

候補遺伝子関連解析及びゲノム全域罹患同胞対連鎖解析による心筋梗塞関連遺伝子の同定

●横田充弘

名古屋大学医学部

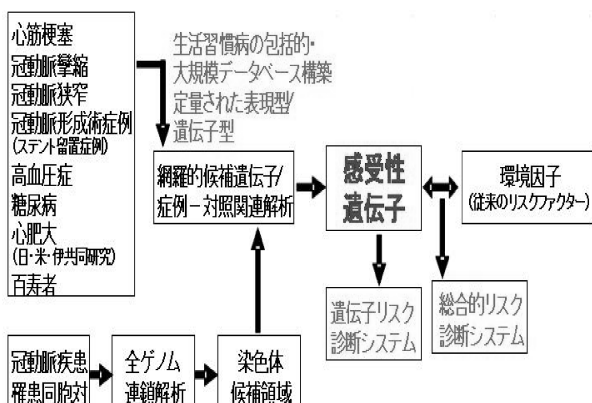
＜研究の目的と進め方＞

冠動脈疾患に限らず、生活習慣病の感受性遺伝子を同定するのは膨大な仕事である。この種の疾患に対する妥当な目標は、疾患リスク（オッズ比）を1.5-2倍以上増加（あるいは減少）させる遺伝子を同定することである。冠動脈疾患（虚血性疾患）や糖尿病・高血圧症等のよくみられる疾患では、この程度のリスクの違いが健康に重要な意味をもつ。心血管疾患のリスクの生化学的マーカーとしてコレステロールが現在使われているのと同じように、同程度の予知力をもった一連の遺伝学的リスク診断検査が開発されることが期待されている。本研究の目的は、研究代表者らのこれまでの研究をさらに発展させるために、①.質的にも量的にも優れた大規模集団を対象として網羅的に選択された候補遺伝子/症例-対照関連解析により、冠動脈疾患、高血圧症、糖尿病について感受性遺伝子を同定し、日本人の生活習慣病の遺伝子リスクを包括的に同定すること、②.冠動脈疾患については、罹患同胞対を対象としてゲノム全域にわたるマイクロサテライトタイピング及び連鎖解析を実施し、染色体候補領域を同定し、新規感受性遺伝子の発見を試みること、③.遺伝子-環境因子相互関係の解明、及び性別、リスクファクターの有無別に層別化解析を実施し、心筋梗塞・冠動脈疾患を中心とした生活習慣病の総合的リスク診断システムを開発すること、④.地域住民を対象とした前向きコホート研究により開発された遺伝子リスク診断システムの妥当性を評価すること、⑤.最終的には、各個人個人の遺伝子情報に基づいた生活習慣病の総合的・包括的予防システムを確立し、オーダーメイド予防による国民医療費の減少を図るシステムを提案することである。

