

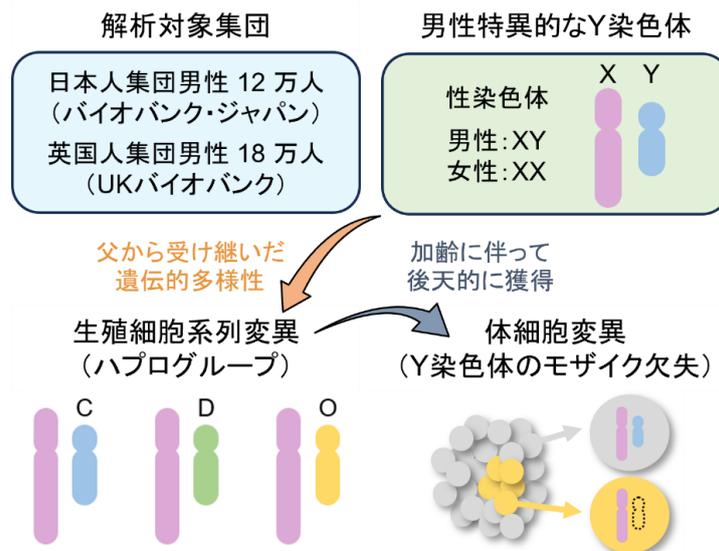
PRESS RELEASE

東京大学
大阪大学
理化学研究所
虎の門病院
慶應義塾大学
東北大学
愛知県がんセンター
国立がん研究センター
徳洲会グループ

Y染色体がもたらす男性特異的な疾患リスク形成機構を解明 ——2型糖尿病リスクの性差につながる新たな因子の発見——

発表のポイント

- ◆計 30 万人以上の男性を対象に、Y 染色体の生殖細胞系列変異（ハプログループ：注 1）および体細胞変異（Y 染色体のモザイク欠失：注 2）を網羅的に解析しました。
- ◆日本人集団男性において、Y 染色体ハプログループ D が 2 型糖尿病リスクを低下させる一方、Y 染色体のモザイク欠失が 2 型糖尿病リスクを上昇させることを明らかにしました。
- ◆これまでの大規模ゲノム研究で十分に考慮されてこなかった Y 染色体の情報を組み込むことで、より精度の高い疾患リスク評価や個別化医療の実現につながる可能性を示しました。



計 30 万人以上の男性を対象とした Y 染色体変異の網羅的解析

概要

東京大学大学院医学系研究科遺伝情報学の佐藤豪助教、岡田随象教授（兼：大阪大学ワクチン開発拠点先端モダリティ・DDS 研究センター（CAMaD）教授、大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学教授（研究当時）、理化学研究所生命医科学研究センター システム遺伝学チームチームディレクター）、東京大学大学院医学系研究科代謝・栄養病態学の山内敏正教授、虎の門病院の門脇孝院長、東京大学医科学研究所 附属ヒトゲノム解析センター シークエンス技術開発分野の松田浩一特任教授（兼：同大学大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻 クリニカルシークエンス分野教授）、大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学の山本悠司 博士課程学生、慶應義塾大学医学部感染症学教室の南宮湖教授、東北大学東北メディカル・メガバンク機構の田宮元教授（兼：理化学研究所革新知能統合研究センター遺伝統計学チームチームディレクター、東北大学大学院医学系研究科 AI フロンティア新医療創生分野教授）、愛知県がんセンター研究所がん予防研究分野の小柳友理子主任研究員、松尾恵太郎分野長、国立がん研究センターがん対策研究所の山地太樹室長、岩崎基部長、澤田典絵部長、徳洲会グループの東上震一・医療法人徳洲会理事長らによる研究グループは、バイオバンク・ジャパン（日本：注3）やUK バイオバンク（英国：注4）などで収集された計 30 万人以上の男性のヒトゲノム情報を用いて、Y 染色体の生殖細胞系列変異（ハプログループ）および体細胞変異（Y 染色体のモザイク欠失）を網羅的に解析しました。

