



遺伝学から考える動脈硬化ハイリスク症例・積極的脂質低下療法適応症例

金沢大学附属病院 循環器内科 多田 隼人 (ただ はやと)

COI Disclosure


Hayato Tada, MD, PhD



KANAZAWA UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE
DIVISION OF
CARDIOVASCULAR MEDICINE

演題発表内容に関連し、筆頭および共同発表者が開示すべきCOI関係にある企業などとして、

- ① 顧問:なし
- ② 株保有・利益:なし
- ③ 特許使用料:なし
- ④ 講演料: サノフィ株式会社、アステラス製薬株式会社、アステラスアムジェンバイオフーマ株式会社、バイエル薬品株式会社、MSD株式会社、武田薬品工業株式会社、興和創薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、第一三共株式会社、三和化学研究所、日本ベーリンガーインゲルハイム、大日本住友製薬、持田製薬株式会社、金沢市医師会、七尾市医師会、南砺市医師会
- ⑤ 原稿料: 日本内科学会、日本循環器学会、日本動脈硬化学会、株式会社新興医学出版社、医学書院、フジメディカル出版、メジカルビュー社、医歯薬出版株式会社、日本医師会
- ⑥ 受託研究・共同研究費:なし
- ⑦ 奨学寄付金: サノフィ株式会社、MSD株式会社、塩野義製薬株式会社
- ⑧ アカデミックサポート: バイエル薬品株式会社
- ⑨ 寄付講座所属・贈答品などの報酬:なし



Introduction

馬淵 宏先生からの教え



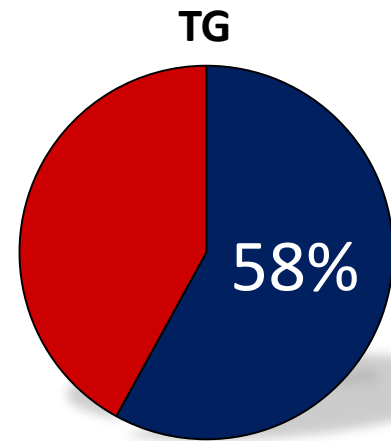
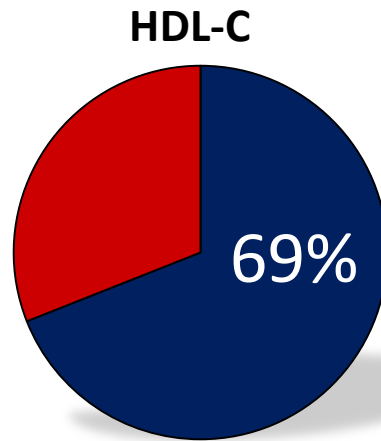
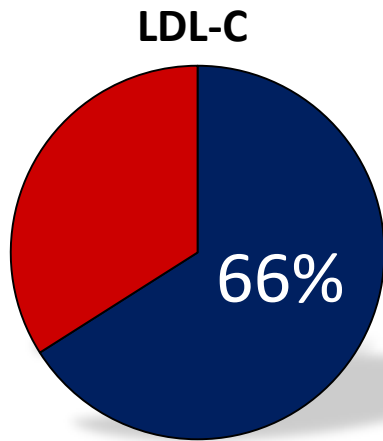
疾患の表現型 = 遺伝的要因 + 環境要因

$$V_{\text{Phenotype}} = V_{\text{Genetics}} + V_{\text{Environment}}$$

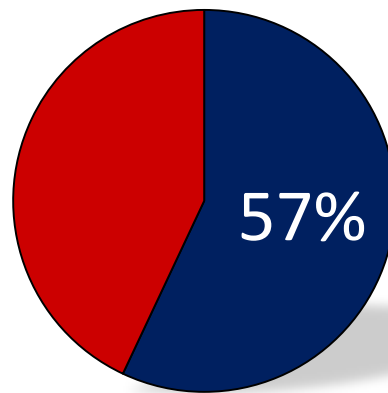
Variance of phenotype = Variance from genetics + Variance from environment

$$\text{Heritability } (h^2) = \frac{V_G}{V_P} \doteq \frac{\left(\begin{array}{c} \text{Variance of} \\ \text{Dizygotic twins} \end{array} - \begin{array}{c} \text{Variance of} \\ \text{Monozygotic twins} \end{array} \right)}{\text{Variance of Dizygotic twins}}$$

血清脂質値、冠動脈疾患は大いに遺伝し得る形質である



Coronary Artery Disease (CAD)



