

令和 6 年 4 月 25 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03179

研究課題名(和文) 地域住民コホートゲノム情報及び生活習慣情報を用いた動脈硬化性疾患個別化医療の開発

研究課題名(英文) Development for Personalized Medicine for Atherosclerotic Cardiovascular Disease based on Genomic Information and Lifestyle Habits

研究代表者

高村 雅之 (Takamura, Masayuki)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：60362000

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：(1) 東アジア地域における心血管疾患関連PRS開発について：PRS算出に必須であるGWASについて、東アジアおよびオセアニア地域を含めて欧州や米国と比較し、人口比に対して極めて研究数が少ないという実態を報告した。

(2) 家族性高コレステロール血症における個別化医療について：家族性高コレステロール血症において、冠動脈CT検査による冠動脈カルシウムスコアは、遺伝的背景と同様に動脈硬化疾患罹患と強い関連があることを示した。また、同症において、先天的要因(遺伝的背景)に加えて後天的生活習慣が、動脈硬化性疾患のリスク層別化と関連することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現状において東アジアおよびオセアニア地域を含めて欧州や米国と比較し、人口比に対して極めて研究数が少ないという実態を明らかとした。また、遺伝的背景の評価と同時に冠動脈CTなどの非侵襲的検査を加えることで、動脈硬化性疾患のリスク層別化に繋がることを示すと同時に先天的要因(遺伝的背景)に加えて後天的生活習慣が、動脈硬化性疾患のリスク層別化と関連することを明らかとした。

研究成果の概要(英文)：(1) Development of cardiovascular disease-related PRS in East Asia: Compared to Europe and the United States, including East Asia and Oceania, we reported that the number of studies on GWAS, which is indispensable for the calculation of PRS, is extremely small relative to the population.

(2) Personalized medicine for familial hypercholesterolemia: In familial hypercholesterolemia, coronary artery calcium scores from coronary CT examination were strongly associated with arteriosclerotic disease as well as genetic background. In addition, in addition to congenital factors (genetic background), acquired lifestyle habits were associated with risk stratification of arteriosclerotic disease.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：動脈硬化性疾患個別化医療

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遺伝学に基づく心血管疾患リスクはライフステージの早期において評価可能であるとともに、後天性環境要因との関連を調査することにより、特定の後天性環境要因による介入の有用性の予測にも繋がると考えられる。現在、Polygenic 遺伝学的要因が心血管疾患の主要な発症メカニズムであると考えられるようになってきた。この Polygenic な効果を表す指標が PRS である。PRSCVD は、心血管疾患をターゲットとした大規模ゲノムコホート症例対照研究から得られた各 SNV の効果量をもとに、数十から数百万の SNV の組み合わせが心血管疾患発症に与える影響を、一次元のリスクスコアとして表したものである。申請者のグループは白人を対象とした研究において、50 個の SNV の情報に基づく PRSCVD は家族歴の効果を凌駕し、その他高血圧症や糖尿病、喫煙等と同等のリスク層別化能を有することを示した。また、PRSCVD は心血管疾患の発症に関係するだけでなく、生まれながらに PRSCVD が高スコアであったとしても、後天性環境要因(特定の薬物治療や生活習慣)によって、その遺伝的に高い心血管疾患発症リスクをキャンセルしうることを示されている。すなわち心血管疾患は SNV の集積が発症要因として有力であり、また、薬物治療や生活習慣などの後天性環境要因によって発症リスクが変化しうる疾患である。ライフステージの早期において評価し得る生物学的要因と環境要因の関係性を同時に解析することで、当該リスク評価法を樹立するとともに、その予防法を同定することが重要である。

2. 研究の目的

本研究開発の目標は、生まれながらに有する心血管疾患発症リスクのスコア化を行い(心血管疾患多遺伝子リスクスコア: Polygenic Risk Score for Cardiovascular Diseases [PRSCVD])、心血管疾患発症リスクを層別化する新たなマーカーとしての有用性を評価し、さらに、そのリスクを低減しうる後天性環境要因(特定の薬物治療や生活習慣)を同定することである。