その結果、日本人集団男性において、Y 染色体ハプログループ D が 2 型糖尿病の発症に対して保護的な効果をもたらす一方、Y 染色体のモザイク欠失は 2 型糖尿病リスクの上昇と関連することが明らかになりました。さらに、Y 染色体の遺伝情報や体細胞変異の有無を既存の疾患リスク評価に組み込むことで、2 型糖尿病リスクの予測精度が向上することを示しました。本研究は、これまでの大規模ゲノム研究で十分に考慮されてこなかった Y 染色体と疾患の重要性を示すとともに、男性における疾患リスク評価や将来の個別化医療の発展に貢献する成果です。

本研究は 2026 年 2 月 23 日午前 5 時（米国東部標準時）に国際科学誌 *Nature Medicine* に掲載されました。

発表内容

〈研究の背景〉

Y 染色体は男性に特異的な染色体であり、父から子へと受け継がれる生殖細胞系列の遺伝的多様性（ハプログループ）を有しています。一方で、その構造的な特徴や解析上の制約から、これまでの大規模ゲノム研究では疾患との関連についてほとんど検討されてきませんでした。さらに、Y 染色体は加齢に伴って体内の一部の細胞で失われることがあり、これを「Y 染色体のモザイク欠失（loss of Y chromosome : LOY）」と呼びます。LOY は男性における最も一般的な体細胞変異の一つであり、近年、いくつかの疾患との関連が報告されつつあります。しかし、LOY がどのような生物学的メカニズムを通じて疾患リスクに関与するのかについては、十分に解明されていませんでした。本研究では、日本人集団および英国人集団の大規模ゲノムデータを活用し、Y 染色体ハプログループおよび LOY を網羅的に解析することで、男性特異的な遺伝要因や疾患リスクについて明らかにすることを目的としました。

〈研究の内容〉

今回、研究グループはバイオバンク・ジャパン（日本）や UK バイオバンク（英国）などで収集された計 30 万人以上の男性のヒトゲノム情報を用いて、Y 染色体の生殖細胞系列変異で

あるハプログループと、体細胞変異である LOY を網羅的に解析しました (図 1)。日本人集団の男性は主にハプログループ C (10.3%)、D (34.0%)、O (53.7%) に分類されました。このうちハプログループ D は縄文祖先 (注 5) に由来すると考えられており、他の東アジア人集団にはほとんど認められない、日本人集団に特有な系統です。今回の解析により、ハプログループ D の頻度は日本国内でも地域差があり、南西諸島、なかでも与論島において高頻度に認められることが明らかになりました。これらの結果は、常染色体ゲノム情報を対象とした先行研究 (Yamamoto K et al. Nat Commun 2024) で示された、当該地域において縄文祖先の割合が高いという知見と一致していました。

