

The gene-treatment interaction of paraoxonase-1  
gene polymorphism and statin therapy on insulin  
secretion in Japanese patients with type2  
diabetes: Fukuoka diabetes registry

角, 亜希子

<https://doi.org/10.15017/1931823>

---

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :

権利関係 : © The Author(s). 2017 Open Access This article is distributed under the terms of the  
Creative Commons Attribution 4.0 International License

(別紙様式2)

氏名	角 亜希子			
論文名	The gene-treatment interaction of paraoxonase-1 gene polymorphism and statin therapy on insulin secretion in Japanese patients with type2 diabetes:Fukuoka diabetes registry			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	小川 佳宏
	副査	九州大学	教授	鴨打 正浩
	副査	九州大学	教授	伊藤 隆司

### 論文審査の結果の要旨

高コレステロール血症治療薬であるスタチンはインスリン分泌の減少あるいはインスリン感受性の増悪により糖代謝を悪化させることが知られているが、改善するという報告もあり、糖尿病における脂質異常症の適切な管理のために詳細な解析が必要である。Paraoxonase1 (PON1)は抗酸化作用とインスリン分泌促進作用を有することが報告されており、酵素活性がスタチンにより制御されることが示唆されている。本研究では、PON1 遺伝子多型がスタチンの糖代謝に及ぼす効果を検討した。日本人 2 型糖尿病患者 3,798 名を対象として断面調査を実施した。PON1Q192R 遺伝子多型の野生型 Q アレルの相加的効果に焦点を当て、スタチン治療の有無において、線形回帰モデルにより Q アレルと糖代謝関連パラメータ(空腹時血糖、HbA1c、C ペプチド、HOMA2-% $\beta$ 、HOMA2-IR)の交互作用を検定して2群間を比較した。更に2群間の臨床背景の不均衡を調整するために傾向スコアを用いた感度分析を実施した。スタチン治療群のみにおいて、Q アレルの数と空腹時血糖と HbA1c の低値、C ペプチドと HOMA2-% $\beta$  の高値と線形な関係が認められた。治療群と非治療群の相違は、C ペプチドと HOMA2-% $\beta$  においてのみ統計学的に有意であった。多変量調整後あるいは傾向スコアを用いた感度分析においても一貫した成績が得られた。スタチン治療群では、Q アレルが糖代謝、特にインスリン分泌の改善に関連することが明らかになり、PON1Q 192R 遺伝子型の同定の重要性が示唆された。

以上の成績は、この方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究の目的、方法、結果、考察などについて説明を求め、次いで各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行い、概ね適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と判断した。

尚、本論文は共著者13名であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。