

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07445

研究課題名（和文）本邦における脳梗塞関連遺伝子座と臨床的特徴に関する検討

研究課題名（英文）Association between genetic risk for stroke and clinical characteristics in Japanese stroke patients

研究代表者

下山 隆（Shimoyama, Takashi）

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：00509325

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：MEGASTROKE研究により32の脳梗塞関連遺伝子座が報告された。MEGASTROKE研究から得られたGRSと日本人脳梗塞患者における臨床的意義については検討されていない。本研究の目的はBioBank Japan（BBJ）データベースに登録された脳梗塞患者において、GRS、臨床的特徴、および死亡率の関連を検討することである。2003年6月～2018年3月までにBBJ研究事業に参加した脳梗塞患者19,702症例を解析した。日本人において、GRS高値は心房細動、心原性脳塞栓症、および脳卒中死亡率と有意に関連していた。本研究よりGRSが脳卒中死亡率のリスクや脳梗塞病型を予測する可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人において、GRS高値は心房細動、心原性脳塞栓症、および脳卒中死亡率と有意に関連していることを見出した。本研究よりGRSが脳卒中死亡率のリスクや脳梗塞病型を予測する可能性があり臨床的意義が高いと考えられる。現在、原著論文を国際学術誌に投稿中である。

研究成果の概要（英文）：Previous multi-ancestry genome-wide association studies (GWAS) of stroke reported 32 stroke risk loci in the MEGASTROKE. We examined 19,702 Japanese patients with ischemic stroke to explore the association among genetic risk score (GRS), clinical characteristics, and mortality in the BioBank Japan (BBJ) database. The OR for atrial fibrillation was significantly higher in those at Intermediate GRS [OR 1.59 (1.25-1.90)] and High GRS [OR 2.12 (1.69-2.67)] than in those at Low GRS. Regarding stroke etiology, the ORs for cardioembolism were significantly higher in those at Intermediate GRS [OR 1.31 (1.04-1.61)] and High GRS [OR 1.44 (1.13-1.89)] than in those at Low GRS. During a median follow-up of 10.0 years, the risk of stroke mortality was significantly higher in those at High GRS [HR 1.27 (1.04-1.56)] than in those at Low GRS in a fully adjusted model. In Japanese, a higher GRS was significantly associated with atrial fibrillation, cardioembolism, and stroke mortality.

研究分野：脳血管障害

キーワード：ゲノム解析 疫学 脳梗塞 バイオバンクジャパン

1. 研究開始当初の背景

MEGASTROKE 研究により 32 の脳梗塞関連遺伝子座が報告された。脳卒中に関する遺伝的リスクスコア (GRS) に関する研究の大半は、欧米の一般コホートを対象とした報告である。MEGASTROKE 研究から得られた GRS と日本人脳梗塞患者における臨床的意義については検討されていない。

2. 研究の目的

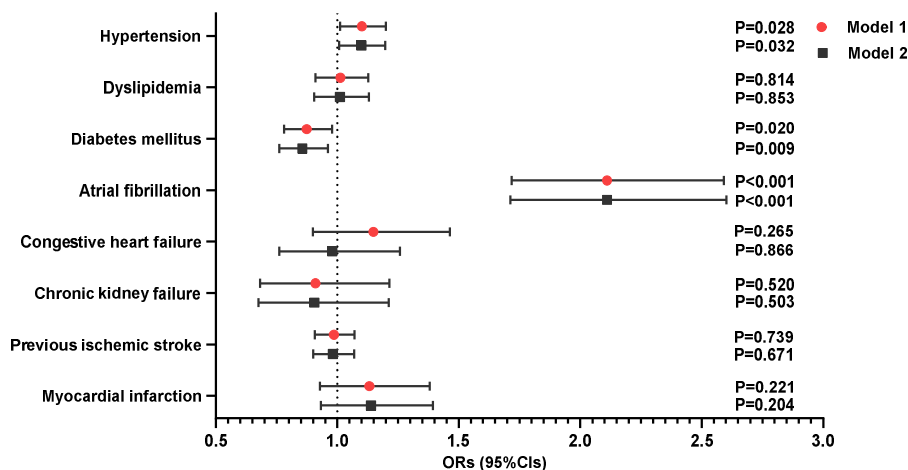
本研究の目的は BioBank Japan (BBJ) データベースに登録された脳梗塞患者において、GRS、臨床的特徴、および死亡率の関連を検討することである。

