

# 遺伝子リスクスコアによる心血管疾患個別化医療実践

金沢大学附属病院 循環器内科

多田 隼人

## I. 緒言

冠動脈疾患は遺伝しうる疾患であり、その発症予測やリスク層別化にヒトゲノム情報が有用であろうという発想自体は極めて自然である。一方で、いわゆる次世代シーケンサーの登場による網羅的遺伝子解析技術の進歩により、希少変異のみならず、高頻度遺伝子多型などを網羅的に比較的短期間に解析可能となった。このような希少変異、高頻度遺伝子多型 (SNP) の情報は冠動脈疾患の発症メカニズムを考慮するうえで重要であるとともに、個人の遺伝子型を調べることで冠動脈疾患発症予測に繋がるのではないかといった個別化医療への応用が期待されるに至っている。このような背景の元、申請者らは、世界に先駆けて欧米人においてこれまでにゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS) により心血管疾患との関連が示唆されているそれぞれ異なる遺伝子座の SNP の情報を組み合わせることによる遺伝子リスクスコア

(Polygenic Risk Score : PRS) の有用性を報告してきた。このような遺伝子リスクスコア (Polygenic Risk Score : PRS) は、高血圧や糖尿病、喫煙などの後天的危険因子の発症する前から測定可能であり、かつ定量的に評価できることから、冠動脈疾患における個別化医療の実践に極めて有用である可能性が高い。今回申請する研究では、金沢大学が有する本邦における前向きコホート (総数約 2,000 例) に対して日本人ゲノム解析ツール「ジャポニカアレイ®」を用いてジェノタイピングを行い、全ゲノム構造を疑似的に再構成 (インピュテーション) し、Sekar Kathiresan 博士の協力を仰ぎ SNP アレイ全体 (>600 万 SNP) の情報を加味した遺伝子リスクスコア (Polygenic Risk Score : PRS) を算出し、日本人で初となる冠動脈疾患遺伝子リスクスコア (Polygenic Risk Score : PRS) を算出するとともにその予測能を評価することとした。

## II. 対象・方法

金沢大学における、家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH) レジストリー及び金沢大学志賀町ゲノムコホート (Shikamachi Health Improvement Practice (SHIP)) より 1,287 名に対して日本人ゲノム解析ツール「ジャポニカアレイ®」約 67.5 万箇所の SNP をジェノタイピングしたうえで、HapMap プロジェクト日本人リファレンスゲノム配列を参照し、全ゲノム構造を疑似的に再構成 (インピュテーション) を行った。64 名で血清脂質値の欠損があったため、結果として 1,223 名を解析対象とした。現時点では冠動脈疾患の新規発症症例数が想定よりも少数であり解析不可能であったため、冠動脈疾患に寄与する最大かつ確実なサロゲートとして LDL-C に注目し、LDL-C 遺伝子スコア (polygenic risk score for LDL-C [PRS<sub>LDL-c</sub>]) を各個人において算出し、FH 病原性変異有りの群 (monogenic FH 177 例)、臨床的には FH だが FH 病原性変異無しの群 (mutation-negative clinically diagnosed FH [CDFH] 199 例)、志賀町ゲノムコホート群 (Control 847 例) として各群の PRS<sub>LDL-c</sub> の分布、さらには冠動脈疾患の有病率について比較検討した。

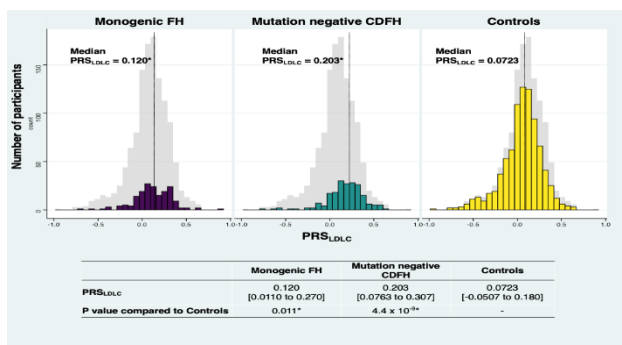
### III. 結果

表 1. 患者背景

	Monogenic FH	Mutation negative CDFH	Controls
N	177	199	847
Age, years, mean ± SD	40.5 ± 18	50.7 ± 18	62.5 ± 11
Male sex, n (%)	76 (43)	80 (40)	390 (46)
Hypertension, n (%)	34 (19)	55 (28)	311 (37)
Diabetes mellitus, n (%)	9 (5)	20 (10)	75 (9)
Current smoking, n (%)	38 (21)	54 (27)	149 (18)
Use of lipid-lowering agents, n (%)	21 (12)	25(13)	98 (12)
Xanthomas, n (%)	75 (42)	55 (27)	N/A
Family history of FH and/or premature CAD, n (%)	128 (72)	79 (40)	N/A
Presence of CAD, n (%)	49 (28)	46 (23)	37 (4)
Total cholesterol, mg/dL, median [IQR]	310 [281–352]	294 [266–325]	212 [190–234]
Triglyceride, mg/dL, median [IQR]	103 [70–150]	127 [86–191]	102 [74–144]
HDL cholesterol, mg/dL, median [IQR]	53 [45–63]	54 [45–65]	62 [52–75]
LDL cholesterol, mg/dL, median [IQR]	227 [206–273]	204 [183–236]	124 [102–144]
Adjusted LDL cholesterol, mg/dL, median [IQR]	234 [210–276]	210 [189–240]	127 [108–150]

Abbreviations: CAD, coronary artery disease; CDFH, clinically-diagnosed familial hypercholesterolemia; FH, familial hypercholesterolemia; HDL, high-density lipoprotein; IQR, interquartile range; LDL, low-density lipoprotein; N/A, not applicable; SD standard deviation.

