

2023年度（第48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 |
| 村 井 保 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 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 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 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 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 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 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 |
| 白田 実男 | 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 |
| 大久保 公裕 | 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 |
| 鈴木 俊治 | 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 |
| 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 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 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 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 いずみ | 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 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 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 |
| 岩部 真人 | 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 |
| 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) などの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7,500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51,370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管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) 再収集した検体のゲノム解析データを用いたゲノム変化の解析

「ゲノム研究バイオバンク事業」にて収集した検体と今回「橘桜プロジェクト」で収集した検体のペアー検体として、全ゲノムシーケンスを開始する。

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

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。2024年3月31日時点で、**附属病院 2,585 検体、千葉北総病院 1,087 検体、武蔵小杉病院 933 検体、多摩永山病院 201 検体の合計 4,806 検体(目標 6,000 検体の約 80%)が収集できた。**

(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51,370人に関しての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)、**すべての症例の臨床情報の更新が終了した。**

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 Blood adv 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)

19,702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を行い、男性の虚血性脳卒中患者は有意に悪性腫瘍の発症が多いことや(現在 Stroke 投稿中)、日本人脳梗塞症例において MEGASTROKE で特定された32の脳卒中関連遺伝子セットのうち19の有意な関連遺伝子を使用して作成したポリジェニックリスクスコアは心房細動、心原性脳塞栓症、脳卒中および心血管死亡と有意に関連をしていることを明らかにした(現在 JAMA 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)、蕁麻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を行っている。

(3) 再収集した検体のゲノム解析データを用いたゲノム変化の解析

「ゲノム研究バイオバンク事業」にて収集した検体と今回「橘桜プロジェクト」で収集した検体をペアー検体として、ゲノム研究バイオバンク事業との共同研究として血清も含めたオミックス解析を開始した(AMED 令和5年度「ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム(ゲノム研究バイオバンク)」利活用を目的とした日本疾患バイオバンクの運営・管理(令和5年度～令和9年度)研究分担者)。

収集したペアー検体に関して、血清解析で成果が見込まれる NASH/NAFLD、自己免疫・アレルギー疾患、認知症、心血管疾患、感染症の1,000症例を解析対象としてオミックス解析を行っている。また自己免疫疾患100症例に関してはシングルセルマルチオーム解析を行っている。

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

検体の再収集に関しては、2022年度は検体収集が目標に比べて遅れていたが、その後順調に検体収集が行われ2024年3月時点で目標の80%まで到達をしている。

(2) 登録時のゲノム解析データを用いたゲノム疫学研究

日本医科大学グループから登録をした51,370人に関して、順調に臨床情報をすすめ終了させることができた。しかし先行して研究結果が出ていた血液内科や脳神経内科の論文acceptが遅れている。また上述④であげた多くの研究において、すでに行われたSNPアレイで解析されていない頻度が低い遺伝子多型も解析する必要性が判明した。このため現在連鎖解析法にてこれらの遺伝子多型の判定を行っており、今後研究の進捗が期待されている。

(3) 再収集した検体のゲノム解析データを用いたゲノム変化の解析

本研究で収集した凍結細胞検体に関してシングルセル解析を行ったところ、一部の検体において生細胞が少なく解析に不適格であることが判明した。そこで検体採取後の保存を室温にする、採血後の処理時間の短縮、凍結保存剤の変更など細胞凍結保存のプロトコールを変更することで凍結細胞検体の生細胞の割合の増加が認められた。現在新たな細胞凍結保存プロトコールで保存された検体をシングルセル解析することをすすめている。

5. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Takashi Shimoyama, Koichi Matsuda, Yoichiro Kamatani, Hiroki Yamaguchi, Kazumi Kimura. Genetic risk impacts stroke mortality and pathogenesis in patients with ischaemic stroke: a cohort study of BioBank Japan participants. Stroke投稿中.
- ② Takashi Shimoyama, Koichi Matsuda, Yoichiro Kamatani, Yasunobu Nagata, Hiroki Yamaguchi, Kazumi Kimura. Sex differences in subtypes and risk profile for cancer among 19,702 Japanese patients with ischemic stroke: a cohort of the BioBank Japan. JAMA Neurology投稿中.

(2) 口頭発表

- ① 下山隆、松田浩一、鎌谷洋一郎、山口博樹、木村和美：日本人脳梗塞患者におけるポリジェニックリスクスコアと危険因子および脳梗塞病型に関する検討。STROKE 2024.
- ② 下山隆、松田浩一、鎌谷洋一郎、山口博樹、木村和美：日本人脳梗塞患者におけるPITX2遺伝子と心房細動および心原性脳塞栓症との関連性。第65回日本神経学会学術大会。2024年
- ③ Takashi Shimoyama, Koichi Matsuda, Yoichiro Kamatani, Yasunobu Nagata, Hiroki Yamaguchi, Kazumi Kimura. Association of comorbidities, stroke etiology, and polygenic risk score in Japanese ischemic stroke patients. A cohort study of Biobank Japan participants. International Stroke Conference 2024.

(3) 出版物

なし