

演題名: 2型糖尿病のゲノム医療実現

演者名: 鈴木 顕

要旨

2型糖尿病は極めて異質性の高い疾患であり、その発症機序や合併症リスクの決定因子は未だ完全には解明されていない。本研究では、250万人のゲノム解析から得られた1,289個の遺伝的バリエーションを、機械学習を用いて8つの生理学的サブタイプへと分類した。さらに、1細胞解析により関連臓器を同定し、サブタイプごとの合併症リスクをポリジェニック・スコアで評価した。本成果は、遺伝情報に基づく個別化医療(プレジジョン・メディシン)の実現に向けた重要な礎となる。

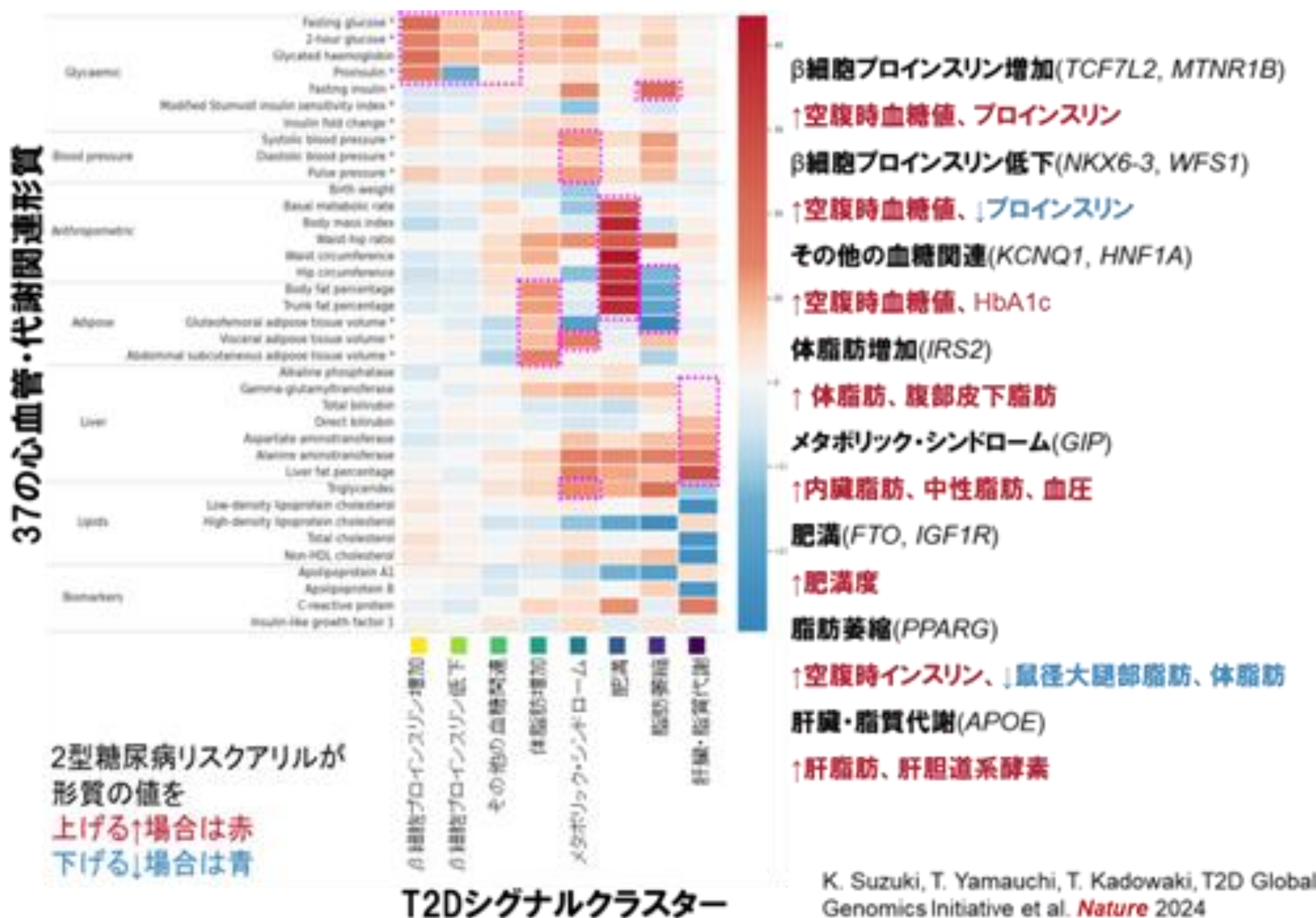


図1 機械学習による2型糖尿病の遺伝的リスクバリエーションのサブタイプ分類

本研究では、糖尿病に関連する膨大なSNPを、その生理学的影響に基づき分類した。具体的には、肥満、インスリン分泌能、インスリン抵抗性、脂質代謝といった形質への影響度からSNPをクラスタリングし、8つの生理学的サブタイプを定義した。これにより、「糖尿病への罹患性」が、β細胞の脆弱性に起因するのか、あるいは脂肪蓄積の異常によるものなのかを、遺伝情報から峻別することが可能となった。

