

# バイオマーカー を理解する

## Polygenic risk score

宮澤 一雄 / 伊藤

薫\*

理化学研究所生命医科学研究センター  
循環器ゲノミクス・インフォマティクス研究チーム / チームリーダー\*

### はじめに

本誌の今回のメインコンテンツのテーマである脳梗塞の二次予防に関して、臨床情報に基づく予防は着実にエビデンスを蓄積し、実臨床に貢献している。その一方、臨床情報や環境要因のみでは説明できない残余リスクとして遺伝的リスクがある。個人個人の遺伝的リスクを可視化し、それを臨床情報と協調して予防や治療に用いることができれば、脳梗塞の二次予防の精度はさらに向上することが期待できる。

本稿では、遺伝情報を用いた疾患発症リスク予測のバイオマーカーとしてのPolygenic risk score (PRS) について、その背景について導入するとともに、その応用可能性と将来性についても議論したい。そのため、本稿では循環器領域で脳梗塞の主要な原因疾患である心房細動を例に挙げて話を進めていく。

### 心房細動の遺伝的リスク

心房細動は高血圧や糖尿病、心不全といった心疾患を背景に発症する

ことが多く、またその有病率は加齢とともに上昇することが知られている。しかし、このような背景をもたず比較的若年で心房細動を発症するケースも少なくなく、なかにはメンデル遺伝形式に従うような家族性を示すケースも報告されている<sup>1)</sup>。Framingham Heart Offspring Study<sup>2)</sup>によると、両親のいずれか一方に心房細動を認めると心房細動の発症リスクが1.85倍増加し、両親とも心房細動を認めると3.23倍にまで増加する。このような報告から、家族性を示さない心房細動患者においても心房細動の発症に遺伝的リスクも関わっていることが示された。したがって、ゲノム解析を通じて心房細動の遺伝的背景を明らかにして遺伝的リスクを正しく評価することができれば、その発症予測に役立つことが期待される。

### 心房細動のゲノム解析

家族性心房細動の患者家系を対象としたゲノム解析では、心房細動の発症に関わる候補遺伝子として、KチャネルやNaチャネル、Gap結合蛋白connexinをコードする遺伝子の変

異が報告されている<sup>3)-5)</sup>。これらの変異はいずれも心筋の活動電位持続時間を短縮し、不応期の短縮から心房細動の発症に関与すると考えられている。さらに近年では、ジェノタイピングアレイや次世代シーケンサーを用いることで全ゲノム領域を検索することが可能となり、原因となる遺伝子変異の検出力が飛躍的に向上した。これらの技術を用いて、ゲノム全体における一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) の遺伝型を決定し、各SNPの頻度と疾患や形質との関連を統計的に調べる手法を、ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS) と呼ぶ。2007年に心房細動患者を対象としたGWASが行われ、4番染色体上の領域 (4q25) に病態発症に関与する疾患感受性領域が報告された<sup>6)</sup>。この領域に最も近い遺伝子はPITX2であり、これは肺静脈内に存在する心筋細胞層 (心筋スリーブ) の発生に関わる転写因子であることが明らかとなった<sup>7)</sup>。臨床の現場では、1998年に心房細動患者のカテーテル検査から4本の肺静脈が心房細動の起源となっていることが報