

令和 4 年 4 月 21 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08575

研究課題名(和文) 網羅的遺伝子解析によるリポ蛋白(a)代謝新規関連分子の探索とその機能解析

研究課題名(英文) Investigations for novel molecules associated with Lp(a)

研究代表者

多田 隼人 (Tada, Hayato)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：90623653

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：欧米での報告のあるLPA遺伝子座のcommon variantの他、日本人特有と思われるcommon variantを同定し、その効果量などの検討を行った。研究の過程でLp(a)著明高値例に対する臨床像に関して詳細な評価を加え、大動脈硬化に大きく寄与する可能性を報告したほか、Lp(a)高値例の臨床像の詳細な評価の過程において経験した、ホモ接合体性家族性高コレステロール血症に関する臨床像の報告も行った。また、遺伝的にLDLコレステロールが高値となる家族性高コレステロール血症(FH)において、Lp(a)およびCRPが冠動脈硬化に寄与することを明らかとした

研究成果の学術的意義や社会的意義

リポ蛋白(a)と呼ばれるLDLとは独立した動脈硬化危険因子の日本人特有の遺伝的背景を一部明らかとしたほか、日本人においてもリポ蛋白(a)が実際の動脈硬化性疾患と強く関連することを示した。これらの知見は一部新規のものも含まれ、今後の日本人に対する動脈硬化性疾患予防医学への寄与が期待される。

研究成果の概要(英文)：We identified genetic variants associated with Lp(a) that are common with other ethnicities as well as specific to Japanese. We also found that Lp(a) and CRP are associated with worse clinical outcomes among patients with familial hypercholesterolemia.

研究分野：循環器内科学

キーワード：リポ蛋白(a) 網羅的遺伝子解析 動脈硬化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リポ蛋白(a)[Lp(a)]は LDL 類似のリポ蛋白であるが、LDL とは独立し、冠動脈硬化症、大動脈弁狭窄症などの動脈硬化性疾患と関連することが知られる。HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)により LDL 低下を介して冠動脈硬化症のリスク低減は得られるが、大動脈弁狭窄症の進展抑制効果は認められない。一方疫学研究のみならず、遺伝学に基づいたメンデルランダム化研究からは、大動脈弁狭窄症と Lp(a)の、LDL とは独立した強い関連が示され、Lp(a)の制御による大動脈弁狭窄症の進展抑制への可能性が期待されている。しかし、Lp(a)についてはその代謝経路すら不明であり、スタチンを含めて有効な制御法は現在存在しない。そこで今回の研究の目的は、**Ⓐ** 家族性に Lp(a)値が著明な高値ないしは低値を示す家系に対して全エクソームシーケンシング解析を行い Lp(a)を制御する新たな原因分子を同定し、**Ⓑ** 安定同位体を用いた代謝実験 (in vivo)、**Ⓒ** 疾患特異的 iPSC 細胞 (in vitro) を用いた代謝実験によりそのメカニズムを明らかとすることとする。Lp(a)を制御する新たな分子を同定し、そのメカニズムを明確とすることで、大動脈弁狭窄症を始めとした動脈硬化性疾患進展抑制に有効な新規薬剤の開発に繋がる可能性があると考え研究を開始した。

2. 研究の目的

今回の研究の目的は、**Ⓐ** 家族性に Lp(a)値が著明な高値ないしは低値を示す家系に対して全エクソームシーケンシング解析を行い Lp(a)を制御する新たな原因分子を同定し、**Ⓑ** 安定同位体を用いた代謝実験 (in vivo)、**Ⓒ** 疾患特異的 iPSC 細胞 (in vitro) を用いた代謝実験によりそのメカニズムを明らかとすることである。

3. 研究の方法

申請者らグループにより過去 30 年に渡り集積された原発性脂質異常症コホートの中で、Lp(a)が著明な高値(100 mg/dl)以上を呈する 15 家系・65 例、及び著明な低値 (1 mg/dl) 以下を呈する 10 家系・35 例を対象に全エクソームシーケンシング解析を行う。得られた遺伝子変異をその頻度及び in silico 病原性予測ツールを用いて絞り込みを行い、最終的にはそれぞれ、想定される遺伝形式に沿い、遺伝型・表現型のマッチングにより新規原因分子の同定を試みた。しかし、6 番染色体の LPA 遺伝子に既知の多型を認めるのみであり、新規原因分子の同定には至らなかった。そこで、rare variant の解析のみならず、common variant 解析も追加することとし、網羅的 SNP アレイでの common variant のジェノタイピングを行い(ジャポニカアレイ)さらには日本人ゲノムデータを用いてインピュテーションを追加し解析 variant 数を増やしたうえで検討を追加した。さらには、研究の過程で Lp(a)著明高値例に対する臨床像に関して詳細な評価を加え、さらには大動脈弁硬化の強烈なホモ接合体性家族性高コレステロール血症の臨床像についても詳細な検討を行った。

