

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 17 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390084

研究課題名(和文)動脈硬化性疾患のリスク評価における感受性遺伝子の交絡解明とエビデンス構築

研究課題名(英文)Association and interaction of gene polymorphisms with atherosclerotic diseases

研究代表者

三木 哲郎 (MIKI, Tetsuro)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授

研究者番号：00174003

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：地域住民を対象としたゲノムコホート研究から、生活習慣病およびその関連疾患のリスクを正確に評価するための知見を得る。東アジア人を対象としたゲノムワイド関連解析のメタ分析から、肥満や糖代謝異常等に関連する人種特異的な感受性遺伝子を同定した。長期縦断研究からは、総死亡とアディポネクチンとの関連には、アディポネクチン濃度と強く関連するCDH13遺伝子多型が交絡ことを明らかにし、臨床情報を正確に評価するためにはゲノム情報が不可欠であることを示した。研究基盤となる地域住民コホートを拡充し、疾患発症追跡調査を行った。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to extend knowledge for risk estimation of non-communicable diseases and cardiovascular phenotypes by genetic epidemiological studies based on Japanese general populations. We identified several novel East-Asian specific susceptible genotypes for obesity, glycemc metabolism, electrocardiogram parameters, etc by meta-analyses of genome-wide association studies in various populations. We also found that a CHD13 genotype, which was strongly associated with plasma adiponectin levels, may confound a prognostic significance of circulating adiponectin levels for total mortality. This result indicated a necessity of genetic information to precisely evaluate an epidemiological and clinical significance of intermediate phenotypes. We extended out cohort study and registrations of cardiovascular diseases including stroke and ischemic heart diseases.

研究分野：人類遺伝学

キーワード：動脈硬化 長期縦断疫学研究 ゲノム 動脈硬化性疾患

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病のなかでも、循環器疾患(脳卒中や心疾患など)の最大の危険因子である高血圧(3,300万人)と糖尿病(2,210万人(予備群含む))は極めて有病率が高く、その予防・治療効率の向上は我が国の予防医学/臨床医学における喫緊の課題となっている。しかし、生活習慣病の病因は極めて複雑であり、偏った食生活や運動不足といった環境因子と、遺伝素因とが同程度に関与している。さらに遺伝因子・生活習慣病・循環器疾患を繋ぐパスウェイ上には、様々な因子(中間形質)が相互に交絡しつつ関与し、加齢や性別なども修飾因子として働いている。このうち遺伝因子については、近年になってゲノム網羅的な遺伝子多型(SNP)の解析(GWAS)が可能となったことで、生活習慣病や血液マーカーなどの量的中間形質と強く関連する遺伝子(感受性遺伝子)が同定されつつある。そのため、生活習慣病や関連疾患のリスクを正しく評価するためには、これらの情報を俯瞰的に解析することが必要となる。

2. 研究の目的

これまで個々に行われてきたゲノム研究と臨床疫学研究とを領域横断的に結びつけたゲノム疫学研究から、血液マーカーなどの量的中間形質と遺伝子情報とを臨床医学/予防医学に活用するための知見を導く。

3. 研究の方法

現有の一般地域住民を対象としたコホートサンプルを用いた断面解析や長期縦断解析から、動脈硬化や潜在的臓器障害と量的中間形質、SNPとの関連を検討する。当該研究計画を実施するために、現有のコホートの拡大を図る。平行して、循環器疾患などのイベント発症や総死亡の有無を前向きに追跡する。必要なSNP解析や血液マーカーの測定などを適宜行う。

4. 研究成果

近年の遺伝子解析技術の進歩により、ゲノム網羅的な関連解析(GWAS)が可能となったことで、生活習慣病や多因子疾患の感受性遺伝子が多数同定されるようになった。しかし、これまでの研究は白人を対象としたものが殆どであり、遺伝的背景の異なる東アジア

人を対象とした検討からは、あらたな感受性遺伝子が同定される可能性が高い。そこで我々は、日本、中国、韓国、シンガポールの研究者を中心とするコンソーシアムを組織し、東アジア人のGWASメタ解析(Meta-GWAS)から、新規感受性遺伝子の同定を進めた。Meta-GWASの結果、肥満とKCNQ1等(Hum Mol Genet, 2014)、内臓脂肪蓄積とTRIB2(Hum Genet, 2013)、心電図のQT時間とSLC8A1(Am J Hum Genet, 2012)、QRS時間、PR間隔とPRDM16やSCL8A1等(Hum Mol Genet, 2014)、血中グルコースとPDK1-RAPGEF4やKANK1等(Diabetes, 2014)、HbA1cとTMEM79等(Diabetes, 2014)、血中アディポネクチン濃度とWDR11-FGFR2(Hum Mol Genet, 2014)など、東アジア人特異的な感受性遺伝子を同定することに成功した。一方、平均血圧のMeta-GWASでは、人種特異的な感受性遺伝子は同定されず、白人と東アジア人で多くの感受性遺伝子を共有していることを示した(Hypertension, 2013)。

