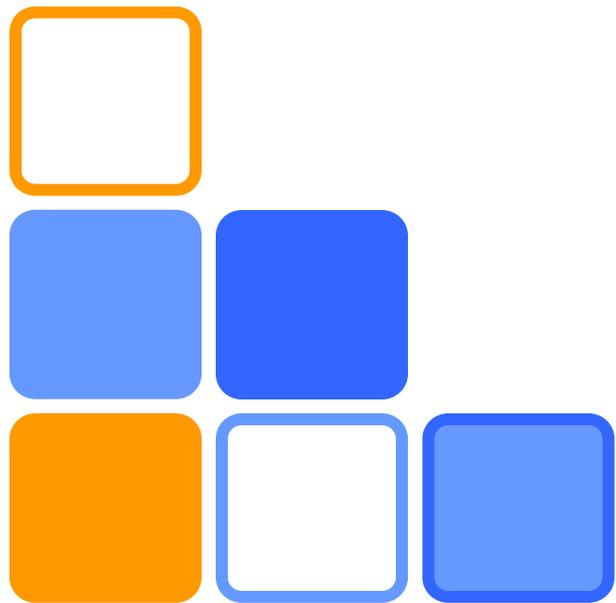


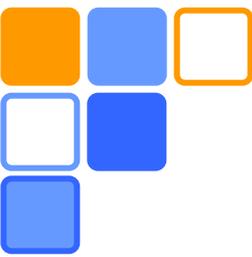
Navigenics遺伝子検査による心房細動 発症頻度の検討

一般的疾患に対する遺伝子検査の臨床的意義



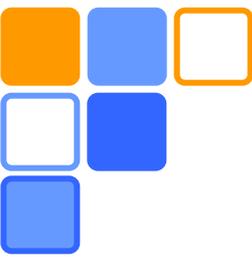
東京ミッドタウンクリニック

堀尾留里子 キン・ゼツ・ヤー・ミン 田口淳一



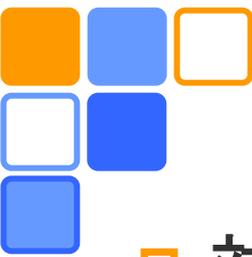
目的

- 心房細動 (atrial fibrillation : AF) は脳梗塞をはじめとする血栓塞栓症の原因であり、心不全の発症にもつながる重要な疾患である。本邦における罹患者は80万人と報告されているが、¹⁾ 無症状のため潜在化している罹患者数は更に多いと推定される
- しかしながら、心電図など一般検診によるスクリーニングには限界があり、未発症ハイリスク者の早期拾い上げと適切な医療管理の提供が課題となっている
- 今回我々は、Navigenics 遺伝子検査から計算された日本人対象者における心房細動の生涯発症リスクを検討し、ハイリスク者の抽出と早期介入の可能性について考察した



対象と方法

- 対象：当クリニックにおいてNavigenics遺伝子検査を受診した12名（男性10名、女性2名）
- 調査期間：2011年10月より2012年5月まで
- 方法：米国Navigenics社によって算出された心房細動関連遺伝子検査結果および予測生涯発症リスク(LTR)を検討した



Navigenics : 検査項目

□ 対象疾患(29項目:男女各28項目)

