

令和 2 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11066

研究課題名(和文) 長鎖非翻訳RNA遺伝子のゲノムワイドな変異探索によるPONVに対する新しい創薬

研究課題名(英文) Development of antiemetic drugs for PONV by genome-wide long non-coding RNAs analysis

研究代表者

遠藤 康弘 (Endo, Yasuhiro)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：40375051

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：術後悪心嘔吐(PONV)は全身麻酔からの覚醒後に起こる合併症である。このPONVはこれまで遺伝子変異との関連が報告されてきたが、欧米人(白人)の報告しかない。われわれは日本人の遺伝子変異決定に特化したマイクロアレイを用いてゲノムワイドにPONVと関連する遺伝子多型を手術患者で探索した。その結果、長鎖非翻訳RNAをコードするMIR4300HG遺伝子の一塩基多型(rs11232965)がPONVの発症を抑制することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PONVは術後の合併症の中でも20-30%の高い頻度で起こる不快な合併症の1つである。PONVの臨床的危険因子は大規模研究ですでに明らかになっており、全身麻酔法の決定に影響を与えているが、PONVを完全に予防することは困難で、患者の医療に対する満足度を下げってしまうことも多い。それにもかかわらず、本邦の周術期医療では保険診療上、制吐薬の使用は選択肢があまりなく、効果の高い新規の制吐薬の開発が待望されている。本研究では長鎖非翻訳RNAがPONVの発症に関与する可能性をはじめて示した研究である。この結果は遺伝子レベルでの複数の制吐薬の創薬の可能性を示唆している。

研究成果の概要(英文)：Postoperative nausea and vomiting (PONV) is a serious complication after emergence from general anesthesia. However, previous findings are not widely applicable to different populations because of population-specific genetic variation. We developed a Japanese-specific DNA microarray for high-throughput genotyping. The aim of the current study is to identify causal SNPs associated with PONV on a genome-wide scale using this microarray in a sample of Japanese surgical patients. The results of the study showed that T > C variant of rs11232965 in the long non-coding RNA MIR4300HG was significantly associated with reduced incidence of PONV among genotypes and between alleles ($p = 0.01$ and 0.007). The findings suggested that the rs11232965-SNP variant (T > C) is protective against the incidence of PONV.

研究分野：麻酔科学

キーワード：術後悪心嘔吐 ゲノムワイド関連分析 長鎖非翻訳RNA SNPs

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

術後悪心嘔吐(Postoperative Nausea and Vomiting: PONV)は術後の合併症の中でも20-30%の高い頻度で起こる不快な合併症の1つである。PONVの臨床的危険因子は大規模研究ですでに明らかになっており、全身麻酔法の決定に影響を与えているが、完全に予防することは困難で、患者の医療に対する満足度を下げってしまうことも多い。

近年、遺伝子変異とPONVとの関連が報告されている。しかし遺伝子変異は人種間で大きな差異があるため、欧米発の知見を日本人の手術患者に容易に適用できるわけではない。

2. 研究の目的

今回、われわれは日本人特有の一塩基多型(SNPs)に着目し、ゲノム全体にわたってPONV発症との関連を手術患者で検討した。さらにわれわれは長鎖非翻訳RNAというタンパク質を翻訳しない機能を持つRNAの中で200塩基以上の長さをもつ核酸分子に注目し、長鎖非翻訳RNA遺伝子のSNPsとPONVの関連について探索することにした。

3. 研究の方法

(1) 候補SNPsの探索(ゲノム網羅的関連解析)

対象は全身麻酔を受けた256名の患者。まず256名のうち、静脈内PCAを用いた乳房手術と硬膜外麻酔を用いた婦人科手術で、PONVを発症した患者12名と発症しなかった患者12名のゲノムDNAを、日本人の遺伝子変異決定に特化したDNAマイクロアレイ(Japonica Array, 東芝)を用いて、日本人に特有なSNPsを含む659,636ヶ所の変異に関して遺伝子型を決定した。次にIMPUTE2ソフトウェア(ver. 2.3.1)を用いて、連鎖不平衡にある24,330,529ヶ所のSNPsの遺伝子型を補完した。すべてのSNPsについてPLINKソフトウェア(ver. 1.9)を用いて、PONV発症との関連を検討した。Variant Annotation Integrator(UCSC Genome)を用いて、エクソンやシス調節領域にあるSNPsを抽出した。さらに連鎖不平衡定数を計算して、タグとなるSNPsを抽出した。