● = 先天的・遺伝的要因

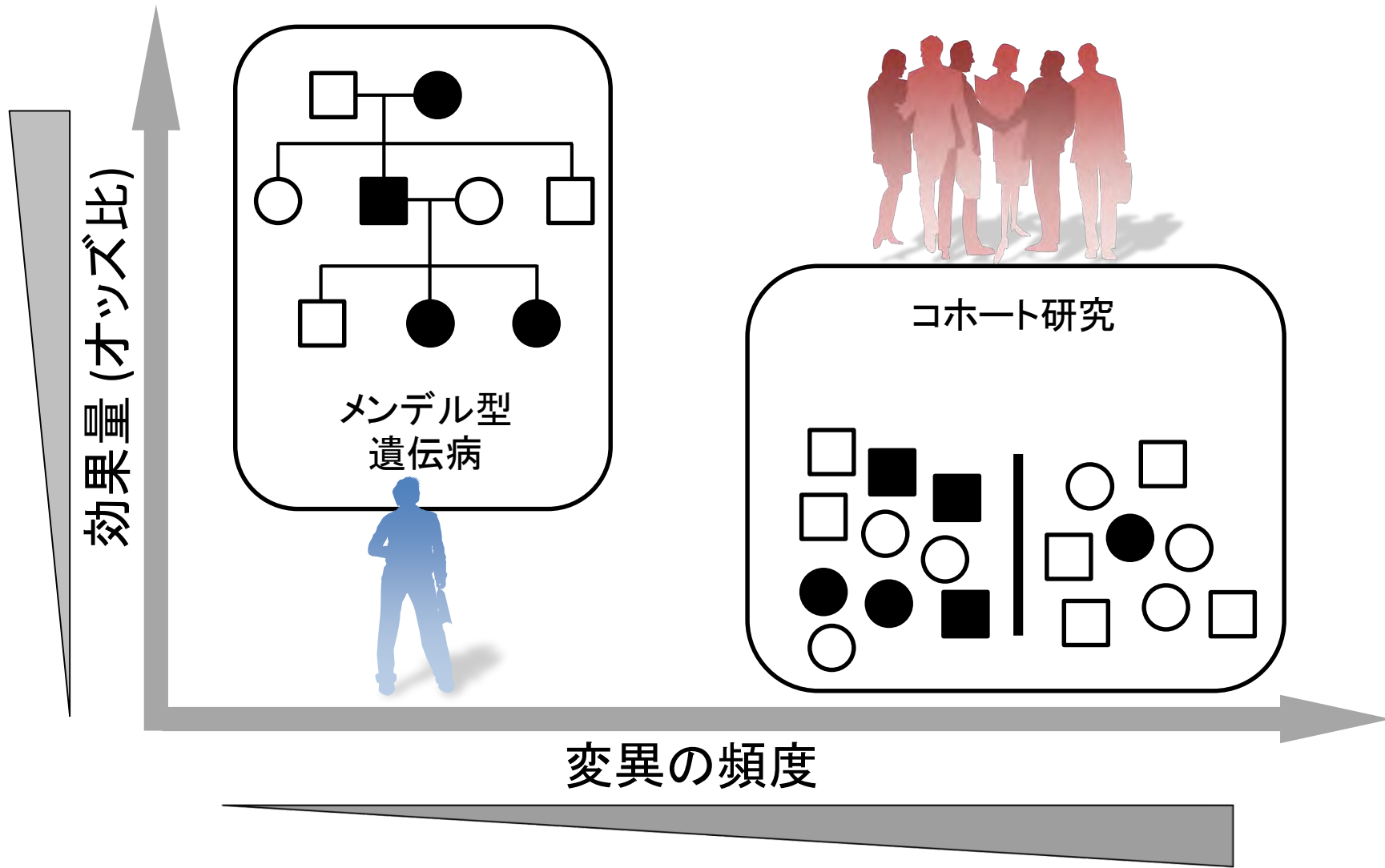
● = 後天的・環境要因

Human Genome

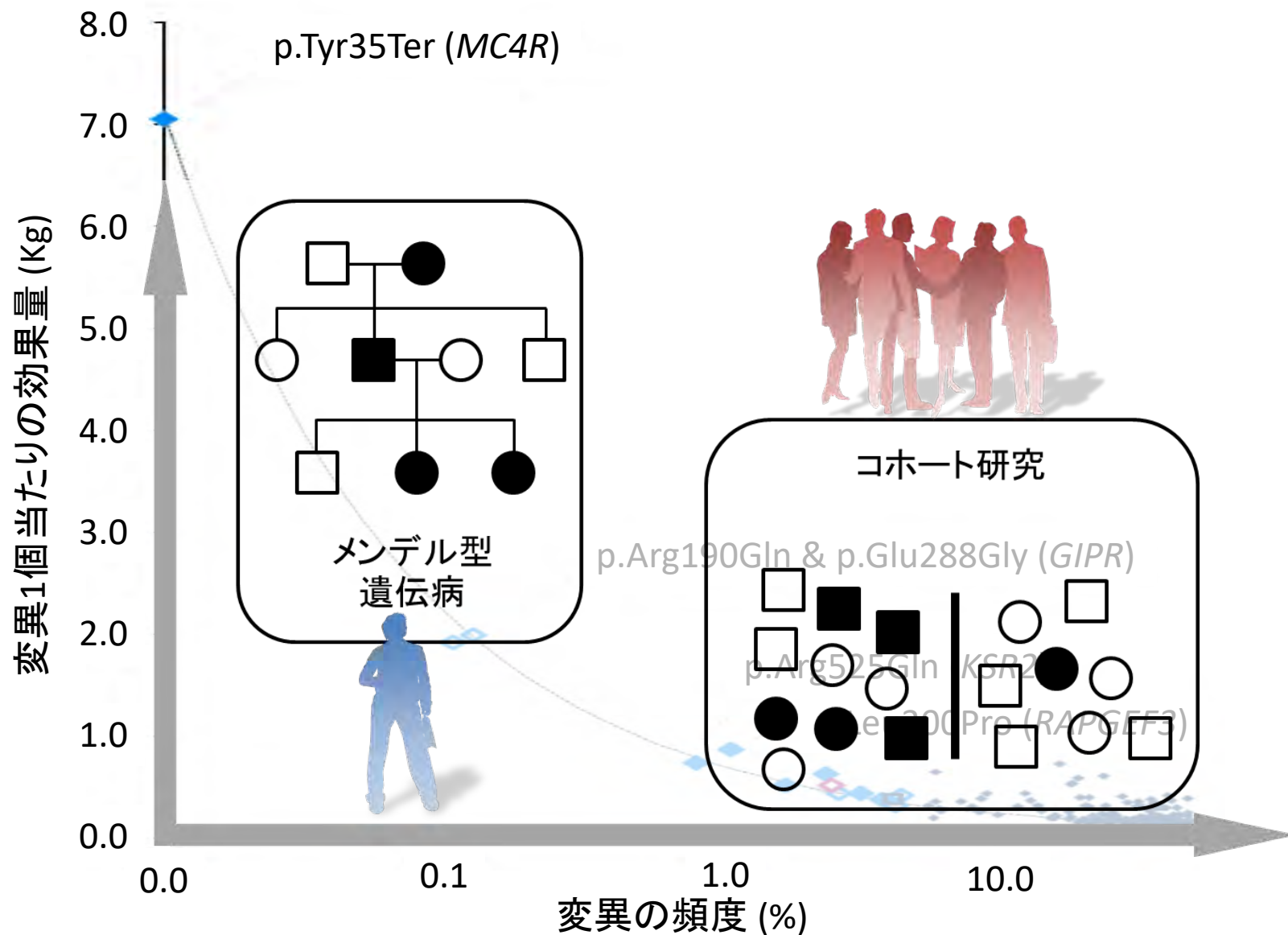


ヒトゲノム：～ 31億塩基対の荒波～





ヒト遺伝子研究：体重に関する遺伝子変異 70万人ものエクソームアレイ解析から見たもの



分かり易く言うところいう事

単一(メンデル型)遺伝病診断



多因子疾患(体質)検査

GeneLife
Genesis 2.0
肥満タイプや疾患のリスクなど約360項目を解析できる遺伝子検査キット

大腸がんや乳がん、心臓病リスクなどを高リスクと、肥満タイプなどの傾向を本報に分析できる検査です。

¥29,800 (税込)

Genesis 2.0でわかること

- 疾患リスク**
がんは33項目、循環器系の疾患・体質は32項目などさまざまな疾患リスクを判定します。
- 美容・ダイエット**
太りやすい要因やお肌の老化要因などを判定し効率的なダイエットやスキンケアに生かせます。
- 祖先のルーツ**
ミトコンドリアDNAを解析し、あなたのルーツを判定します。

Rare genetic variations



家族性高コレステロール血症 Familial Hypercholesterolemia (FH)

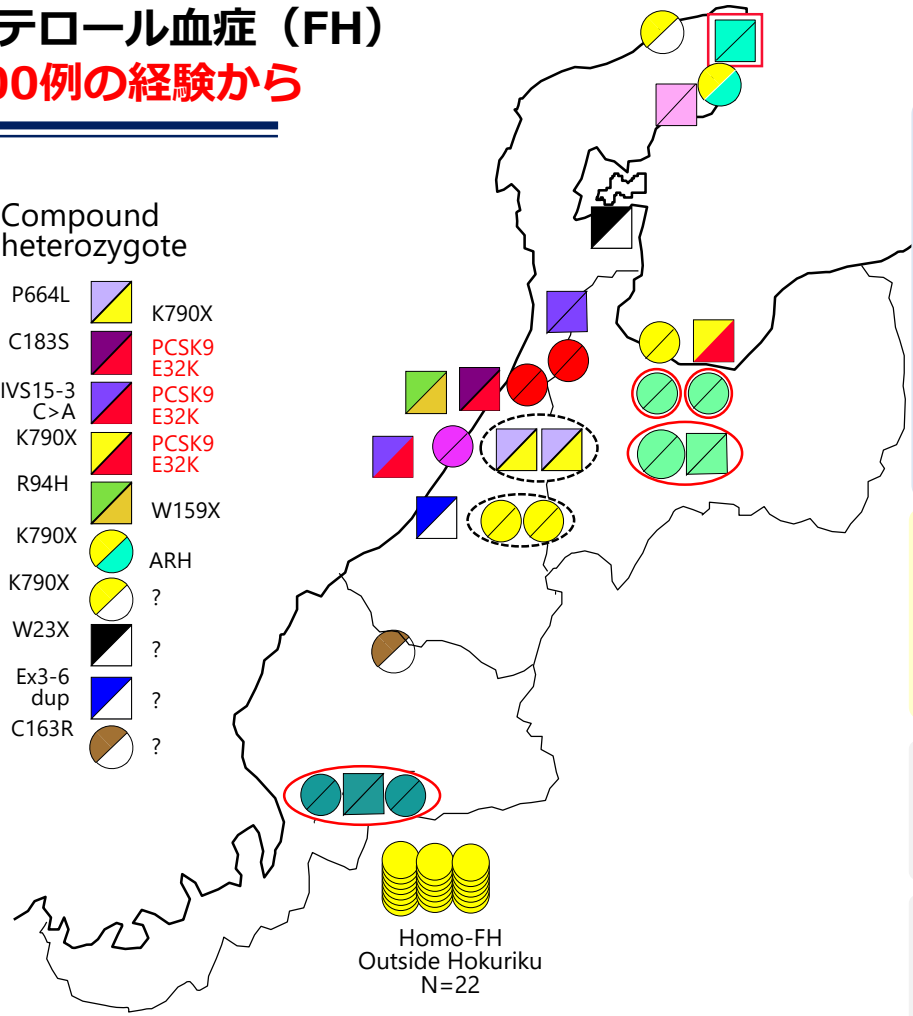
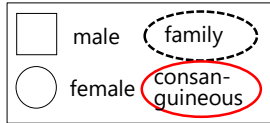
家族性高コレステロール血症 (FH) 遺伝疫学 : 2,000例の経験から