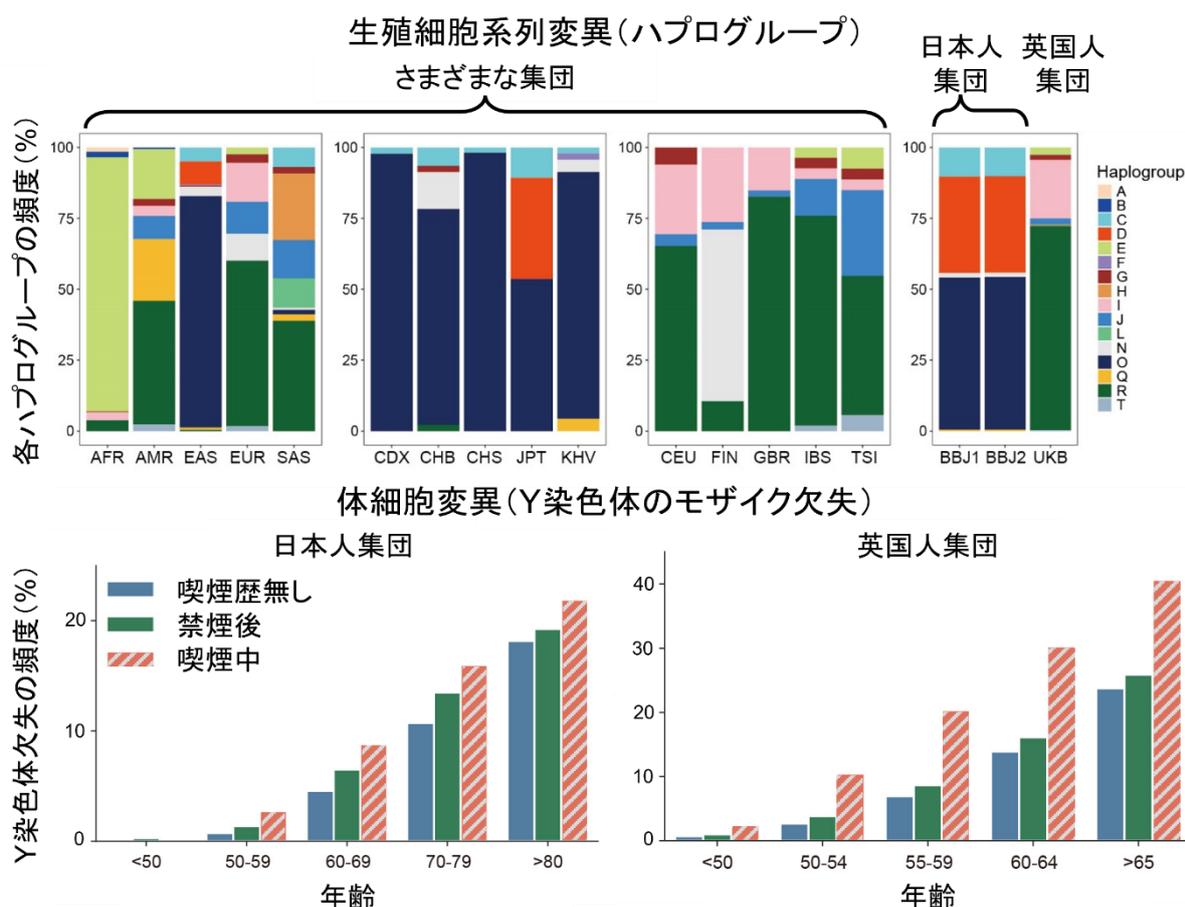


図 1：日本人集団・英国人集団における Y 染色体変異の頻度

日本人集団の男性は主にハプログループ C、D、O に分類され、ハプログループ D は日本人集団に特異的であった。LOY はいずれの集団でも加齢や喫煙と強く関連しており、日本人集団の約 8.0%、英国人集団の約 11.7% で認められた。図中では、LOY の頻度を年齢別、喫煙歴別に示している。

一方、LOY は日本人集団および英国人集団のいずれにおいても、加齢や喫煙と強く関連しており、解析対象集団のうち日本人集団の約 8.0%、英国人集団の約 11.7% で認められました。研究グループは、日本国内の複数のバイオバンクを統合したゲノムワイド関連解析 (注 6) を実施し、LOY に関連する遺伝的変異を新規に 10 か所同定しました (図 2)。

