

臨床データのファイリングとその活用に関する研究

分担研究者 林 同文 東京大学大学院医学系研究科・薬剤疫学講座 助手

研究要旨

心筋梗塞、高血圧に代表される循環器疾患の発症およびその予後、治療と関連する臨床的指標および遺伝的多型性を同定することを目的とし、包括的な臨床データベースを構築、それを活用することにより利尿ペプチドが遺伝的影響を受けることなく心不全、および虚血性心疾患の重症度の予知マーカーになること、また ABCA1 遺伝子多型が HDL 濃度を規定し、それを介して動脈硬化発症に関連する可能性があることを示した。これらの臨床的知見は実地臨床に大いに資するものである。

A. 研究目的

本研究は心筋梗塞、高血圧などに代表される循環器疾患の発症およびその予後、治療と関連する要因について遺伝的背景も加味しつつ各種臨床的指標、検査データ、および心血管疾患の病態に関連することが期待される遺伝子多型性を統合的に解析することにより循環器診療において有用な臨床事象、指標および遺伝的背景をあきらかにすることを目的としている。

さらに診療データベースを活用し、迅速に臨床現場にデータを還元することにより患者の個性に合わせた個別化医療の実践が可能になるような汎用性が高くデータ処理能力に優れた診療支援システムの構築を目指す。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院循環器内科に入院する全症例について網羅的な臨床情報のデータベースを構築・データ集積を行った。データ集積を行うデータベースは約 600 項目にわたる膨大な臨床事象を蓄積するもので、かつデータベース内で自動的に統計処理が内蔵されたいわば統計機能付き電子カルテともいえる高品質のデータベースの構築を独自に達成した。

あわせて関連医療機関においても遺伝子検体の収集を行い、対照群あるいは追加の疾患群として遺伝子解析に組み入れ主として case-control study の手法で遺伝子解析を行った。候補遺伝子アプローチによる解析であるが、その解析対象遺伝子としては動脈硬化性疾患および心臓疾患との関連が示唆される因子の約 60 に及ぶ遺伝子に着目して解析した。特にその遺伝子多型は蛋白構造を規定するコーディング領域の遺伝子多型に着目した。関連性が有意な遺伝子多型が認められ

る場合には近傍の遺伝子多型についても探索し疾患感受性ハプロタイプの選出した。

（倫理面への配慮）

本研究の開始にあたり患者サンプルの採取に関するインフォームドコンセントの内容や方法、ならびに本研究にかかる目的や方法などの研究内容は東京大学医学部内に設置されたヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査委員会（「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」に準拠）において審査・承認されそれに基づいて実施した。

C. 研究結果 および D. 考察

2004 年 3 月には約 3000 例におよぶ臨床情報収集が終了、遺伝子検体は約 1400 例に達している。この臨床情報と遺伝子検体を活用し以下の結果を得た。

(1) 脂質代謝において抗動脈硬化作用を有する高比重リポ蛋白コレステロール (HDL コレステロール) に関する遺伝子多型について HDL コレステロールの生成に関わる ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A 1) 遺伝子の Met823Ile 多型が日本人において HDL 濃度を有意に規定する遺伝的要因であることが判明した。この解析にあたっては脂質降下薬投与の有無により患者群を分別する必要があったが、データベース内のデータおよび患者の自動峻別機能により瞬時にその対応が可能であったことを付け加えておく。

(2) 本来心不全で血中濃度が上昇するマーカーとして知られるナトリウム利尿ホルモン (ANP, BNP) が左室収縮能力が正常である狭心症患者群においてその病変枝数と正相関し、狭心症の重症度のマーカーになる可能性があること、その機序として心筋虚血による拡張

障害が背景にあることを見いだした」。さらに糖尿病を合併している患者群において特にその差異は大きく、利尿ペプチドが心疾患の有無の評価のみならず、心収縮能正常例においては心筋虚血の検出に有用な検査指標であることを明らかにした。また ANP, BNP およびそのクリアランスに関わる受容体 NPR-C の遺伝子多型について検討したが、ANP, BNP 濃度はそれらの遺伝子多型との関連性が見いだされず、ANP, BNP は遺伝的素因の影響を受けることのない有用な心疾患予知マーカーであることがあきらかとなった。

E. 結論

循環器疾患患者の包括的臨床情報データベース構築により臨床ペプチドが心不全の予知マーカーとしての意義に加え、虚血性心疾患の重症度を予知する指標になりうることを示された他、遺伝子多型を含めた解析の結果、ABCA1 遺伝子多型が HDL 濃度と相関し、それを介して動脈硬化進展に関与する可能性があることを示した。今後、臨床情報収集と遺伝子情報を含めたデータ解析により実地臨床に応用可能なマーカーを複数選出することができ、最終的にはそれを実地臨床に還元されることが期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

Harada T, Imai Y, Nojiri T, Morita H, Hayashi D, Maemura K, Fukino K, Kawanami D, Nishimura G, Tsushima K, Monzen K, Yamazaki T, Mitsuyama S, Shintani T, Watanabe N, Seto K, Sugiyama T, Nakamura F, Ohno M, Hirata Y, Yamazaki T, Nagai R. A common Ile 823 Met variant of ATP-binding cassette transporter A1 gene (ABCA1) alters high density lipoprotein cholesterol level in Japanese population. *Atherosclerosis*. 2003;169:105-12.

Nojiri T, Morita H, Imai Y, Maemura K, Ohno M, Ogasawara K, Aizawa T, Saito A, Hayashi D, Hirata Y, Sugiyama T, Yamazaki T, Nagai R. Genetic variations of matrix metalloproteinase-1 and -3 promoter regions

and their associations with susceptibility to myocardial infarction in Japanese. *Int J Cardiol* 2003;92:181-186.

Hayashi D, Imai Y, Hiroyuki M, Fujita H, Monzen K, Yamazaki T, Yamazaki T, Nagai R. Development of the pioneering clinical support system utilizing information technology -clinical informatics and genome analysis-. *Jpn Heart J* (in press).

Harada T, Morita H, Imai Y, Hayashi D, Takeda N, Maemura K, Yazaki Y, Nagai R. Deficiency of protein S-mediated familial venous thrombophilia. *Angiology*. 2003;54:377-381.

Monzen K, Zhu W, Kasai H, Hiroi Y, Hosoda T, Akazawa H, Zou Y, Hayashi D, Yamazaki T, Nagai R, Komuro I. Dual effects of the homeobox transcription factor Csx/Nkx2-5 on cardiomyocytes *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 ;298:493-500

Ohyama Y. Funao K. Kawabe E. Hayashi D. Yamazaki T. Iga T. Koide D. Ohe K. Kubota K. Calcium channel blockers and myocardial infarction: a case-control study in a Japanese hospital. *Source Pharmacoevidiol Drug Safety*. 2002;11:487-92

Gu Y. Zou Y. Aikawa R. Hayashi D. Kudoh S. Yamauchi T. Uozumi H. Zhu W. Kadowaki T. Yazaki Y. Komuro I. Growth hormone signalling and apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes. *Mol Cell Biochem* 2001;223:35-46

Monzen K. Hiroi Y. Kudoh S. Akazawa H. Oka T. Takimoto E. Hayashi D. Hosoda T. Kawabata M. Miyazono K. Ishii S. Yazaki Y. Nagai R. Komuro I. Smads, TAK1, and their common target ATF-2 play a critical role in cardiomyocyte differentiation. *J Cell Biol*. 2001;153:687-98

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 特記すべきことなし
2. 実用新案登録 特記すべきことなし
3. その他 特記すべきことなし