

氏 名 かむら ゆたか
加 村 裕

学 位 の 種 類 博士（医学）

学 位 記 番 号 富医薬博甲第 194 号

学位授与年月日 平成 28 年 3 月 23 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教 育 部 名 富山大学大学院医学薬学教育部 博士課程
生命・臨床医学専攻

学 位 論 文 題 目 **FTO gene polymorphism is associated with Type 2 diabetes through
its effect on increasing the maximum BMI in Japanese men**
(日本人男性において FTO 遺伝子多型は最大既往 BMI を増加させる事
により 2 型糖尿病と関連する)

論 文 審 査 委 員

(主査)	教 授	將積 日出夫
(副査)	教 授	井ノ口 馨
(副査)	教 授	稲寺 秀邦
(副査)	教 授	絹川 弘一郎
(指導教員)	教 授	杉山 敏郎

論文内容の要旨

[目的] *FTO* 遺伝子は 16 番染色体に存在する 9 つの exon から成る約 400kb の遺伝子であり、ヒトを含めた全ての脊椎動物に存在する。又、*FTO* 遺伝子は、多くの組織で発現しているが、中でも視床下部の弓状核に高発現しており、食事摂取量により、その発現が調節される事が報告されている。又、*FTO* 遺伝子は食欲中枢、エネルギー消費などの調節を介して、肥満と関連している事が動物実験の結果より推測されている。一方、ヒトにおいても、*FTO* 遺伝子多型(*FTO*-SNPs)は、肥満原因遺伝子である事が報告されており、又、肥満は 2 型糖尿病(T2D)の強いリスクファクターである。その為、*FTO* 遺伝子多型(*FTO*-SNPs)は T2D の発症を高めるが、その効果が(*FTO*-SNPs)の肥満助長効果によるものなのか、或いは、直接的な効果なのかについては一定の見解が得られていない。又、T2D と *FTO*-SNPs の関連性について検討した多くの報告では、*FTO*-SNPs の肥満助長効果を除外するために T2D 発症後数年経過後の研究参加時の BMI(Current BMI)を調整因子として用いている。しかし、Current BMI は食事運動療法などの影響を受け修飾された BMI であり、一般的に、T2D 発症の強いリスクファクターである発症前の最大既往 BMI(BMI_{max})より小さい事が多い。つまり、従来の *FTO*-SNPs の肥満助長効果調整の為、Current BMI を用いた解析方法では、*FTO*-SNPs の肥満助長効果を過小評価して、その結果、*FTO*-SNPs の肥満助長効果を介しない直接的な遺伝的 T2D 発症効果を過大評価している可能性がある。その為、今回の研究では、我々は、Current BMI , BMI_{max} などの体重歴と T2D 発症との関連、及び、*FTO*-SNPs と体重歴、T2D 発症との関連について検討した。

[方法] 富山大学附属病院と関連施設に通院中の患者、もしくは健診受診者の内、本研究に同意が得られた 954 名の T2D 患者、その対照(Con) 779 名の内、糖尿病発症時もしくは、それ以前に最大体重に至った T2D 760 名(平均罹病期間 約 13 年, 58.6%男性, 平均年齢 64.6 歳, HbA1c7.6%)と、BMI_{max} の情報を有する Con 693 名 (48.2%男性, 平均年齢 66.5 歳, HbA1c5.5%) を本研究の対象とした。研究対象において 4 種の *FTO*-SNP(rs8050136, rs9939609, rs1121980, and rs1558902)の Genotyping を行ったが、rs8050136, rs9939609 と rs1558902 は完全な連鎖不平衡(LD)を認めた為、rs1558902 と rs1121980 の 2 種の SNP と BMI(20 歳時、Current BMI, BMI_{max}), T2D との関連解析を行った。統計解析は JMP10.0 を用い、多重ロジスティック解析、多重回帰分析法により解析した。

[結果] BMI_{max} はすべての BMI の中で、男女全体、男女別に解析を行っても T2D 発症と最も強い相関を示した。男女全体で両 SNPs と BMI, BMI_{max} の関連性は無かったが、既報と

