

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：82674

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15055

研究課題名（和文）循環器疾患及びがんにおける血中Lp(a)濃度・KIV2多型の統合的な関連の探索

研究課題名（英文）Integrated analysis of blood Lp(a) levels and KIV2 polymorphisms with cancer and cardiovascular disease

研究代表者

山崎 茉莉亜（Yamasaki, Maria）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：60776516

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究はがんや循環器疾患などの疾患リスクの予測を想定して、血中Lp(a)濃度とKIV2多型を統合的に解析した。本研究では、東京都健康長寿医療センターの剖検例を対象として、血中Lp(a)濃度・臨床情報・実験により決定されたKIV2多型のコピー数およびSNPチップの情報を利用して、先行研究にある通りに血中Lp(a)濃度ががんで低値、心筋梗塞で高値がリスクになっている傾向があることを確認した。また、本研究では遺伝的背景が血中Lp(a)濃度を介して各疾患と関連しているか、あるいは独立な因子なのかについて探索的な検証分析を行い、血中Lp(a)濃度を介して各疾患と関連していると示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、血中Lp(a)濃度、循環器疾患及びがんの臨床情報、全ゲノムSNP情報、実験で決定されたKIV2多型のコピー数の情報を有している対象者を用いて、統合的に解析を実施して、候補領域的アプローチにおいて、先行研究にある通りに血中Lp(a)濃度ががんで低値、心筋梗塞で高値がリスクであることが示唆できた点である。また、本研究では遺伝的背景が血中Lp(a)濃度を介して各疾患と関連していることが示唆されたことも意義がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we performed an integrated analysis of blood Lp(a) levels and KIV2 polymorphisms, assuming prediction of disease risks such as cancer and cardiovascular disease.

In this study, autopsy specimens from the Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology were analyzed using blood Lp(a) concentration, clinical information, and experimentally determined KIV2 copy number. As a result, as in the previous study, it was suggested that low blood Lp(a) concentration in cancer and high blood Lp(a) concentration in myocardial infarction are the risks. In addition, in this study, we conducted an exploratory verification analysis to determine whether the genetic background is related to each disease through the blood Lp(a) concentration, or whether it is an independent factor. It was suggested that it is related to each disease through blood Lp(a) level.

研究分野：人類遺伝学

キーワード：Lp(a) KIV2 CNV cancer cardiovascular disease

1. 研究開始当初の背景

がんや循環器疾患など様々な疾患で、血中 Lp(a) (リポ蛋白) 濃度が高値または低値であることが疾患発症のリスクであることが明らかになってきた。そこで血中 Lp(a) 濃度を測定することは他の血液検査値と同様に様々な生活習慣病の疾患リスクを予測するのに有用である可能性が示唆されている。実際先行研究において、冠動脈疾患・脳卒中・末梢動脈疾患高などの循環器疾患では、高 Lp(a) 血症がリスク要因と立証された。一方、全癌・胃癌・大腸癌・肝細胞癌・胆道癌・膵癌・悪性リンパ腫・白血病では、低 Lp(a) 血症が危険因子だと報告されている。

Lp(a) 蛋白とはアポリポ蛋白 A (apo(a)) とアポリポ蛋白 B が結合した蛋白で、apo(a) は Kringle ドメインを複数有する。それら規定する多型のうち、Kringle IV type 2 (KIV2) 多型は約 5.5kb の配列が 0-40 回繰り返される多様性に富んだコピー数多型である。KIV2 多型のコピー数が多いと膜透過効率が悪く、血中 Lp(a) 濃度が低くなることが明らかになっている。

本研究は、研究対象者が血中 Lp(a) 濃度、循環器疾患及びがんの臨床情報、全ゲノム SNP 情報、実験で決定された KIV2 多型のコピー数の全ての情報を有している国内外でも希少な研究であり、これらを活用し統合的に解析することにより、新たな知見の探索ができると考えた。

2. 研究の目的

目的(1) 循環器疾患及びがんの疾患リスクについて、血中 Lp(a) 濃度・KIV2 多型を含めた統合的な関連の探索

3. 研究の方法

候補領域アプローチによる疾患との解析

本研究は、血中 Lp(a) 濃度、循環器疾患及びがんの臨床情報、全ゲノム SNP 情報、実験で決定された KIV2 多型のコピー数を用いた解析を行った。血中 Lp(a) 濃度、循環器疾患及びがんの臨床情報、全ゲノム SNP 情報に関しては、これまで東京都健康長寿医療センターにて蓄積された剖検例の情報である。これらの情報を全て有する検体のうち 304 例を抽出して、デジタル PCR により KIV2 多型を決定した。

次に、本研究で活用する全ゲノム SNP 情報は、HumanExome-12v1-1_A、HumanExome-12v1-2_A、InfiniumExome-24v1-1_A1 にてタイピングをされており、上記の 304 例に対して、エクソームアレイの品質管理を通過したものが 281 例あった。また、LPA 遺伝子内の SNP で品質管理を通過し、かつマイナーアレル頻度 > 0.01 だったものが 3SNP あり本研究の対象とした。

次に、血中 Lp(a) 濃度、KIV2 多型のコピー数、上記の 3SNP の情報を用いて、アウトカムを心筋梗塞、がんの発症として、HDLc および性別を調整した共分散構造分析を行った。血中 Lp(a) 濃度に関しては、50mg/dl 以上を高値とした。

