

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K24221

研究課題名（和文）20歳時からの体重変化は、中高年での生活習慣病の発症の原因となるのか？

研究課題名（英文）Causal inference of body weight change from 20 years old to metabolic diseases.

研究代表者

北島 秀俊（Kitajima, Hidetoshi）

東北大学・未来型医療創成センター・助教

研究者番号：60846799

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：東北メディカル・メガバンク計画より分譲されている一般住民集団の遺伝子多型情報と1000人ゲノムプロジェクト phase 3の遺伝子多型情報を用いて約4万5千人の日本人集団を抽出し、20歳時の体重に着目した大規模な全ゲノム関連解析を男女混合解析に加え、男性のみ、女性のための解析も行い、13個の感受性遺伝子領域を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

観察研究にて生活習慣病との相関が報告されているものの、約50万人のイギリス人一般住民集団の基本情報、健康調査情報、および遺伝子多型情報を有するUKバイオバンクなどの大規模なバイオバンクには備わっていない「20歳時の体重」という値に着目して、日本人一般住民集団約4万5千人を用いた大規模な全ゲノム関連解析を、男女混合解析に加え、男性のみ、女性のための解析も行ったこと。

研究成果の概要（英文）：We conducted genome-wide association studies of body weight of 20 years old in 17,231 male subjects and 28,464 female subjects from Tohoku Medical Megabank project. We extracted subjects in Japanese cluster by principal component analysis with 1000 genome projects phase 3 data. We identified total 13 loci at genome-wide significance ( $p < 5 \times 10^{-9}$ ), 11 loci (SEC16B, TMEM18, POMC, HMGA1, GRID1, ZNF143, METTL15, FAIM2, FTO, and MC4R) reached genome-wide significance in gender-combined analyses and two loci (NSD1 and LEP) in female only analyses. Conditional analyses did not detect secondary signals in these regions. Fine-mapping analyses detected four signals (LEP, GRID1, ZNF143, and FAIM2) for which less than ten variants accounted for more than 99% of the posterior probability of driving the association.

研究分野：糖尿病

キーワード：20歳時の体重

## 1．研究開始当初の背景

観察研究にて、20 歳時からの体重変化が中高年における高血圧、2 型糖尿病、および冠動脈疾患の有病率と相関していることが報告されている（Zheng ら, JAMA 2017）。しかし、観察研究では、研究手法上、因果関係の検討は困難である。近年の全ゲノム関連解析の躍進にともない、多くの疾患感受性遺伝子多型の情報が公開されており、遺伝子多型を用いて曝露とアウトカムとの因果関係を検討するメンデル無作為化解析法が確立された。

## 2．研究の目的

観察研究にて生活習慣病との相関が報告されているものの、大規模な全ゲノム関連解析の報告がない 20 歳時の体重に着目して全ゲノム関連解析を行い、感受性遺伝子領域の同定、ならびに生物学的意義の検討を行う。さらに、生活習慣病との因果関係をメンデル無作為化解析にて検討することを目的とした。

## 3．研究の方法

東北メディカル・メガバンク計画より分譲されている地域住民コホート 特定健診相乗り型 ベースライン調査 67K（相乗り型 67K）、地域住民コホート 宮城 地域支援センター型 ベースライン調査 18K（センター型 18K）、および地域住民コホート 岩手 サテライト型 ベースライン調査 9.3K（いわてサテライト型 8.3K）の基本情報、健康調査情報、および遺伝子多型情報を用いた。まず、全ゲノム関連解析のフェノタイプである 20 歳頃のおよその体重の QC（quality control）を行った。そして、遺伝子多型情報を用いた QC、近縁関係の除外、性別の検討を行った。その後、1000 人ゲノムプロジェクト phase 3 のデータとマージして、主成分分析による集団の構造化の検討を行い、日本人集団に属する検体を抽出した。

まず、BOLT-LMM（Loh PR ら、Nat Genet. 2018）を用いて、相乗り型 67K の検体にて、20 歳頃の体重を対象とした全ゲノム関連解析を宮城県と岩手県の検体で各々行った。そして、METAL（Willer CJ ら、Bioinformatics. 2010）を用いて、メタアナリシスを行った。男女混合解析に加え、男性のみ、女性のための解析も行い、全ゲノムレベルの有意な相関（ $P$  値  $< 5.0 \times 10^{-9}$ ）を示したバリエーションを含む遺伝子領域を同定した。

それらの遺伝子領域にたいして、GCTA（Yang ら、Am J Hum Genet. 2011）を用いて、conditional 解析を行い、FINEMAP（Benner C ら、Bioinformatics. 2016）を用いて、95% credible set を構成するバリエーションを検討した。

次に、全ゲノム関連解析で得られた要約統計量を用い、センター型 18K、ならびにいわてサテライト型 8.3K の 20 歳頃のおよその体重を対象として、PRSice-2（Choi SW ら、Gigascience. 2019）を用いて、ポリジェニック・リスク・スコア（PRS）の計算、ならびに PRS の評価を行っているところであった。

また、全ゲノム関連解析で全ゲノムレベルの有意水準に到達した遺伝子領域のリード・バリエーションを操作変数、東アジア人の生活習慣病の全ゲノム関連解析の公開要約統計量をアウ

トカムとしたメンデル無作為化解析について、検討しているところであった。

#### 4．研究成果

基本情報、健康調査情報、および遺伝子多型情報を用いた QC を行った相乗型 67K (宮城: 27,828 検体、岩手: 17,867 検体) を用いて、20 歳頃の体重 (kg) を inverse normal transformation した値を対象とした全ゲノム関連解析を宮城県と岩手県の検体で各々行った。補正項目として、年齢、身長 (cm)、principal component (PC) 1 から PC10、性別 (男女混合解析のみ) を用いた。宮城県と岩手県の検体をメタアナリシスしたところ、男女混合解析では、11 個の遺伝子領域 (*SEC16B*, *TMEM18*, *POMC*, *HMG1A1*, *GRID1*, *ZNF143*, *METTL15*, *FAIM2*, *FTO*, *MC4R*, ) が全ゲノム関連解析の有意水準に到達した。女性のみ解析だけでは、*NSD1* と *LEP* 遺伝子領域が全ゲノム関連解析の有意水準に到達した。それらの遺伝子領域において、conditional 解析を行ったが、lead variant 以外に有意な相関を示した variant はなかった。

Fine-mapping 解析では、数個の variant が 95% credible set を構成する遺伝子領域 (*LEP*, *GRID1*, *ZNF143*, *FAIM2*) や 100 個以上の variant が 95% credible set を構成する遺伝子領域 (*NSD1*, *TMEM18*) を認めた。

16 歳から 25 歳までの欧米人の BMI の全ゲノム関連解析 (Graff ら、Hum Mol Genet. 2013) で報告されている 7 領域においては、*SEC16B*, *TMEM18*, *POMC*, *FTO*, *MC4R* 遺伝子領域で全ゲノム関連解析の有意水準に到達し、その他の 2 領域 (*TNNI3K* と *GNPDA2* 遺伝子領域) では、 $P=0.01$  程度の相関を認めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平田 匠、土屋 菜歩、小暮 真奈、成田 暁、中村 智洋、北島 秀俊、中谷 直樹、菅原 準一、 栗山 進一、 辻 一郎、呉 繁夫、竇澤 篤
2. 発表標題 成人後の体重変化と高血圧・糖尿病との関連：東北メディカル・メガバンク計画地域住民コホート調査
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------