

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659400

研究課題名(和文)喫煙行動に影響を及ぼす遺伝素因の解明

研究課題名(英文)Genetic analysis of smoking behavior

研究代表者

檜澤 伸之(HIZAWA, NOBUYUKI)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：00301896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：1369名の健診受診者を対象にGWASを実施した。喫煙習慣の指標として喫煙歴の有無(非喫煙者865名)及び喫煙指数(333名がSmoking Index>200)を用いた。GWASでは有意な関連を認める領域は同定されなかった。これまでに報告された喫煙行動に影響を与える遺伝因子の日本人における影響を検討したところ、HTR2A (serotonin 2A receptor) およびNRXN1 (neurexin 1)において、いずれの指標とも有意な遺伝的関連が認められた。一方、これらの遺伝因子は禁煙治療の成否が判明した56例において禁煙治療の成否との遺伝的な関連は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：We have conducted GWAS for smoking behaviour using 1369 healthy Japanese adults. Smoking behaviour was evaluated by smoking status (current, ex or never) and smoking index. Although we failed to identify significant associations at any chromosomal regions at the GWAS level significance, some of the previously reported genes for smoking behaviour in non-Japanese populations showed some associations with smoking status and/or smoking index. These genes included genes encoding serotonin 2A receptor (HTR2A) and neurexin 1 (NRXN1). In 56 smoking individuals who completed 8 weeks of smoking cessation clinic, none of these genetic factors were related to success or failure of smoking cessation.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：喫煙習慣 禁煙 遺伝因子

1. 研究開始当初の背景

喫煙行動には遺伝的素因が関与していることが明らかになっている。欧米におけるゲノムワイド関連解析研究 (genome-wide association study; GWAS) では、ニコチン受容体やドパミン水酸化酵素などニコチン作用に影響を与える遺伝子多型と喫煙行動との関連が報告されている。しかしこれらの研究は喫煙開始年齢や喫煙本数との関連、あるいは現喫煙者対元・非喫煙者との関連を解析したものである。これらの指標は周囲の喫煙環境や本人の疾病罹患などによって大きく影響を受けることが指摘されている(図1)。一方、禁煙補助薬を用いた禁煙治療は本人の強い意志のもとで行われるため、その成功/失敗には環境因子の影響は比較的小さいと考えられる。本邦では2008年よりニコチン受容体部分作動薬のバレニクリン(商品名:チャンピックス)が禁煙補助薬として使用可能となり、禁煙外来における成功率は上昇した。現在までにバレニクリン投与による禁煙成功者/失敗者を比較したGWASはない。我々はこれまで炎症性肺疾患に関する遺伝子解析研究を行い、多くの論文を発表してきた(Nat Genet. 2011;43:893、PloS Genet. 2011; e1002170等)。本研究は炎症性肺疾患の遺伝子研究の一環として、喫煙行動に関連する遺伝素因を複数の集団とGWASを用いて解明するものである。

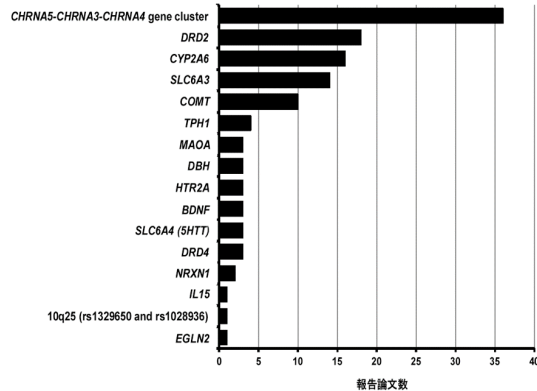
2. 研究の目的

喫煙は悪性腫瘍、心血管障害、種々の呼吸器疾患など様々な疾病の発症リスクを上昇させる。喫煙者のうち約70%はニコチン依存症と診断される。最近の欧米における研究では、ニコチン作用に影響を与える遺伝子の多型が、喫煙習慣と強く関連していることが明らかになっている。しかしながらこれら欧米の研究結果を、遺伝的背景が大きく異なる日本人にそのまま当てはめることはできない。本研究では、禁煙外来を受診した日本人喫煙者を対象とし、ニコチン依存に関連する遺伝素因を解明することを目的とする。これにより喫煙依存に陥りやすい者を検出し、早期の禁煙介入指導により喫煙者を減少させることが可能となる。

3. 研究の方法

欧米におけるゲノムワイド関連解析研究 (genome-wide association study; GWAS) では、ニコチン受容体やドパミン水酸化酵素などニコチン作用に影響を与える遺伝子多型と喫煙行動との関連が報告されている。本研究は日本人においてニコチン依存に強く関連している遺伝子多型を同定するものである。1369名の健診受診者を対象に喫煙歴の有無(非喫煙者865名)及び喫煙指数(333名がSmoking Index>200)を対象にゲノム網羅的な遺伝子解析を実施し、これまで欧米を