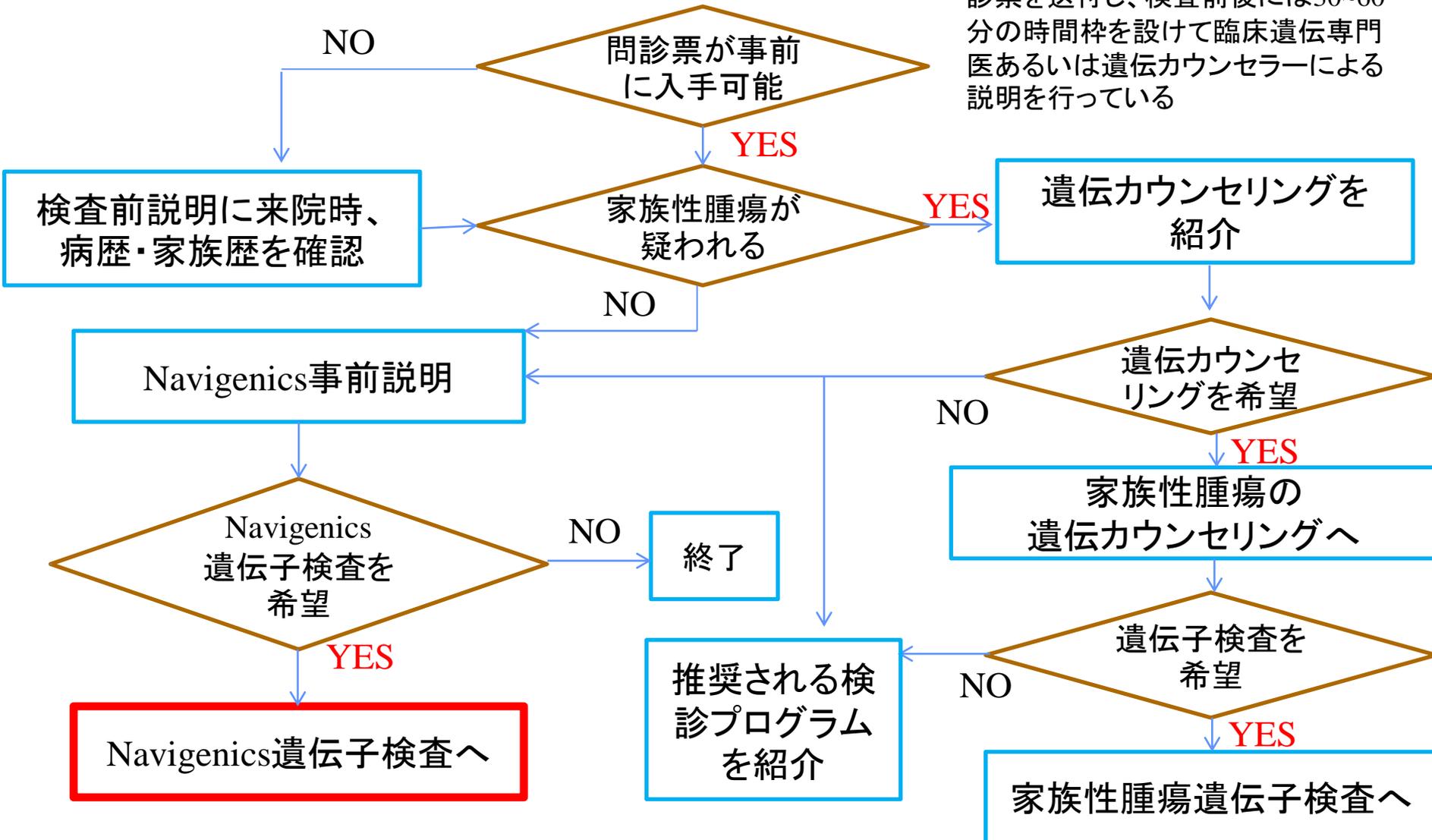
- ◎ **がん** : 乳がん(女性のみ)、大腸がん、肺がん、黒色腫、前立腺がん(男性のみ)、びまん性胃がん
- ◎ **心血管疾患** : **心房細動**、腹部大動脈瘤、脳動脈瘤、心臓発作、脳梗塞、深部静脈血栓症
- ◎ **自己免疫疾患** : SLE(全身性エリテマトーデス)、関節リウマチ、バセドウ病、セリアック病、クローン病
- ◎ **脳神経疾患** : アルツハイマー病、多発性硬化症、下肢静止不能症候群(むずむず脚症候群)
- ◎ **その他** : 2型糖尿病、緑内障、*HFE*関連ヘモクロマトーシス、乳糖不耐症、黄斑変性症、肥満、変形性関節症、乾癬、サルコイドーシス

