

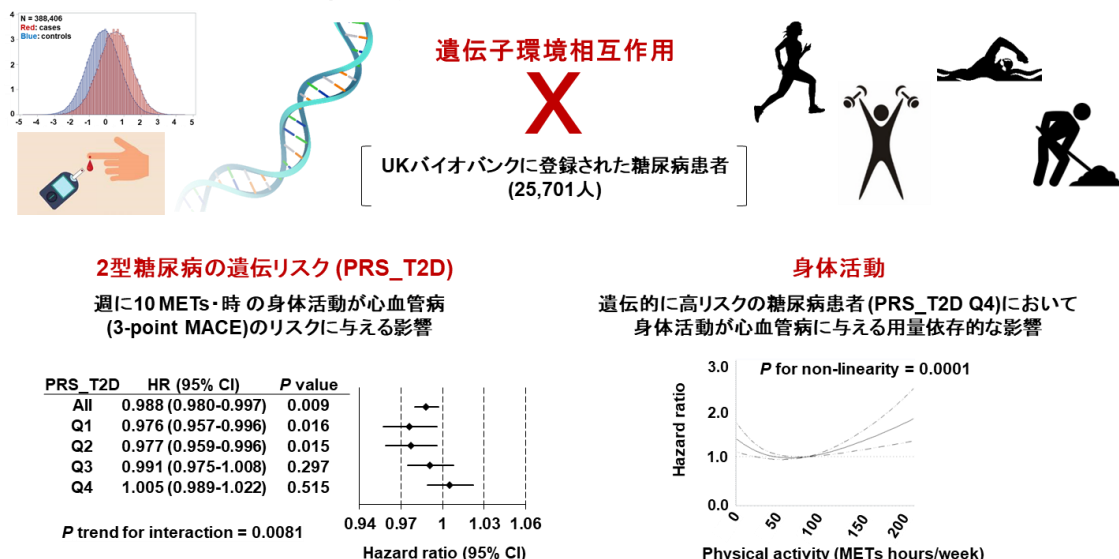
2 型糖尿病の遺伝リスクと身体活動が心血管病に 及ぼす遺伝子環境相互作用

——遺伝的に高リスクの糖尿病患者では身体活動の保護的作用が失われる——

発表のポイント

- ◆UK バイオバンクのデータを用いて、2 型糖尿病の遺伝リスクと身体活動が糖尿病患者における心血管病の発症に対して及ぼす遺伝子環境相互作用を解析しました。
- ◆遺伝的に高リスクの糖尿病患者では身体活動による心血管病の保護的作用が失われ、高強度の身体活動はむしろ心血管病のリスクを高めることが示されました。
- ◆各人の遺伝リスクに応じて個別に最適化された生活指導に結実することが期待されます。

2型糖尿病の遺伝リスクと身体活動が糖尿病患者における心血管病の発症に及ぼす相互作用



本研究の概念図（論文より引用改変）

発表概要

東京大学保健・健康推進本部の平池勇雄助教、自治医科大学医学部/附属さいたま医療センターの山田朋英客員研究員、台湾の台中退役軍人総合病院/国立陽明交通大学の Chia-Lin Lee（チャーリン・リー）准教授らの国際共同研究グループは、英国において約 50 万人の健康情報を網羅的に収集し追跡調査する UK バイオバンクのデータを用いて、2 型糖尿病の遺伝リスクと身体活動が糖尿病患者における心筋梗塞や脳卒中など心血管病の発症に対して及ぼす遺伝子環境相互作用を解析しました。一般には適度な運動習慣は心血管病を抑制する方向に働きますが、相互作用解析の結果、遺伝的に高リスクの糖尿病患者では身体活動による心血管病の保護的作用が失われることが判明しました。更に身体活動の用量依存的な作用を解析したところ、高強度の身体活動はむしろ心血管病のリスクを高めることが示されました。

