トピックス V. ゲノムから展望する脂質管理のあり方

ゲノムから展望する 脂質管理のあり方

要 旨

家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia : FH) に代表される遺伝性疾患の研究や、近年の次世代シーケンサーの発展などに伴うゲノムワイド解析による高頻度遺伝子変異と脂質・冠動脈疾患との関連解析により、LDL (low density lipoprotein) コレステロールと冠動脈疾患との因果関係はさらにゆるぎないものとして示されてきた。一方で、HDL (high density lipoprotein) コレステロールと冠動脈疾患との因果関係には疑問符がつけられるに至った。このようなゲノム情報は脂質管理のみならず、新たな創薬にも貢献しつつある。

〔日内会誌 106 : 711~717, 2017〕

多田 隼人¹⁾²⁾

川尻 剛照²⁾

山岸 正和²⁾

Key words ゲノム, 脂質管理, トリグリセリド, HDLコレステロール, LDLコレステロール

はじめに

脂質異常、ひいては冠動脈疾患は遺伝し得る病態であるという事実から、この分野における遺伝学の研究は臨床に直結する重要なものであるといえる。いわゆるヒトゲノム計画が2003年に完了し、次世代シーケンサーの発展とも相まって、近年、大規模な網羅的遺伝子解析により脂質・冠動脈疾患の分野で、これまでの疫学研究・観察研究・無作為化介入研究などの臨床研究結果がゲノムの観点から再評価されてきた。このような逆行性の研究にとどまらず、PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin

type 9) 阻害薬などの遺伝学的研究から発見された薬剤が上市されるに至るようになった。本稿では、近年その発展がめざましい遺伝学から展望する脂質管理のあり方を冠動脈疾患の予防・治療の観点から総括したい。

1. 疾患と遺伝子変異・ 変異の頻度とその効果量

疾患との関わりにおいて、遺伝子変異を考えた場合に重要な2軸がa. 集団における頻度、b. その効果量である (図1)。一般に、ある集団において頻度の低い (希少な) 変異ほどその

¹⁾金沢大学附属病院救急部 (循環器内科), ²⁾金沢大学医薬保健研究域医学系・循環器病態内科学

Dyslipidemia : From the pitfalls in daily practice to future therapeutics. Topics : V. Lipid managements from the point of view of human genetics. Hayato Tada¹⁾²⁾, Masaaki Kawashiri²⁾ and Masakazu Yamagishi²⁾ : ¹⁾Department of Emergency Medicine Kanazawa University Hospital, Japan and ²⁾Department of Cardiovascular and Internal Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Japan.

図1 ヒト遺伝子変異の頻度と効果量の関係

効果量は大きく、高頻度（ありふれた）変異ほどその効果量は小さい。これは、前者が家族性高コレステロール血症（familial hypercholesterolemia：FH）などのメンデル型遺伝病、後者がいわゆるゲノムワイド関連解析などで同定される疾患関連変異、と考えれば受け入れやすい。前者のような遺伝子変異は、少数の極端な表現型を呈するメンデル型遺伝病家系の遺伝型・表現型を解析することで研究が成立するのに対して、後者はその効果量の小ささから、多数例の遺伝型・表現型を統計学的手法により解析し、その関連を立証する。多数例の遺伝型を網羅的に決定するにあたり、ヒトゲノム計画の完了や次世代シーケンサーの発展が大きく寄与した。また、脂質代謝においては極端な臨床像を呈する希少疾患から得られた情報（例えばLDL（low density lipoprotein）コレステロールとLDL受容体、PCSK9、アポB遺伝子との関連）が、高頻度変異を用いた関連解析においても再確認されていることは非常に興味深い¹⁾。

2. 高頻度遺伝子変異を用いたメンデルランダム化研究

医学においては、疾病と原因との因果関係を

明らかにするために、疫学研究などの観察研究が多く用いられてきた。例えば、冠動脈疾患の原因と考えられている危険因子には高血圧症、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、喫煙、肥満などがある。しかし、これらは単に観察研究から得られた知見に過ぎず、常に交絡因子の存在に注意する必要がある。また、たとえ交絡因子を統計学的に補正しても、見えないが故に除外できない交絡因子が存在する可能性は残る。したがって、原因を確定するには、それを目的とした質の高い無作為化介入試験が必要であった。しかし、多くの場合、巨額の費用・長期の観察期間を要する。薬剤を用いた介入の場合、その巨額に費用を負担する製薬メーカーの意向が反映され、必ずしも目的とする結論が導かれないことも多い。また、得られた結果が、薬剤がもつ多面的薬理作用によるかもしれず、真の因果関係を明らかにすることはしばしば困難である。

