

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011-2012

課題番号：23710316

研究課題名（和文） 初経年齢・閉経年齢・月経周期に関するゲノムワイド関連解析

研究課題名（英文） Genome wide association analysis of age at menarche, menopause and menses cycle

研究代表者

谷川千津 (Tanikawa Chizu)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：30422421

研究成果の概要（和文）：初潮年齢は遺伝因子環境因子の両方に影響を受けるが、日本人における初潮年齢関連遺伝子は明らかとなっていない。我々は 15000 人の日本人女性の情報を元に、全ゲノム解析関連解析を行い、*LIN28B* 遺伝子上の SNP が初潮年齢と強い関連を示すことを明らかとした。さらに既報の SNP について検討し、*TMEM38B* と初潮年齢の強い関連も確認された。我々の研究成果は、遺伝因子が日本人女性においても初潮年齢に影響をおよぼすことを示したはじめての報告である。

研究成果の概要（英文）：Age at menarche (AAM) is a complex trait involving both genetic and environmental factors. To identify the genetic factors associated with AAM, we conducted a large scale meta-analysis of genome-wide association studies using more than 15,000 Japanese female samples. Here we identified an association between SNP (single nucleotide polymorphism) rs364663 at the *LIN28B* locus and AAM, with a P-value of 5.49×10^{-7} and an effect size of 0.089 (year). We also evaluated 33 SNPs that were previously reported to be associated with AAM in women of European ancestry. Among them, two SNPs rs4452860 and rs7028916 in *TMEM38B* indicated significant association with AAM in the same directions as reported in previous studies (P = 0.0013 with an effect size of 0.051) even after Bonferroni correction for the 33 SNPs. Our findings elucidated the impact of genetic variations on AAM in the Japanese population.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：ジェンダー

科研費の分科・細目：ジェンダー・ジェンダー

キーワード：科学技術・医療・生命

1. 研究開始当初の背景

現代女性における生涯月経回数は約 450 回とされているが、月経自体が痛みや体調不良を伴うため、女性の QOL と密接に関与している。さらに月経前後に情緒不安定になるなど精神状態にも大きな影響を与える事があり、

これらは月経前症候群と言われ近年注目を集めている。また月経状態と様々な疾患が関連することも明らかとなっている。例えば、早い閉経と遅い初潮は骨粗相症および心血管疾患の危険因子となるが、反対に乳癌のリスクを低くすることが知られている。

これまでの研究により、月経状態に影響を与える因子として、肥満・出産・授乳歴・ストレス・向精神薬の服用に加え、喫煙・食事・運動不足などの生活習慣などが知られている。一方生まれつき本人が持つ体質、つまり遺伝因子も強く影響しており、初潮・閉経年齢に及ぼす遺伝因子の寄与度は50%以上に達することがわかっている。

初潮および閉経時年齢に関連する遺伝子多型においては、2009年に1万人を超える大規模な解析結果が海外のグループより報告されている。これらは全て欧米人での解析であるが、実際に欧米人とアジア人とは月経と関連する因子（身長、体重、食生活など）に大きな差があり、異なる遺伝因子が関与している可能性が高いと考えられる。本研究は、アジア人における初めての月経周期関連遺伝因子研究となる。

2. 研究の目的

近年、一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) を指標とした全ゲノム関連解析によって様々な疾患の発症や薬の副作用などと関連する遺伝因子が明らかとなっている。この手法は2002年に我々の研究グループが世界に先駆けて行った方法であるが、現在では世界中で広く用いられ、疾患関連遺伝子研究のスタンダードとなっている。本研究では、15000人の60万か所に及ぶ遺伝子多型情報を用いて、女性のQOLと密接に関与する月経周期（初経年齢・閉経年齢・月経周期）に影響する遺伝因子を明らかにすることを目的とする。

また近年、女性の社会進出などに伴い少子化が社会的な問題となっており、2009年の合計特殊出生率は1.37である。仕事を持つ女性にとっていつ妊娠・出産するかは非常に大きな問題であるが、出産可能年齢が予測可能