3. 研究の方法

(1) 疫学解析: 金沢大学・志賀町コホートの臨床データ解析

19,000 名規模の金沢大学・志賀町コホート約 3,000 例について、心血管イベントの発生や臨床データに関してデータクリーニングなどを行った。

(2) 金沢大学(志賀町ゲノム)コホートの抽出・ジェノタイピング

匿名化ののちに委託機関のひとつである東芝ライフサイエンスセンターに送付し、日本人ゲノム解析ツール「ジャポニカアレイ[®]」約 67.5 万箇所の SNV をジェノタイピングしたうえで、HapMap プロジェクト日本人リファレンスゲノム配列を参照し、全ゲノム構造を疑似的に再構成した(インピュテーション)。

(3) PRSCVD の算出

PRSCVD 算出のため、全ゲノム構造を疑似的に再構成(インピュテーション)後の SNV 解析データを、匿名化の上で共同研究機関である理化学研究所 循環器疾患研究チーム(伊藤 薫 チームリーダー: 研究協力者)AMED 先端ゲノム研究開発(GRIFIN)東京大学循環器内科(野村征太郎 特任助教: 研究協力者)とも協力し遺伝的連鎖不平衡を加味した PRSCVD を算出した。現在心血管イベントとの関連解析を遂行中である。

(4) 動脈硬化性疾患リスク関連解析および東アジアにおける PRS 解析のまとめ

解析の過程で動脈硬化性疾患としての高リスク病態としての家族性高コレステロール血症に着目し、臨床データや冠動脈 CT などの画像や後天的生活習慣などにより動脈硬化性疾患のリスク層別化が可能かどうかの関連解析を行った。また、東アジア地域における、心血管疾患関連 PRS 開発状況のまとめを行った。

4. 研究成果

(1) 東アジア地域における心血管疾患関連 PRS 開発について

PRS 算出に必須である GWAS について、東アジアおよびオセアニア地域を含めて欧州や米国と比較し、人口比に対して極めて研究数が少ないという実態を報告した(図 1)。

(2) 家族性高コレステロール血症における個別化医療について

家族性高コレステロール血症において、冠動脈 CT 検査による冠動脈カルシウムスコアは、遺伝的背景と同様に動脈硬化疾患罹患と強い関連があることを示した(図 2)。これにより、遺伝的背景の評価と同時に冠動脈 CT などの非侵襲的検査を加えることで、動脈硬化性疾患のリスク層別化に繋がることが示された。また、同症において、先天的要因(遺伝的背景)に加えて後天的生活習慣が、動脈硬化性疾患のリスク層別化と関連することを示した(図 3)。これにより、遺伝的背景に加えて個々の後天的要因(生活習慣など)を評価する有用性が示された。

(3) PRS による動脈硬化性疾患のリスク層別化

現在本コホートを用いて心血管イベントとの関連解析を遂行中である。

图1.

