

# 要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	土 岐 了 大
<b>主 論 文 題 名</b> Genome-wide association study of plasma amino acids and Mendelian randomization for cardiometabolic traits (血漿アミノ酸のゲノムワイド関連解析と心血管代謝性疾患関連形質におけるメンデルランダム化解析)				
<b>(内容の要旨)</b> メタボローム解析は、多様な疾患の診断・予後予測・リスク評価を支援する有望なアプローチであるが、なかでもアミノ酸 (Amino Acids; AA) は、高血圧や2型糖尿病などの心血管代謝性疾患 (Cardiometabolic disease; CMD) に対する感度の高いバイオマーカーと位置づけられている。またAAを含む代謝物は環境因子のみならず遺伝要因にも強く規定されるが、これまでのゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study; GWAS) の多くはヨーロッパ系集団に偏在し、東アジア人での大規模な検証は限られていた。さらに、GWAS統計量を用いたメンデルランダム化 (Mendelian randomization; MR) による因果推論は疫学研究の最前線にあるもののAAとCMDの報告は少なく、また網羅性に欠けていた。 本研究では鶴岡メタボロームコホート研究に参加した日本人10,333名 (35歳から74歳) を対象に、シスチンを含む20のAAに GWAS を実施し、関連する遺伝要因を検討するとともに、得られた統計的に独立な一塩基多型を操作変数に用いて、収縮期血圧や2型糖尿病、冠動脈疾患を含む11のCMD関連形質との因果関係を二標本 MR で検証した。AA はキャピラリー電気泳動質量分析法で定量し、遺伝子型はジャポニカアレイネオ®により取得した。GWASの結果、18のAAに対して85のloci-metaboliteの有意な関連 ( $<5.0 \times 10^{-8}$ ) が検出され、うち44 (23遺伝子) は先行研究で未報告のものであった。AA全体の加重遺伝率は16% (標準誤差[SE]=0.018) と推定され、個別にはシスチンが最大 (30%) であった。またPDE4DIPやSESN2を含む10の遺伝子は複数のAA と同時に関連し、多相性が示唆された。検出された関連の多くはGWASカタログや東北メディカルメガバンクコホートの既報と方向性が一致し、高い再現性を示した。 二標本 MR では、シスチンが収縮期血圧に正の因果効果 ( $\beta = 0.056$ , SE = 0.010)、セリンが収縮期血圧 ( $\beta = -0.040$ )、拡張期血圧 ( $\beta = -0.044$ )、冠動脈疾患 (OR = 0.888) に負の因果効果、アラニンが LDL コレステロールに正の因果効果 ( $\beta = 0.105$ ) を示し、多重比較のための疑陽性率調整後も有意であった。MR-Egger法やMR-PRESSO、Steigerフィルタリングの結果も水平多相性や逆因果の関連を示唆せず結果の頑健性を支持した。 本研究は、日本人集団における AA 濃度の新規の関連座位を提示するとともに、シスチン・セリン・アラニンが血圧および脂質代謝に及ぼす因果効果を示唆した。AA は CMDリスクの予測指標以上の機能を持つことが示され、今後は疾患制御メカニズムの解明や臨床応用を念頭に、機能解析や多民族コホートでの外部検証を進めることが必要である。				