中間形質や疾患の情報を含めた関連解析では、動脈硬化性のサイトカインであるレジスチンの濃度がデコリンの遺伝子多型に大きく影響されることを見だし、レジスチンの受容体がデコリンであることをゲノム疫学的に証明した(Diabetes, 2013)。大脳白質病変に関連するTRIM65遺伝子多型が、認知機能低下に対しては逆に予防的に作用することを見だし、遺伝子多型と疾患との関連が、必ずしも一意でないことを示した(Eur J Neurol, 2012)。

長期縦断的な解析では、抗動脈硬化作用を持つアディポネクチンと総死亡との関連がCDH13遺伝子多型の影響を受けることを解明した(Diabetes Care, 2014)。アディポネクチンの血中濃度の高値は、その生理機能に反して心血管系イベントのリスクになる。今回、アディポネクチン受容体であるCDH13の多型が両者の関連に交絡することを明示したことで、受容体の機能低下による代償的なアディポネクチン増加が、高アディポネクチンが総死亡と関連する1つの要因であることが明らかになった。同様のことは、CDH13遺伝子多型と代謝性マーカーとの関連をみた国際共同研究(Diabetes, 2013)の成果からも裏付けられている。

遺伝子解析研究と平行して、コホートの拡充を進めた。愛媛大学病院で申請者が実施する抗加齢ドックの利用者を対象に、動脈硬化性疾患等に関する長期縦断疫学研究を継続的に実施している。研究期間中に、新たに約 700 名（再受診者含む）の臨床データを収集するとともに、採血からゲノム DNA を抽出してバンク化した。循環器疾患（脳卒中・心筋梗塞）の追跡調査を行い、80%以上をフォローしている。滋賀地域住民コホート、大迫研究においても、臨床情報の再収集（繰り返し調査等）や追跡調査を予定通り行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 19 件)

