

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22590888

研究課題名（和文）

慢性腎臓病・心血管疾患の発症進展における遺伝子環境相互作用の解明

研究課題名（英文）

Evaluation of gene-environment interaction in development of chronic kidney disease and cardio-vascular disease

研究代表者

林 睦晴 (Mutsuharu Hayashi)

名古屋大学・医学系研究科・寄附講座講師

研究者番号：70426500

研究成果の概要（和文）：企業、及び従業員の同意・協力を得て、約1,200名のDNA抽出・SNPs解析を行うと同時に、5万人以上の過去数年間の企業健診データ、環境因子(喫煙・食事嗜好・運動習慣等)を含む医療情報を取得した。メタボリック症候群、及び糖尿病に対するSNPチップを開発し、疾患群と対照群を抽出し、SNP解析を行った。新規開発のバイオインフォマティクスソフトを用いて、SNPと血液検査、環境因子の組み合わせ解析を行い、メタボリック症候群・糖尿病発症に関わるリスクに関して新たな組み合わせを同定した。

研究成果の概要（英文）：We acquired the company medical examination data for the past several years more than 50,000, medical care information including the environmental parameter (smoking, meal taste, exercise customs) at the same time to perform DNA extraction, the SNPs analysis of approximately 1,200 people with an agreement, the cooperation of a company and the employee. We developed an SNP tip for metabolic syndrome and diabetes and extracted disease group and a control group and performed SNP analysis. Using bioinformatics software of the new development, I performed SNP and a blood test, combination of environmental parameter analysis and identified a new combination about a risk about metabolic syndrome, diabetes onset and progression.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：腎臓学、一塩基多形(SNP)

### 1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病(CKD)や心血管疾患(CVD)をはじめとする生活習慣病などにおいて、特定の遺伝型により環境要因の影響が異なる遺伝子環境相互作用が知られている。例えば、喫煙者における冠動脈疾患発症リスクは gultathione S-transferase (GST) M1 と

T1 を共に欠損すると 2.7 倍高まる。新たな国民病として注目を集める CKD において、遺伝要因に立脚したオーダーメイド医療による治療介入により予後が改善できると期待されるが、その基盤となる CK や CVD の発症進展に関わる遺伝子環境相互作用は十分に解明されていない。

我々は、これまでに医工連携研究として、本研究の基盤となる以下の成果を得た。(1) 企業従業員約4,000名において15年間の企業健診データ、環境因子(喫煙・食事嗜好・運動習慣など)を含む詳細な医療情報を取得した。さらに2,601名より同意を得てDNAを抽出した。(2) メタボリックシンドローム(Mets)に対するSNPチップを開発し、2,601名よりMets群と対照群を抽出し、SNP解析を行った。(3) 独自のバイオインフォマティクスソフトを開発し、SNPと血液検査、環境因子などの単独ならびに膨大は組み合わせ解析を自動的に行い、Mets発症に関わるリスク因子やその組み合わせを同定した。(4) Propensity解析により、観察期間7年において新規にMets発症した群と患者背景をマッチさせた対照群を選別し、詳細なSNPと環境因子との組み合わせ解析を行い、アディポサイトカインと喫煙により7年後のMets発症リスクが11.5倍に高まることなどの新知見を見出した。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease; CKD)や心血管疾患(Cardiovascular Disease; CVD)の発症進展に関わる一塩基多型(SNP)チップを創出し、遺伝子環境相互作用を解明することである。本研究の成果、そして発展研究により、患者毎の体質に応じたオーダーメイド治療によりCKD・CVDの発症予防、重症化阻止が可能となると期待される。

CKD・CVDの発症・進展には、喫煙、肥満、運動不足などの環境要因が関わることが知られている。現在の医療は遺伝要因である体質情報が無いため、将来のCKD・CVDリスクを評価できず、疾病発症後にはじめて生活食事指導などの治療が開始されることとなる。CKD・CVDに関わる遺伝子環境相互作用が明らかとなれば、自身の体質情報を予め知ることで、疾病に至る前に生活習慣改善への取り組み、あるいは体質に合った治療法を選択することで、CKD・CVDの発症・重症化を予防・抑制できると期待される

## 3. 研究の方法

- (1)CKD・CVDの発症進展に関わる約100種のSNPを探索し、新規SNPチップ作成する。
- (2)15年間、約4000名の企業健診結果ならびにDNAを抽出済みの2,601名より、CKD群、CVD群ならびに患者背景をマッチさせた対照群を抽出。新規SNPチップを用いて解析を行い、CKD・CVDのリスクとなるSNP、環境因子、血液検査ならびにその組み合わせを同定する。
- (3)Propensity解析によりCKD・CVDの発症進展に関わる遺伝子環境相互作用を検討す

