

Genome-wide analysis of polymorphism × sodium interaction effect on blood pressure identifies a novel 3'-*BCL11B* gene desert locus

食塩摂取量と相互作用し、血圧に影響を及ぼす遺伝子多型を全ゲノム関連解析により *BCL11B* 遺伝子 3' 末端側の遺伝子砂漠領域に新たに同定

Tsuyoshi Hachiya^{1,*}, Akira Narita^{2,*}, Hideki Ohmomo¹, Yoichi Sutoh¹, Shohei Komaki¹, Koza Tanno^{3,4}, Mamoru Satoh^{1,5}, Kiyomi Sakata^{3,4}, Jiro Hitomi^{6,7}, Motoyuki Nakamura^{6,8}, Kuniaki Ogasawara^{6,9}, Masayuki Yamamoto¹⁰, Makoto Sasaki^{6,11}, Atsushi Hozawa^{2,†} and Atsushi Shimizu^{1,†}
八谷剛史^{1,*}、成田暁^{2,*}、大桃秀樹¹、須藤洋一¹、小巻翔平¹、丹野高三^{3,4}、佐藤衛^{1,5}、坂田清美^{3,4}、人見次郎^{6,7}、中村元行^{6,8}、小笠原邦昭^{6,9}、山本雅之¹⁰、佐々木真理^{6,11}、寶澤篤^{2,†}、清水厚志^{1,†}

- 1 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構 生体情報解析部門
- 2 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 予防医学・疫学部門
- 3 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構 臨床研究・疫学研究部門
- 4 岩手医科大学 医学部 衛生学公衆衛生学講座
- 5 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門
- 6 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構
- 7 岩手医科大学 医学部 解剖学講座 人体発生学分野
- 8 岩手医科大学 医学部 内科学講座 心血管・腎・内分泌内科分野
- 9 岩手医科大学 医学部 脳神経外科学講座
- 10 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム解析部門
- 11 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

*These authors contributed equally to this work

† Corresponding author

【研究のポイント】

岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構生体情報解析部門の清水厚志特命教授を中心とした研究チームは、東北大学東北メディカル・メガバンク機構と共同で、東北メディカル・メガバンク（TMM）計画の参加者約1万人の遺伝子多型情報を基に、食塩摂取量に応じた血圧変動のしやすさ（食塩感受性）に影響を及ぼす新たな遺伝子多型を *BCL11B* 遺伝子の下流側に発見し、国際科学雑誌 *Scientific reports* 2018年9月21日付（オンライン公開）で発表しました（URL: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-32074-1>）。

【概要】

食塩の過剰摂取は高血圧の主要なリスク要因であることから、世界中で減塩の取り組みが盛んに行われています。しかし、食塩摂取量が血圧に及ぼす影響には個人差があり、一律の摂取制限ではなく、個人の体質の違いに応じた食塩摂取量の調整が必要なのではないかと考えられてきました。

そこで、研究チームでは TMM 計画にご参加いただいた方々の中から、遺伝情報の解読が完了した約1万人分の遺伝子多型情報^{*1}、血圧、尿中のナトリウム濃度から推定した1日の食塩摂取量^{*2}を全ゲノム遺伝子多型—環境相互作用解析^{*3}と呼ばれる手法で解析し、食塩摂取量に応じた血圧変動のしやすさ（食塩感受性）に影響を及ぼす遺伝子多型を探索しました。その結果、*BCL11B* 遺伝子の下流側（遺伝子砂漠^{*4}）に位置する一塩基多型（SNP）^{*5}rs8022678 が食塩感受性と関連していることを発見しました。（図1）

