



日本人におけるレアバリエントの心筋梗塞発症への関与を解明 ～コレステロール値・発症年齢に大きく寄与する遺伝子変化～

1. 発表者：

森田 啓行（東京大学大学院医学系研究科／東京大学医学部附属病院 循環器内科 講師）
小室 一成（東京大学大学院医学系研究科／東京大学医学部附属病院 循環器内科 教授）
田島 知幸（研究当時：東京大学大学院医学系研究科 医学博士課程
／理化学研究所 生命医科学研究センター 研修生、(研究当時)
伊藤 薫（理化学研究所 生命医科学研究センター循環器疾患研究チーム チームリーダー）
桃沢 幸秀（理化学研究所 生命医科学研究センター基盤技術開発研究チーム チームリーダー）

2. 発表のポイント：

- ◆日本人における「レアバリエント」の心筋梗塞発症への関与を解明しました。
- ◆今回発見した「レアバリエント」はこれまでに多数報告された SNP（一塩基多型）とは異なり、頻度は低いが単独でコレステロール値・発症年齢に大きな影響を及ぼす遺伝子変化です。
- ◆ゲノム解析結果を礎に予防医療を選択する「ゲノムガイド精密医療（Genome-guided precision medicine）」開発への道を拓く成果です。

3. 発表概要：

東京大学大学院医学系研究科 循環器内科の森田啓行講師と小室一成教授、東京大学大学院医学系研究科 医学博士課程／理化学研究所生命医科学研究センター 研修生(研究当時)の田島知幸、理化学研究所生命医科学研究センター 循環器疾患研究チームの伊藤薫チームリーダーと基盤技術開発研究チームの桃沢幸秀チームリーダーは、大規模ヒトゲノム研究を行い、日本人における心筋梗塞発症と強く関係する遺伝子変化を明らかにしました。心筋梗塞と関係する SNP（一塩基多型、注1）に関してはこれまでも多くの報告がありますが、それらが単独で臨床所見に与える影響は小さく臨床的有用性は未だ明らかになっていません。今回発見された遺伝要因は、SNP よりも頻度は低いもののインパクトはより大きな遺伝子変化「レアバリエント（注2）」（一般人口の5%未満に分布）です。2つの脂質関連遺伝子 *LDLR* および *PCSK9* に起こるこの遺伝子変化は単独で血液中の LDL コレステロール値を規定し、心筋梗塞発症リスク、さらには心筋梗塞発症年齢にも影響を及ぼします。脂質異常症と関連する *LDLR* および *PCSK9* のレアバリエントを有する個人を血中脂質上昇前の早期に割り出すことにより、特にその個人を対象に積極的脂質降下療法を開始し将来の心筋梗塞発症を抑えることが可能となります。今回の知見は、近未来のゲノムガイド精密医療開発に大いに貢献すると考えられます。

本研究成果は、日本時間 5 月 25 日に *Scientific Reports* にて発表されます。なお本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）オーダーメイド医療の実現プログラム「疾患関連遺伝子等の探索を効率化するための遺伝子多型情報の高度化」（研究代表者：久保 充明 理化学研究所統合生命医科学研究センター・副センター長）等の支援を受けて行われました。

4. 発表内容：

心筋梗塞発症のリスク因子として喫煙、肥満、高コレステロール血症、糖尿病、高血圧などが知られていますが、それら「生活習慣」や「環境リスク」以外に SNP（一塩基多型）など遺伝要因が複数組み合わせられて発症しやすさが規定されていることも分かってきました。このような心

筋梗塞に関連する SNP は最近 10 年間で約 160 個、同定されています。確かにこれらの SNP は心筋梗塞発症と有意に相関しますが、各 SNP の単独の効果は軽微で、発症しやすさの予測を目的とした、生活習慣や環境リスクと遺伝リスクを組み合わせたアルゴリズムが確立されていない現在、はたして SNP 情報だけで発症予測が可能なのかどうか、すなわち SNP 情報は臨床的に有用であるか否かを結論できない状況にあります。

そのような状況下にあつて、SNP と比較して頻度は低いものの単独の効果はより大きな遺伝子変化「レアバリエント」は臨床応用に適した遺伝子変化として大いに期待されています。欧米では心筋梗塞発症と相関するレアバリエントを探索する大規模ヒトゲノム研究が始まり既に成果が出始めています。欧米と日本では人種の違いから遺伝子変化の分布が大きく異なるため、欧米でのヒトゲノム解析の結果を日本の診療現場にそのままあてはめることはできません。日本独自のヒトゲノム解析が必要とされる所以です。