True homozygote

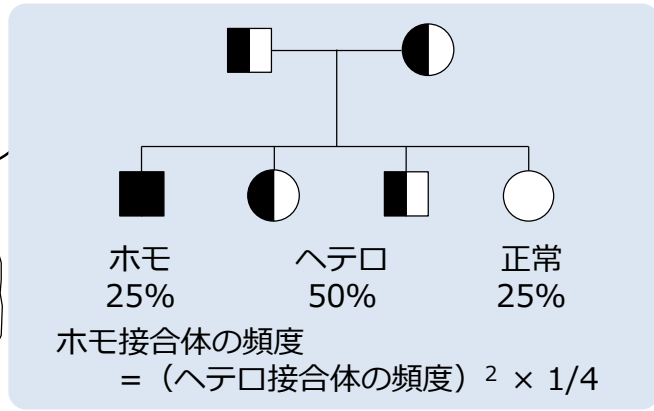
- Ex2-3del (Green circle)
- K790X (Yellow circle)
- D280Y (Teal circle)
- ARH (Cyan square)
- R395W (Purple circle)
- IVS15-3 C>A (Blue square)
- PCSK9 E32K (Red circle)
- V502M (Pink square)

Compound heterozygote

- P664L (Yellow triangle)
- C183S (Purple triangle)
- IVS15-3 C>A (Blue triangle)
- K790X (Yellow triangle)
- R94H (Green triangle)
- K790X (Yellow triangle)
- W23X (Black triangle)
- Ex3-6 dup (Blue triangle)
- C163R (Brown triangle)
- K790X (Yellow triangle)
- PCSK9 E32K (Red triangle)
- PCSK9 E32K (Red triangle)
- PCSK9 E32K (Red triangle)
- W159X (Green triangle)
- ARH (Cyan triangle)
- ?
- ?
- ?



Homo-FH Outside Hokuriku N=22

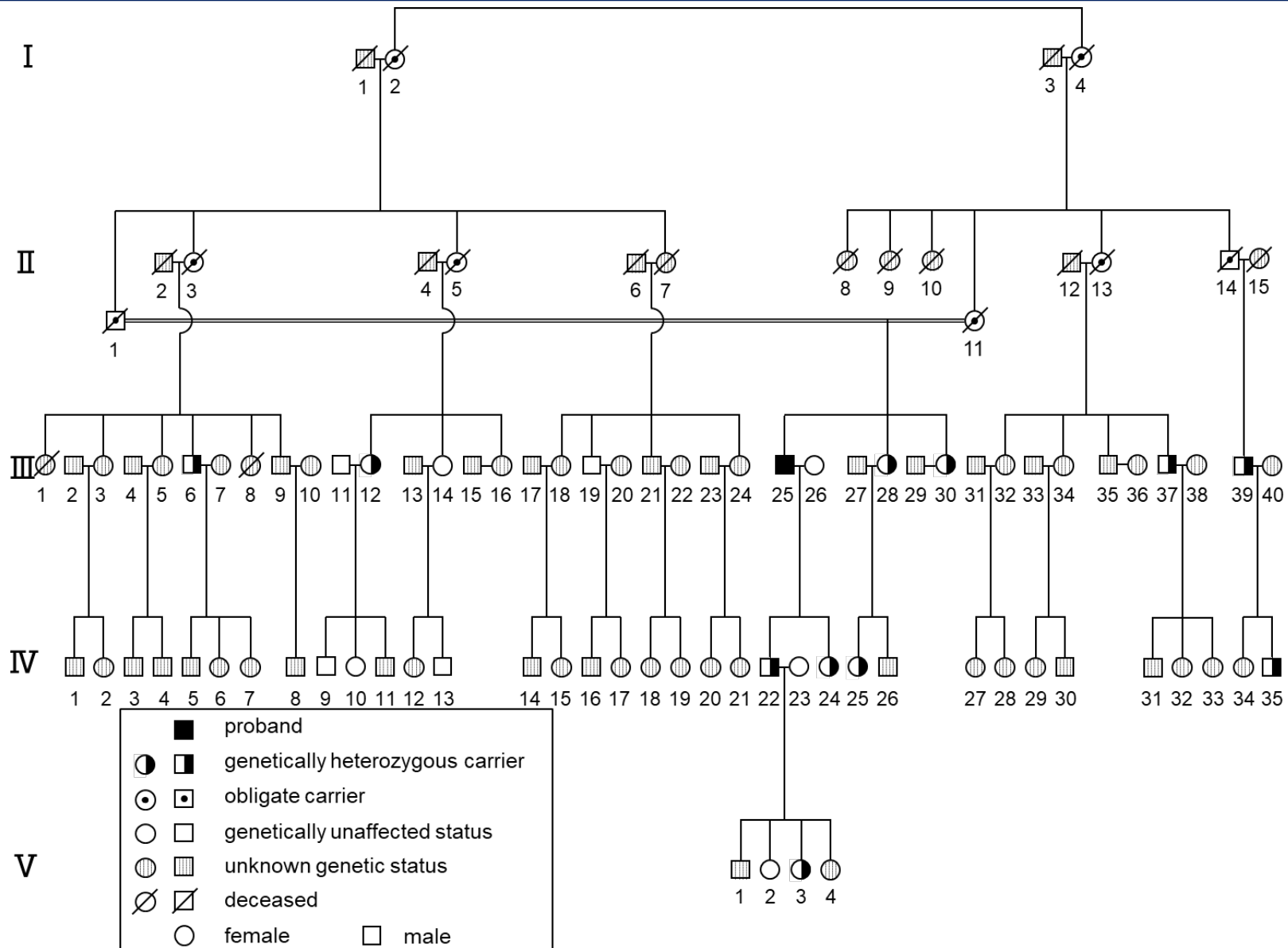


北陸地方の人口 : 3,000,000人
 " ホモFH : 27人
 血族婚を除くホモFH : 19人
 ヘテロFHの頻度は **208** 人に1人

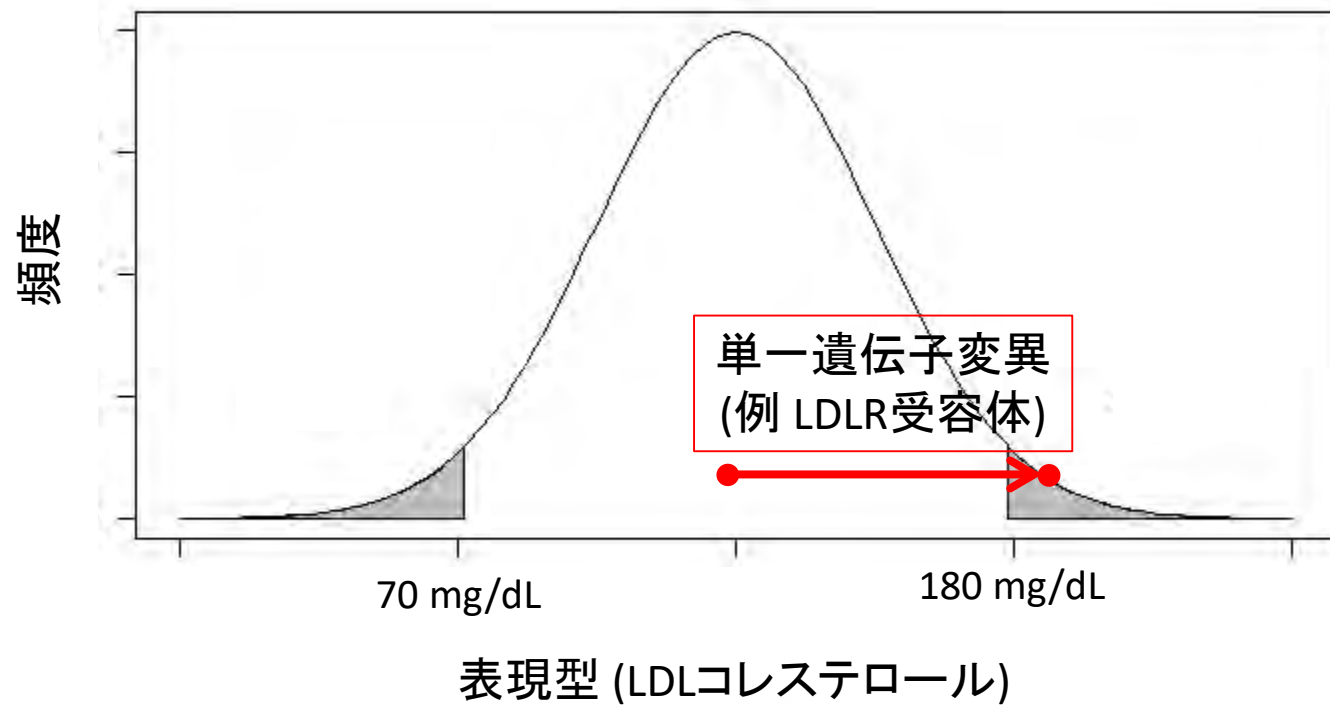
米国 NHANES 研究
 ヘテロFHの頻度は **250** 人に1人
 De Ferranti SD et al. *Circulation* 2016

