

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 5月 10日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590547

研究課題名（和文） ゲノムワイド関連解析を起点とするメタボリック症候群と動脈硬化の分子疫学研究

研究課題名（英文） Molecular epidemiology of metabolic syndrome and atherosclerosis initiating from genome wide association study

研究代表者

村松 正明（MURAMATU MASA AKI）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：50230008

研究成果の概要（和文）：

ゲノムワイド関連解析（GWAS）によって首として欧米人で明らかになったメタボリック症候群および重大な合併症である心筋梗塞に関連する疾患感受性遺伝子を文献から抽出し、日本人コホートにおけるメボリック症候群の表現系および潜在的動脈硬化度などに及ぼす影響を検討した。その結果、いくつかの欧米で明らかにされた遺伝子の効果を再現するとともに、新規な遺伝子-環境因子相互作用および遺伝子の複合的影響を同定した。心筋梗塞感受性遺伝子の効果は欧米人と日本人では異なる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We evaluated susceptibility genes/ variations for metabolic syndrome and myocardial infarction in Japanese population, which were primarily found by GWAS in western population. We replicated some of their results in different phenotypes of metabolic syndrome, and also found novel gene-environment and gene-gene interactions in Japanese cohort. The effect of risk gene for myocardial infarction may be different between western and Japanese population.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：メタボリック症候群、動脈硬化症、ゲノムワイド関連解析、遺伝因子と環境因子、相互作用

1. 研究開始当初の背景

メタボリック症候群は、肥満、高血糖、脂質異常、高血圧を四つの主要構成因子として、それらが複合的に絡み合った病態であり、顕正の糖尿病や高血圧、更には動脈硬化性疾患

のリスクファクターとして個人のQOLに大きく影響することが知られている。現代日本では、極めて有病率が高いことから2008年度より特定健康診断の対象疾患として選定されて、その早期発見および発症・進展の予

防に国を挙げて注力しているところである。本症候群の発症には食事摂取量、運動不足、飲酒喫煙、ストレス等の外的な要因の影響が大きい、遺伝因子の関与も認められることは明らかである。ゲノムワイド関連解析 (Genome wide association study; GWAS) 手法の開発により、これらの代謝性疾患に関連する遺伝子が相次いで同定された。これらのほとんどが海外の研究成果であり、日本独自に見出されたものはまだ少数である。遺伝因子の影響の人種差を考慮すれば、日本人集団で再現性を確認する必要がある。また感受性遺伝子単独では疾病を起こさない、環境因子や複数の遺伝子の影響も考慮して検討する必要がある。

2. 研究の目的

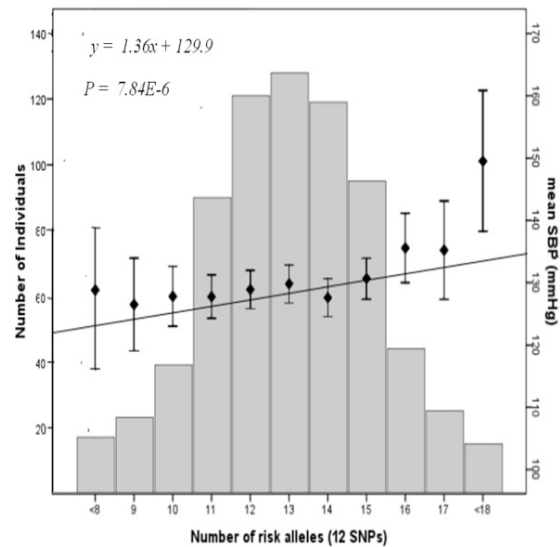
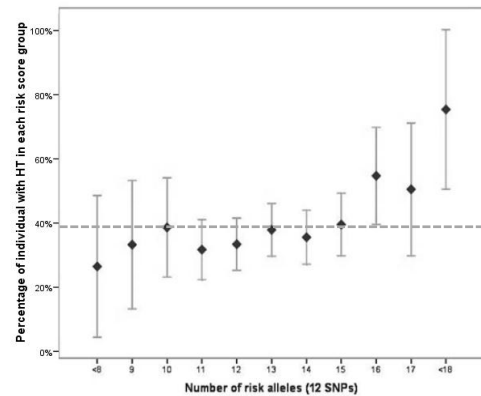
ゲノムワイド関連解析(GWAS)の進展により、明らかにされた糖尿病、高血圧、および心筋梗塞などの日常的疾患の新規遺伝子がメタボリック症候群の表現形質とどのように関わっているかを、遺伝子-遺伝子および遺伝子-環境因子の交互作用を考慮しながら明らかにする。また上記のリスクファクターを含めて極めて多様な因子が複雑に関与して発症する動脈硬化症の発症・進展に対して、GWAS で明らかにされた心筋梗塞リスク遺伝子がどのように影響するかを、中間形質である潜在性動脈硬化をエンドポイントとした解析を行う。以上より世界で報告されたGWASの結果がメタボリック症候群から動脈硬化症にかけての代謝異常に関わる遺伝子/遺伝子多型を更に明らかにし、予防医学に近づけることを目的とする。

