

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870208

研究課題名(和文) 遺伝子情報(一塩基多型)と既知危険因子を統合した新しい糖尿病発症予測モデルの構築

研究課題名(英文) Development of new risk model for predicting type 2 diabetes mellitus combining genetic profiles (single nucleotide polymorphisms) and classical diabetes risk factors

研究代表者

児玉 暁 (Kodama, Satoru)

新潟大学・医歯学総合研究科・助教

研究者番号：50638781

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ゲノムワイド研究に基づく遺伝的2型糖尿病スクリーニング能に関するメタ解析により、以下の定量的エビデンスを確立し、遺伝子のみによる糖尿病予測はほぼ不可能であると結論づけた。(1) 危険遺伝子(RA)保有数の増加度と糖尿病リスクとの量反応曲線により、RAの保有数が上昇することに、糖尿病リスクの上昇カーブが緩やかになることが判明した。(2) RA保有数に基づく糖尿病リスクスコアの診断能は「ほとんど役立たない」に相当する陽性尤度比(1.32)、陰性尤度比(0.76)であった。(3) 1 RAあたりの糖尿病オッズは、わずか体重2 kg分の肥満度の増加分よる糖尿病危険度に相当する、1.10であった。

研究成果の概要(英文)：Our meta-analyses which aimed to assess the ability of genetic testing for type 2 diabetes mellitus succeeded in establishing the following quantitative evidence. In conclusion, using only diabetes-susceptible genes would be almost impossible to detect individuals at high risk of diabetes. (1) The dose-response curve between cumulative risk alleles (RAs) and risk of diabetes indicated that the increase in the diabetes risk in relation to cumulative RAs was weakened as the number of RAs carried increased. (2) Diagnostic value of genetic testing based on GWAS was considered minimal, which was concluded from pooled positive likelihood ratio and negative likelihood ratio was 1.32 and 0.76, respectively. (3) Pooled OR of incident diabetes for carrying one RA was 1.10, which approximately corresponded to one for the increase in body weight by 2 kg.

研究分野：各種生活習慣病における遺伝要因と環境要因の寄与度

キーワード：ゲノムワイド研究 糖尿病感受性遺伝子 危険遺伝子 メタ解析

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 国家レベルで蔓延する2型糖尿病(以下2型省略)の効率的予防策として、予め糖尿病高危険群を検出し、その対象者に予防のための生活指導を行うという方法が考えられる。

(2) この生活指導対象者の選定の前段階での糖尿病スクリーニングとして、非遺伝要因からなる、さまざまな簡便リスクスコアが開発されている。しかし、その糖尿病高危険群検出能力は十分とはいえない。

(3) 糖尿病発症に家族歴が大きく影響する点を鑑みても、糖尿病発症には遺伝要因が関連し、遺伝要因を考慮した糖尿病スクリーニングが求められている。

(4) ゲノムワイド研究(GWAS)の開発により、全ゲノムレベルで糖尿病感受性遺伝子が発見され、この知見を活用することにより、糖尿病危険群検出能の更なる改善が期待されている。

(5) しかし、GWASで同定された複数の糖尿病感受性遺伝子のうちの危険遺伝子(RA)の保有数として算出される遺伝子リスクスコアが実際の程度の糖尿病リスクがあるのかについての定量的エビデンスは乏しい。そのため、糖尿病高危険群を割り出すことを目的に遺伝子を活用する有効性の評価が現段階では不可能である。

### 2. 研究の目的

GWASの知見を活用した、遺伝的糖尿病発症高危険群のスクリーニングの有効性を判定するため、以下のような目的を設定した。

(1) 糖尿病RA保有数の増加度と糖尿病リスクとの量反応曲線の詳細を明らかにする。

(2) GWASで同定された複数の糖尿病感受性遺伝子を用いた遺伝子テストの糖尿病検出能を明らかにする

(3) RA保有数1個当たりの糖尿病危険度を定量化し、従来の危険因子との量的比較を行い、遺伝要因の糖尿病リスク規模を推定する。

### 3. 研究の方法

GWASで同定された複数の糖尿病感受性遺伝子を用いて、RA保有数で算出される糖尿病リスクスコアと糖尿病罹患・発症の有無を調査した観察研究を網羅的に検索し、メタ解析を行った。上記、研究の目的に対応し、以下の方法で、推定値を算出した。

