

研究領域3

糖尿病リスク遺伝子が日本人の糖尿病発症に与える影響

The combined effect of Type 2 diabetes mellitus susceptibility genes is an important risk factor for this disease

公子 Kimiko KOBAYASHI 生活健康科学研究科食品栄養科学専攻人類遺伝学研究室 准教授 Associate Professor, Laboratory of Human Genetics, Division of Food and Nutritional Sciences, Graduate School of Nutritional and Environmental Sciences, University of Shizuoka



Profile

2007年 静岡県立大学食品栄養科学部 准教授 2003年 静岡県立大学食品栄養科学部 助教授

2002年 筑波大学基礎医学系 助教授 1989年 筑波大学基礎医学系 講師 1989年 筑波大学大学院医学研究科修了 1985年 筑波大学大学院医科学研究科修了

Associate Professor, School of Food and Nutrirional Sciences, University of Shizuoka 2002 Assistant Professor, Institute of Basic Medical

Sciences, University of Tsukuba Research Associate, Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba 1989

Graduate from Graduate School of Medical Sciences, University of Tsukuba, PhD., University of Tsukuba

Contact

T E L 054-264-5220 +81-54-264-5220

e-mail kobayasi@u-shizuoka-ken.ac.jp URL http://sfns.u-shizuoka-ken.

ac.ip/cellphys/index.html

序論

糖尿病の発症には食生活や運動習慣などの生活習慣とともに遺 伝要因も関与している。最近のゲノム科学と遺伝子分析技術の進 歩により、全ゲノムを対象に糖尿病のリスク遺伝子を網羅的に探索 することが可能となった。その結果、TCF7L2、KCNI11、IGF2BP2 など約40種類の遺伝子が糖尿病のリスク遺伝子として同定された。 一方、肥満が糖尿病発症の重要なリスク因子であることはよく知られ ているが、日本人には、肥満の認められない糖尿病患者も多い。そこ で、本研究では糖尿病リスク遺伝子と肥満の組み合わせが日本人 の糖尿病発症に与える影響を分析した。

成果

医師により糖尿病と診断された男性333名と糖代謝能正常の男 性417名を被験者として、欧米人を対象とした複数の全ゲノム関連 解析により、糖尿病リスク遺伝子であることが確認された14種類の 遺伝子と日本人を対象とした全ゲノム関連解析により検出された3種 類の遺伝子、合計17種類の糖尿病リスク遺伝子を分析した。その 結果、SLC30A8、CDKN2A/B、CDC123、KCNQ1の4種類の遺伝 子が、効果はそれほど大きくはないが、本研究の被験者集団におい ても糖尿病の独立したリスク因子となっていることがわかった (P<0.05)。次に、分析した17種類の遺伝子の複合効果を調べるた めに、被験者が保有するリスクアレル数を数えたところ、糖尿病患者 では、多くのリスクアレルを保有する人がコントロール群に比べて多い ことがわかった(図1)。また、被験者をリスクアレル保有数別に4つの グループに分けて分析すると、リスクアレルの保有数が増えるにした がって糖尿病発症のOdd比が上昇することがわかった(P<0.0001 for trend)。さらに被験者を肥満の有無で2群に分けて、同様の解 析をおこなったところ、リスクアレル保有数の増加とOdd比上昇の関 係は肥満のない群でのみみられ(P<0.0001 for trend)、肥満群に おいてはリスクアレル保有数の増加は糖尿病発症のリスク因子とは なっていないことがわかった(P=0.88 for trend)(図2)。

次に、肥満が糖尿病の発症に与える影響を調べたところ、多くのリ スクアレルを保有する群(Q3, Q4 ≥17)においては、肥満は糖尿病 発症のリスク因子とはなっていないことがわかった(図3)。すなわち 肥満のある人とない人には、糖尿病の発症に対して異なる遺伝的 基盤があることが示唆された。

展望

全ゲノム関連解析により同定された糖尿病リスク遺伝子は、単独 での影響はそれほど大きくはないが、それらが積み重なることで糖尿 病発症のリスク因子となることがわかった。肥満は糖尿病の重要なリ スク因子であるが、日本人の糖尿病患者には肥満でない人も多い。 肥満がなくても、糖尿病リスク遺伝子を多く保有する個体において は、糖尿病発症の危険率が高くなる。今後はこのような遺伝子型の 違いが、糖尿病の予防や治療効果にどのような影響を与えるのかに ついても分析し、個人に対応したテーラーメイドの糖尿病の予防なら びに治療法を開発していく必要がある。

Introduction

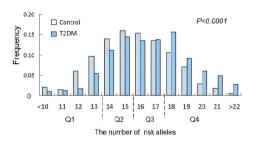
Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a complex endocrine and metabolic disorder. Recently, several genome-wide association studies (GWAS) have identified many novel susceptibility genes for T2DM. In addition, clinical and epidemiological studies have indicated that obesity is a major risk factor for T2DM; however, many obese people do not develop T2DM, while many non-obese people do. We aimed to assess the combined effects of these susceptibility genes and obesity/overweight for development of T2DM in the lapanese.