4. 研究成果

欧米での報告のある LPA 遺伝子座の common variant の他、日本人特有と思われる common variant を同定し、その効果量などの検討を行った。研究の過程で Lp(a)著明高値例に対する臨床像に関して詳細な評価を加え、大動脈弁硬化に大きく寄与する可能性を報告したほか、Lp(a)高値例の臨床像の詳細な評価の過程において経験した、ホモ接合体性家族性高コレステロール血症に関する臨床像の報告も行った。いずれの報告においても、LDL コレステロールに加えて Lp(a)が高値であることにより、大動脈や冠動脈硬化に加えて、大動脈弁の硬化やアキレス腱肥厚という表現型に繋がることを明確に示したという点において意義は大きい。また、遺伝的に LDL コレステロールが高値となる家族性高コレステロール血症 (FH) において、Lp(a)および CRP が冠動脈硬化に寄与することを明らかとした(図 1~3)。

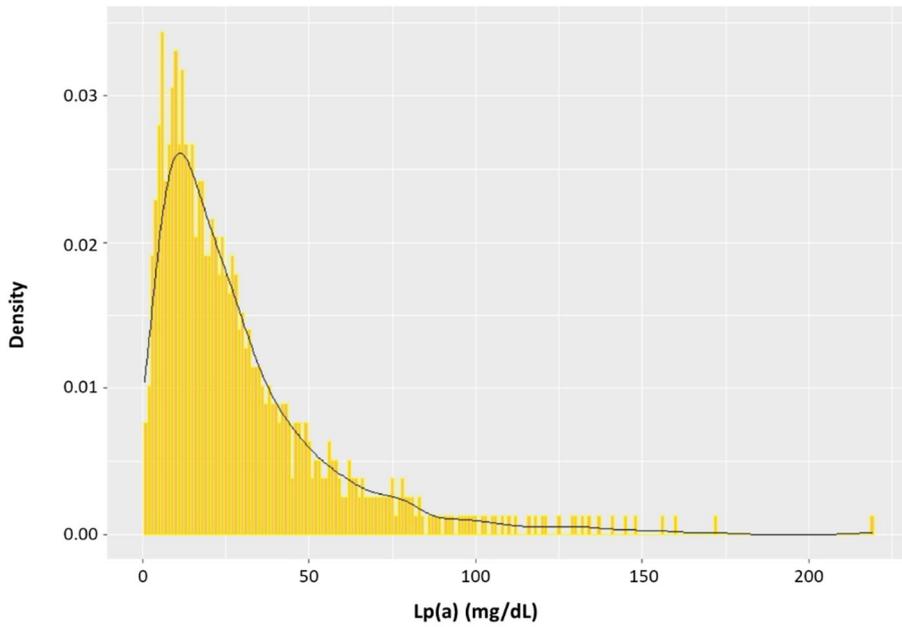


図1. FHにおけるLp(a)の分布

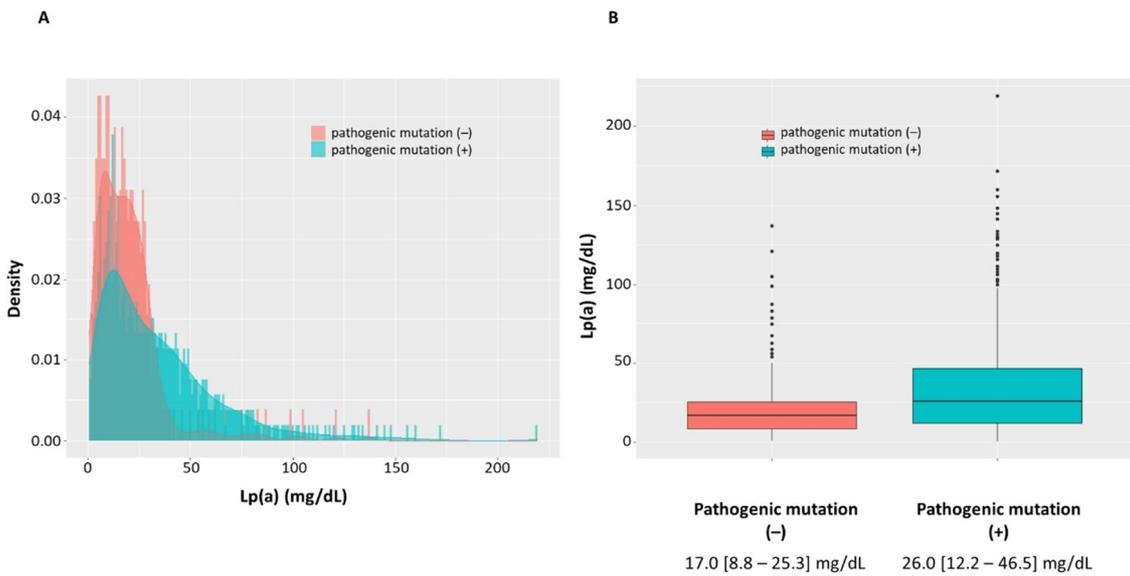


図2. Lp(a)の分布 (FH遺伝子変異別)

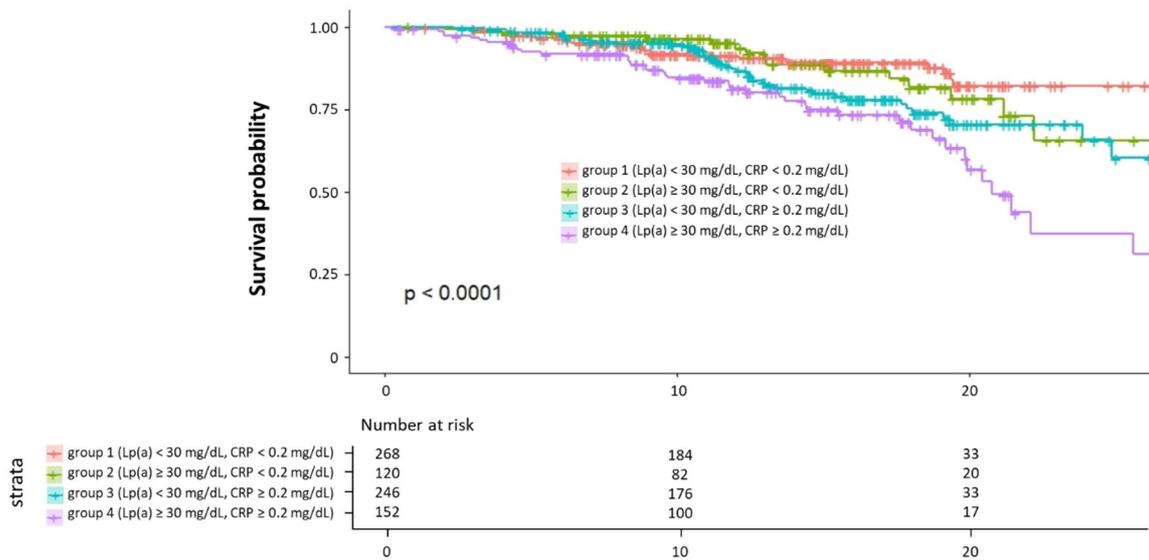


図3. Lp(a)およびCRP別予後

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawashiri MA, Okada H, Tada H	4. 巻 in press
2. 論文標題 Severe calcification of the Achilles' tendon	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur Heart J	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/eurheartj/ehab017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishikawa T, Tada H, Nakagawa-Kamiya T, Niwa S, Yoshida S, Mori M, Sakata K, Nohara A, Higashikata T, Kato H, Ino K, Takemura H, Takamura M, Kawashiri MA	4. 巻 8
2. 論文標題 A case with familial hypercholesterolemia complicated with severe systemic atherosclerosis intensively treated for more than 30 years	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cardiol Cases	6. 最初と最後の頁 1809, 1813
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jccase.2020.06.012	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada H, Yamagami K, Nishikawa T, Teramoto R, Sakata K, Takamura M, Kawashiri MA.	4. 巻 59
2. 論文標題 Lipoprotein(a) and the Risk of Chronic Kidney Disease in Hospitalized Japanese Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1705, 1710
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.4503-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	岡田 寛史 (Okada Hiroyumi) (10735161)	金沢大学・附属病院・特任助教 (13301)	

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
研究分担者	野村 章洋 (Nomura Akihiro) (30707542)	金沢大学・附属病院・特任准教授 (13301)	

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