

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 氏名 西谷 佑希	内分泌代謝内科学教育研究分野
指導教授氏名	大門 眞	
論文審査担当者	主 査 水上浩哉 副 査 花田裕之 副 査 村上学	
<p>(論文題目) Nutrient consumption-dependent association of a glucagon-like peptide-1 receptor gene polymorphism with insulin secretion. (グルカゴン様ペプチド-1 受容体の遺伝子多型と栄養摂取とのインスリン分泌への関連について)</p>		
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子の中で、糖尿病治療薬の標的分子であるグルカゴン様ペプチド-1(以下 GLP-1)受容体の遺伝子多型が 2 型糖尿病発症の危険性を高めることや、GLP-1 受容体作動薬の効果に影響を及ぼすことが報告されている。2 型糖尿病は遺伝因子と肥満などの環境要因が重なって発症する。それにもかかわらず、遺伝子と環境要因の相互作用を考慮した研究は少ない。本研究では一般住民における GLP-1 受容体の遺伝子多型およびエネルギー摂取の相互作用がインスリン分泌とインスリン抵抗性に与える影響を検討した。2014 年から 2017 年に青森県弘前市岩木地区健康増進プロジェクト検診を受診した 1817 人のうち遺伝子解析をした者で、糖尿病薬内服患者、血糖値 63 mg/dl 以下もしくは 141mg/dl 以上のものを除外した 1560 人(男/女:1120/440、年齢 53.4±16.0 歳)を対象として研究を行った。GLP-1 受容体遺伝子の rs3765467 において AA もしくは AG 群(A-allele)と GG 群間において男女別として、体重当たりのエネルギー摂取量、摂取エネルギー当たりの炭水化物摂取量、蛋白質量、脂質摂取量でそれぞれ 3 分化し、遺伝子多型と HOMA-IR、HOMA-β の関連をロジスティック回帰分析で解析した。インスリン抵抗性の基準として HOMA-IR>2.5 とし、インスリン分泌低下の指標として HOMA-β<30 とした。AA、AG、および GG の割合は 18/146/423(男性)、25/251/697(女性)であった。男性においては A-allele 群と GG 群間において有意差が年齢 (p=0.049)、身長 (p=0.021) および γ-GTP(p=0.016)でみられた。女性においては両群間に有意差はみられなかった。男性において体重当たりのエネルギー摂取量が高値の群、エネルギー摂取量における蛋白質が高値な群、およびエネルギー摂取量における炭水化物摂取量が高値な群において GG 群で有意にインスリン分泌低下傾向がみられた(オッズ比【95%信頼区間】: 3.93【1.13-13.6】、15.83【1.58-158.9】、4.23【1.10-11.2】)。女性においてはエネルギー摂取で層別化しても両群間のインスリン分泌能に有意差は認められなかった。以上から本研究は遺伝因子のみでなく環境要因との相乗効果で男性 GG 群におけるインスリン分泌低下を引き起こすことを明らかにした。本研究は GLP-1 受容体の遺伝子多型と 2 型糖尿病の発症との関連をより臨床に沿った形で明らかにしたことにより学位授与に値する。</p>		
公表雑誌等名	Scientific Reports 2020; 10(1):16382:71853-7	