

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 鈴木 顕

本研究は日本人集団における 2 型糖尿病の遺伝的素因を理解し、2 型糖尿病の感受性領域を同定する目的で、4 つのゲノムワイド関連解析のメタアナリシス (36,614 例の 2 型糖尿病および 155,150 例の対照群) を実施したものであり、以下の結果を得ている。

1. 88 箇所の領域が 2 型糖尿病と有意に関連しており ($P < 5 \times 10^{-8}$)、そのうち 28 箇所は未報告の新規領域であった。
2. 段階的条件付き分析(stepwise conditional analysis)を行い、領域内有意水準 ($P < 5 \times 10^{-6}$) に達した 27 個のさらなるシグナルを検出し、合計で 115 の 2 型糖尿病に関連するシグナルを同定した。
3. 2 型糖尿病シグナルと連鎖不平衡の関係にある 28 のミスセンス変異を同定した。膵臓腺房細胞およびインスリン分泌に関連する遺伝子(*CPA1*, *GP2*, *GLP1R*)におけるミスセンス変異は、日本人では高頻度変異(common variant)であったがヨーロッパ人において稀な変異(rare variant)であった。
3. 59 の転写産物のリード cis-eQTL 変異が 2 型糖尿病シグナルと連鎖不平衡の関係にあることを見出した。これらのうち、16 個の転写物のリード cis-eQTL が新規領域に存在していた。
4. 二変量 LD スコア回帰を用いて、2 型糖尿病と 91 の多因子形質 (32 の疾患および 59 の量的形質) との遺伝的相関を計算し、2 型糖尿病は後縦靱帯骨化症および白血球数と正の遺伝的相関、双極性障害と負の遺伝的相関を有することを見出した。
5. 民族横断的分子パスウェイ解析を実施し、単一遺伝型糖尿病、ベータ細胞、発達、インスリン分泌および NOTCH シグナルが日本人集団における 2 型糖尿病と有意に関連することを見出した。ヨーロッパ人集団で実施したパスウェイ解析では、単一遺伝型糖尿病、発達、ベータ細胞および NOTCH シグナルが 2 型糖尿病と有意に関連していた。一方でインスリン分泌経路は統計的に有意な関連を示さず、両民族に共通するパスウェイと日本人に特徴的なパスウェイが存在することを見出した。

以上、本論文は日本人集団における 2 型糖尿病の大規模なゲノムワイド関連解析から、2 型糖尿病の病態生理についての知見を与えており、学位の授与に値するものと考えられる。