

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

福田 尚志

主論文の題目
および
掲載・審査委員名

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)

掲載誌 PLoS One 2012; 7: e46263

主査 熊井 俊夫

副査 柴垣 有吾

副査 鈴木 真奈絵

[論文の要旨・価値]

糖尿病の罹患者は我が国でも増加の一途を辿っているが、その発症・進展の機序には複数の遺伝的要因や環境要因が関与していると考えられている。本研究は 2010 年以来複数の欧米や南アジア人で告された 2 型糖尿病疾患感受性ゲノム領域での一塩基遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) が日本人の 2 型糖尿病患者でも関係しているかについて合計 11,874 人の日本人の 2 型糖尿病患者と対照群で比較検討した。今回検討した SNP's は rs3923113; *GRB14* 遺伝子近傍での変異、rs16861329; *ST6GAL1* 遺伝子上での変異、rs1802295; *VPS26A* 遺伝子上での変異、rs7178572; *HMG20A* 遺伝子上での変異、rs2028299; *AP3S2* 遺伝子近傍での変異、rs4812829; *HNF4A* 遺伝子上での変異、rs5945326; *DUSP9* 遺伝子近傍での変異の 7 ヶ所であった。SNP's の判定は Invader 法にて行った。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会ヒトゲノム・遺伝子解析研究部会の承認(第 1108(遺 45 号))を受け行われた。検討した SNP's のうち *DUSP9* 遺伝子近傍での rs5945326 のみ単独で日本人 2 型糖尿病と有意関連 ($p < 5 \times 10^{-8}$) (オッズ比 1.39) を認めた。残りの 6 箇所の SNP's は単独では日本人 2 型糖尿病と有意関連が見られなかったものの総和としてのスコア化を行うと日本人 2 型糖尿病と有意関連 ($p < 8.69 \times 10^{-4}$) (オッズ比 1.06) を認めた。本研究は日本人で初めて 2 型糖尿病疾患感受性ゲノム領域のうち *DUSP9* 遺伝子近傍の SNP が関係していることを明らかにし、かつ糖尿病成因としては欧米人と日本人での人種差の無いことを遺伝的背景から示唆したものであり、学位に値すると判断した。

[審査概要]

審査は主査、副査および 10 名の陪席のもと行われた。PC によるプレゼンテーションの後、質疑応答が行われた。審査の中では 1. これら SNP's が疾患にどのようなメカニズムで関係するのか、2. 欧米の GWAS のデータから *DUSP9* 領域に絞った理由は、3. プライマーの Tm の違いは影響なかったのか、4. 糖尿病成因における環境因子の影響はどの程度明らかになっているのか、5. 日本人の多くがリスクアレルを持っているとどの程度発症リスクが上がるのかなど多岐にわたる質問が出され、申請者は的確に回答した。英語は申請者が引用文献に用いた文献についてその場で箇所を指定し、訳してもらうことで評価し十分な語学力を有すると判断した。

(最終) 試験結果の要旨

[研究能力・学識等]

1) 専門的知識

本研究に関する幅広い知識を有しており、専門的知識を有すると判断した。また、本研究の限界も十分認識しており、今後の研究の方向性も的確に述べていた。

2) 研究能力

本研究の実験手技、原理を理解し、本研究の遺伝子解析を自らも行っていることから十分な研究能力があると判断した。

3) 発表能力

パワーポイントを用い、順序良く大変わかりやすく構成された発表であった。質疑応答も専門領域のみならず周辺領域についても応答し十分な発表能力があると判断した。

4) 研究意欲

すでに次の研究にも取り組んでおり、高い研究意欲があると判断した。

5) 態度・人柄

研究発表、質疑応答を通じて真摯な態度に終始し、誠実で礼儀正しく、学位授与に値する人物であると判断した。