

[課程-2]

審査の結果の要旨

田島 知幸

本研究は心筋梗塞のような common disease の発症について稀少遺伝子変異の果たす役割を明らかにするため、約 10000 人の患者群、約 8000 人の対照群のゲノムを用い、次世代シーケンサーを活用して GWAS 領域から選択したターゲットのシーケンスを行った関連解析研究であり、以下の結果を得ている。

1. *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。
2. *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 ($OR = 15$, $P = 5.8 \times 10^{-7}$)。
3. *PCSK9* については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 ($P = 2.3 \times 10^{-7}$)。
4. 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は、*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が大きく減弱し、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可能性が考えられた。

5. *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。

6. *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。

以上、本論文はほとんど未知であった心筋梗塞に対する稀少遺伝子変異の影響の一部を日本人集団において明らかにしており、これらの影響の西欧人集団との共通点・差異を理解する一助ともなるものであり学位の授与に値するものと考えられる。