

基礎 2

日本人集団における2型糖尿病の危険性を高める 新たなる28遺伝子領域の同定

Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population.

Suzuki K, et al. Nat Genet. 2019; 51: 379-86.

論文紹介・解説

大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学 助教

鈴木 顕

Ken Suzuki

はじめに

本稿では近年我々が日本人集団において実施した、2型糖尿病の大規模ゲノムワイド関連解析¹⁾により得られた知見を解説する。

2型糖尿病は、慢性的な高血糖状態の持続によって心筋梗塞・腎不全・がんなど、多数の疾患を合併する重大な疾患である。今日までゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study; GWAS) により、多くの2型糖尿病感受性領域が報告されているが、これらは主に欧米人集団の研究で同定されたものである。しかし、ウエスト周囲長や体格指数 (body mass index; BMI) が同じ場合であっても、日本人は欧米人よりも2型糖尿病発症リスクが高い。この違いは、2つの民族集団における2型糖尿病の病因が異なる可能性を示唆している。本研究では日本人集団の4つの2型糖尿病GWASのメタアナリシス(2型糖尿病36,614例および対照群155,150例)を実施した(検体はバイオバンク・ジャパン, 東北メディカル・メガバンク機構, いわて東北メディカル・メガバンク機構, 多目的コホート研究, 日本多施設共同コホート研究より提供された)。その結果, 88の遺伝子領域がゲノムワイド有意水準 ($p < 5 \times 10^{-8}$) を超えて2型糖尿病と関連し, うち28領域は新規領域であった。さらに, 段階的条件付き分析を行ったところ, 27個のシグナルを追加で検出し, シグナルの総数は115となった。以下, 結果について概説する。

結果

1. ミスセンスバリエーションの同定

各シグナルにおける原因遺伝子について知見を得るため, 同定した115の2型糖尿病シグナルとオーバーラップするミスセンスバリエーションを探索した。28のミスセンスバリエーションを同定し, このうち15のミスセンスバリエーションは2型糖尿病との関連が未報告であった。この中にはインスリン分泌に関連し, インクレチン関連薬の標的分子であるGLP-1受容体 (*GLP1R*) のR131Qバリエーションが含まれていた。このバリエーションは日本人集団ではマイナーアレル頻度が高かったが, 欧米人集団ではマイナーアレル頻度が極めて低かった。2型糖尿病のリスクを下げる*GLP1R* R131Qバリエーションは, GLP-1誘導性インスリン分泌を2倍以上にすることが知られており, 薬剤反応性マーカーとして個別化医療に応用できる可能性がある。また, 日本人集団は欧米人集団に比べてインクレチン関連薬の有効性が高いことが知られており, そのメカニズムの解明につながる可能性がある。

2. パスウェイ解析によって得られた分子生物学的知見

2型糖尿病発症の分子生物学的な知見を得るため, 日本人集団と欧米人集団の2型糖尿病GWASを用いて民族横断的パスウェイ解析を実施した(表1)。1,077のパスウェイのうち, 日本人集団と欧米人集団において2型糖尿病と有意に関連したパスウェイの数は, それぞれ17と13であった。特に, 若年成人発症型糖尿病 (maturity onset diabetes of the young; MODY) のパスウェイ