ところが、メンデルランダム化解析（Mendelian randomization study）という解析法が考案され、観察試験においても交絡因子を除外し、あたかも無作為化介入試験を行ったかのように因果関係を明らかにすることができるようになった（図2）。メンデルランダム化解析とは、

図2 メンデルランダム化研究

「対立形質が無作為に遺伝する」という仮定に基づく分子疫学的解析法である。ある遺伝子多型は減数分裂第一分裂時において、「ランダムに」子孫に伝えられ、これが介入試験における「無作為化」と同義と仮定する。その多型の存在によりある血中バイオマーカー（例えばLDLコレステロール）が変動し、さらに目的とするアウトカム（例えば心筋梗塞）を横断的に評価すれば、得られる結果はまさに無作為化介入試験と同じであると期待される。これまでメンデルランダム化解析を用いて、ある因子が冠動脈疾患に対する単なるマーカーか？原因物質か？換言すると、臨床的に介入すべき対象か否か？という問いに対し、脂質を含めた様々なバイオマーカーが検討されている²⁾。

1) LDLコレステロール

LDLコレステロールと冠動脈疾患との関連は、数多くの疫学研究・観察研究、さらにHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）を中心とした無作為化前向き介入試験の結果から繰り返し証明されてきた^{3,4)}。これは、単なる相関関係ではなくまさに因果関係（コレステロールドグマ）であり、LDLコレステロールは冠動脈硬化の原因物質の1つといえる。

一方、2007年以降、先入観のない網羅的遺伝子解析による関連解析（いわゆるゲノムワイド

関連解析）が多数報告され、LDLコレステロールに関しては、他の脂質（HDL（high density lipoprotein）コレステロールやトリグリセライド）と同様に、数多くの関連一塩基多型（single nucleotide polymorphism：SNP）が同定された。重要な点は、これらのLDLコレステロール関連SNPのLDLコレステロール値への効果量と、冠動脈疾患に対する効果量が極めて強い正の相関関係にあることである（図3）。さらに、これらの関係は異なる多数の遺伝子座のSNPにおいて一貫しており、これら全てが個々に特定の遺伝子の交絡因子であるとは考えにくい。別の見方をすると、スタチンの多面的薬理作用が心血管イベントに影響するほど臨床的に有意であるなら、HMG-CoA還元酵素遺伝子多型のみがその他の遺伝子多型と比較しLDLコレステロール値の変化量に対する心血管イベントが低くあるべきであるが、実際にはそうではない。すなわち、LDLコレステロールこそが冠動脈疾患の発症と強い因果関係があると推定されるのである。

興味深いことに、先天的な介入ともいえるべき遺伝子変異による影響は、後天的な薬剤による介入の影響よりもはるかに大きい（図3）。したがって、これらの結果からはLDLコレステロールは「The lower, the better」であるとともに、LDLコレステロールへの介入も「The earlier, the better」であることが示唆された。このような

図3 SNPによるLDLコレステロール低下・薬剤による介入と冠動脈疾患オッズ

結果からは、家族性高コレステロール血症のような高リスク病態に対して、LDLコレステロールについてはより早期からより低値に管理することが望ましいといえる。

2) HDLコレステロール

LDLコレステロールと同様に、HDLコレステロールにおいても、これまで数多くの疫学研究・観察研究から冠動脈疾患との強い関連（負の相関関係）があることは古くから知られてきた。しかし、HDLコレステロールの上昇作用を有する薬剤による無作為化介入試験、特にコレステリルエステル転送蛋白（cholesterol ester transfer protein：CETP）阻害薬や、ニコチン酸製剤を用いた大規模臨床試験において、その有効性を示すことができなかったため、その因果関係に疑問がもたれた。そこで、米国マサチューセッツ総合病院Kathiresan博士らは、LDLコレステロールやトリグリセライドに影響を与えず、HDLコレステロールのみに影響を与える血管内皮リパーゼ（Lipase, endothelial：LIPG）遺伝子のSNPにより、HDLコレステロールが先天的に