となれば、妊娠の時期を決める上で有用な情報となりうる。さらに、閉経前後に生じる更年期障害の予測・対応も可能になり、本研究成果が女性のQOL改善に貢献すると期待される。月経という現象を科学的にとらえることを目的とする本研究は、学術的のみならず社会的・医学的にも非常に重要な意味を持つと考えられる。

3. 研究の方法

本研究では、文部科学省のリーディングプロジェクトであるオーダーメイド医療実現化プロジェクトで収集された、約9万の女性サンプルを研究対象とする。そのうち約1万5千人については、ゲノム上の約60万ヶ所のSNPの遺伝子型が既に決定されている。ヒト全ゲノム中にある300万~1000万ヶ所のSNPの約87%が、60万ヶ所のSNPを調べることによりカバーできるとされており、現在行われている全ゲノム解析の一般的な方法となっている。この大規模な集団のデータを解析することにより、初経年齢に影響する遺伝因子を同定し、その制御に関わるメカニズムを明らかにすることを目指す。

まず臨床情報のデータベースより、約9万人の女性サンプルについて、必要な臨床情報を抽出する。今回初経年齢に影響を与える因子として、生年、及び疾患歴を交絡因子とした。

次に、約1万5千人について、既に決定されているゲノム上の約60万ヶ所のSNPの遺伝子型の情報を抽出する。生年及び疾患歴を交絡因子とした線形回帰モデルを使用し、関連するSNPを検討した。

4. 研究成果

当初の研究計画では、閉経年齢及び月経周期も検討項目としていたが、使用中の薬剤や

疾患の影響による閉経と自然閉経との判別が困難なため、上記の2項目は解析対象から除外して、初潮年齢のみを解析項目とした。

本研究では、1万5千人の女性サンプルについての、60万ヶ所に及ぶ遺伝子多型情報を用いて初潮年齢に影響する遺伝因子を明らかにすることを目的としている。

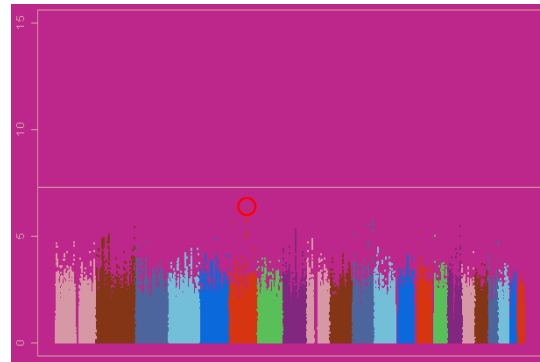
まず解析対象となる9万人の女性について、臨床情報の整理を行った。月経関連項目のデータを集計し、登録時の年齢、生年、月経関連項目の年齢を元に、データ間に齟齬を認める症例を排除した。さらに外れ値 (+4 S.D.) を除外することでデータのクリーニングを行った。さらに月経終期に影響を与えうる因子 (生年、現病歴、既往歴、BMI (身長・体重)、妊娠・出産歴の有無、抗癌剤治療の有無、喫煙歴、飲酒歴、食生活、運動) の情報を抽出した。最終的に生年を交絡因子とし線形回帰モデルを用いて各月経関連項目に関連を認めるSNPの同定を試みた。

今回解析に用いた症例は、別のタイピング手法を用いていることから、同一ダイニングプラットフォームを使用した症例についてまずゲノムワイドの院ビューテンションを行い、4つのStudyの結果を元にメタ解析を行った。

Table 1. Characteristics of study population

Cohorts	Number of Samples	Source	Platform	Inflation factor	SNP number	Age (S.D.)
Cohort1	11,454	BioBank Japan	Illumina Human1ap 610	1.052	2,263,308	59.81+-13.25
Cohort2	941	BioBank Japan	Illumina Human1ap 550	1.001	2,220,799	47.01+-15.04
Cohort3	1957	BioBank Japan	Illumina OmniExpress	1.045	2,283,889	60.90+-9.47
Cohort4	1,143	BioBank Japan	Illumina Human1ap 550	1.008	2,220,799	37.86+-8.13
Metaanalysis	15,495			1.039	2,310,762	57.56+-14.15

