

## 心血管病に関する責任遺伝子座の精密マッピングと病態解析研究

加藤規弘

国立国際医療研究センター研究所 遺伝子診断治療開発研究部

### 【研究の背景】

心血管病とその危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症など)に関して GWAS(ゲノムワイド関連解析)により、数多くの“染色体領域”に責任遺伝子候補が見いだされてきた。特定の染色体領域の遺伝子多型・ハプロタイプ情報が公共データベースに整理され、それを活用することで、GWAS で同定された責任遺伝子座において、ある程度の位置的絞り込みは可能となった。しかし、連鎖不平衡(LD)ブロックと呼ばれる、“一塊”となって世代間で受け継がれる染色体断片は、このデータのみでは十分に細分化できないことが判明している。

### 【目的】

同一染色体領域であっても、欧米(系白)人、東アジア人、南アジア人、黒人の間で LD ブロックの構造・大きさが異なることに申請者は注目し、推定存在範囲を狭小化するための新たなアプローチとして人種間比較マッピング〔trans-ethnic fine mapping〕法を開発した<sup>1</sup>。GWAS で見いだされた染色体領域には、従来全く注目されていなかった(あるいは機能未知の)遺伝子が含まれており、病因・病態に関する新たな機序の解明に繋がると期待されている。本研究は、位置情報と機能情報を組み合わせることにより、心血管病と危険因子に関する責任遺伝子の効果的な絞り込みを行うことを目的とする。

### 【方法】

全ゲノムからの網羅的アプローチである GWAS と、マイクロアレイ等を用いたトランスクリプトーム解析により、心血管病とその危険因子に関する、遺伝と環境(特に食習慣)の相互作用の探究を目指す。その対象として、GWAS で報告された、脂質の責任遺伝子座と虚血性心疾患の責任遺伝子座の重複部分について、上述した trans-ethnic fine mapping 法にて位置的絞り込みを行う一方、心血管病のモデル動物(高血圧自然発症ラット)での、食餌介入実験(高脂肪食)における遺伝子発現応答などをマイクロアレイで網羅的に調べて機能的絞り込みを行う。

### 【結果】

脂質の責任遺伝子座(157 カ所報告、Nat Genet 2013)の相当割合は、虚血性心疾患の責任遺伝子座(46 カ所報告、Nat Genet 2013)と重複しており、後者の約4分の1(46 カ所のうちの 12 カ所)が血中脂質レベルとの有意( $P<1\times10^{-4}$ )な関連を示していた。これら 12 カ所のうちの 5 カ所[SORT1 (肝臓での expressionQTL と一致)、PCSK9、ABCG5-ABCG8、TRIB1、LPL(以上は、高脂肪食負荷時に肝臓での発現変動を示す)]では、該当する染色体領域に、機能的意義を示す遺伝子が各々認められた。これら 5 カ所について、さらに lead SNP(最も強い関連シグナルを示すもの)を指標とした LD ブロックを調べたところ、SORT1 以外の 4 カ所では、機能的意義を示した遺伝子のみが注釈づけされていた。さらに3人種(白人、東アジア人、黒人)の間で LD ブロックの大きさを比較したところ、黒人で最も小さく(LD coefficient  $r^2>0.8$  の範囲は平均 7.4kb)、白人の 6 分の1であった。

## 【考 察】

位置情報と機能情報を組み合わせることにより、GWAS で同定された染色体領域において、脂質レベルの制御を介して虚血性心疾患の発症に影響する責任遺伝子を効果的に絞り込むことができた。ポスト GWAS の研究アプローチの一つとして有用である。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

GWAS で調べる一塩基多型 SNP は比較的高頻度(minor allele freq.>5%)の遺伝的バリエーションであり、従来報告された遺伝子座の effect size(遺伝的効果)は、オッズ比でみた場合 1.1~1.5 程度とマイルドなものである。しかし、これらのパリヤント情報を集積し、それと生活習慣等の情報を組み合わせることが、多因子疾患である心血管病のサブタイプ同定に有用と考えられる。まだ比較的限られた例ではあるが、GWAS で見いだされた責任遺伝子が創薬標的となったケースもあり(脂質 GWAS で同定された PCSK9 の阻害薬が臨床試験中)、本研究の成果は、今後、『診断・創薬』という面での臨床への貢献が期待される。

## 【参考・引用文献】

1. Akiyama K, Takeuchi F, Isono M, Chakravarthy S, Nguyen QN, Wen W, Yamamoto K, Katsuya T, Kasturiratne A, Pham ST, Zheng W, Matsushita Y, Kishimoto M, Do LD, Shu XO, Wickremasinghe AR, Kajio H, Kato N. Systematic Fine-Mapping of Association with BMI and Type 2 Diabetes at the FTO Locus by Integrating Results from Multiple Ethnic Groups. PLoS One. 2014;9(6):e101329.