

第6章

喫煙・禁煙を決定する遺伝的要因

セロトントランスポーター遺伝子と喫煙

はじめに

これまでの家族研究、双生児研究は遺伝的要因が喫煙の開始や継続に関わっていることを示唆している。例えば、一卵性双生児の方が二卵性双生児より、喫煙、禁煙に関して一致率が高いこと(79)、喫煙習慣は血中のニコチンレベルを保つために起こり、ニコチンは脳のドーパミンニューロンの投射経路を介して、脳の報酬系を刺激すること(80)が知られている。また、アフリカ系アメリカ人を対象とした研究でドーパミンD4レセプター遺伝子の第3エクソンの多型と喫煙とが関連することが最近報告されている(81)。一方、ニコチンが脳のセロトニン分泌を増加させ、ニコチン離脱はその反対の作用を及ぼすことから、セロトニン系も習慣性喫煙にかかわっている可能性がある(82,83)。

セロトントランスポーターは神経細胞の膜の表面に位置し、細胞膜の外から内側にセロトニンの再取り込みをする役割を果たす蛋白である。セロトントランスポーター遺伝子には5'領域に転写活性に変化を与える多型があることが知られている(84,85)。この多型には44bp配列が含まれるか欠失しているかにより、L型アレルとS型アレルと名づけられた2つの頻度の高いアレルがある。*in vitro*実験においてS型はL型に比べ転写の活性が低いことが知られている。*in vivo*においても、S/S遺伝子型はL/SやL/L遺伝子型よりセロトントランスポーターの転写活性が低いことがわかっている。転写活性が高いLアレルをもつ個体は、細胞膜の表面によりたくさんのセロトントランスポーターを有するために、セロトニンの再取り込みの活性が高く、そのため、細胞間隙におけるセロトニン濃度が低くなる。逆に、転写活性の低いSアレルを持つ個体はセロトニンの再取り込みの活性が低く、ちょうどSSRIを投与した時と同じようにセロトニンの再取り込みが少なく、細胞間隙におけるセロトニンの濃度が高く、セロトニンの作用がより強く現れることが知られている。一方、脳の青斑からの腹側被蓋に向かうノルアドレナリンニューロンが刺激され、また、腹側被蓋から前頭葉の皮質へのドーパミンニューロンが刺激され、前頭葉の皮質に快感という報酬が伝わるのがニコチンをはじめとする嗜癖性薬物による摂取強化のメカニズムであるが(86)、セロトニンはドーパミンニューロンに対して抑制的に働くために、セロトニンの細胞間隙での活性が高くなると、ニコチンの刺激による報酬の伝達経路が抑制され、快感が得にくくなる可能性がある。

一方、ニコチンは *in vitro* で海馬でのノルアドレナリンの放出を引き起こす作用を持つが、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) である fluoxetine は、このニコチンの作用を阻害する (87)。

以上の知見から、我々はセロトニントランスポーターの遺伝子の多型が喫煙のしやすさの素因として関与している可能性があると考えた。そして、セロトニントランスポーター遺伝子多型の S 型が習慣的喫煙に対して予防的に働く、あるいは禁煙を成功しやすくする方向に働くと予想した。

本研究では、セロトニントランスポーター遺伝子多型と喫煙行動の関係を日本の 2 地域の調査対象で調べた。喫煙の頻度には性差があることから (88, 89, 90)、男性のみを対象とした。

対象と方法

対象

対象者は青森と土浦在住の 387 名の男性で、青森、および土浦の検診受診者であった。喫煙年数、喫煙開始年齢、前の週の 1 日の平均喫煙本数、禁煙継続日数、24 時間以上禁煙した回数などの喫煙歴などに関する質問紙に回答してもらった。また、研究に関して書面にて同意をもらった。対象の年齢は、青森の対象者は 37 歳から 59 歳、平均年齢 46.8 歳 (n = 148)、土浦の対象者は 46 歳から 65 歳、平均年齢 52.6 歳 (n = 239) であった。これらの対象を喫煙歴で 3 つのグループに分類した。

- (1) 未喫煙者 (n = 82)
- (2) 禁煙に成功した元喫煙者 (n = 103)

この中で最も禁煙期間の短い人の禁煙期間は 4 ヶ月である。

- (3) 喫煙者 (n = 202)

喫煙者には禁煙したことがある人もない人も含まれていた。これらのグループ間で体重や 1 週間の消費アルコール量に有意な違いはなかった。なお、服薬歴は聴取していなかった。がん、虚血性心疾患、薬物依存やアルコール依存症で治療中の人は除いた。

方法

DNA はフェノール抽出により、末梢血白血球から抽出した。遺伝子多型判定は文献に記載してある方法に従った (84, 85)。

遺伝子多型頻度のグループ間での比較は Fisher の直接確立検定法によった。遺伝子型は S/S 遺伝子型の人の中でのセロトニンレベルが S/L, L/L 型の人に比べて、有意に低いとの報告 (91) に基づき、S/S 型と S/L 型 + L/L 型の 2 群に分けて、検討した。これは、L/L 型が日本人には極端に少ない遺伝子多型であるからでもある (92)。

