

Basic & Clinical TOPICS

基礎
1

2型糖尿病の遺伝的構成

The genetic architecture of type 2 diabetes.
Fuchsberger C, et al. Nature. 2016; 536: 41-7.

琉球大学大学院医学研究科先進ゲノム検査医学講座 教授
琉球大学医学部附属病院検査・輸血部部長

前田 士郎

Shiro Maeda

Basic

背景

ゲノムワイド関連解析(GWAS)の導入により、既に80以上の2型糖尿病患感受性ゲノム領域が同定されている。GWASで同定されているバリエーションはアレル頻度が5%以上の比較的効果の弱いものであり、2型糖尿病の遺伝的要因のほんの一部しか説明できないとされている。残りの遺伝的要因については単独効果の強い低アレル頻度バリエーションの関与が考えられているが明らかにはされていない。

本研究では次世代シーケンス技術により欧米人2,657人の全ゲノムシーケンスデータおよび複数の民族集団12,940人の全エクソンシーケンスデータを基に新たな2型糖尿病疾患感受性ゲノム領域の同定を試みている。

結果(図)

1. 全ゲノムシーケンスデータ解析

著者らは2,657人(2型糖尿病1,326人, 対照1,331人)の全ゲノムシーケンスデータ(平均読み取り数 \sim 5 [low-coverage]), 全エクソンシーケンスデータ(平均読み取り数 \sim 82 [deep-coverage]) およびSNPアレイデータを統合し、 \sim 2,500万SNVs, \sim 150万挿入欠失, \sim 8,880の構造バリエーションの解析を行っている。そ

の結果、ゲノムワイド水準の関連を示す4領域が同定された($p < 5 \times 10^{-8}$)。その内3領域は既報の領域であり、新規はEML4領域のcommon variant(アレル頻度34.8%)であった。低アレル頻度のバリエーション解析には検出力が不十分と考えられたため、ゲノムワイドSNPアレイデータのある欧米人44,414人(2型糖尿病11,645人, 対照32,769人)を用いて全ゲノムシーケンスデータを基に遺伝型予測(imputation)を行い、すべての結果をメタ解析で統合した。その結果、14領域がゲノムワイド水準の関連を示し、そのうちCENPW領域のcommon variant(rs11759026, アレル頻度23.2%)が新規の領域として同定され、この関連は独立した欧米人集団でも再現された。しかしながら、前述のEML4領域はこの解析では再現されなかった。

2. 複数民族集団での全エクソンシーケンスデータ解析

前述の欧米人2,657人に加え約1万人の複数民族集団の全エクソンシーケンスデータをメタ解析で統合し(2型糖尿病6,504人, 対照6,436人), \sim 289万SNVs および \sim 11万挿入欠失の解析を行った。その結果ゲノムワイド水準の関連を認めたのはPAX4内のcommon variant(rs2233580, Arg192His)のみであった。このバリエーションは東アジア人のみに認められ、別の東アジア人集団でも再現された。PAX4領域は既報の領域であるが以前のGWASで同定されたバリエーションとは独立のも