

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 7 日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390169

研究課題名(和文)生活習慣病の遺伝子リスクマーカーの信頼性に関する検証的疫学研究

研究課題名(英文) Prediction of the genetic and epigenetic risk associated with lifestyle-related diseases in the population-based confirmatory factor analysis

研究代表者

横田 充弘 (Yokota, Mitsuhiro)

愛知学院大学・歯学部・教授

研究者番号：50201851

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では大規模候補遺伝子関連解析、ゲノムワイド関連解析(GWAS)等により同定した心筋梗塞症(MI)、その他の冠動脈疾患(CAD)、2型糖尿病(DM)、高血圧症、肥満の4大生活習慣病のリスク遺伝子の疾患発症予知マーカーとしての信頼性について、地域住民(北名古屋ゲノム疫学研究(KING Study)、登録・面接調査および健診、検体サンプル採取：2005～2007年、登録時年齢：50歳～75歳、3,975名)および製造業従業員(NGK研究、登録・面接調査および健診、検体サンプル採取：2006～2008年、登録時年齢35歳～63歳、3,486名)を対象とした前向き研究により検証する。

研究成果の概要(英文)：The discovery of genetic risk factors for many common diseases in the past couple of years has been enormously exciting. But we are still in the early stages of this revolution. We know that most diseases like diabetes are highly heritable, with, on average, about 50 percent of the risk attributable to genetics. Yet our genetic analysis has so far discovered less than 10 percent of that hereditary component. Therefore, the identification of new epigenomic variations as well as new genomic variations that are associated with common diseases including coronary artery diseases (CADs), type 2 diabetes mellitus, and hypertension have to be made future efforts

研究分野：医歯薬学

キーワード：生活習慣病 心筋梗塞 糖尿病 高血圧症 肥満 喫煙 遺伝子多型解析 GWAS

1. 研究開始当初の背景

20 世紀を代表する循環器領域の研究者 E. Braunwald (Harvard University) 教授は、2003 年春の米国心臓病学会における「循環器学; 過去、現在、未来」と題する記念講演において、“2020 年以後は予防の時代であり、遺伝子リスクの発見により遺伝情報に基づいた個人個人の疾患予防の時代となる (smart prevention)”と予言している。彼は、また、我々が報告した Connexin37 遺伝子 C1019T 多型をはじめ 4 つの遺伝子多型 (N Engl J Med 2002; この論文は 2000 ~ 2004 年の引用件数において、この分野の Top 1% に選ばれている (Thomson 2005)) を例に挙げ、「このような初期の研究が遺伝情報に基づく疾患予防への道を拓く」と高く評価している (J Am Coll Cardiol 42: 2031, 2003)。最近では、Topol ら (J Am Coll Cardiol 46: 1456, 2005)、Sabatine ら (Circulation 113: 450, 2006) の総説にも引用され、我々の発見した MI 感受性遺伝子は国際的評価を得ており、国内外の追試によっても確認されつつある

2. 研究の目的

陽性適中率などの信頼性のある指標を得るためには、縦断研究によって、検証することが必須である。

1. 我々は、既に、恐らく現時点で、単一施設として、我が国最大の MI 罹患同胞対および孤発症例および DM、高血圧症、肥満を含む生活習慣病の検体バンクおよび臨床情報データベースを構築している。さらに、症例 - 対照関連解析では、症例だけでなく対照も極めて重要だが、1 万例以上の対照検体を保有しており、バイアスを最小限にした対照例の選択が可能である。

KING Study では、登録 5 年ごとに、郵送アンケート調査、面接調査を含む追跡調査を予定している。MI、DM など生活習慣病遺伝子リスクを包括したリスク判定アルゴリズム、および環境因子 - 遺伝因子相互関係を用いた包括的リスク判定アルゴリズムの信頼性は、平成 24 年度から始まる面接調査を含む追跡調査により検証されることとなる。すでに、平成 22 年度末に参加登録住民 3,975 名に対して第 1 回郵送アンケート調査を実施した。有効回答数は 67% であった。現在、行政の協力を得て、未回答者 1,347 名の中の死亡者および転居者の調査を行っている。

平成 23 年度末に、未回答生存者に再度郵送アンケート調査を実施し、その後、電話調査を予定している。平成 24 ~ 26 年度の住民健診時に、面接調査、

検体サンプル採取を実施する。

2. エピゲノム解析技術

(HumanMethylation450 を用いた DNA メチル化アレイ解析) を利用し、遺伝要因および環境要因に、新たにエピゲノム情報を付加し、遺伝因子 - 環境因子の相互作用を統合的に解析することによって、4 大生活習慣病の発症機序の解明を目指す。さらに、新規のバイオマーカーを検索し、従来の古典的リスクファクターをも包括した「4 大生活習慣病の多次元リスク予知アルゴリズム」を開発し、その精度を前向き研究により検証する。

