

シンポジウム「中性脂肪学の解決すべき課題」

ゲノムワイド相関解析からみた高中性脂肪血症の遺伝要因

- 今村 美菜子 (琉球大学大学院医学研究科先進ゲノム検査医学講座/琉球大学病院検査・輸血部),
松波 雅俊 (琉球大学大学院医学研究科先進ゲノム検査医学講座),
前田 士郎 (琉球大学大学院医学研究科先進ゲノム検査医学講座)

血清中性脂肪値の上昇には食習慣、アルコール摂取、運動不足、肥満などが関与しているが、生活習慣などの環境要因のみならず遺伝要因も関与することが知られている。過去の双子研究などの疫学研究より、血清中性脂肪値の heritability(遺伝率: 全ての成因に占める遺伝要因の割合)は 40~60%と推定されている。単一遺伝子の機能異常により著しい高中性脂肪血症 (~1000mg/dl) を引き起こす原発性高カイロミクロン血症とは異なり、一般集団における common disease としての高中性脂肪血症は、単独では疾患への影響は小さいが複数の遺伝要因が関与しさらに環境要因が加わることで発症する多因子疾患である。

多因子疾患の遺伝要因の解明は長らく困難であったが、ヒトゲノム全域を対象とした網羅的な疾患感受性ゲノム領域の探索法であるゲノムワイド関連(相関)解析 (GWAS) が可能となり、この約 15 年間で様々な疾患の遺伝要因の解明が急速に進んだ。これまでに国内外の研究グループより高中性脂肪血症あるいは血清中性脂肪値を対象とした複数の GWAS の成果が報告されており、現時点で 300 か所以上の血清中性脂肪値に関与するゲノム領域が同定されている。同定されたゲノム領域のなかでも特に強い相関を示した領域には *LPL*、*APOA1-C3-A4-A5*、*ANGPTL3* などの血液中での中性脂肪分解に関与する遺伝子群や *GCKR*、*MLXIPL*、*TRIB1* などの肝臓での脂肪合成に関与する遺伝子群が含まれており、これらの候補遺伝子を介した高中性脂肪血症の機序が推察される。

GWAS の成果を応用した Mendelian randomization study の結果からも、一般集団において高中性脂肪血症が心血管疾患や高血圧の成因となることが示されている。各個人のゲノム情報を調べることで高中性脂肪血症の遺伝的リスクをあらかじめ知ることが出来れば、早期介入などによる効率的な疾患発症予防につながる。現時点では GWAS で同定された複数のゲノム領域の情報を組み合わせたリスクスコアを用いることで、一般集団からハイリスク群を抽出することは可能であるが、推定精度の改善が今後の課題である。

琉球大学医学部では、沖縄県における大規模ゲノム解析拠点を構築する目的で 2016 年より沖縄バイオインフォメーションバンクプロジェクトを推進している (プロジェクトリーダー、琉球大学先進ゲノム検査医学講座前田士郎教授)。現在、沖縄県内の健康診断受診者の健診情報とゲノムサンプルを用いて血清脂質を含めた様々な臨床検査値を対象とした GWAS を行っている。本講演では、中性脂肪値を対象とした GWAS の現状について、我々の解析結果の一部も含めて紹介したい。