

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 9 月 21 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26253072

研究課題名(和文) 脳血管障害の遺伝・環境要因解析を可能にする次世代ゲノムコホートの構築

研究課題名(英文) Assembly of next-generation genomic cohort to enable research of the correlation with gene-environment factors for cardiovascular disease

研究代表者

嘉山 孝正 (KAYAMA, Takamasa)

山形大学・医学部・特任教授

研究者番号：50142972

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,000,000円

研究成果の概要(和文)：脳血管障害を含めた生活習慣病などの頻度の高い疾患は、ゲノムの遺伝要因や生活習慣などの環境要因が複雑に組み合わさって発症すると考えられており、グローバルCOE研究から続く山形県コホート研究を用いたゲノムコホートによる前向き研究として、ITネットワーク化による網羅的疾患追跡方法の開発と脳血管障害のゲノムコホートによる病因遺伝子の探索を行った。この結果、遺伝子Xならびに遺伝子Yを候補遺伝子として得た。遺伝子Xは脳血管障害の基礎疾患として知られる心房細動に強く関連し、遺伝子Yは基礎疾患とは関係なく脳血管障害と関連していた。

研究成果の概要(英文)：Genome cohort study is the essential for the research to find the disease-related gene mutation(s) or environmental risk factor(s) for common disease including cardiovascular disease. We connected the IT network system of hospital-based clinical data from 4 major area of Yamagata to collect disease morbidity. In genetic analysis, we recruited the case population affected with cardiovascular disease and the healthy control without cardiovascular disease from genome cohort participants. The result of this genetic study, we found the mutations of gene X in cardiovascular case complicating infarction type stroke and also found other stroke causing gene Y mutation in case without gene X mutations. It is therefore concluded that mutation(s) of gene X and gene Y were the strongly candidate for disease causing and/or highly disease-risk of the cardiovascular disease including stroke.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳神経疾患 ゲノム解析

1. 研究開始当初の背景

ヒトゲノムプロジェクトの完了により、ヒトゲノムの全塩基配列が解明され、ゲノム医学研究は新たな段階に突入した。特に、ヒトゲノムの多様性を明らかにし、様々な疾患と遺伝因子の関わりを解明して疾患の予防や治療に繋げることが、21世紀前半の医学研究における最重要課題の一つとなっており、患者の今までの環境要因と遺伝要因を考慮して患者一人ひとりの特徴を考えた上で疾患の発症予防や医療を行うものである。これが可能になれば、一人ひとりの疾患への罹患リスクがあらかじめ明らかになり、リスクに合わせた効率的な疾患予防が可能になる。これらのことから、次世代の医療として、ゲノムコホートをを用いた個別化医療が疾患罹患の減少や治療効果の向上等の医療の質の向上をもたらすものとして期待されており、バイアスが少なく、様々な検査データといった生体指標の前向きなサンプリングが可能であるという利点により、コホート研究のデザイン、特に、地域住民を対象とした前向きコホート研究のデザインを採用することが推奨されている。

生活習慣病などの頻度の高い疾患は多因子が複雑に関係して発症すると考えられており、関係する遺伝因子や環境要因が複雑に組み合わさって発症すると予想されている。今後のゲノムコホート研究では、今まで明らかにされているような、発症に強く関係する単一遺伝因子異常や、肺がんと喫煙といった主要な環境因子ではなく、従来の疫学研究では未解明な、これらの危険因子の同定に目標が置かれており、個別化医療の分野において必須であることから期待されているのは周知である。

山形大学医学部では、本研究開始までにグローバル COE プログラム「分子疫学の国際教育研究ネットワークの構築」を機に様々な疾患に対応しうる「山形広域ゲノムコホート」の創成(ベースライン調査)を開始し、山形県全域の40歳から74歳までの住民約16,000人の研究協力が完了していた。本コホート研究では、死亡・転出は住民基本台帳の閲覧、死因は人口動態データを取得し、また、山形県では地域がん登録が整備され、また、脳血管障害に関する罹患データは主任研究者が会長を務める山形県対脳卒中治療研究会にて山形全県を網羅したデータベースがすでに構築されており、これらに「山形県地域医療情報ネットワーク整備基本計画」(平成21年6月策定)をもとにITを利用した地域ごとの医療情報ネットワークが整備されつつあり(「ちょうかいネット」(庄内地域);平成23年4月から稼動、「おきねっと」(置賜地域)平成23年6月から稼動など、もがみネット(最上地方)。)これらの地域ネットワークを基盤としつつ、更なる拡充と三次医療機関等との接続を通じて全県域での整備を図るため、山形県が主体となり、地域医

