

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22753

研究課題名（和文）遺伝的リスクスコアに基づく生活習慣病ハイリスク群における発症抑制因子の同定

研究課題名（英文）Identification of inhibitory factors for the development of lifestyle-related diseases in high-risk groups based on genetic risk scores

研究代表者

田嶋 敦 (Tajima, Atsushi)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：10396864

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：複数の生活習慣病を対象とし、地域住民コホート参加者それぞれの各種疾患の発症にかかる遺伝的リスク（ゲノムワイド多遺伝子リスクスコアGPS）を推定し、各種疾患における疾患発症ハイリスク群を特定した。加えて、ベースライン調査結果（生活習慣、既往症等）や診療情報（合併症、投薬履歴等）、遺伝子型情報などに基づく発症-未発症群間の比較解析を行い、疾患発症にかかる統計学的に有意な因子を見出し、疾患未発症者に共通する発症抑制因子候補（遺伝・環境因子）を特定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究開始当初は、疫学領域におけるゲノムワイド多遺伝子リスクスコアGPSの活用は、世界的にも端緒にすぎたばかりであった。とりわけ、GPSに基づく疾患ハイリスク群に焦点を当て、生活習慣病の発症抑制因子（遺伝・環境）を網羅的に探索することを目指すという研究課題は探索性が強く、また、芽生え期のものであった。本研究により同定された発症抑制因子は、個別化予防・医療といった新たな医療の実現に向けた根拠を与え、疾患の病態生理学的理解の深化に寄与することが期待できる。

研究成果の概要（英文）：We estimated genome-wide polygenic risk scores (GPSs) for the development of various lifestyle-related diseases in each of the community-based cohort participants, and identified high-risk groups for developing the diseases based on GPSs. Further, we performed population-based case-control studies using baseline data (e.g., blood testing, lifestyle), medical information (e.g., complications, medication history) and genotypes, and found candidate factors (genetic and environmental factors) that could inhibit the development of lifestyle-related diseases.

研究分野：ゲノム医科学

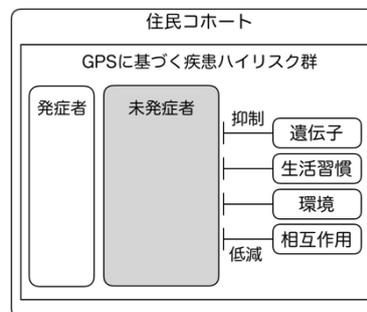
キーワード：遺伝的リスクスコア 発症ハイリスク群 生活習慣病 発症抑制因子

1. 研究開始当初の背景

ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) 手法を用いた生活習慣病のゲノム疫学研究により、ゲノムワイド SNPs (single-nucleotide polymorphisms) の全情報 (各 SNP の遺伝子型と疾患発症への寄与度) を統合し、個々人のゲノムワイド多遺伝子リスクスコア (genome-wide polygenic risk score: GPS) を得ることで、GPS に基づく疾患発症リスク予測や、発症ハイリスク群の特定が可能であることが示されてきていた (引用文献①、②ほか)。

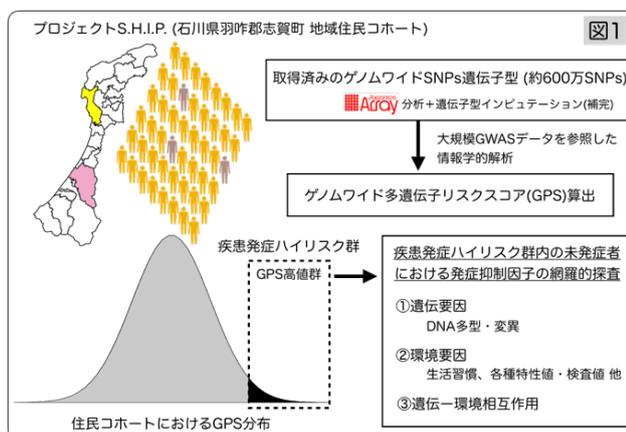
2. 研究の目的

本研究では、「遺伝的には疾患発症ハイリスク群に属するにもかかわらず発病しない人々には、発症を抑制する共通・個別の因子が存在する」という仮説を設定し、地域住民ゲノムコホートを対象として、この仮説の検証に取り組むこととした。すなわち、本研究の目的は、特定の生活習慣病に対する GPS に基づく発症ハイリスク群に焦点を当て、未発症集団における発症の抑制や発症率の低減に関わる因子 (遺伝、環境、およびそれらの相互作用) を網羅的に探索し、仮説を立証することとした (右図)。