(2) 候補SNPsの検証

256名の患者でリアルタイムPCRを用いて、SNPsの遺伝子型を決定し、PONV発症との関連を検討した。

(3) SNPsの機能予測

RegulomeDBのTRANSFACプログラムを用いて、予測転写因子結合部位とSNPのゲノム上の位置と比較した。またHuman Phenotype Ontologyデータベースとも照合した。

4. 研究成果

(1) PONV発症と関連する候補SNPsの同定

ゲノム網羅的関連解析で P 値が 0.0001 以下であった 78 ヶ所の SNPs を同定した。これらの SNPs のうち、15SNPs が既知の機能にアノテーションされた。12SNPs が 4 つの遺伝子(CARMN, TNRC18, PTPRD, MIR4300HG)上に存在しており、同一遺伝子上にある SNPs は連鎖平衡であったため、PONV 発症と関連する SNPs は CARMN 遺伝子の rs17796714-SNP, TNRC18 遺伝子の rs13234328-SNP, PTPRD 遺伝子の rs1333114-SNP, MIR4300HG 遺伝子の rs11232965-SNP, の 4 つであることが判った。CARMN 遺伝子と MIR4300HG 遺伝子は長鎖非翻訳 RNA 遺伝子であり、SNPs はエクソン上に存在した。

(2) 長鎖非翻訳 RNA をコードする MIR4300HG 遺伝子の SNP が PONV の発症を抑制

MIR4300HG 遺伝子の rs11232965-SNP が PONV の発症と強い関連があることが明らかになった(カイ 2 乗検定, 3 遺伝子型間: $P=0.01$; 2 アリル間: $P=0.007$)。この SNP が T から C へ変異した時、PONV の発症は大きく減少した(オッズ比: 0.16, $P=0.002$)。

(3) MIR4300HG 遺伝子の rs11232965-SNP はゲノム上で HNF1 転写因子の結合部位と一致

rs11232965-SNP は 10 塩基長の HNF1 転写因子結合部位内に存在していた(下図)。HNF1 転写因子は嘔吐の代替行動と目される pica 行動との関与が指摘されていた。

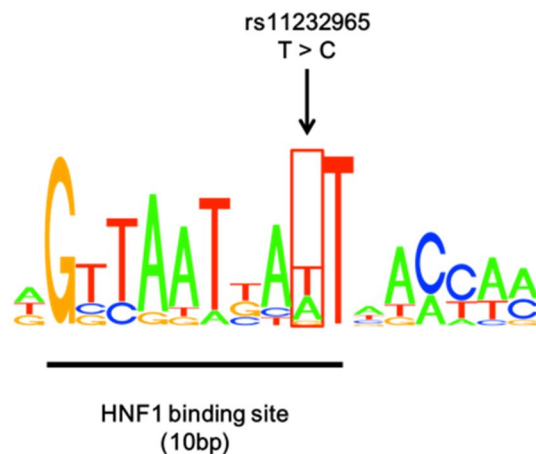


図)MIR4300HG 遺伝子上の HNF1 モチーフ

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Konno D, Sugino S, Kawai Y, Nagasaki M, Yamauchi M
2. 発表標題 Long Non-coding RNA MIR4300HG Polymorphisms Are Involved in Postoperative Nausea and Vomiting in the Japanese Population: Genome-wide Association Study
3. 学会等名 ANESTHESIOLOGY2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 紺野大輔, 杉野繁一, 早瀬知, 河合洋介, 長崎正朗, 山内正憲
2. 発表標題 日本人特有の遺伝子変異に着目したゲノムワイド関連分析で同定した長鎖非翻訳RNA 遺伝子の一塩基多型と術後悪心嘔吐との関連
3. 学会等名 日本麻酔学会第64 回学術集会
4. 発表年 2017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	杉野 繁一 (Sugino Shigekazu) (00423765)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	
研究協力者	早瀬 知 (Hayase Tomo)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	樋口 美沙子 (Higuchi Misako)		
研究協力者	久米田 幸弘 (Kumeta Yukihiro)		
研究協力者	立花 俊祐 (Tachibana Shunsuke)		
研究協力者	齊藤 嘉津彦 (Saito Katsuhiko)		
研究協力者	鈴木 潤 (Suzuki Jun)		
研究協力者	城戸 幹太 (Kido Kanta)		
研究協力者	黒澤 菜穂子 (Kurosawa Nahoko)		
研究協力者	並木 昭義 (Namiki Akiyoshi)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	紺野 大輔 (Konno Daisuke) (20876479)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
連携研究者	河合 洋介 (Yosuke Kawai) (30435515)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・講師 (11301)	
連携研究者	長崎 正朗 (Nagasaki Masao) (90396862)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授 (11301)	
連携研究者	山内 正憲 (Yamauchi Masanori) (00404723)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	