

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	土 岐 了 大
論文審査担当者 主 査 衛生学公衆衛生学 武 林 亨 生物統計学 佐 藤 泰 憲 内科学 林 香 微生物学・免疫学 石 垣 和 慶 学力確認担当者： 審査委員長：佐藤 泰憲 試問日：2025年 7月 9日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Genome-wide association study of plasma amino acids and Mendelian randomization for cardiometabolic traits (血漿アミノ酸のゲノムワイド関連解析と心血管代謝性疾患関連形質におけるメンデルランダム化解析)				
本研究は健康人における血中アミノ酸濃度の遺伝要因をゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study; GWAS) によって検討し、さらにアミノ酸と心血管代謝性疾患 (Cardiometabolic disease; CMD) 関連形質の因果関係をメンデルランダム化 (Mendelian randomization; MR) 解析で検証することを目的としたものである。これにより東アジア人における新たなアミノ酸関連変異が検出された可能性が示され、また複数のアミノ酸についてはCMD関連形質との因果的な関連が示唆された。				
審査では、交絡因子の取り扱いについて、特にアミノ酸濃度と密に関連するサプリメントや薬剤、運動習慣の影響について問われた。アミノ酸濃度が外れ値を呈した個人を解析対象から除外する手順によって極端な対象者が除外されていること、また関連する薬剤摂取者を除いた感度解析で結果が変わらなかったとされた。関連して、解析に用いた統計手法の確認と共に、多変量MRの必要性についても問われた。血中アミノ酸間の相互作用等を最大限考慮するために重要な手法であることを認めつつ、本研究の意義と新規性は各アミノ酸の影響を複数形質について網羅的に検討した点にあり、多変量MRは本研究の趣旨を超えてしまうことから、今後の課題として検証を進めると回答された。また現在、参加者の血液および尿試料で測定された約200の代謝物で同様の検討を行っていること、特定の代謝経路に着目した遺伝要因のさらなる解明を進める予定であることが示された。諸外国のバイオバンクと比した際のサンプルサイズの限界を考慮した今後の方向性についても問われ、外部で検証されたポリジェニックリスクスコアをコホート内で利用し、アミノ酸を含む代謝物に基づくスコアリングと組み合わせる手法を展開していく予定であるとされた。最後に、本研究で得られたMRの解釈について議論が行われ、特定のアミノ酸の高低が疾患のリスク因子である可能性を示唆する一方、非線形MRといった新たな手法を用いた検証も今後重要であること、またそれらを含めて正しく因果関係を検討するためにはin vivo/in vitroの検証とヒトにおける介入研究が必要であるとされた。さらにアミノ酸の測定がある一時点におけるデータであるという点も考慮するならば、今後は複数の測定時点での代謝物の定量データを用いた追加解析も有意義であるとされた。				
以上、本研究は単一祖先からなるコホート研究による報告であり、またMRについては結果の一般化にはいくつかの限界があるものの、血中アミノ酸の遺伝要因を広く検討し、さらにアミノ酸とCMDとの因果関係に新たな疫学知見を提供する有意義な研究であると評価された。				