ゲノムワイド関連解析

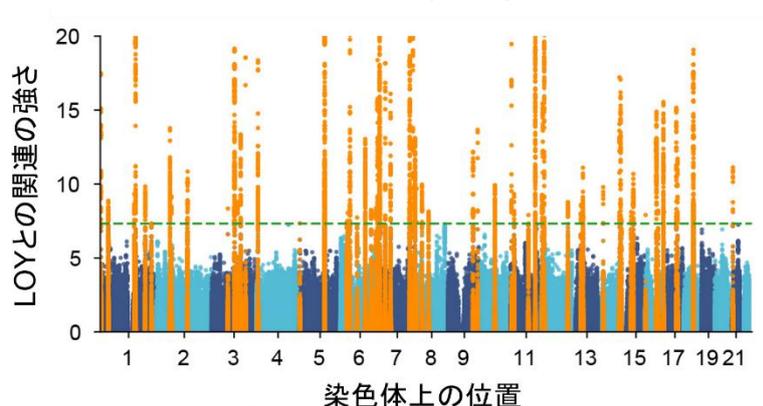


図 2 : LOY のゲノムワイド関連解析

オレンジの各領域が LOY に関連する遺伝子領域であり、内 10 か所はこれまでに報告のない新規領域。

次に、Y 染色体ハプログループおよび LOY が、さまざまな疾患とどのように関連するのかを網羅的に解析しました。その結果、日本人集団に特有なハプログループ D が 2 型糖尿病の発症リスク低下と有意に関連することが明らかになりました。一方、LOY については、日本人集団において、2 型糖尿病や気管支喘息など複数の疾患の発症リスクを上昇させることが示されました。これらの結果から、Y 染色体における生殖細胞系列変異と体細胞変異のいずれもが、日本人集団男性における 2 型糖尿病リスクと関連していることが明らかになりました (図 3)。さらに、これらの関連については、東北メディカル・メガバンク計画 (注 7) の独立した日本人一般住民集団においても同様の傾向が確認されました。

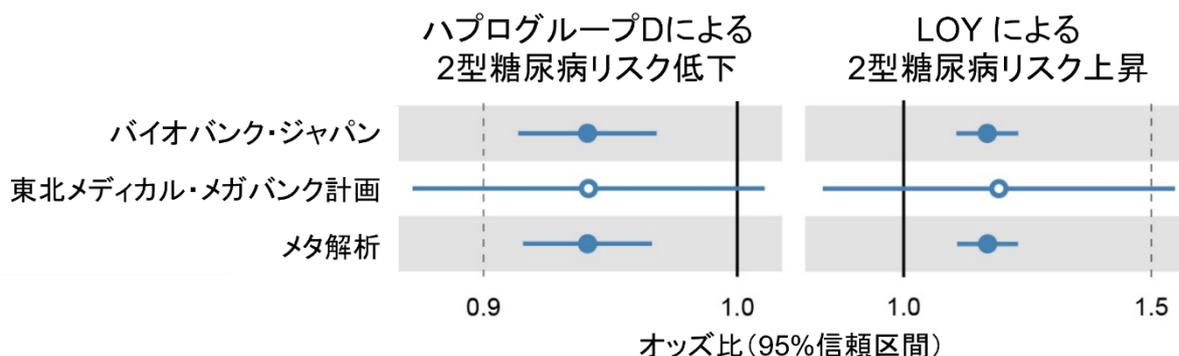


図 3 : Y 染色体変異が 2 型糖尿病リスクに与える影響

Y 染色体ハプログループ D が 2 型糖尿病リスクを低下させる一方、LOY が 2 型糖尿病リスクを上昇させることを示す。

2 型糖尿病は、世界的に患者数が増加している代表的な生活習慣病 (Non-communicable diseases : NCDs : 注 8) であり、その発症や病態には性差や人類集団差が存在することが知られています。本研究の結果から、Y 染色体が日本人集団男性に特異的な影響を及ぼしている可能性が示唆されました。これらの結果を踏まえ、研究グループは 2 型糖尿病に焦点を当て、Y 染色体との関連について詳細な解析を行いました。その結果、LOY の 2 型糖尿病への寄与は、

遺伝的に2型糖尿病リスクが低いと評価されている男性や、喫煙歴のない男性において、より顕著であることが明らかになりました(図4)。これは、従来リスクが低いと考えられてきた集団における2型糖尿病発症の一部を、Y染色体の体細胞変異が説明し得ることを示しています。

