

## 2 型糖尿病発症前の HbA1c 変化への遺伝リスク影響分析 Analysis of the influence of genetic risk on HbA1c changes before the onset of type 2 diabetes

笠原 要<sup>†</sup> 塩見 なぎさ<sup>†</sup> 瀬山 倫子<sup>†</sup> 田中宏樹<sup>‡</sup> 小井土 大<sup>‡</sup> 鎌谷洋一郎<sup>‡</sup> 鈴木亨<sup>‡</sup> 村上 善則<sup>‡</sup>  
Kaname Kasahara Nagisa Shiomi Michiko Seyama Koki Tanaka Masaru Koido  
Yoichiro Kamatani Toru Suzuki Yoshinori Murakami

### 1. はじめに

糖尿病とは、インスリンの作用が十分でないためブドウ糖が有効に使われず、血糖値が正常範囲よりも高くなっている状態であり、国内での「糖尿病が強く疑われる者」と「可能性を否定できない者」の総数は 2,000 万人と推計される [1]。発症者の大部分は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む多数の遺伝因子に、過食・運動不足・肥満・ストレス等の環境因子、および加齢が加わり発症する 2 型糖尿病である。進行例での典型的な症状は、口渇、多尿症、体重減少等であるが、無症状の場合もある一方、急性合併症である糖尿病性昏睡や、慢性化に伴って生じる血管障害を介した神経症、腎症、網膜症等の合併症に加え、心筋梗塞、脳梗、感染症、足病変等の誘因ともなり、患者の QOL を著しく下げることから、発症前からの食事や運動等の生活習慣を改善する一次予防が重視されている。

発症予防のために生活習慣改善等の早期介入を行う際に、遺伝リスクが、どのように発症前の長期間の血糖値変化に影響するかを明らかにすることは重要である。例えば、同一の生活習慣を継続していても、遺伝リスクが高い人はより若年で発症する可能性があるために、早期の介入が望ましいと考えられるが、いずれの年齢で介入することが適切であるかは定かではない。また 2 型糖尿病発症の診断基準は血糖値や HbA1c 値に基づくが、HbA1c 値の変化は少なくとも発症の 10 年前から生じていると報告されている [2]。そのため、遺伝リスクの影響も、同程度以上の期間での検討が必要と考えられる。

そこで本稿では、企業従業員のゲノム情報と長期健康診断データを統合させた健常者コホートである NTT コホートを用い、血糖値の発症前 10 年間の変化において、遺伝リスクがどのように血糖値に影響するかを検討したので報告する。また、発症前の発症者、及び非発症者の 25 歳から 60 歳までの HbA1c 値の年齢毎の平均値が、遺伝リスクによりどのように変化したかを検討したので、併せて報告する。

### 2. 2 型糖尿病発症前の HbA1c 値への遺伝リスクの影響

#### 2.1 NTT コホート

東京大学、NTT 社及び NTT ライフサイエンス社の共同研究として、2020 年 10 月より、NTT グループ従業員への参加者同意に基づくゲノム多型検査の実施と健康診断データ等を統合した解析を行い、疾病リスクと生活習慣の関係および発症抑制機構の解明をめざしている [3]。

参加者のゲノム多型情報は NTT ライフサイエンス社が提供する遺伝子検査サービスである Genovision [4] を通し、NTT グループ社員の人間ドック受診の際に研究参加同意のもとにサンプルを収集し解析した結果を用いて利用している。また、健康診断データには血液検査及び問診に関する

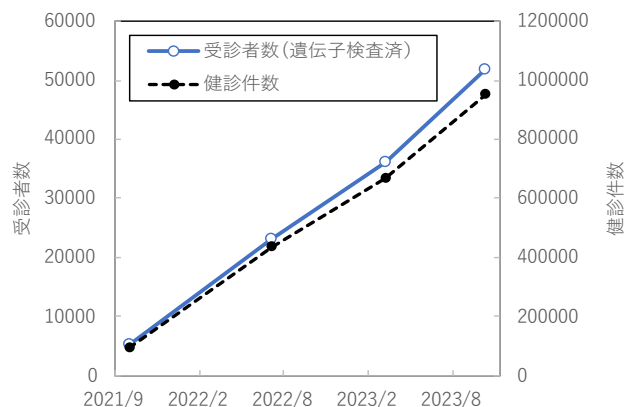


図 1 NTT コホートの構築状況

情報が含まれる。これらを組み合わせさせた健常者コホートを NTT コホートと称する。現在までに約 5 万人のゲノム多型情報、及び平均 18.4 年分の健康診断データが蓄積されている (図 1)。