そこで今回、日本人心筋梗塞患者約 1 万例のゲノムを用いて心筋梗塞発症と相関するレアバリエント探索を行いました。具体的には、これまでの国内外の冠動脈疾患相関 SNP 解析（ゲノムワイド相関解析）結果をふまえて候補遺伝子を 36 遺伝子に絞り込みました。心筋梗塞群 9,956 例および健常対照群 8,373 例を対象に、multiplex PCR 法を用いて 36 遺伝子のエクソン領域を標的にゲノム DNA を増幅後、次世代シーケンサーを用いて高速シーケンスを行いました。

その結果、single variant test (variant を個別に比較する手法) で脂質関連遺伝子 *PCSK9* に起こる遺伝子変化 *PCSK9* E32K variant (rs55505604) が心筋梗塞発症と相関する（心筋梗塞群 1.5% vs 健常対照群 0.9%、オッズ比 1.7、 $p = 3.5 \times 10^{-7}$ ）ことが示されました。この *PCSK9* E32K variant は家族性高コレステロール血症の原因変異として既に報告されている遺伝子変化です。また、gene-based test (variant を遺伝子ごとに比較する手法) では脂質関連遺伝子である *LDLR* 遺伝子の damaging variants (機能を低下させる遺伝子変化) 集積 (CAST 法：心筋梗塞群合計 0.9% vs 健常対照群合計 0.2%、オッズ比 4.4、 $p = 7.2 \times 10^{-10}$)、および *PCSK9* 遺伝子の機能獲得型レアバリエント集積 (CAST 法：心筋梗塞群合計 5.6% vs 健常対照群合計 4.5%、オッズ比 1.3、 $p = 1.0 \times 10^{-4}$) が心筋梗塞発症と有意に相関することが分かりました。一方、*PCSK9* 遺伝子の機能喪失型レアバリエント集積 (CAST 法：心筋梗塞群合計 1.6% vs 健常対照群合計 2.4%、オッズ比 0.7、 $p = 1.1 \times 10^{-4}$) が心筋梗塞発症に対して抑制的に作用することも明らかにされました (図 1)。これら *LDLR*、*PCSK9* はいずれも脂質関連遺伝子であり、*LDLR* 遺伝子に同定された variant の約 40%、*PCSK9* 遺伝子に同定された variant の約 20% はこれまで国内外の家族性高コレステロール血症患者に報告された遺伝子変化と一致しました。

遺伝子解析後に、それぞれのレアバリエント群 (non-carrier、non-synonymous、damaging、disruptive (null)) の血中 LDL コレステロール値および心筋梗塞発症年齢を評価し、相互比較を行いました。*LDLR* 遺伝子に関しては non-carrier、non-synonymous、damaging、disruptive (null) と、variant のインパクトが大きくなるにつれて LDL コレステロール値が上昇、心筋梗塞発症も若年化する、という結果が得られました。また、*PCSK9* 遺伝子に関しては、機能獲得型レアバリエント群では LDL コレステロール値が上昇、心筋梗塞発症も若年化する一方で、機能喪失型レアバリエント群では LDL コレステロール値が低下するという双極性の変化が観察されました。今回同定されたレアバリエントは血中 LDL コレステロール値変化と相関し、心筋梗塞発症リスク、さらには発症年齢に影響を及ぼすと考えられます。

このように日本人心筋梗塞患者約 1 万例のゲノムを用いて心筋梗塞発症と相関するレアバリエント探索を行った結果、脂質関連遺伝子 *LDLR*、*PCSK9* のレアバリエント集積が心筋梗塞発症と強く相関していることを見出しました。欧米の検討でも *LDLR* のレアバリエント集積が心筋梗塞発症と強く相関していることは報告されています。人種を越えて脂質異常症をきたす遺伝要因が心筋梗塞発症とも相関するという事実から判断すると、家族性高コレステロール血症という「遺伝性」病態にみられるのと同様、「脂質異常症 → 心筋梗塞」という臨床的パスウェイは、一般の集団でも遺伝的に規定されて普遍的に成立していると言えます。また、LDL コレステロール降下療法が心筋梗塞予防の最重要戦略であることも示唆しています。家族性高コレステロール血症

の家族歴の有無にかかわらず、若年期のうちに *LDLR*、*PCSK9* 遺伝子をシーケンス解析し、レアバリエントを保有する個人では LDL コレステロール値を継続的に評価し、早期から徹底した降下療法を開始することにより将来の心筋梗塞発症を予防することが可能になると考えられます。今回の研究により、ゲノム解析結果を礎に予防医療を選択する「ゲノムガイド精密医療」開発への道を拓く成果が得られました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Scientific Reports*

論文タイトル：Blood lipid-related low-frequency variants in *LDLR* and *PCSK9* are associated with onset age and risk of myocardial infarction in Japanese.