＜研究開始時の研究計画＞

上記の研究目的を達成するために、図（生活習慣病の感受性遺伝子同定プロジェクト）に示す研究計画を設定した。

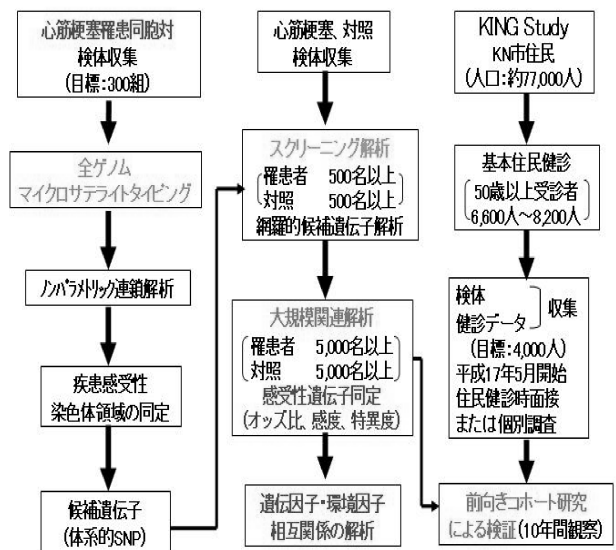
生活習慣病の感受性遺伝子同定プロジェクト



＜研究期間の成果＞

①現時点で我が国最大の質・量を誇るデータベースを構築し（対照8058名、心筋梗塞5624名、その他の冠動脈疾患7002名）、現在も改良が図られている（目標：30000名）。②冠動脈疾患感受性遺伝子の同定に関して網羅的候補遺伝子解析とゲノム全域罹患同胞対連鎖解析（心筋梗塞罹患同胞対219組のゲノムDNAを収集）の双方向からのアプローチがなされている。③地域住民を対象とした前向きコホート研究を開始した。2004年度にベースライン調査を実施し、2005年5月から、サンプル収集を開始した。現在約1800名の50歳以上の住民から臨床情報及びサンプル収集した。目標は4000名である。2007年までサンプル収集を継続し、その後、5-10年間追跡調査される。

心筋梗塞感受性遺伝子同定の流れ図



＜国内外での成果の位置づけ＞

研究代表者らによる「候補遺伝子多型解析による心筋梗塞のリスク予測」に関する研究論文がNew Engl J Med (347: 1916-23, 2002) にオリジナル論文として掲載されたのを始め、我々の研究はCirculation等の国際誌に多数掲載されている。研究の独創性・新規性が国際的に認められた結果と言える。疾患感受性遺伝子を同定するアプローチは種々あるが、いずれの方法にも長所・短所がある。多面的アプローチが必要と考える。冠動脈疾患、高血圧症、糖尿病等に関する候補遺伝子研究は数多く報告されているが、現時点で我々の研究のように多数の候補遺伝子について網羅的に大規模関連解析を実施した例は、国内外を問わず認められない。なお、我々の発表した「候補遺伝子多型解析による心筋梗塞のリスク予測」に関する論文は、2000-2004年の引用件数において、この分野のTop 1%に選ばれた (Thomson, 2005)。

冠動脈疾患・心筋梗塞、糖尿病、高血圧症、高コレス

テロール血症も生活習慣だけでなく各々遺伝因子によりその発症が部分的に既定されるため、生活習慣病の遺伝子リスクを包括的かつ層別化して疾患感受性遺伝子を探査することが重要であるが、このような研究は未だ世界に類を見ない。

20世紀を代表する循環器領域の研究者 E. Braunwald 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つの遺伝子多型を例に挙げ、こういう初期の研究が遺伝子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 2003;42:2031)。このように我々の発見した心筋梗塞遺伝子リスク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。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

少ないマンパワーで多数のサンプル収集を行う事は容易ではない。特に心筋梗塞罹患同胞対のサンプル収集は、現在も行っているが、まさに北は北海道から南は鹿児島まで出張しており、これほどの時間と労力を要するとは予想外であった。

〈今後の課題〉

心筋梗塞罹患同胞対を対象として、ゲノム全域に亘る1000マイクロサテライトマーカーを用いたタイピングを終了し、連鎖解析を行う。染色体連鎖領域に関して、可及的多数の候補遺伝子関連解析を実施する。「基盤ゲノム」支援班の研究支援を得て、当該領域の体系的SNP解析を実施する予定である。最終的には、大規模症例一対照関連解析により、心筋梗塞感受性遺伝子の同定を図る。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

論文

1. 602061300

Genetic risk and gene-environment interaction in coronary artery spasm in Japanese men and women. Murase Y, Yamada Y, Hirashiki A, Ichihara S, Kanda H, Watarai M, Takatsu F, Murohara T, Yokota M. *European Heart Journal* 25, 970-977 (2004)

2. 602061421

Lack of association of polymorphisms of the lymphotoxin α gene with myocardial infarction in Japanese. Yamada A, Ichihara S, Murase Y, Kato T, Izawa H, Nagata K, Murohara T, Yamada Y, Yokota M. *Journal of the Molecular Medicine* 82, 477-483 (2004)

