

論文中文摘要

中文題目	與低密度脂蛋白膽固醇血中濃度相關的常見和罕見PCSK9 基因變異和糖尿病風險之相關性研究：孟德爾隨機研究法之分析
英文題目	Common and rare <i>PCSK9</i> variants associated with low-density lipoprotein cholesterol levels and the risk of diabetes mellitus: A Mendelian randomization study
作者群	許隆安 ¹ , 鄧明生 ² , 吳賜猛 ³ , 周星輝 ^{4,5} , 柯毓麟 ^{2, 4, 5*} 。
單位群	<ol style="list-style-type: none"> 1. 長庚大學醫學院、林口長庚紀念醫院心內一科 2. 台北慈濟醫院研究部 3. 中國文化大學生命科學系 4. 台北慈濟醫院心臟內科及心血管醫學中心 5. 花蓮慈濟大學醫學院
摘要內容	<p>PCSK9 基因是低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)血中濃度的候選基因位置(candidate gene locus)。過去有報告顯示低密度脂蛋白膽固醇血中濃度與糖尿病之間的因果關係具有機制特異性。本研究擬經由使用孟德爾隨機化研究法(Mendelian randomization, MR)之分析來確定 PCSK9 基因和全基因組關聯研究法(genome-wide association study, GWAS)探討決定低密度脂蛋白膽固醇血中濃度之基因變異在低密度脂蛋白膽固醇血中濃度與發生糖尿病風險中之角色。本研究共包括 75,441 名台灣人體生物資料庫 (TWB)參與者來進行 GWAS 研究法分析,以確定常見和罕見的 PCSK9 基因變異與低密度脂蛋白膽固醇血中濃度的相關性。我們還進行了 MR 研究法以確定 PCSK9 基因變異和低密度脂蛋白膽固醇血中濃度經由 GWAS 研究法所獲得之相關基因變異與糖尿病之相關性。對 PCSK9 基因位置進行條件分析(conditional analysis)的區域關聯性研究顯示,PCSK9 基因上之 rs10788994、rs557211、rs565436 和 rs505151 基因變異與低密度脂蛋白膽固醇血中濃度在以全基因組研究之臨界點(genome-wide threshold)範圍內具有顯著相關性。由插補(imputation)所獲得之數據顯示,三個罕見非同義突變(non-synonymous mutation),即 rs151193009、rs768846693 和 rs757143429 基因變異,顯示與低密度脂蛋白膽固醇血中濃度有全基因組顯著關聯。逐步回歸分析顯示共有七個基因變異表現出與低密度脂蛋白膽固醇血中濃度獨立相關。在兩階段最小二乘回歸(two-stage least squares regression)的基礎上,使用七個 PCSK9 基因變異的加權遺傳風險評分(weighted genetic risk scores, WGRS)或 41 個決定低密度脂蛋白膽固醇血中濃度之 GWAS 顯著基因變異的加權遺傳風險評分,進行的 MR 研究法分析顯示了與發生糖尿病風險的顯著關聯性($P = 0.0098$ 和 $P = 5.02 \times 10^{-7}$),在經由低密度脂蛋白膽固醇血中濃度調整後變得不顯著。敏感性分析(sensitivity analysis)顯示並未見違反低密度脂蛋白膽固醇血中濃度相關決定基因型對糖尿病風險影響的排除限制假設。結論:常見和罕見的 PCSK9 基因變異與台灣人群中的低密度脂蛋白膽固醇血中濃度獨立相關。使用基於源自 PCSK9 基因變異或低密度脂蛋白膽固醇血中濃度之 GWAS 顯著基因變異的加權遺傳風險評分的以遺傳儀器(genetic instrument)執行的 MR 研究法分析結果顯示低密度脂蛋白膽固醇血中濃度與糖尿病之間存在負相關。</p>
刊載雜誌資訊	<p>英文: International Journal of Molecular Sciences 中文: 國際分子科學雜誌 卷(冊): 23(18) 起始頁碼-結束頁碼: 10418</p>

發表年代	2022
SCI 影響係數	6.208 (學門 BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY 生物化學和分子生物學；排名: 69/296，百分比 23.3 %)
本論文在學術上之重要發現或貢獻	本研究找到多個台灣人與低密度脂蛋白膽固醇血中濃度相關之 PCSK9 基因變異，其中 rs768846693 (pS249R) 為過去所尚未報告者。本研究亦為首度利用亞洲人之數據來探討以 MR 研究法來建立低密度脂蛋白膽固醇血中濃度與糖尿病間之相關性研究。