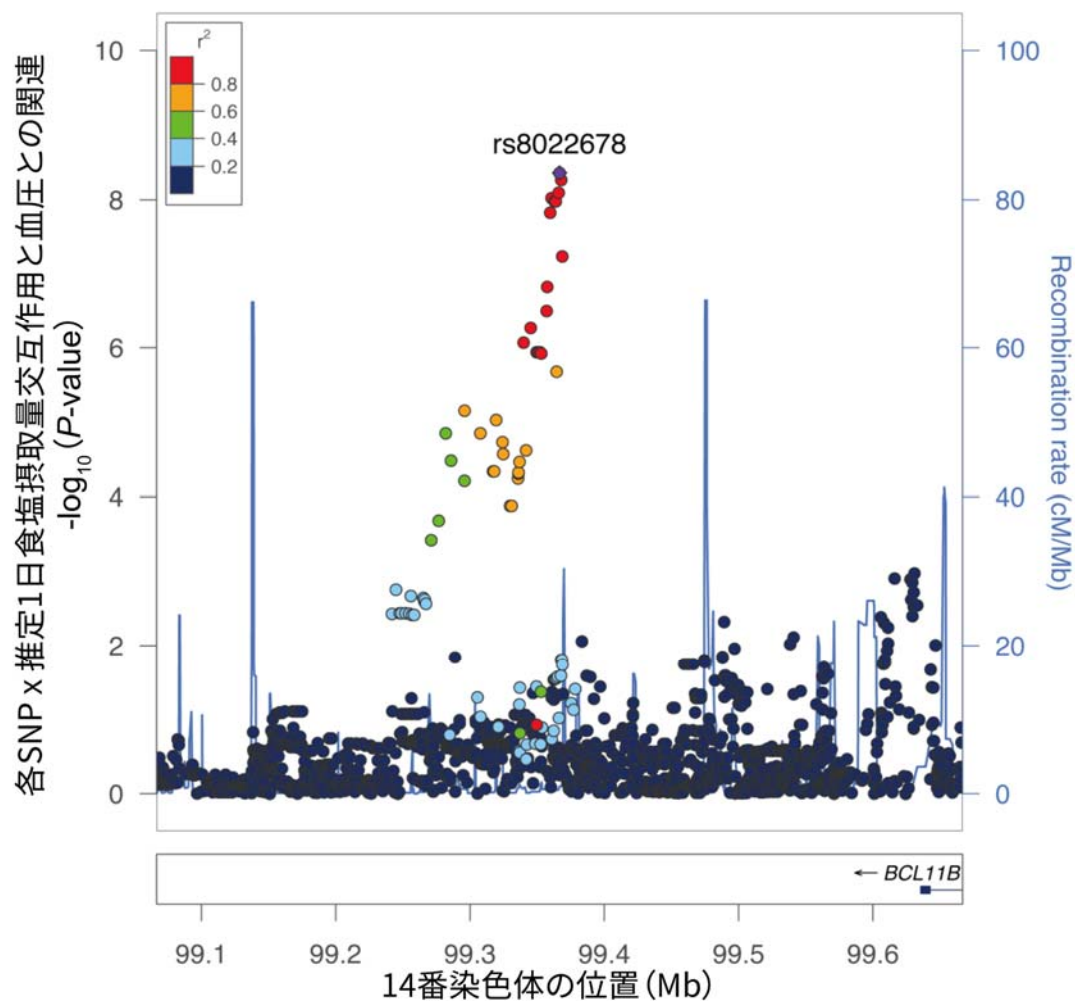


図1 14番染色体における各SNP×推定1日食塩摂取量相互作用と血圧との関連
(縦軸方向に高い位置にあるSNPほど食塩感受性との関連が強い)

遺伝子多型 rs8022678 は A (アデニン) と G (グアニン) の 2 種類の対立遺伝子 (アリル) *6 があります。A アリルの保持者 (AA または AG; TMM 集団中の 53.4%) の集団では、食塩摂取量の多い方と少ない方の収縮期血圧 (最高血圧) の差が平均 5.9 mm Hg であったのに対し、A アリル非保持者 (GG; TMM 集団中の 46.6%) の集団では、食塩摂取量の多い方と少ない方の収縮期血圧に顕著な違いは見られませんでした。この結果は、rs8022678 A アリル保持者は非保持者に比べて、減塩することによる血圧上昇の防止効果が得られやすいことを示唆しています。(図 2)