著者：Tomoyuki Tajima, Hiroyuki Morita*, Kaoru Ito*, Tsutomu Yamazaki, Michiaki Kubo, Issei Komuro, Yukihide Momozawa*

DOI 番号：10.1038/s41598-018-26453-x

アブストラクト URL：www.nature.com/articles/s41598-018-26453-x

6. 問い合わせ先：

<広報お問合せ先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

TEL：03-5800-9188（直通） E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

TEL：048-467-9272 FAX：048-462-4715

E-mail：ex-press@riken.jp

<AMED 事業に関するお問い合わせ先>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）

基盤研究事業部 バイオバンク課

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

TEL：03-6870-2228 FAX：03-6870-2244

E-mail：order-made@amed.go.jp

7. 用語解説：

（注1）一塩基多型：SNP（Single Nucleotide Polymorphism）

一般人口の約5%以上に存在する高頻度の遺伝子変化（common variant）。単独での効果は弱い、複数が組み合わさって疾患の発症素因が形成されていると考えられる。

（注2）レアバリエント（rare variant）

一般人口の約5%未満にしか存在しない遺伝子変化。疾患発症に影響を与えている遺伝子変化として注目されている。

8. 添付資料：

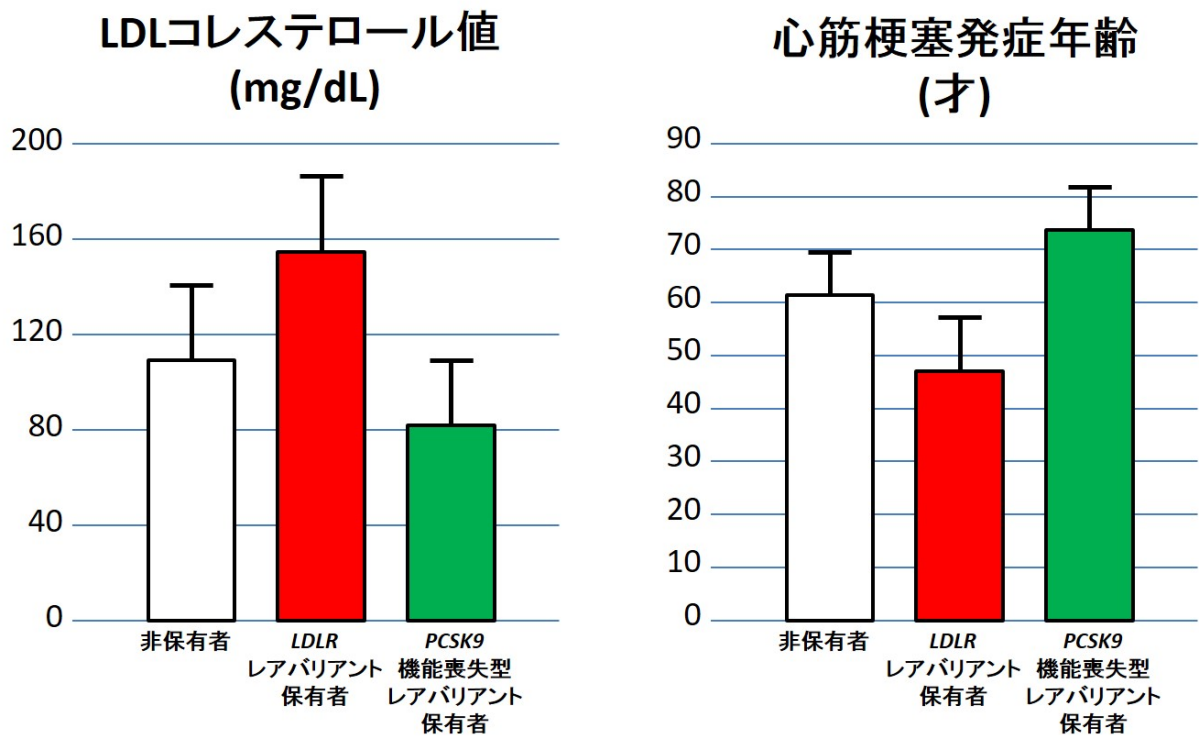


図1 各レアバリエントの非保有者・保有者の平均値および標準偏差を示す。*LDLR* レアバリエント保有者では LDL コレステロールが上昇、心筋梗塞は若年発症する。一方、*PCSK9* 機能喪失型レアバリエント保有者では LDL コレステロールが低下、心筋梗塞発症は遅くなる。