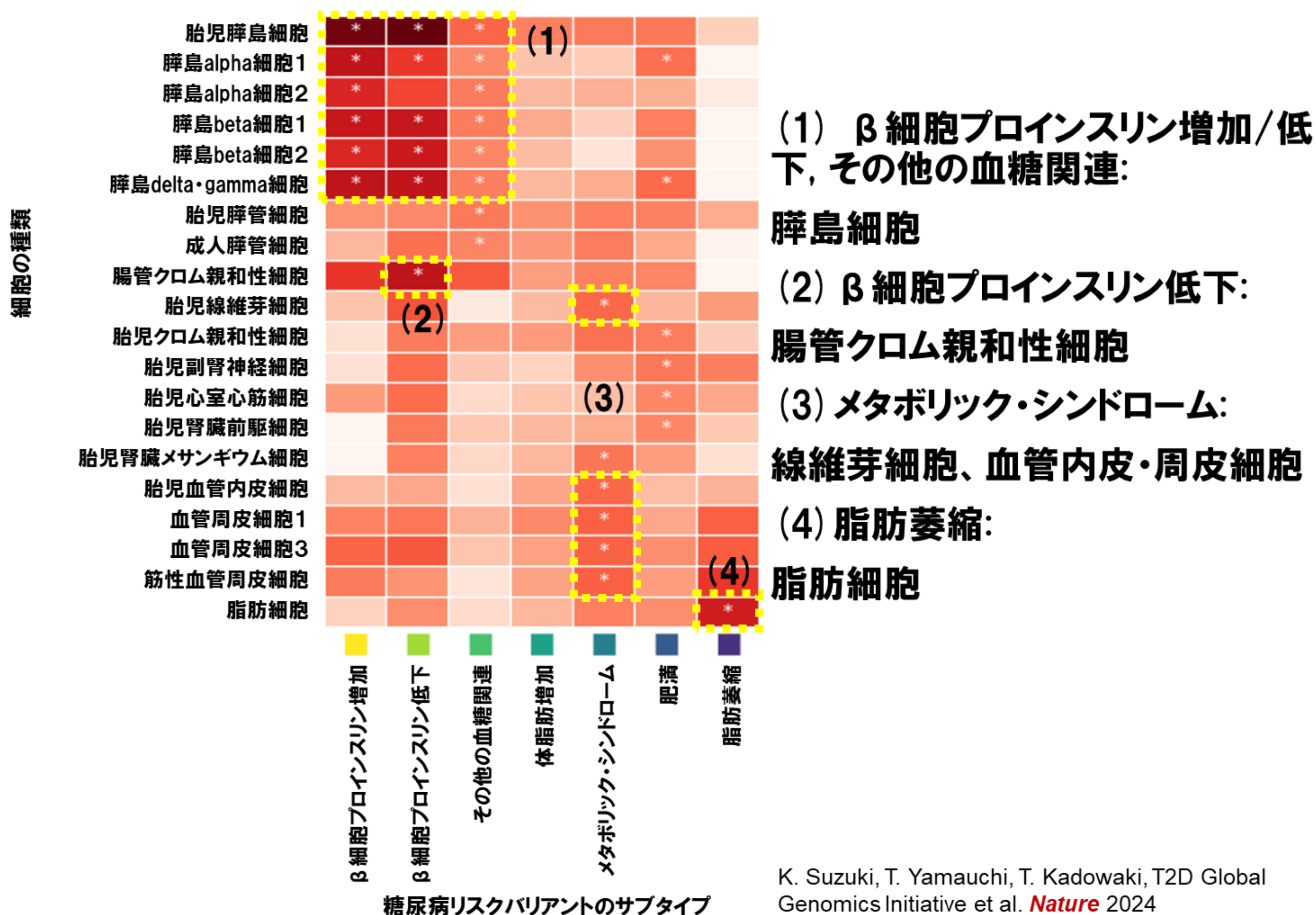


図2 1細胞ATAC-seq解析による遺伝的バリエーションの特徴づけ

ゲノム解析の知見を細胞レベルの病態理解へ繋げるため、最新の1細胞ATAC-seq解析を実施した。本技術は、個々の細胞におけるオープンクロマチン領域(遺伝子発現の制御部位)を網羅的に特定するものである。2. サブタイプ別の細胞特異的な集積解析の結果、同定した8つの生理学的サブタイプが、特定の細胞種に高度に集積していることが判明した。

