慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	ゲノム・メタボローム・コホートによる肝障害発症経路の解明と個別的予防医療への応用
Sub Title	Understanding pathways of liver injury pathogenesis by genome and metabolome cohort and its application to personalized preventive medicine
Author	原田, 成(Harada, Sei) 中杤, 昌弘(Nakatochi, Masahiro) 竹内, 文乃(Takeuchi, Ayano)
Publisher	
Publication year	2023
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究では、３年毎に繰り返し血漿メタボロームが測定されている1000名の対象者のゲノム・メタボローム・データと生活習慣・ドック健診の3年間追跡データを用いて、アルコール性/非アルコール性肝障害の発症予測モデルを構築し、遺伝・環境要因およびその交互作用と肝障害の因果関係を代謝メカニズムの観点から経路別に明らかにすることを目的とした。複数の測定系によるメタボローム解析とゲノム-生活習慣-代謝-肝障害を統合的に評価するためにパスウェイ解析および媒介分析を実施し、アルコール性/非アルコール性肝障害について、遺伝要因と環境要因の交互作用により、代謝変動を通じて肝障害の発症に至るモデルを構築した。 In this study, using genomic and metabolomic data of 1000 subjects whose plasma metabolome was measured repeatedly every 3 years and 3-year follow-up data of lifestyle and health checkups, we constructed a model to predict the development of alcoholic/non-alcoholic liver injury and to clarify the causal relationship between genetic and environmental factors and their interaction with liver injury in terms of The objective of this study was to clarify the causal relationship between genetic and environmental factors and their interactions and liver injury by pathway from the viewpoint of metabolic mechanisms. We conducted metabolomic analysis using multiple measurement systems and pathway analysis and mediation analysis to evaluate genome-lifestyle-metabolism-liver injury in an integrated manner, and constructed a model for alcoholic/non-alcoholic liver injury through metabolic variation due to the interaction of genetic and environmental factors.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (特設分野研究) 研究期間：2018～2022 課題番号：18KT0074 研究分野：分子疫学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_18KT0074seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　 ６ 月　 ５ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（特設分野研究）
研究期間：2018～2022
課題番号：１８ＫＴ００７４

研究課題名（和文）ゲノム・メタボローム・コホートによる肝障害発症経路の解明と個別的予防医療への応用

研究課題名（英文）Understanding Pathways of Liver Injury Pathogenesis by Genome and Metabolome Cohort and its Application to Personalized Preventive Medicine

研究代表者
原田　成（Harada, Sei）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：１０７３８０９０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、３年毎に繰り返し血漿メタボロームが測定されている1000名の対象者のゲノム・メタボローム・データと生活習慣・ドック健診の3年間追跡データを用いて、アルコール性/非アルコール性肝障害の発症予測モデルを構築し、遺伝・環境要因およびその交互作用と肝障害の因果関係を代謝メカニズムの観点から経路別に明らかにすることを目的とした。複数の測定系によるメタボローム解析とゲノム-生活習慣-代謝-肝障害を統合的に評価するためにパスウェイ解析および媒介分析を実施し、アルコール性/非アルコール性肝障害について、遺伝要因と環境要因の交互作用により、代謝変動を通じて肝障害の発症に至るモデルを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
ゲノム研究の進展により、疾病の遺伝的要因の解明が進む一方、多因子疾患の発症要因は複雑で、遺伝-環境交互作用を含めたメカニズムの解明や、個別的発症予測モデルの構築は道半ばである。この進展のためには、前向きコホートでの遺伝・環境要因の収集に加え、体内の代謝動態を網羅的に測定するメタボローム解析を導入し、多因子の体内への複合影響を評価する手法が有用と考えた。本研究では、アルコール性/非アルコール性肝障害をモデルケースとして、遺伝要因と環境要因の交互作用により、代謝変動を通じて肝障害の発症に至るモデルの構築を行い、ゲノム-メタボロームコホートの個別的予防医療における有用性を示した。

研究成果の概要（英文）：In this study, using genomic and metabolomic data of 1000 subjects whose plasma metabolome was measured repeatedly every 3 years and 3-year follow-up data of lifestyle and health checkups, we constructed a model to predict the development of alcoholic/non-alcoholic liver injury and to clarify the causal relationship between genetic and environmental factors and their interaction with liver injury in terms of The objective of this study was to clarify the causal relationship between genetic and environmental factors and their interactions and liver injury by pathway from the viewpoint of metabolic mechanisms. We conducted metabolomic analysis using multiple measurement systems and pathway analysis and mediation analysis to evaluate genome-lifestyle-metabolism-liver injury in an integrated manner, and constructed a model for alcoholic/non-alcoholic liver injury through metabolic variation due to the interaction of genetic and environmental factors.

