

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

福田 尚志

専攻分野：生活習慣病プロフェッショナル養成コース

コース：

指導教授：田中 逸

主論文の題目：

A Single Nucleotide Polymorphism within *DUSP9* Is Associated with Susceptibility to Type 2 Diabetes in a Japanese Population  
(*DUSP9*領域の1塩基多型は日本人2型糖尿病の疾患感受性に関与する)

共著者：

Minako Imamura, Yasushi Tanaka, Minoru Iwata, Hiroshi Hirose, Kohei Kaku, Hiroshi Maegawa, Hirotaka Watada, Kazuyuki Tobe, Atsunori Kashiwagi, Ryuzo Kawamori, Shiro Maeda

緒言

2型糖尿病の発症・進展には環境因子とともに遺伝因子の関与が想定されている。ヒトゲノム情報の整備ならびに解析技術の進歩により、全ゲノム領域にわたり疾患感受性遺伝子領域を探索するゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study, GWAS) が可能となり、欧米を中心に精力的に行われている。2型糖尿病に関しても、これまでに60以上の疾患感受性遺伝子領域が同定されている。多くは欧米人GWASにより同定されたものであり、日本人集団においても概ね再現性は良好であるが、一方で日本人2型糖尿病との関連が明らかでない領域も少なからず存在する。

2010年に欧米人GWASによりX染色体上の*DUSP9*が、また2012年には南アジア人GWASにより6つの遺伝子座 (*GRB14*, *ST6GAL1*, *VPS26A*, *HMG20A*, *AP3S2*, *HNF4A*) が新たな2型糖尿病疾患感受性遺伝子領域とし

て同定された。しかし日本人集団における、これらの領域と 2 型糖尿病との関連は明らかではない。そこで本研究では、これら 7 つの遺伝子座と日本人 2 型糖尿病との関連を検証することを目的とした。

#### 方法・対象

日本人 11,874 人 (2 型糖尿病群 8,813 人、対照群 3,061 人) を用いて、上記 7 領域内の 1 塩基多型 (Single nucleotide polymorphism [SNP]) (rs5945326 [*DUSP9*], rs3923113 [*GRB14*], rs16861329 [*ST6GAL1*], rs1802295 [*VPS26A*], rs7178572 [*HMG20A*], rs2028299 [*AP3S2*], rs4812829 [*HNF4A*]) と 2 型糖尿病との関連を検討した。遺伝子型判定は Multiplex-PCR 法を用い、2 型糖尿病との関連をロジスティック回帰分析により解析した。常染色体上の各 SNP については危険対立遺伝子数 (0, 1, 2)、性、年齢および Body Mass Index を独立変数として解析した。X 染色体上の rs5945326 については、男性は全例ホモ接合体として扱い、女性は X 染色体の不活性化を考慮して、危険対立遺伝子ホモ接合体を 1、非対立遺伝子ホモ接合体を 0 とした。尚、女性のヘテロ接合体は今回の解析から除外した。統計学有意水準は多重検定過誤を考慮し、 $p < 0.007$  ( $0.05 \div 7$ ) を有意差ありと判定した。

すべての対象者から書面によるインフォームドコンセントを取得した。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会により承認された研究計画に基づいて行った {第 1108 (遺 45) 号}。

#### 結果

全ての SNPs において危険対立遺伝子は既報と一致した (オッズ比 [OR]  $> 1.0$ )。このうち、*DUSP9* 領域の rs5945326 は日本人 2 型糖尿病との関連をゲノムワイド水準 ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) で認めた ( $p = 2.21 \times 10^{-8}$ ; OR: 1.39, 95%信頼区間 [CI]: 1.24-1.56)。南アジア人 GWAS で同定された 6 領域に関しては、単独では有意な関連は認められなかった ( $p \geq 0.007$ )。

一方、南アジア人 GWAS 由来 6 領域の危険対立遺伝子の総和である Genetic Risk Score (GRS) は日本人 2 型糖尿病と統計学的に有意な関連を認めた ( $p= 8.69 \times 10^{-4}$ , OR= 1.06, 95% CI; 1.03-1.10)。

## 考察

今回の結果から、*DUSP9* 領域の rs5945326 は日本人集団においても確かな 2 型糖尿病疾患感受性領域と考えられた。一方、南アジア人 GWAS で同定された 6 領域は単独では統計学的に有意な関連は認めなかったものの、危険対立遺伝子は既報と一致しており、さらに 6 領域の危険対立遺伝子数の総和から算出した GRS は日本人 2 型糖尿病と有意な関連が認められたことから日本人 2 型糖尿病疾患感受性への関与が示唆された。南アジア人 GWAS 由来の 6 領域に関しては、有意水準を  $p=0.05$  とした各 SNP に対する本研究の検出力は 28~76% であり、症例数が十分ではないために個々の SNP 座と 2 型糖尿病との有意な関連が得られなかったものと推察される。

*DUSP9* は mitogen-activated protein kinase phosphatase 4 (MKP4) をコードしている。MKP4 は骨格筋、脂肪、肝臓に発現し、extracellular signal-regulated kinase や c-Jun N-terminal kinase を不活化することで、insulin receptor substrate-1 のチロシンリン酸化を促し、インスリン抵抗性を改善することが報告されている。逆に MKP4 がインスリン抵抗性を惹起するとの報告もあるが、いずれにしても *DUSP9* 領域はインスリン感受性を介した機序で 2 型糖尿病疾患感受性に寄与すると考えられる。

## 結論

*DUSP9* 領域は日本人においても強力な 2 型糖尿病疾患感受性遺伝子領域である。南アジア人 GWAS 由来の 6 領域についても日本人 2 型糖尿病疾患感受性への関与が示唆された。