

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09081

研究課題名(和文) ライフコースゲノム研究：健康推進と疾患予防に役立つゲノム情報活用に向けて

研究課題名(英文) Life-course Genome Study: From genome information to healthcare

研究代表者

村松 正明 (Muramatsu, Masaaki)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：50230008

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ポリジェニックスコア(PGS)は日常的慢性疾患の遺伝的素因のひとつの指標である。PGSの結果を医療者を介して被験者に回付をした場合、疾患への理解と健康習慣への行動変容が起こるかどうかを検討した。日本人(n=20)では疾患の理解の促進、疾患対応への自信、健康習慣への行動変容が見られた。一方、在日外国人(n=13)においては疾患の理解は促進したものの、行動変容は起こさなかった。遺伝子x環境因子交互作用が多因子疾患では重要であるが、アルコール及びニコチン代謝に関連するADH1B及びCYP2A6の遺伝子多型の影響を検討し、CYP2A6欠損により喫煙や性差によってがんのリスクが異なることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日常的慢性疾患の遺伝的素因のひとつの指標であるポリジェニックスコア(PGS)は、すでに同様の形式のものが消費者直結型(DTC)遺伝子検査として行われている。今後はPGSをより精密にするとともに、予防医療をより効果的に促進するための社会実装を見据えた、現実的な取り組みを並行して進める必要がある。この新しい指標の臨床的有用性は、単に検査の感度・特異度として捉える限りは、正しい位置付けは難しい。より具体的な予防行動を啓発できるよう、遺伝子x環境因子の交互作用が明らかにされて、PGSに組み入れられる必要がある。またこれらの情報が個人の予防行動に反映されるためには、ゲノムリテラシーの普及も重要である。

研究成果の概要(英文)：Polygenic score (PGS) is an index for genetic risk of common chronic diseases. While improvement of PGS is ongoing, we studied whether PGS in its current form affects understanding of diseases and behavior change towards healthier lifestyle. Since direct-to-consumer (DTC) setting does not contribute to behavior change, we integrated consultation by a medical staff.

PGS combined with medical consultation enhanced disease understanding and behavior change in favor of disease prevention. This was seen in Japanese (n=20), but the effect was not apparent for foreigners living in Japan(n=13).

Gene X Environment interaction is important for development of common chronic diseases. We studied whether alcohol metabolizing ADH1B and Nicotine metabolizing CYP2A6 variants affect prevalence of cancer in elderly Japanese. These two variants by themselves did not have strong effect on total cancer as well as major cancer types, but we found signs for interaction with drinking and smoking habits.

研究分野：ゲノム応用医学

キーワード：ポリジェニックスコア 多因子疾患 遺伝子検査 遺伝子・環境因子交互作用 疾患予防 行動変容
パーソナルゲノム ゲノムリテラシー

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、ゲノムワイド関連研究 (GWAS) の大規模研究によって、多因子遺伝疾患のリスクとなる多くのコモンバリエーションが同定された。さらにこれらは疾患ごとにポリジェニックリスクスコア (PGS) に纏められて、臨床的に意義があるとされる2倍程度のリスク比を捉えられるものも報告されるようになってきた。PGSはコモンバリエーションによって計算され、更にリスクを付与するかもしれないレアバリエーションに関してはその影響はほとんど明らかにされていない。レアバリエーションが疾患に与えるリスクを明らかにするためには、更に多くの解析サンプル数が必要であり、現在でも多くの研究がなされている。前回の研究では日本人被験者に遺伝子検査を実施し、医療者が結果回付することによる疾患予防への行動変容を検討した。その結果、医療者が介助したポリジェニックスコアの結果回付によって、健康観が変わり、自分で将来かかるかもしれない疾患に対してより良く対応出来る自信が増すことが明らかになった (文献1)。今回の研究では、同様の手法を用いて、在日外国人 (コケージャン) においてその行動変容を検討した。

また多くの日常的疾患はポリジェニックスコアをその一つとする遺伝的要因の上に、ライフスタイル要因が大きく関わって発症することが知られている。特に影響の大きいのが飲酒・喫煙である。そこで飲酒や喫煙によって発生する有毒化学物質を代謝する酵素を欠損あるいは活性低下させるコモンバリエーションを今回は特に検討の対象として選定し、飲酒や喫煙による交互作用を含めてどのように癌と関連するかを調べた (文献2、3)。

