

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業
(英語) Platform Program for Promotion of Genome Medicine

開発課題名： (日本語) メタボリック・シンドローム関連疾患の個別化医療実現
(英語) Realization of Individually Optimized Medical Treatment for the Diseases Related to Metabolic Syndrome

研究開発担当者 (日本語) 門脇 孝 東京大学 大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授
所属 役職 氏名： (英語) Takashi Kadowaki, Professor and Chairman, Department of Diabetes and Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 冠動脈疾患における関連遺伝因子についての研究
開発課題名： (英語) Research on Genetic Factors Associated to Coronary Artery Diseases

研究開発分担者 (日本語) 森田 啓行 東京大学 大学院医学系研究科 循環器内科 准教授
所属 役職 氏名： (英語) Hiroyuki Morita, Associate Professor, Department of Cardiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

分担研究 (日本語) メタボ腎症特有の遺伝子研究
開発課題名： (英語) Genetic Analysis of Metabolic Kidney Diseases

研究開発分担者 (日本語) 野入 英世 東京大学 大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科
特任研究員
所属 役職 氏名： (英語) Eisei Noiri, Fellow, Department of Nephrology and Endocrinology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

分担研究 (日本語) 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

開発課題名： (英 語) Investigation of Disease Associated Genetic Factors of Peripheral Arterial Disease in a Japanese Population

研究開発分担者 (日本語) 保科 克行 東京大学 大学院医学系研究科 血管外科 講師
所属 役職 氏名： (英 語) Katsuyuki Hoshina, Lecturer, Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

分担研究 (日本語) 2型糖尿病関連遺伝子についての研究
開発課題名： (英 語) Research on Genetic Factors Associated to Type 2 Diabetes

研究開発分担者 (日本語) 河盛 隆造 順天堂大学 大学院代謝内分泌学専攻 特任教授
所属 役職 氏名： (英 語) Ryuzo Kawamori, Project Professor, Department of Medicine, Metabolism and Endocrinology, Juntendo University Graduate School of Medicine

分担研究 (日本語) 2型糖尿病の関連遺伝子およびバイオマーカーについての研究
開発課題名： (英 語) Research to Explore Novel Biomarkers, Genetic and Clinical Factors Associated with Type 2 Diabetes

研究開発分担者 (日本語) 前川 聡 滋賀医科大学 糖尿病・腎臓・神経内科学 教授
所属 役職 氏名： (英 語) Hiroshi Maegawa, Professor, Department of Medicine, Shiga University of Medical Science

分担研究 (日本語) 2型糖尿病の遺伝因子の研究
開発課題名： (英 語) Functional analysis of genetic factors for type 2 diabetes

研究開発分担者 (日本語) 安田 和基 国立研究開発法人国立国際医療研究センター・糖尿病研究センター・代謝疾患研究部 部長
所属 役職 氏名： (英 語) Kazuki Yasuda, Director, Department of Metabolic Disorder, Diabetes Research Center, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

分担研究 (日本語) 不整脈の個別化医療実現
開発課題名： (英 語) Personalized medicine for cardiac arrhythmias

研究開発分担者 (日本語) 古川 哲史 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授

所属 役職 氏名： (英 語) Tetsushi Furukawa, Professor, Medical Research Institute, Tokyo
Medical and Dental University

II. 成果の概要 (総括研究報告)

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) のゲノム解析を行った。糖尿病・代謝内科では、2型糖尿病感受性遺伝子について、糖尿病症例約 35,000 例、コントロールには 54,000 例以上のサンプルを用い、約 50 万個の SNP(single nucleotide polymorphism)の遺伝子型の情報を用い、1000 ゲノムプロジェクト phase3 をレファレンスパネルとしてインピュテーションを行っている。また、糖尿病合併症感受性遺伝子について、腎症は 1 領域、網膜症は 2 領域が関連を示した。

循環器内科では、BioBank Japan ゲノムサンプルを活用して GWAS 解析し、新規 7 領域を含む 29 領域が心筋梗塞相関候補遺伝子領域であるという結果を得ている。また、心筋梗塞群および健常対照群を対象に、ターゲットリシークエンス解析をおこなった。平成 28 年度は replication study をおこない、single variant test で 1 missense variant、gene-based test で 2 遺伝子の rare variant 集積が心筋梗塞発症と有意相関することを確認した。