3. 研究の方法

メタボリック症候群に関連するGWASの再現実験は職域コホート研究を用いた(文献1)。本コホートで収集した臨床および生活習慣情報(食事摂取量、運動量、喫煙・飲酒等)のデータを用いた。動脈硬化性疾患に関しては、連続剖検サンプルによる病理的動脈硬化指数等のデータを用いた(文献3)。遺伝子多型解析はTaqman法を用いた。

4. 研究成果

1) 12種の高血圧感受性遺伝子と血圧の関連
これまでGWAS等によって明らかにされてきた高血圧感受性遺伝子/遺伝子多型を12種類を独立して選択し、これらの総合的な効果を検討した。ABCA1(rs1800977), ACADSB(rs2277249), ATP2B(rs17249754), CDH13(rs11646213), COMT(rs4680), CSK(rs1378942), CYP11B2(rs1799998), CYP17A1(rs11191548), GREB1(rs3792029), HPCAL1(rs3771148), PTGIS(rs5629), PTK2B(rs2241649)の高血圧感受性遺伝子12個のSNPを測定した。個人のリ

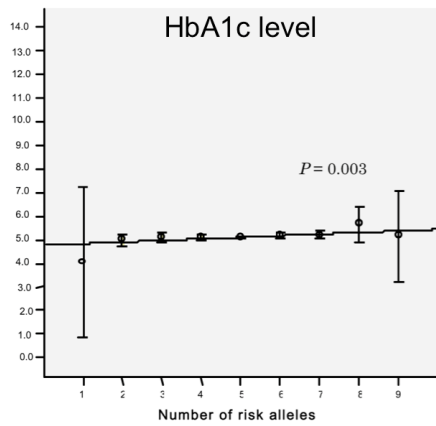


スク関数はそれぞれのSNPのリスクアレルの総和として計算した。その結果、リスクアレルを多く持つと血圧値が高くなり(1リスクアレルあたり収縮期血圧が約1mmHg上昇)し、また高血圧の有病率が高くなる事を見出した(上図、文献2)。

またこのうちのCOMT遺伝子多型(rs4680)に関しては、同じコホートを用いた研究で、高血圧に対する影響がエネルギー摂取量と交互作用を認めることを明らかにした。即ち、エネルギー摂取を二分位に分けた時、遺伝子多型の影響は高エネルギー摂取群においてのみ認められ、低エネルギー摂取群では認められなかった(文献1)。

2) 5種の糖尿病感受性遺伝子とHbA1cの関連

これまでGWAS等によって明らかにされてきた2型糖尿病感受性遺伝子の中から、CDKAL1(rs9465871)、GCKR(rs1260326)、GIPR(rs10423928)、GLUT4(rs5418)、VPS13C(rs17271305)の五つを選んで、そのリスクアレルが血糖値に与える影響を検討した。その結果、リスクアレルの数が多いほどHbA1cレベルが高くなることを明らかになった($\beta =$



0.09, p for trend=0.003)。

またエネルギー摂取量で三分位に分けて解析すると、上位の摂取量グループでのみリスクアレル数とHbA1cの関係は認められ、中位および下位グループにおいてはリスクアレル数とHbA1cの関係は認められなかった。

3) 心筋梗塞関連遺伝子と潜在的動脈梗塞

国内外のGWAS明らかにされた、心筋梗塞リスク遺伝子を長寿健康医療センターバイオリソースセンターに登録されている連続剖検例(平均死亡年齢80.3歳、男女比1.16:1)を対象とした。これらの症例の死因は日本の死亡統計の分布にほぼ従っており、一般的な高齢者集団であると考えられた。

