

## 論文審査の結果の要旨

氏名：石井倫子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Caffeine 呼気試験による caffeine 代謝関連 single nucleotide polymorphism の同定

審査委員：（主査） 教授 榎島 誠

（副査） 教授 石原 寿光 教授 森山 光彦

教授 阿部 雅紀

Caffeine は、中枢神経系を覚醒させ、疲労や眠気を軽減する有機化合物である。Caffeine は、コーヒー、紅茶、緑茶などの飲料に含まれ、神経刺激剤として世界で広く使われている。しかし、caffeine 消費と中枢神経系疾患、心血管系疾患、さらには癌のリスクとの関連性が報告されており、過剰摂取についての注意喚起がされている。Caffeine の消費習慣と関連する single nucleotide polymorphisms (SNPs) が、caffeine 代謝酵素 cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) の遺伝子 *CYP1A2*、その *CYP1A2* の発現を誘導する転写因子 aryl hydrocarbon receptor (AHR) の遺伝子 *AHR*、caffeine の中枢神経作用と関連する adenosine A2a receptor の遺伝子 *ADORA2A* などで報告されている。本研究では、caffeine-N-3-methyl-<sup>13</sup>C breath test (N3CBT) 及び caffeine-trimethyl-<sup>13</sup>C breath test (TriCBT)、すなわち2種類の安定同位体 <sup>13</sup>C 標識 caffeine を利用して、呼気中の <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> を測定する caffeine 脱メチル化代謝評価方法の応用を目的として、若年健康成人におけるそれぞれの CBT の結果と caffeine 代謝・感受性関連 SNPs 及び関連する生活習慣との関連性を解析した。

若年健康成人に caffeine-N-3-methyl-<sup>13</sup>C または caffeine-trimethyl-<sup>13</sup>C を含んだ蒸留水を内服させ、10分間隔で呼気を90分まで採取し、呼気中 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> の変化 ( $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ) 及び90分までの  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  の総和 (S<sup>90m</sup>) を評価した。Caffeine 代謝・感受性関連 SNPs (*CYP1A2*: rs762551, rs2472297, *AHR*: rs4410790, *ADORA2A*: rs5751876)、及び年齢、性別、body mass index、喫煙習慣、caffeine 消費量などとの関連性の解析を実施した。

N3CBT の S<sup>90m</sup> では、*AHR*: rs4410790 の genotype における差を認めた。 $\Delta^{13}\text{CO}_2$  は、rs4410790 の genotype 及び caffeine 消費量によって影響を受けた。TriCBT の S<sup>90m</sup> では、*AHR*: rs4410790 の genotype 及び喫煙習慣で差を認め、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$  も rs4410790 と喫煙の有無に影響された。

本研究結果により、caffeine の脱メチル化反応は *AHR* の SNP である rs4410790 に関連しており、N3CBT は caffeine 消費量、TriCBT は喫煙の影響を受けることが明らかになった。CBT を利用することによる *AHR*: rs4410790 の genotype の予測の可能性が示された。また、N3CBT と TriCBT の結果の相違は、AHR 依存性 CYP1A2 非依存性の caffeine 代謝系の存在を示唆しており、今後の研究の発展が期待できる。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以上

令和 3年2月17日