療再生基金を活用して山形大学医学部附属病院を庄内地区および置賜地区の基幹病院である日本海総合病院、公立置賜総合病院と接続し、全県域医療情報ネットワークの構築に向けた検討を進めていた。

2. 研究の目的

生活習慣や環境曝露等の環境要因の情報を取得した集団でのゲノム情報の解析がヒトゲノムプロジェクト完了直後から求められてきた。その解析のためには地域住民を対象とした前向きコホート研究は必須であり、世界的に設立が進んでいる。山形にはグローバル COE プログラムにより構築したゲノムコホート研究のみならず、各種疾患登録の整備など、医療・行政の面からも研究基盤が整備されつつあり、真に理想的な「疾患網羅的」かつ「ゲノム網羅的」ゲノムコホート研究を行う環境が実現されつつある。本研究課題にて、脳血管障害を中心に遺伝・環境要因の相互作用に焦点を考慮したゲノムコホート研究を行い、現代的ゲノムコホート研究モデルを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) IT ネットワーク化を利用した網羅的疾患の追跡方法の開発

[平成26-28年度]

山形県主体の、全県規模で患者の全ての診療情報を共有可能なネットワークを構築する。併せてデータベースを構築し、将来への活用が可能なデータ管理システムを構築する。個人情報について厳重な配慮が施された環境とする。また、山形大学はがん登録への照会と同様、個別の診療情報閲覧の同意を根拠に全県地域医療情報ネットワークへのアクセス許可を申請する。この際、対象者以外の情報は閲覧不可になるよう十分な配慮を必要とする。

同時に、山形県が主体となり、全県域ネットワーク化のロードマップを策定する予定である。山形大学医学部がこの計画の中心であり、その中で申請者及び連携研究者は、ゲノムコホートに応用可能な医療情報の統合を目指し、このロードマップの策定に中心的な役割を果たしていく。ロードマップ作成の過程で得られたノウハウを記述し、山形以外の地域においても適応可能な方法を考察する。

(2) 脳血管障害を対象とした次世代のゲノム情報解析の実地応用

[平成26年度]

山形県コホート研究参加者で脳卒中を発症し、山形県対脳卒中治療研究会の疾患登録情報と照合が可能であった症例のデータより、脳血管障害で梗塞型の病型を呈する症例について山形県コホート研究の高年齢健常者を対照集団とした66万SNPを搭載したチップによる解析を実施し、遺伝子領域を含む領域

のハプロタイプ型の同定と、対照となる健常集団との間での関連解析を行い脳血管障害と関連する候補遺伝子を見出す。

[平成 27 年度]

脳血管障害の候補として得られた候補遺伝子について、対象 - 対照の全例について網羅的遺伝子エクソン領域について Ion Proton による次世代シーケンス解析(エクソーム解析)を実施し、候補遺伝子について遺伝子機能を伴うアミノ酸置換型変異との関係について解析を行い、同時にエクソーム解析により SNP チップ結果とは異なる遺伝子変異の可能性についても解析を進め、脳血管障害あるいは脳血管障害を惹起する関連疾患について候補遺伝子変異解析を進める。

[平成 28 年度]

エクソームシーケンスより得られたアミノ酸置換を伴う遺伝子変異について、サンガーシーケンスによる検証解析を行う。また、対象集団を増やした二次集団を用いた検証研究も行い、脳血管障害の病因遺伝子変異の同定を試みる。

(3) 国内コホート研究事業との連携

[平成 27-28 年度]

日本多施設共同コホート研究(J-MICC)ならびに国立がん研究センターが行う JPHC-NEXT 研究との連携を通してオールジャパンでのゲノムコホート研究の連携を図る。

