

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

酒井 健輔

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：

Replication Study for the Association of 9 East Asian
GWAS-Derived Loci with Susceptibility to Type 2
Diabetes in a Japanese Population

(東アジア人集団ゲノムワイド関連解析で同定された2型
糖尿病疾患感受性遺伝子領域の日本人集団における検証)

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

糖尿病患者数は年々増加し、2013年には全世界で3億8千人余りと推定されており、特に日本を含む西太平洋地域での増加が著しくなっている。糖尿病患者の大多数を占める2型糖尿病の病因には末梢でのインスリン抵抗性と膵β細胞からのインスリン分泌能低下が関与するが、詳細な機序に関しては未だ明らかではない。一方、2型糖尿病の発症進展には何らかの遺伝因子の関与が想定されている。ヒトゲノムプロジェクト完了後、ゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study, GWAS) が精力的に行われ、今回の研究を開始した時点で既に70近くの2型糖尿病疾患感受性遺伝子領域が同定されている。

2012年には東アジア人 GWAS により新規 2 型糖尿病疾患感受性領域 8 領域 (*MAEA*, *GLIS3*, *FITM2-R3HDML-HNF4A*, *GCC1-PAX4*, *PSMD6*, *ZFAND3*, *PEPD*, *KCNK16*) が同定され、さらに 2 領域 (*CMIP*, *WVOX*) と 2 型糖尿病との関連が示唆されている。このうち *MAEA* 領域は独立した日本人集団において既に検証が行われているが、残りの 9 領域に関しては独立した集団での検証は行われていない。そこで本研究では、独立した日本人集団においてこの 9 領域と 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 7,379 人 (2 型糖尿病 5,315 人、対照 2,064 人) を用いて、上記 9 領域内の 1 塩基多型 (Single nucleotide polymorphism [SNP]) (*rs7041847* [*GLIS3*], *rs6017317* [*FITM2-R3HDML-HNF4A*], *rs6467136* [*GCCI-PAX4*], *rs831571* [*PSMD6*], *rs9470794* [*ZFAND3*], *rs3786897* [*PEPD*], *rs1535500* [*KCNK16*], *rs16955379* [*CMIP*], *rs17797882* [*WVOX*]) と 2 型糖尿病との関連を検討した。遺伝子型判定は Multiplex-PCR invader 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で、糖代謝関連量的形質 (fasting plasma glucose (FPG)、homeostasis model assessment of β -cell function (HOMA- β)、HOMA of insulin resistance (HOMA-IR)) との相関を重回帰分析で検討した。さらにこれら 9 領域の各 SNP のリスクアリの総和から Genetic Risk Score (GRS) を算出し、2 型糖尿病および糖代謝関連形質との関連を検討した。有意水準に関しては Bonferroni 補正に基づき $p < 0.0055$ ($0.05 \div 9$) を統計学的に有意と判定した。

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

1 領域 (rs1535500 [*KCNK16*]) を除きリスクアレルは既報と一致していた (odds ratio [OR]>1.0)。今回検討した日本人集団において、2 領域 (rs831571 [*PSMD6*], rs3786897 [*PEPD*]) で 2 型糖尿病との関連を認めしたが ($p < 0.05$)、いずれの領域も 2 型糖尿病との関連は統計学的有意水準には達しなかった ($p \geq 0.0055$)。しかしながら、各 SNP のリスクアレルの総和である GRS は 2 型糖尿病と有意な関連を示した ($p = 0.0004$, OR: 1.05, 95%CI: 1.02-1.09)。糖代謝関連量的形質解析では *CMIP* 領域のリスクアレル (rs16955379-T) が HOMA- β の低下 ($\beta = -0.055$, $p = 0.0442$) および FPG の上昇 ($\beta = 0.009$, $p = 0.0271$) との相関を示したが、いずれの SNP および GRS も糖代謝関連量的形質との有意な相関は認められなかった。

考察

今回の検討では、東アジア人 GWAS で同定された 9 領域は単独では統計学的に有意な関連は認めなかった。しかしながら、一領域を除きリスクアレルは既報と一致しており、さらに 9 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、この 9 領域は日本人においても 2 型糖尿病疾患感受性に関与することが示唆された。各領域と 2 型糖尿病との関連について本研究の検出力を検討したところ、有意水準 5% 未満では 42~79% であり、症例数が十分ではないために個々の SNP 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。

また、個々の SNP および GRS はいずれも糖代謝関連量的形質との有意な相関は認められず、9 領域がどのような機序で 2 型糖尿病疾患感受性に寄与しているかは明らかではない。

結論

今回検討した東アジア人 GWAS で同定された 9 領域については、日本人においても 2 型糖尿病疾患感受性への関与が示唆された。