研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
A-179		19-048	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門　三浦克之

題名（原題／訳）

Genetic instrumental variable analysis: time to call mendelian randomization what it is. The example of alcohol and cardiovascular disease

遺伝的操作変数分析：メンデルランダム化とは何か。アルコールと心血管疾患の例

Mukamal KJ, Stampfer MJ, Rimm EB.

掲載誌

Eur J Epidemiol. 2020 Feb;35(2):93-97. doi: 10.1007/s10654-019-00578-3.

キーワード	PMID
疫学的手法、メンデルランダム化、遺伝子研究、飲酒、葉酸	31761964

要　旨

近年、疫学者は操作変数分析いわゆるメンデルランダム化を用いて、遺伝的データから暴露とエンドポイントについての因果関係を研究している。しかし、この手法は操作変数分析の限界及び、遺伝学的基盤に関する制限、すなわち交絡、測定機器バイアス、多面発現、順応、複製の失敗などの要素の影響を受ける。葉酸など生化学物質代謝の病因学においては有用性を示すが、アルコール消費と心血管疾患の関連といった場合には、疫学的観察要素をより細かく処理しなければならない。そこで、メンデルランダム化の代わりに新しい概念が必要となっており、我々は遺伝的操作変数分析GIVA(genetic instrumental variable analysis)を提唱する。GIVA により、質の高い再現性のある疫学研究を行っていきたい。ここでは、葉酸・アルコール摂取と心血管疾患の関連について例示する。交絡：例えば人種による ADH1B の保有率が異なる事、遺伝学的な親の育児環境が暴露要因を減らすことがある事などが挙げられる。

測定機器バイアス：機器バイアスが暴露に関与する場合、機器分析の前提は歪む。

多面発現：ALDH2 遺伝子はアルデヒド脱水素酵素の形成にかかわり、変異があると飲酒後にアセトアルデヒドが蓄積する。飲酒の評価は多面的である必要があり、最低限、頻度、1 回あたりの飲酒量、暴飲の 3 点について評価が必要である。

順応：GIVA により、成人だけでなく未成年の暴飲についても評価しうる。

一貫性のなさの解釈：アルコールの量的増加が脳卒中に悪影響があるが心筋梗塞には影響しないとの報告がある一方、東アジアでは ALDH2 遺伝子変異が冠動脈疾患と関連していたとの報告もある。GIVA を用い、質が高く再現性のある疫学研究を進めていきたい。