欧州 Copenhagen 研究
 ヘテロFHの頻度は **217** 人に1人
 Benn M et al. *Eur Heart J* 2016

家族性高コレステロール血症 (FH) 家系調査のコツは、「気合い」です！



(単一遺伝子)メンデル型遺伝病

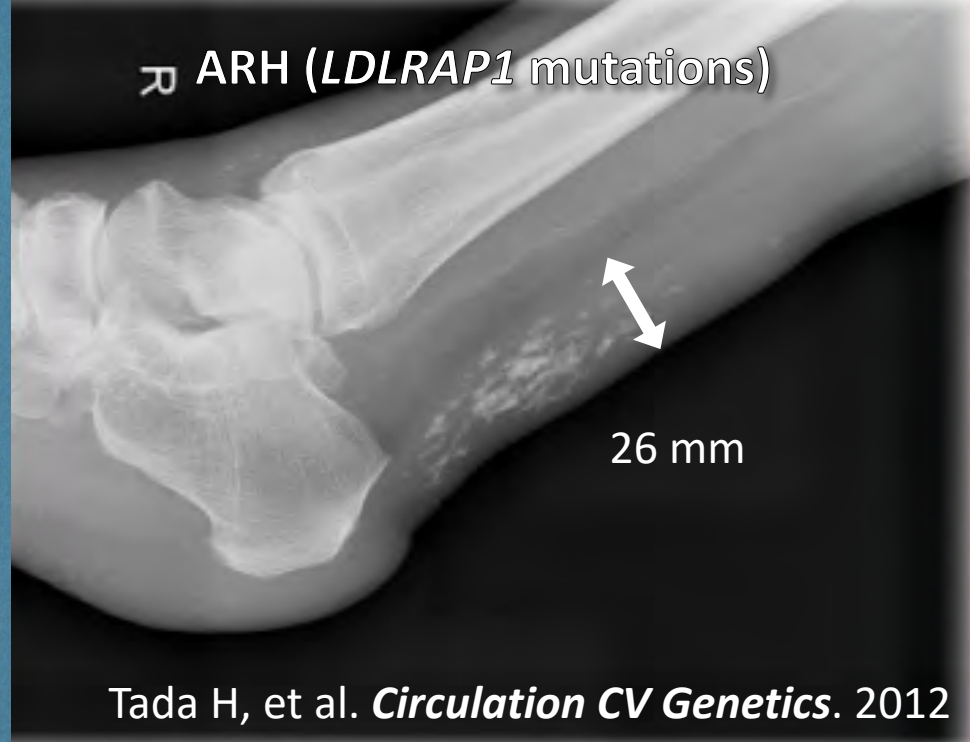


FH (*LDLR* / *PCSK9* mutations)



Noguchi T, Tada H, et al. *Atherosclerosis*. 2010

ARH (*LDLRAP1* mutations)



Tada H, et al. *Circulation CV Genetics*. 2012

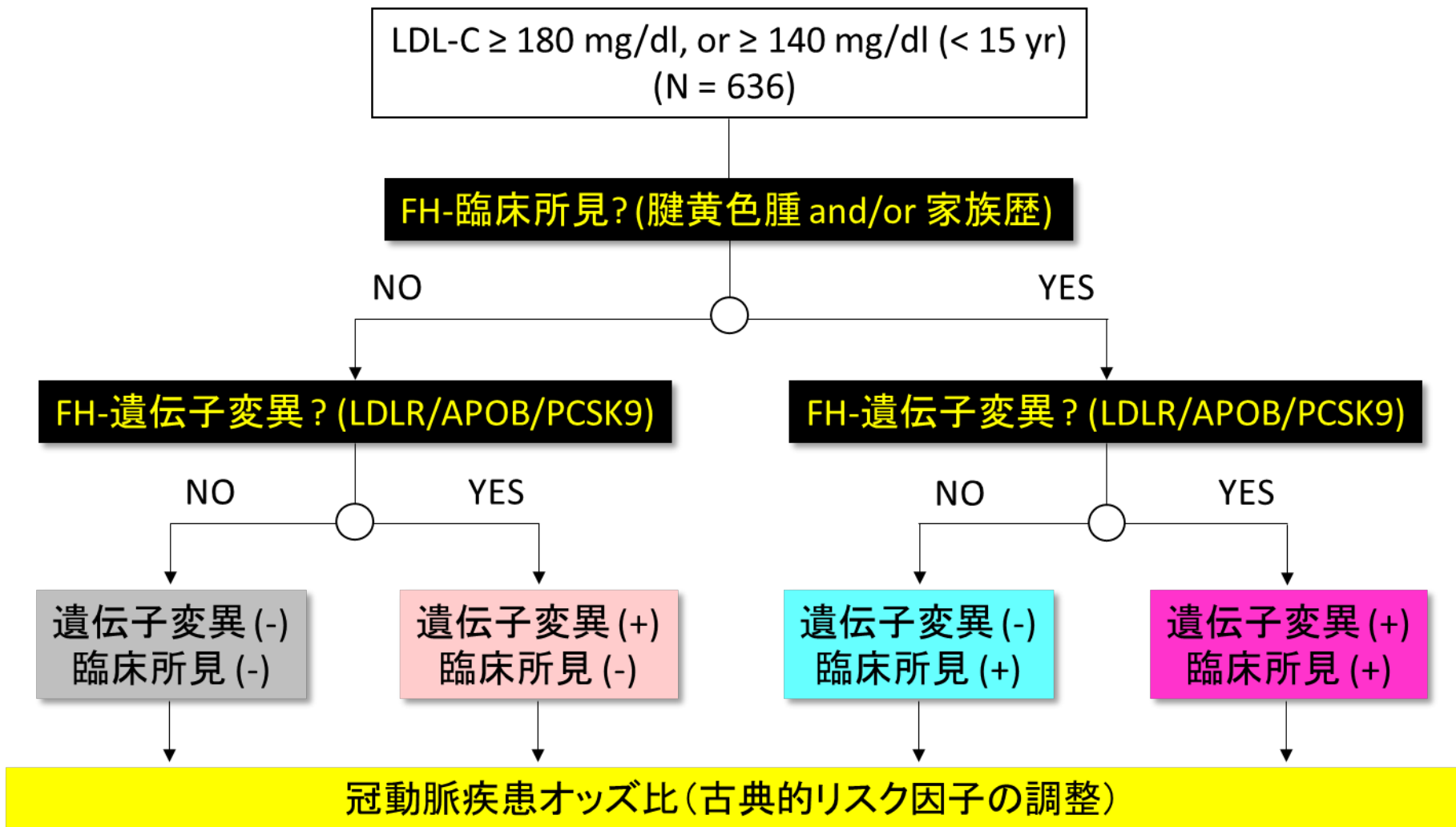
Sitosterolemia (*ABCG5* mutations)