3. 研究の方法

研究代表者が参画している石川県羽咋郡志賀町の地域住民コホート研究「プロジェクト S. H. I. P (http://www.projectship.org)」では、約 5000 人 (40 歳以上) のベースライン調査を終えている。そのうち、ゲノム解析研究への参加同意者 1200 名については、ジャポニカアレイ v2 (東芝) を用いたゲノムワイド SNPs (約 600 万 SNPs) の遺伝子型決定・推定が完了しており、検診情報、電子レセプト、診療情報などを含むゲノムコホートを構築している。本研究では、このゲノムコホートを対象とした (図 1)。



(1) ゲノムワイド多遺伝子リスクスコア GPS に基づく発症ハイリスク群の特定

ゲノムワイド多遺伝子リスクスコア GPS の算出には、日本人集団の大規模 GWAS 研究におけるゲノムワイド SNPs それぞれの効果量 (オッズ比) を入手する必要があるため、2 型糖尿病、肥満症、脂質異常症を含む複数の生活習慣病を対象とし、BioBank Japan サンプルなどを用いた日本人 GWAS 研究の非制限公開データ (NBDC ヒトデータベース Research ID hum0014.v21 あるいは JENGER (Japanese ENcyclopedia of GENetic associations by Riken) 公開データ: 引用文献③、④、⑤ほか) より得たゲノムワイド SNPs の要約統計量データ (各 SNP のリスクアレルと、そのオッズ比) に基づき、LDpred 法 (引用文献⑦) によりコホート参加者それぞれの各種疾患発症にかかる GPS を算出した。また、本研究手法の妥当性を評価する目的などのために、各種臨床検査値などの個人差にかかる日本人 GWAS 研究の非制限公開データ (引用文献⑥ほか) より得たゲノムワイド SNPs の要約統計量データに基づき、コホート参加者それぞれの各種臨床検査値などにかかる GPS もあわせて算出した。ハイリスク群特定についての先行研究結果 (引用文献②) などを参照し、本研究では、それぞれの疾患発症にかかる GPS 上位 10% 集団をハイリスク群と定義した。

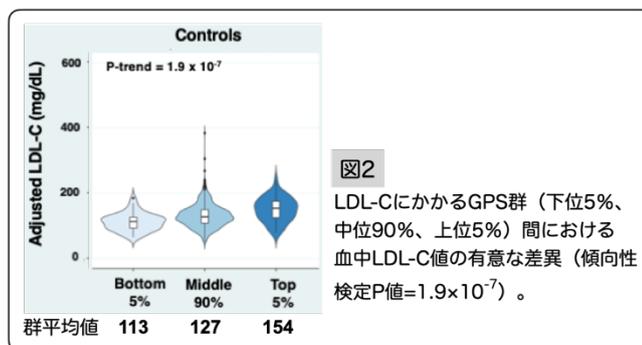
(2) GPS に基づく発症ハイリスク群内の未発症者における発症抑制因子の同定

GPS に基づくハイリスク群 (GPS 上位 10% 集団) において、ベースライン調査結果 (生活習慣、既往症等) や診療情報 (合併症、投薬履歴等) などの発症-未発症群間比較を行い、統計学的に有意な候補事象・因子の有無を調べた。同定した候補事象・因子については、コホート内の残りの 90% 集団においても分析し、発症抑制因子となる可能性について統計学的に検証した。同定した因子については、GPS との交互作用や、因子間の交互作用についても統計学的に分析した。

4. 研究成果

(1) 本研究手法の妥当性などを検証するために、本ゲノムコホートのベースライン調査データを用いて、各種臨床検査値などにかかるゲノムワイド多遺伝子リスクスコア GPS と実際の測定

