

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) 成育疾患克服等総合研究事業  
(英語) Project for Baby and Infant in Research of health and Development to Adolescent and Young adult

研究開発課題名： (日本語) 環境・遺伝相互作用に基づく妊娠高血圧症候群の病態解明、  
早期診断法の開発  
(英語) Developmental study for early prediction and elucidation of undetermined pathological mechanism of hypertensive disorders of pregnancy based on environmental and genetic interactions.

研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 地域医療支援部門  
教授 菅原 準一  
(英語) Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University  
Professor Junichi Sugawara

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

分担研究 開発課題名： (日本語) ①三世代コホート疫学解析  
②妊婦・トリオにおける全ゲノム解析  
③プロテオーム解析によるバイオマーカー探索・検証  
④メタボローム解析によるバイオマーカー探索・検証  
⑤オミックス統合情報解析  
(英語) ①Epidemiologic analysis for Birth and Three generation cohort study.  
②Whole genome analysis for familial trios including pregnant women.  
③Discovery and validation of biomarkers for early prediction by proteomic analysis.  
④Discovery and validation of biomarkers for early prediction by metabolomic analysis.  
⑤Integrated bioinformatic analysis for multi-omics study.

研究開発分担者 (日本語) 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 予防医学・疫学部門  
所属 役職 氏名 : 教授 栗山 進一

(英語) Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University  
Professor Shinichi Kuriyama

研究開発分担者 (日本語) 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム解析部門  
所属 役職 氏名 : 教授 安田 純

(英語) Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University  
Professor Jun Yasuda

研究開発分担者 (日本語) 東北大学 大学院薬学研究科 教授 寺崎 哲也

所属 役職 氏名 : (英語) Graduate school of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University  
Professor Tetsuya Terasaki

研究開発分担者 (日本語) 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム解析部門  
所属 役職 氏名 : 准教授 小柴 生造

(英語) Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University  
Associate professor Seizo Koshiha

研究開発分担者 (日本語) 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム解析部門  
所属 役職 氏名 : 教授 長崎 正朗

(英語) Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University  
Professor Masao Nagasaki

## II. 成果の概要（総括研究報告）

東北メディカル・メガバンク機構（Tohoku Medical Megabank Organization: ToMMo）は、世界的にユニークな出生三世代コホート調査を推進し、統合バイオバンクを構築している。本研究は、妊娠高血圧症候群の新しい早期診断方法の開発、遺伝環境要因の病態解明を目指すものである。2015年7月に開始した三世代コホート調査は、妊婦 22,406 名、三世代家族合計 72,781 名の参加を得た（2017年4月26日現在）。本研究は、分子疫学的研究による発症予測式構築、ゲノム解析による発症原因の同定、血漿プロテオーム解析・メタボローム解析による新しい早期診断バイオマーカー探索、オミックス情報の統合解析による病態メカニズムの解明を目的としている。

妊娠高血圧症候群罹患群および対照群の解析データセットを確定する目的で、本コホート調査による調査票情報、カルテ転記による臨床情報、臨床検査情報等を、順次 ToMMo 統合情報データベースに集積しており、外れ値等の検証を含めたデータクリーニング作業を継続して実施した。

ToMMo の構築した統合情報データベースから、妊娠高血圧症候群罹患妊婦と夫および対照健常妊婦と夫の ID 選択、バイオバンクからの DNA 検体出庫を行い、日本人ゲノム解析に最適化したジャポニカアレイ®による全ゲノム SNP スキャンを開始した。また、罹患家系の HLA 型を詳細に解析するため、HLA 遺伝子座 PCR プライマー設計を行った。

妊娠高血圧症候群の早期発症予測バイオマーカーを探索するため、統合情報データベースから妊娠高血圧症候群罹患症例、対照例の妊娠初期血漿検体を選定し、バイオバンクから出庫した。網羅性・再現性・定量性の高い SWATH 法を用い、独自開発したデータベースと連動解析することで新規バイオマーカー候補を絞り込んだ。

妊娠高血圧症候群の妊婦血漿中において変動する代謝物を同定するため、解析対象症例の選定を行い、罹患症例、対照例の妊娠初期採血血漿をバイオバンクから出庫した。これらの血漿を対象とした NMR によるメタボローム解析を開始すると共に、MS メタボロームを一部前倒しして開始した。ToMMo が構築した「日本人多層オミックス参照パネル」を活用し、病態に関連する代謝物を同定中である。

当研究では、高度なセキュリティ要件を満たした ToMMo スーパーコンピュータにおいて、各研究開発分担者が解析を行う。各研究者が共通のデータセットにアクセス可能なアカウント設定を行うことで、各層の研究が統合的に推進可能な環境を構築した。

Tohoku Medical Megabank Organization (ToMMo) launched the Birth and Three Generation Cohort Study, which is a unique cohort study with cutting-edge technologies including integrated biobank. The aim of this study is to establish the method of early prediction and elucidate undetermined pathological mechanism of hypertensive disorders of pregnancy (HDP) focused on genetic and environmental interactions. ToMMo Birth and Three Generation Cohort Study recruited 72,781 participants including 22,406 pregnant women (as of Apr 26<sup>th</sup>, 2017). This study is composed of 1) establishment of early prediction formula (or chart) by molecular epidemiologic approaches, 2) elucidation of pathologic mechanism by whole genome analysis, 3) discovery and validation of early predictive markers by plasma proteome and metabolome, and 4) integrated bioinformatic analysis for multi-omics study.

To confirm data set of HDP patients and healthy pregnant controls for epidemiologic analysis, data cleaning for outliers from information of questionnaires, clinical information by transferring medical records, and other laboratory tests was conducted.

HDP affected, and control couples were selected from ToMMo integrated database.

DNA samples were obtained from ToMMo biobank under satisfactory security regulations. Whole genome SNP (single nucleotide polymorphism) scanning was started using the ethnicity-specific Japonica Array which was designed by 1,070 Japanese individuals. Furthermore, PCR primers specific for each HLA genotypes were designed to analyze affected families of HDP.

Plasma samples collected in the first trimester of pregnancy were obtained from ToMMo biobank to discover early predictive biomarkers of HDP. Subsequently, global proteomic analysis was performed using SWATH method with originally developed database which has noteworthy advantages for its comprehensiveness, reproducibility and quantitativity. As a result, several candidates of biomarkers were selected.

To identify circulating metabolites specific for HDP, plasma samples were selected in database and obtained from ToMMo biobank. NMR metabolomics for affected and control subjects was started. Additionally, global and targeted metabolomics by mass spectrometry was accelerated ahead of research plans. Metabolites related to pathologic condition of HDP would be identified utilizing originally established, ethnicity-specific Japanese Multi-Omics Reference Panel “J-Morp”.

This study was conducted by registered researchers using ToMMo supercomputer with highly secured requirements. Specific individual accounts for each researcher was established to access standardized formatted data set and information environment described above was enabled us to proceed integrated multi-omics analysis.

### 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0件、国際誌0件）  
該当ありません。
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表  
該当ありません。
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当ありません。
- (4) 特許出願  
該当ありません。