



代謝物の網羅的解析による疾患機序、遺伝子・環境交互作用の疫学的理解とプレジジョンヘルスへの展開：鶴岡メタボロームコホート研究（TMCS）

研究者所属・職名： 医学部・教授

ふりがな たけばやし とおる

氏名： 武林 亨

主な採択課題：

- [基盤研究\(A\)「メタボロミクスを用いたフレイル・認知機能低下に対する超早期リスク判別指標の開発」\(2018-2022\)](#)
- [基盤研究\(B\)「メタボロームワイドな代謝プロファイリングに基づく生活習慣病予防の地域コホート研究」\(2015-2018\)](#)
- [基盤研究\(B\)「地域住民を対象とした生活習慣病疫学研究におけるメタボローム・プロファイル解析」\(2012-2014\)](#)

分野： 疫学、予防医学

キーワード： メタボロミクス、コホート研究、代謝プロファイリング、エイジング

課題

- **なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）**
プレジジョンヘルス、すなわち予防の精緻化・個別化のためには、環境要因と遺伝子の交互作用（Gene-Environment Interaction）を踏まえて疾患の発生機序を理解し、機序に基づいた予測バイオマーカーを明らかにしていく必要がある。そこで、コホート研究にメタボローム解析・ゲノム解析を適用し、遺伝子多型と代謝プロファイリングに基づくリスク予測モデルの開発を目指して研究を開始した。
- **研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）**
妥当性の高いコホート研究とするための工夫により、3年間のベースライン調査で、参加同意率89%、同意者数11,002名と、地域在住者のコホート研究として高い参加率を得た。これにより、北米、南米、欧州、アジアの47コホート・約14万人が参加するConsortium of Metabolomics Studies (COMETS、メタボローム疫学研究コンソーシアム)でも最大規模のメタボロミクスコホート研究となった。

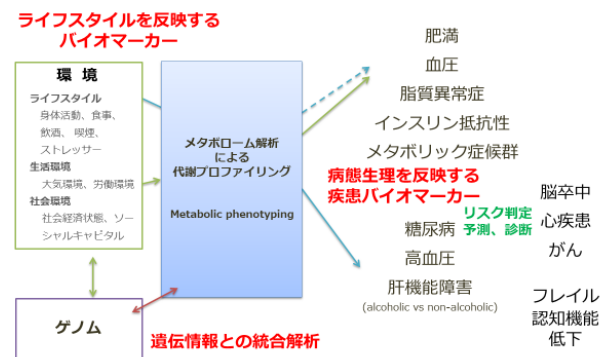


図1 代謝プロファイリングに基づくバイオマーカー探索



代謝物の網羅的解析による疾患機序、遺伝子・環境相互作用の疫学的理解とプレジジョンヘルスへの展開：鶴岡メタボロームコホート研究（TMCS）

研究成果

● 網羅的解析を活用する分子疫学研究基盤としての確立

アミノ酸、核酸等のイオン性低分子化合物を高感度に測定できるCE/MS法（血漿、尿）と、脂肪酸等の中性低分子化合物をターゲットとしたLC/MS/MS法（血漿）について、大量検体に対する試料の迅速な処理、測定の安定性や前処理・保存条件の確立等、測定上の課題に対する精度管理手法を開発し、安定的に1万人規模の検体を迅速に処理しうる前処理-測定-化合物同定の手順を確立、分子疫学研究基盤として整備した。CE/MS法による血漿メタボローム測定の精度管理手法の開発と評価については公表済み（PLoSOne 2018）、尿およびLC /MS/MS法については投稿準備中である。

● 疾患機序の疫学的理解に基づく予防バイオマーカー候補物質の同定

ベースライン調査の検体、データを用いて、飲酒（Environ Health Prev Med 2016）、身体活動（PLoSOne 2016）、閉経女性のメタボリック症候群（Menopause 2016）、脂質異常症（J Clinical Lipidology 2019）等に関する解析を行い、予防バイオマーカー候補物質を明らかにした。身体活動およびメタボリック症候群に関する解析では、共通して、分岐鎖アミノ酸（Branched Chain Amino Acids）と関連していた。

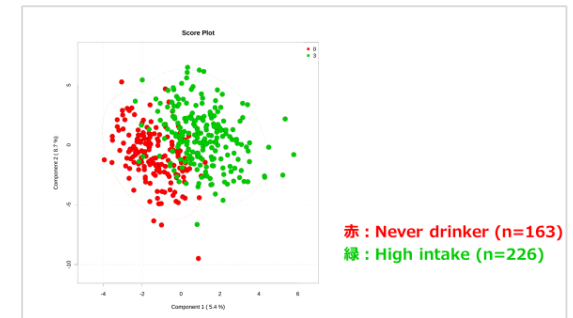


図2 PLS判別分析による高飲酒者と非飲酒者の代謝プロファイリングの比較

今後の展望

● DNAアレイ解析により遺伝子多型の網羅的解析を進め、1万人規模での遺伝子多型と代謝物濃度との関連解析を、日本人の地域在住者集団で検討する。また、コホートの追跡調査として、脳卒中、動脈硬化性心疾患、がんの罹患調査を継続しており、症例数の集積とともに、疾患発症前の血液、尿を用いた関連解析や発症予測モデルの構築を実施する。第2回包括的調査では、フレイル、認知機能評価および女性健康の調査を行っており、ゲノムをベースに、機能変化と代謝変化を捉えるエイジング研究としての展開も図っている。

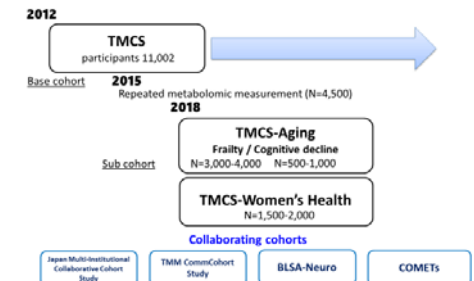


図3 TMCSの今後の展望