

平成 27 年度オーダーメイド医療の実現プログラム 成果報告書（公開）

研究開発代表者 (所属機関・氏名)	国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授 門脇 孝
研究開発課題名	メタボリック・シンドローム関連疾患の個別化医療実現

1. 研究開発の目的

本研究は、メタボリック・シンドローム関連疾患の発症・重症化・合併症発症に関与する遺伝素因の全体像と分子病態を明らかにし、メタボリック・シンドロームに対する個々人の遺伝情報に基づいた医療の実現に貢献する。東京大学医科学研究所バイオバンク・ジャパン (BBJ) のリソースを最大限活用し、全ゲノムシーケンス・エキソームシーケンスやターゲット・リシーケンスを行って、これまで検討されてこなかった低頻度の多型を含む全ゲノム高密度関連解析 (GWAS) を行い、日本人の遺伝素因について徹底した解析を行う。再現性についてオールジャパンの体制で確認し、遺伝子多型の組合せによるメタボリック・シンドローム関連疾患発症・重症化のリスク評価法や分子病態診断について、臨床的有用性・妥当性を確認する。

2. 研究開発の概要

東京大学では、2型糖尿病、高脂血症、末期腎不全、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症 (ASO) のゲノム解析を行い、関連する遺伝因子とその役割を探求する。順天堂大学では、糖尿病疾患感受性遺伝子の機能を、滋賀医科大学では、メタボリック・シンドローム関連疾患の発症・合併症発症に関与する遺伝素因及び遺伝子の機能について検討する。また、国立国際医療研究センターでは、2型糖尿病の遺伝因子についての機能解析を、東京医科歯科大学では、心房細動関連の遺伝因子の機能解析を行う。

3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

(1) 2型糖尿病、高脂血症発症の遺伝素因解明

約 53 万個の SNP (single nucleotide polymorphism) の遺伝子型の情報を用いて、1000 ゲノムプロジェクト phase1 をレファレンスとしてインピュテーションを行ない 750 万個の SNP について検討した。メタ解析にてサンプル数を約 56,000 人まで増やして解析し、7つのそれぞれ独立した遺伝子領域にそれぞれ2型糖尿病のリスクを1.1~1.2倍に上昇させる新規の遺伝子多型を同定することに成功した。本研究で判明した遺伝子多型について、海外の研究グループの協力も得た結果、同定された遺伝子領域の7つのうち5つについては日本人以外の複数の民族に共通していた。一方、2つの関連遺伝子領域については日本人に特徴的であると考えられ、Nature Commun へ報告した。

(2) 冠動脈疾患の個別化医療実現

SNP と rare variant とがどのように関連して冠動脈疾患発症につながっているのかを明らかにするため、GWAS 解析結果をふまえて候補遺伝子領域を選択し、冠動脈疾患群

および健常者群を対象にターゲットリシーケンス法による rare variant 解析をおこなった。平成 26 年度までに冠動脈疾患群 3000 名、健常対照者 3000 名を対象に rare variant 解析をおこない gene-based test で 10 遺伝子まで絞り込んでいたが、平成 27 年度は replication study の前半分として心筋梗塞患者 3500 名、健常対照者 2000 名のターゲットリシーケンスをおこない完了した。

(3) メタボ腎症特有の遺伝子の研究

BBJ の解析データと照合できる身長・体重・血清クレアチニン値の提供を、9月に東大医科研に求めて取得できた。これを元に横浜理研において解析を開始し継続中である。糖尿病性腎症増悪への GPC5 の関与については、既に GWAS において確認されていたが、ネフローゼレベルの増悪には GPC5 を介して FGF 受容体が関与していることが新たに判明し、これを Am J Pathol へ報告した。

(4) 閉塞性動脈硬化症における関連遺伝因子についての研究

全染色体で網羅的解析(ゲノムワイド関連解析:GWAS)を行い、第 4、7、13 染色体上で疾患に関連する遺伝子領域を特定した。第 13 染色体上の SNP に関しては、In vitro でリポーター遺伝子解析による機能解析を行い、動脈硬化進展メカニズムに関与する遺伝子と相関を認める、本疾患固有の遺伝的因子であることを確認した。

(5) 2型糖尿病の遺伝因子の研究

日本人 2 型糖尿病遺伝因子として同定された KCNQ1 について、独自の磁性ナノビーズを用いて、膵β細胞株から、糖尿病感受性を示す SNP 領域にアリル特異的に結合するタンパク質を複数同定した。このうち、SNPrs2074196 を含むゲノム領域について、NF-YA、NF-YB、NF-YC からなる NF-Y 複合体が、非リスクアリルに特異的に結合し、このゲノム領域の転写促進作用を示すこと、複数のヒト細胞株において、内因性のゲノム SNP 領域にもアリル特異的に NF-Y 複合体が結合することなどを示し、Int J MolMed へ報告した。

(6) 不整脈の個別化医療実現

第 3 期 GWAS で新たに同定された 8 の心房細動関連染色体座のレプリケーションを、東京医科歯科大学サンプルで行った。サンプル採取時期によって 2 群に分けた。第 1 群は心房細動 1578 名、コントロール 581 名、第 2 群は心房細動 1998 名、コントロール 1304 名であった。第 1 群では 3 SNPs で心房細動との関連が確認され、第 2 群でも 3 SNPs で心房細動との関連が確認された。これらの 3 つの SNPs は同一のもので、これら 3 つの SNPs は心房細動感受性 SNPs であることが確認された。