

Healthy lifestyle practice correlates with decreased obesity prevalence in individuals with high

polygenic risk: TMM CommCohort study

健康的な生活習慣の実践はポリジェニックリスクの高い集団における肥満の有病率低減に関連す

る：東北メディカル・メガバンク計画地域住民コホート研究

須藤洋一,^{1,2} 八谷剛史,^{1,2} 山崎弥生,^{1,2} 小巻翔平,^{1,2} 美辺詩織,^{1,2} 大桃秀樹,^{1,2} 佐々木真理,^{3,4} 清水厚志^{1,2*}

- 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 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門
- 3 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
- 4 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

*責任著者

【研究のポイント】

1. 東北メディカル・メガバンク (TMM) 計画^{注1)} いわて東北メディカル・メガバンク機構 (IMM) は、遺伝的な肥満リスクを表す肥満ポリジェニックスコア (obPGS; obesity polygenic score)^{*1} を日本人で計算するための新たな計算式 (モデル) を開発しました (図 1)。
2. 算出した obPGS を使って、遺伝的に肥満になりやすい人を検出し、詳しく分析したところ、余暇の運動などの生活習慣を持っている方々では、相応の肥満リスク低減効果が現れている事がわかりました。
3. この成果は、近い将来、自分の遺伝的なリスクを知ることが身近な時代が到来した場合に、私達はそのリスクとどのように付き合っていくべきかについて、ヒントを与える内容となっています。

“遺伝的に肥満になりやすい人”は肥満 PGS (obPGS) を使って推定できる

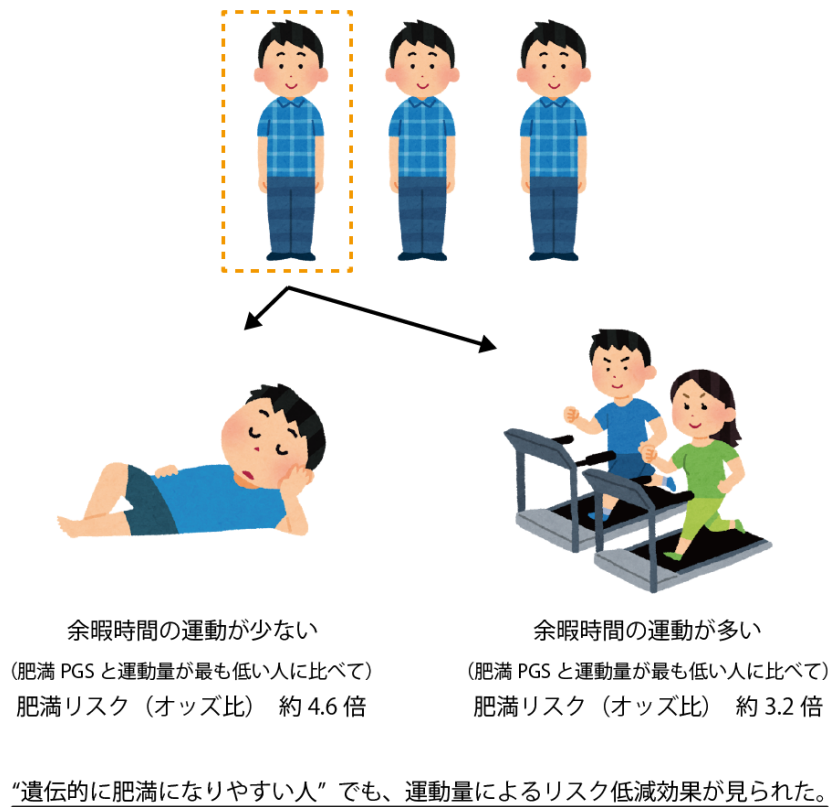


図 1 研究成果の概要

遺伝的に肥満になりやすい人を推定する肥満ポリジェニックスコア (PGS) を算出し、運動量など生活習慣との関わりを調べた。

【概要】

脳卒中、心疾患、糖尿病等の発症には日常の生活習慣が大きく関わっています。中でも肥満は、喫煙や過度の飲酒と並んで、これらの疾患のリスクを高めることが知られています。一般的に、肥満の主な原因として食生活の乱れや運動不足が挙げられます。その一方、肥満にはそもそも体質的になりやすい人となりにくい人があり、遺伝的な影響も受けていることが知られていました。

肥満を防止、あるいは改善するためには、適度な運動を行い、食事量を調整することが有効とされています。それでは、遺伝的に肥満になりやすい人にもこうした対処法は有効なのでしょうか。

