九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Genome-wide association study identifies 112 new loci for body mass index in the Japanese population

秋山, 雅人

https://hdl.handle.net/2324/1931996

出版情報：Kyushu University, 2017, 博士（医学）, 論文博士
バージョン：
権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

KYUSHU UNIVERSITY

氏　　名：秋山　雅人

論 文 名：Genome-wide association study identifies 112 new loci for body mass index in the Japanese population
（日本人のゲノムワイド関連解析による 112 の body mass index に関わる新規感受性領域の同定）

区　　分：乙

論 文 内 容 の 要 旨

肥満は様々な疾患発症の原因となる健康問題であり、遺伝的要因の関与が大きいことが知られている。本研究では、肥満に関連するゲノム上の感受性座位の同定を目的に、バイオバンク・ジャパンで収集された、約 16 万人の日本人を対象に、肥満の指標である body mass index (BMI)について、ゲノムワイド関連解析(Genome-wide association study: GWAS)を実施し、本邦のコホート研究によって収集された約 1 万 5 千人の日本人を対象に GWAS の再現性の検証を行った。この結果、新規 51 領域を含む、85 領域が本邦の BMI に関連があることが明らかとなった。さらに、公開されている約 32 万人の欧米人で実施された GWAS と日本人で実施した GWAS の統合解析を行い、さらに 61 の新規感受性座位を同定し、計 112 の体重量調節に関わる新規感受性座位を明らかにした。

次に、得られた GWAS の結果を用いて、肥満に関連する細胞型や組織について検討を行った。Roadmap Epigenomics Project から公開されている細胞型特異的なエピゲノムマーカーや、その結果から推定された、各細胞型におけるアクティブエンハンサー情報と GWAS で同定した感受性座位との重複を評価することによって、過去に知られていた中枢神経系組織に加えて、B リンパ球、脂肪、膵臓における遺伝子発現調節が、肥満に関与する可能性を示した。さらに、これらの細胞型で報告されている遺伝子発現量に影響するゲノム情報を参照し、GWAS で同定した感受性座位との重複を評価したところ、69 の重複があることが判明した。

本研究で実施したゲノムワイド関連解析の結果と、過去に理化学研究所で実施された 33 の疾患のゲノムワイド関連解析の結果を用いて遺伝学的相関を評価し、9 つの疾患（2 型糖尿病、虚血性脳卒中、心筋梗塞、抹消動脈疾患、後縦靭帯骨化症、気管支喘息、関節リウマチ、統合失調症、思春期特発性側弯症）が体重調節と遺伝的背景を共有していることを示した。また、バイオバンク・ジャパンで実施された血球数の GWAS との遺伝学的相関を評価し、BMI は白血球数、特にリンパ球数と遺伝学的背景を共有していることを明らかにした。

本研究は、多様な人種を対象にゲノム解析を行うことが、形質の感受性座位の同定に有効であることを示し、肥満と疾患の遺伝的背景の共有について新たな知見を提供し、リンパ球が肥満の病因に関与する遺伝学的根拠を示すものである。