

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 269 号	学位申請者	中村 昭彦
審査委員	主査	秋葉 澄伯	学位 博士 (医学)
	副査	小澤 政之	副査 橋口 照人
	副査	堀内 正久	副査 大石 充
<p>主査および副査の5名は、平成26年2月18日、学位申請者 中村 昭彦 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 禁酒者を除外した理由は何か。 (回答) 肝疾患のため飲酒が不可能になった対象者を除外するため、禁酒者は除外した。</p> <p>質問2) METsは運動強度であるので、METs/hになるはずだが、METsで良いのか。 (回答) 今回の研究では運動強度×時間で運動量を評価しており、METs/dayとすべきであった。</p> <p>質問3) インタビュアーのトレーニングはどのように行ったか。 (回答) J-MICC Studyで統一された研修を、調査前に行うとともに、調査日ごとに調査員全員で問題点の確認と共有を行った。</p> <p>質問4) CETPの完全欠損の人が混ざっている可能性はないか。 (回答) 本研究では mutation について解析していないため、含まれる可能性はあるが、HDL-Cが極端に高値の対象者はいなかった。</p> <p>質問5) CETPの多型ごとの活性の程度はどのくらいか。 (回答) 転写因子活性について調べた先行研究が少なく、詳細は不明だが、他の SNPs において転写速度を多型ごとに示した報告はある。</p> <p>質問6) 喫煙が CETPの活性を高める機序は何か。 (回答) 報告がなく、詳細は不明である。</p> <p>質問7) SNPsは文献を参考に選んであるが、その中で関連が認められなかったものの理由は何か。 (回答) 民族の違いなども考えられるが、理由は不明である。</p> <p>質問8) CETP rs3764261多型は、塩基置換のみか。またその領域はエクソンなのかイントロンなのかプロモーター領域なのか。 (回答) 塩基置換のみであり、プロモーター領域の多型である。</p> <p>質問9) HWEに乗らない SNPsについて研究対象にして良いのか。どのように考えたか。 (回答) HWEに当てはまらない2地域を除外した解析も行ったところ、大きな差は見られなかったため、地域を調整要因に加え、解析を進めた。</p>			

最終試験の結果の要旨

質問 1 0) 解析に用いる DNA の量が足りなかった検体がある理由は何か。

(回答) 採血時の採血量不足や凝固検体、パフィーコートの採取方法の未熟さなどが考えられる。

質問 1 1) *ABCA1* のリンケージを考えているが、遺伝子多型の位置はどのくらい近いのか。

(回答) -565 と -273 と、共にプロモーター領域で近接しており、更にカイニ乗検定で強い関連があり除外した。

質問 1 2) アライアスの表記が統一されていないのはなぜか。

(回答) 引用元文献でのアライアスを採用し、それぞれ統一されていない記述方法であったためである。

質問 1 3) *SR-BI* の遺伝子多型解析において、アミノ酸の変異のないものを選んだ理由はなにか。

(回答) 本 SNPs と密接した関連を持つ他の SNPs のマーカーとなっている可能性があり、除外しなかった。

質問 1 4) 解析対象とした遺伝子の長さに大きな差はないのか。

(回答) 最も長いゲノム DNA を持つものは *ABCA1* の 14,9034bp であり、最も短いものは *ApoA1* の 2470bp と、大きな差が認められた。

質問 1 5) *SR-BI* の機能として、肝臓での取り込みと説明していたが、末梢での取り込みもあるのではないか。

(回答) RCT 系のメカニズム説明の際は省略したが、*SR-BI* は肝臓以外での発現もある。

質問 1 6) SNPs を選ぶ際に、先行研究を参考にしているが、どのくらい信頼して良いのか。

(回答) 信頼性の評価は難しいが、比較的サンプル数の多い複数の研究で同様の研究結果が報告されているものを選んだ。

質問 1 7) *CETP* rs3764261 多型の機能についてはどのくらい分かっているのか。

(回答) GWAS にて HDL-C 濃度との関連は示されているが、機能については報告がない。一方、*CETP* rs708272 については複数の報告がある。

質問 1 8) 閉経について調整は必要ないのか。

(回答) 本研究では調整していないが、年齢調整だけでは不十分であり、重要な因子だと考えている。

質問 1 9) 相乗効果の意味は。

(回答) 相加作用と掛け算による相乗作用との厳密な区別は行っておらず、相互作用と分ける意味で使用した。

質問 2 0) *ABCA1* の影響は大きくないのではないか。

(回答) 線形回帰分析の Model 1 では関連がみられたが、*CETP* と比して影響はわずかと考えている。

質問 2 1) *CETP* の Taq1B はイントロンだが、どのような機序で関与しているのか。

(回答) 転写活性に影響している可能性がある。

質問 2 2) Model 1 と Model 2 の解析結果で異なる場合、どのようなことが考えられるか。

(回答) 因子ごとに影響を見ていないので詳細は不明だが、同一遺伝子の他の SNPs の影響が大きいと考えている。

質問 2 3) 研究への貢献は。

(回答) 今回取り扱った検体は、大学院入学前に採取されたものであり、現場での作業には関わっていないが、その後の検体管理やデータ管理、解析、論文作成に主体的に関わった。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・見識を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。