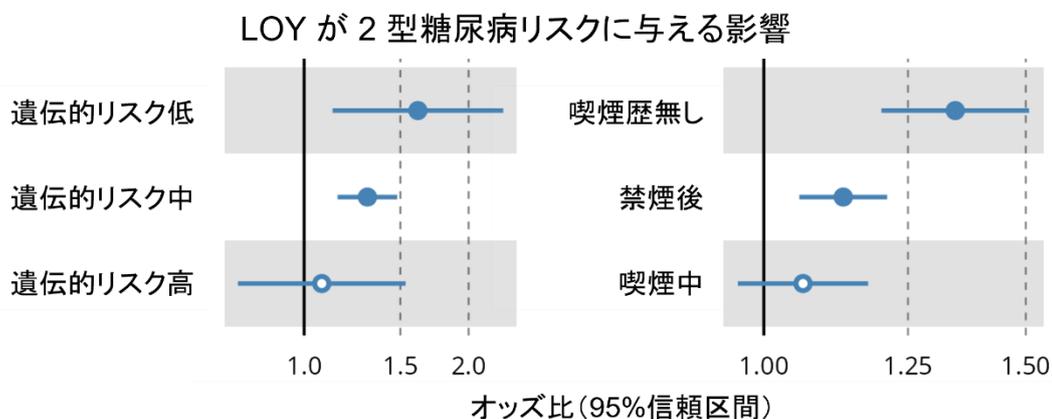


図4: LOYが2型糖尿病リスクに与える影響

LOYと2型糖尿病の関連は、遺伝的に2型糖尿病リスクが低いと評価されている男性や、喫煙歴のない男性において、より強いことを示す。

ポリジェニック・リスク・スコア (polygenic risk score : PRS : 注9) は、大規模ゲノム解析の結果をもとに個人ごとの疾患発症リスクを予測する指標であり、将来の個別化医療において活用が期待されています。しかし、これまでのPRSは主に常染色体の情報に基づいて構築されており、Y染色体の情報は含まれていませんでした。そこで本研究では、2型糖尿病リスクを予測するPRSに、Y染色体ハプログループおよびLOYの情報を組み合わせた新たなリスク予測モデルを構築し、その予測精度について検討しました。その結果、Y染色体ハプログループやLOYの有無といった情報を加えることで、従来の常染色体を中心としたリスク評価に比べ、2型糖尿病リスクの予測能が有意に向上することが示されました。

これまで、LOYがどのようなメカニズムを通じて疾患リスクに影響を及ぼすのかについては、十分に解明されていませんでした。そこで研究グループは、シングルセル遺伝子発現解析(注10)を用いてLOYについて詳細な検討を行いました(図5)。血液中の免疫細胞を対象とした複数のデータセットを統合解析した結果、LOYには明確な細胞種特異性(注11)が存在し、複数の免疫細胞種の中でも単球(注12)で高頻度に認められることが明らかになりました。さらに、シングルセルマルチオーム解析(注13)により、LOYが生じている単球における転写因子(注14)の活性を評価したところ、FLI1と呼ばれる転写因子の活性が低下していることが明らかになりました。これらの結果は、LOYがFLI1の活性低下を介して免疫細胞の分化過程に影響を及ぼし、その結果として特定の細胞種への偏りを生じさせている可能性を示唆しています。

さらに、LOYと2型糖尿病の関連の背景にあるメカニズムについて検討するため、研究グループは膵臓由来のデータセットについても同様の解析を実施しました。その結果、膵臓においてもLOYに細胞種特異性が存在し、2型糖尿病の病態において重要な役割を担うベータ細胞(注15)にLOYが多く認められることが明らかになりました。加えて、LOYが生じているベ

ータ細胞では、正常なベータ細胞と比較して遺伝子発現プロファイルにも変化が認められました。これらの結果は、LOYと2型糖尿病との関連について、その分子・細胞レベルのメカニズムの一端を明らかにするものです。