□ 薬剤反応性検査項目(12項目)

- ◎ **抗がん剤** : フルオロウラシル、イリノテカン
- ◎ **心血管疾患予防・治療薬** : ベータ遮断薬、クロピドグレル、シンバスタチン、スタチン、ワーファリン
- ◎ **その他** : アバカビル、カルバマゼピン、フロキサシリン、サクシニールコリン、チオプリン

家族性腫瘍遺伝カウンセリング紹介を含む Navigenics検査フロー

※当クリニックでは、予約受付時に家族性腫瘍スクリーニングのための問診票を送付し、検査前後には30~60分の時間枠を設けて臨床遺伝専門医あるいは遺伝カウンセラーによる説明を行っている



GWASによりAFとの関連が示唆された座位

Locus	Study design	SNP	Adjacent gene	OR	95%CL	Frequency of subjects with at least one risk allele		
						Japanese	Euro-American	
Genome-wide significant loci								
*	1q21	AF	rs13376333	<i>KCNN3</i>	1.52	1.40-1.74	0.01	0.53
*	4q25	AF	rs2200733	<i>PITX2</i>	1.72	1.59-1.86	0.70	0.22
*		AF	rs10033464	<i>PITX2</i>	1.39	1.26-1.53	0.49	0.18
		AF	rs6843082	<i>PITX2</i>	2.03	1.79-2.30	0.98	0.38
		AF	rs17042171	<i>PITX2</i>	1.65	1.55-1.75	0.70	0.22
	16q22	AF	rs2106261	<i>ZFHX3</i>	1.25	1.19-1.33	0.45	0.34
*		AF	rs7193343	<i>ZFHX3</i>	1.21	1.14-1.29	0.87	0.31
Endophenotype PR GWAS, subsequently associated with AF								
	3p22	PR	rs11708996	<i>SCN5A</i>	0.90	0.84-0.96	0.04	0.40
	3p22	PR	rs6800541	<i>SCN10A</i>	0.92	0.88-0.96	0.33	0.70
	5q35	PR	rs251253	<i>NKX2.5</i>	1.07	1.03-1.12	1.00	0.65
*	7q31	PR	rs3807989	<i>CAVI</i>	0.92	0.87-0.96	0.60	0.68
	12p12	PR	rs11047543	<i>SOX5</i>	1.13	1.06-1.20	0.24	0.27
*	12q24	PR	rs3825214	<i>TBX5</i>	0.88	0.83-0.94	0.61	0.31

赤字: Navigenics社のリスク予測マーカー, *: 他社のリスク予測マーカー
 研究デザイン: AF; AFを表現型としたGWAS, PR; PR間隔を表現型としたGWAS,

Sinner et al. (2011)²⁾ を基に改変



予測生涯リスクの計算例³⁾

1. 対象者Xの遺伝子型

(R=リスクアレル、N=非リスクアレル)

- ・ 座位1 RN
- ・ 座位2 RR
- ・ 座位3 RR

Gene or location	Risk marker	Your markers	Odds ratio
1. LOC387715-S69A	T	TG	2.72
2. CFH-intron	A	AA	9.99
3. CFB	T	TT	6.98

2. オッズ比を相対リスクに変換(疾患と遺伝子型の頻度を用いる)

- ・ 座位1: 2.72 → 2.64
- ・ 座位2: 9.99 → 9.47
- ・ 座位3: 6.98 → 6.78

3. 複数のSNPによる疾患の乗数形式モデル

- ・ $2.64 * 9.47 * 6.78 = 169.51$

4. 対象者Xのスコア(169.51)を標準集団の平均スコア(58.16)と比較

5. 対象者Xの予測生涯リスクを計算

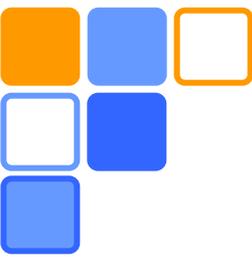
- ・ 平均予測生涯リスク=3.1%, 平均スコア=58.61
- ・ 対象者Xの予測生涯リスク=(対象者Xのスコア/平均スコア) × 予測生涯リスク
- ・ $(169.51/58.16) * 0.031 = 9\%$