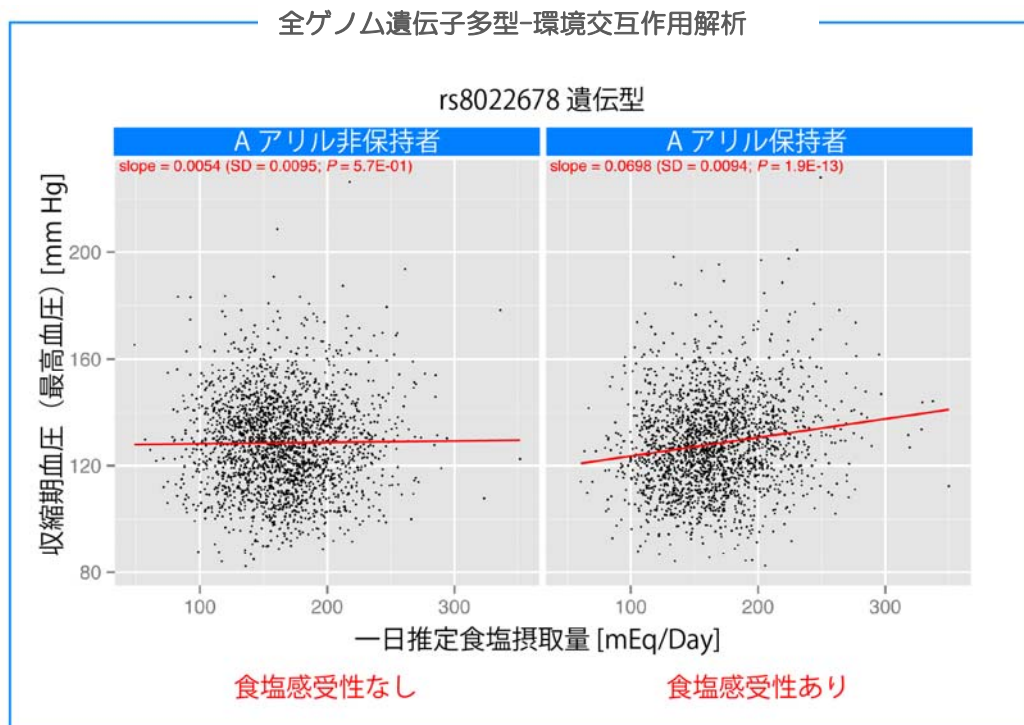


図2 rs8022678 遺伝型と食塩感受性との関連

【まとめと展望】

本研究チームは、日本人約1万人の遺伝子多型情報、血圧や推定食塩摂取量を基に、全ゲノム規模の遺伝子多型-環境相互作用解析を行い、食塩感受性に影響を及ぼす新たな遺伝子多型を発見しました。

この発見は、個人の遺伝的な体質に応じた食事・栄養指導による高血圧予防・治療につながる可能性があり、個別化予防・個別化医療の実現に貢献することが期待されます。

【用語解説】

*1 遺伝子多型情報

ゲノム上の塩基配列の個人ごとの違いを検出して集約した情報。

*2 推定した1日の食塩摂取量

尿中のナトリウムおよびクレアチニンの量を田中式と呼ばれる計算式に当てはめ推定した1日の食塩摂取量。

*3 全ゲノム遺伝子多型-環境相互作用解析

解析に用いる式に環境と遺伝子多型の交互作用を表す項を追加することで、特定の条件下で影響が現れる遺伝子多型を全ゲノム中から探し出す方法。

*4 遺伝子砂漠

ゲノム中で、機能を持つ遺伝子が存在しない領域。

*5 一塩基多型 (SNP)

遺伝子多型のうち、一塩基が変わることによる多型。

*6 対立遺伝子 (アليل)

ヒトは父方と母方からそれぞれ一つずつ遺伝子を受け継ぐため、一種類の遺伝子につき2つずつ遺伝子配列を保持している。このときの個々の遺伝子配列が対立遺伝子に相当。