まず日本人で発見された心筋梗塞遺伝子であるLTA(rs1041981)、LGALS2(rs7291467)、PSMA6(rs1048990)、およびBTN2A1(rs6929846)の遺伝子多型について解析を行った。病理所見からえたMIの有無および冠動脈狭窄指数(CSI)を目的変数として解析を行った。その結果、全ての遺伝子多型においてHWEからの逸脱はなく、病的MIとの関連は多変量解析に置いて、いずれの遺伝子多型とも関連は見られなかった。しかしながら、CSIとの関連においては、LTA rs1041981(OR=1.54, 95%CI: 1.17-2.01)、LGALS2 rs7291467(OR=1.62, 95%CI: 1.11-2.37)、BTN2A1 rs6929846(OR=1.42, 95%CI 1.01-2.02)が有意な関連を示し(p<0.05)、リスクアレルも先行研究と同じ方向であった。一方、PSMA6では関連は認められなかった。以上により、LTA、LGALS2、BTN2A1遺伝子多型は高齢者において、MIの中間形質(Intermediate phenotype)である冠動脈狭窄の程度と関連している事が明らかとなった(文献3)。

更にGWASにおいて欧米人において心筋梗塞・冠動脈疾患と関連することが発見された遺伝子・遺伝子多型の効果を日本人高齢者連続剖検例における病的動脈硬化度において検討した。解析した遺伝子多型は、CDKN2B(rs1333049)、ADTRP(rs6903956)、PDGFD

(rs974819)、ADAMTS7(rs4380028)、COL4A2(rs4773144)、TCF2(rs12190287)、UBE2Z(rs46522)、HHIPL1(rs2895811)の8個の一塩基多型(SNP)でありそれぞれが単独であるいは交互作用をもって冠動脈硬化に関連するかを検討した。その結果、冠動脈硬化症を明らかな関連が認められたのはCDKN2B(CC+CG:GG, OR=1.68, 95%CI 1.21-2.32, p=0.002)およびADTRP(GG:AG+AA, OR=1.78, OR=1.78, 95%CI 1.17-2.88, p=0.008)であった。これ以外の6個のSNPに関しては冠動脈硬化症と明らかな関連を見出す事が出来なかった。以上の事は、冠動脈硬化関連遺伝子が日本人と欧米人によって同一なものとは異なるものがあることが示唆された(投稿準備中)。

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4件)

1. Htun NC, Miyaki K, Song Y, Ikeda S, Shimbo T, Muramatsu M. Association of the catechol-O-methyl transferase gene Val158Met polymorphism with blood pressure and prevalence of hypertension: interaction with dietary energy intake. *Am J Hypertens.* 24:1022-1026, 2011
2. Miyaki K, Htun NC, Song Y, Ikeda S, Muramatsu M, Shimbo T. The combined impact of 12 common variants on hypertension in Japanese men, considering GWAS results. *J Hum Hypertens.* 26 430-436 2012
3. Ikeda S, Tanaka N, Arai T, Chida K, Muramatsu M, Sawabe M. Polymorphisms of LTA, LGALS2, and PSMA6 genes and coronary atherosclerosis: a pathological study of 1503 consecutive autopsy cases. *Atherosclerosis.* 221:458-60, 2012
4. Ko MK, Ikeda S, Mieno-Naka M, Arai T, Zaidi SA, Sato N, Muramatsu M, Sawabe M. J Atheroscler Thromb. Association of COMT gene polymorphisms with systemic atherosclerosis in elderly Japanese. 19:552-8, 2012

[学会発表] (計3件)

1. Muramatsu M: Nutrigenomics of Metabolic Syndrome. *Aesthetics Asia* 2010, Sept 17~19, 2010. Singapore
2. Muramatsu M. Gene-environment interactions in metabolic syndrome and

genetic tests. 13th A-IMBN Symposium.
11-14 Nov, 2010. Taipei

3. 池田仁子他 日本人高齢者における心筋
梗塞関連遺伝子多型の冠動脈狭窄に対する
影響. 日本人類遺伝学会 第 56 回大会.
2011. 10-12. 幕張

〔図書〕(計 1 件)

1. 村松正明 「遺伝子予防医療に対する期
待」 ウェルエイジングのための女性医療 太
田博明編 pp 269-274 メディカルレビュー社
(2011)

〔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) 研究代表者:

村松 正明 (MURAMATSU MASAOKI)
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
研究者番号: 50230008

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

沢辺 元司 (SAWABE MOTOJI)
東京医科歯科大学・教授
研究者番号: 30196331
宮木幸一 (MIYAKI KOICHI)
国立国際医療センター研究所・医療情報解析
研究部・室長
研究者番号: 20327498