

論文の内容の要旨

論文題目 稀少遺伝子変異の集積が心筋梗塞発症に与える影響に関する研究

田島知幸

心筋梗塞のような **common disease** の発症においても遺伝の要素が存在することは広く知られているが、メンデル遺伝病とは異なり、どのような遺伝子がどのように関与しているのか未解明の部分が多い。ゲノムワイド関連解析(GWAS)の手法により疾病と関連しているゲノム上の領域が多く特定されたが、病因や発症のメカニズムに迫るために、原因となる変異や遺伝子をピンポイントで指摘することのできる全ゲノム、全エクソーム解析が注目されている。一方でこれらの解析を数万サンプル単位の規模で実施するのはいまだに経済的、時間的コストが莫大であり簡単に実施できるものではない。

本研究は GWAS で特定されたゲノム領域のうち、19 の心筋梗塞関連領域に含まれる 36 の遺伝子を対象とし、9,956 人の患者群、8,376 人の対照群に対して次世代シーケンサー (Illumina HiSeq2500) を用いた PCR ベースのターゲット・リシーケンスを世界で初めて行い、心筋梗塞発症にダイレクトに関係している遺伝子を特定し、疾病の理解や新たな治療ターゲットを発見することを目指して行った。

次世代シーケンサーからのデータを独自の解析パイプラインを用いて解析し、特定され

た変異を単変異ごと、また遺伝子単位で変異をまとめたグループごとに疾患との関連解析を行った。

結果、*LDLR*, *PCSK9* の 2 遺伝子への稀少遺伝子変異の集積が心筋梗塞と有意に関連していることを確認した。*LDLR* については、タンパク機能に悪影響を与えると予測された稀少変異をもつ群では心筋梗塞発症リスクが高く (OR = 4.4, $P = 7.2 \times 10^{-10}$) ,

さらに disruptive 変異のみに絞るとさらに高い発症リスクが観察された (OR = 15, $P = 5.8 \times 10^{-7}$)。

PCSK9 については機能亢進変異が心筋梗塞のリスクとなり、機能欠失変異は心筋梗塞から保護的に働くことが知られている。機能欠失と機能亢進の 2 つの効果の大きな変異により SKAT テストを用いて *PCSK9* と心筋梗塞との強い相関が示された ($P = 2.3 \times 10^{-7}$)。

これらの変異のキャリアの LDL コレステロール値や心筋梗塞発症年齢を調べたところ、*LDLR* の disruptive 変異のキャリアは有意に高い LDL コレステロール値と若い発症年齢を示し、一方 *PCSK9* の disruptive 変異のキャリアは有意に低い LDL コレステロール値と遅い発症年齢を示した。これらの遺伝子と心筋梗塞の関連は脂質異常症の有無で補正すると統計学的有意性になるため、これらの遺伝的リスクは LDL コレステロールを介してもたらされ、脂質異常症の治療によって補正可能なものと考えられた。

LDLR への稀少変異の集積と心筋梗塞の関連に関しては 2015 年 2 月に

CARDIOGAMplusC4D コンソーシアムが西欧人の全エクソーム解析の結果として報告し

た内容とよく一致しており、*LDLR*が心筋梗塞に及ぼす人種によらない効果が示唆された。

一方で彼らが *LDLR* 上に特定した変異と本研究で特定された変異は 20%程度しか一致しておらず、個々の変異は人種が異なると大きく異なるという *common disease* における遺伝リスクの構造に関する新しい知見が得られた。

一方で *PCSK9* については一般の心筋梗塞集団を対象とした稀少変異の研究では初の報告となる。この遺伝子の心筋梗塞への影響は日本人に特異的な E32K 変異が比較的頻度が高く（対照群で 0.9%）また影響が大きい（OR = 1.7）ためにもたらされている部分が多い。このように *PCSK9* においては特定の低頻度な機能欠失変異の有無が大きく遺伝リスクに作用しており、*LDLR* とは違った遺伝リスクの構造を呈していた。

まとめると本研究では心筋梗塞に対して世界初となる十分な規模のサンプルを使用したターゲット・リシーケンスを行い、*LDLR*, *PCSK9* の 2 遺伝子の稀少遺伝子変異が心筋梗塞発症に影響を与えることを示した。これらを通して複雑な *common disease* の遺伝リスクの構造に関する新たな知見を加え、脂質異常症の治療がこれらの遺伝リスクを低減しうることを遺伝子の観点から示すことができた。