

# 遺伝情報に基づく個別化予防の実現

育成研究：JSTイノベーションサテライト高知 平成20年度採択課題  
「遺伝情報に基づく高血圧等メタボリックシンドロームの個別化予防の実現に向けたリスク診断アルゴリズムと遺伝子解析ツールの開発」



代表研究者：愛媛大学プロテオ医学研究センター 教授 三木哲郎

## ■ 研究概要

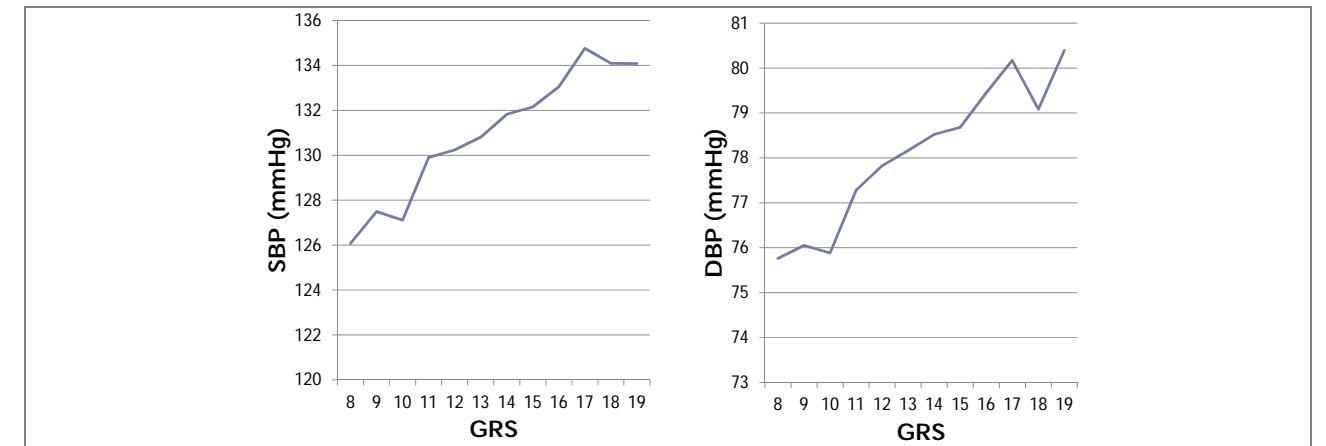
個人の遺伝情報に基づいた高血圧等メタボリックシンドロームのリスク診断システムを開発する。従来の臨床情報のみによるリスク診断に比して、ハイリスク者を未病状態のうちにスクリーニングできることから、より確実な疾病予防に繋がる。

## ■ 研究内容、研究成果

ゲノム網羅的な遺伝子解析から新しい高血圧感受性遺伝子多型を同定した。リスクアレルの頻度は4.6%であったが、ホモ接合体では約7mmHgの血圧差を呈し、これまでに同定された遺伝子多型のそれ(1mmHg前後)より大きな寄与率を示した。我々が最初に報告し、世界の多様な人種で高血圧との関連が検証された ATP2B1 遺伝子多型を含め、本研究で日本人における高血圧感受性を検証できた12の遺伝子多型からリスクスコア(リスクアレルの累積数)を算出し、血圧との関連を検討した。約14,000人の日本人大規模集団を対象とした検討から、リスクスコア(6~22点の分布)は収縮期血圧で10mmHg程度の血圧差に相当した。多変量解析から、リスクスコアで5点の差(収縮期血圧で4mmHgに相当)は、8.5歳の加齢あるいは9.5kgの体重増加に相当した。健康日本21のデータを引用すれば、集団平均で収縮期血圧2mmHgの低下は循環器疾患死亡を21,000人減少させることから、高血圧リスク評価における当該遺伝子多型リスクスコアの有用性が窺える。本事業では、研究の精度を向上させる目的で、ゲノムコホートの拡大を図った。愛媛および滋賀県下の一般地域等で6,000例を超えるサンプルを収集した。遺伝子解析から同定された高血圧感受性遺伝子が血圧と関連するメカニズムを分子レベルで解明し、遺伝子と血圧との関連に確証を得る目的で、ATP2B1 遺伝子のノックアウトマウスを用いた病態生理学的検討を行った。その結果、ATP2B1は細胞内カルシウム濃度の調節および血管収縮性の亢進を介して血圧上昇を来していることが明らかになった。高血圧感受性遺伝子多型を予防医学に応用するために、一分子蛍光法を応用した安価かつ迅速な遺伝子多型の分析方法を開発した。ダイレクトシーケンス法に比して測定解析工程の時間を1/15以下に削減することに成功した。解析するSNP数が多い場合、当該方法ではコストと時間が嵩むため、マイクロアレイを用いたDigiTag2法によるタイピング条件を確立した。