3. 最終的には、各個人の遺伝情報に基づいた生活習慣病の総合的・包括的予防アルゴリズムを確立し、ゲノム情報に基づく個別化予防 (gene-informed personalized prevention, smart prevention) による健康寿命の延長および国民医療費の節減を図るシステムを提案する。

3. 研究の方法

我々は、信頼性の高い大規模症例 - 対照研究 (横断研究) を実施するための研究基盤を確立し、また、縦断研究コホートとして、健康管理体制の確立した企業従業員コホート (NGK Study, NCT00408824) および北名古屋市保健センター (行政側) の全面的協力を得て、北名古屋市住民コホート (北名古屋市ゲノム疫学研究 (図 1): KING Study, NCT00262691) を構築した。エピゲノム情報と生活習慣病リスク因子との関連や新規バイオマーカーを検索し、ゲノム情報と合わせて統合的に解析し、心筋梗塞をはじめとした生活習慣病の包括的リスク判定アルゴリズムの構築と検証的前向き研究を進める。

平成 23 年 9 月末現在、本ゲノム疫学研究の登録企業従業員は男性 3,486 名 (年齢 35 ~ 63 歳)、登録一般住民は 3,975 名 (男性: 1,712 名、女性: 2,263 名、年齢 50 ~ 75 歳) であり、登録企業従業員および登録住民全員からゲノム DNA の抽出を完了している。また、これまでに MI 罹患同胞対を対象とした連鎖解析によって同定した若年発症 MI 感受性遺伝子と国内外の研究機関との共同研究で得た、或いは国内外から発表された 4 大生活習慣病感受性遺伝子について症例 - 対照関連解析により replication study を実施している。

本研究では、登録 5 年ごとに、面接調査を含む追跡調査を実施する。MI、DM など生活習慣病遺伝子リスクを包括したリスク判定アルゴリズム、および環境因子 - 遺伝因子相互関係を用いた包括的リスク判定アルゴリズムの信頼性は、平成 24 年から始ま

る面接調査を含む追跡調査により検証されることとなる。すでに、平成 24 年から始まる面接調査の準備として、第 1 回の郵送によるアンケート調査を実施した。

#### 4. 研究成果

北名古屋市では毎年 4~12 月まで、市民を対象に一般の住民健診、一般住民健診検査項目以外に ECG その他の検査項目を増やしたミニドックを実施している。KING Study 登録住民は、ミニドックの受診者が参加している。行政の協力を得て、平成 24~26 年の 3 年間に亘って、登録住民の住民健診への参加を呼びかけ、面接調査、健診(可能ならばミニドック)検体採取を実施した。なお、ゲノム疫学研究の登録住民の健診の再受診率(リピート率)は毎年高く、80%以上であった。

郵送によるアンケート調査は、平成 23 年度に終了しており、これを基に、面接調査の基本的質問項目表を作成した。行政の協力を得て、既に、登録者の死亡病名は、毎年、把握している。

我々は、4 大生活習慣病症例の内、1,337 例に GWAS を実施した。追跡調査中の KING Study 参加者の 2,055 例に GWAS を実施した。KING Study 登録者で既に GWAS 解析を実施している対象 96 例及び陳旧心筋梗塞 192 例を選択 HumanMethylation450 (illumina)を用いたゲノムワイド DNA メチル化解析を実施した。

KING Study では DM の基本病態である「インスリン抵抗性」の増大、或いは「インスリン感受性」低下に焦点を当て、レジスチンおよびアディポネクチン等のアディポサイトカインの血中濃度測定、それらを制御する遺伝子多型の解析を行ってきた。平成 24 年度は、炎症に関するサイトカインの血中濃度測定を実施する。

臨床および検査結果を含む診療情報、生活習慣、遺伝子多型情報の集積に今後も努める。

#### 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 15 件)

K.Yamamoto (3 番目) **M.Yokota**

(他 9 名、4 番目)

Heterogeneous Effects of Association between Blood Pressure Loci and Coronary Artery Disease in East Asian Individuals. 査読有

*Circulation Journal* .2014; in print

**M.Yokota** (他 10 名、8 番目) 査読有

Identification of a genetic variant at 2q12.1 associated with blood pressure in East-Asians by genome-wide scan including gene-environment.

