

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 服 部 雄 太

論 文 題 目


Metallothionein *MT2A* A-5G polymorphism as a risk factor for chronic kidney disease and diabetes: Cross-sectional and cohort studies

(慢性腎臓病および糖尿病のリスク要因としての
メタロチオネイン *MT2A* A-5G 多型:横断研究とコホート研究)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

山田 清 文 

名古屋大学教授

委員

松井 知 之 


名古屋大学教授

委員

青山 渥 子 

名古屋大学教授

指導教授

若 井 建 志 

別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

今回、日本人の大規模な集団において、横断研究および縦断研究によりメタロチオネイン(MT) *MT2A* A-5G 遺伝子多型と、慢性腎臓病(CKD)および糖尿病リスクとの相関を確かめた。ロジスティック回帰分析の結果、*MT2A* A-5G 多型の GG 型では CKD で、GA 型では糖尿病で横断研究と縦断研究いずれでも性や年齢、BMI、その他交絡因子とは独立した有意に高いオッズ比を観測した。これらを踏まえ、CKD および糖尿病に対する *MT2A* A-5G 多型のリスク予測因子としての有用性が期待される。なお、血清 MT I+II、亜鉛、カドミウム(Cd)値を測定したが、*MT2A* A-5G 多型との相関は認められなかった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. MT は全身に広く発現しており、一部分に特異的に発現しているわけではない。しかしながら、Cd の曝露を受けると標的部位として Cd の蓄積が起こる尿細管上皮細胞に多く発現がみられる。
2. 遺伝的モデルの適用を行った場合、per-allele モデルの当てはめは難しく、dominant あるいは recessive モデルの適用となるが、恣意的な解釈となるため各遺伝子型のリスクとしての検討が望ましい。
3. 糖尿病または CKD の診断により行動変容によるバイアスがかかる可能性がある。本研究ではベースライン(BL)時点での有病を除くことでこのバイアスを除去し、さらに新規発症における効果を評価することでエビデンスとしての価値の向上を狙っている。
4. 具体的な介入予防としては、Cd の摂取低減策と酸化ストレスへの曝露の回避が挙げられる。Cd の曝露低減策としては、リスク群での禁煙指導や Cd 除去米の推奨が可能である。酸化ストレスの回避策としては、抗酸化作用を持つ医薬品・サプリメントの使用の推奨が可能である。評価方法として、リスク低減策群とコントロール群を対象とした後ろ向きコホート研究を行う方法が比較的現実的であると考えられる。
5. GA 型について CKD では非有意、糖尿病で有意であった理由は、両疾患で MT の転写効率への感受性に差があり、糖尿病の方が感受性が高かったためと考えられる。
6. CKD の縦断研究で GG 型に調整因子を加えた解析で有意になった理由は、年齢や BL の推定糸球体濾過量等の CKD への影響の大きい因子が遺伝子型と交絡しており、マスクされていた真の影響が調整によってより明らかになったためと考えられる。
7. 本研究では正確な生存時間のデータは得ていない。生存時間解析である Cox 回帰は適さないため、ロジスティック回帰を行った。CKD の縦断研究の結果は推定精度が高いとはいえないが、有意性と検出力検定の結果から信頼に足ると思われる。

本研究は、CKD および糖尿病の予防法を確立する上で、重要な知見を提供した。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏 名	服部 雄太
試験担当者	主 査 山田 清 文 松村 知之 青山 浩子			
	指導教授 名 井 建 志			

(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. 腎臓ではMTはどこに発現しているか
2. アレル頻度とリスクの相関について
3. 縦断研究を入れて解析する意義は何か
4. 公衆衛生への影響について、具体的な予防的介入を挙げ、さらにその評価方法について検討せよ
5. ヘテロGA型について慢性腎臓病（CKD）では非有意、糖尿病（DM）では有意であった理由
6. CKDの縦断研究のGG型に調整因子を加えて解析すると有意になるのはなぜか
7. Cox回帰によるハザード比ではなくロジスティック回帰によるオッズ比を検討に使用したのはなぜか、またCKDの縦断研究で95%信頼区間が広いが、信用できる(Reliable)と言えるのか

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、予防医学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。