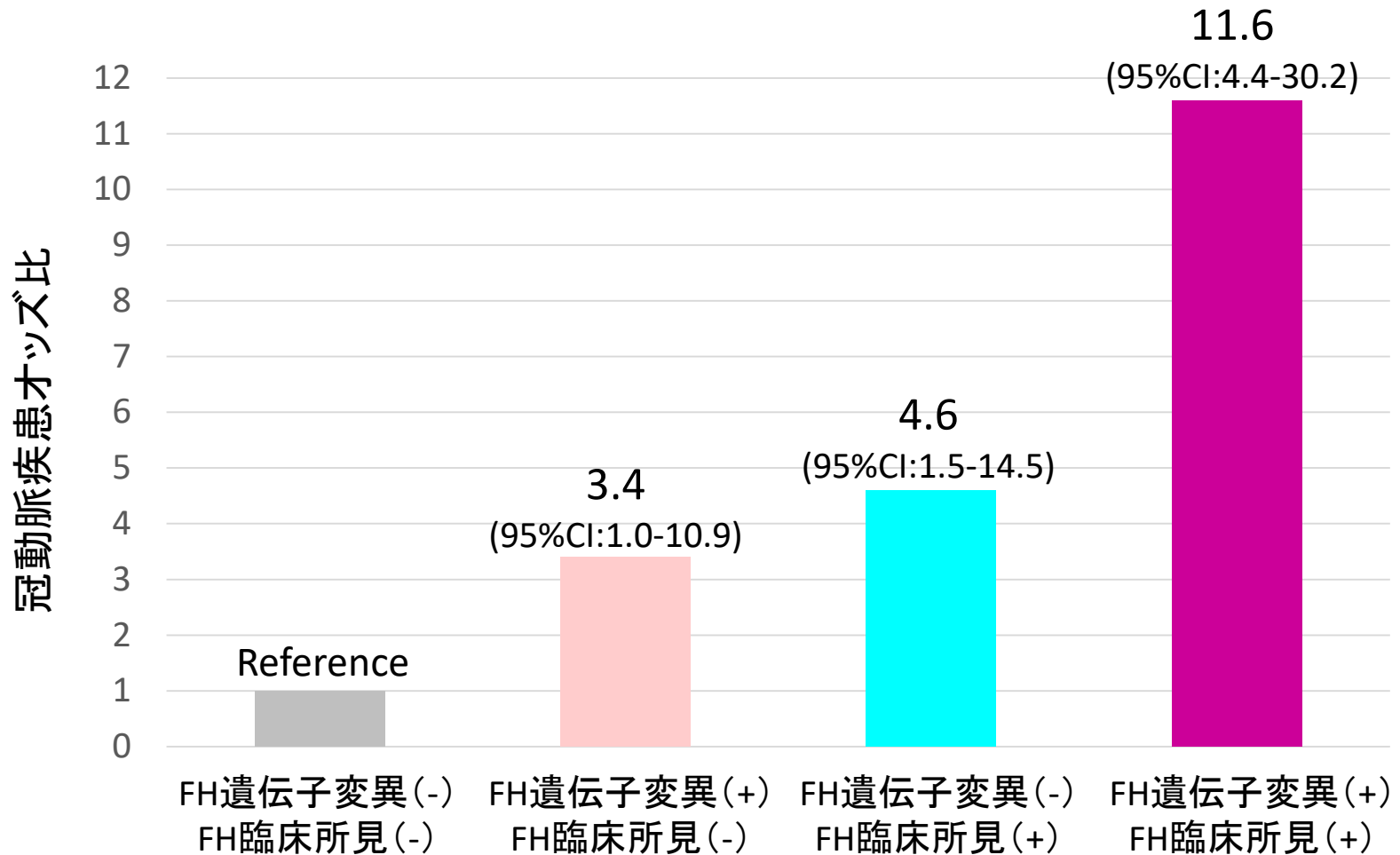
Tada H, et al. *JIMD Rep*. 2015

Critical question:

臨床所見(黄色腫/家族歴)と 遺伝子変異どちらが有用??



臨床的有用性: FH臨床所見 (黄色腫/家族歴)とFH遺伝子変異 相加的に冠動脈疾患と関連

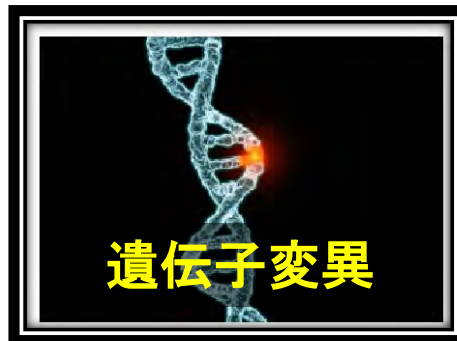
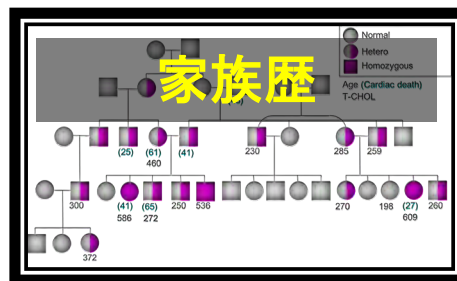


高LDLコレステロール血症の個別化医療

コレステロール測定
(検診など)



家族性高コレステロール血症
診断



陰性

陽性

個別化医療

- 生活指導
- スタチン製剤
- エゼチミブ

- 生活指導
- スタチン製剤
- エゼチミブ
- PCSK9阻害薬
- 家系調査

網羅的遺伝子解析：

次世代シーケンサーによる候補遺伝子パネル解析



Biomek NX^P
(BECKMAN COULTER)
による半自動サンプル調整



gDNA 50ng

候補21遺伝子(約0.8Mb)
100× (coverage)
96 症例を1回の解析

FHを含む遺伝性脂質異常症の既知原因21遺伝子

ABCA1, ABCG5, ABCG8, ANGPTL3, APOA1, APOB, APOC2, APOC3, APOA5, APOE, CETP, GPIHBP1, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPG, LMF1, LPL, MTTP, PCSK9, SAR1B

AMED「循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業」
日本循環器学会 循環器病におけるゲノム解析プロジェクト研究助成

多田隼人ら 特願 2018- 23561

Tada H, et al. *J Clin Lipidol.* 2018

網羅的遺伝子解析：

甲子園準優勝投手・星稜高校奥川君よりは記事は小さめでしたが

北 新 聞

星稜 きょう準決勝



奥川 先発か 救援か

起用法が勝負の鍵

「疲れ少し残っている」

頼れる記録員、進撃後押し

奥川が日本一懸望でかくても番仲良しと先発で中間の二人が、マナーの面でも7回戦に登場し、星稜投手を支援している。

星稜高校投手は、奥川投手（18日）は外ませてもいいが、何とかなるのではないか、投げられる状態なのは良かったと表情は明るかった。

敗れ去ったラバルのこの活躍は「負けは言いたくない」と奥川、野井和敏との戦いで、敗れた星井将から集中対策のツライト（トナリ）を脱れ、勇躍した。その試合、選手が投げたあつめの駆け出しで、奥川は捕手入りに目を下

17日の星井和敏投手に代るタイの23歳投手、3安打、失点、106球で14回表投、奥川の強力打撃で心算を崩さし、奥川投手は先発して、19日は投球練習をしながら、10分間のキャッチボールで手厚をうかんだのか、奥川は「昨日（18日）の準備は外ませてもいいが、何とかなるのではないか、投げられる状態なのは良かったと表情は明るかった。」

敗れ去ったラバルのこの活躍は「負けは言いたくない」と奥川、野井和敏との戦いで、敗れた星井将から集中対策のツライト（トナリ）を脱れ、勇躍した。その試合、選手が投げたあつめの駆け出しで、奥川は捕手入りに目を下

脂質異常症の13疾患

原因遺伝子一括で検査

金大研究グループ 実用化へ準備



検査の対象となる遺伝子疾患は、脂質異常症の原因になり得る遺伝子群を網羅的に調べ、検査法を確立し、10日まで実用化に向けた準備を始めた。将来の診断書のリスクも、脂質異常症を早期に発見し、遺伝子を用いた治療を始める。他の課題として検査を受けるよう普及させる。

検査の対象となる遺伝子疾患は、脂質異常症の原因になり得る遺伝子群を網羅的に調べ、検査法を確立し、10日まで実用化に向けた準備を始めた。将来の診断書のリスクも、脂質異常症を早期に発見し、遺伝子を用いた治療を始める。他の課題として検査を受けるよう普及させる。

3月の多重事故で書

小松市田町の加齢車 事故は3月24日、開業道路で今年3月7日、産業開発女性11回車道の乗用車が点で起った。追突して人が重傷を負った多重事故で、小松警察署が自動車の運転免許法違反して別の車種（失物）を認め、免許を剥奪した。この日、捜査関係者への取材で、部事務所に教諭の30代

検査の対象となる遺伝子疾患は、脂質異常症の原因になり得る遺伝子群を網羅的に調べ、検査法を確立し、10日まで実用化に向けた準備を始めた。将来の診断書のリスクも、脂質異常症を早期に発見し、遺伝子を用いた治療を始める。他の課題として検査を受けるよう普及させる。