4. 研究成果

(1) IT ネットワーク化を利用した網羅的疾患の追跡方法の開発

山形県内 3 つの二次医療圏(庄内地域、置賜地域、最上地域)の基幹病院に加え、平成 27 年度には残る二次医療圏の村山を加えた 4 地域についてセキュリティ回線によるシステムの接続が行われるようになり、IT ネットワーク化による情報の共有化が可能となった。山形県全域で医療情報が接続されたことにより、より詳細な医療情報について山形大学医学部で入手可能となったことから、現代的ゲノムコホート研究に資する網羅的疾患の追跡調査を行うための基盤的な情報管理体制が構築された、ゲノムコホート研究を始め、種々の医療情報を用いて研究を行うことが可能となった(図 1)。



図1 IT ネットワーク化による疾患追跡の情報連携

(2) 脳血管障害を対象とした次世代のゲノム情報解析の実地応用

山形県コホート研究参加者で脳卒中を発症し、山形県対脳卒中治療研究会の発症登録で確認された症例 31 例について、60 歳以上の高齢健常者 350 例との SNPs 多型マーカーに

よるハプロタイプ型による SKAT アルゴリズムによる関連解析により、遺伝子 X が候補として得られた ($P=0.007$, $OR=6.7$ [95%CI 1.41-33.34])。また、エクソーム解析を実施して網羅的に遺伝子エクソン領域の機能変化を伴う遺伝子の探索の結果、心房細動の発症に寄与する遺伝子 X が得られた ($P<0.0001$, $OR=20.75$ [95%CI 4.64-112.18])。また、エクソーム単独の解析からも、梗塞性脳卒中発症に寄与する遺伝子 Y が塞栓型脳血管障害発症者のみで 20%に認められ、遺伝子 X ならびに遺伝子 Y の変異を有する脳血管発症者では有意差を認めた ($P=0.0002$, $OR=8.0$ [95%CI 2.45-27.86])。この遺伝子 X 並びに遺伝子 Y についてサンガーシーケンスによる検証解析の結果、いずれの遺伝子も対照健常者では頻度が低いか認めないことから極めて重要な遺伝子であるものと考えられた。遺伝子 X は細胞内外のイオンチャンネルとして機能し、アイソフォームとして知られる遺伝子は新機能と直接関係することが分子生物学的に明らかとなっていることから、病因遺伝子変異の可能性が高い。また、遺伝子 Y は神経細胞に発現している機能が良く分かっていないタンパク質をコードしており、ペプチド代謝、マクロファージの活性化や生存因子として機能していることなどが判明している。これらのことから、遺伝子 X ならびに遺伝子 Y は梗塞病型の脳血管障害に関与している可能性が高いと思われる。

また、同時に血管障害以外の疾患についても同様の検討を進め、ゲノムコホート研究による研究モデルが確立することができた。

(3) 国内コホート研究事業との連携

山形県コホートの協力者 1500 名弱について、J-MICC との共同研究の一環として Illumina Onmi Express SNP チップによる解析を実施し、SNPs データを共有するに至った。また、JPHC-NEXT 研究者を客員教授として招聘しコホート研究のための情報基盤を整備した。さらに、山形県コホート研究あるいは J-MICC のデータを基に 10 以上の疾患ゲノム研究が行われ、一部については原因遺伝子・感受性遺伝子の同定まで至った。

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 17 件)

Kamei K, Konta T, Ichikawa K, Sato H, Suzuki N, Kabasawa A, Suzuki K, Hirayama A, Shibata Y, Watanabe T, Kato T, Ueno Y, Kayama T, Kubota I.

Serum uric acid levels and mortality in the Japanese population: the Yamagata (Takahata) study.

Clin Exp Nephrol. 2016 Dec;20(6):904-909. PubMed PMID: 26779905. 査読有

Kohno K, Narimatsu H, Shiono Y, Suzuki I, Kato Y, Sho R, Otani K, Ishizawa K, Yamashita H, Kubota I, Ueno Y, Kato T, Fukao A, Kayama T.

High Serum Adiponectin Level Is a Risk Factor for Anemia in Japanese Men: A Prospective Observational Study of 1,029 Japanese Subjects.

PLoS One. 2016 Dec 5;11(12):e0165511. doi: 10.1371/journal.pone.0165511. PubMed MID: 27918575. 査読有

Sato H, Takahashi Y, Kimihira L, Iseki C, Kato H, Suzuki Y, Igari R, Sato H, Koyama S, Arawaka S, Kawanami T, Miyajima M, Samejima N, Sato S, Kameda M, Yamada S, Kita D, Kaijima M, Date I, Sonoda Y, Kayama T, Kuwana N, Arai H, Kato T.

