

令和元年6月26日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09475

研究課題名(和文)大規模検診から高浸透率家系を抽出する新しい高血圧遺伝子同定法の確立

研究課題名(英文)A novel strategy for detection of hyperetnsive gene analyzed from high risk families in large scale general health check-up

研究代表者

大石 充 (Ohishi, Mitsuru)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：50335345

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：35万人分の健診データより高血圧高浸透率家系を抽出することは個人情報保護法により困難であったが、データクリーニングの段階での解析で、高尿酸血症が女性の心房細動リスクとなることを横断研究および縦断研究で明らかにした。また低尿酸血症の頻度と臨床的背景も明らかにした。さらにLDL低値群で中性脂肪が動脈硬化リスクとなりうることも明らかにした。さらに、血圧のスクリーニングの過程で、若年時に体重が減った女性では高血圧発症リスクが低下することを見出しており、現在論文作成中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高血圧高浸透率家系の抽出はできなかったが、データクリーニング途中で解析をした、高尿酸血症および低尿酸血症の循環器疾患、特に心房細動に対する影響の可能性やLDL低値群における中性脂肪の動脈硬化リスクなどは、今後のリスクファクターコントロールに重要な方向性を与えるものであると考えている。また、体重が減った女性が高血圧発症リスクが低下することは、減量による高血圧発症抑制の可能性を示すデータであり、生活習慣病予防に極めて有用なデータであるといえる。

研究成果の概要(英文)：Although it is quite difficult to extract high risk families from general health check-up database with more than 350,000 people because of personal information protection law, we clarified hyperuricemia is risk for onset and morbidity of atrial fibrillation in women by both cross-sectional and longitudinal researches during data cleaning. We also clarified frequencies and clinical features of hypouricemia and triglyceride should be a risk factor for arterial stiffness in patients with low LDL cholesterol. Moreover, we found out low risk for onset of hypertension in women with body weight reduction.

研究分野：循環器病学

キーワード：高血圧 尿酸 心房細動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1990年代に入ると、循環器領域でも生活習慣病と遺伝的負荷の研究が数多く報告され、私も1990年代前半よりレニン・アンジオテンシン系を中心として遺伝子多型と虚血性心疾患や高血圧との関連を検討してきた。しかしながらミレニアムプロジェクトに代表されるGenome Wide Screeningでは血圧に大きく関連する遺伝子は見つかっていない。高血圧などの多因子疾患の遺伝子探索の限界であるとも考えることも出来るが、家族内集積での強い集団を見いだして、さらに生活習慣を詳細に解析し、次世代シーケンサーを用いて網羅的探索を行なうことで浸透率の高い遺伝子型(変異)を同定しうることが可能になると考えられる。鹿児島県は離島も多く濃い血縁関係によって成り立っている地域も非常に多い。実際我々は高い浸透率で肺高血圧症を発症している一家系を経験しており、本家系における研究同意者8名の検体を用いて次世代シーケンサーによるエクソーム解析を計画している。また我々はJA鹿児島厚生連病院健康管理センターとの共同研究でこのデータは次のような特徴を有している約40万人の検診データをデータベース化することに成功した。

- (1)離島を含む鹿児島県のほぼ全域より18歳から90歳以上までの幅広い年齢層を網羅
- (2)約40万人のビッグデータであり、そのうち7万人強が24年間毎年検診を受診
- (3)JAが母体であるため家族・親戚で検診を受けているケースが非常に多い
- (4)小さな離島は住民全員が受診しているケースも多い
- (5)生活習慣、特に食事状況を非常に細かく把握している

以上の特性を生かすことにより、高血圧というコモンディゼースが高い浸透率で存在している家系を見つけ出すことが可能であると考えており、また生活習慣などが家族内で違う場合の把握も容易に出来る。このデータベースより高血圧発症を24年間のレトロスペクティブコホートで選び出し、さらに家族内浸透率の高い家系を見つけ出して、生活習慣などを正確に分析した後に、末梢血より遺伝子を抽出して次世代シーケンサーを用いて網羅的解析をして候補遺伝子を絞り込むことが出来ると考えている。

2. 研究の目的

人口流出・移入が少ない鹿児島県で大規模に検診を行なっている検診センターのデータを解析して、高血圧浸透率の高い家系を見つけ出し、詳細な生活習慣を聴取しながら、次世代シーケンサーを用いたホールゲノム解析を行なって疾患感受性遺伝子を同定して、さらに大規模検診データを用いて validation を行なうことにより真の高血圧発症候補遺伝子を同定する。

3. 研究の方法

当初の計画は以下のようであった。

二通りのデータ抽出家系図を少なくとも各々5つは作成することを目標とする

- 40万人データより横断研究的に家族内に少なくとも3名以上の高血圧患者(2剤以上服用中もしくは160/100mmHg以上)および正常血圧者(120/70mmHg未満)が存在する家系。
- 7万人の24年間のレトロスペクティブコホートを用いて40歳未満で高血圧が発症した患者が少なくとも2名以上いる家系。

