

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	石田 典之
主 論 文 題 名 :				
ゲノム情報を用いた BMI と 2 型糖尿病の因果関係および遺伝的リスクの評価				
(内容の要旨)				
【第 1 章 緒言】				
肥満割合の増加に伴い、2 型糖尿病をはじめとする代謝疾患の有病割合が世界的に高まっており、公衆衛生上の深刻な問題となっている。2 型糖尿病の治療は著しい進歩を遂げているが、寛解率は依然として低く、現在においても疾病予防は重要な課題である。これまでの研究により、肥満や BMI の増加が 2 型糖尿病の発症とインスリン抵抗性に対する重要なリスク因子であることが報告されている。しかし、アジア人は欧米人と比較して、肥満の程度が低くても 2 型糖尿病を発症しやすいことが指摘されており、人種特異的な発症メカニズムの存在が示唆されている。肥満が 2 型糖尿病やインスリン抵抗性に与える影響については十分に理解されておらず、特にアジア人においては議論の余地がある。近年、ゲノム情報を利用した研究が進展し、因果関係の解明や個別化医療への応用が加速しているが、アジア人を対象とした研究は依然として少数である。本研究では、日本人を対象としたゲノムコホート研究のデータを用い、BMI と 2 型糖尿病について、因果関係および遺伝的リスクの両面から包括的に評価することにより、個別化医療と疾病予防の推進を目指す。				
【第 2 章 BMI とインスリン抵抗性の因果関係:線形および非線形メンデルランダム化解析 (研究 1)】				
BMI に関連する遺伝子変異から算出された遺伝子リスクスコア (GRS) を操作変数とした線形メンデルランダム化 (MR) 解析を実施し、BMI とインスリン抵抗性の因果関係の評価、およびサブグループ解析による効果の異質性の検証を行った。さらに、非線形 MR 解析による両形質間の非線形関係の探索を実施した。本研究により、日本人においても BMI の増加とインスリン抵抗性の間に因果関係があることが示された。また、複数の因子による相互作用が確認された。非線形 MR 解析では、両形質間に J 字型の関連が存在することが示唆され、BMI が低い場合でもインスリン抵抗性が増大する可能性が示された。				

【第3章 BMIと2型糖尿病の因果関係:線形および非線形メンデルランダム化解析(研究2)】

BMIと2型糖尿病の因果関係を線形MR解析により検証し、肥満の程度が低い日本人においてもBMIの増加が2型糖尿病の発症リスクを高めることを示した。非線形MR解析では、明らかな非線形関係は検出されず、サンプルサイズを増やしての再検証が今後の課題として挙げられた。また、両形質間で共有する変異を調べた結果、同定された多数の変異が負の相関を示すことが明らかになった。これにより、BMIに対する遺伝的リスクと2型糖尿病の発症リスクの直接的な関連についても評価する必要性が示された。

【第4章 BMIに対する遺伝的リスクと2型糖尿病の関連(研究3)】

多遺伝子リスクスコア(PRS)を用いて、BMIに対する遺伝的リスクと2型糖尿病の発症リスクの関連を評価した。また、観測されたBMIと遺伝的に予測されるBMIの差が、2型糖尿病の発症リスクに与える影響についても評価した。その結果、BMIに対する遺伝的リスクの増加に伴い、BMIは増加したものの、2型糖尿病の発症リスクに明確な差は認められなかった。これにより、日本人においてはBMIが低値であっても遺伝的背景により2型糖尿病の発症リスクが高まる可能性が示唆された。また、観測されたBMIが遺伝的に予測されるBMIを顕著に上回る場合に、2型糖尿病の発症リスクが高まることが明らかになった。特に女性では、観測されたBMIが遺伝的に予測されるBMIを顕著に下回る場合でも、2型糖尿病の発症リスクが上昇し、性差が認められた。これらの結果により、遺伝的背景を考慮した個別のリスク評価が、2型糖尿病の予防において重要な役割を果たす可能性が示唆された。

【第5章 結言】

本研究により、日本人においてもBMIの増加が2型糖尿病の発症とインスリン抵抗性に関連していることが明らかになった。しかし、BMIが低値であってもインスリン抵抗性が増大し、さらに遺伝的背景によって2型糖尿病の発症リスクが高まる可能性が示された。これらの結果は、従来のBMI分類では発症リスクを正確に評価できない可能性があり、遺伝的背景を考慮した個別のリスク評価が重要であることを示唆している。今後はPRSなどのゲノム情報を活用した、より効果的な予防戦略の策定が期待される。一方、ゲノム情報を活用した予防戦略には、金銭的・倫理的な観点から多くの解決すべき問題が残されている。また、アジア人を対象としたゲノム研究は依然として不足しており、ゲノムデータの蓄積と解析の強化が今後の重要な課題である。このような課題があるものの、ゲノム情報に基づくこれらの知見は、疾病予防における新たなアプローチを示唆しており、2型糖尿病にとどまらず、他の多因子疾患への応用が期待される。