

別紙(1) - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 今泉貴広

論 文 題 目

Effect of dietary energy and polymorphisms in *BRAP* and *GHRL*
on obesity and metabolic traits

(食事カロリーおよび *BRAP* と *GHRL* の遺伝子多型が

肥満とメタボリック形質に及ぼす影響)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査 委員

室原豊明



名古屋大学教授

委員

長谷川好規



名古屋大学教授

委員

葛治和雅文



名古屋大学教授

指導教授

若山章一



論文審査の結果の要旨

本研究では、職域の成人男性を対象として、健康診断情報、遺伝子多型、および食事習慣を含む生活習慣情報をもとに、肥満とメタボリック形質に関わる因子の検討を行った。肥満やメタボリック形質に関わる食事情報は、職員食堂における昼食の購入情報をもとにカロリー摂取量を推定した。遺伝子多型は、既報の肥満に関連した一塩基多型の中からアジア人においてエビデンスのあるものを中心に選択した。多変量解析の結果、食事カロリー摂取量、*GHRL* rs696217、*BRAP* rs3782886 が、肥満に対して有意な関連を認めた。また、*BRAP* rs3782886 は血圧、血糖、脂質異常とも有意な関連を認めた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 東アジア人を中心に、肥満やメタボリック形質との関連が報告されている SNP を選択した。多くの SNP をセットで保有しているが、新規の SNP ではなく、すべて何らかの生活習慣病について既報のものである。
2. *BRAP* は NF- κ B を介した炎症反応を促進する。*BRAP* を knockdown した細胞実験で NF- κ B の核転座を阻害することが *in vitro* で示されている。また、視床下部においては NF- κ B を介した炎症によって肥満が生じることが知られている。これらのことから、rs3782886 のマイナーアレルが存在することによって *BRAP* 自体の活性を低下し、炎症を介した肥満やメタボリック形質の発現に対して保護的に作用するのではないかと推測される。
3. グレリンは食欲に関連した物質であるが、その前駆蛋白をコードする *GHRL* の遺伝子多型である rs696217 は、食事摂取量自体とは有意な関連が認められなかった。また、他の研究において、この遺伝子多型の違いによるグレリンの血中濃度に違いは見られなかった。これらることは、グレリンによる食欲増進以外のメカニズムが推測される。また、他のメタボリック形質との関連が認められないことから、いわゆる metabolic healthy obesity と関連している可能性がある。肥満もメタボリック形質も中間的なアウトカムであるため、今後は長期的な観察により心血管疾患の発症や死亡との関連を明らかにしていく必要がある。
4. 本研究の対象集団は極めて厳格に健康管理をされた職域男性である。そのため、一般人口に比較して疾病の発症率などは低く、またメタボリックシンドロームなどの生活習慣病の発症のリスクも低いことが見込まれる。しかしそのような集団においてさえ、遺伝子多型が肥満やメタボリック形質と有意に関連していた。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	今泉 貴広
試験担当者	主査	室原豊明	長谷川好規	葛谷雅文
	指導教授	丸山一		西

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 多くのSNPをセットで保有しながらも8個に絞って解析した理由は何か。
2. BRAPの意義は何か。また、BRAPの発現量や活性が変化することで何が生じるのか。
3. グレリンが食欲に関連した物質であることから、GHRLの遺伝子多型は食事摂取量自体に影響しているか。食事摂取カロリーと有意な関連がないとすれば、食欲より代謝に関わっている可能性が考えられる。しかしそれでは他のメタボリック形質と関係しないことと矛盾するように思われる。この機序をどう説明するか。
4. 対象とした集団において、健診バイアスの可能性はあるか。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腎臓内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。