平均6 mg/dl高い集団が、同変異を有さない集団に対して冠動脈疾患の頻度が低いかを調査した。これまでのFramingham研究などの観察研究からは、白人を対象とした同研究の年齢集団ではHDLコレステロール6 mg/dlの上昇により冠動脈疾患リスクは20%低下が期待される。しかし、9万人以上ものメタ解析から得られた結果は、冠動脈疾患に対する影響は全くないという当時としては衝撃的なものであった⁵⁾。この研究発表によりHDLコレステロールは冠動脈疾患の優れたマーカーではあるが原因物質ではなく、したがって、HDLコレステロール値に介入しても心血管イベント抑制効果は得られないとする、いわゆるHDLコレステロールの「マーカー説」が主流派を占めるようになった。現在では、単にHDLコレステロール値だけではなく、HDLのコレステロール引き抜きなどHDLの機能に注目した研究へとシフトするようになった。

3) トリグリセライド

トリグリセライドについてもこれまで数多くの疫学研究・観察研究から冠動脈疾患との強い

関連（正の相関関係）があることが古くから知られてきた。しかし、トリグリセライドの低下作用を有するフィブラート製剤を用いた無作為化介入試験において、その有効性を明確に示せなかったことで⁶⁾、その因果関係については疑問がもたれていた。

トリグリセライドに関するメンデルランダム化研究が同様に行われたが、トリグリセライドにのみ影響を与えるSNPはごくわずかであり、多くはLDLコレステロールやHDLコレステロールにも同時に影響を及ぼすため、Kathiresan博士らはトリグリセライドに影響を及ぼす185個のSNPを抽出し、LDLコレステロール値やHDLコレステロール値を統計学的に調整したモデルで検討した。その結果、トリグリセライドに影響を与えるSNPはLDLコレステロール値やHDLコレステロール値とは独立し、冠動脈疾患と関連を有することが明らかとされた⁷⁾。この結果からは、トリグリセライドはHDLコレステロール値とは異なり、冠動脈疾患と因果関係を有することが示唆されるため、トリグリセライドをターゲットとした治療の有効性が期待されると結論づけた。過去のフィブラートを用いたトリグリセライドへの介入試験では、トリグリセライドが高値でない集団も含まれていたことなど試験デザインの問題も指摘されており、今後、適切な無作為化介入試験により、エビデンスが確立されることを期待したい。いずれにせよ、遺伝学の観点からはトリグリセライドは介入すべき原因物質である。

3. 希少変異を有するメンデル型脂質異常症

1) 家族性高コレステロール血症

家族性高コレステロール血症とは、高LDLコレステロール血症を背景に腱黄色腫・早発性冠動脈硬化症を呈する遺伝性疾患である。古典的にはLDL受容体の遺伝子変異による常染色体優

性遺伝性形式を呈する単一遺伝性疾患で、その頻度は一般人の500人に1人程度であるとされてきた。この20年間で、FHはLDL受容体関連蛋白であるアポB遺伝子・PCSK9遺伝子などの遺伝子変異・機能障害でもFH類似の病態を呈することが判明し、さらにLDL受容体のアダプター蛋白（LDLRAP1遺伝子）は常染色体劣性高コレステロール血症の原因として同定された⁸⁾。近年では、一般人の約200～300人に1人程度であることが推定されている⁹⁾。いずれの遺伝子変異においてもLDLコレステロールの上昇が、冠動脈疾患と関連していることは明らかであるため、LDLコレステロールと冠動脈疾患の因果関係を示すうえでのモデル疾患としても極めて重要である。

2) 家族性低 β ・無 β リポ蛋白血症

低脂血症、特に低LDLコレステロール血症については、その多くがいわゆる二次性であるが、稀に遺伝性（原発性）にLDLコレステロール血症を呈する場合がある。これら代表的な疾患の原因分子がそれぞれLDLコレステロール低下剤のターゲットとなっていることは非常に興味深い（表）。最も頻度の高い原因遺伝子はアポB（短縮アポBを生じる）である。肝細胞においてLDL受容体の分解を補助する働きがあるとされるPCSK9や、小腸と肝臓においてアポBと脂質を会合させ、リポ蛋白として血中に放出する役割を担うミクロソームトリグリセライド転移蛋白質（microsomal triglyceride transfer protein：MTTP）などの遺伝子変異・機能障害により、著明な低LDLコレステロール血症（無 β リポ蛋白血症）を呈することが知られている。これらの分子はその欠損症の発見を端緒として阻害薬が開発され、特にスタチンが奏効しない家族性高コレステロール血症ホモ接合体に対する薬剤として期待されている。しかし、アポB遺伝子変異を有する家族性低 β リポ蛋白血症例が、脂肪肝・肝障害を呈し¹⁰⁾、MTTP遺伝子変異を

