

I. 脂質代謝特論

1. 動脈硬化とプレジジョン メディシン

東京大学大学院医学系研究科循環器内科学
講座 講師
森田 啓行

[Summary]

動脈硬化は、複数の common variant (SNP など) と複数の環境リスクが組み合わさって発症素因を形成する「多因子疾患」である。Common variant に関しては、ゲノムワイド相関解析により約70の相関遺伝子領域が判明したが、その多くは脂質異常症など動脈硬化症のリスク因子を規定する遺伝子領域である。これら SNPs 以外では、SNPs よりも頻度は低いインパクトのやや強い「rare variant」が動脈硬化の遺伝的リスクである。多くは *LDLR*, *APOC3* など脂質代謝関連遺伝子の rare variant である。遺伝的に規定された脂質代謝異常が動脈硬化のリスク因子として作用していることがわかってきた。遺伝的リスクのさらなる同定、同定された variant の機能解析、variant と環境要因とを 변수に組み込んだリスク予測アルゴリズムの構築が今後の大きな課題である。

Key Words :

common disease

genomewide association study (GWAS)

single nucleotide polymorphism (SNP)

rare variant dyslipidemia

はじめに

動脈硬化性疾患(心筋梗塞, 冠動脈疾患)は複数の遺伝的リスクと複数の環境リスクが独立に、あるいは相互関連して発症素因を形成する「多因子疾患」である¹⁾(図①)。Common disease-common variant 仮説 (common disease への罹りやすさは common variant によって規定される)に基づいて考えると、動脈硬化性疾患発症と関連する遺伝的リスクは複数の common variant ということになる。動脈硬化性疾患の遺伝的リスクを明らかにするために、リスク common variant を探索する研究、特にリスク一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) の探索研究が進められてきた。着目する SNP の保有率を疾患群と対照群とで比較検討し疾患群で有意に多くみられる SNP をリスク SNP と判断する (association study)。一つのリスク SNP が一対一対応で疾患発症につながるわけではない。実際にこれまで同定された動脈硬化性疾患リスク SNP のほとんどはオッズ比が1.5未満であり、単独ではその効果は弱い。リスク SNP が複数組み合わせり、さらに環境リスクも加わって発症素因を形成している。

現在、common disease におけるリスク SNP の探索はゲノムワイドで行われる (genome-wide association study; GWAS)。ハプロタイプブロック地図作成 (HapMap プロジェクト) とタイピング技術進歩が common disease にお