

令和元年9月2日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05250

研究課題名(和文)生活習慣病の包括的リスク診断アルゴリズムの構築と検証的疫学研究

研究課題名(英文) Prediction of the genetic and epigenetic risks associated with lifestyle-related diseases in the population-based confirmatory factor analysis

研究代表者

横田 充弘 (Yokota, Mitsuhiro)

愛知学院大学・歯学部・教授

研究者番号：50201851

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では大規模候補遺伝子関連解析、ゲノムワイド関連解析(GWAS)、エピゲノムワイド関連解析(EWAS)等により同定した心筋梗塞症(MI)、その他の冠動脈疾患(CAD)、2型糖尿病(DM)、高血圧症、肥満の4大生活習慣病のリスク遺伝子の疾患発症予知マーカーとしての信頼性について、地域住民(北名古屋ゲノム疫学研究(KING Study)、検体サンプル採取：2005～2007年、登録時年齢：50歳～75歳、3,975名)および製造業従業員(NGK研究、検体サンプル採取：2006～2008年、登録時年齢：35歳～63歳、3,486名)を対象とした前向き研究により検証する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

陽性的中率などの信頼性のある指標を得るためには、縦断研究によって、検証することが必須である。

我々は、信頼性の高い大規模症例対照研究(横断研究)を実施するための研究基盤を確立し、また、縦断研究コホートとして、健康管理体制の確立した企業従業員コホート(NGK Study, NCT00408824)および、北名古屋市民コホート(北名古屋ゲノム疫学研究：KING Study, NCT00262691)を構築した。エピゲノム情報と生活習慣病リスク因子との関連や新規バイオマーカーを検索し、心筋梗塞をはじめとした生活習慣病の包括的リスク判定アルゴリズムの構築と検証的前向き研究を始める。

研究成果の概要(英文)：The discovery of genetic risk factors for many common diseases in the past couple of years has been enormously exciting. But we are still in the early stages of this revolution. We know that most diseases like diabetes are highly heritable, with, on average, about 50 percent of the risk attributable to genetics. Yet our genetic analysis has so far discovered less than 10 percent of that hereditary component.

Therefore, the identification of new epigenomic variations as well as new genomic variations that are associated with lifestyle-related diseases including coronary artery diseases(CADs), type 2 diabetes mellitus, and hypertension have to be made future efforts.

研究分野：医歯薬学

キーワード：生活習慣病 心筋梗塞 糖尿病 高血圧症 肥満 喫煙 遺伝子多型解析 GWAS

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

20世紀を代表する循環器領域の研究者 E.Braunwald(Harvard University)教授は、2003年春の米国心臓病学会における「循環器学；過去、現在、未来」と題する記念公演において、“2020年以後は予防の時代であり、遺伝子リスクの発見により遺伝情報に基づいた個人個人の疾患予防の時代となる (smart prevention)”と予言している。彼は、また、我々が報告した Connexin37 遺伝子 C1019T 多型をはじめ4つの遺伝子多型 (N Engl J Med 2002;この論文は2000~2004年の引用件数において、この分野の Top1%に選ばれている (Thomson2005)) を例に挙げ、「このような初期の研究が遺伝情報に基づく」と高く評価している (J Am Coll Cardiol46:1456,2005) Sabatine ら (Circulation113:450,2006) の総説にも引用され、我々の発見した MI 感受性遺伝子は国際的評価を得ており、国内外の追試によっても確認されつつある。

2. 研究の目的

陽性適中率などの信頼性のある指標を得るためには、縦断研究によって、検証することが必須である。

1. 我々は、既に、恐らく現時点で、単一施設として、我が国最大の MI 罹患同胞対および孤発症例および DM、高血圧症、肥満を含む生活習慣病の検体バンキングおよび臨床検査データベースを構築している。さらに、症例 - 対象関連解析では、症例だけでなく対照も極めて重要だが、1万例以上の対照検体を保有しており、バイアスを最小限にした対象例の選択が可能である。

KING Study では、登録5年ごとに、郵送アンケート調査、面接調査を含む追跡調査を予定している。MI、DM など生活習慣病遺伝子リスクを包括したリスク判定アルゴリズム、および環境因子 - 遺伝因子相互関係を用いた包括的リスク判定アルゴリズムの信頼性は、平成24年度から始まる面接調査を含む追跡調査により検証されることとなる。すでに、平成22年度末に参加登録住民3,975名に対して第1回郵送アンケート調査を実施した。有効回答数は67%であった。現在、行政の協力を得て、未回答者1,347名の内の死亡者および転居者の調査を行っている。