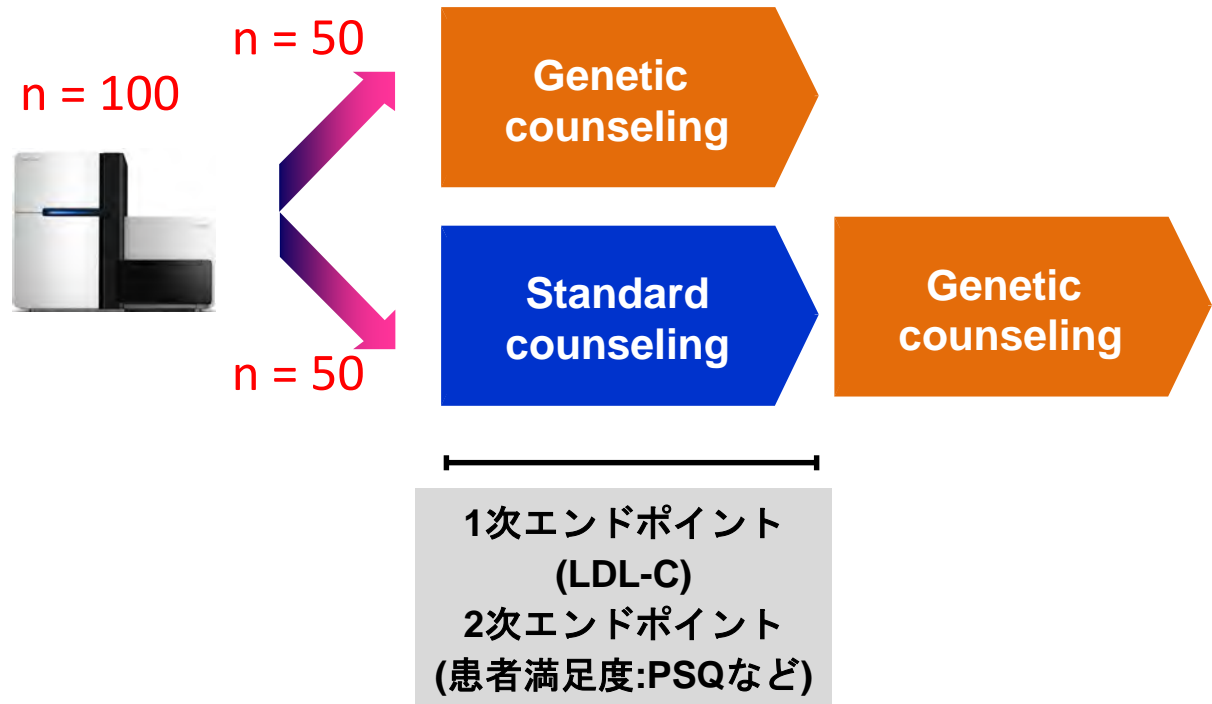
検査の対象となる遺伝子疾患は、脂質異常症の原因になり得る遺伝子群を網羅的に調べ、検査法を確立し、10日まで実用化に向けた準備を始めた。将来の診断書のリスクも、脂質異常症を早期に発見し、遺伝子を用いた治療を始める。他の課題として検査を受けるよう普及させる。

Gentle-FH試験：試験デザイン

Impact of **GEN**etic **T**esting on low-density lipoprotein cho**LE**sterol in patients with **F**amilial **H**ypercholesterolemia (**Gentle-FH**)

待機コントロールを用いた非盲検ランダム化群間比較試験

- 対象患者
- 臨床診断FH
 - 冠動脈疾患(-)



本領域将来的な展望：

循環器希少疾患におけるゲノム情報)を基盤とした個別化医療の実践

1st STEP

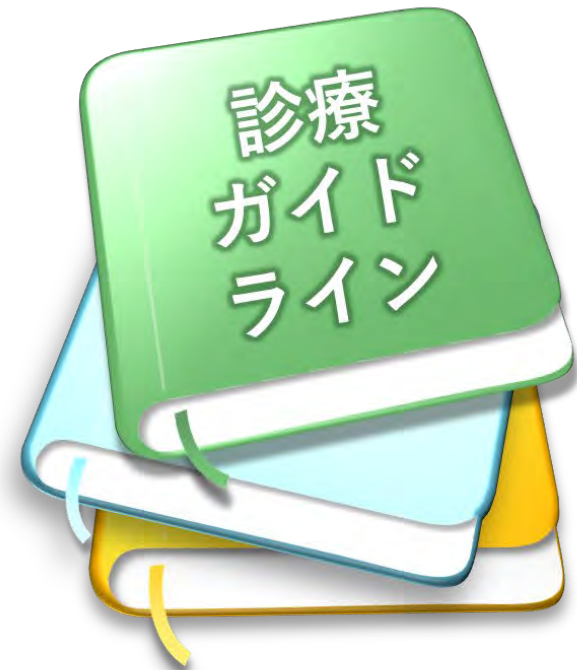


2nd STEP

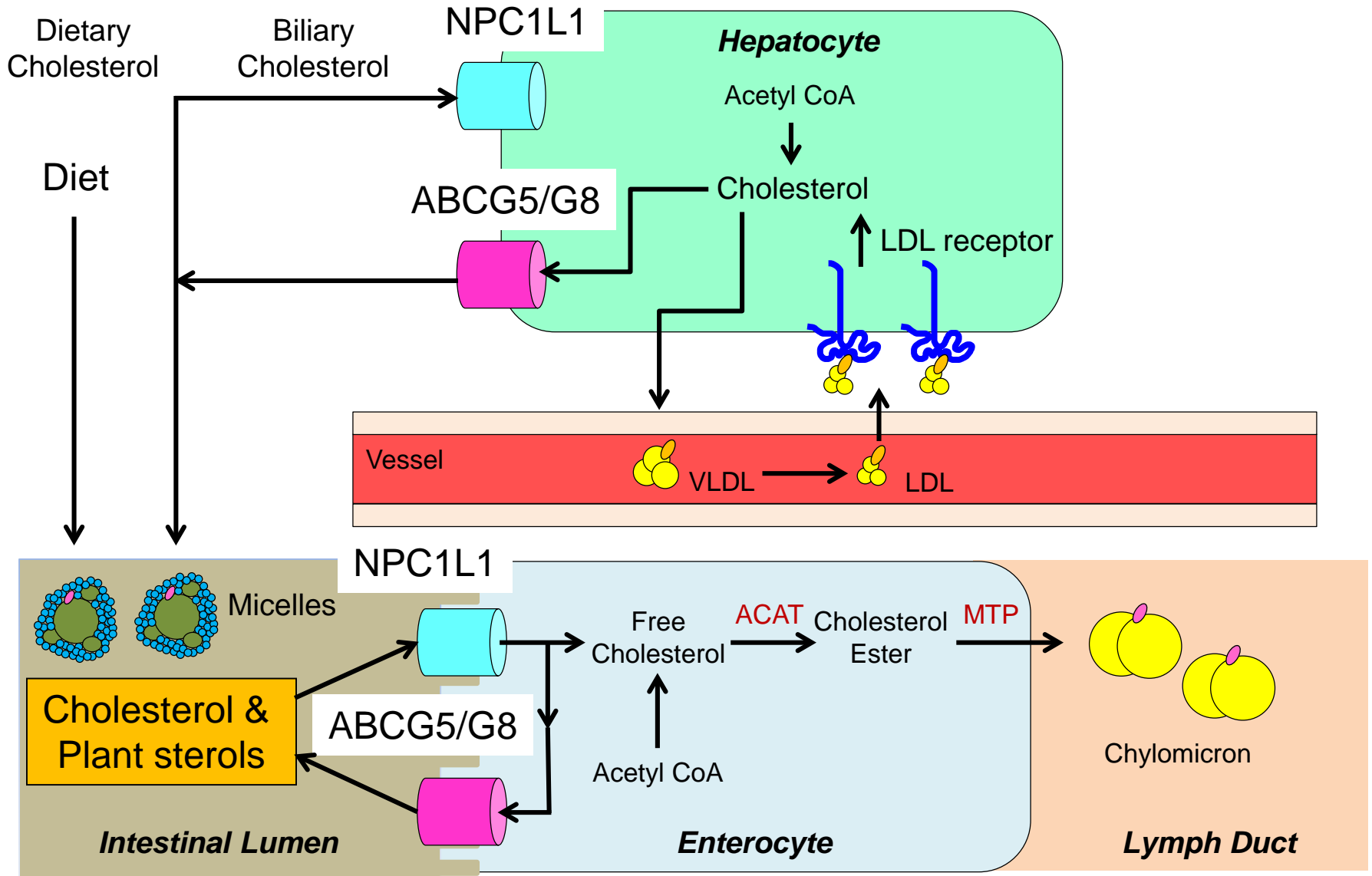


1次エンドポイントXX件
(中央値X年)