血液および膵臓におけるLOYの細胞種特異性

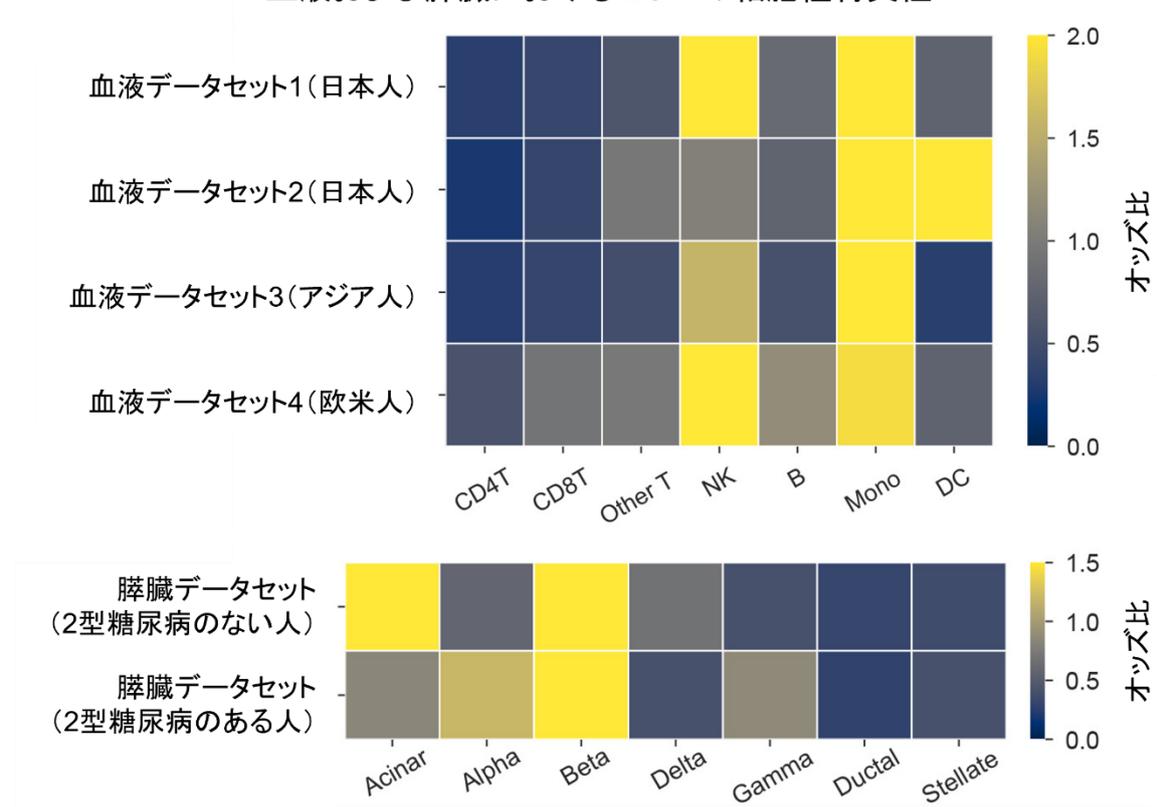


図5：血液および膵臓におけるLOYの細胞種特異性

LOYは、血液においては単球（Mono）で、膵臓においてはベータ細胞（Beta）で多く存在することを示す。

〈今後の展望〉

本研究は、Y染色体の生殖細胞系列変異および体細胞変異を統合的に解析することで、従来の遺伝的リスク評価や環境因子のみでは十分に説明できなかった疾患リスクの一端を、Y染色体が担っている可能性を示しました。今後は、2型糖尿病を含む性差や加齢が関与する疾患において、Y染色体の体細胞変異がどの細胞種や組織でどのように機能異常を引き起こすのかについて、さらなる分子・細胞レベルでの検証が必要となります。また、本研究で示したY染色体情報を組み込んだリスク評価や予測の枠組みは、従来の手法を補完し、より精度の高い疾患リスク層別化や個別化医療の実現につながることを期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院医学系研究科 遺伝情報学

佐藤 豪 助教

岡田 随象 教授

兼：大阪大学ワクチン開発拠点先端モダリティ・DDS 研究センター (CAMaD) 教授

兼：大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学 教授 (研究当時)

兼：理化学研究所生命医科学研究センター システム遺伝学チーム チームディレクター

論文情報

雑誌名： *Nature Medicine*

題名： Genetic regulation across germline and somatic variation on the Y chromosome contributes to type 2 diabetes

