

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 安田和基

本研究は、日本人 2 型糖尿病の遺伝因子を明らかにするために、「ゲノムワイド関連（相関）解析（略称 GWAS）」を、この分野で白人以外に初めて適用して解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. JSNP データベースに登録された約 10 万 SNP を用い、多段階スクリーニングを行った結果、有意な SNP を 10 個得た。興味深いことに、そのうち 3 つが *KCNQ1* 遺伝子のイントロン 15 に存在し、SNP rs2237895 が $p=3.4 \times 10^{-6}$ と最も低い統計学的 p 値を示した。さらに *KCNQ1* 遺伝子の dense mapping 解析を行ったところ、やはりイントロン 15 に存在する rs2237892 が $p=6.7 \times 10^{-13}$ と最も p 値が低く、オッズ比 1.49 であった。
2. 最も関連の強かった rs2237892 について、再現性を検証するために、3,000 人規模の日本人集団を 2 つ用意して、解析したところ、全く同様に 2 型糖尿病のなり易さに関連した。次に、海外の共同研究者とともに、韓国人 1,390 人、中国人（香港）2,993 人を用いてそれぞれ検討したところ、2 型糖尿病との強い関連を認め、*KCNQ1* は東アジア人に共通の、重要な 2 型糖尿病関連遺伝因子であることが示された。
3. 人種間で遺伝因子を比較するため、やはり海外の共同研究者とともに、北欧白人 2,570 人を用いた解析を行ったところ、rs2237892 は糖尿病と明らかな相関を認め、*KCNQ1* は人種をこえた普遍的な遺伝因子であることが示された。すべての結果を合わせると、解析した人数は合計で約 2 万人にのぼり、2 型糖尿病に関するオッズ比は 1.4、統計学的 p 値は 1.7×10^{-42} となった。一方で、マイナーアレル頻度は日本人では 35~40%、白人で 3~5%であり、これが GWAS の検出力の人種による違いに寄与したと考えられた。
4. 病態に関与する機序を明らかにするために、表現型との関係を日本人対照群で調べたところ、SNP rs223782 のリスクアレルをホモで持つ群では、インスリン感受性を示す HOMA-R は他の群と差を認めなかったが、 β 細胞機能を示す HOMA- β が明らかに低値であり、*KCNQ1* 遺伝子の SNP はインスリン分泌

障害を介して2型糖尿病のリスクを上げると考えられた。

以上、本論文は、日本人・アジア人 2 型糖尿病において最も重要と思われる遺伝因子 *KCNQ1* を同定した。また *KCNQ1* は人種をこえてヒト 2 型糖尿病と関連する普遍的な遺伝因子であることも明らかになったが、人種によりリスクアレル頻度には大きな差があり、病態の解明には、それぞれの人種での GWAS が必要であることを初めて具体的に示した。

本研究は、日本人 2 型糖尿病の遺伝的背景についてきわめて重要な知見を得たとともに、GWAS 研究の landmark となる成果を挙げ、生活習慣病の病態の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。