

2

特集 糖尿病診療：求められる一次予防・二次予防の近未来図

これからの糖尿病 一次予防・二次予防に おいてPMI (Precision Medicine Initiative) が 果たす役割と近未来展望

前田士郎^{1, 2)}1) 琉球大学大学院 医学研究科 先進ゲノム検査医学講座
2) 琉球大学医学部附属病院 検査・輸血部

ゲノムワイド関連(相関)解析の導入により疾患感受性遺伝子研究は飛躍的に発展し、2型糖尿病では90以上の疾患感受性ゲノム領域が同定されている。この情報を利用した個別化予防の試みもなされているが、現時点での情報は十分とはいえない。全エクソンシーケンスあるいは全ゲノムシーケンスによるアプローチが行われはじめているが解析規模が不十分であり成功しているとは言い難いのが現状である。一方、米国で展開されているPrecision Medicine Initiative (PMI) 構想は、100万人以上の全ゲノムシーケンスおよび遺伝環境相互作用解析を戦略的に行う取り組みである。対象はがんと希少疾患であるが生活習慣病の有益な情報も得られると期待されている。我が国においても同様の取り組みが、糖尿病などの効率的な一次予防、二次予防のためには必須と考えられる。

はじめに

今世紀初頭のヒトゲノムプロジェクトの完了を契機に、ヒトゲノム解析研究は飛躍的な進歩を遂げてきた。全ゲノム領域を網羅したゲノムワイド関連(相関)解析 (genome-

wide association study ; GWAS) が導入された後、多くの疾患の発症あるいはさまざまな薬剤の反応性、副作用に関与するゲノム情報が得られている。2型糖尿病に関しては、すでに90カ所を超える関連ゲノム領域が同定されており¹⁾、ゲノム情報を用いた発症リスク診断の試みもなされている。現時点では精度の面で問題があるが、情報がさらに蓄積されれば、個人に最適の予防法、治療法を

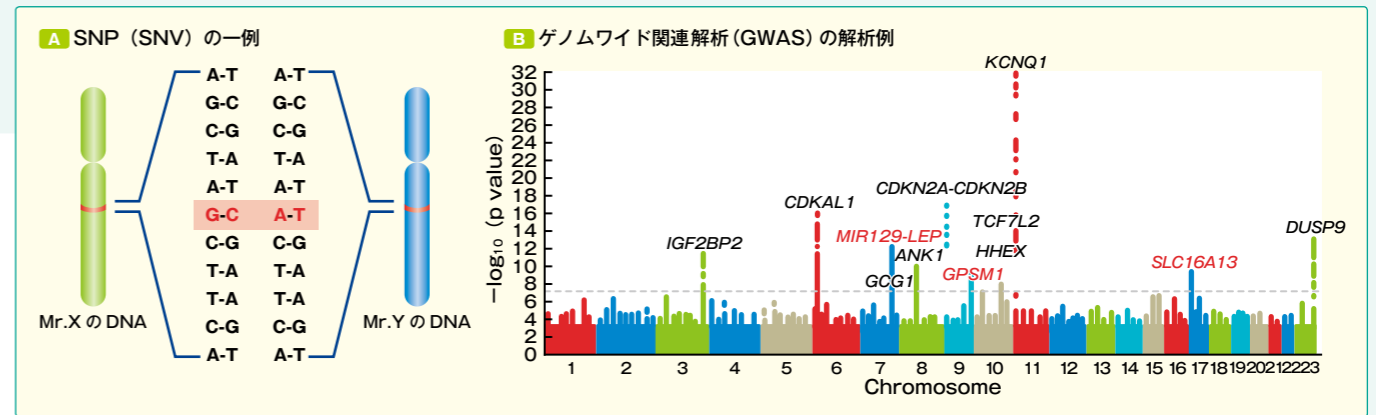


図1 SNP (SNV) とGWAS (文献20)

A: ヒトゲノム上に存在する1塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism (variation) ; SNP (SNV)). 一般人口において1%以上の頻度のcommon SNPは全ゲノム上に1000万カ所以上存在する。
B: GWASとは疾患に罹患している集団と対照集団との間でゲノム上の数十万~数百万SNPsの遺伝型頻度の違いを検定し、疾患の原因となる遺伝領域探索を全ゲノム領域について行う方法である。この図は日本人2万6805人(2型糖尿病5976人 対 対照2万0829人)について620万9637 SNPsを解析した結果を示している。横軸は染色体上の位置、縦軸は関連解析のp値の常用対数の絶対値。Manhattan plotと呼ばれており、上方に行くほど関連の強いSNPである。点線がゲノムワイド水準(5×10^{-8})でこれより上方にあるSNPsが有意と判定される。

講じるいわゆる個別化医療(personalized medicine)、個別化予防(personalized prevention)が可能になると期待される。Precision Medicine Initiative (PMI) 構想(<https://www.nih.gov/precision-medicine-initiative-cohort-program>)は2015年1月にオバマ大統領により提唱されたものであり、100万人の全ゲノム解析と遺伝-環境因子相互作用解析などにより、個別化医療よりもさらに合理的に効率のよい医療を目指すものである。コンセプトにはさほど差がないように感じられるが、個別化医療(personalized medicine)という言葉はPrecision Medicine(正確な医療)に、すっかり取って代わられたようである。本稿では、2型糖尿病のゲノム解析研究の進歩と、その一次予防(糖尿病発症予防)、二次予防(合併症予防など)に果たす役割について、最新の知見を踏まえ概説する。

2型糖尿病のゲノム研究の現状

ヒトゲノムプロジェクトが完了し、30億塩基対に及ぶヒトゲノム配列のほぼ全容が明らかにされたのは2003年のこ

とであった。その後ポストシーケンスプロジェクトとして疾患関連遺伝子研究が注目され、GWASの導入により、疾患関連遺伝子研究に大きなブレイクスルーがもたらされた。

30億塩基対に及ぶヒトゲノムの配列のうち0.3%程度に個人間で異なる箇所(パリエーション)が存在している。このうち最もポピュラーであるのが1塩基多型[Single Nucleotide Polymorphism (Variation) ; SNP (SNV)]で、一般人口において1%以上の頻度のcommon SNPは全ゲノム上に1000万カ所以上存在する。GWASとは疾患に罹患している集団と対照集団との間でゲノム上の数十万~数百万SNPsのアレル頻度の違いを検定し、疾患の原因となるゲノム領域探索を全ゲノム領域について行う方法である(図1)。

欧米人における2型糖尿病疾患感受性遺伝子研究

欧米人2型糖尿病GWAS

2007年、欧米の複数のグループにより2型糖尿病GWASの結果が一斉に報告され²⁻⁶⁾、前年に同定されていたTCF7L2領域⁷⁾に加えSLC30A8、IGF2BP2、