

今村美菜子^{1,2}、松波 雅俊¹、前田 士郎^{1,2}¹琉球大学大学院医学研究科、²琉球大学病院 検査・輸血部

ゲノムワイド関連解析(GWAS)によりこの15年ほどで2型糖尿病の遺伝要因の解明が急速に進んだ。近年では多施設共同研究による大規模GWASの成果が相次いで報告され、(Suzuki K *et al. Nat Genet* 2019, Spracklen CN *et al. Nature* 2020, Vujkovic M *et al. Nat Genet* 2020, Mahajan A *et al. Nat Genet* 2022)、これまでに500か所以上の2型糖尿病疾患感受性ゲノム領域が報告されている。

疾患を発症する前に個人の遺伝的リスクに応じた生活習慣改善などの早期の介入が可能になれば、効率的な疾患の予防が期待できる。近年では大規模GWASの解析結果に基づく、より多くのマーカー-SNPsの情報を組み合わせた polygenic risk score (PRS) の有用性が報告されている。予測精度の観点からPRS構築の基になるGWASは大規模かつPRSを適用する集団と遺伝背景の相違が少ないことが望ましい (Martin AR *et al. Nat Genet.* 2019)。既存の日本人2型糖尿病GWASデータは欧米人GWASほど大規模ではなく、日本人に適用するためのPRSを如何に構築するかが課題である。

過去の疫学研究により家族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・進展にも遺伝的要因が関与すると考えられている。遺伝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が、糖尿病合併症の遺伝要因の詳細は未だ明らかではない。

我々の研究グループではバイオバンクジャパンに登録されているサンプルを用いたGWASを行い、糖尿病網膜症・腎症に関連するゲノム領域探索を行った (Imamura M *et al. Hum Mol Genet.* 2021, Taira M, Imamura M *et al. Plos One* 2018)。糖尿病網膜症GWASの結果、2つの新規糖尿病網膜症感受性ゲノム領域 (*STT3B*, *PALM2*) が同定された。また、糖尿病腎症のGWASにより、肥満との関連が知られている *FTO* 領域と糖尿病腎症の有意な関連が同定された。さらに、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結果、糖尿病腎症のリスクとBMIとの有意な遺伝的な相関が示された。

本講演では2型糖尿病および糖尿病合併症の遺伝要因解明のためのゲノム研究の現状について、我々が現在取り組んでいるゲノム研究 (沖縄バイオインフォメーションバンクプロジェクト) も含めて概説する。