値との関連について分析したところ、臨床検査値などにかかる GPS は、それぞれ対応する検査値と有意に関連することを見出した。例えば、血中 LDL コレステロール値 (LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol) にかかる GPS は、ベースライン調査時の血中 LDL-C 値と有意な関連を示した (図2、引用文献⑧)。以上のことから、先行研究と同様に、本研究が対象とするゲノムコホートにおいても、GPS に基づく遺伝的リスクの推定は有効であると考えた。



(2) 2型糖尿病を含む複数の生活習慣病を対象とし、コホート参加者それぞれの各種疾患の発症にかかるゲノムワイド多遺伝子リスクスコア GPS に基づき、疾患発症ハイリスク群 (GPS 上位 10% 集団) を特定した。一部の疾患においては、GPS は疾患発症の有意なリスク因子となることを確認した (未発表)。加えて、GPS に基づくハイリスク群 (GPS 上位 10% 集団) において、ベースライン調査結果 (生活習慣、既往症等) や診療情報 (合併症、投薬履歴等)、遺伝子型情報などにつき、発症-未発症群間の比較解析を行い、疾患発症にかかる統計学的に有意な因子を見いだした。同定した因子については、コホート内の残りの 90% 集団においても同様の分析を行い、発症抑制因子となる可能性も併せて評価し、疾患未発症者に共通する発症抑制因子候補 (遺伝・環境因子) を特定した (いずれも未発表)。研究開始当初は、疫学領域におけるゲノムワイド多遺伝子リスクスコア GPS の利活用は、世界的にも端緒にすぎたばかりであった。とりわけ、GPS に基づく疾患ハイリスク群に焦点を当て、生活習慣病の発症抑制因子 (遺伝・環境) を網羅的に探索することを目指すという研究課題は探索性が強く、また、芽生え期のものであった。本研究により同定された発症抑制因子は、個別化予防・医療といった新たな医療の実現に向けた根拠を与え、疾患の病態生理学的理解の深化に寄与することが期待できる。