4. 研究成果

本研究の解析対象 SNP

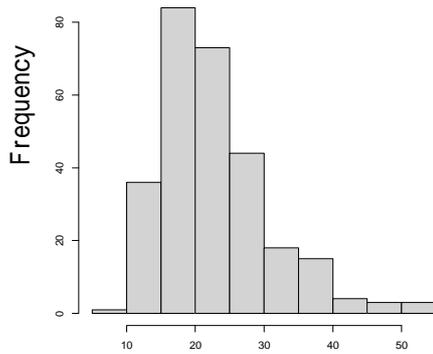
LPA 遺伝子内の SNP で品質管理を通過し、かつマイナーアレル頻度 > 0.01 だった SNP は 3 つあった。

Genome Build 37.1				
-------------------	--	--	--	--

rs number	chr	position	Minor Allele	MAF		
rs3798220	6	160961137	C	0.09786	Exon	Missense
rs7770628	6	161018174	C	0.137	Intron	Silent
rs1652507	6	161082461	G	0.3968	Intron	Silent

本研究の解析対象 281 検体の KIV2 多型の分布

デジタル PCR により KIV2 多型を決定した検体のうち、エクソームアレイの品質管理を通過したものが 281 例あった。

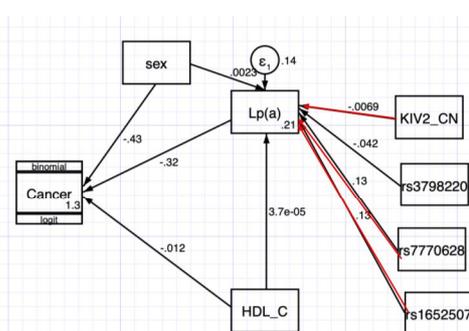


KIV2_CN

さらに、これらの情報を用いて、欠損値のあった 5 例を除き 276 例を用いて疾患ごとに共分散構造分析を行い、KIV2 多型が血中 Lp(a)濃度を介さない形でも疾患に影響しているかを検証した。

がんについて

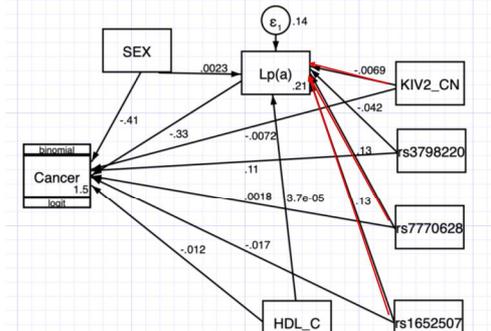
Lp(a)を介す場合



有意な関連は赤矢印

AIC : 611

Lp(a)を介さない形も考慮した場合

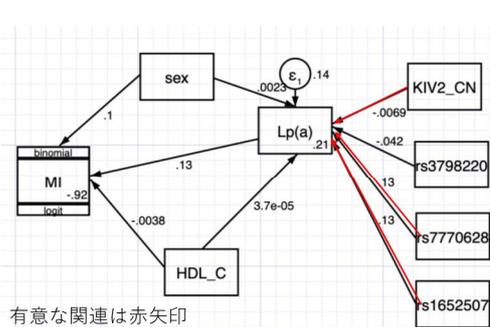


有意な関連は赤矢印

AIC : 618

心筋梗塞について

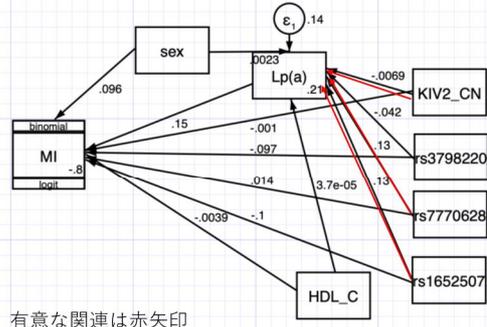
Lp(a)を介す場合



有意な関連は赤矢印

AIC : 573

Lp(a)を介さない形も考慮した場合



有意な関連は赤矢印

AIC : 581

この結果、rs7770628 及び rs1652507、KIV2 多型が Lp(a)濃度と有意な関連がみられた。先行研

究では rs7770628 は中国人集団で Lp(a)濃度との関連が報告されており、rs1652507 に関しては一貫した報告が得られていない。また、Lp(a)濃度と心筋梗塞、がんとの関連は、先行研究にあるように心筋梗塞で高値、がんで低値という傾向が見られた。また、心筋梗塞及びがんともに、KIV2 多型やその他の SNP が血中 Lp(a)濃度を介す形で疾患に影響している場合の方がモデルに適合していた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山崎茉莉亜、三重野牧子、新井富生、沢辺元司、田中紀子
2. 発表標題 LPA, KIV2, serum Lp(a), and the risk for Cancer and Cardiovascular disease related pathologies: A retrospective autopsy study
3. 学会等名 アメリカ人類遺伝学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎茉莉亜、三重野牧子、新井富生、沢辺元司、田中紀子
2. 発表標題 がん及び循環器疾患と血中Lp(a)濃度、LPA遺伝子との統合的な関連の探索
3. 学会等名 日本疫学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	沢辺 元司 (Sawabe Motoji)		
研究協力者	新井 富生 (Arai Tomio)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	田中 紀子 (Tanaka Noriko)		
研究協力者	三重野 牧子 (Mieno Makiko)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関