

Title	Assessment of tailor-made prevention of atherosclerosis with folic acid supplementation: randomized, double-blind, placebo-controlled trials in each MTHFR C677T genotype
Sub Title	葉酸補充によるテイラーメイドな動脈硬化予防の評価： MTHFR遺伝子C677T多型で層別化したプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験
Author	宮木, 幸一(Miyaki, Koichi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.4 (2005. 12) ,p.28-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20051202-0028">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20051202-0028</a>

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.

# Assessment of tailor-made prevention of atherosclerosis with folic acid supplementation : randomized, double-blind, placebo-controlled trials in each MTHFR C677T genotype

(葉酸補充によるテイラーメイドな動脈硬化予防の評価：MTHFR遺伝子C677T多型で層別化したプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験)

宮 木 幸 一

## 内容の要旨

近年発表された2つのメタアナリシスにより、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) 遺伝子C677T多型のホモ変異はマイルドな高ホモシステイン血症を介し動脈硬化性疾患の独立した危険因子であることが明らかにされた。本研究では上記SNPのgenotype毎に葉酸補充によるホモシステイン低下効果を定量的に明らかにしてテイラーメイドな動脈硬化予防検討の基礎とすべく、ホモシステイン濃度の変化を主たる指標とした介入研究を行った。

研究デザインとしてはMTHFR遺伝子C677T多型で層別化した二重盲検プラセボ使用ランダム化比較試験で、RCTの報告の質を高めるべくConsolidated Standards of Reporting Trials statement (CONSORT声明)に準拠して計画・実行した。対象は某企業に勤務する健康者からボランティアを募り、葉酸または葉酸代謝に影響する薬剤の常用者を除外した203名の健康男性である。介入としては葉酸1mgを含むカプセルおよび同形のプラセボ1日1錠を経口投与90日間とした。主要エンドポイントとしては血漿総ホモシステイン濃度 (tHcy) を用い、ベースライン時、介入1ヶ月後・3ヶ月後に測定を行った。解析は全てIntention-to-treatの原則で行った。

介入群で1ヶ月後から有意な血清葉酸値の増加を認めた。全ての多型群において介入1ヶ月後から実薬群で有意なtHcy低下が観察され、その減少幅はCCおよびCT群と比較して (CC : 平均2.59 [1.81-3.36]  $\mu\text{mol/L}$ , CT : 2.64 [2.16-3.13]、但し [ ] 内は95%信頼区間)、TT群において最大で統計的にも有意差があった。(TT : 6.61 [3.47-9.76]、対CC, CT共に $p < 0.01$ ) さらに変異アリル数と減少幅の間に有意なトレンド ( $p < 0.01$ ) が確認された。上記現象は3ヶ月後でも同様に観察された。実薬群・プラセボ群における追跡率はそれぞれ96.1%、93.1%、平均服薬遵守率はそれぞれ91.8%、92.8%でありいずれも群間に有意差はなかった。

葉酸補充による有意なtHcy低下はどの遺伝子多型でも観察され、中でもTT群 (日本人一般集団での割合は10数%) における低下量はCCおよびCT群に比べ約2.4倍であることが1ヶ月後および3ヶ月後の2度にわたり定量的に示され、葉酸補充による恩恵を最も享受できる集団であることがわかった。遺伝子変異に基づく動脈硬化性疾患リスク上昇を、緑黄色野菜または葉酸サプリメントの摂取推奨により効率的に低減できるテイラーメイド予防が実現できる可能性があり、今回の知見をもとに、これらの予防施策の効率を議論していく必要があると考えられる。

## 論文審査の要旨

動脈硬化性疾患の独立した危険因子として注目されているホモシステインであるが、その代謝に重要な役割を果たすメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 遺伝子C677T多型のホモ変異 (TT型) が軽度の高ホモシステイン血症を介し動脈硬化性疾患の独立した危険因子であることが明らかになってきた。本研究はCONSORT声明に準じ、遺伝子多型ごとの葉酸補充への反応性の違いを定量化することを目的とした葉酸介入のランダム化比較試験であり、3ヶ月間1mg/日の葉酸介入で血漿中のホモシステイン減少量がTT型の集団において野生型の2.4倍であることを定量的に示した。

審査では、本遺伝子多型の選定理由および他の遺伝子多型測定について質問がなされ、ホモシステイン代謝関連主要3酵素の遺伝子多型を文献調査し、機能的な変化を伴いかつJSNPデータベースにて日本人でアリル頻度が高い多型を選択したこと、および同遺伝子上のA1298C多型もタイピングしたが意味ある結果は得られなかった旨説明があった。Intention-to-treat (ITT) 解析を行ったことの妥当性について質問がなされ、CONSORT声明に準じて解析したこと、脱落を含めて解析することで本研究結果を応用した際の介入効果をより正しく推定できる可能性が高いと考えた旨説明があった。研究対象の性別は男性に限定されているが、他にホモシステインに影響を与えるとされている年齢や喫煙などについてはどう扱ったかについて質問がなされ、年齢・BMI・喫煙・アルコール消費量を交絡因子として多変量解析にて調整を行ったが結果に影響はなかった旨説明があった。ホモシステインの低下量は絶対量・比率ともにTT型の集団で大きいのが、十分な葉酸補充によりどの多型でも低下し同程度まで下がることから、ホモシステインの低下には遺伝子多型は関連しない可能性が指摘された。ベースライン時のデータで高感度CRPやbaPWV、ABIに遺伝子型による差がないことから、健康者でのホモシステインの上昇が動脈硬化を進展させるというより進展した動脈硬化巣への影響や心血管イベントの発症のトリガーになっている可能性が推定され、健康者への介入を検討することの他にハイリスク者への介入を検討すべきこと、心血管イベントの発症や死亡などの強固なエンドポイントを用いたさらなる検討が望ましいことなどの助言がなされた。

以上より、本研究はMTHFR遺伝子C677T多型ごとの葉酸補充によるホモシステイン低減を適切な疫学デザインにより定量的に評価した点で、価値ある研究と評価された。

論文審査担当者 主査 衛生学公衆衛生学 大前 和幸  
内科学 小川 聡 衛生学公衆衛生学 武林 亨  
薬剤学 谷川原祐介  
学力確認担当者：北島 政樹、小川 聡  
審査委員長：小川 聡

試問日：平成17年 7月11日