遺伝子の多型と喫煙歴の関係はオッズ比で検討した。

喫煙に関する連続変数（喫煙開始年齢、1週間前の平均喫煙本数、24時間以上禁煙した回数など）は、年齢、1週間の平均アルコール消費量を covariant とする ANCOVA (Anarisis of Covariance) で分析し、S/S型 および S/L型+L/L型のグループ分けがこれらの連続変数に有意に寄与しているか否かを検討した。

遺伝子多型のハーディーワインベルグ平衡よりの偏りの有無はカイ二乗テストで検討した。 $p = 0.05$ (両側検定)で統計的に有意とした。

結果

青森、土浦いずれの対象者も、遺伝子型分布はハーディーワインベルグ平衡から有意には偏っていなかった（青森で $p = 0.50$, 土浦で $p = 0.32$ ）。L型アレルの頻度は土浦の対象者で 0.18 であり、青森の 0.16 よりやや多かったが、有意な差ではなかった。

L型アレルおよび L/L + L/S 遺伝子型は土浦の対象者では非喫煙者（未喫煙者+元喫煙者）に比べて喫煙者に多くみられた[それぞれ、OR = 1.6 (95%信頼区間で 1.0 – 2.6), $p = 0.03$; OR = 1.9 (95%信頼区間 1.1 – 3.2), $p = 0.02$]。同様のアレル頻度、遺伝子型頻度の違いが青森の対象者でも見られた[それぞれ、OR = 2.1 (95%信頼区間 1.0 – 3.8), $p = 0.03$; OR = 2.1 (95%信頼区間 1.0 – 4.3), $p = 0.04$]。

全体で、Lアレルと L/L + L/S 遺伝子型は非喫煙者に比べて喫煙者に多く、（それぞれ、OR = 1.7 (95%信頼区間 1.1 – 2.5), $p = 0.005$; OR = 1.9 (95%信頼区間 1.2 – 2.9), $p = 0.003$ ）、または元喫煙者に比べて喫煙者に多かった（それぞれ、OR = 1.8 (95%信頼区間 1.1 – 2.5), $p = 0.008$; OR = 1.8 (95%信頼区間 1.2 – 3.5), $p = 0.006$)（表 3）。

喫煙に関する連続変数は喫煙者でのみ検討した（表 4）。1日の喫煙本数は S/S 型の喫煙者は L/L 型、L/S 型の喫煙者よりも有意に少なかった ($p = 0.0002$)。喫煙開始年齢、24時間以上続いた禁煙回数は遺伝子多型と有意な関係はなかった。

考察

本研究は Lアレルあるいは L/L + L/S 遺伝子型と喫煙の関連を示唆している。これは逆に Sアレルあるいは、S/S 遺伝子型が非喫煙および禁煙と関連していることを示唆していることになる。

本研究は関連研究の形で行った。関連研究は集団の層構造による type I error, type II error が起こりやすい。よって、独立した集団での結果の確認が重要である。そこで本研究では、青森と土浦の 2つの集団で結果の確認を行い、type I error の可能性が低くなるように試みた。

Type I errorの可能性を考えるべきもうひとつの点は0.01以下のp値は偶然得られたものである可能性である。これは事前確率にかかわっている。本研究をはじめの前、我々はSアレルがCloningerの3次元人格理論におけるパーソナリティ(85)のなかの不安あるいは損害回避の傾向と関連している(93)ので、SアレルあるいはS/S遺伝子型を持っている人は喫煙の健康への悪影響をより心配し、その結果、喫煙を避けるか禁煙に成功しやすいだろう、との仮説を立てた。しかし、Sアレルと不安/損害回避との関連はこれを支持する研究(94,95,96)と支持しない研究(97,98,99)がある。日本でも、1日の喫煙本数と社会的感受性、損傷回避性との間に負の相関があるという研究があるが、同じ研究の中で男性喫煙者は非喫煙者に比べて新奇希求性との相関が有意に強かった(100)。また、米国の研究でも、喫煙者の新奇希求性、報酬依存性が指摘されている(101)。喫煙者はドーパミン優位の傾向、非喫煙者はセロトニン優位の傾向があることが示唆される。一方、喫煙本数さらに、うつ病とSアレルが関連するとの報告もあり(98)、不安やうつ病とニコチン依存との関連の報告もある。喫煙者の大うつ病の生涯罹病頻度は非喫煙者の2倍との報告もある(102)。これよりSアレルと喫煙の関連が予想されるが、それは本研究の結果と逆である。よって、セロトニントランスポーターのこの多型とパーソナリティあるいはうつ病との関連が事実であるとする、喫煙との関連は両方向の可能性が考えられる。現時点では、この多型と心理学的な特性との関連が確立されていないので、心理学的な特性と喫煙との関連が本研究で見られた関連のメカニズムとしてどの程度働いているかは評価できない。