*BMC Medical Genetics* .2014;15:65

査読有

**M.Yokota** (他 9 名、7 番目)

MuRF1 negatively regulates pathological cardiac hypertrophy through downregulation of calcineurin A. 査読有

*Circ Heart Fail*. 2014;7:479-490

**M.Yokota** (他 323 名、310 番目) et al.

Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. 査読有

*Nat Genet*. 2014;46(3):234-244

S.Ichihara(20 番目) K.Yamamoto(37 番目) **M.Yokota**(他 49 名、47 番目) et al.

A meta-analysis of genome-wide association studies for adiponectin level in East Asians identifies a novel locus near WDR11-FGFR2.

*Hum Mol Genet*. 2014;23(4):1108-1119

査読有

S.Ichihara (1 番目) K.Yamamoto

(2 番目) G.Ichihara (6 番目)

T.Matsubara(23 番目) **M.Yokota** (他 29 名、30 番目) et al.

Identification of a Glutamic Acid Repeat Polymorphism of ALMS1 as a Novel Genetic Risk Marker for Early-Onset Myocardial Infarction by Genome-Wide Linkage Analysis.

*Circ Cardiovasc Genet*.

2013;6(6):569-578 査読有

**M.Yokota**(他 29 名、27 番目)

K.Yamamoto (32 番目) et al.

A genome-association study of a coronary artery disease risk variant.

*J Hum Genet*. 2013;58:120-126.

査読有

**M.Yokota**(他 13 名、4 番目)、

K.Yamamoto (5 番目)

Association of genetic variants influencing lipid levels with coronary artery disease in Japanese individuals.

*Plos One*. 2012; 7(9): e46385. 査読有

K.Yamamoto (18 番目) **M.Yokota** (他 53 名、61 番目) et al.

Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians.

**Diabetologia.** 2012;55:981-995 査読有  
K.Yamamoto (14 番目) M.Yokota  
(他 57 名、36 番目) et al.

Meta-analysis of genome-wide association studies identifies 8 new loci for type 2 diabetes in East Asians.

**Nat Genet.** 2012;44(1):67-72 査読有  
K.Yamamoto (36 番目)、M.Yokota (他  
51 名、55 番目) et al.

Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians.

**Nat Genet** 2012;44(3):307-312 査読有  
F. Takeuchi、M.Yokota (他 16 名、2 番  
目) K.Yamamoto (3 番目) et al.

Genome-wide association study of coronary artery disease in the Japanese.

**Eur J Hum Genet.** 2012;20:333-340  
査読有

S.Ichihara (8 番目) K.Naruse、  
T.Matsubara (10 番目) M.Yokota.  
(他 8 名、12 番目)

The ratio of adiponectin to homeostasis model assessment of insulin resistance is a powerful index of each component of metabolic syndrome in an aged Japanese population: results from the KING Study.

**Diabetes Res Clin Pr.** 2011;92:e61-e65  
査読有

S.Ichihara (10 番目) T.Matsubara (14  
番目) M.Yokota (他 9 名、15 番目) et al.

Relation of a common variant of the adiponectin gene to serum adiponectin concentration and metabolic traits in an aged Japanese population.

**Eur J Hum Genet.** 2011;19(3): 262-269  
査読有

K.Yamamoto (10 番目) M.Yokota  
(他 37 名、12 番目) et al.

Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians.

**Nat Genet.** 2011;43(6):531-538 査読有

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 2 件)

名称:メタボリック症候群又は心血管疾患の  
リスク検査法及びリスク検査用キット

発明者:横田充弘、谷村大輔

権利者:横田充弘

種類:特許

番号:特許第 5606317 号

出願年月日:2009 年 12 月 10 日

取得年月日:2014 年 9 月 5 日

国内外の別:国内

名称:心筋梗塞のリスク検査法

発明者:横田充弘、浅野展行

権利者:横田充弘

種類:特許

番号:特許第 5432902 号

出願年月日:2009 年 11 月 22 日

取得年月日:2013 年 12 月 13 日

国内外の別:国内

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

横田 充弘 (YOKOTA MITSUHIRO)

愛知学院大学・歯学部・教授

研究者番号:50201851

(2)研究分担者

松原 達明 (MATSUBARA TATSUAKI)

愛知学院大学・歯学部・教授

研究者番号:30209598

成瀬 桂子 (NARUSE KEIKO)

研究者番号:30387576

愛知学院大学・歯学部・准教授

(3)連携研究者

山本 健 (YAMAMOTO KEN)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号:60274528

市原 佐保子 (ICHIHARA SAHOKO)

三重大学・地域イノベーション学  
研究科  
准教授

研究者番号:20378326

市原 学 (ICHIHARA GAKU)

東京理科大学・薬学部薬学科・教授

研究者番号:90252238