



東北大学



東北メディカル・メガバンク機構  
TOHOKU MEDICAL MEGABANK ORGANIZATION

平成 28 年 8 月 18 日

東北大学東北メディカル・メガバンク機構  
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

## ゲノムの違いが代謝物に与える影響の一端を解明

～500 人規模のメタボローム解析・ゲノム解析が明らかにする

代謝の個人差と病気への感受性～

### 【成果のポイント】

- 日本人のコホート調査<sup>\*1</sup>において、オミックス解析<sup>\*2</sup>とゲノム解析の情報を組み合わせた初めての成果。
- コホート検体 512 人の血液中の 37 代謝物の量と、全ゲノム解読情報との関連解析の結果、5 つの代謝物と 5 つの遺伝子多型（ミスセンス変異）の相関が得られた。
- 遺伝子変異の影響とその頻度、およびタンパク質における構造上の変異の位置の三者の間で互いに関連性があることを初めて明らかにした。代謝の個人差や病気への感受性は、集団内での頻度は高いが影響の穏やかな変異と、頻度はまれだが影響の大きな変異の双方によって誘発されている可能性があることが示唆された。
- 成果は、電子ジャーナル *Scientific Reports* に 8 月 16 日に掲載された。

### 【背景と概要】

血液の中には様々な代謝物がありますが、その種類や濃度は一人ひとりの健康状態や体質などに左右されます。このため代謝物は、さまざまな病気の兆候を示すバイオマーカーとしても注目されています。

代謝物の種類や濃度に個人差があること、その個人差が生活習慣に加えて遺伝子にも由来することは、これまでも示唆されてきましたが、具体的な遺伝情報との関連性については多くの知見は得られていませんでした。特に、日本人においては、一般住民を対象とした大規模なメタボローム解析<sup>\*3</sup>とゲノム情報との関係に触れた成果はこれまでありませんでした。

東北大学東北メディカル・メガバンク機構（機構長：山本雅之、以下 ToMMo）の、小柴生造准教授（オミックス解析室長）らを中心としたグループは、核磁気共鳴（NMR）装置<sup>\*4</sup>により日本人 512 人分の網羅的な血漿オミックス解析（メタボローム解析）を行い、既に得られていた同じ 512 人の全ゲノム解析の結果<sup>\*5</sup>を用い、5 つの代謝物と 5 つの遺伝子多型の間それぞれ相関があることを発見しました。また、この 5 つの代謝物のひとつにフェニルアラニンがありますが、相関のあった遺伝子多型が存在する酵素（PAH<sup>\*6</sup>：フェニルケトン尿症という希少疾患に関わりがある）には、血中フェニルアラ

ニン濃度\*7 と深い関連があると思われる別の希少変異\*8 が存在することを発見しました。これらの結果と、各酵素タンパク質の構造解析情報を用いると、酵素の活性中心に近い変異は、頻度は低い影響が大きく、活性中心から遠い変異は、頻度は高い影響が穏やかであることが示唆される結果を得ました。

大規模なメタボロームとゲノム、両方の解析を実施し、その関係性を明らかにすることは、一人ひとりのゲノムに合わせた個別化予防・個別化医療につながる重要な基礎研究です。ToMMo は今後も、未来型医療の基盤となるよう解析規模を拡大して参ります。

本研究は、文部科学省・AMED による東北メディカル・メガバンク計画の一環として行われました。

### 【研究詳細】

本研究成果は、東北メディカル・メガバンク計画のコホート調査のうち、東北大学が実施した地域住民コホートに参加した日本人成人 512 人分の血漿オミックス解析を行った結果から得られました。また、対象となった 512 人については、既に同計画の別の研究により、高深度で全ゲノム解析が既に行われており、その解析結果も本研究に活用されました。

○37 代謝物の血液中の量と全ゲノム解読情報との関連解析の結果、5 つの代謝物と 5 つの遺伝子多型（ミスセンス変異）の相関が得られた（図 1）。各多型は全て酵素タンパク質のアミノ酸配列を変える変異で、5 つの酵素のうち 4 つはそれぞれ疾患と関係のあるタンパク質であることがこれまでの研究で報告されている。またこれら 5 つの多型は人種間でその頻度に差があり、代謝環境が人種間で違いがあることを示唆している。このことは日本人に特有な代謝環境を調べる上でコホート調査が非常に有用であることを意味している。

