



Title	Body mass index stratification optimizes polygenic prediction of type 2 diabetes in cross-biobank analyses
Author(s)	小嶋, 崇史
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/98731">https://hdl.handle.net/11094/98731</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	小嶋 崇史
論文題名 Title	Body mass index stratification optimizes polygenic prediction of type 2 diabetes in cross-biobank analyses (BMI層別化が2型糖尿病のポリジェニック予測を向上することを示したバイオバンク横断的解析研究)

## 論文内容の要旨

## 〔目的(Purpose)〕

これまで、ゲノムワイド関連解析(genome-wide association study: GWAS)により、多くの疾患ではゲノム上に存在する多数の遺伝的多型が発症に関わることが知られるようになった。こうした多数の遺伝的多型を積算して算出されるpolygenic risk score(PRS)は、2型糖尿病を始めとする様々な疾患の発症予測や予防の有用なアプローチとして期待されている。

しかし、近年の研究により、2型糖尿病のPRS予測を低下させる2つの重大な課題が指摘されている。第一に、2型糖尿病がBMI分布や遺伝性の異なる複数のサブタイプが集まった不均一な疾患概念であることが報告されており、遺伝性の低いサブタイプが予測を低下することが懸念される。第二に、欧米人集団と日本人集団の遺伝的・体格的な違いにより、ゲノム情報が多く集まる欧米人集団に比べて、日本人集団をはじめとする非欧米人集団においてPRS予測の精度が落ちることが報告されている。

本研究では、これらの問題に対して、PRS予測の対象集団をBMIが高い群/低い群といったように層別化することで、2型糖尿病サブタイプを疑似的に分離すると予測精度がどのように変化するのかを調べた。さらに、このBMI層別化に加えて、集団間の遺伝的な違いを調整する機械学習手法PRS-CSxを組み合わせることで、2型糖尿病PRS予測の精度向上を目指した。

## 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

## (1) BMI層別化による2型糖尿病PRS予測の向上

バイオバンク・ジャパン1次コホート(日本)・UKバイオバンク(英国)の参加者をBMI層別化抽出して得られた2型糖尿病症例55,284人と対照群140,484人のゲノムデータセットにおいて、BMI層別化がPRSに与える影響を評価した。その結果、BMI低値群においてPRS予測が高いことを発見した。この生物学的メカニズムを病因経路別PRSで検証すると、インスリン分泌に関わる遺伝子群が影響していることが分かった。さらに、BMI低値の2型糖尿病患者では神経障害と網膜症の合併率が高く、適切な治療薬選択による合併症予防の重要性が示された。これらの結果は、2型糖尿病サブタイプのうち重症インスリン欠乏型糖尿病と特徴が類似しており、遺伝性の高い重症インスリン欠乏型糖尿病患者が集中したことがBMI低値群でのPRS向上の一因であると考えられる。

## (2) 集団間の遺伝的な違いを調整する機械学習手法によるPRS予測の向上

集団間の遺伝的な違いを調整して、欧米人集団と日本人集団の両方のゲノム情報からPRSを作成できる機械学習手法PRS-CSxを用いると、PRS予測が12%以上向上した。BMI層別化とPRS-CSxを組み合わせると、双方による相乗的な予測向上によって37%以上のPRS予測精度向上を達成した。

## (3) 独立ゲノムコホートにおける再現性検証

東北メディカル・メガバンクとバイオバンク・ジャパン2次コホートの2型糖尿病患者17,236人と対照群41,860人を使用した再現性検証においても、BMI25以下の集団ではPRS予測精度が高い傾向が確認された。

## 〔総括(Conclusion)〕

本研究は、BMI層別化および集団横断的機械学習手法を組み合わせることで、2型糖尿病のPRS予測に関する2大問題を解決して予測を向上できることを示した。また、病態背景の解明を通じて合併症予防に繋がる成果を得た。本研究で提示されたアプローチは、糖尿病以外の幅広い疾患にも応用でき、ゲノム個別化医療の推進に貢献すると期待される。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 小嶋 崇史

論文審査担当者	(職)	氏名	担当者
	主査 大阪大学教授	小嶋 崇史	
	副査 大阪大学教授	川嶋 伸一	
	副査 大阪大学教授	下村 伸一郎	

## 論文審査の結果の要旨

個人のゲノム情報に応じて、体质に合わせた治療や予防を行うゲノム個別化医療が進められつつある。ゲノムから算出されるpolygenic risk score (PRS)は、疾患になりやすい体质かを表す指標であり、ゲノム個別化医療の有用なアプローチとして期待されている。しかし、このPRSは人種の違いによる影響を受けやすく、多くのゲノム情報が集まっている欧米人集団のPRSが日本人集団の疾患予測に適さず、国際間の医療格差につながると懸念されている。

本研究では、この課題を解決するため、異なる人種間でのPRS利用が特に困難な2型糖尿病を対象に、PRS予測向上を目指した。その結果、BMIに基づく対象サンプルの層別化や人種間の遺伝的な違いを補正する機械学習手法によって、2型糖尿病のPRS予測精度を向上できることを示した。また、PRS予測が特に有効であったBMI低値の2型糖尿病患者において、インスリン分泌に関わる遺伝子群が関わることや、神経障害や網膜症の合併率が高いことも解明しており、治療薬選択に影響を与えるような臨床的意義のある成果が示された。

本研究で提案したPRS予測を向上するアプローチは、糖尿病に限らず幅広い疾患への応用性があり、日本人集団におけるPRS予測低下問題を解決する糸口を示している。これらの知見は、ゲノム個別化医療の推進に寄与すると期待され、博士（医学）の学位授与に値する。