腎臓内科では、BioBank Japan (BBJ) から提供されたサンプルより選出したメタボリック腎症研究対象コホート 45,682 名につき、BMI<25 (n=32,050) ではこれを越える SNP を検出した。血管外科では、併存疾患の少ない若年発症患者 24 例を選択して全 Exom 解析を施行し、疾患関連可能性がある遺伝子領域を検出した。

順天堂大学では、糖尿病患者における疾患感受性遺伝子 *SLC30A8* の多型と食後高血糖、インスリン分泌反応との関連に関して検討を行った。滋賀医科大学では、1996 年より糖尿病長期前向き観察研究を継続的に実施し、臨床検査データ・血管合併症の発症・生命予後についての患者情報 (総計 1,295 症例) を収集・蓄積し長期前向きコホートデータベースの継続的構築を実施した。

国立国際医療センターでは、2型糖尿病遺伝子である *KCNQ1* 領域の感受性 SNP について、ナノビーズを用いた独自の手法により、アリル特異的にゲノムに結合して転写調節機能の解析を行った。

東京医科歯科大学では、約 610K SNPs を使った第 2 期 GWAS において日本人で心房細動と関連することが示された SNPs を用いて遺伝的リスクスコアを算出した。総合したオッズ比は 5.58 となり、心房細動層別化の目安となる ROC 曲線の AUC は 0.64 であった。第 3 期 GWAS では、8,180 の心房細動例、28,612 例のコントロールを対象に約 1000K SNPs を解析し新たに 6 の心房細動感受性 SNPs を同定した。遺伝的リスクスコアを算出したところ、総合したオッズ比は 7.0 となり 5.58 から心房細動の層別化が向上した。

In the University of Tokyo, we conducted genomic analysis on type 2 diabetes, myocardial infarction, renal dysfunction, and atherosclerosis obliterance (ASO). In the Department of Diabetes and Metabolic Diseases, we are now performing a genome-wide association study (GWAS) to identify variations conferring susceptibility to T2D in the Japanese population. About 500,000 variants directly genotyped were imputed using the 1000 Genomes Project Phase 3 reference panel in 35,000 cases and more than 54,000 controls. We also found that one gene was associated with diabetic nephropathy and two genes was associated with diabetic retinopathy.

A genome-wide association study (GWAS) on the BioBank-Japan samples with coronary artery disease revealed that 29 genomic loci, out of which 7 loci had been previously unreported, were identified as the candidate loci associated with myocardial infarction (MI) in the Department of Cardiology. The target resequencing of genes in the GWAS-proven MI-associated loci were performed. In the replication study performed this year, 1 missense rare variant was demonstrated to be associated with MI (in single variant test). In addition, the accumulation of rare variants in 2 genes was shown to be associated with MI (in gene-based test).

In the Department of Nephrology and Endocrinology, we compared the genetic information of 45,862 subjects in BioBank Japan (BBJ) with the use of cut-off value of body mass index (BMI) 25 and eGFR as the objective valuable. We found single nucleotide polymorphisms (SNPs) at with marked significance in BMI<25 (n=32,050). Whole exome sequence and subsequent pathway analysis of sporadic ASO patients (n=24) suggested that gene locus associated with ASO in the Division of Vascular Surgery, Department of Surgery.

We examined the associations with SNPs in *SLC30A* and postprandial glucose or insulin secretion, in Juntendo University. In Shiga University of Medical Science, a prospective observational follow-up study has been started since 1996. In 2016, we have continuously constructed the clinical data base including a total of 1,295 patients with their prognosis. We conducted a novel nanobeads strategy for identifying the proteins that bind to the SNP-containing locus in an allele-specific manner and applied this method to SNPs in the type 2 diabetes mellitus susceptibility gene, potassium voltage-gated channel, *KCNQ1*, in National Center for Global Health and Medicine.

In Tokyo Medical and Dental University, we calculated weighed genetic risk score (GRS) using atrial fibrillation (AF)-associated SNPs in Japanese population in the second phase GWAS. Compound odds ratio was 5.58 and area under the curve (AUC) in Receptor Operator Curve (ROC) analysis was 0.64. In the third phase GWAS analyzing about 1000 K SNPs in 8,180 AF cases and 28,612 controls, 6 SNPs were found to be newly associated with AF. Weighed GRS analysis found odds ratio to be 7.0, which was improved from 5.58 in the second phase GWAS.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 7 件)