結果

- 対象者12名(男性10名、女性2名)の平均年齢は48歳(36-64歳)
- 計算された生涯発症リスクは**平均35%**(22-47%)であり、Navigenics社の平均値(男性26%、女性23%)⁵⁾⁶⁾を超えた対象者は**12名中10名**であった
- リスクが平均以上の10名中、リスクアレルのホモ接合 rs2200733 (TT) 5例(LTR平均41.4%)、rs10033464 (TT) 1例(35%)、両アレルのヘテロ接合(CTかつGT) 2例(40%)、rs10033464のみヘテロ(GT) 2例(26.5%)であり、LTRにおける**rs2200733リスクアレルの寄与度が高かった**
- 日本人集団のAF平均スコアは、Navigenics(米国)標準集団における平均スコアの**1.36倍**であり、相対的に高いリスクが示された

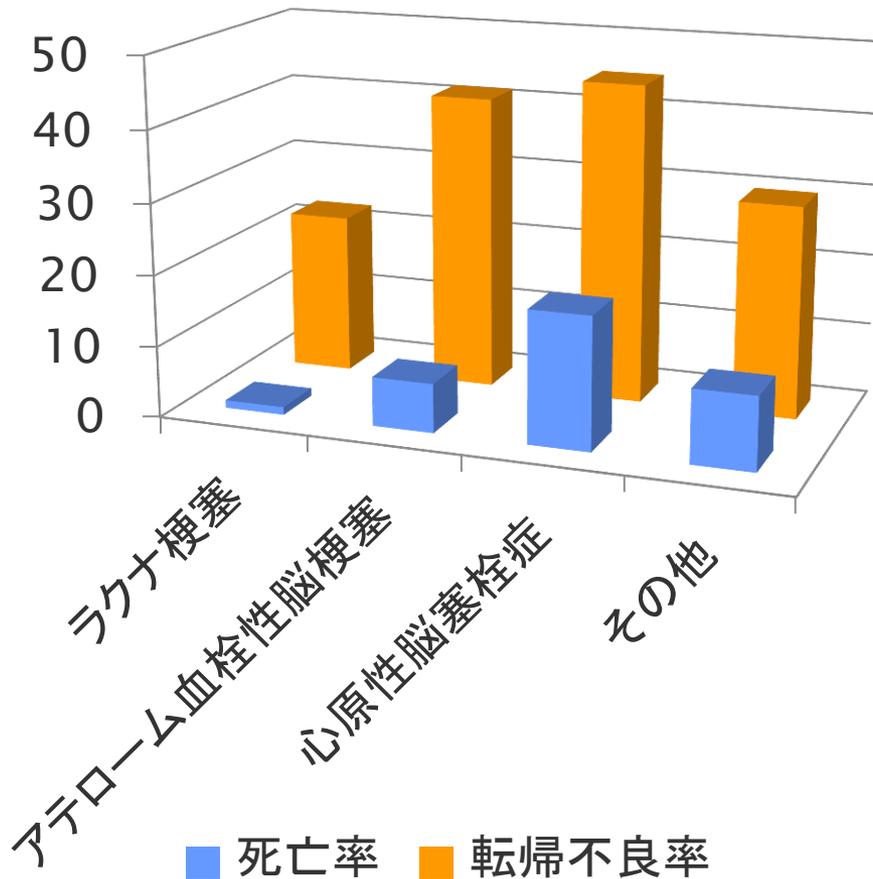
Gene	Locus	頻度			オッズ比平均
		T/T	C/T	C/C	
4q25_1	rs2200733	3/12 (0.25)	4/12 (0.33)	5/12 (0.42)	1.73
Gene	Locus	頻度			オッズ比平均
		T/T	G/T	G/G	
4q25_2	rs10033464	1/12 (0.08)	4/12 (0.33)	7/12 (0.59)	1.21