中心に報告されてきた喫煙行動に影響を与える複数の遺伝因子の日本人における影響を検討した。具体的には、3回以上の独立した候補遺伝子関連解析、あるいは1回以上のGWASで報告された16の遺伝子(領域)を対象とした(図)。これらの遺伝子はすべて、(1)ニコチンの薬理作用に関係する遺伝子、あるいは(2)ニコチンの薬物動態に関係する遺伝子であった。



喫煙依存の指標として、喫煙状況(現在、過去、非喫煙)および喫煙指数(SI200未満および200以上)を用いた。HTR2A (serotonin 2A receptor) および NRXN1 (neurexin 1)において、いずれの指標とも有意な遺伝的関連が認められた(p=0.05-0.0001)。少なくともこれらの遺伝子群は、人種を越えて喫煙行動に関連していると考えられた。

4. 研究成果

これらの遺伝因子の影響が禁煙治療の効果と関連するかどうかを検討した。チャンピックスまたはニコチンパッチを8週間使用し、禁煙の成否が判明した症例56例(成功27例、失敗29例)について解析を行った。日本人において喫煙行動と関連が再現された遺伝因子は、56名においても喫煙指数や初診時の呼気COとの間に遺伝的な関連を認めた。一方、禁煙治療の成否には明らかな遺伝的影響は認められなかった。喫煙への依存を規定する遺伝因子は、必ずしも禁煙治療の成否とは関連しないことが伺われた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計20件)

1) Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N: Heritability of pulmonary function estimated from genome-wide SNPs in healthy Japanese adults. *Respir Investig*. 2015;53(2):60-7.

2) 清水薫子, 今野 哲, 木村孔一, 荻 喬博, 谷口菜津子, 清水健一, 伊佐田朗, 服部

健史, 檜澤伸之, 谷口正実, 赤澤 晃, 西村正治: 北海道上土幌町における成人喘息, アレルギー性鼻炎有病率の検討 2006年, 2011年の比較. アレルギー. 2014;63(7):928-937

3) 飯島弘晃, 山田英恵, 谷田貝洋平, 金子美子, 内藤隆志, 坂本透, 増子裕典, 広田朝光, 玉利真由美, 今野哲, 西村正治, 檜澤伸之: アレルゲン特異的 IgE 反応性から分類した喘息フェノタイプ Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 遺伝子と喫煙の役割. アレルギー. 2014;63(1):33-44.

4) 檜澤伸之: [気管支喘息: 診断と治療の進歩] 病因と病態 喘息関連遺伝子. 日本内科学会 雑誌. 2013; 102(6):1365-1369

5) Yatagai Y, Sakamoto T, Yamada H, Masuko H, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. Genomewide association study identifies HAS2 as a novel susceptibility gene for adult asthma in a Japanese population. Clin Exp Allergy. 2014; 44(11): 1327-34.

6) Nanatsue K, Ninomiya T, Tsuchiya M, Tahara-Hanaoka S, Shibuya A, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Arinami T, Noguchi E. Influence of MILR1 promoter polymorphism on expression levels and the phenotype of atopy. J Hum Genet. 2014; 59(9):480-3.

7) Taniguchi N, Konno S, Isada A, Hattori T, Kimura H, Shimizu K, Maeda Y, Makita H, Hizawa N, Nishimura M. Association of the CAT-262C>T polymorphism with asthma in smokers and the nonemphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014; 113(1):31-36.

8) Konno S, Hizawa N, Makita H, Shimizu K, Sakamoto T, Kokubu F, Saito T, Endo T, Ninomiya H, Iijima H, Kaneko N, Ito YM, Nishimura M; J-Blossom Study Group. The effects of a Gly16Arg ADRB2 polymorphism on responses to salmeterol or montelukast in Japanese patients with mild persistent asthma. Pharmacogenet Genomics. 2014; 24(5): 246-55.

9) Taniguchi N, Konno S, Hattori T, Isada A, Shimizu K, Shimizu K, Shijubo N, Huang SK, Hizawa N, Nishimura M: The CC16 A38G polymorphism is associated with asymptomatic airway hyper-responsiveness and development of late-onset asthma. Ann

Allergy Asthma Immunol. 2013; 111(5):376-381.

10) Hizawa N: Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacogenomics. 2013;14(10):1215-25.

11) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N: A distinct sensitization pattern associated with asthma and the thymic stromal lymphopoietin (TSLP) genotype. Allergol Int. 2013;62(1): 123-30.

12) Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, Yamada H, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N: Asthma phenotypes in Japanese adults - their associations with the CCL5 and ADRB2 genotypes. Allergol Int. 2013;62(1): 113-21.

13) Ano S, Morishima Y, Ishii Y, Yoh K, Yageta Y, Ohtsuka S, Matsuyama M, Kawaguchi M, Takahashi S, Hizawa N: Transcription factors GATA-3 and ROR t are important for determining the phenotype of allergic airway inflammation in a murine model of asthma. J Immunol. 2013; 190(3): 1056-65

14) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M: Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. Allergy. 2013; 68(1):92-100.

15) Kaneko Y, Yatagai Y, Yamada H, Iijima H, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N: The search for common pathways underlying asthma and COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013; 8:65-78.

16) Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y, Yamada H, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M, Hizawa N: Genome-wide association study for levels of total serum IgE identifies HLA-C in a Japanese population. PLoS One. 2013; 8(12): e80941.

17) Kaneko Y, Yatagai Y, Yamada H, Iijima H, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N: The search for common pathways underlying asthma and COPD. Int J Chron Obstruct

Pulmon Dis. 2013;8:65-78.

18) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M: Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. Allergy 2013; 68(1): 92-100.

19) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N: A Distinct Sensitization Pattern Associated with Asthma and the Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) Genotype. Allergol Int. 2013; 62(1):123-30.

20) Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, Yamada H, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N: Asthma Phenotypes in Japanese Adults - Their Associations with the CCL5 and ADRB2 Genotypes. Allergol Int. 2013; 62(1):113-21.

〔学会発表〕(計 18 件)

1) Yatagai Y, Noguchi E, Tamari M, Hizawa N: Genome-Wide Association Study for Late-Onset Asthma Demonstrates Possible Association with a Gene Related to Diffuse Panbronchiolitis.

International Conference American Thoracic Society 2015 May, Denver

2) Yamada H, Noguchi E, Tamari M, Hizawa N: The Role of Pulmonary Function Genes in the Pathogenesis of Asthma.

International Conference American Thoracic Society 2015 May, Denver

3) 檜澤 伸之: シンポジウム 9 気管支喘息の Phenotype レビュートーク: 喘息の Phenotype クラスター解析の意義
第 64 回日本アレルギー学会学術大会 2015 年 5 月品川

4) Yatagai Y, Noguchi E, Tamari M, Hizawa N: Genome-wide association study for late-onset asthma demonstrates possible association with a gene related to diffuse panbronchiolitis.

Session-Oral 6 Clinical aspects of biomedical asthma (and related diseases) The role of pulmonary function genes in the pathogenesis of asthma 第 64 回日本アレルギー学会学術大会 2015 年 5 月品川

5) Yamada H, Noguchi E, Tamari M, Hizawa

N: English Session-Oral 6 Clinical aspects of biomedical asthma (and related diseases) The role of pulmonary function genes in the pathogenesis of asthma 第 64 回日本アレルギー学会学術大会 2015 年 5 月品川

6) 檜澤伸之: 難治性喘息のフェノタイプ/エンドタイプ ゲノム情報からのアプローチ
第 55 回日本呼吸器学会学術講演会 2015 年 4 月, 東京

7) 山田英恵, 檜澤伸之, 野口恵美子, 玉利真由美, 他: 呼吸機能関連遺伝子による喘息病態の検討. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会 2015 年 4 月, 東京

8) 檜澤伸之: 喘息のエンドタイプにもとづく治療の可能性 シンポジウム 中高音発症喘息のフェノタイプ, エンドタイプ. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014: 京都

9) 檜澤伸之: エビデンスからの SMART 療法
イブニングシンポジウム 4 今後の喘息・COPD 治療 ~ ICS/LABA の有用性 ~ : 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2014: 京都

10) 檜澤伸之: 気道炎症をターゲットとした喘息の治療戦略: 教育セミナー14: 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2013: 横浜

11) Yatagai Y, Noguchi E, Tamari M, Hizawa N: Genome-Wide Association Study Identifies Hyaluronan Synthase 2 (HAS2) As A Susceptibility Gene For Adult Asthma In A Japanese Population. ATS 2014 International Conference San Diego, USA

12) Yamada H, Noguchi E, Tamari M, Hizawa N: The Role Of Lung Function Genes In The Development Of Asthma. ATS 2014 International Conference San Diego, USA

13) 檜澤伸之: 成人喘息のフェノタイプ: クラスター解析と遺伝因子: 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 8, 2013: 横浜

14) 檜澤伸之: Phenotype に基づく喘息診療: 第 53 回日本呼吸器学会総会イブニングシンポジウム 1 気管支喘息・COPD 治療へのアプローチ ~ ICS/LABA 配合剤の可能性, 2013: 東京

15) Hizawa N: Asthma phenotypes in Japanese adults and their associations with the CCL5 and ADRB2 genotypes: The 53rd

Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society 2013 International Symposium "Phenotype to genotype of asthma and COPD"

(3)連携研究者 なし

16) Yatagai Y, Noguchi E, Tamari M, Hizawa N: Genome-Wide Association Study Of Serum Total IgE Levels In The Japanese Population Identifies A Novel Responsible Locus In HLA Class I Region. ATS 2013 International Conference, Denver, USA

17) Yamada H, Noguchi E, Tamari M, Hizawa N: A Genomewide Association Study In Healthy Japanese Adults Replicated The Previously Reported Susceptibility Genes To Airflow Limitation. ATS 2013 International Conference, Denver, USA

18) 檜澤伸之: 喘息難治化における遺伝因子の役割, 第23回国際喘息学会日本・北アジア部会シンポジウム4喘息難治化因子とその対策, 2013: 東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

檜澤 伸之 (Hizawa Nobuyuki)
筑波大学 医学医療系 教授

研究者番号: 00301896

(2)研究分担者 なし