

## 留学成果報告書<概要>

施設・所属: Harvard Medical School 氏名 伊藤 薫

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。

2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。

3.A4 1ページでまとめてください。（図表・写真などの貼付を含む、日本語）

### 研究目的

今まで発表されたゲノムワイド関連解析(GWAS)では遺伝子の中の1つの塩基の変化、つまり一塩基多型(SNP)が心血管疾患の発症に貢献することを示すのに成功してきた。しかしながら、それらは遺伝子変異によって引き起こされる疾患のわずかな部分しか説明出来ていなかった。私たちは SNP の組み合わせ多型や頻度の非常に低い一塩基変異(レアバリアント)、そして遺伝子のある部分のコピー数が人によって異なるコピー数多型(CNV)などに注目して従来の方法では明らかにされていない遺伝子変異の心血管疾患への寄与を明らかにしようとした。

### 研究手法

重症な心血管有害事象を引き起こすことで有名な遺伝性疾患である心筋症について心筋を構成するサルコメア遺伝子のレアバリアントとの関係を調べた。またアフリカ系アメリカ人に腎不全を引き起こすと報告されている APOL1 遺伝子の SNP の組み合わせ型について狭心症、心筋梗塞、脳梗塞などの心血管イベントへの関与を調べた。最後に先天性心疾患への CNV への関与を調べるために正常な父・母と先天性心疾患も持つ子の組み合わせを用いて責任変異を調べた。

### 研究結果

コホートにおけるサルコメア遺伝子のレアバリアントをもつ割合は 11.2%と過去に報告されているものよりも多かった。全員が心筋症を発症している訳ではなかったが、有害な心血管イベントを起こす確率は有意に高まっていた(ハザード比 2.3)。また APOL1 遺伝子の SNP 組み合わせ多型については腎不全の影響を排除したとしても有意に心血管イベントが高まっていた(ハザード比 2)。これらの結果により特定の遺伝子のレアバリアントや SNP 組み合わせ多型が心血管イベントの増加に関与することが示された。また先天性心疾患の CNV 解析では確率された先天性心疾患原因遺伝子である NKX2-5 や GATA4 などと直接作用する遺伝子のコピー数減少が発症の原因となっていることが示された。これらの結果は従来の GWAS で説明できなかった一般人口における遺伝子変異による心血管疾患への関与を説明することに成功した。

#### 一般人口における遺伝子変異の心血管疾患への関与

##### 従来の報告

ゲノムワイド関連解析  
一塩基多型

わずかな部分しか  
説明出来ていなかった

##### 私たちの報告

レアバリアント解析

一塩基多型の組み合わせ

コピー数多型

新たな可能性の示唆

心血管疾患の発症