

Genome-wide meta-analysis in Japanese populations identifies novel variants at the *TMC6–TMC8* and *SIX3–SIX2* loci associated with HbA_{1c}

日本人集団の全ゲノムメタ解析が HbA_{1c} と関連する *TMC6–TMC8* 及び *SIX3–SIX2* 座位の新規多型を同定

Tsuyoshi Hachiya¹, Shohei Komaki¹, Yutaka Hasegawa², Hideki Ohmomo¹, Kozo Tanno^{3,4}, Atsushi Hozawa⁵, Gen Tamiya⁶, Masayuki Yamamoto⁶, Kuniaki Ogasawara^{7,8}, Motoyuki Nakamura^{7,9}, Jiro Hitomi^{7,10}, Yasushi Ishigaki^{2,11}, Makoto Sasaki^{7,12} and Atsushi Shimizu¹

八谷剛史¹, 小巻翔平¹, 長谷川豊², 大桃秀樹¹, 丹野高三^{3,4}, 寶澤篤⁵, 田宮元⁶, 山本雅之⁶, 小笠原 邦昭^{7,8}, 中村元行^{7,9}, 人見二郎^{7,10}, 石垣泰^{2,11}, 佐々木真理^{7,12}, 清水厚志¹

- 1 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構 生体情報解析部門
- 2 岩手医科大学 医学部 内科学講座 糖尿病・代謝内科分野
- 3 岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構 臨床研究・疫学研究部門
- 4 岩手医科大学 医学部 衛生学公衆衛生学講座
- 5 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 予防医学・疫学部門
- 6 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム解析部門
- 7 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構
- 8 岩手医科大学 医学部 脳神経外科学講座
- 9 岩手医科大学 医学部 内科学講座 心血管・腎・内分泌内科分野
- 10 岩手医科大学 医学部 解剖学講座 人体発生学分野
- 11 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構 イノベーション推進・人材育成部門
- 12 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

【研究のポイント】

岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構 生体情報解析部門の清水特命教授と内科学講座(糖尿病・代謝内科分野)の石垣教授を中心とした研究チームは、東北メディカル・メガバンク計画の参加者約 7,700 人のゲノムデータを用いて、遺

伝子多型の全ゲノムメタ解析を行い、糖尿病の検査指標である HbA1c の数値に影響を及ぼす 2 つの遺伝子多型を新たに同定し、国際科学雑誌 *Scientific Reports* に 2017 年 11 月 23 日付(オンライン公開)で発表いたしました。

(URL :) <https://www.nature.com/articles/s41598-017-16493-0>

糖尿病の検査指標にはグリコアルブミンや血糖値も用いられますが(図1)、これらの指標の差異(glycation gap)が問題となっていました(図2)。今回の HbA1c 関連多型の同定により遺伝子多型による層別化を行うことで糖尿病の個別化予防の精度向上が期待されます。