表 1 は患者背景を示す。FH 症例は若く、志賀町コホート集団は高齢であった。しかし一方で冠動脈疾患有病率は FH 症例で高く、志賀町コホート集団では低い結果であった。

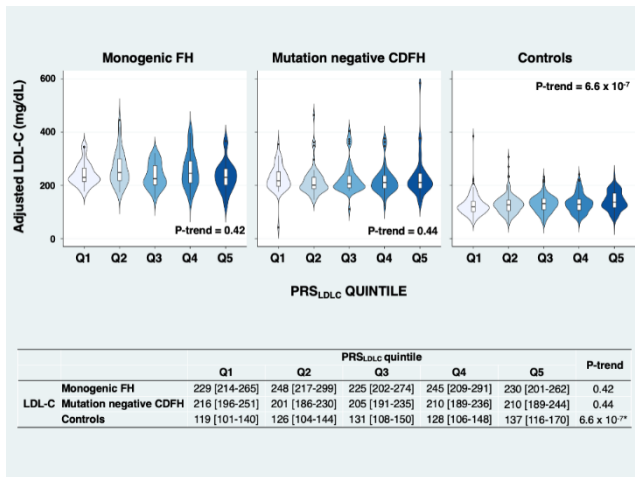


P values adjusted by age and sex. \*: P value < 0.05.

Abbreviations: CDFH, clinically-diagnosed familial hypercholesterolemia; FH, familial hypercholesterolemia; IQR, interquartile range; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; PRS, polygenic risk score.

図 1. 各群における PRSLDL-C 分布

図 1 は各群の PRSLDL-C を示す。全ての群において正規分布を示した。さらには mutation-negative CDFH 群においては際立って高値であった。

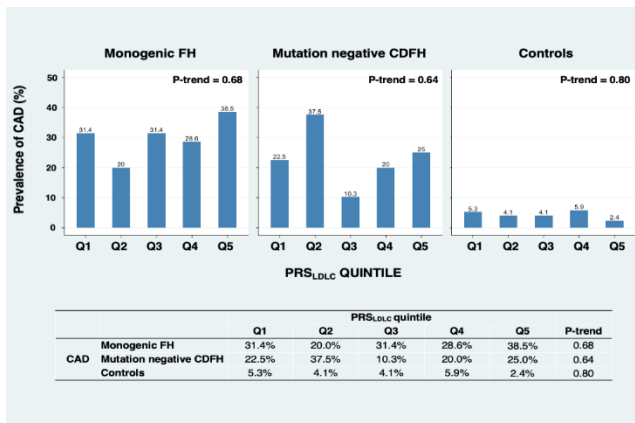


P-trend calculated using PRSLDL-C continuous values by linear regression adjusted by age and sex. \*: P value < 0.05.

Abbreviations: Refer to Figure 1.

図 2. PRSLDL-C と LDL-C との関連

図 2 は各群における PRSLDL-C と LDL-C との関連を示す。志賀町コホート集団 (Control) では PRSLDL-C と LDL-C とに有意な関連を認めたが、Monogenic-FH 群および Mutation-negative CDFH 群では関連を認めなかった。



P trend calculated using PRSLDL-C continuous values by logistic regression adjusted by age and sex.

Abbreviations: Refer to Figure 1. CAD, coronary artery disease.

図 3. PRSLDL-C 別の冠動脈疾患有病率

図 3 は各群の PRSLDL-C 別の冠動脈疾患有病率を示す。各群ともに PRSLDL-C と冠動脈疾患有病率には有意な関連は認められなかった。

#### IV. 考察

本研究では金沢大学 FH コホート及び金沢大学志賀町コホートを用いて、冠動脈疾患の最重要なサロゲートマーカーである LDL-C における多因子リスクスコア (PRSLDL-C) を算出し、FH 病原性変異との関連を含めたインパクトを検証した。FH としての希少有害変異が陰性であった群において PRSLDL-C が極端に高値であり、このような集団の一部には多因子 FH が存在するものと思われる。多因子 FH を見極める現状での有用なパラ

メーターは存在せずこのような網羅的遺伝子解析が必要であることも示唆された。我々はその他の希少有害変異の存在においてもこのような FH 症候群を引き起こす可能性を示す結果を得ており（文献 1, 2）、今後希少有害変異の解析も同時に行う必要がある。現状でのサンプル数では冠動脈疾患の有病率との関連は見いだせなかったが、今後サンプル数を増やし検討を追加し、冠動脈疾患との関連を検討する。

## V. 結論

高頻度遺伝子多型の重積に伴う多因子 FH の存在が示唆された。このような病態による冠動脈疾患への影響の検討が必要である。

## VI. 研究協力者

野村章洋・金沢大学附属病院先端医療開発センター・特任准教授

細道一善・金沢大学医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学・准教授