

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

松葉 怜

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 in a Japanese Population to Evaluate the Association Between 10 SNP Loci, Identified in European Genome-Wide Association Studies, and Type 2 Diabetes

(ヨーロッパ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、10 領域の日本人集団における検証)

共著者：

Kensuke Sakai, 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、2015年には全世界で4億1500万人余りと推定されている。2型糖尿病の成因には末梢組織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、過去の疫学研究の結果から、2型糖尿病の成因にはなんらかの遺伝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80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年ヨーロッパ人GWASにより新規2型糖尿病疾患感受性領域8領

域 (*ZMIZ1*, *KLHDC5*, *TLE1*, *CILP2*, *ANKRD55*, *MC4R*, *BCAR1*, *ANK1*) が同定され、さらに性別による層別解析で 2 領域 (*CCND2*, *GIPR*), 非肥満 2 型糖尿病と関連する 1 領域 (*LAMA1*) の合計 11 領域が同定されている。そこで本研究では、ヨーロッパ人 GWAS により同定された 11 領域から既に独立した日本人集団において検証が行われている *ANK1* を除いた 10 領域に関して日本人 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

日本人集団 6,972 人 (2 型糖尿病群 4,280 人、対照群 2,692 人) を用いて、上記 10 領域の 1 塩基多型 (Single nucleotide polymorphism [SNP]) 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 assay 法を用いた。各 SNP 座について additive model (0: 非危険対立遺伝子ホモ接合体、1: ヘテロ接合体、2: 危険対立遺伝子ホモ接合体) を用いて、2 型糖尿病との関連はロジスティック回帰分析で、糖代謝関連形質 (空腹時血糖値 [FPG]、HOMA- $\beta$ 、HOMA-IR) との相関は線形回帰分析で検討した。さらに *CCND2*、*GIPR*、*LAMA1* を除く 7 遺伝子領域の各 SNP の危険対立遺伝子数の総和 (Genetic Risk Score [GRS]) を用い 2 型糖尿病および糖代謝関連形質との関連を検討した。統計学的有意水準は Bonferroni 補正を用い  $P < 0.005$  ( $0.05/10$ ) を有意と判定した。

なお本研究は、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

今回検討した日本人集団において、*ZMIZ1* 領域は単独で 2 型糖尿病と有意な関連を示した ( $p = 4.1 \times 10^{-3}$ , OR: 1.123, 95% CI: 1.037- 1.215)。6 領域 (*KLHDC5*, *TLE1*, *CILP2*, *ANKRD55*, *MC4R*, *BCAR1*) は今回の検討では有意な関連を示さなかったが ( $p \geq 0.005$ )、危険対立遺伝子は既報と

全て一致していた。また、*ZMIZ1*を含む7領域の危険対立遺伝子の総和 (GRS)は2型糖尿病と有意な関連を示した ( $p = 2.3 \times 10^{-4}$ )。*CCND2*、*GIPR*、*LAMA1*の3領域に関しては、性別、BMIによる層別解析においても2型糖尿病との有意な関連は認められなかった ( $p \geq 0.005$ )。糖代謝関連形質解析では、*CCND2*領域は男性群において、HOMA- $\beta$ の低下 ( $\beta = -0.256$ 、 $p = 4.8 \times 10^{-3}$ )と有意な相関を示したが、他の領域はいずれも有意な相関は認められなかった ( $p \geq 0.005$ )。

### 考察

今回の検討では、*ZMIZ1*領域が単独で2型糖尿病と有意な関連を示した。6領域は有意な関連を認めなかったが、*ZMIZ1*を含む7領域のGRSは日本人2型糖尿病と有意な関連を示したことから、この7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。性別による層別解析で同定された*CCND2*、*GIPR*およびBMIによる層別解析で同定された*LAMA1*の3領域は、いずれもヨーロッパ人の結果を再現することはできなかった。本研究の検出力は、*LAMA1*以外のSNP座では有意水準を5%未満と設定した場合でも80%未満であった。したがって、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。また*CCND2*領域が男性群において、HOMA- $\beta$ 低下との有意な相関を示したが、いずれの領域も2型糖尿病疾患感受性に関与するか、その機序は明らかではない。

### 結論

*ZMIZ1*領域を含む7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。