3. 602061423

Association of a 5178C→A (Leu237Met) polymorphism in the mitochondrial DNA with a low prevalence of myocardial infarction in Japanese individuals. Takagi T, Yamada Y, Gong J-S, Sone T, Yokota M, Tanaka M. *Atherosclerosis* 175, 281-286 (2004)

4. 602061426

Genetic risk for restenosis after coronary balloon angioplasty. Horibe H, Yamada Y, Ichihara S, Watarai M, Yanase M, Takemoto K, Shimizu S, Izawa H, Takatsu F, Yokota M. *Atherosclerosis* 174, 181-187 (2004)

5. 602061428

Association of gene polymorphisms with coronary artery

disease among individuals with or without nonfamilial hypercholesterolemia. Shimokata K, Yamada Y, Kondo T, Ichihara S, Izawa H, Nagata K, Murohara T, Ohno M, Yokota M. *Atherosclerosis* 172, 167-173 (2004)

6. 602061429

Genetic risk for coronary artery disease in individuals with or without type 2 diabetes. Yamada Y, Ichihara S, Izawa H, Tanaka M, Yokota M. *Molecular Genetics and Metabolism* 31, 282-2970 (2004)

7. 602061431

Association of gene polymorphisms with coronary artery disease in low- or high-risk subjects defined by conventional risk factors. Hirashiki A, Yamada Y, Murase Y, Suzuki Y, Kataoka H, Morimoto Y, Tajika T, Kanda H, Ishihara H, Yokota M. *Journal of the American College of Cardiology* 42, 1429-1437 (2003)

8. 602061432

Prediction of genetic risk for hypertension. Izawa H, Yamada Y, Okada T, Tanaka M, Hirayama H, Yokota M. *Hypertension* 41, 1035-1040 (2003)

9. 602061435

Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H, Sone T, Tanaka M, Yokota M. *New England Journal of Medicine* 347, 1916-1923 (2002)

10. 602061436

Association of a G994→T (Val279→Phe) polymorphism of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene with myocardial damage in Japanese with nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy. Yamada Y, Ichihara S, Izawa H, Tanaka M, Yokota M. *Journal of Human Genetics* 46, 436-441 (2001)

11. 602061439

Association of a T29→C polymorphism of the transforming growth factor- β 1 gene with genetic susceptibility to myocardial infarction in Japanese. Yokota M, Ichihara S, Lin T-L, Nakashima N, Yamada Y. *Circulation* 101, 2783-2787 (2000)

12. 602061444

Correlations between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity and PAF-AH genotype, age, and atherosclerosis in a Japanese population. Yamada Y, Yoshida H, Ichihara S, Tada-atsu Imaizumi, Satoh K, Yokota M. *Atherosclerosis* 150, 209-216 (2000)

13. 602061441

Phenotypic variation of familial hypertrophic cardiomyopathy caused by the Phe110→Ile mutation in cardiac troponin T. Lin T-L, Ichihara S, Yamada Y, Nagasaka T, Ishihara H, Nakashima N, Yokota M. *Cardiology* 93, 155-162 (2000)

特許

1. 心筋細胞のアポトーシス抑制剤 (特願2001-251035) H13.8.22出願 (国際特許出願: PCT/JP02/08412 H14.8.21出願)

2. 心筋梗塞のリスク診断方法 (特願2002-181580) H14.6.21出願 (国際特許出願: PCT/JP03/03477 H15.3.20出願)

3. 冠動脈形成術後再狭窄リスク診断方法 (特願2002-233041) H14.8.9出願 (国際特許出願: PCT/JP03/03478)

H15.3.20出願)

4. 冠動脈攣縮のリスク診断方法 (特願2002-280031)

H14.9.25出願

5. 高血圧のリスク診断方法 (特願2002-280034) H14.9.25
出願 (国際特許出願: PTC/JP03/12052 H15.9.22出願)