NTT コホート中で糖尿病に関する必要な問診データ、及びゲノム多型結果が記録された 25 歳から 60 歳までの 32,907 名中で、2 型糖尿病の発症者数を 1,760 (5.3%) と判定した。文献 [5] の発症基準から、健康診断で多くの参加者で検査されている早朝空腹時血糖値が 126mg/dL 以上、あるいは、HbA1c の値が 6.5% 以上を診断基準とした。

#### 2.2 Polygenic risk score

全ゲノム関連解析 (GWAS) を通じて 2 型糖尿病の 1,000 以上の感受性多型が発見されており、欧米人集団と日本人集団とで関連の強さが異なるものも報告されている [6,7]。このような複数の遺伝因子に関わる発症リスクを評価する方法として polygenic risk score (PRS) が用いられている。

訓練データとして日本人集団の 2 型糖尿病 36,614 例と対照群 155,150 例の GWAS 要約統計量 [7] を用いて、階層ベイズモデル PRS-CS により約 100 万多型について PGS の重み ( $\beta_j$ ) を計算し、各個人のリスク指標を計算した。PRS<sub>i</sub> は PRS モデルにより予測される個人  $i$  に関するスコア、 $X_{(i,j)}$  は個人  $i$  の遺伝的変異  $j$  における期待アレルの本

<sup>†</sup> 日本電信電話(株) Nippon Telegraph and Telephone Corp.

<sup>‡</sup> 東京大学 The University of Tokyo

数 (1,000 ゲノムプロジェクトのデータを用いて imputation された 0~2 の連続値) である[8]。

上記 NTT コホート中の 32,907 名を対象として 2 型糖尿病の PRS を計算し、その低い順に 10 群に分割した (DECILE1~DECILE10)。各 DECILE における発症率を図 2 に示す。この結果、PRS 値の高い群ほど、2 型糖尿病の発症率 (有病率?) が概ね高い傾向が示され、特に DECILE10 群での発症率が高いことが示された。

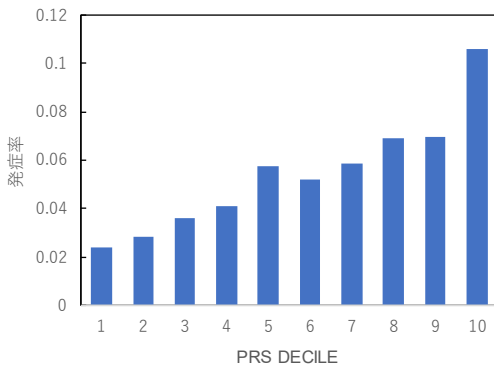


図 2 NTT コホートにおける 2 型糖尿病の発症率

### 2.3 糖尿病発症前の HbA1c の長期変化における遺伝リスクの影響

#### (1) 発症前の HbA1c の長期変化における影響

文献[2]では、虎の門病院での健診コホート分析が報告されている。発症年を起点として、過去 10 年の発症/非発症者グループの HbA1c 平均値推移が調査されている。発症者では非発症者と比較して 10 年前から HbA1c の平均値が高い値を示しており、さらに発症前年から発症までの間に急激に値が上昇していることが特徴的である。同様の方法で、NTT コホート中の 2 型糖尿病発症者の発症前 10 年間、年齢を合わせた非発症者の過去 10 年間の HbA1c の推移を調べた (図 3)。発症者の長期変化は文献[2]の結果と類似しており、発症前 1 年間で HbA1c の値が急激な上昇を示している。さらに、10 年前から単調に値が上昇していることが示された。

さらに、発症者、非発症者を 2 型糖尿病の PRS の値に従って 10 分割した中で、最も高い群 (DECILE=10) と最も低い群 (DECILE=1) を抽出した (図 5)。曲線の形状は PRS の高低で顕著に異なる一方、PRS によって全体的に HbA1c の値が一律に加算される傾向を示した。この結果から、遺伝的リスクは HbA1c の値を少なくとも 10 年前から増加させる効果があると考えられた。