○次に各酵素タンパク質の構造上どこに変異が位置しているか調べたところ、各酵素の構造上、活性部位から離れた変異であることが判明した。また PAH に関しては血中のフェニルアラニン濃度が高いが全ゲノムとの関連解析で同定された比較的頻度の高い変異（R53H\*9）を持たない検体を対象に、希少変異の有無を探索したところ、2 種類の異なる希少変異を同定した。また、フェニルアラニン濃度の上昇は、頻度の高い変異による影響の平均値より、いずれの希少変異による影響の方が大きかった。（図 2）。またこれらの希少変異は構造上、頻度の高い変異（R53H）と比較してより活性部位に近い領域に存在する変異であった。

以上は、遺伝子変異の影響とその頻度、およびタンパク質における構造上の変異の位置の三者の間で互いに関連性があることを初めて明らかにした成果です。代謝の個人差や病気への感受性は、集団内での頻度は高い影響の穏やかな変異と、頻度はまれだが影響の大きな変異の双方によって誘発されている可能性があることを示唆しています。

### 【論文情報】

論文名： The structural origin of metabolic quantitative diversity

雑誌名： Scientific Reports

【用語解説】

- \*1. コホート調査：ある特定の人々の集団を一定期間にわたって追跡し、生活習慣などの環境要因・遺伝的要因などと疾病の関係を解明するための調査のこと。
- \*2. オミックス解析：生命を構成する様々な生体分子（ゲノム、RNA、タンパク質、代謝物等）を網羅的・包括的に解析する方法。
- \*3. メタボローム解析：オミックス解析の一つ。生体中の代謝物を網羅的に解析する方法。
- \*4. 核磁気共鳴（NMR）装置：生体分子を含む様々な分子を強力な磁場の中において、分子中の各原子が持つ核磁気モーメントを計測することにより、分子の構造や量を測定する装置。定量性に優れているのが特徴である。
- \*5. 全ゲノム解析の結果：ToMMo は 2013 年 11 月に 1,070 人分の 全ゲノム配列の高精度解読を完了した。血漿オミックス解析の対象者はこの 1,070 人に含まれる。
- \*6. PAH：フェニルアラニン水酸化酵素（Phenylalanine hydroxylase）のこと。ヒトにとって必須アミノ酸であるフェニルアラニンをチロシンに変換する酵素。
- \*7. フェニルアラニン濃度：代謝障害等により血中のフェニルアラニン濃度が高くなることで、フェニルケトン尿症等の疾患を引き起こすことが知られている。
- \*8. 希少変異：集団内でまれにしか存在しない多型から生じる変異。
- \*9. R53H：遺伝子多型の影響で、PAH の 53 番目のアミノ酸が、アルギニンからヒスチジンに変化すること。

