

70 万人のゲノムによるリスク予測で、高血圧・肥満が現代人の寿命を最も縮めていることを特定

大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学教室 坂上沙央里 大学院生、金井仁弘特別研究生、岡田随象教授らの研究グループは、日本・イギリス・フィンランドの大規模バイオバンクが保有する合計 70 万人のゲノム情報・バイオマーカー・寿命情報を解析する手法を開発し、健康バイオマーカーの値をゲノム情報から予測するとともに、人種横断的に高血圧・肥満が現代人の寿命を縮める原因になっていることを明らかにしました。日本人では高血圧が、欧米人では肥満が寿命への影響が大きく、糖尿病罹患患者・男性など特にリスクが大きいサブグループの特定にも成功しました。

医学研究分野では、個人の健康状態の最終結果である「健康アウトカム」、すなわち寿命や健康寿命が、どのような原因によって短くなったり長くなったりするのかを特定することが一つの目標です。これまでの大規模なゲノム研究によって、集めた遺伝情報からゲノムと病気の発症との関連について「ポリジェニック・リスク・スコア(PRS)」という数値が導き出され、個人のゲノム情報から将来の病気の発症の予測ができるようになりました。しかし、PRS は生まれつきの遺伝要因しか考慮されていないため、PRS を集団レベルで寿命や健康の改善に結び付ける方法に課題がありました。

今回、岡田教授らの研究グループは、健康の指標かつ治療可能なバイオマーカーの PRS と寿命（死亡年齢）との関連を人種横断的に調べる手法を開発し、世界 70 万人のゲノムデータに適用することで、現在の世界の人々の寿命を縮める最も強い原因が高血圧と肥満であることを特定しました（図 1）。この手法を更に多様な健康マーカーや人種集団に当てはめることで、個人の健康リスクを正確に予測し、どのバイオマーカーをモニターし医学的に介入すれば健康アウトカムの改善が期待できるかを推定することができます。すなわち、ゲノム情報を用いた個別化医療・予防医療の実現が期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「Nature Medicine」に、3月24日に公開されました。

これまでの医学研究

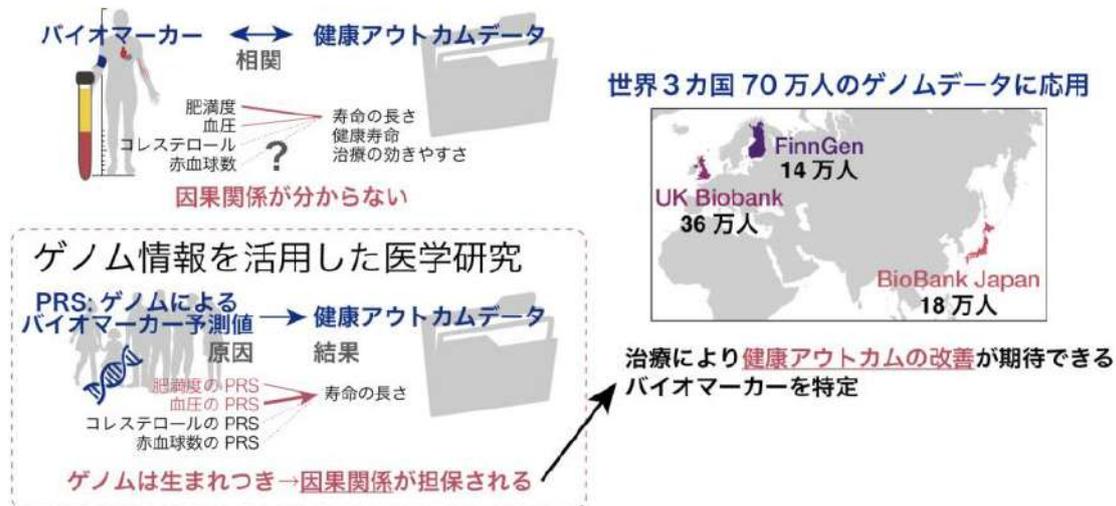


図1 70万人のゲノム情報を利用して寿命の長短の原因となるバイオマーカーを特定

研究の背景

この20年間の大規模なヒトゲノム研究により、ゲノム上の多様性がどのように病気や個人の特徴（形質）に影響を与えているかについて全体像が明らかになりました。一般的な病気や形質に与える遺伝的要因の影響は「ポリジェニック※5」、すなわち個々では非常に小さな一つの遺伝的変異の影響の数十～数千個にわたる組み合わせと足し合わせにより形成されていることが分かりました。

これまで、世界中の研究機関や国家的なバイオバンクの協力により、ヒトの個性を形作る多様な形質に関する数万人～数百万人を対象とした研究が行われ、一つずつの遺伝的変異がヒトの形質に与える効果量が概ね推定できるようになりました。この結果を利用して、個人ごとの遺伝的変異の組み合わせとそれらの効果量を掛け合わせて和をとった「ポリジェニック・リスク・スコア(PRS)」を計算することで、将来の疾患リスクが高い人々を特定できるようになりました。しかし当然、生まれたときに与えられた遺伝的要因は変えることができないため、このスコアを健康アウトカムの改善に役立てる方法論に課題がありました。

一方で、人間の健康は遺伝的リスクだけではなく環境因子や生活習慣の影響も強く受けます。寿命などの健康アウトカムの違いの原因となるリスク因子を見つけることは、医学研究の最大の目的の一つです。これらのリスク因子に医学的な観察・介入を行えば、集団レベルで健康アウトカムを改善させることが期待できるからです。従来リスク因子の特定には、観察研究やランダム化比較試験の手法が用いられてきました。しかし、観察研究からは因果関係の証明ができず、ランダム化比較試験は費用や倫理面の問題から非常に限られた検査