Results

We analyzed the relationships between the genotypes of 17 susceptibility loci identified by GWAS and T2DM in a lapanese population-based case-control study. Our findings indicate that the effect of each risk allele is relatively small, but that the cumulative number of risk alleles is important in the development of T2DM (P < 0.0001) (Fig. 1). We also examined the combined effect of the cumulative number of risk alleles of T2DM and obesity/overweight on the development of T2DM. We observed a significant association between increased number of risk alleles and increased risk of T2DM only in the non-obese group (P < 0.0001 for trend), and not in the obese/overweight group (P = 0.88 for trend) (Fig. 2). In addition, we analyzed the association between obesity/overweight and T2DM according to quartiles of the risk allele numbers. Obesity/overweight was the most important risk factor for T2DM in our Japanese subjects (P < 0.0001); however, for the subjects in Q3 and Q4 (≥17 risk allele), obesity/overweight was not a significant risk factor for T2DM (P > 0.05) (Fig. 3).

Perspectives

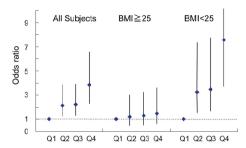
Most T2DM patients in Japan are characterized by a low BMI. Counting the number of risk alleles might improve identification of high-risk subjects in Japanese people. Further prospective studies are required to translate such knowledge about genetic risk factors into clinical practice and prediction and prevention of T2DM in the general population.





糖尿病患者群のリスクアレル保有数の分布はコントロール群に比べて、保有数の多い方 にシフトしていた。

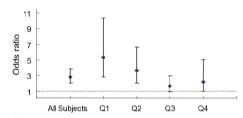
Distribution of the cumulative number of risk alleles of the 17 T2DM susceptibility



リスクアレル保有数が糖尿病発症に与える影響

リスクアレル保有数の増加と糖尿病発症Odd比上昇の関係は、肥満のない群でのみ見ら ntc.

Interaction between the number of risk alleles and obesity in T2DM.



リスクアレル保有数別にみた肥満が糖尿病発症に与える影響

多くのリスクアレルを保有する群(Q3、Q4)では、肥満は糖尿病発症のリスク因子ではな

Effect of obesity on T2DM according to quartiles of risk allele numbers.

■ 代表的な発表論文と研究業績 / Major Publications and Achievements

- I. Yamakawa-Kobayashi K, Natsume M, Aoki S, Nakano S, Inamori T, Kasezawa N, Goda T: The combined effect of the T2DM susceptibility genes is an important risk factor for T2DM in non-obese Japanese: a population based case-control study. BMC Medical Genetics (in press)
- 2. Ohhara Y, Kayashima Y, Hayashi Y, Kobayashi S, Yamakawa-Kobayashi K: Expression of β-adrenergic-like octopamine receptors during Drosophila development, Zoological Science, 29,83-89 (2012)
- 3. Tsuboi H, Sakakibara H, Yamakawa-Kobayashi K, Tatsumi A, Inamori T, Hamamoto R, Suzuki A, Shimoi K: Val I 483lle polymorphism in the fatty acid synthase gene was associated with depressive symptoms under the influence of psychological stress. J. Affect Disord, 134, 448-452 (2011)
- 4. Hiroi M, Nagahara Y, Miyauchi R, Misaki Y, Goda T, Kasezawa N, Sasaki S, Yamakawa-Kobayashi K: The combination of genetic variations in the PRDX3 gene and dietary fat intake contribute to obesity risk. Obesity, 19:882-877 (2011)
- 5. Osada K, Miyauchi R, Goda T, Kasezawa N, Horiike H, Iida M, Sasaki S, Yamakawa-Kobayashi K: Variations in the WNK I gene modulates the effect of dietary intake of sodium and potassium on blood pressure determination. J. Hum Genet, 54,474-478 (2009)

37

36