2. 研究の目的

(A) コケージャンにおけるポリジェニックスコア結果回付における行動変容を検討する。これまで20例のアジア人 (日本人) におけるポリジェニックスコアによる遺伝子検査結果を、医療者を介在の元で回付し、行動変容を起こすかどうか検討したが、その結果を敷衍化できるかどうか検討することを目的とした。

(B) CYP2A6 遺伝子欠損とがんの関連研究

CYP2A6 はニコチン及び多くの環境化学物質の代謝を司る CYP450 系酵素である。CYP2A6 の遺伝子全欠損 (CYP2A6*4) は日本人を含む東アジア人集団ではアリル頻度の高く (20~24%)、SNP ではタグ付けされないことが判っている ($r^2 < 0.4$)。CYP2A6 遺伝子欠損は喫煙行動と関連していることは知られているが、がんに関連するかどうかは、まだ明らかではない。そこで CYP2A6 欠損型ががんのリスクに与える影響を調べた。

(C) アルコール脱水素酵素 (ADH1B) とがんとの関連研究

アルコール脱水素酵素 (ADH1B) はアルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) とともにアルコール代謝を司る代謝酵素である。ALDH2 の機能不全をもたらす非同義多型 Glu504Lys (rs671) が有名であり、飲酒習慣との強い関連が知られている。一方 ADH1B にはこれほど強い効果ではないが、酵素活性を低下させる非同義多型 Arg84His (rs1229984) が知られている。ADH1B rs1229984 多型ががんに関連しているかどうかは不明であり、今回では検討の対象とした。

(D) Noncoding RNA HOTAIR SNP rs920778 とがんの関連研究

遺伝子は mRNA を介してタンパク質を発現することによって形質を表現するというセントラルドグマに対して、近年ではタンパク質をコードしない遺伝子が存在し、RNA そのものが機能的に働くという非翻訳 RNA (noncoding RNA) の生理的機能が解明されてきた。しかし noncoding RNA のコモンバリエーションが疾患と関連するかどうかはまだ十分に明らかにされていない。今回着目した HOTAIR は HOX 遺伝子クラスターにある noncoding RNA であり、細胞の分化や癌化において重要な機能を持つことが知られている。実際、多くのがんで HOTAIR の発現が上昇が認められ、発現量と予後が関連するという報告もある。一方 HOTAIR の一塩基多型 (SNP) rs920778 は expression Quantitative Trait Locus (eQTL) 解析により HOTAIR 遺伝子発現量と関連していることが明らかとなりがんとの関連が調べられた。これまでに rs920778 は食道がん、胃がん、乳がん、子宮がん、肺がんなど様々な癌種のリスクと関連していることが報告されている。しかしこれらはほとんど中国からの論文であり、関連を認めないとする論文もある。日本人において初めて HOTAIR の遺伝子多型を調べた。

3. 研究の方法

(A) 大学に関連している企業等に所属している白人の希望者、あるいはその人のから紹介された白人の希望者に、本研究への協力依頼に関するパンフレットを配布し、希望者はメールで連絡するようお願いした。対象はアジア人 (日本人) の場合と同じく 30~40歳台で特に病気を患っていない者とした。説明同意、結果報告、アンケート調査は英語で実施した。1名のロシア人についてはロシア語通訳の協力を得た。アンケートによる事前選抜は行わずに、20名の対象者を選んだ。その後の対応はアジア人 (日本人) 場合と同様に行った。研究の説明同意および家族歴聴取において遺伝性疾患を積極的に疑わせる被験者は存在しなかった。その後、遺伝子検査のための唾液採取を行い、同時にアンケート調査「病気の掛かりやすさに対する認識調査 (修正疾患認識尺度) -検査前」を行った。唾液採取には Oragene®・DNA キットを用い、DNA 解析はマイクロアレイ (米イリミネ社 Global Screening Array) を用いた。遺伝子検査では64の疾患リスク (がん、生活習慣病など)、4つの体質 (アルコール紅潮反応、食塩感受性高血圧など)、2つの薬剤応答 (CYP2C19、CYP3A5) について解析を行った。約二ヶ月後、結果回付は専門医によって行われた。疾患リスク・推奨される予防に関するコンサルティングを行った。その後、アンケート調査「病気の掛かりやすさに対する認識調査 (修正疾患認識尺度) -検査後」