1. Amiya E, Morita H, Hatano M, Nitta D, Hosoya Y, Maki H, Motozawa Y, Sato N, Ishiura H, Numakura S, Shintani Y, Kinugawa K, Takeda N, Shimizu J, Tsuji S, Komuro I. Fukutin gene mutations that cause left ventricular noncompaction. *International Journal of Cardiology*. 2016, 222, 727-729
2. Kido Y, Takahashi M, Fukuma N, Kawata T, Tanaka A, Hayashi A, Shibahara J, Daimon M, Morita H, Akazawa H, Komuro I. Heart failure complicated by alveolar hemorrhage due to vascular collapse and amyloid deposits in wild-type transthyretin

- amyloidosis. *Cardiology*. 2016, 135, 216-220
3. 安田和基 「インスリン分泌不全の感受性遺伝子のゲノム検索」 *Diabetes Frontier*. 2016, 27 巻 4 号, 488-495.
 4. Morita H, Komuro I. A strategy for genomic research on common cardiovascular diseases aiming at the realization of precision medicine; Personal insights and perspectives. *Circulation Research*. 2016, 119, 900-903
 5. Liu L, Ebana Y, Nitta J, Takahashi Y, Miyazaki S, Tanaka T, Komura M, Isobe M, Furukawa T. Genetic variants associated with susceptibility to atrial fibrillation in Japanese population. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017, 3, 443-449.
 6. Goto A, Noda M, Goto M, Yasuda K, Mizoue T, Yamaji T, Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S. Plasma adiponectin levels, *APIPOQ* variants, and incidence of type 2 diabetes: a nested case-control study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017 (in press).
 7. Ebana Y, Ozaki K, Liu L, Hachiya H, Hirao K, Isobe M, Kubo M, Tanaka T, Furukawa T. Clinical utility and functional analysis of variants in atrial fibrillation-associated locus 4q25. *Journal of Cardiology*. 2017 (in press).
 8. Low SK, Takahashi A, Ebana Y, Ozaki K, Christophersen IE, Ellinor PT; AFGen Consortium., Ogishima S, Yamamoto M, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Tanaka K, Naito M, Wakai K, Tanaka H, Furukawa T, Kubo M, Ito K, Kamatani Y, Tanaka T. Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population. *Nature Genetics*. 2017 (in press).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. A genome-wide association study for type 2 diabetes in a Japanese population identifies candidate new loci including variants in genes related to insulin and incretin signaling, ポスター, 鈴木 顕, 細江 隼, 庄嶋 伸浩, 山内 敏正, 門脇 孝. 第 16 回東京大学生命科学シンポジウム, 2016/4/23, 国内
2. Gene-guided therapy in AF, 口頭, Furukawa T, Liu L, Ebana Y, Nitta J, Takahashi Y, Miyazaki M, Isobe M, Tanaka T. Heart Rhythm Society's 37th Annual Scientific Sessions. (invited symposium) 2016/5/6, 国内
3. 糖尿病等遺伝素因探索の現状と先制医療への展望, 口頭, 安田和基, 講演 (会長特別企画シンポジウム), 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/19-21, 国内
4. Common genetic variants indicate the risk of atrial fibrillation in Japanese population, 口頭, Liu L, Ebana Y, Nitta J, Takahashi Y, Miyazaki S, Tanaka T, Komura M, Isobe M, Furukawa T. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会 (招待シンポジウム) 2016/7/16, 国内
5. コモン疾患の遺伝的リスク, 口頭, 古川 哲史, 第 64 回日本心臓病学会学術集会 (教育講演) 2016/9/23, 国内
6. 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, 口頭, 松倉 満, 木村 賢, ホテル日航奈良, 2016/10/13, 国内
7. コモン不整脈の遺伝的リスク, 口頭, 古川 哲史, 第 38 回心筋生検研究会 (教育講演)

2016/11/26, 国内

8. ヒト糖尿病・代謝疾患関連遺伝子：現状と展望, 口頭, 安田和基, 大橋糖尿病カンファレンス, 2017/1/30, 国内
9. コモン不整脈の遺伝的リスク, 口頭, 古川哲史, 第 243 回日本循環器学会関東部会甲信越地方会 (教育講演) 2017/2/4, 国内
10. Genetic background of atrial fibrillation, 口頭, 古川哲史, The 81th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (invited symposium) , 2017/3/18, 国内
11. Identification of genetic mutations causing cardiomyopathies, 口頭, 森田啓行, 第 81 回日本循環器学会学術集会, 2017/3/18, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

糖尿病の遺伝・環境因子の包括的解析による日本発次世代型精密医療, 門脇 孝, 東京大学ゲノム医科学研究機構第 2 回シンポジウム, 2017/3/25, 国内

(4) 特許出願

該当なし