

シンポジウム⑥

「予防に活かす 最新の臨床研究の成果」

座長：白十字病院 糖尿病センター

岩瀬 正典

琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学

前田 士郎

SY6-1

2型糖尿病および糖尿病合併症のゲノム研究の成果と疾患予防への応用

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

○今村美菜子^{1,2}、松波 雅俊¹、前田 士郎^{1,2}

2型糖尿病の成因には生活習慣などの環境要因とともに遺伝的要因が関与している。ゲノム解析技術の進歩とヒトゲノム情報データベースの整備によりヒトゲノム全域を対象とした網羅的な疾患感受性ゲノム領域の探索法であるゲノムワイド関連解析 (GWAS) が可能となり、2型糖尿病の遺伝的要因の解明は急速に進んだ。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。GWAS で同定された疾患感受性マーカー SNPs (一塩基多型) を活用したリスクスコア構築が試みられてきたが (Imamura M *et al J Clin Endo Metab*, 2013)、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 ほど大規模ではないことから、日本人に適用するための PRS を如何に構築するかが課題となっている。

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・進展にも遺伝的要因が関与すると考えられている。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が、糖尿病合併症の遺伝的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的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。

【略歴】

1995 年 九州大学医学部卒業

1995 年 九州大学病態制御内科学 (第三内科) 入局

2002 年 九州大学大学院医学研究院 (病態制御内科学) 修了、医学博士

2003 年 米国 Baylor College of Medicine 博士研究員

2010 年 理化学研究所ゲノム医科学研究センター 研究員

2014 年 理化学研究所統合生命医科学研究センター腎代謝内分泌疾患研究チーム 副チームリーダー

2015 年 琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座 准教授 現在に至る