

「情報公開文書」

受付番号：2018-4-093

課題名：BMIに関連する遺伝環境相互作用の抽出（validation study）

研究責任者：東北メディカル・メガバンク機構・教授・竇澤 篤

1. 研究の対象

2013年5月～2016年3月に実施した、東北メディカル・メガバンク計画 地域住民コホートベースライン調査の参加者（約80,000人）のうち、遺伝情報の活用が可能な者

2. 研究目的・方法

【研究期間】

2019年4月～2020年3月

【研究目的】

東北メディカル・メガバンク計画の大規模ゲノム情報データベースを使用し、遺伝・環境相互作用解析を行うことで、肥満に関係する遺伝因子と生活習慣因子の相互作用を見つけ出すことが今回の提案の目的である。これにより、遺伝的リスク別の生活習慣が肥満に与える影響の違いについて明らかにすることができる。

【研究方法】

以下の「Genetic risk score (GRS) の算出」および「遺伝・環境相互作用解析」は神奈川県立がんセンターが実施し、当機構はデータの準備や解析のサポートを行う。

Genetic risk score (GRS) の算出

既存の大規模 GWAS(4)により明らかにされている、アジア人において肥満に関係している SNPs（現在 159 箇所を予定）の情報（ToMMo より公表されているデータ）を、東北メディカル・メガバンク計画 地域住民コホートの参加者のゲノム情報から抽出する。同一部位の SNPs 情報が得られない場合は、imputation アルゴリズム（上述の ToMMo より公表されているデータを利用）を使用して、ジェノタイプを推測する。次に、その SNPs の情報（リスクアレルの個数により 0,1,2 とスコアリング）を肥満への寄与度に比例して重み付け加算し、genetic risk score (GRS)を算出する。

遺伝・環境相互作用解析

前向きゲノムコホート研究である高畠コホート研究では、その横断データを使用し、既存の大規模 GWAS により明らかにされているアジア人において肥満に関係している 29 部位の SNPs の情報から GRS を算出した。そして、GRS 値により研究協力者を 3 分割し、その BMI に対する生活習慣因子（身体活動量、ブリンクマン係数（喫

煙量)、動物性脂肪摂取量、動物性蛋白質摂取量)の影響を評価した。

その結果、GRS を活用した介入を行うことで、より高い予防医療介入効果を得られる可能性を示している。例えば、動物性脂肪の摂取においては、より GRS の高い集団の方が肥満につながりやすいが、動物性蛋白質の摂取はかえって、肥満の予防につながることを示されている。これは、GRS リスクが高い集団に対しては、動物性脂肪を制限することに力点を置いた指導を行うことで、より高い効果が得られることを示唆するデータと言える。

しかし、これは小規模 (n=約 1,700) な横断データのため、結果において介入→結果 (BMI) の因果関係が必ずしも担保されておらず、予防医療に応用するには医学的な根拠が不足する。

そこで、東北メディカル・メガバンク計画の大規模ゲノムデータを使い、高島コホートで得た予備的結果の検証を以下のように行う。

1)GRS の BMI に対する影響の検討

相互作用解析を行う前の準備的解析として以下の線形回帰解析にて評価する。

$$(BMI) = \beta_1x(GRS) + \beta_2x(\text{年齢}^*) + \beta_3x(\text{性別}) + [\text{生活習慣に関する項目}^{**}] + [\text{切片}]$$

* (年齢)² を加えるモデルも検討する (本項以下の解析でも同様)。

** 身体活動量や脂質、糖質、炭水化物、食物繊維、ブリンクマン係数 (喫煙量)、アルコール摂取量などといった生活習慣の項目を加えたモデルを作成する。

2)GRS (3 分位) ごとの生活習慣の BMI に対する影響の検討 (上図と同様の解析)

運動量、動物性脂肪摂取量、動物性蛋白質摂取量といった、生活習慣項目それぞれを GRS ごとに評価する。

$$(BMI) = \beta_1x(\text{評価する生活習慣の項目}) + \beta_2x(\text{年齢}) + \beta_3x(\text{性別}) + [\text{切片}]$$

3)GRS と生活習慣の相互作用解析

GRS と生活習慣の相互作用項を以下の回帰モデルに投入し、相互作用の BMI への影響を評価する。

$$(BMI) = \beta_1x[(\text{評価する生活習慣の項目})x(GRS)] + \beta_2x(\text{年齢}) + \beta_3x(\text{性別}) + [\text{切片}]$$

上記 1)-3)の結果をもとに、予防医学上有効な肥満に関与する遺伝・環境相互作用を抽出する。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

情報: ゲノム情報、質問票調査、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、特定健康診査 等

4. 外部への試料・情報の提供

かながわクリニカルリサーチ戦略研究センターに ToMMo のスーパーコンピュータにアクセスできる遠隔セキュリティーエリアを設置し、本研究の共同研究者である神奈川県立がんセンターの職員は、スーパーコンピュータにアクセスし、解析する。情報管理責任

者の承認（ソフトウェア：InterSafeWorkFlow）のもと、解析結果（加工データ、集計データ）のみ持ち運び可能となる。

5. 関係研究組織

神奈川県立がんセンター 成松宏人

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 お問い合わせ窓口

〒980-8573 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1 TEL：022-717-8078

東北大学東北メディカル・メガバンク事業に協力された方で、本研究に限って試料・情報の利用を希望されない方は、下記までご連絡下さい。

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 地域住民コホート室

〒980-8573 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1 TEL：022-718-5161

◆個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先

保有個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先：「6. お問い合わせ先」

※注意事項

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の1(3)>

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

◆個人情報の開示等に関する手続

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口に提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください。

(※手数料が必要です。)

【東北大学情報公開室】

<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

※注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

＜人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の2(1)＞

- ① 研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ② 研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- ③ 法令に違反することとなる場合