1万5千人におけるメタ解析の結果、ゲノムワイドの有意水準 (p値<5x10⁻⁸) をクリアするSNPは同定されなかったが、LIN28B遺伝子上の一塩基多型 (SNP) rs364663と初潮年齢との関連が明らかとなった (P = 5.49 x 10⁻⁷) 。



また候補遺伝子解析として、これまで欧米人で関連を認めたSNPについて、日本人における関連を検討した。その結果、33SNPsのうちTMEM38B遺伝子上の2SNPs (rs4452860, rs7028916) において強い関連が認められ、さらに6領域において弱い関連が示された。

本研究成果によって、アジア人において初めて初潮年齢と関連する遺伝因子が同定された。これらの解析を通じて、早発月経、遅発月経やホルモン関連悪性腫瘍の疾患発症メカニズムの解明につながる事が期待される。

The result of previously identified SNPs with age at menarche in Caucasian

SNP	Chr	Position	Gene	Allele		Inv_Beta	Inv_SE	Inv_P	ref	
				1	2					
rs466639	1	163,661,506	RMRG	C	T	0.204	-0.0431	0.0196	0.028	1)
rs633715	1	176,119,203	SEC16B	C	T	0.779	0.0312	0.0188	0.097	1)
rs2947411	2	604,168	TMEM18	A	G	0.096	0.0519	0.0268	0.053	1)
rs17268785	2	56,445,587	CCDC85A	A	G	0.793	-0.0561	0.0196	0.004	1)
rs17188434	2	156,805,022	NR4A2				N.D.			1)
rs12617311	2	199,340,810	PLCL1	A	G	0.432	-0.0026	0.0174	0.883	1)
rs7617480	3	49,185,736	KLHDC8B				N.D.			1)
rs6762477	3	50,068,213	RBM6	A	G	0.858	0.0219	0.0250	0.380	1)
rs7642134	3	86,999,572	VGLL3	A	G	0.463	-0.0167	0.0173	0.334	1)
rs6438424	3	119,057,512	LOC100421670	A	C	0.370	-0.0455	0.0162	0.005	1)
rs6439371	3	134,093,442	TMEM108, NPH3	A	G	0.705	-0.0080	0.0178	0.655	1)
rs2002675	3	187,112,262	TRAF2B, ETV5	A	G	0.862	-0.0128	0.0231	0.581	1)
rs13187289	5	133,871,076	PHF15	C	G	0.078	0.0440	0.0295	0.137	1)
rs13257391	5	136,468,981	SPOCK	C	T	0.840	-0.0248	0.0221	0.262	3)
rs1859345	5	136,475,319	SPOCK	C	T	0.838	-0.0213	0.0221	0.336	3)
rs4840086	6	100,315,159	PRDM13, MCHR2	A	G	0.619	-0.0251	0.0161	0.118	1)
rs1361108	6	126,809,293	C6orf173, TRMT11				N.D.			1)
rs1079866	7	41,436,618	INHBA	C	G	0.298	0.0150	0.0170	0.376	1)
rs7821178	8	78,256,392	PXMP3	A	C	0.436	-0.0150	0.0170	0.380	1)
rs4452860	9	107,965,210	TMEM38B	A	G	0.545	0.0513	0.0160	0.0013	2)
rs7028916	9	107,966,889	TMEM38B	A	C	0.454	-0.0512	0.0160	0.0013	2)
rs7861820	9	107,976,495	TMEM38B	C	T	0.204	0.0363	0.0196	0.064	2)
rs2906409	9	108,006,509	TMEM38B				N.D.			1)
rs12884013	9	108,037,935	TMEM38B	C	T	0.525	-0.0265	0.0160	0.099	2)
rs10980926	9	113,333,455	ZNF483	A	G	0.633	0.0441	0.0161	0.006	1)
rs4929923	11	8,595,776	TRIM66	C	T	0.624	0.0068	0.0161	0.674	1)
rs900145	11	13,250,481	ARNTL	C	T	0.489	-0.0371	0.0160	0.020	1)
rs10899489	11	77,773,021	GAB2	A	C	0.439	0.0257	0.0160	0.109	1)
rs6589964	11	122,375,893	BSX	A	C	0.549	-0.0137	0.0183	0.453	1)
rs6575793	14	100,101,970	BEGAIN	C	T	0.328	-0.0279	0.0179	0.119	1)
rs169127	16	14,295,806	MKL2	A	G	0.483	0.0085	0.0161	0.595	1)
rs939609	16	52,378,028	FTO	A	T	0.198	-0.0191	0.0196	0.328	1)
rs1364063	16	68,146,073	NFAT5	C	T	0.864	-0.0236	0.0231	0.307	1)
rs9635759	17	46,968,784	CA10	A	G	0.435	0.0479	0.0172	0.005	1)
rs1398217	18	43,006,236	FUSSELL8	C	G	0.599	-0.0225	0.0161	0.161	1)
rs10423674	19	18,678,903	CRCT1	A	C	0.705	0.0331	0.0171	0.856	1)
rs852069	20	17,070,593	PCSK2	A	G	0.776	-0.0340	0.0187	0.069	1)

