

沖縄県民を対象とした血清トランスアミナーゼ値のゲノムワイド相関解析

¹⁾ 琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座, ²⁾ 琉球大学病院 検査・輸血部

○今村美菜子^{1,2)}, 大山 詔子¹⁾, 前田 士郎^{1,2)}

【背景および目的】血清トランスアミナーゼ (TA) 値は主に肝機能および肝障害評価に用いられる臨床検査値であるが、その値の変動には性別、年齢、生活習慣などの環境要因に加え遺伝要因も関与する。これらの遺伝要因は i) 臓器 (肝) 障害に関与するもの ii) TA の酵素活性に関与するもの、に大別され、後者は個人の健康状態とは関係のない TA 測定値の個体差の原因となる。これまでも TA 値を対象としたゲノムワイド相関解析 (GWAS) が複数報告されているが、沖縄県在住の一般集団を対象とした GWAS の報告はない。そこで、今回我々は、沖縄県民を対象とした血清 AST および ALT 値に関する GWAS を実施した。【方法】対象は沖縄バイオインフォメーションバンクに登録されている 20 歳以上の沖縄県在住の健康診断受診者 (n=5,601)。SNP アレイ (Infinium Asian Screening Array: Illumina) を用い、約 65 万か所の 1塩基多型 (SNP) の genotype 情報を得た。次に、direct genotype とハプロタイプ情報 (1000 genomes project phase3 + 7k Japanese) を基に行った遺伝型推定 (imputation) により約 958 万 SNPs の推定 genotype 情報 (RSQR > 0.3) を得た。Rank-Based Inverse Normal Transformation (INT) 法で正規化した TA 値を従属変数、SNP の遺伝型 (gene dosage) を説明変数、年齢、および性別および全ゲノム SNPs の第 1~ 第 10 主成分を共変数とした線形回帰解析により全

ゲノム SNP 相関解析を行い、ゲノムワイド水準 (p 値 $< 5 \times 10^{-8}$) を超えるゲノム領域を探索した。【結果】GWAS の結果、ゲノムワイド水準を超えて AST 値と相関する 4 つのゲノム領域 (AST: rs76850691 in *GOT1* : $p = 2.18 \times 10^{-15}$, rs2074356 in *HECTD4* : $p = 1.64 \times 10^{-14}$, rs116171347 in *MRC1* : $p = 5.00 \times 10^{-9}$, rs36055245 in *PNPLA3* : $p = 2.4 \times 10^{-8}$)、および、ALT 値と相関する 1 か所のゲノム領域 (rs2074356 in *HECTD4* : $p = 1.79 \times 10^{-10}$) を同定したが、いずれも既報の TA 関連ゲノム領域であった。最も相関が強かった rs76850691 は AST の細胞質ゾルアインザイムをコードする *GOT1* 遺伝子のミスセンスバリエーション (p.Gln370Glu) であり、Glu アレル保有により AST 値は低下していた (INT-AST: $\beta = -0.73$, s.e. = 0.09)。HECTD4 領域の rs2074356 は *ALDH 2* 遺伝子内の rs671 (p.Glu504Lys) と強い連鎖不平衡 ($r = 0.92$) にあり、TA 上昇と関連する rs2074356 の G-アレルは、飲酒頻度と正に相関していた ($p = 5.5 \times 10^{-74}$)。rs2074356 と AST 値の相関は飲酒頻度での補正により減弱し ($p = 7.29 \times 10^{-10}$)、ALT 値に関しては rs2074356 と飲酒頻度の有意な相互作用が認められた。 ($p = 8.98 \times 10^{-8}$)。【結論】沖縄県在住者を対象とした GWAS により、沖縄県民の血清 TA 値と相関する複数のゲノム領域を同定した。