A Segmental Copy Number Loss of the SFMBT1 Gene Is a Genetic Risk for Shunt-Responsive, Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH): A Case-Control Study.

PLoS One. 2016 Nov 18;11(11):e0166615. doi: 10.1371/journal.pone.0166615. PubMed PMID: 27861535; PubMed Central PMCID: PMC5115754. 査読有

Sato H, Konta T, Ichikawa K, Suzuki N, Kabasawa A, Suzuki K, Hirayama A, Shibata Y, Watanabe T, Kato T, Ueno Y, Kayama T, Kubota I.

Comparison of the predictive ability of albuminuria and dipstick proteinuria for mortality in the Japanese population: the Yamagata (Takahata) study.

Clin Exp Nephrol. 2016 Nov 5. [Epub ahead of print] 査読有

Otaki Y, Watanabe T, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Konta T, Shibata Y, Sato H, Kawasaki R, Daimon M, Ueno Y, Kato T, Kayama T, Kubota I.

The Impact of Superoxide Dismutase-1 Genetic Variation on Cardiovascular and All-Cause Mortality in a Prospective Cohort Study: The Yamagata (Takahata) Study.

PLoS One. 2016 Oct 18;11(10):e0164732. doi:10.1371/journal.pone.0164732. PubMed PMID: 27755600; PubMed Central PMCID: PMC5068777. 査読有

Wanezaki M, Watanabe T, Nishiyama S, Hirayama A, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T, Miyamoto T, Kawasaki R, Fukao A, Kubota I.

Trends in the incidences of acute myocardial infarction in coastal and inland areas in Japan: The Yamagata AMI

Registry.

J Cardiol. 2016 Aug;68(2):117-24. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.08.015. PubMed PMID: 26416407. 査読有

Sato H, Konta T, Ichikawa K, Suzuki N, Kabasawa A, Suzuki K, Hirayama A, Shibata Y, Watanabe T, Kato T, Ueno Y, Kayama T, Kubota I.

Comparison of the predictive ability of albuminuria and dipstick proteinuria for mortality in the Japanese population: the Yamagata (Takahata) study.

Clin Exp Nephrol. 2016 Aug;20(4):611-7. doi:10.1007/s10157-015-1193-0. PubMed PMID: 26542055; PubMed Central PMCID: PMC4956708. 査読有

Kamei K, Konta T, Ichikawa K, Sato H, Suzuki N, Kabasawa A, Suzuki K, Hirayama A, Shibata Y, Watanabe T, Kato T, Ueno Y, Kayama T, Kubota I.

Serum uric acid levels and mortality in the Japanese population: the Yamagata (Takahata) study.

Clin Exp Nephrol. 2016 Jan 16. [Epub ahead of print] 査読有

Abe Y, Shibata Y, Igarashi A, Inoue S, Sato K, Sato M, Nemoto T, Kobayashi M, Nishiwaki M, Kimura T, Tokairin Y, Kayama T, Kubota I.

Reference values of MostGraph measures for middle-aged and elderly Japanese individuals who participated in annual health checkups.

Respir Investig. 2016 May;54(3):148-55. doi: 10.1016/j.resinv.2015.12.004. PubMed PMID: 27108009. 査読有

Kobayashi M, Shibata Y, Inoue S, Igarashi A, Sato K, Sato M, Nemoto T, Abe Y, Nunomiya K, Nishiwaki M, Tokairin Y, Kimura T, Daimon M, Makino N, Watanabe T, Konta T, Ueno Y, Kato T, Kayama T, Kubota I.

Predictors for mortality from respiratory failure in a general population.

Sci Rep. 2016 May 16;6:26053. doi:10.1038/srep26053. PubMed PMID: 27180927; PubMed Central PMCID: PMC4867438. 査読有

Sugawara Y, Narimatsu H, Tsuya A, Tanaka A, Fukao A.

Medical Institutions and Twitter: A Novel Tool for Public Communication in Japan. JMIR Public Health Surveill.