1. Yoshino Y, Kohara K, Abe M, Ochi S, Mori Y, Yamashita K, Igase M, Tabara Y, Mori T, Miki T, Ueno S. Missense variants of the alanine: glyoxylate aminotransferase 2 gene correlated with carotid atherosclerosis in the Japanese population. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014; **28**:605-614.
2. Masuki S, Mori M, Tabara Y, Sakurai A, Hashimoto S, Morikawa M, Miyagawa K, Sumiyoshi E, Miki T, Higuchi K, Nose H; Shinshu University Genetic Research Consortium. The factors affecting adherence to a long-term interval walking training program in middle-aged and older people. *J Appl Physiol*. 2015; **118**:595-603.
3. Hwang JY, Sim X, Wu Y, Liang J, Tabara Y, Hu C, Hara K, Tam CH, Cai Q, Zhao Q, Jee S, Takeuchi F, Go MJ, Ong RT, Ohkubo T, Kim YJ, Zhang R, Yamauchi T, So WY, Long J, Gu D, Lee NR, Kim S, Katsuya T, Oh JH, Liu J, Umemura S, Kim YJ, Jiang F, Maeda S, Chan JC, Lu W, Hixson JE, Adair LS, Jung KJ, Nabika T, Bae JB, Lee MH, Seielstad M, Young TL, Teo YY, Kita Y, Takashima N, Osawa H, Lee SH, Shin MH, Shin DH, Choi BY, Shi J, Gao YT, Xiang YB, Zheng W, Kato N, Yoon M, He J, Shu XO, Ma RC, Kadowaki T, Jia W, Miki T, Qi L, Tai ES, Mohlke KL, Han BG, Cho YS, Kim BJ. Genome-wide association meta-analysis identifies novel variants associated with fasting plasma glucose in East Asians. *Diabetes*. 2015; **64**:291-298.
4. Hong KW, Lim JE, Kim JW, Tabara Y, Ueshima H, Miki T, Matsuda F, Cho YS, Kim Y, Oh B. Identification of three novel genetic variations associated with electrocardiographic traits (QRS duration and PR interval) in East Asians. *Hum Mol Genet*. 2014; **23**:6659-6667.
5. Wen W, Zheng W, Okada Y, Takeuchi F, Tabara Y, Hwang JY, Dorajoo R, Li H, Tsai FJ, Yang X, He J, Wu Y, He M, Zhang Y, Liang J, Guo X, Sheu WH, Delahanty R, Guo X, Kubo M, Yamamoto K, Ohkubo T, Go MJ, Liu JJ, Gan W, Chen CC, Gao Y, Li S, Lee NR, Wu C, Zhou X, Song H, Yao J, Lee IT, Long J, Tsunoda T, Akiyama K, Takashima N, Cho YS, Ong RT, Lu L, Chen CH, Tan A, Rice TK, Adair LS, Gui L, Allison M, Lee WJ, Cai Q, Isomura M, Umemura S, Kim YJ, Seielstad M, Hixson J, Xiang YB, Isono M, Kim BJ, Sim X, Lu W, Nabika T, Lee J, Lim WY, Gao YT, Takayanagi R, Kang DH, Wong TY, Hsiung CA, Wu IC, Juang JM, Shi J, Choi BY, Aung T, Hu F, Kim MK, Lim WY, Wang TD, Shin MH, Lee J, Ji BT, Lee YH, Young TL, Shin DH, Chun BY, Cho MC, Han BG, Hwu CM, Assimes TL, Absher D, Yan X, Kim E, Kuo JZ, Kwon S, Taylor KD, Chen YD, Rotter JJ, Qi L, Zhu D, Wu T, Mohlke KL, Gu D, Mo Z, Wu JY, Lin X, Miki T, Tai ES, Lee JY, Kato N, Shu XO, Tanaka T. Meta-analysis of genome-wide association studies in East Asian-ancestry populations identifies four new loci for body mass index. *Hum Mol Genet*. 2014; **23**:5492-5504.
6. Fujiwara A, Hirawa N, Fujita M, Kobayashi Y, Okuyama Y, Yatsu K, Katsumata M, Yamamoto Y, Ichihara N, Saka S, Toya Y, Yasuda G, Goshima Y, Tabara Y, Miki T, Ueshima H, Ishikawa Y, Umemura S. Impaired nitric oxide production and increased blood pressure in systemic heterozygous ATP2B1 null mice. *J Hypertens*. 2014; **32**:1415-1423.
7. Chen P, Takeuchi F, Lee JY, Li H, Wu JY, Liang J, Long J, Tabara Y, Goodarzi MO, Pereira MA, Kim YJ, Go MJ, Stram DO, Vithana E, Khor CC, Liu J, Liao J, Ye X,