研究分野：分子疫学

キーワード：分子疫学　個別的予防医療　メタボローム　ゲノム　コホート研究　肝障害

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　C－１９、F－１９－１、Z－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

ゲノム研究の進展により、疾病の遺伝的要因の解明が進んでいるが、多因子遺伝病の発症メカニズムは複雑で、環境要因および、遺伝-環境の交互作用の影響が大きい。複雑系である発症メカニズムの解明や、個人の疾病リスク予測をヒト集団のデータを使用して進めるにあたっては、遺伝・環境要因に加え、これらの生体内への複合的な影響を反映するタンパク質や代謝物質などを網羅的に測定する、プロテオミクス、メタボロミクスなどの「オミクス解析」を血液/尿検体に適用して、発症メカニズムを探索するとともに、疾病リスク予測の精度を向上させる手法が注目されている。

そこで筆者らは、ゲノム情報に加えて生体内の数百種類の代謝物質を網羅的に測定する「メタボローム解析」技術を 11,002 名の一般地域住民における前向きコホート（鶴岡メタボロームコホート）に適用し、多因子疾患の発症メカニズムの解明と疾病リスク予測の向上を目指している。

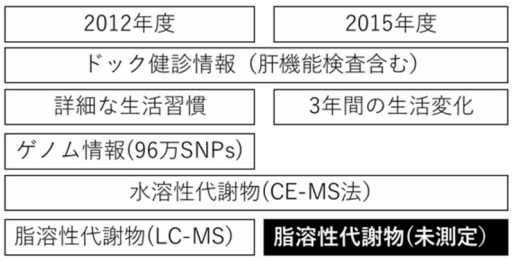
そのモデルケースとして、肝障害の発症メカニズム研究が挙げられる。一般地域集団の肝障害とメタボロミクスについてはまだ報告がほとんどないが、筆者らの先行研究で、飲酒性肝障害で特異的なメタボロミクス・バイオマーカーの存在が示唆された(Harada S et al. Environ Health Prev Med. 2016;21(1):18-26)。ただし時間断面研究であるため因果関係の検討は不十分で、発症リスクについての情報も得られていない。代謝物も水溶性物質のみ用いており、脂溶性物質も網羅した知見が求められている。また、個別的医療への応用を考える場合には、遺伝-環境交互作用を含めた、統合的なリスク予測が必要である。

２．研究の目的

多因子疾患の発症メカニズムの解明と疾病リスク予測の向上のモデルケースとして、測定済のゲノムおよび血漿メタボローム・データと 3 年間の追跡データを活用したゲノム-メタボロミクス-疾患関連研究により、肝障害の発症メカニズムを明らかにするとともに、個別的疾患予測モデルを構築する。肝障害はアルコール性/非アルコール性で発症様式が大きく異なり、かつ病態が肝硬変に進展すると不可逆的かつ QOL や死亡率への影響が大きいため、特に体質や生活習慣に合わせた予防・早期介入が重要であるゲノム情報と網羅性を高めたメタボローム・データを含むヒト集団の前向きコホート研究の追跡データに対し、パスウェイ解析やメディエーション解析のような最新の統計学的手法を適用する。これにより、遺伝要因・環境要因およびその交互作用と肝障害発症の因果関係を、代謝メカニズムの観点から明らかにするとともに、個別の疾患発症予測モデルを構築する。

３．研究の方法

(1)必要な情報を持つ対象者 1000 名を抽出し、2015 年度血漿検体の脂質メタボローム測定を実施 本研究で必要なデータ（下図）を揃えるため、2015 年度血漿検体の脂溶性メタボロームを測定した。



(2)統合パスウェイ解析ソフトウェア(IPA: ingenuity pathways analysis)により遺伝子-メタボローム-肝障害のパスウェイを描出し、肝障害と関連する代謝経路と、関連する遺伝子型を特定 肝障害関連 SNPs 多型、3 年追跡メタボローム・データ、肝障害のパスウェイ解析を行い、「肝障害 関連 SNPs の遺伝子型→代謝物質濃度の 3 年間での変化→3 年間での肝障害発症」の統合パスウェイを描出。遺伝要因を考慮した上で経時的に肝障害の生じる過程を代謝動態の点から検討した。

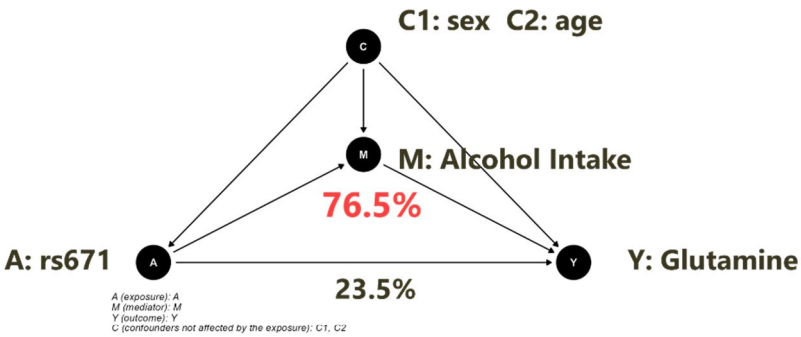
(3)環境要因とアルコール性/非アルコール性肝障害の関連について、肝障害関連代謝物をメディエーターとしたメディエーション解析を実施、発症のキーとなる環境要因と代謝経路を同定した。環境要因とアルコール性/非アルコール性肝障害発症の関連について、②で特に肝障害との関連が強かった代謝物をメディエーターとしたメディエーション解析を実施。特定の生活習慣が特定の代謝物・代謝経路を通じて肝障害を引き起こす効果の大きさを明らかにし、肝障害において特に重要な生活習慣と代謝物・代謝経路を同定した。