2016 May 12;2(1):e19. doi: 10.2196/publichealth.4831. PubMed PMID: 27227154; PubMed Central PMCID:

PMC4869231. 査読有

Nakamura S, Narimatsu H, Sato H, Sho R, Otani K, Kawasaki R, Karasawa S, Daimon M, Yamashita H, Kubota I, Ueno Y, Kato T, Yoshioka T, Fukao A, Kayama T.
Gene-environment interactions in obesity: implication for future applications in preventive medicine.
J Hum Genet. 2016 Apr;61(4):317-22.
doi:10.1038/jhg.2015.148. PubMed PMID: 26657934. 査読有

Yokoyama M, Watanabe T, Otaki Y, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Konta T, Shibata Y, Daimon M, Ueno Y, Kato T, Kayama T, Kubota I.
Association of the Aspartate Aminotransferase to Alanine Aminotransferase Ratio with BNP Level and Cardiovascular Mortality in the General Population: The Yamagata Study 10-Year Follow-Up.
Dis Markers. 2016;2016:4857917. PubMed PMID: 27872510. 査読有

Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y, Kawanami T, Kato T.
Impact of nocturnal heart rate variability on cerebral small-vessel disease progression: a longitudinal study in community-dwelling elderly Japanese.
Hypertens Res. 2015 Mar 19.
doi: 10.1038/hr.2015.38. [Epub ahead of print] 査読有

Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y, Kawanami T, Kato T.
Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese.
Am J Hypertens. 2014 Oct;27(10):1257-67.
doi:10.1093/ajh/hpu045. Epub 2014 Mar 20. 査読有

Watanabe K, Ouchi M, Ohara M, Kameda W, Susa S, Oizumi T, Wada M, Suzuki T, Kawanami T, Oba K, Kato T.
Change of carotid intima-media Thickness is associated with age in elderly Japanese patients without a history of cardiovascular disease.
Geriatr Gerontol Int. 2014 Oct 14. doi: 10.1111/ggi.12402. [Epub ahead of print] 査読有

Yoichiro Otaki, Tetsu Watanabe, Hiroki Takahashi, Atushi Hirayama, Taro Narumi,

Shinpei Kadowaki, Yuki Honda, Takanori Arimoto, Tetsuro Shishido, Takuya Miyamoto, Tsuneo Konta, Yoko Shibata, Akira Fukao, Makoto Daimon, Yoshiyuki Ueno, Takeo Kato, Takamasa Kayama, Isao Kubota.
Association of Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein with Cardiovascular Risk Factors and All-Cause Mortality in the General Population: The Takahata study
PLOS ONE 2014. May. 1-10(9) 査読有

6. 研究組織

(1) 研究代表者

嘉山 孝正 (KAYAMA Takamasa)
山形大学・医学部・特任教授
研究者番号: 50142972

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

山下 英俊 (YAMASHITA Hidetoshi)
山形大学・医学部・教授
研究者番号: 90158163

久保田 功 (KUBOTA Isao)
山形大学・理事
研究者番号: 30161673

根本 建二 (NEMOTO Kenji)
山形大学・医学部・教授
研究者番号: 10208291

佐藤 慎哉 (SATO Shinya)
山形大学・医学部・教授
研究者番号: 00302290

村上 正泰 (MURAKAMI Masayasu)
山形大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 00577760

富樫 整 (TOGASHI Hitoshi)
山形大学・保健管理センター・教授
研究者番号: 60192209

深尾 彰 (FUKAO Akira)
山形大学・理事 (H27年度まで)
研究者番号: 80156736

中島 修 (NAKAJIMA Osamu)
山形大学・医学部・教授
研究者番号: 80312841

北中 千史 (KITANAKA Chihumi)
山形大学・医学部・教授
研究者番号: 70260320

上野 義之 (UENO Yoshiyuki)

山形大学・医学部・教授
研究者番号：70282126

鈴木 匡子 (SUZUKI Kyoko)
山形大学・医学部・教授
研究者番号：20271934

加藤 丈夫 (KATO Takeo)
山形大学・医学系研究科・教授
研究者番号：90194828

小久保安昭 (KOKUBO Yasuaki)
山形大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：40343074

川崎 良 (KAWASAKI Ryo)
山形大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：70301067

成松 宏人 (Hiroto Narimatsu)
山形大学・医学系研究科・准教授 (H26 年
度まで)
研究者番号：50524419

(4)研究協力者
なし