平成23年度末に、未回答生存者に再度郵送アンケート調査を実施し、その後、電話調査を実施した。

2. エピゲノム解析技術

(HumanMethylation450を用いたDNAメチル化アレイ解析)を利用し、遺伝要因および環境要因に、新たにエピゲノム情報を付加し、遺伝因子 - 環境因子の相互作用を統合的に解析することによって、4大生活習慣病の発症機序の解析を目指す。さらに、新規のバイオマーカーを検索し、従来の古典的リスクファクターをも包括した「4大生活習慣病の多次元リスク予知アルゴリズム」を開発し、その精度を前向き研究により検証する。

3. 最終的には、各個人の遺伝情報に基づいた生活習慣病の総合的・包括的予防アルゴリズムを確立し、ゲノム情報に基づく個別化予防 (gene-informed personalized prevention, smart prevention) による健康寿命の延長および国民医療費の節減を図るシステムを提案する。

3. 研究の方法

我々は、信頼性の高い大規模症例 - 対照研究 (横断研究) を実施するための研究基盤を確立し、また、縦断研究コホートとして、健康管理体制の確立した企業従業員コホート (NGK Study, NCT00408824) および北名古屋保健センター (行政側) の全面的協力を得て、北名古屋市民コホート (北名古屋ゲノム疫学研究: KING Study, NCT00262691) を構築した。エピゲノム情報と生活習慣病リスク因子との関連や新規バイオマーカーを検索し、ゲノム情報と合わせて統合的に解析し、心筋梗塞をはじめとした生活習慣病の包括的リスク判定アルゴリズムの構築と検証の前向き研究を進める。

平成23年9月末現在、本ゲノム疫学研究の登録企業従業員数は男性3,486名 (年齢35~63歳) 登録一般住民は3,975名 (男性:1,712名、女性:2,263名、年齢50~75歳) であり、登録企業従業員数および登録住民全員からゲノムDNAの抽出を終了している。また、これまでにMI罹患同胞対を対象とした連鎖解析によって同定した若年発症MI感受性遺伝子と国内外の研究機関との共同研究で得た、或いは国内外から発表された4大生活習慣病感受性遺伝子について症例 - 対照関連解析により replication study を実施している。

本研究では、登録5年ごとに、面接調査を含む追跡調査を実施する。MI、DM など生活習慣病遺伝子リスクを包括したリスク判定アルゴリズム、および環境因子 - 遺伝因子相互関係を用いた包括的リスク判定アルゴリズムの信頼性は、平成24年から始まる面接調査を含む追跡調査により検証されることとなる。すでに、平成24年から始まる面接調査の準備として、第1回の郵送によるアンケート調査を実施した。

4. 研究成果

北名古屋市では毎年4~12月まで、市民を対象に一般の住民健診、一般住民健診検査項目以外に ECG その他の検査項目を増やしたミニドックを実施している。KIN Study 登録

住民は、ミニドックの受診者が参加している。行政の協力を得て、平成 24~26 年の 3 年間に亘って、登録住民の市民健診への参加を呼びかけ、面接調査、健診（可能ならばミニドック）検体採取を実施した。なお、ゲノム疫学研究の登録住民の健診の再受診率（リポート率）は毎年高く、80%以上であった。

郵送によるアンケート調査は、平成 23 年度に終了しており、これを基に、面接調査の基本的質問項目表を作成した。行政の協力を得て、既に、登録者の死亡病名は、毎年、把握している。

我々は、4 大生活習慣病症例の内、1,337 例に GWAS を実施した。追跡調査中の KING Study 登録者で既に GWAS 解析を実施している対象 96 例及び陳旧性心筋梗塞 192 例を選択 HumanMethylation450(Illumina)を用いたゲノムワイド DNA メチル化解析を実施した。

KING Study では DM の基本病態である「インスリン抵抗性」の増大、或いは「インスリン感受性」低下に焦点を当て、レジスチンおよびアディポネクチン等のアディポサイトカインの血中濃度測定、それらを制御する遺伝子多型の解析を行ってきた。平成 24 年度は、炎症に關与するサイトカインの血中濃度測定を実施する。

臨床および検査結果を含む診療情報、生活習慣、遺伝子多型情報の集積に今後も努める。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

Nakatochi M, Yokota M(他 48 名 47 番目).

Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals. 査読有

Communications Biology. 2:115 (2019)

Takeuchi F, Yokota M(他 93 名 92 番目).

Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent. 査読有

Nature Communications. 9:5052 (2018)

Liu X, Yokota M(他 23 名 21 番目).

Characterising private and shared signatures of positive selection in 37 Asian populations. 査読有

European Journal of Human Genetics 25(4): 499-508 (2017)

Takeuchi F, Yokota M(他 12 名 9 番目).

Japanese Genome Variation Consortium, Teo Y. Y, Kato N. The fine-scale genetic structure and evolution of the Japanese population. 査読有

PLoS One. 12(11): e0185487 (2017)

Nomura A, Yokota M(他 53 名 40 番目).

Protein Truncating Variants at the Cholesteryl Ester Transfer Protein Gene and Risk for Coronary Heart Disease. 査読有

Circulation Research. 121(1):81-8 (2017)

Nakatochi M, Yokota M(他 6 名 8 番目).

Epigenome-wide association of myocardial infarction with DNA methylation sites at loci related to cardiovascular disease. 査読有

Clinical Epigenetics. 9:54 (2017)

Morimoto T, Yokota M(他 6 名 8 番目).

Significant association of RNF213 p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease. 査読有

PLoS One. 12(4):e0175649 (2017)

Wen W, Yokota M(他 74 名 59 番目).

Genome-wide association studies in East Asians identify new loci for waist-hip ratio and waist circumference. 査読有

Scientific Reports. 6: 17958 (2016)

Takeuchi F, Yokota M(他 11 名 4 番目).

Heterogeneous effects of association between blood pressure loci and coronary artery disease in east Asian individuals. 査読有

Circulation Journal. 79(4): 830-838 (2015)

Saw W Y, Yokota M(他 9 名 11 番目).

Mapping the genetic diversity of HLA haplotypes in the Japanese populations. 査読有

Scientific Reports. 5: 17855 (2015)

Nakatochi M, Yokota M(他 10 名 12 番目).

Epigenome-wide association study suggests that SNPs in the promoter region of RETN influence plasma resistin level via effects on DNA methylation at neighbouring

sites. 査読有

Diabetologia. 58(12):2781-2790 (2015)

Kato N, **Yokota M**(他 248 名 232 番目).

Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. 査読有

Nature Genetics. 47(11): 1282-1293 (2015)

〔学会発表〕(計 件)

Masahiro Nakatochi, Sahoko Ichihara, Ken Yamamoto, Tatsuaki Matsubara, **Mitsuhiro Yokota**. Exploration of DNA methylation sites associated with adiponectin levels based on a gene co-expression network and DNA methylation data analysis. ASHG 2018, 1844F, San Diego, USA, Oct 16-20, 2018

Masahiro Nakatochi, Sahoko Ichihara, Ken Yamamoto, Tatsuaki Matsubara, **Mitsuhiro Yokota**. Association analysis among myocardial infarction, cardiovascular disease-related single nucleotide polymorphisms, and DNA methylation sites utilizing the cluster analysis. IFCS 2017, Tokyo, Japan, August 8-10, 2017

Masahiro Nakatochi, Sahoko Ichihara, Ken Yamamoto, Tatsuaki Matsubara, **Mitsuhiro Yokota**. Epigenome-wide association study for myocardial infarction identified a DNA methylation site on the loci related to atrial fibrillation and ischemic stroke, ASHG 2016, 418F, Vancouver, Canada, Oct 18-22, 2016

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 中枋 昌弘

ローマ字氏名: Nakatochi Masahiro

所属研究機関名: 名古屋大学

部局名: 医学系研究科(保健)

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 10559983

研究分担者氏名: 市原 佐保子

ローマ字氏名: Ichihara Sahoko

所属研究機関名: 自治医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：20378326

研究分担者氏名：松原 達昭

ローマ字氏名：Matsubara Tatsuaki

所属研究機関名：愛知学院大学

部局名：歯学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：30209598

研究分担者氏名：成瀬 桂子

ローマ字氏名：Naruse Keiko

所属研究機関名：愛知学院大学

部局名：歯学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：30387576

研究分担者氏名：山本 健

ローマ字氏名：Yamamoto Ken

所属研究機関名：久留米大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：60274528

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。