る。

## 4. 研究成果

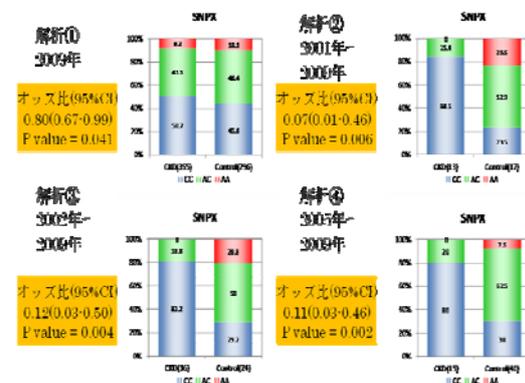
(1) 7万人規模の企業、及び従業員の同意・協力を得て、約1,200名のDNA抽出・SNPs解析を行うと同時に、5万人以上の過去数年間の企業健診データ、環境因子(喫煙・食事嗜好・運動習慣等)を含む医療情報を取得した。

(2) Mets・DM・CKDに対するSNPチップを開発し、疾患群と対照群を抽出し、SNP解析を行った。

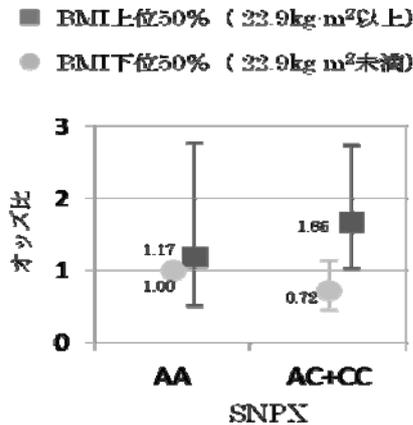
(3) 新規開発のバイオインフォマティクスソフトを用いて、SNPと血液検査、環境因子などの単独ならびに膨大な組み合わせ解析を自動的に行い、Mets・DM発症に関わるリスク因子やその組み合わせを同定した。

(4) Propensity解析により、観察期間において新規に疾患を発症した群と患者背景をマッチさせた対照群を選別し、詳細なSNPと環境因子との組み合わせ解析を行い、以下の新知見を見出した。

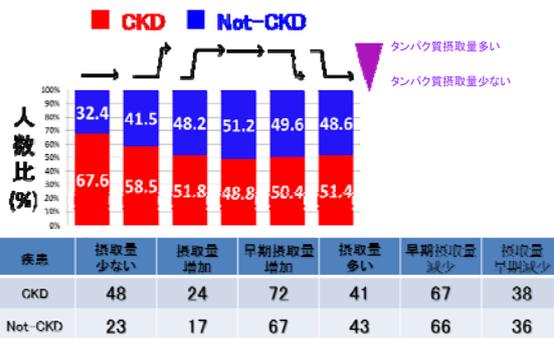
- ① インスリン受容体関連遺伝子(ENPP1)と体脂肪率増加のMets発症率上昇への影響
- ② 活性酸素関連遺伝子(GPX1)と体脂肪率増加のMets発症率上昇への影響
- ③ P-セレクチン関連遺伝子(SELP)とγGTP増加のMets発症率上昇への影響
- ④ 脂質代謝関連遺伝子(ApoE)と体重増加のMets発症率上昇への影響
- ⑤ 心筋梗塞関連遺伝子(Brap)とHDLコレステロール減少のMets発症率上昇への影響
- ⑥ LDL受容体関連遺伝子(LRP2)とアルコール摂取のDM発症率上昇、及び尿酸値上昇への影響
- ⑦ 膜結合性チャネル関連遺伝子(SLC34A1)と収縮期血圧上昇(塩分過剰摂取)のDM発症率上昇への影響
- ⑧ 膜結合性チャネル(SLC34A1)関連遺伝子とアルコール摂取・脂肪肝のDM発症率上昇への影響



また、CKD に関しては、2009 年以前にはクレアチニンが特定健診項目ではなかった為、縦断的解析できる症例数は少ないものの、100 以上の SNP 解析を施行し、CKD 関連の GWAS でも報告されている SNP (SNP-X) の疾患有意性を特定し、その変異 (C アレルを含む群) が疾患保護的に働くこととともに、BMI 上昇との相互作用で疾患発症リスクが上昇することを明らかにした。



更に、対象者の特徴的食事パターンより抽出した、食事プロファイルと CKD 罹患率の変化を検討した結果、タンパク質摂取量と CKD 罹患率での新たな傾向を見出すことに成功した。こうした知見はタンパク質摂取量が CKD の予防や改善を促す可能性を示す重要な情報であり、今後次段階として、食事内容改善の介入試験の有用性が示唆された。