を行った。結果説明の際には、ポリジェニックスコアで予測されるリスク（遺伝要因）のみで疾患の罹りやすさが決まるわけではないこと、肺がんのように、疾患によっては環境要因のリスクの方が遥かに高い場合があること、環境要因のリスクを減らせば全体として疾患リスクを減らすことができること、に特に留意した。検査後、3ヶ月、6ヶ月に追跡調査のアンケートを行った。予防医療に対するコンプライアンスや、実際の臨床的データやアウトカムなど検査の前後で同一のアンケート調査を行った。評価項目の一部は5段階あるいは10段階で評価し、そのスコアを比較し、paired t検定を行った。

(B、C、D) 東京都長寿健康医療センター病理部との共同研究の元で、JG-SNPに登録された日本人連続剖検例を用いて解析した。東京都健康長寿医療センターで1995年から2011年9月までに病理解剖された連続剖検例のうちゲノムDNAが保存されている1373症例（平均年齢80歳）を解析した。がんは剖検時に病理学的に診断され、病理組織学的に診断された原発巣のみを記載した。剖検時の病理組織学的診断に加え、手術・生検・細胞診における病理診断も含めた。遺伝子多型解析に用いるゲノムDNAは、剖検時凍結保存していた腎組織からフェノール・クロロホルム法で抽出した。CYP2A6野生型(W)と欠損型(D)は、アリル特異的RT-PCR方法によって判定した(Shimizu M, Koyama T, Kishimoto I, Yamazaki H. Data Brief. 2015) ADH1B Arg84His (rs1229984)、およびHOTAIR rs920778はTaqmanアッセイ(Applied Biosystems Inc.)によって解析した。悪性腫瘍の有無および各種がんとの関連を統計学的に解析し、オッズ比(Odds ratio, OR)を算出した。p<0.05の場合に統計学的有意であると判定した。統計解析にはSPSS version 19.0を用いた。

4. 研究成果

(A) アジア人(日本人)では対象の20例全てで、1年後フォローアップアンケートまで回答を得たが、白人では全てのフォローアップアンケート調査に回答したのは20例中13例であった。そのためアンケートの解析は13例に限って行った。白人では、アジア人(日本人)で遺伝子検査前・後で有意差があった、10年後に罹患するかもしれない病気を自らコントロールできるという点、及び、病気にならないようにするためには、遺伝要因よりも環境要因が重要であると被験者は考える点、については日本人研究と違って有意差がなかった。しかし、リスクのある疾患に対する理解については遺伝子検査後に有意にスコアが上昇した。これ以外の項目について、有意差はなかった。白人におけるポリジェニックスコア結果回付の検討において、10年後病気になった場合、それを自らコントロールできるか、また、そのような病気にならないためには環境要因が重要である、という認識には有意な変化がなかった。しかしながら、コモンSNP検査により、リスクのある疾患への理解度が高まった。対面での結果説明を行うポリジェニックスコアを用いた遺伝子検査は、人種を超えて疾患の理解度を上げるのに有意義であることが示唆された。

(B) 東京都長寿健康医療センターの連続剖検症例のうち、827人(60.2%)が病的に確認されたがんを有しており、546人(39.8%)はがんを有していなかった。CYP2A6 WW、WDとDDの遺伝子型頻度は、それぞれ、65.0%、30.6%と4.4%であり、その分布はハーディーワインバーグ平衡に従った。全がんならびに主要な胃がん(n=163, 11.9%)、大腸がん(n=130, 9.5%)、肺がん(n=128, 9.3%)と血液がん(n=127, 9.3%)との関連を優性、劣性および相加的モデルで検討したが、いずれにおいても関連は認められなかった。男女別に解析をしたところ、女性でのみ、CYP2A6欠損型は胃がん有病率を低下させた(OR=0.49、95%CI: 0.25-0.95、p=0.021、年齢・喫煙・飲酒調整後)。喫煙者と非喫煙者を個別に解析したところ、女性非喫煙者において、CYP2A6欠損型は全がんの有病率が低下した(OR=0.67、95%CI: 0.45-0.99、p=0.041、同調整後)。一方、喫煙者において、CYP2A6欠損型は血液がん有病率の増加が認められた(OR=2.05、95%CI: 1.19-3.53、p=0.01、同調整後)。CYP2A6欠損型は、全がんおよび主要がんの有病率に大きくに影響を及ぼす可能性は少ない。しかし性や喫煙習慣によって対象を層別化することによりがんに関連する可能性がある。本結果を確認するためにはより大きなサンプルサイズによる追試が必要である(文献2)。