(1) 各研究において、遺伝子スコアの小さい群と比較したそれ以外の群における、RA保有数の増分(横軸)、糖尿病オッズ(OR)の対数

(縦軸)をプロットし、スプライン曲線を当てはめ、糖尿病RA保有数の増加と糖尿病リスクとの量反応曲線を推定した。

(2) 各研究における、糖尿病検出能(感度+特異度)が最大となる糖尿病リスクスコアにおける感度、特異度をプロットし、Hierarchical summary receiver-operating characteristic (HSROC) 曲線を当てはめ、糖尿病診断・予測精度を確定した。

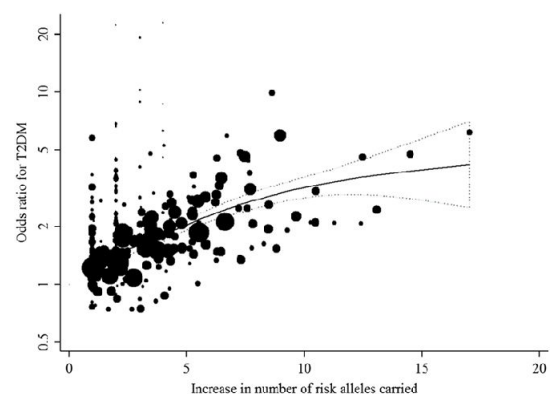
(3) 各研究で報告されている1RA増分あたりの糖尿病ORを変量モデルにて統合し、RA保有数1個当たりの糖尿病危険度を推定した。

### 4. 研究成果

以下の成果により、遺伝子のみによる糖尿病予測は、今後糖尿病感受性遺伝子の更なる同定とそれらの活用を見込んでも、極めて困難であると結論づけた。今後は、糖尿病発症に遺伝要因と環境要因の相互作用(たとえば、ある遺伝背景の保因者がある環境に暴露された場合に糖尿病発症リスクが高まる)の検討が重要と考えられた。

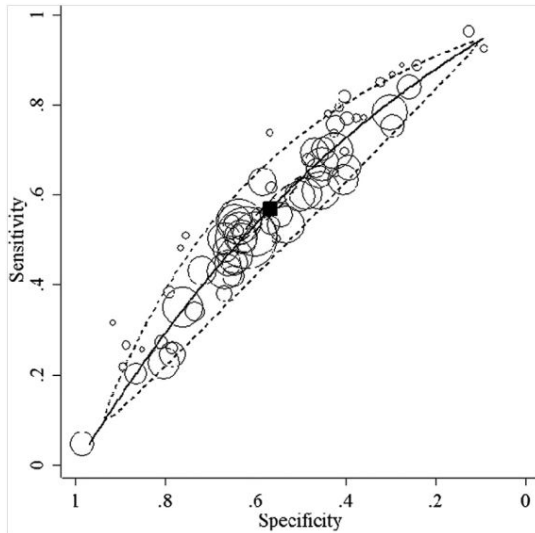
(1) 糖尿病リスクは、RA保有数の多い人でも最も少ない人に比べ、5倍以下にとどまることが明らかになった。また、RAの保有数が増えるごとに、糖尿病リスクの上昇カーブが緩やかになる(最終的には、RA保有数1個あたり1.03倍程度にとどまる)ことが判明した。

図 RA保有数増加と糖尿病(T2DM)オッズの量反応関係



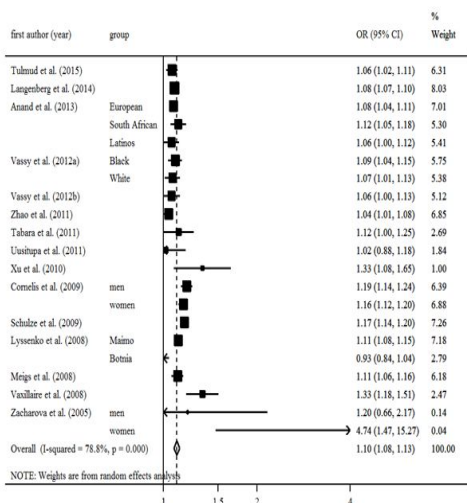
(2) 各研究における感度、特異度を統合した HSROC 曲線における最適感度、特異度はそれぞれ 0.57、0.57 であった。陽性尤度比、陰性尤度比はそれぞれ 1.32、0.76 であった。(2 以下の陽性尤度比および、0.5 以上の陰性尤度比は、診断能の有効性としては低いと判断される。)