3. 研究の方法

2003 年 6 月～2018 年 3 月までに BBJ 研究事業に参加した脳梗塞患者 19,702 症例を対象にゲノムワイド関連解析 (GWAS) を実施した (対象群: 159,610 例)。GRS は、MEGASTROKE 研究で報告された 32 の脳卒中関連遺伝子座のうち 29 の SNP を用いて作成した。多変量ロジスティック回帰モデルを用いて、併存疾患および脳梗塞病型に対するオッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (95% CI) を推定した。Cox 比例ハザードモデルを使用して、GRS に関連する死亡率のハザード比 (HR) および 95% CI を推定した。

4. 研究成果

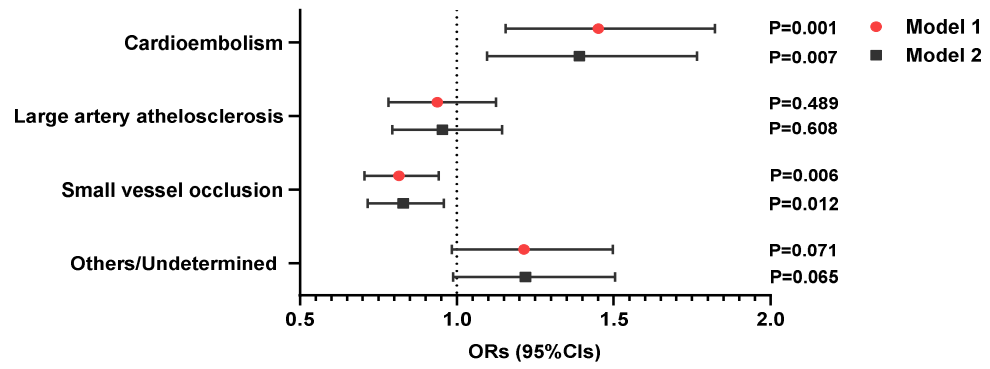
心房細動の OR は、低 GRS 群 (GRS: 下位 20 パーセンタイル) と比較して、中間 GRS 群 (GRS: 20～80 パーセンタイル) で 1.59 (1.25-1.90)、高 GRS 群 (GRS: 上位 20 パーセンタイル) で 2.12 (1.69-2.67) と有意に高かった。脳梗塞病型に関しては、心原性脳塞栓症の OR は低 GRS 群に比べて、中間 GRS 群で 1.31 (1.04-1.61)、高 GRS 群で 1.44 (1.13-1.89) と有意に高かった。追跡期間中 (中央値 10.0 年)、高 GRS 群で脳卒中死亡率のリスクが低 GRS 群に比べて有意に高かった (HR 1.27 [1.04-1.56])。日本人において、GRS 高値は心房細動、心原性脳塞栓症、および脳卒中死亡率と有意に関連していた。本研究より GRS が脳卒中死亡率のリスクや脳梗塞病型を予測する可能性がある。



**Figure 1.** Impact of continuous genetic risk score (GRS) for stroke and comorbidities (n=19702). Data are presented as estimated odds ratios (ORs) and 95% confidential intervals (CIs) for increased GRS for stroke. Values of P<0.05 were considered to indicate statistically significant correlations.