値にしか応用できないという問題点がありました。

今回、岡田教授らのグループは、近年、臨床的有用性が注目されている PRS を、大規模なゲノム情報と臨床情報に適用し、さまざまな健康のリスク因子と寿命との関わりを調べました。

本研究の成果

研究グループは、身長、体重や血液検査値など多数のリスク因子の候補（バイオマーカー）に対して、それぞれの PRS を作成して寿命との関連を調べることで、どのバイオマーカーが現代人の寿命を伸ばしたり縮めたりする原因となっているかを特定する手法を開発しました。これまでの観察研究では、たとえバイオマーカー自体と寿命に相関があっても、バイオマーカーが寿命の長さを規定する原因なのか、それともその他の健康状態が影響してバイオマーカーの値が変化しているのかの因果関係が分かりません。生まれつきのゲノム情報によるバイオマーカーの予測値(原因)である PRS と寿命(結果)との関連を調べることで、因果関係を担保した状態で寿命を規定する因子を見つけることができます (図 1)。

この手法を、日本（バイオバンク・ジャパン・18万人）、イギリス（UK バイオバンク・36万人）、フィンランド（フィンジェン・14万人）の国家的なバイオバンクで保有する遺伝子情報と臨床情報に適用し、世界で初めて、人種横断的に高血圧が現代人の寿命を最も縮めていることを示しました。特に、糖尿病・脳梗塞・脂質異常症を合併した人でその影響は強く、心血管病による死亡と最も強く関連していました。肥満も寿命を最も縮める強い要因でしたが、その影響の強さは欧米人の方が日本人よりも大きいことも分かりました。特に、不安定狭心症を合併した人でその影響は強く、脳血管病による死亡と最も強く関連していました。血圧・肥満に続き、高コレステロール、高身長、低血小板も寿命を縮めるバイオマーカーとして特定されました。

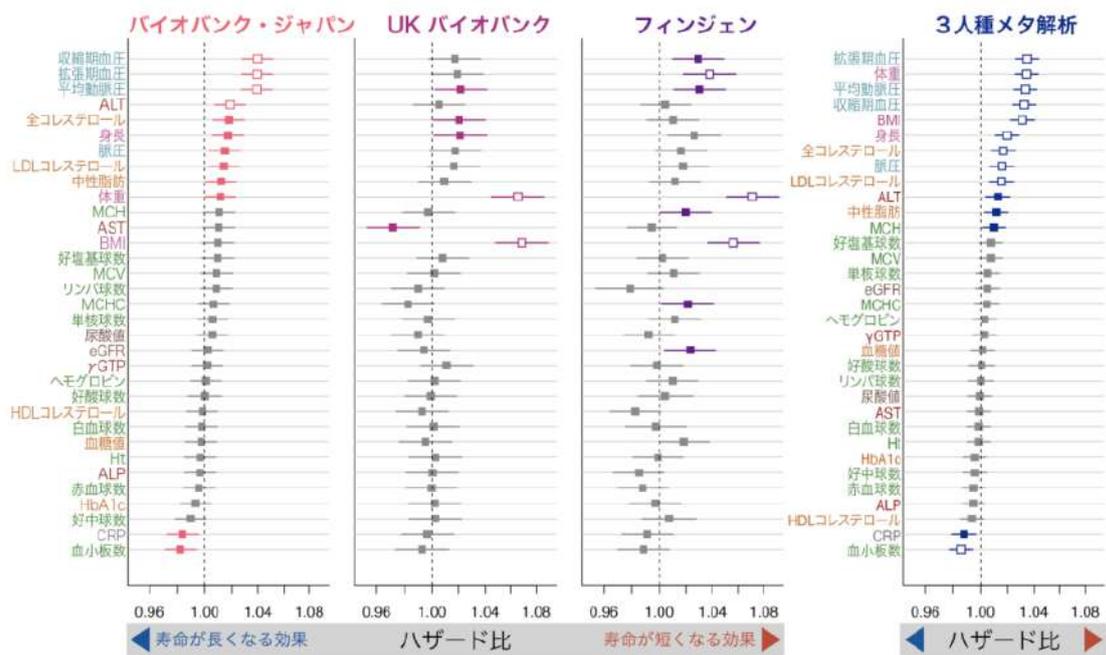


図2 日本、イギリス、フィンランドのバイオバンクで33バイオマーカーのPRSが寿命に与える影響をコックス比例ハザードモデルで解析し、人種横断的メタ解析を行った結果。人種ごとの結果はバイオバンク・ジャパンの効果量を基準に、メタ解析結果はメタ解析結果の効果量を基準に、バイオマーカー値が高いほど寿命が短くなる形質からバイオマーカー値が高いほど寿命が長くなる形質へと順に並べて表示している。

本研究成果が社会に与える影響

本研究では、これまで行われてきた観察研究やランダム化比較試験の課題点を克服し、遺伝情報を用いることで高血圧や肥満が現代人の寿命を縮めていることを初めて示しました。今回関連が同定されたバイオマーカーは寿命を決定する原因となっている可能性が高く、医学的に観察・介入することで集団レベルでの健康アウトカムを改善することが期待されます。現在、全世界で大規模なバイオバンクによるゲノム情報・臨床情報・電子カルテ情報の収集が盛んに行われ、いまだかつて無いほど膨大に蓄積されつつあります。この手法を更に多様なバイオマーカーや電子カルテデータ、人種集団に当てはめることで、個人の健康リスクを正確に予測し、医療が改善できる課題を見つけ介入する、個別化医療・予防医療に貢献することが期待されます。

論文情報

タイトル Trans-biobank analysis with 676,000 individuals elucidates the association of polygenic risk scores of complex traits with human lifespan.

雑誌 *Nature Medicine*

日本語発表原文

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200324_3

文 JST 客観日本編集部