我々は本研究を行う前にもうひとつの仮説、神経化学的仮説を立てた。ニコチンは脳のセロトニン分泌を増加させ(82,83)、ニコチン離脱はその反対の影響を与える。この仮説から、ニコチン離脱に伴う食欲増進と感情障害は脳のセロトニンのトランスミッションが減少することがかかわっていると推測される。SSRIであるfluoxetineによる治療は、ニコチン摂取を減らしている喫煙者の食物を摂取する量が増えるのを抑え(103)、体重増加を抑えるのに有効である。fluoxetineはラットでニコチンが海馬でのノルアドレナリンを放出させる働きに関してアンタゴニストとして働く(104)。セロトニントランスポーター遺伝子のSアレルはLアレルと比べて転写活性が低い。セロトニントランスポーターの量的な違いが生じる結果としてセロトニンのシナプス間隙の濃度に違いを生ずる。従って、セロトニンの再取り込み能の低いSアレルまたはS/S遺伝子型はニコチン依存に陥りにくく、禁煙しやすいのかもしれない。本研究の結果はこの仮説を支持するものであった。

最近Lermanは本研究で行ったセロトニントランスポーター遺伝子の多型と喫煙との関連について白人およびアフリカ系アメリカ人を対象に検討し、有意な関連は見られなかったと報

告している (77,105)。しかし、本研究と Lerman らの研究の対象の違いは人種/民族以外にも大きいことを強調する必要がある。Lerman らの研究の対象は、メディアを使って禁煙プログラムを広告し、対象を募る、という方法による喫煙者とコントロールである。よって、対象となった喫煙者は禁煙はしたいが自分ではできない人が多くを占めていたと思われる。一方、我々の研究では毎年の検診にきた人々を対象にしたので、喫煙者は禁煙の意思の有無で選んではいない。筆者が医療機関に勤務する喫煙者 253 名に対するアンケートによると喫煙者の 42% の人に禁煙の意思がまったくない。禁煙の意思はあるが禁煙できないと回答した人はわずか 20%であった。本研究の対象は男性のみであったのに対し、Lerman の研究では半分以上が女性だった点も異なる。さらに、日本人とヨーロッパ系アメリカ人やアフリカ系アメリカ人では多型の遺伝子頻度が異なり、日本人では L アレルの頻度が低いことも結果に関係している。本研究では L/L + L/S と S/S というグループ分けをしたが、これは日本人では L/L 遺伝子型が少ないこと、血中のセロトニンレベルをみたある研究で S/S 型個体で L/L, L/S 型個体に比べて血中セロトニン濃度が高いことを根拠としていた。しかし、この分類の仕方はむしろ S アレルが少ない集団を対象とした欧米での研究では一般的ではない。Genotype の群分けの仕方の違いや対象集団の選択の違いにより、本研究と Lerman らの研究の比較は難しい。喫煙、禁煙の研究成績には、人種差や遺伝的素因、文化的背景、対象を募集する方法、喫煙者のグループの定義、性別などの多くの要素が関連する可能性が大きい。今後いろいろな集団を用いてさらなる研究が必要である。特に、この遺伝子多型と、SSRI を禁煙のための治療薬として使用したことによる禁煙の成功率の割合との関連は今後研究すべき価値のある課題だと思われる。また、ニコチン代謝酵素の多型と喫煙の本数や発ガンとの関係を指摘する研究も発表され (32)、こちらもたいへん興味深い。代謝の活性、嗜癖に関わる神経伝達物質の活性の両面から喫煙禁煙に関わる素因の研究が進めば、禁煙支援や喫煙防止の際、禁煙のしやすさや喫煙を促進する傾向が予想でき、個人にあった方法で禁煙へアプローチすることができるようになり、禁煙推進に役立つ可能性が示唆された。

結論

セロトニンシステムは喫煙行動に関係することがわかっている。ニコチンはセロトニン分泌を脳の中で増加させ、ニコチン離脱はセロトニンレベルを減少させ、選択的セロトニン再取り込み阻害剤はニコチンに対してアンタゴニストとして働く。セロトニントランスポーター遺伝子の 5'領域の多型は遺伝子転写活性と関連しており、L アレルは S アレルに比べて、遺伝子転写活性が高い。筆者らは 2 地域の日本人男性を対象に喫煙、禁煙とセロトニントランスポータ

一遺伝子の多型の関連を調べた。Lアレル頻度は非喫煙者（未喫煙者と元喫煙者）より、有意に喫煙者に多く、非喫煙者で14%、現喫煙者で21% ($p = 0.005$)であった。Lアレルの存在 (L/L + L/S 遺伝子型)は非喫煙者の24%に比べて有意に喫煙者で多かった(37%) ($p = 0.003$)。これは、セロトニンシステムが喫煙行動に何らかの役割を果たしていることを示唆している。