Genotyping result of 11454 Japanese subjects were analyzed in this study. For imputed SNPs with R² of less than 0.7 were excluded from this analysis. A1 frequency of JPT or CEU were those from release 24 Hapmap JPT or CEU, respectively. References: 1 Elks et al Nat Genet 2010, 2 He et al Hum Genet 2010, 3 Liu et al Plos Genet 2009

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

(1) **C. Tanikawa***, Y. Okada*, A. Takahashi, K. Oda, N. Kamatani, M. Kubo, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, Genome wide association study of age at menarche in the Japanese population. *PloS one* (In press). *These authors equally contributed to this work.

(2) **C. Tanikawa**, K. Matsuo, M. Kubo, A. Takahashi, H. Ito, H. Tanaka, Y. Yatabe, K. Yamao, N. Kamatani, K. Tajima, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility. *PloS one* (In press).

(3) P.H. Yi Lo, Y. Urabe, V. Kumar, **C. Tanikawa**, K. Koike, N. Kato, D. Miki, K. Chayama, M. Kubo, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, Identification of a functional variant in the MICA promoter which regulates MICA expression and increases HCV-related hepatocellular carcinoma risk. *PloS one* 8(2013): e61279.

(4) R. Takata, **K. Matsuda**, J. Sugimura, W. Obara, T. Fujioka, K. Okihara, N. Takaha, T. Miki, S. Ashida, K. Inoue, **C. Tanikawa**, T. Shuin, S. Sasaki, Y. Kojima, K. Kohri, M. Kubo, M. Yamaguchi, Y. Ohnishi, Y. Nakamura, Impact of four loci on serum tamsulosin hydrochloride concentration. *J Hum Genet* 58 (2013) 21-26.

(5) Y. Urabe, H. Ochi, N. Kato, V. Kumar, A. Takahashi, R. Muroyama, N. Hosono, M. Otsuka, R. Tateishi, P.H. Lo, **C. Tanikawa**, M. Omata, K. Koike, D. Miki, H. Abe, N. Kamatani, J. Toyota, H. Kumada, M. Kubo, K. Chayama, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, A genome-wide association study of HCV-induced liver cirrhosis in the Japanese population identifies novel susceptibility loci at the MHC region. *Journal of hepatology* 58 (2013)875-82.

(6) **C. Tanikawa**, Y. Urabe, K. Matsuo, M. Kubo, A. Takahashi, H. Ito, K. Tajima, N. Kamatani, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nat Genet* 44 (2012) 430-434, S431-432.

[学会発表] (計 1 件)

① Chizu Tanikawa, Yuji Urabe, Keitaro Matsuo, Hidemi Ito, Kazuo Tajima, Yusuke Nakamura, Koichi Matsuda "A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population"第71回日本癌学会学術総会 2012年09月19日 札幌

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/nakamura/matsuda/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷川千津 (Tanikawa Chizu)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：30422421

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

松田 浩一 (Matsuda Koichi)

東京大学・医科学研究所・准教授

研究者番号：90401257