図 各研究の糖尿病判別感度(sensitivity)・特異度(specificity)の統合 ROC 曲線(HSROC 曲線)



(3) 1 RA あたりの糖尿病オッズは、1.10 であった。このリスク規模は、わずか体重 2 kg 分の肥満度の増加分よる糖尿病リスク規模と同等であり、小さい値であると判断された。

図 各縦断研究における 1 RA あたりの糖尿病 OR (95%信頼区間(CI))とそれらを変量モデルにより統合した糖尿病オッズ(OR)を示したプロット図



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, Horikawa C, Ohara N, Yachi Y, et al. Quantitative relationship between cumulative risk alleles based on genome-wide association studies and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Epidemiol. (in press) 査読あり

Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, Horikawa C, Ohara N, Yachi Y, Tanaka S, Shimano H, Kato K, Hanyu O, Sone H. Unstable body weight and incident type 2 diabetes mellitus - A meta-analysis. J Diabetes Investig (in press) doi: 10.1111/jdi.12623 査読あり

Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, Horikawa C, Ohara N, Yachi Y, Tanaka S, Shimano H, Kato K, Hanyu O, Sone H. Quantitative assessment of genetic testing for type 2 diabetes mellitus based on findings of genome-wide association studies. Ann Epidemiol 26:816-818, 2016, doi: 10.1016/j.annepidem.2016.09.004 査読あり

Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, Horikawa C, Ohara N, Yachi Y, Tanaka S, Shimano H, Kato K, Hanyu O, Sone H. Meta-analytic research on the relationship between cumulative risk alleles and risk of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 32:178-186, 2016. doi: 10.1002/dmrr.2680. 査読あり

[学会発表](計 5 件)

児玉 暁, 藤原 和哉, 山本正彦, 石澤正博, 石黒 創, 松林 泰弘, 松永 佐澄志, 山田 貴穂, 加藤 公則, 曾根 博仁: 糖尿病患者の家族に対する教育が患者血糖に及ぼす効果のメタ分析 第 114 回日本内科学会 (2017 年 4 月 15 日 東京国際フォーラム (東京都千代田区))

児玉 暁, 加藤 公則, 曾根 博仁: ネットワークメタ分析を用いた肥満外科手術による糖尿病寛解効果の検討 第 37 回日本肥満学会 (2016 年 10 月 7 日 東京ファッションタウンビル (東京都江東区))

児玉 暁, 児玉 暁, 藤原 和哉, 石澤正博, 石黒 創, 松林 泰弘, 松永 佐澄志, 山田 貴穂, 加藤 公則, 羽入 修, 曾

根 博仁：不安定な体重変動は、肥満と独立した2型糖尿病発症危険因子である  
メタ解析 第113回日本内科学会(愛知)  
(2016年4月16日東京国際フォーラム(東京都千代田区))

児玉 暁, 羽入 修, 加藤 公則, 曾根 博仁：体重変動と2型糖尿病発症との関連性に関するメタ解析 第36回日本肥満学会(2015年10月2日)(名古屋国際会議場(愛知県名古屋市))

児玉 暁, 藤原 和哉, 小原 伸雅, 加藤 公則, 羽入 修, 曾根 博仁：ゲノムワイド関連解析(GWAS)で検出された一塩基多型(SNP)を用いた2型糖尿病のスクリーニング・予測能の定量メタ分析 第112回日本内科学会(2015年4月11日みやこめっせ(京都府京都市))

〔図書〕(計 1 件)

糖尿病罹患体質への食生活と運動の影響 疫学的解析から . 児玉暁, 曾根博仁. Diabetes Frontier 27 (4), 2016

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

児玉 暁 (KODAMA, Satoru)

新潟大学・医歯学総合研究科・特任助教

研究者番号：50638781

(2) 研究分担者 なし

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者 なし

( )

研究者番号：

(4) 研究協力者 なし

( )