

2022年度（第47回）学術研究振興資金 学術研究報告

| | | | |
|-----------|---|-------|-----|
| 学 校 名 | 日 本 医 科 大 学 | 研究所名等 | |
| 研 究 課 題 | 新規バイオバンクによる老化実態解明のための疾患横断的基盤研究 ーゲノム疫学研究を用いた老化による疾患発症機序の解明ー | 研究分野 | 医 学 |
| キ ー ワ ー ド | ①老化、②ゲノム解析、③疫学研究、④疾患関連遺伝子多型、⑤遺伝子変異 | | |

○研究代表者

| 氏 名 | 所 属 | 職 名 | 役 割 分 担 |
|---------|--------------------|-------|------------|
| 山 口 博 樹 | 日本医科大学大学院 医学研究科 | 大学院教授 | 研究代表者・研究統括 |

○研究分担者

| 氏 名 | 所 属 | 職 名 | 役 割 分 担 |
|---------|--------------------|-------|--------------------|
| 桑 名 正 隆 | 日本医科大学大学院 医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 木 村 和 美 | 日本医科大学大学院 医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 岩 切 勝 彦 | 日本医科大学大学院 医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 清 家 正 博 | 日本医科大学大学院 医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 岩 崎 雄 樹 | 日本医科大学医学部 | 准 教 授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 酒 井 行 直 | 日本医科大学医学部 | 准 教 授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 長 尾 元 嗣 | 日本医科大学医学部 | 講 師 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 安 武 正 弘 | 日本医科大学大学院 医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 舘 野 周 | 日本医科大学大学院 医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 森 田 明 夫 | 日本医科大学大学院 医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 吉 田 寛 | 日本医科大学大学院 医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 山 田 岳 史 | 日本医科大学医学部 | 准 教 授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |

| | | | |
|--------|-----------------------|-------|--------------------|
| 小川 令 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 武井 寛幸 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 高橋 浩 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 眞島 任史 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 佐伯 秀久 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 近藤 幸尋 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 杉谷 巖 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 臼田 実男 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 大久保 公裕 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 鈴木 俊治 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 仁藤 智香子 | 日本医科大学医学部 | 教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 森田 林平 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 大石 由美子 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 本田 一文 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 福田 いづみ | 日本医科大学医学部 | 教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 石井 庸介 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 汲田 伸一郎 | 日本医科大学大学院 日医学研究科 | 大学院教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |
| 林 宏光 | 日本医科大学医学部 | 教授 | 研究分担者・臨床情報収集 |
| 松田 浩一 | 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 | 教授 | 研究分担者・検体収集・個別研究責任者 |

新規バイオバンクによる老化実態解明のための疾患横断的基盤研究 ーゲノム疫学研究を用いた老化による疾患発症機序の解明ー

1. 研究の目的

我が国の高齢化は、先進国の中でもっとも進んでおり、世界一の健康長寿国である。この世界一の健康長寿国であることを生かして医療や介護の分野の革新、いわゆる「ライフ・イノベーション」を強力に推し進めることで「高齢化の先進モデル」を構築していく必要がある。「高齢化の先進モデル」を構築するためには「老化」の実態を解明する必要があるが、この解明には疫学とゲノム研究が融合したゲノム疫学は大きな役割を果たしてきた。例えば Genome-Wide Association Studies (GWAS) などによって高血圧などの加齢によって発症する疾患の危険因子が同定され、これらは「老化」の遺伝因子の一つの要因であることも明らかにされつつある。

しかしこうしたゲノム疫学研究の成果は、1回の検体採取の解析結果より得られたものがほとんどで、体細胞変異の蓄積やエピゲノム変化、ミトコンドリアの機能不全などといった後天的な因子を解析するには、同一研究対象者において経時的な検体採取によるゲノム疫学研究を行う必要がある。

我々は、2003年より「ゲノム研究バイオバンク事業-利活用を目的とした日本疾患バイオバンクの運営・管理-」の共同研究施設として検体バンキングを行ってきた。これまでに日本医科大学グループ全体で2003年からの第一コホートでは47疾患33,081人を、2013年からの第二コホートでは38疾患18,289人を登録し収集した。そこで、本研究は、以下の4つのことを目的としている。

- (1) 疾患横断的な同一研究対象者からの5-20年の間隔で検体と臨床情報を再収集し、「老化」の実態を解明する新たなバイオバンクを構築する。
- (2) ゲノム研究バイオバンク事業などで明らかになった疾患関連遺伝的変異を有する研究対象者が5-20年の経過でそれぞれの疾患をどの程度発症するのかを明らかにする。
- (3) 「老化」によって体細胞モザイクや後天性遺伝子変異などのゲノム変化がどのように発生しているのかを明らかにする。
- (4) 「老化」が「がん」「自己免疫疾患」「生活習慣病」の発症にどのようにかかわっているのかを明らかにする。