- Wang Y, Lu L, Young TL, Lee J, Thai AC, Cheng CY, van Dam RM, Friedlander Y, Heng CK, Koh WP, Chen CH, Chang LC, Pan WH, Qi Q, Isono M, Zheng W, Cai Q, Gao Y, Yamamoto K, Ohnaka K, Takayanagi R, Kita Y, Ueshima H, Hsiung CA, Cui J, Sheu WH, Rotter JI, Chen YD, Hsu C, Okada Y, Kubo M, Takahashi A, Tanaka T, van Rooij FJ, Ganesh SK, Huang J, Huang T, Yuan J, Hwang JY; CHARGE Hematology Working Group, Gross MD, Assimes TL, Miki T, Shu XO, Qi L, Chen YT, Lin X, Aung T, Wong TY, Teo YY, Kim BJ, Kato N, Tai ES. Multiple nonglycemic genomic loci are newly associated with blood level of glycated hemoglobin in East Asians. *Diabetes*. 2014; **63**:2551-2562.
8. Wu Y, Gao H, Li H, Tabara Y, Nakatochi M, Chiu YF, Park EJ, Wen W, Adair LS, Borja JB, Cai Q, Chang YC, Chen P, Creteau-Chonka DC, Fogarty MP, Gan W, He CT, Hsiung CA, Hwu CM, Ichihara S, Igase M, Jo J, Kato N, Kawamoto R, Kuzawa CW, Lee JJ, Liu J, Lu L, McDade TW, Osawa H, Sheu WH, Teo Y, Vadlamudi S, Van Dam RM, Wang Y, Xiang YB, Yamamoto K, Ye X, Young TL, Zheng W, Zhu J, Shu XO, Shin C, Jee SH, Chuang LM, Miki T, Yokota M, Lin X, Mohlke KL, Tai ES. A meta-analysis of genome-wide association studies for adiponectin levels in East Asians identifies a novel locus near WDR11-FGFR2. *Hum Mol Genet*. 2014; **23**:1108-1119.
 9. Uetani E, Tabara Y, Kawamoto R, Onuma H, Kohara K, Osawa H, Miki T. CDH13 genotype-dependent association of high molecular weight adiponectin with all-cause mortality. *Diabetes Care*. 2014; **37**:396-401.
 10. Gao H, Kim YM, Chen P, Igase M, Kawamoto R, Kim MK, Kohara K, Lee J, Miki T, Ong RT, Onuma H, Osawa H, Sim X, Teo YY, Tabara Y, Tai ES, van Dam RM. Genetic variation in CDH13 is associated with lower plasma adiponectin levels but greater adiponectin sensitivity in East Asian populations. *Diabetes*. 2013; **62**:4277-4283.
 11. Franceschini N, Fox E, Zhang Z, Edwards TL, Nalls MA, Sung YJ, Tayo BO, Sun YV, Gottesman O, Adeyemo A, Johnson AD, Young JH, Rice K, Duan Q, Chen F, Li Y, Tang H, Fornage M, Keene KL, Andrews JS, Smith JA, Faul JD, Guangfa Z, Guo W, Liu Y, Murray SS, Musani SK, Srinivasan S, Velez Edwards DR, Wang H, Becker LC, Bovet P, Bochud M, Broeckel U, Burnier M, Carty C, Chasman DI, Ehret G, Chen WM, Chen G, Chen W, Ding J, Dreisbach AW, Evans MK, Guo X, Garcia ME, Jensen R, Keller MF, Lettre G, Lotay V, Martin LW, Moore JH, Morrison AC, Mosley TH, Ogunniyi A, Palmas W, Papanicolaou G, Penman A, Polak JF, Ridker PM, Salako B, Singleton AB, Shriner D, Taylor KD, Vasana R, Wiggins K, Williams SM, Yanek LR, Zhao W, Zonderman AB, Becker DM, Berenson G, Boerwinkle E, Bottinger E, Cushman M, Eaton C, Nyberg F, Heiss G, Hirschhorn JN, Howard VJ, Karczewski KJ, Lanktree MB, Liu K, Liu Y, Loos R, Margolis K, Snyder M; Asian Genetic Epidemiology Network Consortium, Psaty BM, Schork NJ, Weir DR, Rotimi CN, Sale MM, Harris T, Kardina SL, Hunt SC, Arnett D, Redline S, Cooper RS, Risch NJ, Rao DC, Rotter JI, Chakravarti A, Reiner AP, Levy D, Keating BJ, Zhu X. Genome-wide association analysis of blood-pressure traits in African-ancestry individuals reveals common associated genes in African and non-African populations. *Am J Hum Genet*. 2013; **93**:545-554.
 12. Onuma H, Tabara Y, Kawamura R, Ohashi J, Nishida W, Takata Y, Ochi M, Nishimiya T, Kawamoto R, Kohara K, Miki T, Osawa H. Plasma resistin is associated with single nucleotide polymorphisms of a possible resistin receptor, the decorin gene, in the general Japanese population. *Diabetes*. 2013; **62**:649-652.
 13. Nakayama K, Ogawa A, Miyashita H, Tabara Y, Igase M, Kohara K, Miki T, Kagawa Y, Yanagisawa Y, Katashima M, Onda T, Okada K, Fukushima S, Iwamoto S. Positive natural selection of TRIB2, a novel gene that influences visceral fat accumula-