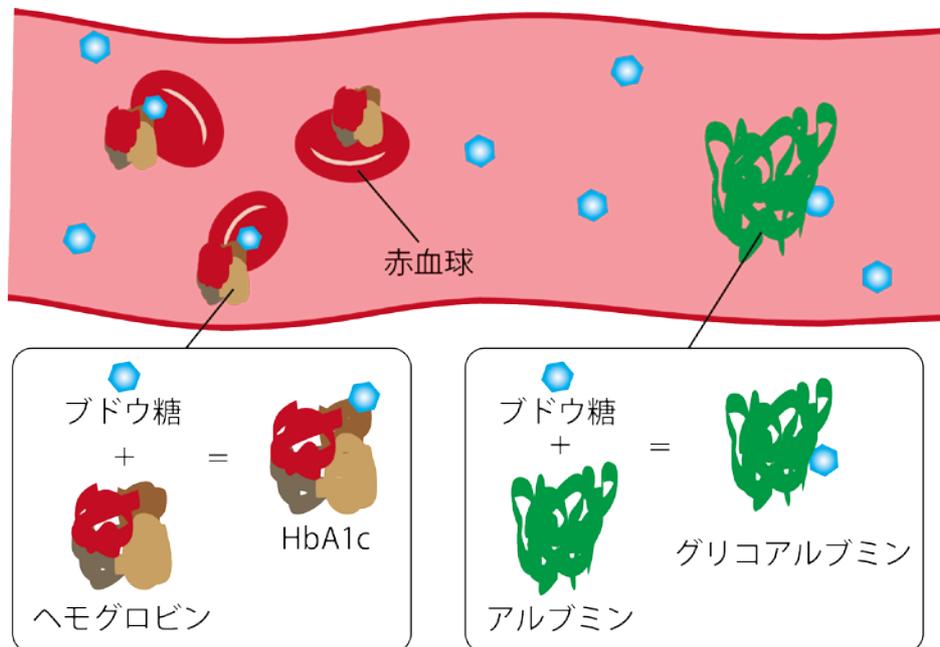


図1:糖尿病診断の検査指標の一例

糖尿病のコントロールあるいは予防のため、血液中の物質を測定して検査指標を算出します。検査指標は HbA1c 以外にもグリコアルブミンや血糖値等があります。

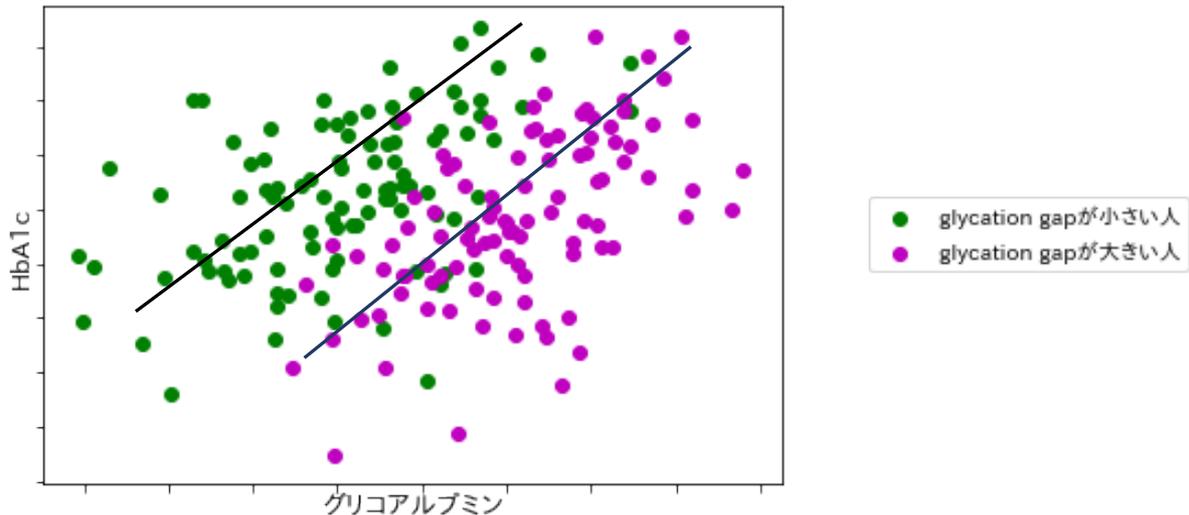


図2: 糖尿病診断の検査指標と glycation gap

検査指標の数値には差異 (glycation gap) があるため、血糖コントロールが悪いにもかかわらず、HbA1c が低く検出される人がいることが知られていました。

【概要】

糖尿病は血糖値の高い状態が続く病気で、合併症を併発することが多く、健康寿命の短縮が問題となっています。そこで血糖値を適切な範囲に維持することが必要になります。糖尿病コントロールの状態を調べる指標にはヘモグロビンエーワンシー (HbA1c) やグリコアルブミン等がありますが、HbA1c は、赤血球中のヘモグロビン*¹がブドウ糖とどのくらいの割合で結合しているかを示す検査値です。HbA1c は過去 1~2 カ月の血糖の平均を表し、信頼できる検査指標として世界中で用いられています。