この問いに答えるため、私達はまず、遺伝的な肥満のなりやすさを表すポリジェニックスコア (PGS; polygenic score)^{*1} を計算する方法を開発しました。PGS は疾患などへの遺伝的な罹りやすさ (リスク) を示す指標で、現在様々な疾患に対して開発が進められています。肥満に対する PGS の計算法は、私達の研究開始時点で、すでにいくつかが開発されていましたが、ほとんどが欧米の人たちを対象に開発されたものでした。PGS は民族が異なると精度が悪くなることが知られており、日本人を対象とするには新たな方法が必要なため、我々は日本人データをもとに肥満ポリジェニックスコア (obPGS; obesity PGS)を開発しました。この方法を使えば、遺伝的に肥満になりやすいかどうかを数値として表すことができます。

私達は、東北メディカル・メガバンク計画地域住民コホート調査参加者の皆様からご提供いただいた情報を利用し、新たに開発した計算法を使って、約 7 万人分の obPGS を計算しました。この数値を使い、約 7 万人を obPGS が低い群 (下位 10%)、高い群 (上位 10%)、それ以外の中間的な群、の 3 群に分けました。

まず、obPGS が低い群と高い群を比較しますと、高い群では約 4.8 倍、実際に肥満になるリスクが高いこと

がわかりました。

続いて、この obPGS が高い群において、余暇の運動量²が多い場合に肥満リスクはどのように変化するかを調べました（図2）。その結果、obPGSが高くて、余暇運動量が増えるほど、肥満リスクは下がることがわかりました。このような結果から、仮に遺伝的なリスクが高い方でも、運動量を適切に増やすことで、一定の肥満防止効果が期待できることが示されました。

一方で、余暇運動量と obPGS が最も低い群（図2左端）と比較して、余暇運動量と obPGS が最も高い群（図2右端）は肥満リスクが3.2倍程度存在していました。言い換えれば、肥満の遺伝的なリスクが高い集団では余暇時間に多く運動をしていたとしても、遺伝的なリスクが低い集団ほどは肥満リスクが下がりきらないことを意味しています。こうした結果は遺伝的な肥満リスクを運動習慣だけで解消することは困難であることを示しています。

本研究では、運動習慣の他に塩分摂取量でも同様の解析を行いました（図3）。塩分摂取量は運動習慣とは逆に、増加すると肥満リスクが高まることが知られています。こちらも obPGS で群を分けたいうえで解析したところ、やはり obPGS が高くて塩分摂取が少ない方では、肥満リスクが抑えられていることがわかりました。

【まとめと展望】

今回は obPGS と生活習慣との関わりについて検証しました。生活習慣改善は肥満防止に有効ですが、遺伝的な肥満リスクは個人ごとに異なります。したがって、肥満を防止し、健康的とされる体重を維持するために必要な努力も個人ごとに異なります。自分自身の体質と向き合い、リスクを適切にコントロールすることが、肥満やそれが引き起こす疾患の個別化予防につながると期待されます。

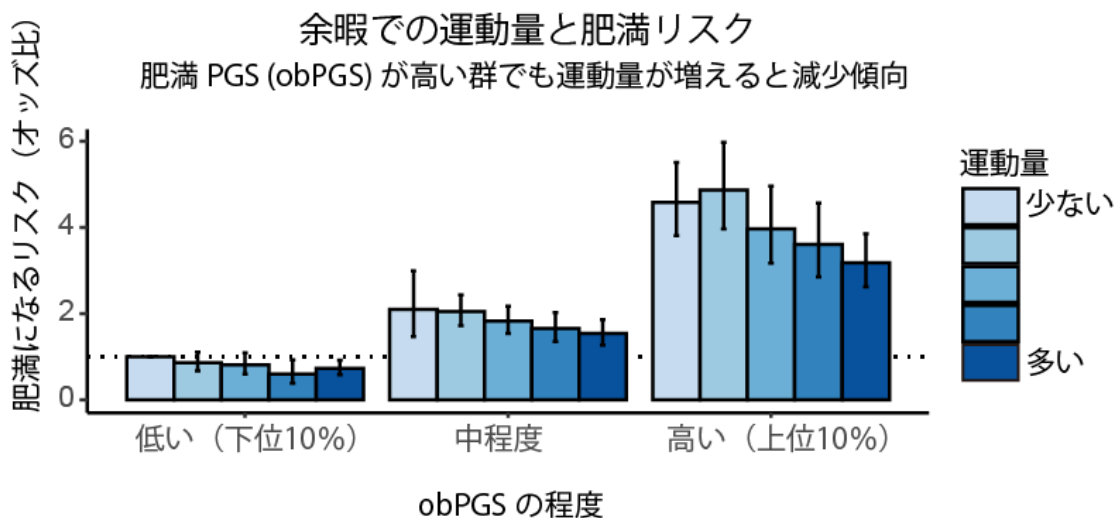


図2 肥満 PGS の群別での余暇での運動量と肥満リスク

遺伝的に肥満になるリスクが高い群でも運動量が増えれば肥満になるリスクは抑えられている（運動量は集団全体を20%ごとに区切って色分け。最も色の濃い群は上位20%を表す）。

