

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

松葉 怜

主論文の題目
および

掲載誌・審査委員

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)

掲載誌 Plos one 2015;10:e0126363.

主査 鈴木 真奈絵

副査 武永 美津子

副査 池森 敦子

[論文の要旨・価値] 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、詳細な機序は未だ明らかではなく、遺伝因子の関与が想定されている。2012年にヨーロッパ人で施行されたゲノムワイド関連解析(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。本研究では、この11領域から既に独立した日本人集団で検証されたANK1を除く10領域について、日本人2型糖尿病との関連を検証した。日本人集団6,972人(2型糖尿病4,280人、対照2,692人)を用い、上記10領域の1塩基多型(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、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、HOMA-β、HOMA-IR)との相関は線形回帰分析で検討した。統計学的有意水準はBonferroni補正を用い $p < 0.005$ ($0.05/10$)を有意とした。本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を受け、施行された(第1108(遺45)号)。今回の日本人集団の解析において、*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-βの低下と有意な相関を示したが($\beta = -0.256$, $p = 4.8 \times 10^{-3}$)、他の領域はいずれも有意な相関は示さなかった($p \geq 0.005$)。本研究は、ヨーロッパ人集団GWASで同定された2型糖尿病疾患感受性遺伝子領域のうち、*ZMIZ1*領域が日本人でも疾患感受性を有し、また*ZMIZ1*領域と他6領域(*KLHDC5*, *TLE1*, *CILP2*, *ANKRD55*, *MC4R*, *BCAR1*)と合わせたGRSも日本人2型糖尿病と関連することを示した、価値の高い研究であると考えられた。

[審査概要]主査・副査と数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、GWASとその検証研究および2型糖尿病について、背景や周辺知識も含め、分かりやすくまとめられていた。質疑応答では、1. *ZMIZ1*領域で2型糖尿病疾患感受性が認められたことの意義および病態への関与の可能性、2. 他の領域で有意差が認められなかった理由、3. *CCND2*領域で男性群においてHOMA-βの低下が見られた理由、等、研究内容を中心に多岐にわたる質問がされたが、申請者は全ての質問に的確かつ十分に回答した。

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、本研究および周辺知識まで全体にわたり深く理解しており、高い研究能力と専門的学識を有していると判断された。態度・人柄は礼儀正しく誠実であり、発表および全ての質問に真摯に対応していた。英文読解力は、参考論文の一部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。