3rd STEP



NPC1L1 & ABCG5/8



シトステロール血症の頻度：ホモ接合体性FHくらはいます

ExAC Consortium



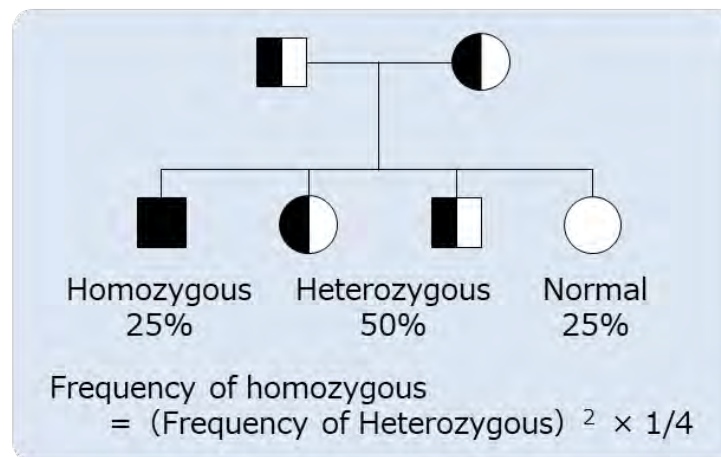
N = 268

Loss-of-function Mutation Carriers



N ~ 60,000 Participants

General Population

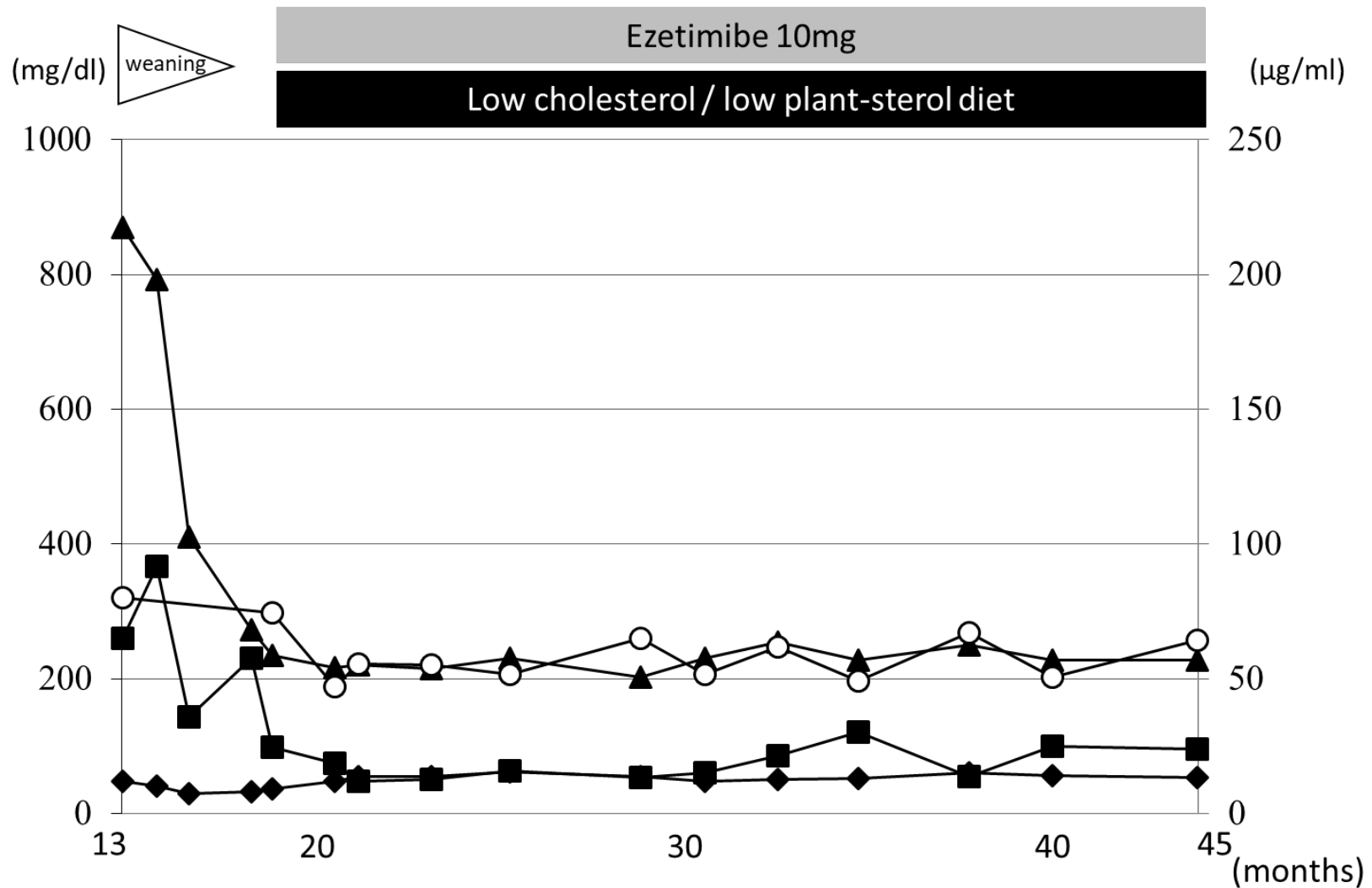


The frequency of Homozygous
(Sitosterolemia)
~ 1/200,000

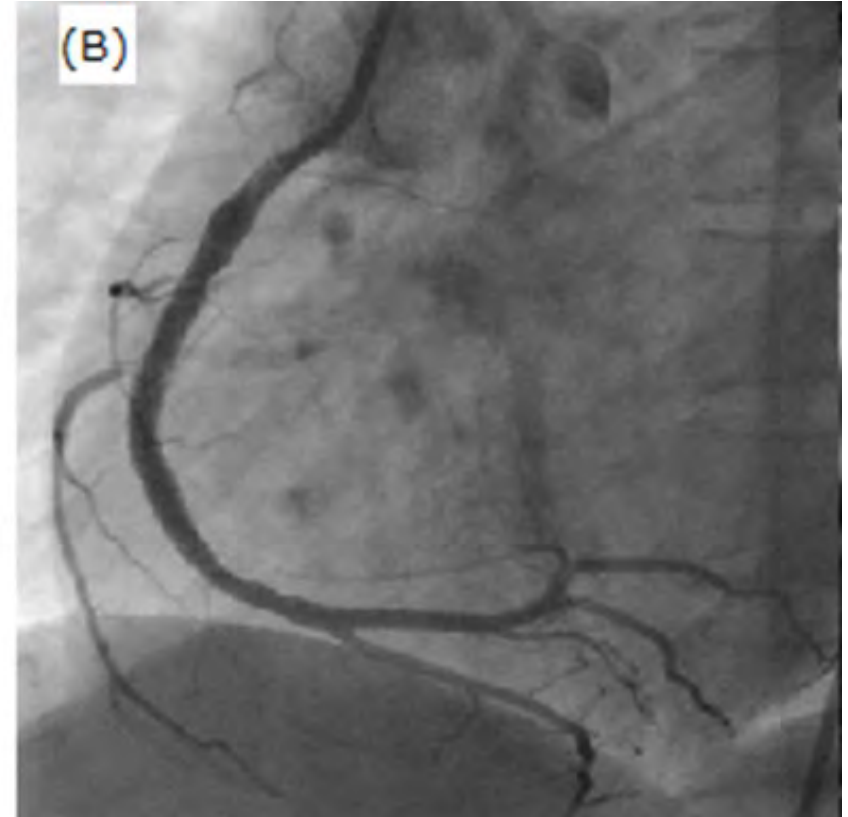
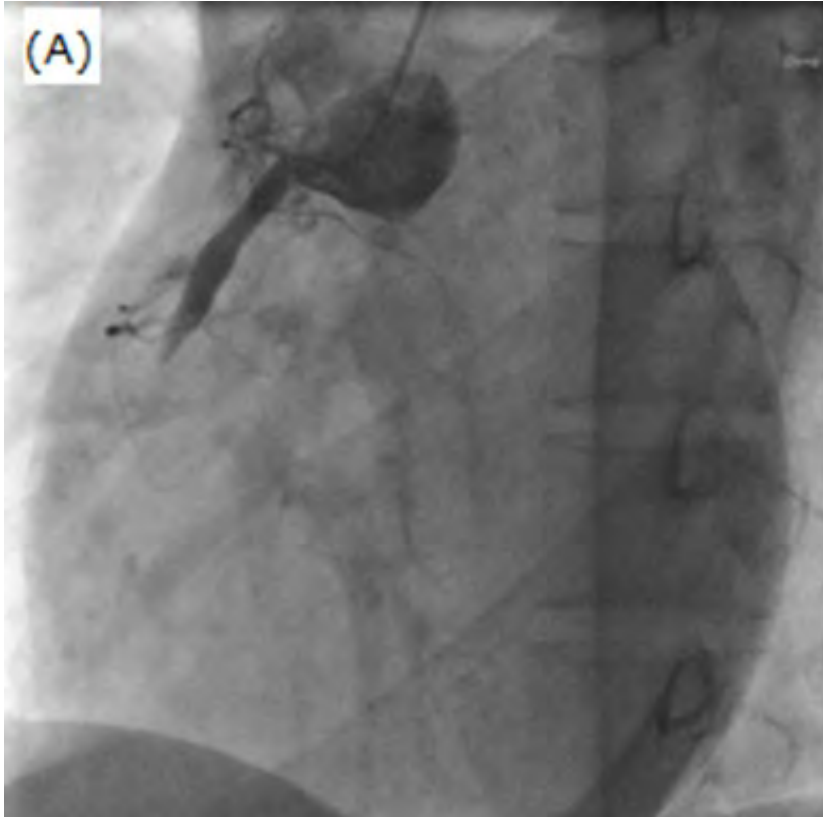
シトステロール血症 : A phenocopy of homozygous FH