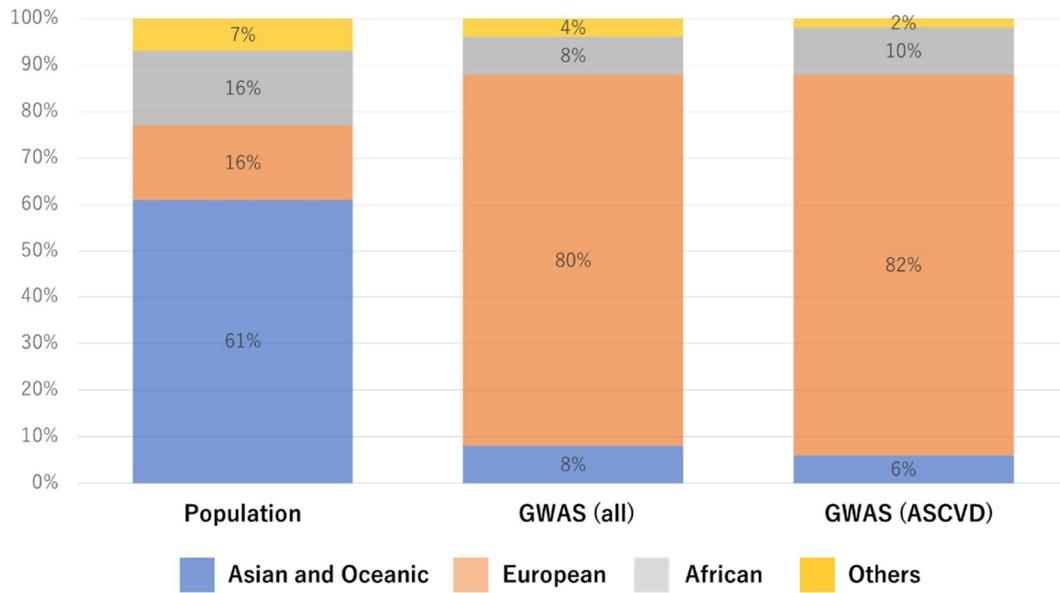


图2.

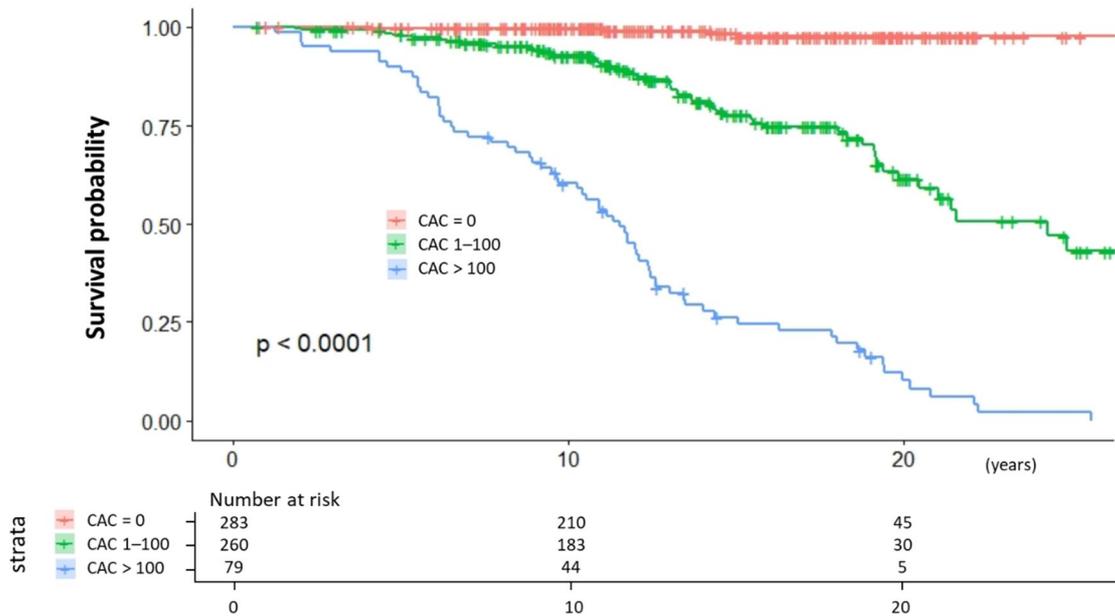
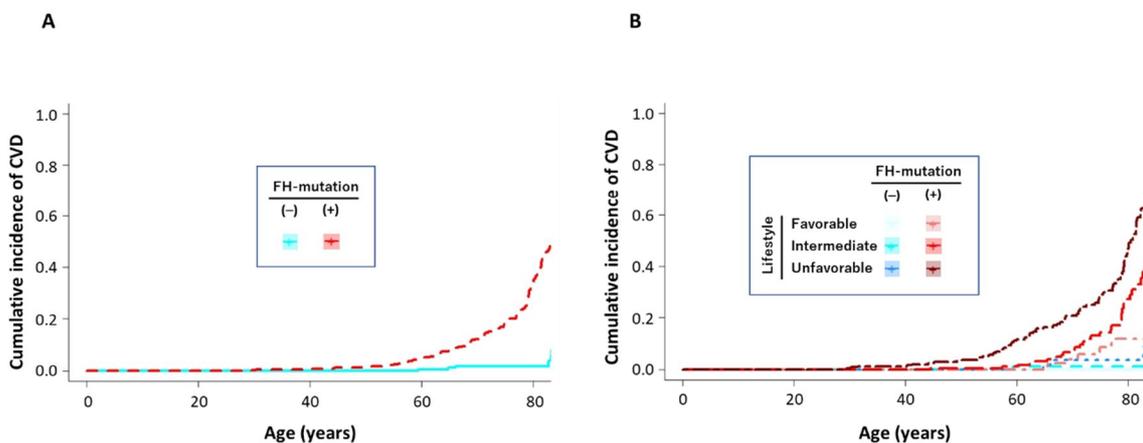