表 遺伝性低脂血症と新規LDLコレステロール低下剤開発

標的分子	欠損症	化合物	製薬企業
APOB	FHBL (家族性低 β リポ蛋白血症)	Mipomersen	Genzyme
MTP	abetalipoproteinemia (無 β リポ蛋白血症)	Lomitapide	Aegerion
PCSK9	FHBL (家族性低 β リポ蛋白血症)	Evolocumab Alirocumab Bococizumab	Amgen Sanofi/Regeneron Pfizer/Rinat

図4 希少変異・高頻度変異・無作為化介入試験の作用・副作用のベクトル一致

有する無 β リポ蛋白血症例が、脂肪吸収障害・下痢・脂肪肝・肝障害を呈するように、これらの阻害薬ではそれぞれの欠損症と同様の副作用が生じることが知られている。一方で、PCSK9の欠損症例ではそのような報告は現時点ではなく、PCSK9阻害薬の臨床での使用においても特異的な重大副作用の報告はないようである。

4. 希少変異・高頻度変異・無作為化介入試験

これまで示したように、希少変異による極端な臨床像を呈する症例（特にメンデル型遺伝病）、高頻度変異（ゲノムワイド関連解析やメンデルランダム化研究）による効果のベクトルが完全に一致した場合には、その分子の阻害薬の

無作為化介入試験の作用・副作用が予見し得るといえる（図4）。一般に創薬には巨額の研究資金が必要であり、今後の創薬、特に何らかの分子の阻害薬の有効性・安全性を評価する際に、大規模な無作為化介入試験の前にその分子の欠損症・高頻度変異によるメンデルランダム化研究がリスクを回避する意味で有用である可能性がある。

おわりに

脂質、特にLDLコレステロールは冠動脈疾患の原因物質である。一方で、脂質や冠動脈疾患は遺伝し得る病態であり、近年の次世代シーケンサーによる脂質や冠動脈疾患に関する遺伝

的解析により、これまでの疫学・観察・介入研究の結果が明確に立証されてきたといえる。今後はこのような発想を転換し、遺伝学的見地から脂質管理を見直し、薬剤の選択や有効かつ安全な新たな創薬にまでこのような情報を活用していくことが期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：川尻剛照；講演料（アステラス・アムジェン・バイオファーマ、サノフィ）、山岸正和；講演料（MSD、興和創薬、塩野義製薬、第一三共、田辺三菱製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、バイエル薬品）、寄附金（アステラス製薬、アボット パスキュラー ジャパン、MSD、大塚製薬、小野薬品工業、塩野義製薬、第一三共、日本ベーリンガーインゲルハイム、日本メドトロニック、バイエル薬品、ファイザー、富士薬品）

文献

- 1) Willer CJ, et al : Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 45 : 1274–1283, 2013.
- 2) Jansen H, et al : Mendelian randomization studies in coronary artery disease. *Eur Heart J* 35 : 1917–1924, 2014.
- 3) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, et al : Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women : meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 385 : 1397–1405, 2015.
- 4) Cannon CP, et al : Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372 : 2387–2397, 2015.
- 5) Voight BF, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction : a mendelian randomisation study. *Lancet* 380 : 572–580, 2012.
- 6) Keech A, et al : Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet* 366 : 1849–1861, 2005.
- 7) Do R, et al : Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 45 : 1345–1352, 2013.
- 8) 多田隼人, 他 : 常染色体劣性遺伝性高コレステロール血症. *Pharma Medica* 33 (8) : 21–24, 2015.
- 9) Kawashiri MA, et al : Current perspectives in genetic cardiovascular disorders : from basic to clinical aspects. *Heart Vessels* 29 : 129–141, 2014.
- 10) Kawashiri MA, et al : Extreme Contrast of Postprandial Remnant-Like Particles Formed in Abetalipoproteinemia and Homozygous Familial Hypobetalipoproteinemia. *JIMD Rep* 22 : 85–94, 2015.