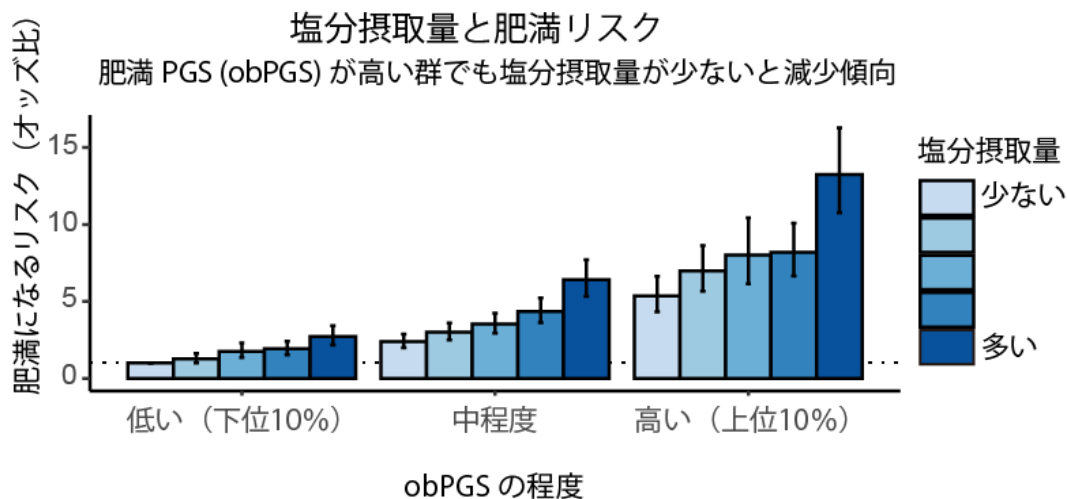


図3 肥満 PGS の群別での塩分摂取量と肥満リスク

遺伝的に肥満になるリスクが高い群でも塩分摂取量が少なければ肥満になるリスクは抑えられている（塩分摂取量は集団全体を20%ごとに区切って色分け。最も色の濃い群は上位20%を表す）。

【用語解説】

***1 ポリジェニックスコア (PGS)**

ポリジェニックリスクスコア (PRS; polygenic risk score) とも呼ばれます。個人ごとに遺伝的に異なる配列を多人数から調べたうえで、その一人ひとりの配列の違い一つ一つが疾患のリスクに与える影響を計算します。これを特定の数式を用いてまとめ上げ、最終的に一つの数値 (スコア) で表されるようにしたものです。このスコアは個人の遺伝的な疾患リスクと関連を示すため、その指標として使うことができます。今回の場合、対象の表現型を「肥満」とし、肥満の遺伝的なリスクを表す PGS を開発し、研究内で使用しています。個人ごとに遺伝的に異なる部分を検出したり、それを用いたスコアを計算したりする際には膨大な情報処理が必要となるため、スーパーコンピュータ等の大型コンピュータの使用が必要になります。

***2 余暇運動量**

余暇時間に行っている運動の量です。今回の研究では、コホート参加者のみなさまにアンケートを行い、ウォーキング、軽度・中程度、激しい運動の頻度と一回あたりの継続時間をそれぞれ質問し集計しています。

***3 東北メディカル・メガバンク (TMM) 計画**

東日本大震災からの復興事業として平成23年度から始められ、被災地の健康復興と、個別化予防・医療の実現を目指しています。

IMM と東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) を実施機関として、東日本大震災被災地の医療の創造的復興および被災者の健康増進に役立てるために、合計15万人規模の地域住民コホート調査および三世代コホート調査を平成25年より実施し、収集した試料・情報をもとにバイオバンクを整備しています。

東北メディカル・メガバンク計画は、平成27年度より、AMED が本計画の研究支援担当機関の役割を果たしています。

***4 コホート研究**

ある特定の集団を一定期間にわたって追跡し、生活習慣などの環境要因や遺伝的要因などと疾病発症との関係を解析するための研究です。未来に向かって調査を進める研究を前向きコホート研究といいます。