著者名： Go Sato^{#†}, Yuji Yamamoto[#], Kyoto Sonehara, Ryunosuke Saiki, Takafumi Ojima, Masahiro Kanai, Aoxing Liu, Ryuya Edahiro, Yuya Shirai, Shinichi Namba, Ho Namkoong, Takanori Hasegawa, Yuriko N. Koyanagi, Yumiko Kasugai, Taiki Yamaji, Shiori Nakano, Giulio Genovese, Timo P. Sipilä, Awaisa Ghazal, Hiromu Tanaka, Shuhei Azekawa, Yoshifumi Uwamino, Kenichi Yamamoto, Ken Suzuki, Tsuyoshi Hata, Mamoru Uemura, Yoshito Takeda, Akinori Kanai, Shinichi Higashiue, Shuzo Kobayashi, Hisaaki Afuso, Kosho Matsuura, Yojiro Mitsumoto, Yasuhiko Fujita, FinnGen, the Japan COVID-19 Task Force, the Biobank Japan Project, Yoshiya Oda, Yutaka Suzuki, Takayuki Morisaki, Makoto Ishii, Yuko Kitagawa, Ryuji Koike, Akinori Kimura, Seiya Imoto, Satoru Miyano, Takanori Kanai, Jun Takayama, Motoki Iwasaki, Norie Sawada, Koichi Fukunaga, Keitaro Matsuo, Atsushi Kumanogoh, Yuichiro Doki, Hidetoshi Eguchi, Shigeki Nakagome, Gen Tamiya, Andrea Ganna, Aarno Palotie, Mark J. Daly, James F. Wilson, Masayuki Yamamoto, Koichi Matsuda, Seishi Ogawa, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki, and Yukinori Okada[†]

[#]同等貢献、[†]責任著者

DOI: 10.1038/s41591-026-04213-z

URL: <https://doi.org/10.1038/s41591-026-04213-z>

研究助成

本研究は、JSPS 科研費 JP25H01057、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業、ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム <B-cure> 「次世代ゲノミクス研究による乾癬の疾患病態解明・個別化医療・創薬」、難治性疾患実用化研究事業「シングルセル解析を活用した肺胞蛋白症の自己抗原特異性解明による治療標的的同定」、免疫アレルギー疾患実用化研究事業「全ゲノム・一細胞シーケンス統合解析による関節リウマチの病態層別化と個別化医療実装」、ゲノム創薬基盤推進研究事業「大規模集団ゲノムデータを利用した遺伝子発現制御文法の機械学習による、VUS 病原性の網羅的評価と実験検証」、ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群 東京フラッグシップキャンパス(東京大学新世代感染症センター)」、ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群 大阪府シナジーキャンパス(大阪大学ワクチン開発拠

点)」、ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業「遺伝的多様性と機能に関するマルチオミックスを中心としたヒト免疫評価法の確立と支援の為のサポート機関」、ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業「大規模疾患コホート・アカデミア連携を基盤とするオミックス解析・サーベイランス体制の整備による新興感染症重症化リスク因子の探索」、ムーンショット型研究開発等事業「細胞運命転換を用いた若返りによるがんリスク 0 の世界」、ゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発プログラム「ブレインアトラス創生による精神神経疾患のシングルセル・ゲノム創薬」、脳神経科学統合プログラム「生殖細胞・体細胞変異とウイルス配列の多層シーケンス解析による自己免疫性神経疾患のシーズ開発」、革新的先端研究開発支援事業「集団・個体・一細胞解像度オミックス解析による免疫記憶の「導入・蓄積・消失」ダイナミクス解明」、ゲノム創薬基盤利活用推進研究事業「体細胞遺伝子変異の 1 細胞解像度への投影を軸とした創薬シーズ導出およびゲノム個別化医療の展開」、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) ムーンショット型研究開発事業 (JPMJMS2021, JPMJMS2024)、武田科学振興財団、小野薬品がん・免疫・神経研究財団、日本応用酵素協会、大阪大学大学院医学系研究科バイオインフォマティクスイニシアティブ、大阪大学先導的学際研究機構 (OTRI)、大阪大学感染症総合教育研究拠点 (CIDER)、大阪大学ワクチン開発拠点先端モダリティ・DDS 研究センター (CAMaD)、理化学研究所科学研究基盤モデル開発プログラム (TRIP-AGIS) の支援を受けて行われました。

用語解説

(注 1) Y 染色体ハプログループ

親から子へと受け継がれる遺伝情報である生殖細胞系列変異の一つで、Y 染色体上の遺伝的変異に基づいて分類される系統。人類集団ごとに特徴的な分布を示す。

(注 2) Y 染色体のモザイク欠失 (loss of Y chromosome : LOY)