2. 研究の計画

- (1) 「老化」の実態を解明する新たなバイオバンクを構築
ゲノム研究バイオバンク事業に登録をして現在も日本医科大学グループの4病院を受診している約7500人の研究対象者に関して、経時的な検体採取を目的に検体の再収集を行う。
- (2) 登録時のゲノム解析データを用いたゲノム疫学研究
ゲノム研究バイオバンク事業では2018年度を最後に臨床情報の更新が行われていない。そこで日本医科大学グループから登録をした51370人に関しては2022年3月31日までの臨床情報の更新を行う。
ゲノム研究バイオバンク事業に日本医科大学が登録をした51,370症例に関しては、全症例でSNP解析が、約35%程度の症例で全ゲノム解析が終了している。現在通院をしていない症例の臨床情報の更新をおこない下記研究をすすめる。
 - ① 体細胞モザイクと白血病の病的特徴に関わる研究(血液内科)
 - ② 新たな遺伝学的異常を用いた造血器腫瘍発症メカニズムの探索(血液内科)
 - ③ 日本人脳梗塞関連遺伝子座と臨床的意義(脳神経内科)
 - ④ 家族性大腸腫瘍症の遺伝子変異解析(消化器外科)
 - ⑤ 糖尿病合併症における発症リスク遺伝子変異の探索(糖尿病内分泌代謝内科)

3. 研究の成果

- (1) 「老化」の実態を解明する新たなバイオバンクを構築
 - ① 2022年7月に日本医科大学中央倫理審査委員会にて日本医科大学グループ4病院での検体の再収集の承認が得られた(M-2022-046)。8月に生命科学研究センターBF1に検体再収集の

核酸抽出や細胞保存のための実験室と学術振興資金にて超低温冷凍庫と液体窒素タンク2台を購入し整備をした。各病院の診療科の検体再収集の研究対象者の抽出や、電子カルテによるオーダーシステムも構築が終了し、2022年11月より附属病院、2023年2月より千葉北総病院、3月より武蔵小杉病院、5月より多摩永山病院にて検体の再収集が開始された。2023年5月31日時点で、2831症例(目標の37%)の検体再収集を行った。

(2) 登録時のゲノム解析データを用いたゲノム疫学研究

①日本医科大学グループから登録をした51370人に関する臨床情報の更新をすることに関して倫理審査の承認が得られ(日本医科大学大学倫理審査委員会 A-2019-017)、附属病院の27,234症例、千葉北総病院での登録された10,922症例、武蔵小杉病院の8009症例の臨床情報の更新が終了した。現在多摩永山病院の臨床情報の更新を行っている。これらの更新した臨床情報をゲノム研究バイオバンク事業に登録をすることで共同研究者である東京大学大学院 新領域創成科学研究科松田浩一教授が悪性リンパ腫や腎細胞がんのリスク遺伝子多型の同定、BRCA1 and BRCA2変異を有する症例の発癌プロファイリングなどの論文発表を行った。

②新たな遺伝学的異常を用いた造血器腫瘍発症メカニズムの探索(血液内科)

日本医科大学グループから登録され全exon解析を行った11,090症例を対象に、これまでに造血器腫瘍の発症に関与をしている胚細胞由来変異25遺伝子に関して、症例登録時からの造血器関連腫瘍の発症割合、化学療法の奏功性、予後の解析を行った。25遺伝子の中でも遺伝子AとBは他の遺伝子と比較して、若年で高率に造血器関連腫瘍を発症させ、予後不良であることが明らかになった(現在Leukemia投稿中)。

③日本人脳梗塞関連遺伝子座と臨床的意義(脳神経内科)

脳梗塞21404症例の生存分析と脳梗塞関連遺伝子のゲノタイプ情報を基盤として、全死亡および心血管死に関するweighted genetic risk score(wGRS)を作成して5分位に分けたところwGRSが上昇するにつれて累積死亡率が上昇することを明らかにした(現在Lancet Neurology投稿中)。

④体細胞モザイクと白血病の病的特徴に関わる研究(血液内科)、家族性大腸腫瘍症の遺伝子変異解析(消化器外科)、糖尿病合併症における発症リスク遺伝子変異の探索(糖尿病内分泌代謝内科)に関しては現在解析を行っている。これらの研究以外にもALDH2遺伝子多型による飲酒と心房細動との関連(循環器内科)、心房細動リスク遺伝子と心房細動発症および持続化との関係(循環器内科)、循環器疾患罹患者の遺伝子型と表現型との相関に関する研究(循環器内科)、HCV排除後のC型慢性肝炎患者におけるTLL1 SNPのリスクアレル別の肝発癌の検討(消化器内科)、消化器癌リスク遺伝子多型とその発症率(消化器内科)、骨粗しょう症における発症リスクSNPの探索(整形外科)、変形性膝関節症の発症および人工膝関節手術後の静脈血栓塞栓症発生の大規模疫学調査(整形外科)、脳動脈瘤と甲状腺機能障害におけるRNF213の機能解析(脳神経外科)、放射線画像検査による発がんリスクSNPの探索(放射線科)、薬疹発症に関与するリスクSNPの探索(皮膚科)など20の個別研究が立案され解析が開始された。