#### (2) HbA1c の年齢平均への遺伝リスクの影響

NTT コホート中から糖尿病で服薬治療中の者を除外し、さらに、発症後の HbA1c データを除外したうえで、参加者の年齢毎の HbA1c の値の平均値の変化を調べた。図 6 は発症者の発症前の HbA1c の平均値の推移であり、図 7 は非発症者の推移を表す。

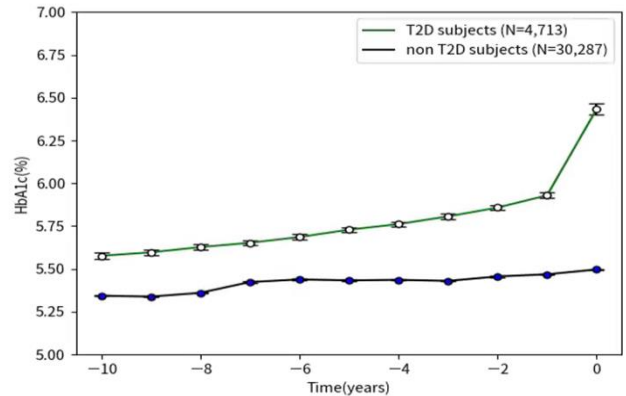


図 3. NTT コホートにおける発症前の HbA1c の長期変化

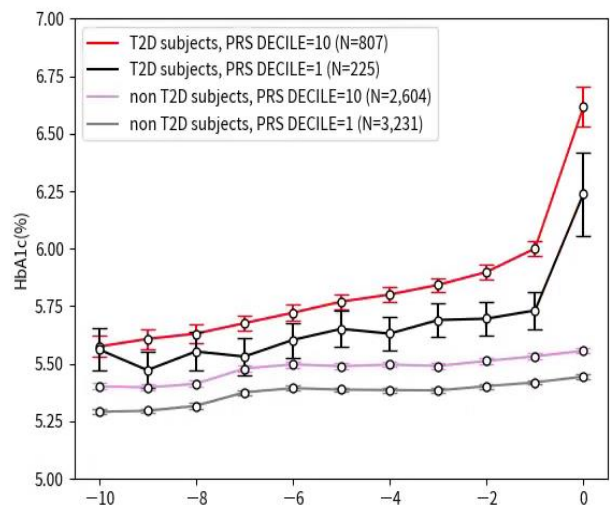


図 4. HbA1c の長期変化への遺伝リスクの影響

発症者のサンプル数が少ないために、PRS の高低で顕著な差異の傾向が見られない。一方、非発症者の年齢平均では、PRS が高い程、年齢別の HbA1c 平均値の推移が全体的に加算的に効果を与えていると考えられた。

### 3. おわりに

本稿では、遺伝子情報及び長期健康診断データで構成される健常者コホートである NTT コホートを用い、2 型糖尿病の発症前の HbA1c の長期変化に遺伝的リスクがどのように影響するかを GWAS によって得られた PRS を計算することにより検討した。その結果、遺伝的リスクが低い群よりも遺伝的リスクが高い群の方が、HbA1c の平均値が、発症の 10 年前から高まっている事を見出した。また、参加者の年齢別の HbA1c 平均値を調べたところ、非発症者であっても 25 歳から 60 歳まで遺伝的リスクが高いほど高まっている事を明らかにした。

上記知見は、2 型糖尿病の遺伝的リスクは、発症前から年単位で影響を及ぼし、さらに、25 歳前から HbA1c を上昇させていることを示唆している。文献[9]では 2 型糖尿病の遺伝的リスクが高い人は 8 歳には糖尿病の最初期の症状が出現していることが報告されており、本稿の知見と矛盾しない。