後天的に獲得される遺伝子変異である体細胞変異の一つで、加齢などに伴い、体内の一部の細胞で Y 染色体が失われる現象。体細胞変異の中でも比較的高頻度に認められ、近年、いくつかの疾患との関連が注目されている。

(注 3) バイオバンク・ジャパン

日本人集団約 27 万人を対象としたアジア最大規模の生体試料バイオバンク。ゲノム DNA や血清サンプルを臨床情報とともに管理し、医学研究を行う研究者に提供している。

(注 4) UK バイオバンク

英国の 40~69 歳の 50 万人を対象とした世界最大規模の生体試料バイオバンク。さまざまな疾患の遺伝的・環境的要因の解明に貢献している。

(注 5) 縄文祖先

約 1 万 6500 年前から約 3000 年前まで日本列島に居住していた狩猟採集民であり、縄文土器に代表される特徴的な文化を持つ。

(注 6) ゲノムワイド関連解析

ヒトゲノム全体に存在する遺伝的変異と、疾患の発症リスクや個人差との関連を網羅的に調べる遺伝統計解析手法。

(注 7) 東北メディカル・メガバンク計画

主に宮城県、岩手県の住民 15 万人を対象としたバイオバンク。一般住民を対象とした地域住民コホート調査と、家系情報付きの三世代コホート調査から形成される研究基盤。

(注 8) Non-communicable diseases : NCDs

がん、糖尿病、心血管疾患など、人から人に感染せず、遺伝因子・環境因子（生活習慣を含む）相互作用により慢性的に発症・進行する疾患の総称。

(注 9) ポリジェニック・リスク・スコア (polygenic risk score : PRS)

ゲノムワイド関連解析で同定された多数の遺伝的変異を統合し、個人ごとの生まれながらの疾患発症リスクを予測する指標。将来の個別化医療への応用が期待されている。

(注 10) シングルセル遺伝子発現解析

ひとつひとつの細胞ごとに遺伝子発現を解析する手法。組織を構成する細胞の違いや、疾患に関与する特定の細胞種を詳細に調べることが可能となる。

(注 11) 細胞種特異性

同じ組織や臓器の中に存在する複数の細胞のうち、特定の細胞種においてのみ、ある現象や分子変化が選択的に認められる性質を指す。

(注 12) 単球

血液中に存在する免疫細胞の一種で、体内に侵入した病原体の排除や炎症反応に関与する。

(注 13) シングルセルマルチオーム解析

ひとつひとつの細胞ごとに、遺伝子発現情報に加えて、遺伝子発現を調節する仕組みの一つであるクロマチンの開閉状態（オープンクロマチン領域）を定量する手法。遺伝子発現だけでなく、その制御機構を含めて解析することで、細胞機能の変化や疾患に関わる分子メカニズムを調べることが可能となる。

(注 14) 転写因子

ヒトゲノム上の特定の領域に結合し、標的となる遺伝子の発現量を調節する機能を持つタンパク質。細胞の分化や機能維持に重要な役割を果たしている。

(注 15) ベータ細胞

膵臓に存在し、血糖値を下げるホルモンであるインスリンを分泌する細胞。2 型糖尿病の発症や進展において重要な役割を担う。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院医学系研究科

教授 岡田 随象 (おかだ ゆきのり)

<https://genome.m.u-tokyo.ac.jp/members.html>

〈報道に関する問合せ〉

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

<https://www.m.u-tokyo.ac.jp/>

東京大学医科学研究所 プロジェクトコーディネーター室（広報）

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

<https://www.h.u-tokyo.ac.jp/>

大阪大学大学院医学系研究科 広報室

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/>

理化学研究所 広報部 報道担当

<https://www.riken.jp/>

虎の門病院 広報企画室

<https://toranomom.kkr.or.jp/>

慶應義塾大学信濃町キャンパス 総務課

<https://www.keio.ac.jp/>

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 広報戦略室

<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>

愛知県がんセンター 運用部 経営戦略課

<https://cancer-c.pref.aichi.jp/>

国立がん研究センター 企画戦略局 広報企画室広報企画係

<https://www.ncc.go.jp/>

徳洲会グループ（一般社団法人徳洲会 広報部）

<https://www.tokushukai.or.jp/>