**Model 1:** Adjusted for age and sex.

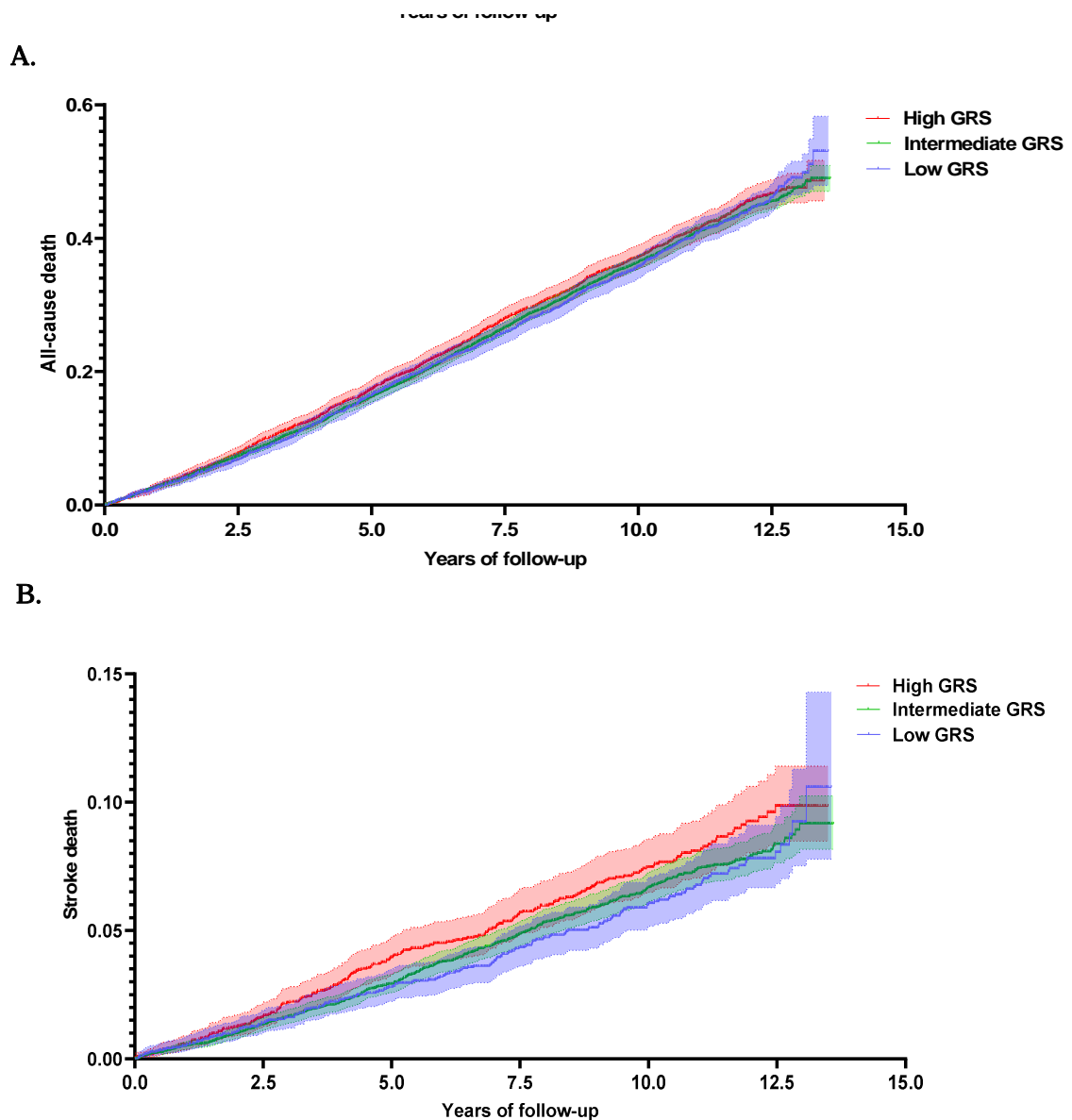
**Model 2:** Adjusted for model 1 + other stroke comorbidities.