<引用文献>

- ① Niemi et al., Common genetic variants contribute to risk of rare severe neurodevelopmental disorders. *Nature* 562(7726):268-271, 2018.
- ② Khera et al., Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 50(9):1219-1224, 2018.
- ③ Imamura et al., Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes. *Nat Commun* 7:10531, 2016.
- ④ Suzuki et al., Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population. *Nat Genet* 51(3):379-386, 2019.
- ⑤ Ishigaki et al., Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. *Nat Genet* 52(7):669-679, 2020.
- ⑥ Kanai et al., Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases. *Nat Genet* 50(3):390-400, 2018.
- ⑦ Vilhjálmsdóttir et al., Modeling Linkage Disequilibrium Increases Accuracy of Polygenic Risk Scores. *Am J Hum Genet* 97(4):576-92, 2015.
- ⑧ Nomura et al., Polygenic risk scores for low-density lipoprotein cholesterol and familial hypercholesterolemia. *J Hum Genet* in press. DOI: 10.1038/s10038-021-00929-7.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sato Youichi, Tajima Atsushi, Kiguchi Misaki, Kogusuri Suzu, Fujii Aki, Sato Takehiro, Nozawa Shiari, Yoshiike Miki, Mieno Makiko, Kojo Kosuke, Uchida Masahiro, Tsuchiya Haruki, Yamasaki Kazumitsu, Imoto Issei, Iwamoto Teruaki	4. 巻 65
2. 論文標題 Genome-wide association study of semen volume, sperm concentration, testis size, and plasma inhibin B levels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 683 ~ 691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0757-3	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 Gakuhari Takashi, Nakagome Shigeki, ..., Tajima Atsushi, 他25名 (19番目)	4. 巻 3
2. 論文標題 Ancient Jomon genome sequence analysis sheds light on migration patterns of early East Asian populations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01162-2	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 該当する
1. 著者名 Hara Akinori, Tsujiguchi Hiromasa, Suzuki Keita, Tao Yuichi, Nakamura Haruki, Kasahara Tomoko, Nguyen Thao Thi Thu, Miyagi Sakae, Shimizu Yukari, Kannon Takayuki, Tajima Atsushi, Wada Takashi, Takamura Toshinari, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Relationship between handgrip strength and albuminuria in community-dwelling elderly Japanese subjects: the Shika Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomarkers	6. 最初と最後の頁 587 ~ 593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1354750X.2020.1819418	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 Hara Akinori, Tsujiguchi Hiromasa, Suzuki Keita, Suzuki Fumihiko, Kasahara Tomoko, Oanh Pham Kim, Miyagi Sakae, Kannon Takayuki, Tajima Atsushi, Wada Takashi, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Gender difference in the association of dietary intake of antioxidant vitamins with kidney function in middle-aged and elderly Japanese	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science	6. 最初と最後の頁 e2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/jns.2020.54	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 Suzuki Fumihiko, Okamoto Shigefumi, Miyagi Sakae, Tsujiguchi Hiromasa, Hara Akinori, Nguyen Thao Thi Thu, Shimizu Yukari, Hayashi Koichiro, Suzuki Keita, Nakai Shingo, Miyagi Masateru, Kannon Takayuki, Tajima Atsushi, Tsuboi Hirohito, Konoshita Tadashi, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Relationship between Decreased Mineral Intake Due to Oral Frailty and Bone Mineral Density: Findings from Shika Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1193 ~ 1193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13041193	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 Kasuga Yoshifumi, Miyakoshi Kei, Tajima Atsushi, Saisho Yoshifumi, Ikenoue Satoru, Ochiai Daigo, Matsumoto Tadashi, Arata Naoko, Hata Kenichiro, Tanaka Mamoru	4. 巻 10
2. 論文標題 Clinical and genetic characteristics of abnormal glucose tolerance in Japanese women in the first year after gestational diabetes mellitus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 817 ~ 826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12935	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 Kanzawa-Kiriya Hideaki, Jinam Timothy A., Kawai Yosuke, Sato Takehiro, Hosomichi Kazuyoshi, Tajima Atsushi, Adachi Noboru, Matsumura Hirofumi, Kryukov Kirill, Saitou Naruya, Shinoda Ken-ichi	4. 巻 127
2. 論文標題 Late Jomon male and female genome sequences from the Funadomari site in Hokkaido, Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anthropological Science	6. 最初と最後の頁 83 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1537/ase.190415	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 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 上殿千晴、藤井亜紀、田嶋敦、佐藤丈寛、井本逸勢、佐藤陽一
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析による血中inhibin B値関連遺伝子の同定と遺伝子改変マウスの解析
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田嶋敦
2. 発表標題 次世代シーケンスデータ解析：臨床応用に向けた現状と課題
3. 学会等名 石川県小児医療ネットワーク事業協議会セミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木下誠、梅原英裕、渡部真也、中瀧理仁、田嶋敦、沼田周助、大森哲郎
2. 発表標題 統合失調症における網羅的血漿ホモシステイン濃度関連遺伝子同定研究
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田嶋敦
2. 発表標題 ゲノム解析技術の進歩：希少・未診断疾患のIRUD診断
3. 学会等名 第66回全国国立大学法人病院検査部会議（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamaguchi Kyoko、Koganebuchi Kae、Sato Takehiro、Kannon Takayuki、Tsujiuchi Hiromasa、Hosomichi Kazuyoshi、Tajima Atsushi、Yamamoto Ken、Ishida Hajime、Nakamura Hiroyuki、Kimura Ryosuke
2. 発表標題 Genome-wide analysis on the genetic basis of human head morphology in Japanese
3. 学会等名 SMBE 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshida Shohei, Nomura Akihiro, Tada Hayato, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Nakanishi Chiaki, Fujino Noboru, Hosomichi Kazuyoshi, Tajima Atsushi, Takamura Masayuki
2. 発表標題 Leveraging transcriptome sequencing for detecting novel disease-related pathways using human cardiac sarcoidosis myocardium biopsies
3. 学会等名 ESC Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nayema Zannatun, Sato Takehiro, Kannon Takayuki, Tsujiguchi Hiromasa, Hosomichi Kazuyoshi, Nakamura Hiroyuki, Tajima Atsushi
2. 発表標題 Genome-wide association study in Japanese cohort identifies variants near amylase genes associated with serum amylase level
3. 学会等名 [BC]2 at BASEL LIFE 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

金沢大学医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野 http://big.w3.kanazawa-u.ac.jp/contents/members.html

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	観音 隆幸 (Kannon Takayuki) (50525409)	金沢大学・医学系・特任助教 (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
---------	---------