

RP3-12 日本人2型糖尿病集団における糖尿病網膜症および腎症のゲノムワイド関連解析

今村 美菜子^{1,2}, 前田 士郎^{1,2}

琉球大学大学院医学研究科先進ゲノム検査医学講座¹, 琉球大学病院検査・輸血部²

過去の疫学研究により家族内集積性が示されていることから、糖尿病網膜症および糖尿病腎症の発症・進展には遺伝的要因が関与すると考えられている。しかし、これらの遺伝的要因の詳細については未だ明らかにされていない。近年のゲノム解析技術の進歩とヒトゲノム情報の整備によりゲノムワイド関連解析(GWAS)が可能となり、従来は困難とされてきた common disease の遺伝的要因の解明が急速に進んでいる。我々は糖尿病網膜症・腎症の疾患感受性ゲノム領域を明らかにする目的で、日本人2型糖尿病集団を用いたゲノムワイド関連解析(GWAS)を行った。

バイオバンクジャパンに登録されている糖尿病網膜症を合併した2型糖尿病症例5,532名を症例群、網膜症を合併していない2型糖尿病症例5,565名を対照群とし、約580万か所の一塩基多型(SNP)の遺伝型情報を用いたGWASを行った。GWASで得られた85か所の候補ゲノム領域($p < 1 \times 10^{-4}$)に対し、他の日本人集団(Case $n = 2,260$ Control $n = 723$)を用いた検証解析を加え、すべての関連解析結果をメタ解析にて統合した結果、2つの新規糖尿病網膜症疾患感受性ゲノム領域(STT3B, PALM2)が同定された($p < 5 \times 10^{-8}$)。さらに、gene-based association analysisによりEHD3遺伝子と糖尿病網膜症との有意な関連が同定された。

また、糖尿病腎症を合併した2型糖尿病症例2,809名を症例群、腎症を合併していない2型糖尿病症例5,592名を対照群としたGWASおよび77か所の候補領域に対する検証解析(Case $n = 1,213$, Control $n = 1,298$)を統合した解析により、肥満と関連することで知られているFTO領域と糖尿病腎症の関連が同定された($p < 5 \times 10^{-8}$)。

我々はさらに、ゲノム全体における各種形質間の遺伝的な相関(バリエーションの効果量の相関)を推定するLinkage Disequilibrium Score regression(LDSC)を用いて糖尿病網膜症、腎症、その他の様々な形質間の遺伝的な相関の推定を試みた。その結果、糖尿病腎症のリスクとBMIとの間の有意な遺伝的な相関が示された($r_g = 0.45$ $p = 0.009$)。

同様な血糖コントロール状況においても糖尿病網膜症や腎症の発症・進展には個人差が存在するが、遺伝的要因の全容が明らかになれば遺伝的リスクに応じた予防対策を講じる精密医療につながると期待できる。また、ゲノム研究により解明された新たな分子標的は治療薬開発において有用な情報となる。このような臨床応用実現のためには、より大規模な解析を行うことで確実な疾患感受性ゲノム領域の情報を蓄積する必要がある。