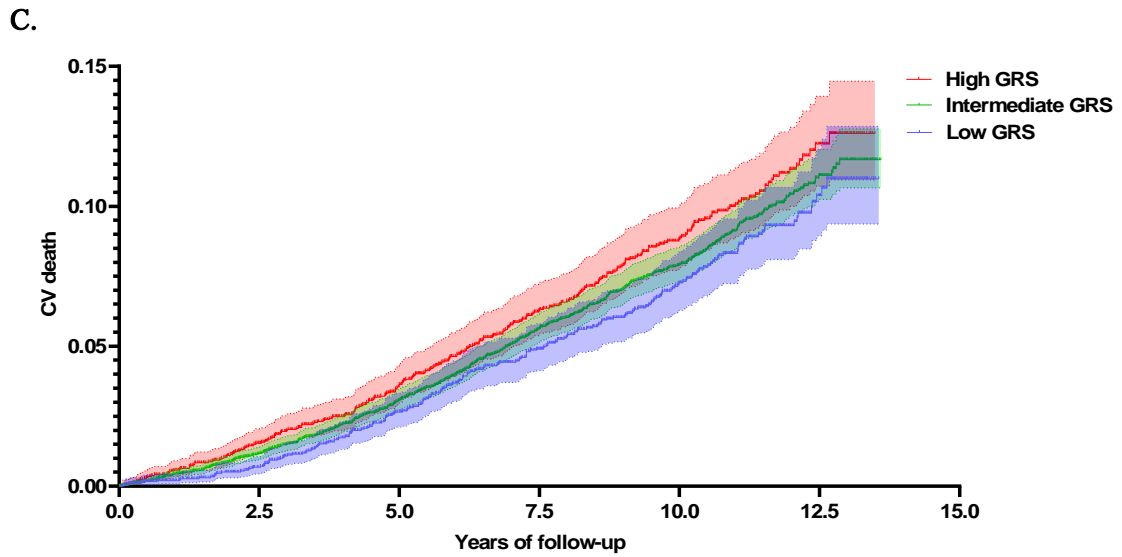


**Figure 2.** Impact of continuous genetic risk score (GRS) for stroke and stroke subtypes based on TOAST criteria (1). Data are presented as estimated odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for increased GRS for stroke. Values of  $P < 0.05$  were considered to indicate statistically significant correlations.

**Model 1:** Adjusted for age and sex.

**Model 2:** Adjusted for model 1 + other stroke comorbidities.





**Figure 3. Impact of genetic risk score (GRS) for stroke on long-term mortality in Cox proportional hazard analysis.**

Kaplan-Meier estimates of cumulative events from (A) all-cause, (B) stroke, and (C) cardiovascular (CV) are shown with a band of 95% CIs. Individuals are classified into high GRS (red), intermediate GRS (green), and low GRS (blue).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 下山 隆、鎌谷洋一郎、松田浩一、永田安伸、山口博樹、木村和美
2. 発表標題 19702人の日本人虚血性脳卒中患者における悪性腫瘍の危険因子と性特異的相違に関する検討ーバイオバンク・ジャパン研究事業ー
3. 学会等名 第48回日本脳卒中学会学術集会ーSTROKE 2023ー
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Takashi Shimoyama, Koichi Matsuda, Yoichiro Kamatani, Yasunobu Nagata, Hiroki Yamaguchi, Kazumi Kimura
2. 発表標題 Sex-specific differences in risk profiles for cancer among 19702 Japanese patients with ischemic stroke: The BioBank Japan project
3. 学会等名 International Stroke Conference 2023 (国際学会)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 下山 隆、木村和美
2. 発表標題 脳梗塞患者におけるゲノムワイド解析と臨床的特徴に関する検討 バイオバンク・ジャパン研究事業
3. 学会等名 第47回日本脳卒中学会学術集会ーSTROKE 2022ー
4. 発表年 2022年～2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木村 和美  (Kimura Kazumi)  (00388927)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授    (32666)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鎌谷 洋一郎  (Kamatani Yoichiro)  (00720880)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授    (12601)	
研究分担者	山口 博樹  (Yamaguchi Hiroki)  (90297937)	日本医科大学・医学部・大学院教授    (32666)	
研究分担者	松田 浩一  (Matsuda Koichi)  (90401257)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授    (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関