

京都大学	博士（医学）	氏 名	Jambaljav Byambatseren
論文題目	Whole-exome sequencing in a Japanese family with highly aggregated diabetes identifies a candidate susceptibility mutation in <i>ADAMTSL3</i> （日本人糖尿病多発家系において全エクソンシーケンスを行い、発症感受性遺伝子変異の候補を <i>ADAMTSL3</i> に同定した）		
（論文内容の要旨）			
糖尿病の急増は全世界的に深刻な問題であり、糖尿病発症の分子機構を解明し、新規診断・治療法を開発することが急務である。			
糖尿病発症には食事・運動といった環境素因に加えて、遺伝素因が重要な役割を果たす。2 型糖尿病の遺伝素因を明らかにするためこれまでゲノムワイド関連解析が行われ、150 以上の遺伝子座が同定されたが、その全情報を総合して説明できるのは遺伝素因の 10%程度と考えられている。これは同定されたものが一般集団において高頻度の Common Variants であり、個人の糖尿病発症に与える影響が比較的小さい(Odds 比<1.5)のものであったことが要因とされる。この現状を打開するためには、一般集団において低頻度だが疾患発症に与える影響の大きい Rare variants を同定することが不可欠と考えられる。			
本研究の目的は、遺伝因子の発症への影響が特に大きいと考えられる糖尿病多発家系を用い、次世代シーケンス解析にて新規糖尿病発症原因遺伝子変異を同定することで、糖尿病の遺伝素因解明に寄与することである。			
インスリン分泌不全の顕著な非肥満糖尿病罹患者 4 名(空腹時血清 C-ペプチド <0.3ng/ml)が存在する 1 家系を本研究の対象とした。家系内罹患者全員に共通して存在し、一般人口において稀であり、タンパク機能変化を引き起こす変異を発症感受性変異候補として絞り込むため、罹患者 4 名および、両親・同胞に罹患者を有しない家系内非罹患者 2 名(50～70 歳で著患を有さず、HbA1c<6.0%であり、2 名とも配偶者および子が罹患者)につき全エクソンシーケンス(WES)を行った。WES の結果、罹患者に共通し非罹患者にみられない塩基配列変化で、SnPEff および PolyPhen-2 を用いた予測にてタンパク機能への影響が示唆(SnPEff にて High Impact または Polyphen-2 HumDiv にて Probably Damaging)されたものを選択すると 105 個であった。このうち、1000 genomes project および日本人データにおいて 0.01 以上のマイナー対立遺伝子頻度(MAF)であるものを除外し、18 個に絞り込み、これら 18 個が罹患者 4 名に共通することを Sanger 法にて確認した。			
18 個の塩基配列変化につき、55 歳以上の日本人検診受診者で 5 年間にわたり空腹時血糖<100mg/dl かつ HbA1c<6.0%を維持した 105 名の一般非罹患者における頻度を検討したところ、16 個の塩基配列変化について MAF<0.01 であった。この 16 個の塩基配列変化のうち、唯一 ADAMTSL3 遺伝子 A137T 変異(rs181914721)は 119 名の他の一般糖尿病患者において 105 名の一般非罹患者に比して高頻度に存在し(3/238 対立遺伝子、0/210 対立遺伝子)、さらに 2,102 名の一般人口コホート非糖尿病患者(11/4204 対立遺伝子)に比して有意に高頻度(p=0.03, オッズ比 1.35-17.86[95%CI])であり、糖尿病発症感受性変異である可能性が示唆された。			
糖尿病多発家系において次世代シーケンス解析を行い、検出された発症原因遺伝子候補につき大規模一般人口コホートにおいて頻度検討を行うことで、糖尿病発症感受性変異の同定が可能であることが示された。			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>糖尿病発症の遺伝素因解明のため、これまでゲノムワイド関連解析により糖尿病の疾患感受性遺伝子座が多数同定されたが、その全情報を総合しても遺伝素因の一部を説明できるにすぎない。この現状を打開すべく申請者は、発症に遺伝素因の与える影響が特に大きいと考えられる糖尿病多発家系を用い、次世代シーケンス解析による糖尿病発症原因遺伝子変異同定を試みた。</p> <p>インスリン分泌不全の顕著な非肥満糖尿病罹患者 4 名が存在する 1 家系につき全エクソンシーケンスを行い、家系内罹患者全員に共通して存在し、家系内非罹患者 2 名には存在せず、一般人口データベースにおいて稀であり、タンパク機能変化を引き起こす可能性の高い変異候補を 18 個に絞り込んだ。続いて日本人一般非罹患者 105 名における変異候補の頻度検討を行い、希少変異であることが確認された 16 変異のうち、唯一 ADAMTSL3 遺伝子 A137T 変異は一般糖尿病患者 119 名において一般非罹患者 105 名に比して高頻度にみられた。さらに、同変異の一般糖尿病患者 119 名における頻度を 2,102 名の一般人口コホート非糖尿病者における頻度と比較し、やはり有意に糖尿病患者において高頻度であることが示された。以上から、同変異が糖尿病発症感受性変異である可能性が示唆された。</p>
<p>以上の研究は糖尿病多発家系における糖尿病発症の遺伝素因解明に貢献し糖尿病発症の分子機構解明に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 3 月 19 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日 以降