图3.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tada H, Kojima N, Yamagami K, Nomura A, Nohara A, Usui S, Sakata K, Hayashi K, Fujino N, Takamura M, Kawashiri MA	4. 巻 3
2. 論文標題 Coronary artery calcium among patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Eur Heart J Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ehjopen/oead046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tada H, Nohara A, Usui S, Sakata K, Kawashiri MA, Takamura M	4. 巻 13
2. 論文標題 Impact of the severe familial hypercholesterolemia status on atherosclerotic risks	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-47147-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tada H, Yeo KK, Li JJ, Tan K, Ako J, Krittayaphong R, San Tan R, Aylward PE, Lam CSP, Baek SH, Dalal J, Fong A, Li YH, O'Brien RC, Natalie Koh SY, Scherer DJ, Kang V, Nelson AJ, Butters J, Nicholls SJ	4. 巻 1
2. 論文標題 Polygenic Risk Scores for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the Asia-Pacific Region	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JACC Asia	6. 最初と最後の頁 294-302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jacasi.2021.08.008. eCollection 2021 Dec	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 該当する

1. 著者名 Tada H, Kojima N, Yamagami K, Nomura A, Nohara A, Usui S, Sakata K, Hayashi K, Fujino N, Takamura M, Kawashiri MA	4. 巻 3
2. 論文標題 Impact of Healthy Lifestyle in Patients With Familial Hypercholesterolemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JACC Asia	6. 最初と最後の頁 152-160
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jacasi.2022.10.012. eCollection 2023 Feb	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 Nomura A, Sato T, Tada H, Kannon T, Hosomichi K, Tsujiguchi H, Nakamura H, Takamura M, Tajima A, Kawashiri MA	4. 巻 66
2. 論文標題 Polygenic risk scores for low-density lipoprotein cholesterol and familial hypercholesterolemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 1079, 1108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00929-7	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 Tada H, Fujino N, Hayashi K, Kawashiri MA, Takamura M	4. 巻 79
2. 論文標題 Human genetics and its impact on cardiovascular disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 233, 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.09.005	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7件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 多田隼人
2. 発表標題 ゲノム情報に基づく動脈硬化性疾患予防医学へのアプローチ
3. 学会等名 第55回日本動脈硬化学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 多田隼人
2. 発表標題 個別化医療時代の動脈硬化予防・包括的脂質異常症治療
3. 学会等名 第23回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 多田隼人
2. 発表標題 ポリジェニックスコアを用いた心疾患の先制医療の可能性
3. 学会等名 第95回日本産業衛生学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田隼人
2. 発表標題 循環器遺伝学の基礎知識 2022
3. 学会等名 第70回日本心臓病学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田隼人
2. 発表標題 意外と知らないFH類似疾患とpolygenic FH：鑑別とその治療について
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田隼人
2. 発表標題 ヒトゲノム情報を循環器病予防にどう活かすか？
3. 学会等名 第57回 日本循環器病予防学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田隼人
2. 発表標題 冠動脈疾患関連遺伝子リスクスコアによる個別化医療実践への試み
3. 学会等名 第69回日本心臓病学会額学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021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	野村 章洋 (Nomura Akihiro) (30707542)	金沢大学・融合科学系・准教授 (13301)	
研究分担者	多田 隼人 (Tada Hayato) (90623653)	金沢大学・附属病院・助教 (13301)	

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