同様に男女別で解析すると、男性では交絡因子 (BMI_{max} 時の年齢、disease status) で調整後、2 種の SNPs と BMI_{max} に有意な正の相関(rs1121980 ; $\beta = 0.022$, $P = 0.011$, rs1558902 ; $\beta = 0.024$, $P = 0.008$)を認めた。年齢、性、Current BMI 或いは BMI_{max} で調整し、男女全体では両 SNPs と T2D に有意な関連を認めなかった。男女別に解析を行うと、年齢と CurrentBMI で調整しロジスティック回帰分析を行うと、rs1558902 は男性において T2D と有意に関連したが (年齢、CurrentBMI で調整後 OR1.30(95%CI 1.00-1.69), $P = 0.049$), 年齢と BMI_{max} で調整し解析すると、rs1558902 と T2D の有意な関連性は失われた (OR1.22(95%CI 0.93-1.61), $P = 0.155$)。又、女性においては、二種の SNPs と各種 BMI, T2D に全く関連性は認められなかった。

[結語] 既報の Current BMI で調整した解析方法は、*FTO*-SNPs の肥満助長効果が過小評価されていると考えられ、*FTO*-SNPs の T2D 発症への影響は、T2D 発症前の BMI_{max} を介して生じている可能性が示唆された。

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

【目的】

FTO 遺伝子 (Fat mass and obesity associated gene) は脂肪量と肥満に関連する遺伝子である。肥満は 2 型糖尿病 (T2D) のリスクファクタであるため、これまで FTO 遺伝子多型 (FTO-SNP) と T2D との関連性が T2D 発症数年後の研究参加時の BMI を交絡因子として用いて検討されてきた。その結果、FTO-SNP は肥満を介して二次的に T2D を発症するだけでなく直接的に発症に関連していると報告された。

一般的に T2D 発症後には食事療法や薬物療法により体重は減少する。そのため FTO 遺伝子を T2D 原因遺伝子の一つ考えるためには発症前の BMI を用いて再評価する必要がある。そこで本研究では、FTO-SNP と T2D 発症の関連性について、既往最大 BMI (BMI_{max}) を発症前の新たな交絡因子として用いて検討した。

【方法および成績】

富山大学附属病院と関連施設にて本研究に同意が得られた 1733 名 (T2D 患者 : 954 名、対照者 779 名) を対象とした。調査項目は、性別、年齢、BMI (20 歳時、既往最大時、調査時)、腹囲、空腹時血糖、HbA1c、罹病期間、家族歴、FTO-SNP とした。FTO-SNP は TaqMan PCR 法により 4 種類の genotype をタイピングした。4 種類の FTO-SNP のうち 3 種類は完全な連鎖不均衡を認めたため rs1558902 と rs1121980 の 2 種の FTO-SNP と BMI (20 歳時 BMI、Current BMI、BMI_{max}) および T2D との関連解析を行った。統計ソフトは JMP10.0 を使用し、統計学的解析方法として t-検定、ANOVA、多重ロジスティック解析、重回帰分析、共分散解析を行った。

BMI と T2D の関連では、BMI_{max} は 20 歳時 BMI、Current BMI に比べて男女全体、男女別とも T2D 発症に最も強い相関を示した。FTO-SNP を BMI の関連では、2 種類の SNP と男女全体で Current BMI および BMI_{max} に関連がなかったが、男性では交絡因子 (BMI_{max} 時の年齢、disease status) で調整後 2 種の SNP と BMI_{max} に有意な正の相関を認めた。女性では FTO-SNP と BMI の相関はみられなかった。FTO-SNP と T2D の関連では、男女全体では Current BMI または BMI_{max} で調整後、2 種類の SNP と T2D に関連を認めなかった。男性では年齢と Current BMI で調整後、rs1558902 は T2D と有意に関連したが、年齢と BMI_{max} で調整後には有意な関連性は失われた。女性では、2 種類の FTO-SNP は 2 種類の BMI で調整後も T2D と関連はみられなかった。

【総括】

本研究で、加村氏は既往最大時 BMI を新しい指標として用いて FTO-SNP、BMI および T2D 発症の関連性を解析した。その結果、①20 歳時 BMI、BMI_{max}、調査時 BMI (Current BMI) のうち BMI_{max} が T2D 発症に最も強い相関をもつ、②男性では BMI_{max} で調整後に 2 種類の SNP で BMI_{max} と相関がある、③男性では 1 種類の SNP と T2D 発症は Current BMI 調整後には関連があるが、BMI_{max} で調整後には関連がみられないことを明らかにし、FTO-SNP は男性で肥満を介して二次的に T2D 発症に関連していることを示した。これらの研究成果は、T2D の発症に関する FTO 遺伝子の意義を明らかにするとともに、今後 T2D の研究に BMI_{max} が新しい指標となりうる可能性を示しており、臨床的发展性があるものと考えられる。

以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。