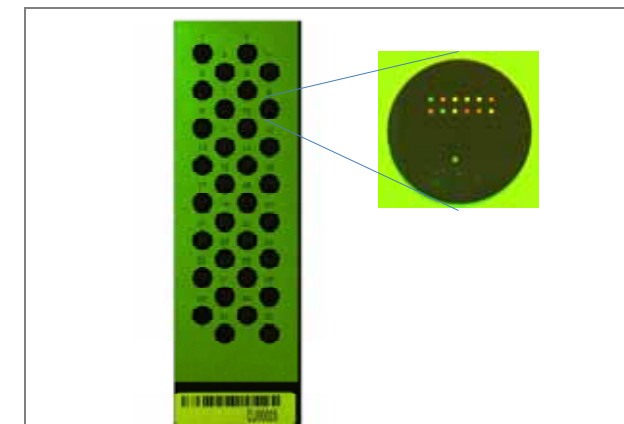
## ■ 今後の展開、将来の展望

潜在的な高血圧リスク者のスクリーニング、特にリスクアレルが高度に重積したハイリスク者の選別において、本事業の成果は有用である。遺伝子情報は、環境因子などの影響を受けず、臨床検査値のように日内/日間変動がない点でも、リスクの層別化に独立した有用な情報を与える。がんの診断薬や薬剤応答性に関する遺伝子解析を含め、実臨床への遺伝情報の活用が進みつつある。反面、遺伝子情報を正しく理解し活用するための普及啓発活動は、今後さらに必要となってくるであろう。事業化に向けて、本研究成果のエビデンスをさらに積み上げつつ、学会等を通じて普及啓発活動を行っていく。



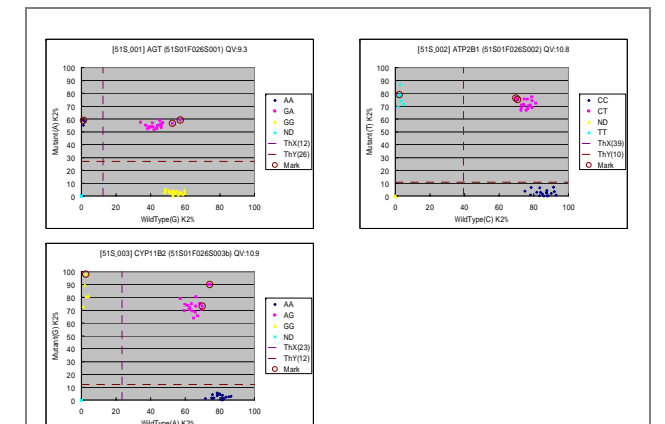
遺伝子多型リスクスコアと血圧との関連

遺伝子多型リスクスコアと、性・年齢・BMI調整済み血圧値(左図:収縮期血圧 右図:拡張期血圧)との関連。リスクスコアによってどの程度の血圧差が生じるかを示している。



DigiTag2法によるタイピング

マイクロアレイを用いたDigiTag2法による12種の高血圧感受性遺伝子多型の分析イメージ



一分子蛍光法によるSNPの解析例

ATP2B1、AGT、CYP11B2 遺伝子多型の解析例。標品に対応した3つのクラスターが分離形成されれば良い。

## ■ 研究体制

- ◆ 代表研究者  
愛媛大学 プロテオ医学研究センター 教授 三木哲郎
- ◆ 研究者  
小原克彦(愛媛大学)、田原康玄(愛媛大学)、上島弘嗣(滋賀医科大学)、喜多義邦(滋賀医科大学)、高嶋直敬(滋賀医科大学)、梅村 敏(横浜市立大学)、平和伸仁(横浜市立大学)
- ◆ 共同研究機関  
滋賀医科大学、横浜市立大学  
オリンパス株式会社

## ■ 研究期間

平成21年4月 ~ 平成24年3月