脳梗塞発症率から推定される心房細動患者数

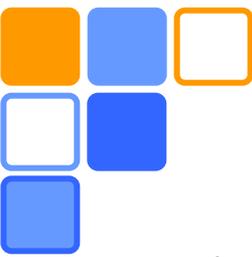
- 日本の年間脳梗塞発症数は240,000人前後
- 心原性脳梗塞は27%、原因不明は7%。このうち心原性脳梗塞の大部分と、原因不明の20-30%は心房細動が原因と考えられている^{6) 7)}
- 心房細動が原因の脳梗塞は年間60,000人と推定
- 心房細動患者の2-2.4%が年間に脳梗塞を発症するので、推定心房細動患者総数は250万人以上となる。
- これは地域別の心電図検査などで観察されている、心房細動推定患者数 80万人から100万人より倍以上多い

脳梗塞による転帰不良および死亡



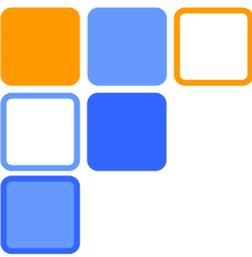
心原性脳梗塞による死亡率
転帰不良率はとりわけ高く
心原性脳梗塞の予防が重要である

心原性脳塞栓症の発症者が
年間60,000人、死亡率が18.6%で
あるとすると、心原性脳塞栓症による
死亡数は年間約11,000人に達する



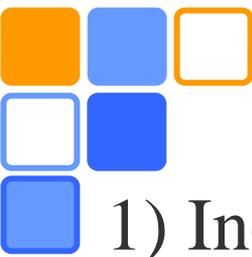
考察

- Navigenicsにより解析対象となっているAF関連SNPでは、アジア民族においてリスクアレル(T)の頻度が高いことが知られている
- 今回Navigenics遺伝子検査により明らかになった日本人の予測生涯発症リスクは、欧米ルーツの標準集団⁵⁾⁸⁾と比較して高く、本報告で集団のリスク指標とした平均スコアも日本人集団では標準集団の1.36倍であることが示された。
- 脳梗塞発症率から推定される心房細動患者数は250万人以上であった。日本においてはAF罹患率が一般的な理解より高い可能性があり、潜在的なAF患者の存在を考慮した予防戦略が必要と考えられた
- Navigenicsなどの疾患感受性検査は、AFの遺伝的ハイリスク者を早期に拾い上げ、予防や検診への動機付けを促し、生活習慣指導など医療者による早期介入を行う上で有用なツールとなる可能性がある



結語

- AF関連SNP検査結果から、日本人が高いAF罹患リスクを有する可能性が示唆された
- 未確認の心房細動症例が多いと推定されるため、とりわけ高リスク群の同定は、個人にとっても国民医療の側面からも重要であると考えられた
- 未知のアレルを含めたAF関連アレル間の相互作用、疾患感受性検査の臨床的有用性、および発症リスク開示後の予防・検診行動の変化などに関して更なる研究が必要である



参考文献

- 1) Inoue H, et al.: Int J Cardiol 2009; 137: 102-107
- 2) Sinner et al.: Cardiovasc Res. 2011 Mar 1;89(4):701
- 3) the white paper: Navigenics
<https://www.navigenics.com/static/pdf/Navigenics-TheScience.pdf>
- 4) Zhang et al.: JAMA 1998;280:1690–1.
- 5) Lloyd-Jones et al.: Circulation 2004, 110: 1042-1046
- 6) 脳卒中治療ガイドライン2009
<http://www.jsts.gr.jp/jss08.html>
- 7) 小林祥泰(2009).『脳卒中データバンク』 中山書店.
- 8) Heeringa et al.: European Heart Journal 2006; 27:949-953