4. 研究の反省・考察

(1) 「老化」の実態を解明する新たなバイオバンクを構築

①検体の再収集に関しては、収集を開始して約7カ月時点で目標の37%の収集となっており若干収集が遅れているようにも思える。しかし本研究では、研究対象者が外来受診時にまず同意を取得し、次回来院時に実臨床で必要な採血に合わせて検体を再収集することが多い。このため検体再収集を開始してから1-3カ月後くらいから実際の検体の再収集が行われているようである。そのことを考慮すると2024年3月には目標の90%近くまで検体の収集ができるのではないかと予想している。

(2) 登録時のゲノム解析データを用いたゲノム疫学研究

①日本医科大学グループから登録をした51370人に関する臨床情報の更新に関しては、多摩永山病院以外は順調に終了をした。多摩永山病院に関しては、電子カルテの運用が2022年12月となったため臨床情報を抽出する基盤構築が遅れたためと考えている。現在順調に臨床情報の更新作業が行われており8月までには終了を予定している。

②個別のゲノム疫学研究に関しては、新たな遺伝学的異常を用いた造血器腫瘍発症メカニ

ズムの探索(血液内科)と日本人脳梗塞関連遺伝子座と臨床的意義(脳神経内科)に関しては解析結果を論文投稿中であり順調の解析が進んでいる。一方で立案された研究の中には、解析は開始されているが、担当する研究者においてのゲノム解析に関する知識や経験に差があるため、解析に難渋をしている研究もある。現在日本医科大学内にゲノム解析研究の解析手法などを解説するオンデマンド講義の開講や、共同研究者である東京大学大学院新領域創成科学研究科松田浩一教授に解析に関しての講義やアドバイスをを行い、研究の進捗を早めるように工夫をしている。

5. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Yoshiaki Usui, Yusuke Iwasaki, Keitaro Matsuo, Mikiko Endo, Yoichiro Kamatani, Makoto Hirata, Kokichi Sugano, Teruhiko Yoshida, Koichi Matsuda, Yoshinori Murakami, Yoshinobu Maeda, Hidewaki Nakagawa, Yukihide Momozawa, Association between germline pathogenic variants in cancer-predisposing genes and lymphoma risk., *Cancer science*, 2022, 113, 11, 3972- 3979, 10.1111/cas.15522
- ② Yuya Sekine, Yusuke Iwasaki, Tomomi Aoi, Mikiko Endo, Makoto Hirata, Yoichiro Kamatani, Koichi Matsuda, Kokichi Sugano, Teruhiko Yoshida, Yoshinori Murakami, Tomohiro Fukui, Shusuke Akamatsu, Osamu Ogawa, Hidewaki Nakagawa, Kazuyuki Numakura, Shintaro Narita, Tomonori Habuchi, Yukihide Momozawa, Different risk genes contribute to clear cell and non-clear cell renal cell carcinoma in 1532 Japanese patients and 5996 controls., *Human molecular genetics*, 2022, 31, 12, 1962- 1969, 10.1093/hmg/ddab345
- ③ Yukihide Momozawa, Rumi Sasai, Yoshiaki Usui, Kouya Shiraishi, Yusuke Iwasaki, Yukari Taniyama, Michael T Parsons, Keijiro Mizukami, Yuya Sekine, Makoto Hirata, Yoichiro Kamatani, Mikiko Endo, Chihiro Inai, Sadaaki Takata, Hidemi Ito, Takashi Kohno, Koichi Matsuda, Seigo Nakamura, Kokichi Sugano, Teruhiko Yoshida, Hidewaki Nakagawa, Keitaro Matsuo, Yoshinori Murakami, Amanda B Spurdle, Michiaki Kubo, Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants., *JAMA oncology*, 2022, 8, 6, 871- 878, 10.1001/jamaoncol.2022.0476

(2) 口頭発表

- ① 下山 隆、松田浩一、鎌谷洋一郎、永田安伸、山口博樹、木村和美：脳梗塞患者におけるゲノムワイド解析と臨床的特徴に関する検討 - バイオバンク・ジャパン研究事業-STROKE2022 Web liveシンポジウム～脳卒中のゲノム解析～
- ② 下山 隆、松田浩一、鎌谷洋一郎、永田安伸、山口博樹、木村和美：19702人の日本人虚血性脳卒中患者における悪性腫瘍の危険因子と性特異的相違に関する検討：バイオバンク・ジャパン研究事業 STROKE 2023 ポスター発表 (STROKE 2023優秀ポスター賞受賞)
- ③ Takashi Shimoyama, Koichi Matsuda, Yoichiro Kamatani, Yasunobu Nagata, Hiroki Yamaguchi, Kazumi Kimura. Sex-specific differences in risk profiles for cancer among 19702 Japanese patients with ischemic stroke: The BioBank Japan project. *International Stroke Conference 2023*

(3) 出版物

なし