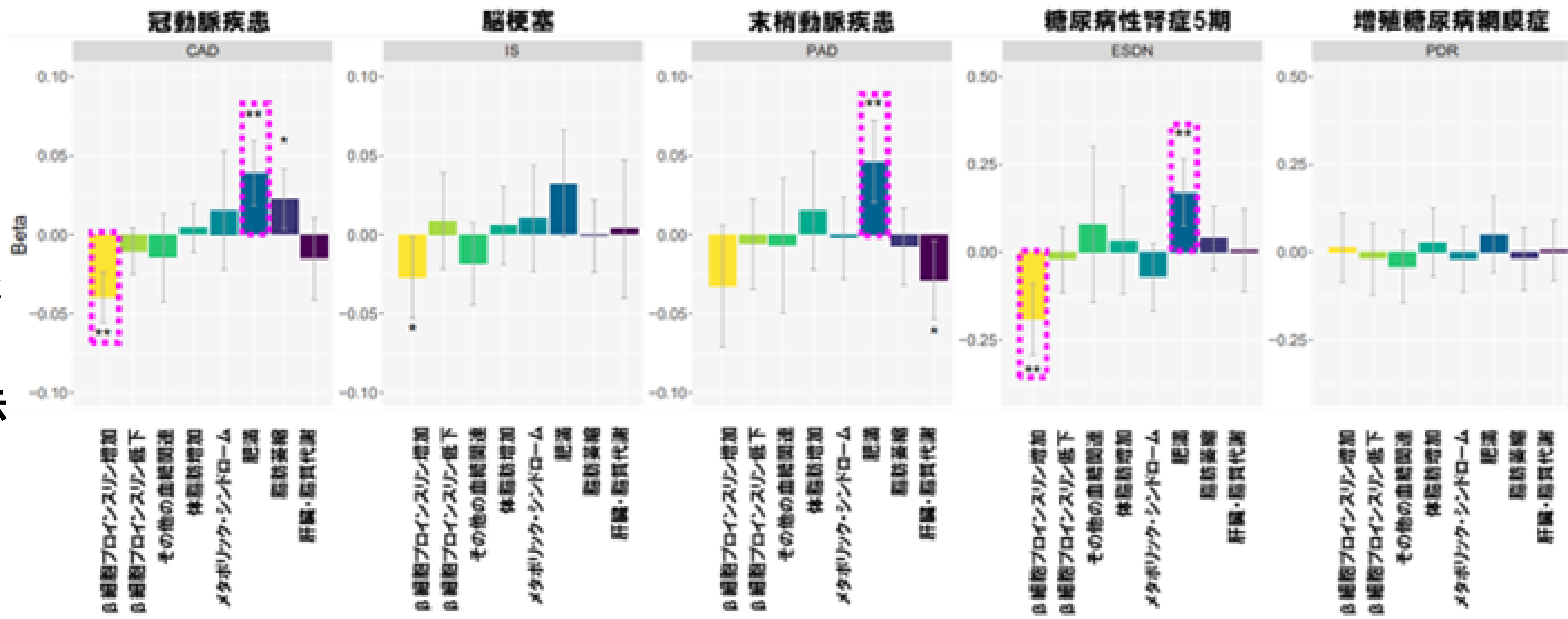


図3 サブタイプPRSと2型糖尿病の合併症リスクの関連

本研究で定義した8つのサブタイプPRS(ポリジェニック・リスク・スコア)を用いることで、合併症リスクの個別評価が進化した。解析の結果、以下の2つの異なる発症パターンが明らかとなった。特定のサブタイプが直結する疾患 冠動脈疾患や腎症のリスクは、全般的な遺伝リスク以上に、「肥満」や「脂肪萎縮」といった特定の生理学的サブタイプPRSと極めて強い相関を示した。全般的な高血糖状態に依存する疾患 対照的に、増殖糖尿病網膜症のリスクは特定のサブタイプには依存せず、全般的な遺伝リスクそのものと最も強く相関していた。

結語

- ・**世界最大の2型糖尿病の遺伝研究を行い、250万人分のデータを解析し、2型糖尿病のリスクに関わる1,289個の遺伝的な要因を特定した。**機械学習を使って、肥満やインスリン分泌に与える影響に基づき、これらの遺伝的要因を8つのサブタイプに分類した。
- ・**肥満に関わる遺伝的要因は、重い腎臓病や、心臓病などの糖尿病の合併症のリスクを高めるが、インスリンの分泌を下げる遺伝的要因は、合併症のリスクを高めないことが分かった。**
- ・サブタイプPRS、BMI層別化PRS、パスイエイPRSなど、本事業で開発した手法を活用し、2型糖尿病患者さん一人ひとりの合併症のリスクに合わせた治療を行う「個別化医療」の実現につながると期待される。