子変異／多型は喫煙習慣を規定する可能性がある。*CYP2A6del*はアジア人において高頻度にみられる全欠失型多型であり、ニコチン代謝活性を著明に阻害する。本研究では*CYP2A6*欠失型多型と喫煙習慣ならびに慢性閉塞性肺疾患（COPD）の臨床像との関連を検討した。

COPD診断のためスパイロメトリーおよび胸部CT検査を施行した日本人喫煙者203名（喫煙者群）および健常非喫煙者123名（非喫煙対照者群）を対象とした。喫煙者群から一日喫煙量、喫煙年数、禁煙年数を聴取した。CT画像における肺野気腫病変の程度を視覚的に判定して、low attenuation area（LAA）スコアを算出し、スパイロメトリーにより一秒量（$FEV_{1.0}$）を測定した。また喫煙者群のうち170名において単位肺気量あたりの一酸化炭素肺拡散能（$Kco=DL_{CO}/V_A$）を測定した。これらの肺機能指標を日本人成人健常者から得られた予測基準値に対する比（$\%FEV_{1.0}$、%Kco）で表し、肺機能障害の程度を評価した。全対象者の末梢血よりDNAを分離し、*CYP2A6del*の遺伝子型を二段階PCR法およびRFLP法により決定した。統計解析において$p<0.05$の場合を有意と判定した。

両群における*del*アレル頻度は0.18であり、アジア人を対象とした過去の報告と同等であった。**1/*1*をW群、**1/del*および*del/del*をD群として、各群対象者にしめるD群の割合を%Dと定義した。喫煙者群においてD群の生涯喫煙量および一日喫煙量はW群のそれと較べて有意に少量であったが喫煙年数には差を認めなかった。相対的重喫煙者群（生涯喫煙量60pack-years以上または一日喫煙量1.5packs以上）における%Dは相対的軽喫煙者群に較べて有意に低値であったが、喫煙年数により群別した場合には%Dに差を認めなかった。相対的重喫煙者群は非喫煙対照者群に較べて低い%D値を示したが、相対的軽喫煙者群と非喫煙対照者群の間では%Dに差を認めなかった。以上の結果より、*CYP2A6*の欠失型遺伝子多型は一日喫煙量を制限して重喫煙者に移行することを抑制するが、習慣的喫煙者となることを抑止するものではないと考えられた。現喫煙者群は禁煙者群に較べて%D値が有意に高く、ロジスティック回帰分析において年齢、気腫病変、肺機能の程度とは無関係に*del*アレルは禁煙に対する内的阻害因子として作用した。肺野気腫病変が高度な群（高LAAスコア、低Kco）では、そうでない群と比較して%D値が有意に低く、ロジスティック回帰分析において年齢、喫煙量とは無関係に*del*アレルは気腫病変の増悪を抑制する内的因子として作用することが確認された。

論文審査の要旨

タバコ依存の主因であるニコチンはCYP2A6により代謝されるため*CYP2A6*の遺伝子変異／多型は喫煙習慣を規定して慢性閉塞性肺疾患（COPD）進行に関与する可能性がある。本研究では日本人喫煙者203名および健常非喫煙者123名を対象として*CYP2A6*欠失型多型と喫煙習慣ならびにCOPDとの関連を検討した。欠失型多型を有する対象においては野生型を有する対象に較べて生涯喫煙量、1日喫煙量が有意に少量であり、重喫煙者になりにくいことが示された。しかし欠失型多型を有していても1日1箱以上の喫煙が可能であり、軽喫煙者と健常非喫煙者の多型頻度に差がないことから、この多型が喫煙習慣の形成に及ぼす影響は少ないと考えられた。現喫煙者と禁煙者との比較において欠失型多型は年齢や気腫病変、肺機能障害の程度とは無関係に禁煙を困難化する内的因子として作用した。また、この欠失型多型は喫煙量への影響とは別の何らかの機序により気腫病変を軽度にとどめる内的因子として作用することが示された。

審査では、まず対象者（喫煙者）が病院受診者であることのバイアスが結果に影響する可能性を指摘された。これに対しては、その可能性は否めないが喫煙習慣のみならずCOPDとの関係を検討することを目的としてこの対象者を選択した旨、欠失型多型頻度が過去の報告と同等である点から極端に特殊な遺伝子型を有した群ではないと考えられる旨、回答された。次にCTスキャンを用いた気腫病変の評価方法、遺伝子型の決定方法につき質問がなされ、具体的方法につき説明された。また、この多型が喫煙量への影響以外のいかなる機序により気腫病変を軽度にとどめることに寄与しうるのか質問がなされた。これに対しては肺の炎症を惹起する何らかの物質の不活性前駆体がタバコ煙に含まれ、欠失型多型を有する場合、CYP2A6酵素活性低下によりその活性化が抑制される可能性が考えられると回答された。さらに本研究の臨床応用の可能性につき質問がなされ、遺伝子型によるニコチン代替療法の個別化、またCYP2A6の拮抗物質およびニコチンの経口同時投与による禁煙支援の可能性につき述べられた。審査の後半では喫煙習慣と遺伝要因全般に関する最近の知見につき討論され、喫煙習慣の形成、維持に遺伝要因が強く関与すること、*CYP2A6*遺伝子の欠失型以外の多型、また喫煙習慣に関与するneurotransmitter遺伝子の多型などについての質疑応答がなされた。その他、邦語要約の語句使用が不適切であるとの指摘、統計解析方法についての数点の助言があった。

以上のように、本研究はその機序の解明や臨床応用の点につき今後検討すべき課題を多く残しているが、*CYP2A6*欠失型多型と喫煙習慣、COPDとの関連の一部を明らかにした点で当該領域における価値ある研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　小川　聡
　　外科学　小林　紘一　　分子生物学　清水　信義
衛生学公衆衛生学　大前　和幸
学力確認担当者：北島　政樹、小林　紘一
　　審査委員長：小林　紘一

試問日：平成16年 8月 5日