本研究成果は糖尿病の代表的な合併症である心血管病を予防するために各人の遺伝リスクに応じて個別に最適化された生活指導の実現に結実することが期待されるものであり、2024 年 3

月 12 日（火）14 時（英国時間、日本時間 3 月 12 日（火）23 時）に欧州心臓病学会の機関誌 European Journal of Preventive Cardiology オンライン版に掲載されました。

発表内容

〈研究の背景〉

糖尿病などの生活習慣病は生まれつきの素因である遺伝因子、食事や運動など環境因子、およびこれらの相互作用によって発症します。心筋梗塞や脳卒中などの心血管病は糖尿病の代表的な合併症であり、糖尿病患者の健康寿命を規定する大きな要因です。一般に適度な運動習慣は心血管病を抑制すると考えられ、日本循環器学会や米国心臓病学会、米国心臓協会、欧州心臓病学会のガイドラインにおいても心血管病の予防のために 1 週間に 7.5 METs・時(注 1)程度の運動(1 週間に 150 分の散歩など軽度の運動、あるいは 1 週間に 60 分のジョギングなど中程度の運動)が推奨されています。しかしながら、心血管病の高リスク群である糖尿病患者において、身体活動の心血管病抑制効果が遺伝リスクによって増強したり減弱したりする可能性についてはこれまで十分に検討されていませんでした。

〈研究の内容〉

本研究グループは UK バイオバンクのデータを用いて、2 型糖尿病の遺伝リスクと身体活動が糖尿病患者における心筋梗塞や脳卒中など心血管病の発症に対して及ぼす遺伝子環境相互作用を解析しました。UK バイオバンクは 2006 年から 2010 年にかけて登録された英国における約 50 万人の参加者の遺伝因子、環境因子、血液や画像など各種検査データを網羅的に収集し追跡調査するとともに、国民保健サービスとの接続を介して疾患の発症や死亡など病歴情報と照合できる世界有数の健康情報データベースです。2 型糖尿病の遺伝リスクの指標としては 2 型糖尿病のかかりやすさに影響する疾患感受性遺伝子変異の効果の総和であるポリジェニックリスクスコア(polygenic risk score for type 2 diabetes, PRS_T2D)を使用し、身体活動については参加者が申告した通勤、労働、余暇の運動などすべての活動を 1 週間あたりの METs・時に変換して用いました。

解析の結果、糖尿病患者全体(25,701 人)においては 1 週間あたり 10 METs・時ずつ身体活動が高まるごとに心血管病の複合体である 3-point MACE(注 2、心血管病による死亡、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中)のリスクが 1.2%ずつ、統計学的に有意に減弱しました。PRS_T2D が低い順に並べて 25%まで(PRS_T2D Q1)、および 25%から 50%までの群(PRS_T2D Q2)においては 1 週間あたり 10 METs・時の身体活動によって 3-point MACE のリスクがそれぞれ 2.4%、2.3%有意に減弱した一方、50%から 75%の群(PRS_T2D Q3)では身体活動による 3-point MACE のリスク抑制効果が失われ、75%から 100%までの群(PRS_T2D Q4、2 型糖尿病の遺伝リスクがもっとも高い群)においては統計学的な有意差は無いものの身体活動によって 3-point MACE のリスクがむしろ 0.5%高まりました。全体として、PRS_T2D と身体活動には心血管病の発症リスクに対して統計学的に有意な遺伝子環境相互作用を示しました。なお身体活動は PRS_T2D に関わりなく全死亡のリスクを抑制したため、この相互作用は心血管病に特異的な現象であることが示唆されます。

また、restricted cubic spline 解析を用いて身体活動が心血管病に与える用量依存的な効果を検討したところ、身体活動の保護効果は 1 週間あたりおよそ 80 METs・時で最大になることが判明しました。更に PRS_T2D Q4 の群においては、1 週間あたりおよそ 80 METs・時を超える高強度の身体活動は逆に 3-point MACE のリスクを有意に高めることが示されました。なお糖尿病の治療としてインスリン注射を導入されている群とされていない群に分けたサブグループ

