The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Genetic Heterogeneity in Association of the SUMO4 M55V Variant With Susceptibility to Type 1 Diabetes
Author(s)	能宗, 伸輔
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47486
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【46】

氏　　名	能宗伸輔（のうそうしんすけ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２０６４５　号
学位授与年月日	平成 18 年８月 18 日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	Genetic Heterogeneity in Association of the *SUMO4* M55V Variant With Susceptibility to Type 1 Diabetes （SUMO4 遺伝子 M55V 多型と１型糖尿病疾患感受性との関連における遺伝的異質性）
論文審査委員	（主査） 教　授　荻原　俊男 （副査） 教　授　戸田　達史　　教　授　下村伊一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】これまでに 20 以上報告されている１型糖尿病の疾患感受性遺伝子座のうち、*IDDM5* はヒト６番染色体（6q25）上にマップされている。近年、２つの独立したグループはポジショナルクローニングの手法を用いて、6q25 上のほぼ同一の約 200 kb の領域に *IDDM5* を同定した。この領域には、Mitogen activating protein kinase kinase kinase 7 interacting protein 2（以下 *MAP3K7IP2*）とそのイントロン６上に存在する Small ubiquitin-like modifier 4（以下 *SUMO4*）の２つの候補遺伝子が存在している。*MAP3K7IP2* の遺伝子産物は間接的に NFkB の活性化調節を行い免疫応答に関与する事が知られている。一方、SUMO4 遺伝子は SUMO family に属する新規の翻訳後修飾因子として同定され、NFkB の活性化抑制因子である IkBα を基質として免疫応答を修飾する可能性が示唆されており、この２つの遺伝子を含む領域が NFkB の活性化を調節する機能を持つ可能性を示している。最近、SUMO4 遺伝子のアミノ酸変異を伴う多型（Met55Val）が１型糖尿病の疾患感受性に関連する事が示されたが、その後の欧米白人を対象とした解析では一定した見解は得られていない。

本研究では SUMO4 遺伝子 Met（ATG）55Val（GTG）多型と１型糖尿病疾患感受性との関連をアジア人で検討するとともに、従来の報告を含めたメタ解析を行い SUMO4 遺伝子座の１型糖尿病に対する疾患感受性への寄与を検討した。

【方法ならびに成績】

１．対象および方法

SUMO4 遺伝子全長を含む 2176bp の塩基配列を日本人健常者 16 名、１型糖尿病患者 16 名を対象として Direct Sequence 法を用いて決定し、日本人における新規多型検索を行った。また検出した多型のハプロタイプは Expectation-Maximization アルゴリズム（Haploview v.2.03）を用いて推定した。関連解析に関しては日本人 1113 名（１型糖尿病患者 472 例、健常者 641 例）、韓国人 171 名（１型糖尿病患者 69 例、健常者 102 例）を対象とした。Met55Val 多型は制限酵素 TspRI を用いた PCR-RFLP 法及び Taqman 法にて遺伝子型を決定し、一部を Direct Sequence 法にて確認した。それぞれの方法での遺伝子型は一致した。

メタ解析に用いた論文の選択については、SUMO4 および Diabetes をキーワードとして Pubmed にて既報の関連

解析に関する論文検索を行い、得られた論文の参考文献にて補完した。同一のサンプルを重複して用いたデータは、サンプルサイズの大きい論文を採用した。

２．成績

SUMO4 遺伝子の全塩基配列解析の結果、Met55Val 多型に加えて、プロモーター領域（-504A＞G）及び 3′非翻訳領域（438C＞T）に新たな多型を同定した。

上記３つの多型は強い連鎖不平衡にあった（D′＝1.0）ことから、以下の解析ではこのうちアミノ酸変異を伴う Met55Val 多型について遺伝子型を決定した。

日本人１型糖尿病については、対象者を３つのパネルに分けそれぞれ独立に遺伝子型を決定し、３群間で遺伝的に異質性を認めない事を確認した（I^2＝0.0）。

上記３群の総和において Met55Val 多型の G アリル保有者頻度が１型糖尿病患者において有意に高かった（１型糖尿病患者 vs.健常者：0.59 vs. 0.50、オッズ比［95%CI］：1.43[1.12-1.81]、P＜0.005、χ2 test）。韓国人においても同様の傾向を示した（0.58 vs. 0.44、オッズ比［95%CI］：1.75[0.94-3.24]）。

日本人および韓国人の総和において有意に G アリル保有者頻度が１型糖尿病で高い事が示された（オッズ比［95% CI］：1.46[1.17-1.83]、P＝0.0008、Mantel-Haenszel test）。

今回得られた結果を含むアジア人と欧米白人の既報のデータを用いたメタ解析では関連の強い遺伝的異質性を認めた（P value for heterogeneity：1.0×10^{-11}）。

欧米白人のみの解析においては関連を認めなかったのに対し（オッズ比［95%CI］：1.02[0.98-1.07]）、解析をアジア人に限定した場合は遺伝的異質性を認めず、１型糖尿病との強い関連を認めた（オッズ比［95%CI］：1.29[1.15-1.44]、P＝7.0×10^{-6}、P value for heterogeneity：0.29、NS）。

【総括】

今回 SUMO4 遺伝子の全塩基配列を決定し新たな多型を含む３つの SNP を同定した。また日本人においてもこの領域が強い連鎖不平衡にある事を確認した。その内アミノ酸変異を伴う SNP（*SUMO4* Met55Val）に関して日本人および韓国人において１型糖尿病の疾患感受性に強い関連を示すことが明らかとなった。また今回得られた結果と欧米白人を含む既報のメタ解析によるとこの関連には優位な遺伝的異質性を認め、欧米白人では関連を示さないが、アジア人に限定した解析では遺伝的異質性を示さず強い関連を有する事が示された。

論文審査の結果の要旨

本論文は１型糖尿病の機能的、位置的に重要な候補遺伝子として SUMO4 遺伝子の新規多型検索を行い、アミノ酸変異を伴う多型（M55V）とアジア人１型糖尿病との関連を検討するとともに、従来の報告を含めたメタ解析を行い SUMO4 遺伝子座の１型糖尿病に対する疾患感受性への寄与を検討したものである。多型検索では、新規 SNP を含む３つの多型を同定し、ハプロタイプ推定によりこの領域に強い連鎖不平衡を認めた。関連解析では M55V 多型は日本人および韓国人の総和において、１型糖尿病の疾患感受性に強い関連を示した。また本論文の結果と欧来白人を含む既報の関連解析を用いたメタ解析では、この関連には優位な遺伝的異質性を認め、欧米白人では関連を示さないが、アジア人に限定した解析では遺伝的異質性を示さず強い関連を有する事が示された。

本研究から得られた知見は SUMO4 遺伝子の M55V 多型が１型糖尿病の疾患感受性に寄与する事を示し、その関連に人種間の遺伝的異質性が存在する可能性を示す事から、特にアジア人における１型糖尿病の予知・予防・治療に資する情報を提供する物であり、学位に値するものと認める。