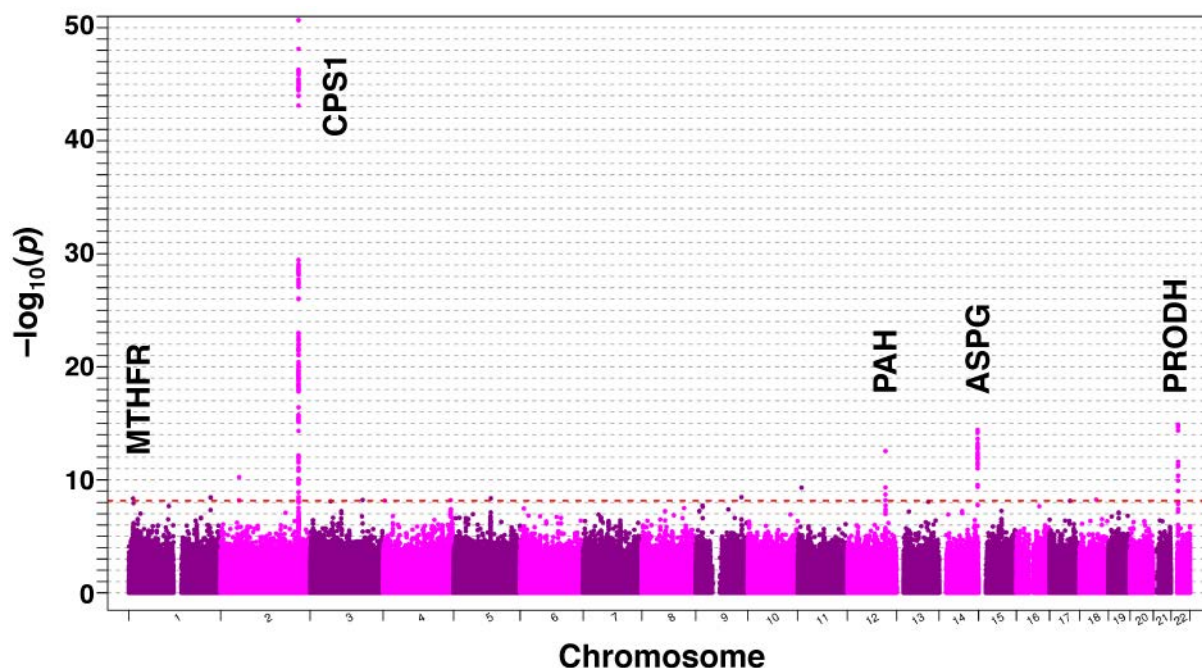


図 1. 5 つの各代謝物に対して、それぞれ関連のある遺伝子多型が検出された

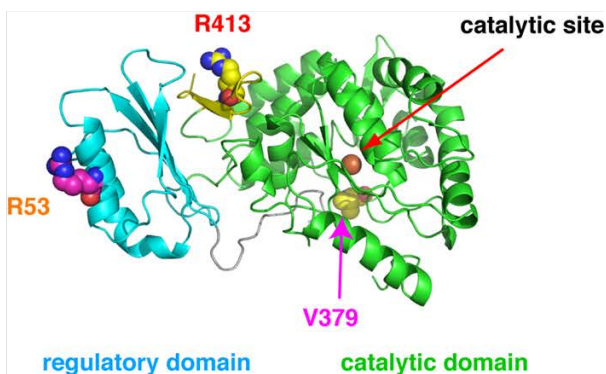
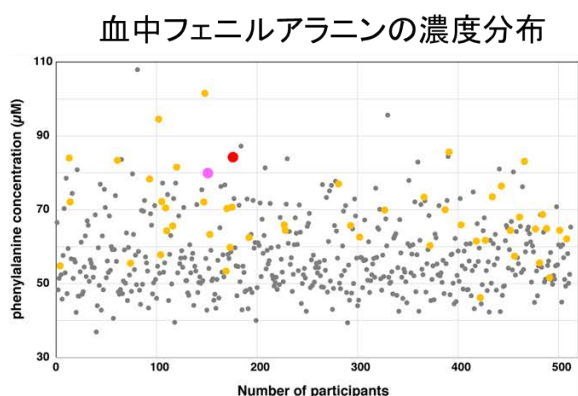


図 2. 高フェニルアラニン血中濃度を示す人の中から 2 種類の希少変異を同定した

【参考】

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 <http://www.megabank.tohoku.ac.jp/>

東北大学東北メディカル・メガバンク計画は、平成 27 年度より、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）が本計画の研究支援担当機関の役割を果たしています。

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学東北メディカル・メガバンク機構  
オミックス解析室  
室長 小柴 生造（こしば せいぞう）  
電話番号：022-274-6016

（報道担当）

東北大学東北メディカル・メガバンク機構  
長神 風二（ながみ ふうじ）  
電話番号：022-717-7908  
ファックス：022-717-7923  
E メール：f-nagami@med.tohoku.ac.jp

（AMED 事業に関すること）

日本医療研究開発機構（AMED）  
バイオバンク事業部 基盤研究課  
電話番号：03-6870-2228  
E メール：kiban-kenkyu@amed.go.jp