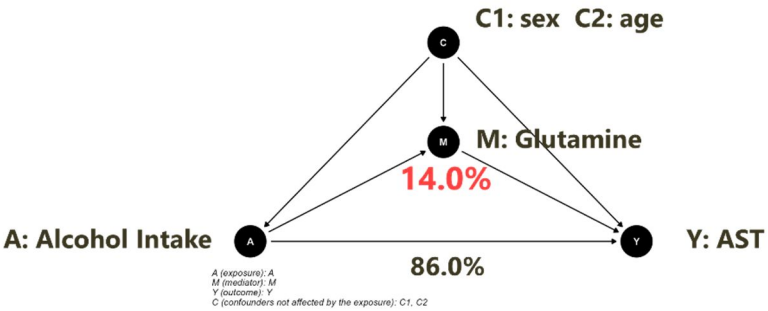
(4)(3)のメディエーション解析に、肝障害関連 SNPs の遺伝子型を加えたメディエーション解析を実施し、遺伝子型が寄与する経路と経路別の効果の大きさを解明
遺伝子と肝障害発症の関連について、代謝物質をメディエーターとしたメディエーション解析を実施することで、遺伝子が特定の代謝経路のみを肝障害を生じさせる経路を同定し、ゲノム-メタボローム-疾患発症のモデルを構築した。

４．研究成果

IPA 解析の結果から、アルコール性/非アルコール性肝障害の発症に特に影響を与える遺伝子多型として ALDH2 が、代謝経路としてグルタミン関連代謝経路が同定された。
そこで、ALDH2（rs671）多型を曝露、1 日のエタノール摂取量を媒介、血漿代謝物濃度をアウトカム、年齢と性別を交絡因子として媒介解析を行い、ALDH2 多型とアルコール摂取に強く関連する代謝物を検討した。次に、アルコール摂取を曝露、代謝物レベルを媒介、肝障害を転帰とする媒介分析を行い、代謝物がアルコール性肝障害の病態をどれだけ強く説明するかを検討した。

ALDH2（rs671）の対立遺伝子は AA が 3.5%、AG が 29.5%、GG が 67.0%であった。49.3%が毎日飲酒していた。ALDH2（rs671）多型は、血漿中のグルタミンレベルと関連していた（AG と比較して GG では-0.10 SD（95% CI：-0.17，-0.02） 変化）。このうち、76.5%がアルコール摂取を媒介としていた。そこで、アルコール摂取を曝露、Gln を媒介、肝障害を転帰とする媒介分析を実施した。その結果、AST は 1 日のアルコール摂取量が 1g 増加するごとに 0.05（95%CI：0.03，0.07）増加し、そのうちの 15%は血漿グルタミン濃度に媒介された。AST 以外の肝障害指標においても同様の結果が認められた。
また、グルタミン関連代謝物（グルタミン酸等）でも同様の結果が認められた。特に、グルタミン/グルタミン酸比をメディエーターとして使用した場合には、媒介度が高まった。





日本人一般集団において、ALDH2（rs671）多型は血漿中のグルタミン濃度およびその関連代謝物指標と強く関連し、その関連性の大部分はアルコール摂取量によって説明された。グルタミン濃度およびその関連代謝物指標はアルコールによる肝障害の一定の部分を説明しており、ALDH2 多型によるアルコール性肝障害のメカニズムに Gln 代謝が不可欠な役割を果たすことが示唆された。
このように、アルコール性/非アルコール性肝障害をモデルケースとして、遺伝要因と環境要因の交互作用により、代謝変動を通じて肝障害の発症に至るモデルが構築をされ、ゲノム-メタボロームコホートの個別的予防医療における一定の有用性を示した。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計1件（うち招待講演　0件／うち国際学会　1件）

1．発表者名 Sei Harada
2．発表標題 Metabolomics to clarify the mechanism of ALDH2 polymorphism-induced alcoholic liver injury.
3．学会等名 ASHG 2022（国際学会）
4．発表年 2022年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

6．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	中枋　昌弘 (Nakatochi Masahiro) (10559983)	名古屋大学・医学系研究科（保健）・准教授 (13901)	
研究分担者	竹内　文乃 (Takeuchi Ayano) (80511196)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師 (32612)	

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関