HbA1c は貧血や妊娠、ミネラル不足などの他に遺伝的素因の影響を受けることが知られており、HbA1c と遺伝子多型*²を探索する全ゲノム関連解析 (Genome-Wide Association Study: GWAS)*³により、HbA1c と関連のある約 20 か所の遺伝子座位が明らかになっていました。しかしながら、HbA1c の数値に影響を及ぼす遺伝的素因の多くは未解明なままでした。

そこで本研究チームは、日本人を対象とした東北メディカル・メガバンク計画の参加者約 7,700 名の方から提供いただいた血液中の HbA1c の全ゲノムメタ解析*⁴を行いました。解析の結果、*TMC6-TMC8* 及び *SIX3-SIX2* の遺伝子に位置する 2 つの遺伝

子多型を新たに同定しました。特に *TMC6-TMC8* の多型は glycation gap と強い相関があることがわかりました(図3)。この遺伝学的な発見を通じて、HbA1c は血糖コントロールの状態だけでなく、赤血球の寿命などの血糖値とは無関係な要因も反映していることが示唆されました。

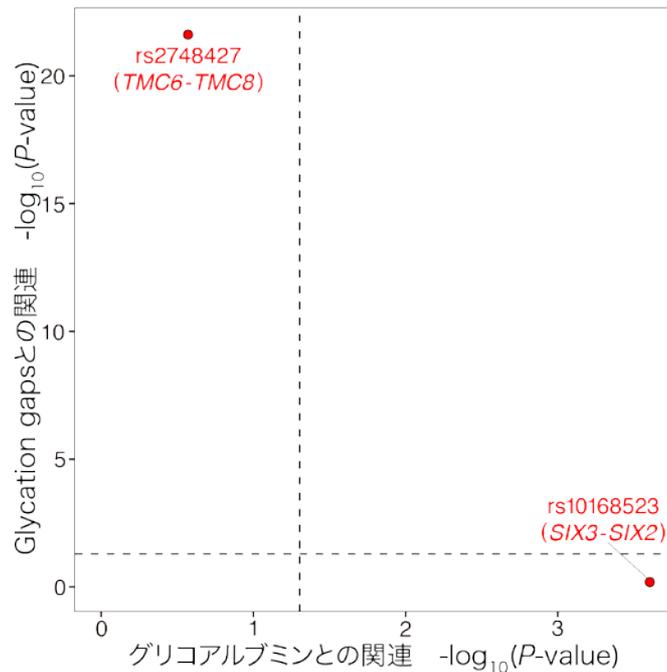


図3: HbA1c 関連多型と他の検査値との関係性

SIX3-SIX2 はグリコアルブミンの検査値と相関があった一方、*TMC6-TMC8* に位置する遺伝子多型は glycation gap と強い関連がありました。

【まとめと展望】

本研究では、日本人を対象とした HbA1c の全ゲノムメタ解析を行い、HbA1c の数値に影響を及ぼす 2 つの遺伝子座位を新規に同定しました。HbA1c に影響を与える遺伝素因が明らかになったことで、HbA1c と糖尿病リスクの関連性を紐解く新たな手がかりが得られました。今後、同定した *TMC6-TMC8* の遺伝子多型による HbA1c のリスクの層別化を行うことで、個人個人の体質に合った、より正確な目標値を設定した糖尿病の個別化予防における精度向上が期待されます。

【用語解説】

*¹ヘモグロビン

血液に存在する赤血球中のタンパク質で、酸素分子と結合する性質をもち、肺から全身へと酸素を運搬する役割を担っています。

*²遺伝子多型

ゲノム上の塩基配列が個人間で異なっている状態を指します。

*⁴全ゲノム関連解析(GWAS)

個人間の形質の違いと遺伝子多型の違いとの関連をゲノム全体に対して統計的に調べる手法。

*⁴全ゲノムメタ解析

別々の GWAS の解析結果を統計的な処理を行って統合する手法。