

BMI 層別化が 2 型糖尿病のポリジェニック予測を向上することを示したバイオバンク

横断的解析研究

Nature Genetics 56, 1100–1109 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41588-024-01782-y>

Takafumi Ojima, Shinichi Namba, Ken Suzuki, Kenichi Yamamoto, Kyuto Sonehara, Akira Narita, the Tohoku Medical Megabank Project Study Group, the Biobank Japan Project, Yoichiro Kamatani, Gen Tamiya, Masayuki Yamamoto, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki, Yukinori Okada

2 型糖尿病に関連する多数の遺伝的多型を積算した polygenic risk score (PRS) は個別化医療の有効な手段として注目されています。しかし、2 型糖尿病は体格指数 (BMI) の分布が異なる不均一なサブタイプで構成され、PRS 予測の悪化要因となっています。本研究では対象集団の BMI 層別化によるサブタイプ分離を通じた予測最適化と集団統合的 PRS 構築手法による予測向上を目指しました。

まず、本研究グループは、対象集団を BMI が高い群/低い群といったように層別化することで、2 型糖尿病患者のサブタイプを疑似的に分け、PRS 予測がどのように変わるのかを調べました。バイオバンク・ジャパン (BBJ) および英国の UK バイオバンク (UKBB) の参加者である 2 型糖尿病患者 55,284 人と非糖尿病群 140,484 人で構成されるゲノムデータセットで BMI 層別化による影響を評価しました。その結果、糖尿病の発症しやすさを反映する PRS の予測精度は、BMI 低値群で高精度であることを発

見しました。また、予測対象集団の **BMI** 層別化は予測精度を高める一方で、学習データではサンプル数の多さが予測精度を高めるという性質も明らかになりました。**PRS** は遺伝率との関わりが深いため、**BMI** が高い群/低い群それぞれで遺伝率を算出したところ、**BMI** が低い群において遺伝率が高く、これが **PRS** 予測にも影響していることが分かりました。どのような生物学的メカニズムで **BMI** 低値群における糖尿病の遺伝的予測精度が高いのかを調べたところ、膵臓からのインスリン分泌不全に関わる遺伝子群が影響していることが分かりました。さらに、**BMI** が低い糖尿病患者では神経障害と網膜症の合併率が高く、適切な治療薬選択による合併症予防の重要性が示唆されました。これらの結果は重症インスリン欠乏型糖尿病(**severe insulin-deficient diabetes ; SIDD**)という糖尿病サブタイプの特徴と類似しており、**BMI** 低値群に遺伝性の高い **SIDD** 患者が集中したことが遺伝的リスク予測を向上した一因と考えられます。

次に、**BMI** 高値群/低値群といった層別化に加えて、集団間の遺伝的な違いを調整できる機械学習手法 (**PRS-CSx**) を組み合わせることで日本人集団における予測精度の向上を目指しました。その結果、「**BMI** 層別化による予測精度向上」と「**PRS-CSx** による予測精度向上」の双方が相乗的に予測精度を高め、同一集団内の **BMI** 非層別化予測と比較して **BBJ** では **37.4%** の予測精度向上を達成しました。この結果は、**BBJ** と

UKBB の学習データ統合による人数増加が予測を向上したことを示しており、今後の

ゲノム医療の発展にはゲノムコホートの参加人数の拡大が重要であると考えられます。

最後に、東北メディカル・メガバンク計画と BBJ 2 次コホートの 2 型糖尿病患者

17,236 人と対照群 41,860 人を対象とした再現性検証においても、BMI25 以下の集団

では遺伝的予測精度が高い傾向が確認されました。これらの結果は、PRS 予測のよう

に多くのゲノム情報が必要な解析において、BBJ2 次コホートのように既存コホートを

拡張することや、東北メディカル・メガバンク計画と BBJ のような国内の複数コホー

トが車の両輪のように協調しながら研究を前進させることの重要性を示しています。

本研究の成果は、将来的に、日本の糖尿病・合併症予防に関する個別化医療、個別

化予防の質を高めることに貢献すると期待されます。