- tion, in East Asia. *Hum Genet.* 2013; **132**:201-217.
14. Tabara Y, Igase M, Okada Y, Nagai T, Uetani E, Kido T, Ochi N, Takita R, Yamamoto M, Kohara K, Miki T. Association of Chr17q25 with cerebral white matter hyperintensities and cognitive impairment. *Eur J Neurol.* 2013; **20**:860-862.
 15. Ogimoto A, Okayama H, Nagai T, Suzuki J, Inoue K, Nishimura K, Shigematsu Y, Tabara Y, Miki T, Higaki J. Impact of synergistic polymorphisms in adrenergic receptor-related genes and cardiovascular events in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J.* 2012; **76**:2003-2008.
 16. Tabara Y, Kohara K, Miki T; Millennium Genome Project for Hypertension. Hunting for genes for hypertension: the Millennium Genome Project for Hypertension. *Hypertens Res.* 2012; **35**:567-73.
 17. Kobayashi Y, Hirawa N, Tabara Y, Muraoka H, Fujita M, Miyazaki N, Fujiwara A, Ichikawa Y, Yamamoto Y, Ichihara N, Saka S, Wakui H, Yoshida S, Yatsu K, Toya Y, Yasuda G, Kohara K, Kita Y, Takei K, Goshima Y, Ishikawa Y, Ueshima H, Miki T, Umemura S. Mice lacking hypertension candidate gene ATP2B1 in vascular smooth muscle cells show significant blood pressure elevation. *Hypertension.* 2012; **59**:854-860.
 18. Kelly TN, Takeuchi F, Tabara Y, Edwards TL, Kim YJ, Chen P, Li H, Wu Y, Yang CF, Zhang Y, Gu D, Katsuya T, Ohkubo T, Gao YT, Go MJ, Teo YY, Lu L, Lee NR, Chang LC, Peng H, Zhao Q, Nakashima E, Kita Y, Shu XO, Kim NH, Tai ES, Wang Y, Adair LS, Chen CH, Zhang S, Li C, Nabika T, Umemura S, Cai Q, Cho YS, Wong TY, Zhu J, Wu JY, Gao X, Hixson JE, Cai H, Lee J, Cheng CY, Rao DC, Xiang YB, Cho MC, Han BG, Wang A, Tsai FJ, Mohlke K, Lin X, Ikram MK, Lee JY, Zheng W, Tetsuro M, Kato N, He J. Genome-wide association study meta-analysis reveals transethnic replication of mean arterial and pulse pressure loci. *Hypertension.* 2013; **62**:853-859.
 19. Kim JW, Hong KW, Go MJ, Kim SS, Tabara Y, Kita Y, Tanigawa T, Cho YS, Han BG, Oh B. A common variant in SLC8A1 is associated with the duration of the electrocardiographic QT interval. *Am J Hum Genet.* 2012; **91**:180-184.
- 〔学会発表〕(計 6 件)
1. 田原康玄・三木哲郎 . 高血圧遺伝子研究の最先端 . 第 36 回日本高血圧学会総会 (招待講演) .平成 25 年 10 月 24 ~ 26 日 . 大阪 .
 2. 田原康玄・伊賀瀬道也・岡田陽子・永井勅久・上谷英里・城戸知子・越智南美子・多喜田理絵・小原克彦・三木哲郎 . 一般地域住民における大脳白質病変および軽度認知機能低下と TRIM65 遺伝子多型 .第 55 回日本老年医学会学術集会(招待講演) .平成 25 年 6 月 4 ~ 6 日 .大阪 .
 3. 川村良一・田原康玄・大沼裕・川本龍一・西田亙・高田康徳・越智正昭・大橋順・小原克彦・牧野英一・三木哲郎・大澤春彦 . 一般住民において血中レジスチンはレジスチン受容体候補遺伝子デコリンの一塩基多型 (SNP) と関連する . 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 .平成 24 年 5 月 17 ~ 19 日 . 横浜 .
 4. 田原康玄・伊賀瀬道也・岡田陽子・永井勅久・上谷英里・城戸知子・越智南美子・多喜田理絵・山本美由紀・小原克彦・三木哲郎 . 大脳深部白質病変および認知機能と TRIM65 遺伝子多型 . 第 19 回日本遺伝子診療学会 . 平成 24 年 7 月 26 ~ 28 日 . 千葉 .
 5. 田原康玄 . 高血圧の GWAS 世界のトレンドを探る . 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会 .平成 24 年 11 月 29 日 ~ 12 月 1 日 . 那覇 .
 6. Iio C, Ogimoto A, Suzuki J, Inoue K, Nishimura K, Nagai T, Uetani A, Kawano T, Fujii A, Oshima H, Higashi H, Fujimoto K, Ohkura T, Okayama H, Shigematsu Y, Hamada M, Tabara Y, Miki T, Higaki J. Association between Genetic Variation in SCN10A Gene and Abnormality of Cardiac Conduction in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. 第 77 回日本循環器学会学術集会 .平成 25 年 3 月 15 ~ 17 日 . 横浜

〔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〕

該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

三木哲郎 (MIKI, Tetsuro)

京都大学・大学院医学研究科・特任教授

研究者番号：00174003

(2)研究分担者

田原康玄 (TABARA, Yasuharu)

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：00268749

大久保孝義 (OHKUBO, Takayoshi)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：60344652

上島弘嗣 (UESHIMA, Hirotugu)

滋賀医科大学・医学部・特任教授

研究者番号：70144483

(3)連携研究者

小原克彦 (KOHARA, Katsuhiko)

愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：30260384

喜多義邦 (KITA, Yoshikuni)

敦賀市立看護大学・看護学部・准教授

研究者番号：80161462

高嶋直敬 (TAKASHIMA, Naoyuki)

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：80435883