ブ解析の結果から、高強度の身体活動による心血管病のリスク上昇はインスリン非導入群のみで認められる可能性が示唆されました。80 METs・時を超える高強度の運動は、解析対象者の12.7%で認められました。

〈今後の展望〉

本研究により、2型糖尿病の遺伝リスクが高い糖尿病患者 (PRS_T2D Q3 および Q4) では身体活動による心血管病の保護的作用が失われ、遺伝リスクがもっとも高い PRS_T2D Q4 の群では高強度の身体活動がむしろ心血管病のリスクを高めることが示されました。長期的には、各人の遺伝リスクに応じて個別に最適化された生活指導を実現し「精密医療」に結実することが期待されます。しかし2型糖尿病の遺伝リスクと身体活動が糖尿病患者における心血管病の発症リスクに対して遺伝子環境相互作用をおよぼすメカニズムは現時点で分かっておらず、更なる研究が必要です。また高強度の身体活動による心血管病のリスク上昇はインスリン非導入群のみで認められており、インスリンを用いた治療の何らかの意味での優位性が示唆されます。なお80 METs・時を超える高強度の運動は、解析対象者の12.7%のみで認められおり、「心血管病の予防のために1週間に7.5 METs・時程度の運動が推奨される」という現行の指針は多くの場合において引き続き有効であると考えられます。

発表者

東京大学 保健・健康推進本部

平池 勇雄 助教

兼：東京大学卓越研究員

自治医科大学 医学部/附属さいたま医療センター

山田 朋英 客員研究員

兼：蒲田駅前やまだ内科糖尿病・甲状腺クリニック 院長

論文情報

〈雑誌〉 European Journal of Preventive Cardiology

〈題名〉 Interaction between type 2 diabetes polygenic risk and physical activity on cardiovascular outcomes

〈著者〉 Chia-Lin Lee^{*,#}, Tomohide Yamada^{*}, Wei-Ju Liu, Kazuo Hara, Shintaro Yanagimoto and Yuta Hiraike[#]

*：筆頭著者、#：責任著者

〈DOI〉 doi.org/10.1093/eurjpc/zwae075

研究助成

本研究は東京大学卓越研究員制度、科研費国際共同研究加速基金（課題番号：21KK0293）、科研費若手研究（課題番号：19K17976、19K19432、23K15387）日本応用酵素協会、武田科学技術振興財団、先進医薬研究振興財団、パブリックヘルスリサーチセンター、三島海雲記念財団、ひと・健康・未来研究財団、花王健康科学研究会、医療科学研究所、タニタ健康体重基金、MSD生命科学財団、千里ライフサイエンス振興財団、ダノン健康栄養財団、および台中退役軍人総合病院の研究費を用いて遂行されました。

用語解説

(注 1) METs・時

MET は Metabolic Equivalent を表し、身体活動の強度が安静時の何倍に相当するかを示す。心肺機能によって個人差があるものの歩行は 3METs、ジョギングは 7-8METs、水泳は 10METs 程度とされている。

(注 2) 3-point MACE

MACE は Major Adverse Cardiovascular Events を表す。心血管病による死亡、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中の複合体である 3-point MACE は心血管病の統計解析において最もよく使われる指標である。本研究では心血管病による死亡、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、入院に至った心不全の複合体である 4-point MACE についても 2 型糖尿病の遺伝リスクと身体活動の遺伝子環境相互作用を解析し、3-point MACE の場合とほぼ同様の結果を得た。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学 保健・健康推進本部

助教、東京大学卓越研究員 平池 勇雄（ひらいけ ゆうた）

Tel : 03-5841-3554 E-mail : yhiraike@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉

東京大学 本部安全衛生課 保健・健康推進チーム

担当：赤坂

Tel : 03-5841-2574 E-mail : hoken.adm@gs.mail.u-tokyo.ac.jp