

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

酒井 健輔

主論文の題目
および
掲載誌・審査委員

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)

掲載誌 PLOS ONE, 2013; 8: e76317.

主査 鈴木 真奈絵

副査 遊道 和雄

副査 池森 敦子

[論文の要旨・価値] 2型糖尿病(T2D)の病因にはインスリン分泌能低下とインスリン抵抗性が関与するが、詳細な機序は不明である。発症・進展には遺伝因子の関与が考えられている。東アジア人のゲノムワイド関連解析(GWAS)により、T2Dの新規感受性領域として8領域(MAEA、GLIS3、FITM2-R3HDML-HNF4A、GCC1-PAX4、PSMD6、ZFAND3、PEPD、KCNK16)が同定され、2領域(CMIP、WVOX)が関連を示唆された。本研究では独立した日本人集団で、既に検証されたMAEA領域を除く9領域とT2Dとの関連を検証した。

日本人7,379人(2型糖尿病5,315人、対照2,064人)において、Multiplex-PCR invader法で上記9領域の一塩基多型(SNP)を解析し、T2D及び糖代謝関連量的形質(空腹時血糖:FPG、HOMA- β 、HOMA-IR)との相関を回帰分析で検討した。(聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会承認第1108(遺45)号)

1領域(KCNK16)を除き、リスクアレルは既報と一致した(オッズ比 >1.0)。2領域(rs831571[PSMD6]、rs3786897[PEPD]でT2Dとの関連を認めたが($p<0.05$)、Bonferroni補正に基づいた有意水準には達しなかった($p\geq 0.0055$)。この理由として、各領域とT2Dの関連についての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、症例数が十分でないためと考察された。しかし9領域の各SNPのリスクアレルの総和であるgenetic risk score(GRS)はT2Dと有意な関連を示した($p=0.0004$)。CMIP領域のリスクアレル(rs16955379-T)がHOMA- β の低下($\beta=-0.055$ 、 $p=0.0442$)、HOMA-IRの上昇($\beta=0.009$ 、 $p=0.0271$)との相関を示したが、有意な相関は認めなかった。本研究は、東アジア人GWASで同定された9領域について、日本人においてもT2D感受性への関与を示した価値ある論文と考えられる。

[審査概要] 主査・副査と2名の陪席者の下で行われ、約20分の発表に続き約30分の質疑応答がされた。発表は詳細で要点を捉えていた。質疑応答では1.日本人と欧米人で検出されるSNPが異なる理由、2.I型糖尿病でなくT2DでGWASが施行されている理由、3.被験者の合併症や他疾患の有無、4.リスクアレルがT2Dの病因に関与する機序の可能性等多岐に渉る質問がされ、申請者は概ね的確に回答した。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語(英語)試験等の評価] 申請者は本研究の実験と解析を行っており、結果や課題について丁寧に考察していた。発表は情報が豊富で、理解しやすくまとめられていた。質疑応答では専門・周辺知識ともよく勉強しており、真摯で礼儀正しく回答していた。英語読解力は参考文献の抄録の和訳により評価し、良好であった。以上より、学位授与に値すると判断された。