

試料・情報利用研究計画書（概要）					
研究番号	2025-2010	利用形態	内部研究		
研究題目	バイオバンクデータとCYPバリエント機能解析を融合した心疾患リスク層別化			研究期間 (yy/mm/dd)	2025/12/23 ～ 2034/3/31
主たる研究機関	東北大学 東北メディカル・メガバンク機構		責任者 氏名・職	寶澤 篤	教授
分担研究機関	-		責任者 氏名・職	-	-
研究目的と意義	心血管疾患は世界的な死因の主要因であり、その予防および治療に資する新規な分子標的の探索は喫緊の課題です。近年、循環器系における脂質メディエーター、特に多価不飽和脂肪酸(PUFA)の代謝物が、心機能調節や炎症抑制に寄与する重要な生理活性物質であることが明らかになりつつあります。なかでも、PUFAをエポキシ化する酵素であるシトクロムP450(CYP)分子種の1つであるCYP2J2は、心筋に高発現し、心保護的な脂質メディエーターの生成において中心的な役割を担うことが示唆されています。一方で、CYP2J2の遺伝的多型による酵素活性の変動が、脂質メディエーターの産生量や種類に影響し、結果的に心血管機能に変調をきたす可能性が指摘されていますが、その実態は未解明です。 本研究では、東北メディカル・メガバンク機構の15万人の一般住民コホートおよび6万人の全ゲノム解析データを活用し、主に、日本人集団におけるCYP2J2遺伝子多型の頻度とそのハプロタイプを網羅的に解析します。さらに、独自に開発した高感度酵素発現系を用いてバリエント酵素のin vitro機能解析を行い、CYP2J2の遺伝子多型がPUFA代謝に及ぼす影響を明らかにします。加えて、心血管疾患に関する詳細な臨床情報との関連解析を通じて、CYP2J2の遺伝的活性変動が心疾患リスクに与える影響を包括的に解明することを目的とします。本研究により、CYP2J2の機能的遺伝子多型と心血管疾患のリスクとの関連性が明らかになれば、個別化予防戦略や創薬標的の提示に繋がる可能性があります。さらに、本研究はバイオバンクデータと機能解析を融合した学際的アプローチの先駆的事例となり、他のCYPファミリー研究やゲノム医療の進展にも波及効果を及ぼすことが期待されます。				
研究計画概要	1) CYP遺伝子多型情報の抽出とハプロタイプの決定 東北メディカル・メガバンク機構の全ゲノム解析データからCYP(特にCYP2J2のフォーカスする)に関する塩基多型情報を網羅的に抽出します。その後、代表的な塩基置換を対象に、DNAシーケンシング(Sanger法)により塩基配列の正確性を検証します。さらに、複数のSNPが同一アレルに存在するかどうかをLong-PCRとクローニング法により確認し、日本人集団における信頼性の高いCYPのハプロタイプ構造を決定します。 2) 組換えCYP2J2バリエント酵素の作製 決定されたハプロタイプに基づき、アミノ酸置換が予測される約80種のCYP2J2バリエントを構築します。哺乳動物細胞株ベースの高発現系を用いて、それらのバリエント酵素を一過性発現させます。補因子であるアミノレブリン酸、鉄、NADPH供与系酵素の同時導入により、ホロ酵素の高効率な合成を実現し、信頼性の高い機能解析の基盤を構築します。 3) 酵素機能変化の速度論的解析 各バリエント酵素に対し、PUFA(アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸等)を基質とした酵素反応を行い、エポキシ化代謝産物をLC-MS/MSにより定量します。反応速度論に基づき、ミカエリス定数(Km)、最大速度(Vmax)、固有クリアランス(CLint)といった酵素キネティックパラメータを求め、野生型CYP2J2とバリエントの比較により機能変化の特性を明らかにします。これにより、活性低下型あるいは上昇型CYP2J2バリエントを網羅的に特定します。 4) 心血管疾患関連指標との関連解析 東北メディカル・メガバンク機構の15万人コホートから、心血管疾患に関連する臨床パラメータ(BNP/NT-proBNP、トロポニンT、CK-MB、心電図所見、メタボロミクス、既往歴など)を抽出し、CYP2J2遺伝子多型ごとの分布との統計的相関を解析します。多変量ロジスティック回帰分析などを用い、CYP2J2活性低下型バリエントの保有が心血管異常と独立して関連するかを検証します。				
利用試料・情報	対象： ☒ 地域住民コホート調査☒ 三世代コホート調査☐ 脳とこころの健康調査 ☐ その他 () 調査期間： ☒ ベースライン調査期間☒ 第2段階調査期間☒ 第3段階調査期間☒ 第4段階調査期間☐ 新しく試料・情報を収集する 試料： 最大(50)人分 ☒ DNA☐ 血漿☐ 血清☐ 尿☐ 母乳☐ 単核球☒ EBV不死化細胞☒ 増殖T細胞 ☐ その他の試料 () 情報： 最大(90,000)人分 ☒ 基本情報☒ 調査票情☒ 家系情報☒ 検体検査情報☒ 特定健康診査情報☒ 生理機能検査情報☒ がん登録情報 ☒ メタボローム解析情報☐ マイクロバイオーム情報☐ 認知・心理検査情☐ MRI画像解析情☐ MRI画像情報 ☐ 全ゲノム解析情報（全て）☒ 全ゲノム解析情報（特定領域）☐ SNPアレイ情報（全て）☐ SNPアレイ情報（特定領域） ☐ その他の情報 () ☐ 岩手の試料・情報を使用する				
期待される成果	本研究の遂行により、日本人集団におけるCYP2J2遺伝子多型の網羅的分布と機能的意義が明らかになり、それらが心疾患感受性とどのように関係するかが解明されます。さらに、心保護性エポキシ脂質の生成と疾患リスクの関連性に基づく新たな個別化予防戦略の可能性が提示されると同時に、CYP2J2を標的とした新規治療法・創薬研究への橋渡しとなる知見の創出が期待されます。				
倫理審査等の経過	2025年10月 東北大学大学院薬学研究科人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理委員会承認(25-01)				
倫理面、セキュリティ面の配慮	倫理審査で審査なされた内容に従って計画を実施します。セキュリティ確保のために、匿名化されたデータをToMMoのスーパーコンピュータ上で厳密に管理します。				
その他特記事項					
(事務局使用欄)	*公開日 2026年1月5日				