

学位論文審査結果の要旨

氏名	久門 啓志
審査委員	主査 大澤 春彦 副査 金川 基 副査 劉 爽 副査 西原 佑 副査 三宅 映己

論文名

AGXT2 遺伝子の機能性多型である rs37369 が糖尿病のリスク因子となる

審査結果の要旨

【背景】一酸化窒素は内皮細胞のアポトーシスを抑制し、増殖と遊走を促進する。非対称型 NG, NG-ジメチル-L-アルギニン (ADMA) は、一酸化窒素合成酵素を阻害する内因性阻害物質であり、血管内皮細胞の増殖と血管新生を阻害することが知られている。ADMA は、種々の疾患において心血管イベント及び死亡の予測因子として注目されている。実際、2 型糖尿病のみならず境界型においても、健常者に比し血中 ADMA が高いことが示されている。

アラニン-グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ 2 (AGXT2) は、ADMA などのメチルアルギニンの代謝を制御する重要な酵素である。この AGXT2 の機能低下は、血中 ADMA を高めると考えられる。AGXT2 遺伝子の一塩基多型 (SNP) は、冠動脈疾患、動脈硬化、慢性心不全、血糖値、血圧などに関連する。また、AGXT2 の SNP の一つである rs37369 は AGXT2 の機能低下と関連する。一方、AGXT2 遺伝子の機能欠損の頻度は、ヨーロッパ人では 10%程度であるのに対して、日本人では 30~40%と高いことが報告され、遺伝素因としての影響がより大きいと考えられる。

そこで、日本人における AGXT2 遺伝子の SNP と糖尿病のリスクとの関連を解明する目的で、愛大コホート研究のデータベースを用いて、AGXT2 遺伝子の SNP と糖尿病との関連を解析した。

【方法】 2015年から開始された前向きコホート研究(愛大コホート研究)の参加者 2,390 人を対象に、症例群 190 人、非症例群 2,200 人として症例対象研究を行った。本研究では空腹時血糖 >126 mg/dL、HbA1C >6.5%、糖尿病の既往歴のいずれかを満たすものを糖尿病と定義し、症例群とした。対象者の末梢血から DNA を抽出し、AGXT2 遺伝子の SNP である rs37370、rs37369、rs180749、rs16899974 の遺伝子型をタイピングした。さらに、Stata/SE ソフトウェアを用いてアレル頻度並びにハプロタイプを推定した。

【結果】 症例群では、非症例群に比し、BMI が高く、高血圧や脂質異常症の割合が高かった。なお、非症例群において、今回選択した SNP の一つである rs16899974 は、ハーディワインベルグ平衡から外れていたため、解析対象から除外した。統計解析の結果、SNP rs37369 では、TT 遺伝子型は CC 遺伝子型と比較して、オッズ比 1.83 倍で糖尿病のリスクが高いことが分かった(95%信頼区間, 1.04~3.47)。また、rs37370 および rs180749 では、糖尿病リスクと有意な関連は認めなかった。ハプロタイプ解析の結果、rs37370、rs37369、rs180749 の CTA ハプロタイプは、糖尿病リスクと正に相関した(粗オッズ比, 1.25; 95%信頼区間, 1.01~1.56)。一方、CCA ハプロタイプは逆相関した(粗オッズ比, 0.53; 95%信頼区間, 0.27~0.956)。

【考察】 これまでの研究から AGXT2 遺伝子の SNP rs37369 の T アレルは、AGXT2 の機能低下に関連し、冠動脈疾患と正の相関が報告されており、本研究の結果と部分的に一致する。一方、AGXT2 遺伝子の SNP rs37369 の GG 遺伝子型(本研究での CC 型に相当)が慢性心不全のリスク増加と関連しているという報告もある。また AGXT2 遺伝子のプロモーター領域に結合し、AGXT2 遺伝子の発現を制御する転写因子として hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF4 α) が知られている。HNF4 α は若年発症糖尿病(MODY)の原因遺伝子であることから、AGXT2 遺伝子と糖尿病との関連についてはさらなる研究が必要と考えられる。

【結語】 AGXT2 遺伝子の SNP rs37369 の TT 遺伝子型ならびに、同アレルが構成する CTA ハプロタイプと糖尿病が関連した。

本論文の公開審査会は、令和 5 年 1 月 25 日に開催された。申請者は、本研究の意義と内容について英語で明確に発表した。各審査員からは、症例・対照のサンプルサイズの妥当性及び地域差や健康志向といった選択バイアスの可能性、SNP の選択根拠とその解析法の妥当性、統計解析法の妥当性、糖尿病リスクを上げる SNP やハプロタイプを有する症例の臨床像、遺伝子・環境因子相互作用の可能性、NO 低下が糖尿病リスク増加に関連するメカニズム、AGXT2 機能低下の TCA サイクルに対する影響の可能性等について広範に渡る質問がなされた。申請者は、これらに対し、いずれにも的確に回答した。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。