

**研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	理化学研究所 生命医科学研究センター 循環器ゲノミクス・インフォマティクス研究チーム
<b>氏 名</b>	宮澤 一雄
<b>研究テーマ</b>	次世代シーケンス技術と機械学習を用いた心房細動の精密化医療実現のための研究

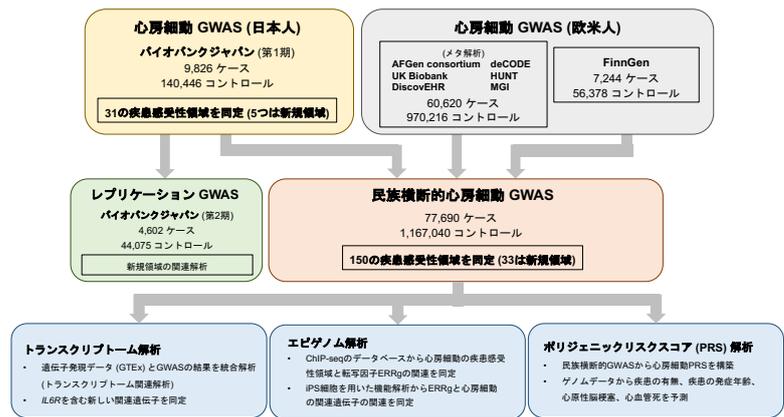
- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
 ( 図表、写真などの貼付を含む )

**研究目的**

心房細動のゲノム解析から疾患発症に関連する多くの遺伝的多型(バリエーション)が報告されているが、それらの病態メカニズムは十分解明されておらず、またゲノム解析の結果は実臨床に反映されていないのが現状である。本研究は、大規模な心房細動のゲノムワイド関連解析 (GWAS) を通じて、疾患の病態に関わる遺伝子や転写因子を同定し、さらにゲノム情報から疾患の層別化に有用なリスクスコアを作成することで臨床応用に向けたエビデンスの構築を目的とする。

**研究手法**

日本人で最大規模となるバイオバンクジャパンのゲノムデータを用いて心房細動 GWAS を行う。さらに欧米人の GWAS 結果とのメタ解析を行うことで(民族横断的 GWAS を実現する。GWAS の結果はトランスクリプトームやエピゲノムのオミックスデータと統合解析することで、疾患発症に関連する遺伝子や転写因子を同定する。最後に、GWAS の結果を用いてポリジェニックリスクスコア (PRS) を算出し、心房細動と関連する様々な病態との関連解析を行う。



**研究成果**

全ゲノムシーケンスデータを用いたインプテーションにより約 1700 万バリエーションデータを用いて日本人の心房細動 GWAS を行い 31 の疾患感受性領域を同定した。さらに民族横断的 GWAS では **35 の新規領域を含む 150 の疾患感受性領域の同定**に成功した。遺伝子発現に関するデータを用いたトランスクリプトームワイド関連解析では炎症反応のシグナル伝達に関与する **IL6R** を含む約 **130 の遺伝子が疾患発症との関連**を認め、ChIP-seq のデータベースを用いた解析では転写因子である**エストロゲン関連受容体γ (ERRg)** が**心房細動の疾患感受性領域と有意に結合**することが示された。ERRg に関しては iPS 細胞を用いた機能解析により心筋細胞における関連遺伝子の発現調整に関与することが確認された。PRS の解析では、民族横断的 GWAS から算出した PRS が疾患予測において高い予測性能を示し、また**心房細動の発症年齢や心房原性脳梗塞と有意な関連を示す**ことも分かった。さらに長期フォローアップデータを用いた生存解析では、**心房細動 PRS が心血管疾患、特に脳梗塞による死亡の予測**においても有用であることが示された。本研究の結果から心房細動の新しい病態メカニズムが明らかとなり、またゲノムデータに基づいたリスク層別化の臨床的有用性が示され、今後の心房細動の精密化医療に繋げる重要なエビデンスとなると考えられる。



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2022年10月	American Scientific of Human Genetics 2022 annual meeting. Oral presentation. <u>Kazuo Miyazawa</u> , Kaoru Ito, Masamichi Ito, Zhaonan Zou, Masayuki Kubota, Seitaro Nomura, Hiroshi Matsunaga, Satoshi Koyama, Hirotaka Ieki, Yoshinao Koike, Masato Akiyama, Ryo Kurosawa, Hiroki Yoshida, Kouichi Ozaki, Yoshihiro Onouchi, Atsushi Takahashi, Koichi Matsuda, Yoshinori Murakami, Hiroyuki Aburatani, Michiaki Kubo, Yukihide Momozawa, Chikashi Terao, Shinya Oki, Hiroshi Akazawa, Yoichiro Kamatani, and Issei Komuro. 「Genome-wide Analysis Reveals Novel Mechanism Underlying Atrial Fibrillation and the Clinical Utility of a Polygenic Predictor for Cardioembolic Risk」
2	2022年9月	第70回日本心臓病学会学術集会 Young Investigator Award (優秀賞). <u>宮澤 一雄</u> , 伊藤 薫, 鄒 兆南, 松永 紘, 小山 智史, 家城 博隆, 尾崎 浩一, 尾内 義広, 沖 真弥, 赤澤 宏, 小室 一成. 「Multi-omics analysis and polygenic risk stratification for pathophysiology and precision medicine in atrial fibrillation」
3	2022年3月	The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Oral presentation. <u>Kazuo Miyazawa</u> , Hiroki Yoshida, Ryo Kurosawa, Hirotaka Ieki, Kaoru Ito, Issei Komuro. 「Genome-wide Analysis Reveals Novel Mechanism Underlying Atrial Fibrillation by Multi-omics Approach and Provides a Polygenic Predictor for Cardioembolic Risk」
4	2021年11月	American Heart Association Scientific Sessions 2021. Council on Genomic and Precision Medicine, Early Career Investigator Award Finalist. <u>Kazuo Miyazawa</u> , Kaoru Ito, Zhaonan Zou, Hiroshi Matsunaga, Satoshi Koyama, Hirotaka Ieki, Kouichi Ozaki, Yoshihiro Onouchi, Shinya Oki, Hiroshi Akazawa, Issei Komuro. 「Genetic Architecture and Precision Medicine of Atrial Fibrillation」
5	2021年3月	The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Oral presentation. <u>Kazuo Miyazawa</u> , Kaoru Ito, Hiroshi Matsunaga, Satoshi Koyama, Hirotaka Ieki, Seitaro Nomura, Hiroshi Akazawa, Issei Komuro. 「Genetic Pathophysiology and Polygenic Risk Score for Atrial Fibrillation」
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		