

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	吉田 文香
審査委員	主査 川本 龍一 副査 伊賀瀬 道也 副査 井上 勝次 副査 末盛 浩一郎 副査 吉田 理

論文名

低出生体重とレジスチン遺伝子 rs1862513 G/G 遺伝子型の重複は、将来の2型糖尿病発症の有用な予測因子となる:東温ゲノムスタディ

審査結果の要旨

【背景と目的】

低出生体重 (LBW) 児は、本邦のみならず世界中で増加の一途を辿っている。LBW は、標準出生体重と比較し、将来、2型糖尿病 (T2DM) などの発症リスクを高めるため公衆衛生上の問題となっている。一方、LBW が T2DM の発症に関連する詳細なメカニズムは依然明らかにはなっていない。これまでは主として、子宮内低栄養環境下で、エピジェネティックな変化を介した代謝のプログラミングにより儉約表現型となり T2DM を発症しやすい素因を得る **Developmental Origins of Health and Disease** 仮説や、インスリン抵抗性やインスリン分泌低下をもたらす遺伝子のリスクアレルを有する事によりインスリンによる発育が妨げられる胎児インスリン仮説が、LBW と T2DM 発症関連の病態として説明されている。そこで申請者は、日本人コホート研究により LBW における T2DM 発症に関連する臨床的特徴と、LBW と T2DM 疾患感受性遺伝子のリスク遺伝子型との関係について解析を行った。

【対象と方法】

東温スタディは愛媛県東温市の一般住民を対象とした前向きコホート研究である。愛媛大学大学院医学系研究科の倫理委員会により承認され、2009年8月から現在まで継続している。遺伝子検査は全員、書面による同意を得て施行した。対象者は30~79歳、特定健診の間診や診察、血液検査に加え、75g 経口ブドウ糖負荷試験を実施した。さらに本研究では、2009年8月から2022年6月までの参加者2,505人に、自記式質問票を用いて出生体重の調査を行った。母子手帳

などの記録物、両親など家族からの情報以外のデータは除外し、2,500g未満を低出生体重と定義した。T2DMは、空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL、食後2時間血糖値 ≥ 200 mg/dL、HbA1c $\geq 6.5\%$ 、既往歴または血糖降下薬の使用により診断した。日本人で報告されている19のT2DM疾患感受性遺伝子の一塩基多型(SNP)について、TaqMan法により遺伝子型を特定した。最終的に、出生体重とSNPのデータが得られた1,021人について、1) T2DMを発症したLBW群の臨床的特徴、2) T2DM疾患感受性遺伝子のリスク遺伝子型とLBWの関係について、ロジスティック回帰分析ならびに層別解析を行った。

【結果】

1,021人の年齢の中央値は56歳、T2DMの有病率は13.9%、LBWは12.4%であった。LBWとT2DMの有無で4群に分けた層別解析では、T2DMを発症したLBW群の臨床的特徴として、糖尿病家族歴が高率であり、インスリン抵抗性の指標である空腹時インスリン(F-IRI)およびHomeostatic Model Assessment for Insulin Resistance 2(HOMA-2IR)の高値、Matsuda-indexの低値を認めた。従って、LBWのT2DM発症にインスリン抵抗性が関与することが示唆された。次にLBW群において、T2DM疾患感受性遺伝子のリスク遺伝子型の影響を評価した。ロジスティック回帰分析の結果、レジスチン遺伝子(*RETN*) rS1862513遺伝子座のG/G遺伝子型(*RETN* G/G型)が、LBWのT2DM発生と強く関連していた{オッズ比(OR):5.11; 95%信頼区間(CI):1.65-15.82}。そこで、G/G型を有するLBWの臨床的特徴を調べた。年齢、性別、体格指数(BMI)で調整した多変量回帰分析の結果、出生体重に関係なく、G/G型を有すると血中レジスチン値が増加していた。一方、F-IRI、HOMA-2IRは、LBWかつ*RETN* G/G型群で最も高く、また、LBWと*RETN* G/G型の相互作用を認めた(*P* for interaction<0.05)。一方で、リスク遺伝子型を持たない(C/CまたはC/G型)LBW群の血中レジスチン値、F-IRI、およびHOMA-2IRは、対照群(非LBWかつ*RETN* C/CまたはC/G型)と同程度であった。更に、年齢、性別、BMIで調整した層別解析の結果、LBWかつG/G型を有する群のT2DM発症ORは、対照群と比較して5.44(95% CI: 1.84-16.11)と高値であった。

【結論】

遺伝的要因であるG/G遺伝子型と儉約表現型であるLBWの重複は、子宮内におけるインスリン抵抗性体質の獲得に関連すると思われる。これは、子宮内低栄養環境下では有利であるが、過栄養など出生後の環境とのミスマッチによりT2DM発症率を高めていると考えられた。

本論文は、東温ゲノムスタディからLBWと*RETN* G/G型の重複が、将来の2型糖尿病発症の有用な予測因子となりうる可能性を初めて明らかにしたものであり、明確な結果と十分な考察が提示されている。公開審査会は令和5年1月6日に開催され、申請者は研究内容を英語で明確に発表し、①LBW児増加の背景と機序(インスリン抵抗性、炎症性サイトカインなど)、②対象者の一般性(男女比、LBWやT2DMの発症率など)、③自己申告による出生体重の定義と信頼性、④交絡因子(高出生体重、過去のBMI、運動の有無、喫煙歴など)の影響、⑤LBWと在胎期間、⑥LBWや*RETN* G/G型と生活習慣病との関係、⑦診断されたT2DMの発症年齢や治療内容との関係、⑧母の世代の影響、⑨*RETN*濃度、⑩今後の臨床現場での応用(妊娠女性や出生児への指導等)などに関する多くの質問に対し日本語で的確に応答した。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。