(C) 東京都長寿健康医療センターの連続剖検症例において、ADH1B Arg84His (rs1229984)のHis・His、His・Arg、Arg・Argの遺伝子型頻度はそれぞれ、59%、36%、5%であり、その分布はハーディーワインバーグ平衡に従った。全がんならびに主要ながん種において、年齢・性・喫煙・飲酒で調整して優性・劣性・相加的モデルにおける関連を調べたが、いずれも優位な関連は見られなかった。肺がんでのみnominal p=0.02の値をみたが、これは多重検定による偽陽性の可能性が高いと考えられた。(文献3)

(D) 東京都長寿健康医療センターの連続剖検症例においてNoncoding RNA HOTAIR SNP rs920778の遺伝子型頻度はTT、CT、CCがそれぞれ57%、38%、5%であり、その分布はハーディーワインバーグ平衡に従った。全がんならびに主要ながん種において、年齢・性・喫煙・飲酒で調整して優性・劣性・相加的モデルにおける関連を調べたが、いずれも優位な関連は見られなかった。肺がんでのみnominal p=0.04の値をみたが、これは多重検定による偽陽性の可能性が高いと考えられた。以上によりHOTAIR rs920778は日本人高齢者集団においては癌との関連はないことが示唆された。(文献4)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hayashi M, Watanabe A, Muramatsu M, & Yamashita N.	4. 巻 11
2. 論文標題 Effectiveness of personal genomic testing for disease-prevention behavior when combined with careful consultation with a physician: a preliminary study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Research Notes	6. 最初と最後の頁 223
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13104-018-3330-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Abudushataer M, Sato N, Mieno M, Sawabe M, Muramatsu M, Arai T	4. 巻 20
2. 論文標題 Association of CYP2A6 gene deletion with cancers in the Japanese elderly: an autopsy study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 186
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-020-6663-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Govind P, Pavethynath S, Sawabe M, Arai T, Muramatsu M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Association between rs1229984 in ADH1B and cancer prevalence in a Japanese population.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol & Cline Oncology	6. 最初と最後の頁 503-510
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/mco.2020.2021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Minn AKK, Sato N, Mieno MN, Arai T, Muramatsu M	4. 巻 729
2. 論文標題 Association Study of Long Non-Coding RNA HOTAIR rs920778 Polymorphism With the Risk of Cancer in an Elderly Japanese Population.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gene	6. 最初と最後の頁 144263
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.gene.2019.144263.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 3件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 村松正明
2. 発表標題 パーソナルゲノムの視点から考えるDigital/Mobile Medicine.
3. 学会等名 JASIS「ライフサイエンス イノベーションフォーラム」（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村松正明
2. 発表標題 ポリジェニックスコアによる多因子疾患のリスク測定の意義
3. 学会等名 第60回日本人間ドック学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村松正明
2. 発表標題 ポリジェニックスコアを用いた遺伝学的検査は予防行動を促すか？
3. 学会等名 日本人類遺伝学会 第64回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 メディナ・アブドシャトル、佐藤憲子、三重野牧子、沢辺元司、新井富生、村松正明
2. 発表標題 Association between rs1229984 in ADH1B and cancer prevalence in a Japanese population
3. 学会等名 日本疫学会 第30回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 エイ・コ・コ・ミン、佐藤恵子、三重野牧子、沢辺元司、新井富生、村松正明
2. 発表標題 Association Study of Long Non-Coding RNA HOTAIR rs920778 Polymorphism With the Risk of Cancer in an Elderly Japanese Population.
3. 学会等名 日本疫学会 第30回学術大会
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
--	---------------------------	-----------------------	----