家族内発症であるか否かは住所と姓名を元にして調査し、詳細はインフォームドコンセントを得た後に訪問問診で確定する。

こうして得られた高血圧高浸透家系の遺伝子解析を次世代シーケンサーで解析をする。

以上のデータを得るために、まずデータクリーニングを開始した。データクリーニング中に尿酸と心房細動との関連性や残余リスクとしての中性脂肪、およびダイエットと高血圧

発症リスクなど以下に示す研究成果を得ることができた。

家系を得るためには住所ある程度狭める必要性があり、この研究中に改正された個人情報保護法との関連性について JA 厚生連病院と検討を重ねた結果、個人情報保護法の観点から住所情報を加味することはできないとの結論に至って上記の高血圧高浸透圧家系の遺伝子解析は断念するに至った。

4 . 研究成果

- ・ 28 万人以上の横断研究による検討から高尿酸血症が女性の心房細動の罹患率と独立して関連していたことを報告した (文献 5)
- ・ 同じデータベースから 11 万人以上のレトロスペクティブコホート研究により、高尿酸血症が心房細動新規発症のリスクとなることを明らかにした。(文献 2)
- ・ 低尿酸血症の頻度と臨床的背景も明らかにした。(文献 1)
- ・ LDL 低値群で中性脂肪が動脈硬化リスクとなりうることも明らかにした。(文献 3)
- ・ PWV で表される動脈硬化度は頸動脈硬化の良い指標となることを報告した。(文献 4)
- ・ 血圧のスクリーニングの過程で、若年時に体重が減った女性では高血圧発症リスクが低下することを見出している。(現在論文作成中)

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 5 件)

1. Kawasoe S, Ide K, Usui T, Kubozono T, Yoshifuku S, Miyahara H, Maenohara S, Ohishi M, Kawakami K. Distribution and Characteristics of Hypouricemia within the Japanese General Population: A Cross-sectional Study. **Medicina** (Kaunas). 2019;55(3).査読有
2. Kawasoe S, Kubozono T, Yoshifuku S, Ojima S, Miyata M, Miyahara H, Maenohara S, Ohishi M. Uric Acid Level and New-Onset Atrial Fibrillation in the Japanese General Population - Longitudinal Study. **Circ J**. 2018;83(1):156-163.査読有
3. Kawasoe S, Ide K, Usui T, Kubozono t, Yoshifuku S, Miyahara Hi, Maenohara S, Ohishi M, Kawakami K. Serum Triglycerides are Associated with Arterial Stiffness in Subjects with Low Low-density Lipoprotein Cholesterol Levels. **Cir J** 2018; 82(12): 3052-3057. 査読有
4. Kubozono T, Miyata M, Kawasoe S, Ojima S, Yoshifuku S, Miyahara H, Maenohara, S, Ohishi M. High Pulse Wave Velocity Has a Strong Impact on Early Carotid Atherosclerosis in a Japanese General Male Population. **Circ J**. 2017; 81(3):310-315.査読有
5. Kawasoe S, Kubozono T, Yoshifuku S, Ojima S, Oketani N, Miyata M, Miyahara H, Maenohara S, Ohishi M. Uric Acid Level and Prevalence of Atrial Fibrillation in 285,882 Japanese General Population. **Cir J** 2016; 80(12): 2453-2459.査読有

[学会発表](計 3 件)

1. 川添 晋, 窪園琢郎, 吉福士郎, 小島聡子, 宮田昌明, 宮原広典, 前之原茂穂, 大石 充

Uric acid level and incidence of atrial fibrillation in Japanese general population、第 82 回日本循環器学会学術集会、2018

2. Kawasoe S, Ide K, Usui T, Kubozono T, Yoshifuku S, Miyahara H, Maenohara S, Ohishi M, Kawakami K、Serum Triglycerides are Associated with Arterial Stiffness in Subjects with Low Low-density Lipoprotein Cholesterol Levels、European Society of Cardiology congress、2108
3. Kawasoe S, Kubozono T, Ojima S, Yoshikawa A, Yoshifuku S, Miyahara H, Miyata M, Maenohara S, Ohishi M、Uric acid level and new onset atrial fibrillation in Japanese general population、The 8th Congress of the International Society for Gender Medicine、2017

〔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〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：池田 義之

ローマ字氏名：Ikeda Yoshiyuki

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学域医学系

職名：講師

研究者番号(8桁): 00573023

研究分担者氏名：赤崎 雄一

ローマ字氏名：Akasaki Yuichi

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学域医学系

職名：助教

研究者番号(8桁): 00631920

研究分担者氏名：吉満 誠

ローマ字氏名：Yoshimitsu Makoto

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学域医学系

職名：准教授

研究者番号(8桁): 70404530

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。