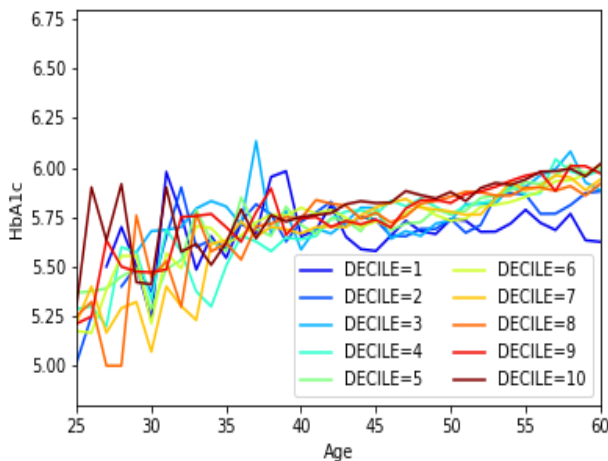


図 6 発症者の年齢別の HbA1c 平均

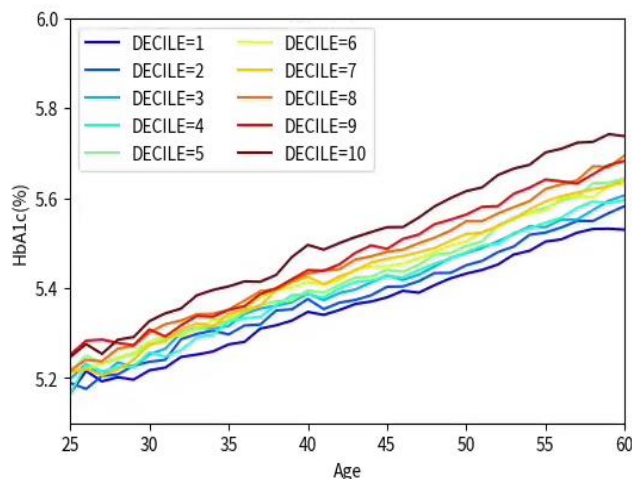


図 7 非発症者の年齢別の HbA1c 平均

2 型糖尿病の予兆は、一般健康診断で測定される空腹時血糖値として、各受診者が把握することが可能である。さらに、ゲノム多型検査を併せて行うことにより、疾患発症の PRS が高い受診者群を特定することができる。この群に対して、発症前の出来るだけ早い時期に、数十年後の 2 型糖尿病発症リスクが高まる可能性を伝え、生活習慣の改善を促すことは、発症の一次予防の観点から有望な取り組みであると期待される。

今後は、高脂血症や肥満等の他の生活習慣病についても同様の解析を行い、遺伝的リスクが発症前の基準値にどのような影響を与えるかを検討する予定である。

### 謝辞

糖尿病学研究的視点からご議論いただきました、虎の門病院・東京大学大学院医学系研究科・門脇孝先生、東京大学大学院医学系研究科・山内敏正先生、岡田随象先生、同医学部附属病院の鈴木顕先生に感謝を申し上げます。

また、NTT コホートのデータ整理及び本稿のデータ分析を補助してくださいました NTT テクノクロス・藤浪望美様に感謝いたします。

### 参考文献

- [1] 厚生労働省, 平成 28 年国民健康・栄養調査報告, <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h28-houkoku.html> (2017).
- [2] Y. Heianza et. al., Longitudinal trajectories of HbA1c and fasting plasma glucose levels during the development of type 2 diabetes: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 7 (TOPICS 7), *Diabetes Care*, vol. 35, no. 5, pp. 1050-1052 (2012).
- [3] ニュースリリース: 東京大学と NTT によるゲノム情報を活用した新たな共同研究の開始 ～一人ひとりに最適化されたヘルスケア実現に向けた知見の創出と成果の社会実装～, <https://group.ntt.jp/newsrelease/2020/09/28/200928a.html> (2020).
- [4] Genovision, <https://service.ntt-lifescience.co.jp/rpts/top>
- [5] 日本糖尿病学会 編・著, 糖尿病治療ガイド 2022-2023. 文光堂 (2022).
- [6] M. Imamura et. al., Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes, *Nature communications*, vol. 7, no. 1, p. 10531 (2016).
- [7] K. Suzuki et. al., Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population, *Nat Genet*, vol. 51, no. 3, pp. 379-386 (2019).
- [8] 尾崎浩一, 生活習慣病の遺伝因子群とポリジェニックリスクスコア, *現代医学*, pp.22-27, (2021).
- [9] J. A. Bell et. al., Early Metabolic Features of Genetic Liability to Type 2 Diabetes: Cohort Study With Repeated Metabolomics Across Early Life, *Diabetes Care*, vol. 43, no. 7, pp. 1537-1545 (2020).