## 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 7 件)

① Yasunori Ushida, Ryuji Kato, Kosuke Niwa, Daisuke Tanimura, Hideo Izawa, Kenji Yasui, Tomokazu Takase, Yasuko Yoshida, Mitsuo Kawase, Tsutomu Yoshida, Toyooki Murohara

and Hiroyuki Honda

Combinational risk factors of metabolic syndrome identified by fuzzy neural network analysis of health-check data  
BMC Medical Informatics and Decision Making 2012, 12:80、査読有

② Okumura N, Hayashi M, Imai E, Ishii H, Yoshikawa D, Yasuda Y, Goto M, Matsuo S, Oiso Y, Murohara T.

Effects of carperitide on contrast-induced acute kidney injury with a minimum volume of contrast in chronic kidney disease patients.  
Nephron Extra. Jan;2(1):303-10. 2012、査読有

③ Hayashi M, Takeshita K, Inden Y, Ishii H, Cheng XW, Yamamoto K, Murohara T.

Platelet activation and induction of tissue factor in acute and chronic atrial fibrillation: involvement of mononuclear cell-platelet interaction.  
Thromb Res. Dec;128(6):e113-8. 2011、査読有

④ Hayashi M, Shibata R, Takahashi H, Ishii H, Aoyama T, Kasuga H, Yamada S, Ohashi K, Maruyama S, Matsuo S, Ouchi N, Murohara T, Toriyama T.

Association of adiponectin with carotid arteriosclerosis in predialysis chronic kidney disease.  
Am J Nephrol. 34(3):249-55. 2011、査読有

⑤ Imai E, Yasuda Y, Horio M, Shibata K, Kato S, Mizutani Y, Imai J, Hayashi M, Kamiya H, Oiso Y, Murohara T, Maruyama S, Matsuo S.

Validation of the equations for estimating daily sodium excretion from spot urine in patients with chronic kidney disease.  
Clin Exp Nephrol. Dec;15(6):861-7. 2011、査読有

⑥ Yasunori Ushida, Ryuji Kato, Daisuke Tanimura, Hideo Izawa, Kenji Yasui, Tomokazu Takase, Yasuko Yoshida, Mitsuo Kawase, Tsutomu Yoshida, Toyooki Murohara, and Hiroyuki Honda

“長期追跡健康診断データにおける遺伝・環境要因を用いた生活習慣病リスク決定法”、生物工学会誌, 88(11), 562-569 (2010)、査読有

[学会発表] (計 4 件)

① 第 77 回日本循環器学会学術集会 (2013/3/16, 横浜)

「Impact of Indoxyl Sulfate on the Progression of Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Chronic Kidney

Disease Patients]

Mutsuharu Hayashi, Hideki Ishii, Daiji Yoshikawa, Akihiro Hirashiki, Takahiro Okumura, Toyoaki Murohara

② 第 77 回日本循環器学会学術集会 (2013/3/16,横浜)

「Brain Natriuretic Peptide as a Nobel Marker of Salt-sensitivity in Chronic Kidney Disease Patients without Cardiac Dysfunction」

Mutsuharu Hayashi, Hideki Ishii, Daiji Yoshikawa, Akihiro Hirashiki, Takahiro Okumura, Toyoaki Murohara

③ American Heart Association Scientific Sessions 2012 (2012/11/6, Los Angeles, USA)

「Brain Natriuretic Peptide as a Novel Marker of Salt-sensitivity in Chronic Kidney Disease Patients without Cardiac Dysfunction」

Mutsuharu Hayashi, Yoshinari Yasuda, Hideki Ishii, Daiji Yoshikawa, Toyoaki Murohara

④ 第 35 回日本高血圧学会総会 (2012/9/20, 名古屋)

「CKD(慢性腎臓病)患者におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAS)系とBNPの関係」

林睦晴 安田宜成 後藤資実 石井秀樹  
松尾清一 大磯ユタカ 室原豊明

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 睦晴 (HAYASHI MUTSUHARU)

名古屋大学・医学系研究科・寄附講座講師

研究者番号：70426500

(2) 研究分担者

今井 圓裕 (IMAI ENYU)

名古屋大学・医学系研究科・特任准教授

研究者番号：00223305

安田 宜成 (YASUDA YOSHINARI)

名古屋大学・医学系研究科・寄附講座准教授

授

研究者番号：60432259

本多 裕之 (HONDA HIROYUKI)

名古屋大学・工学系研究科・教授

研究者番号：70209328

(3) 連携研究者なし