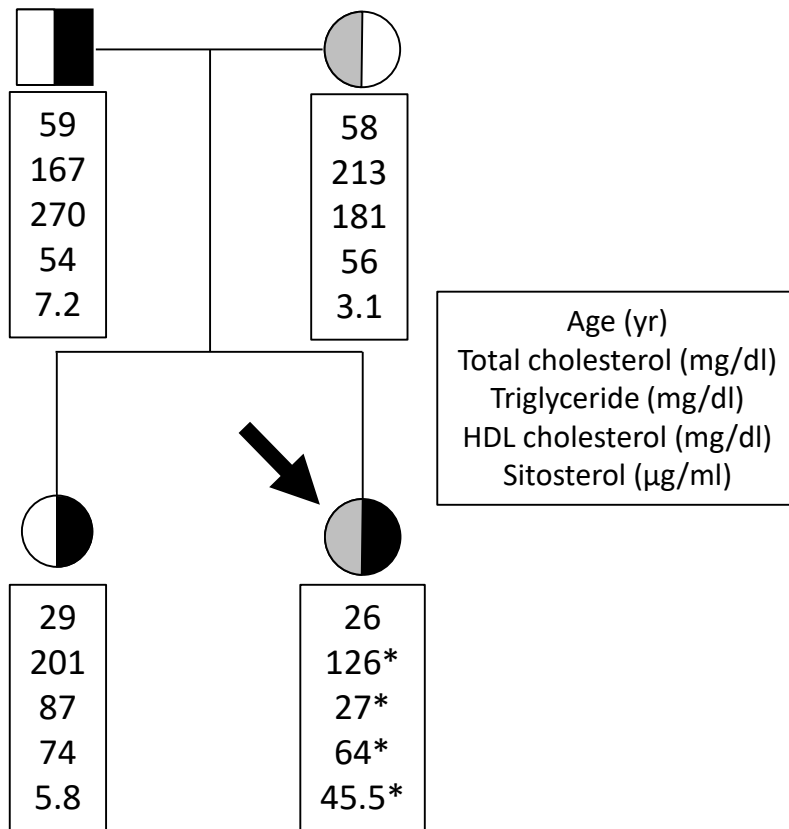


シトステロール血症：母乳保育により著明な高LDL-C血症を呈する

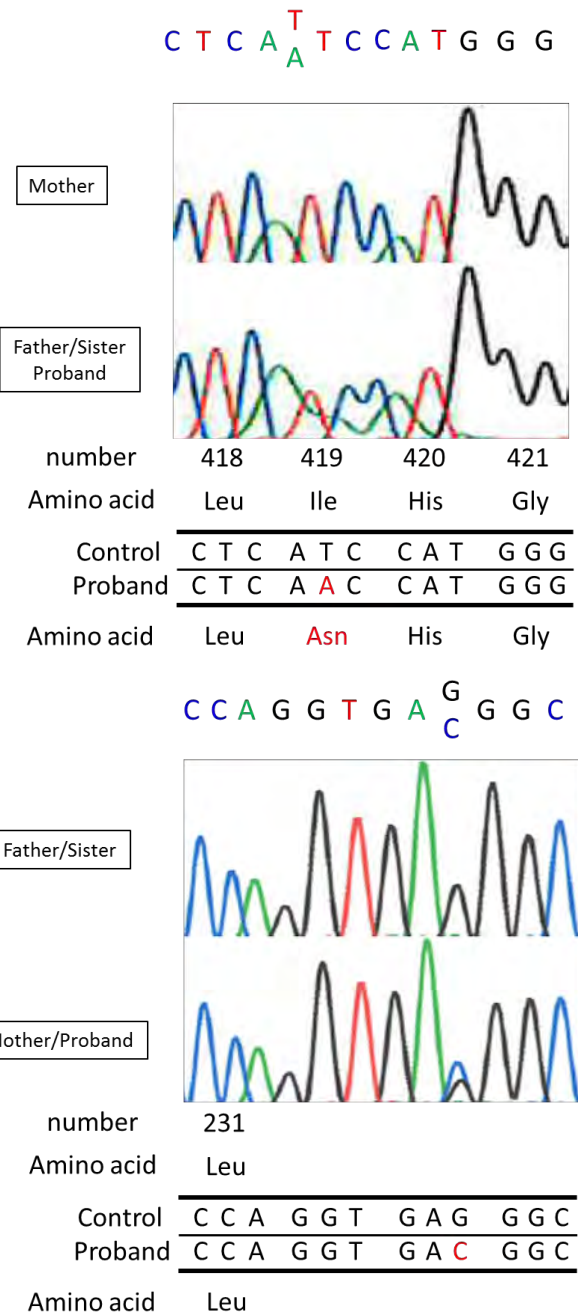
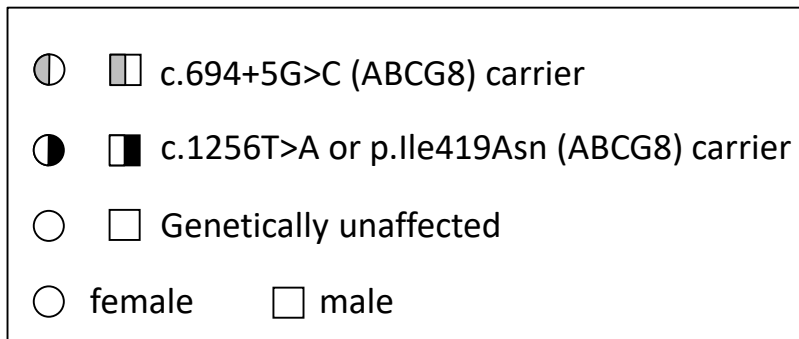


超早発性冠動脈硬化の原因としてのシトステロール血症：
25歳 女性の虚血性心筋症の1例



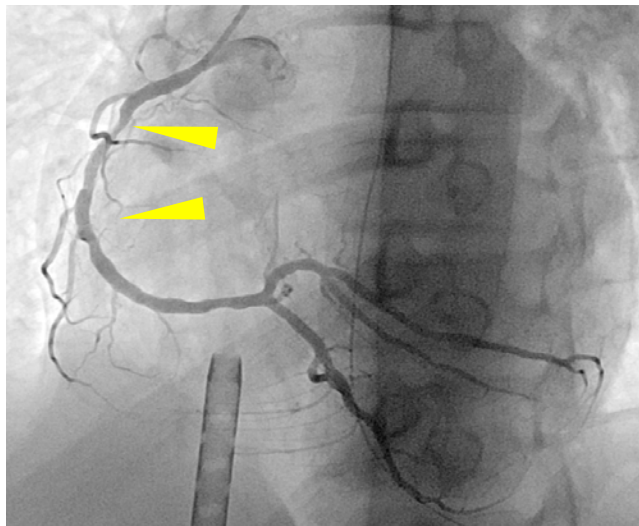
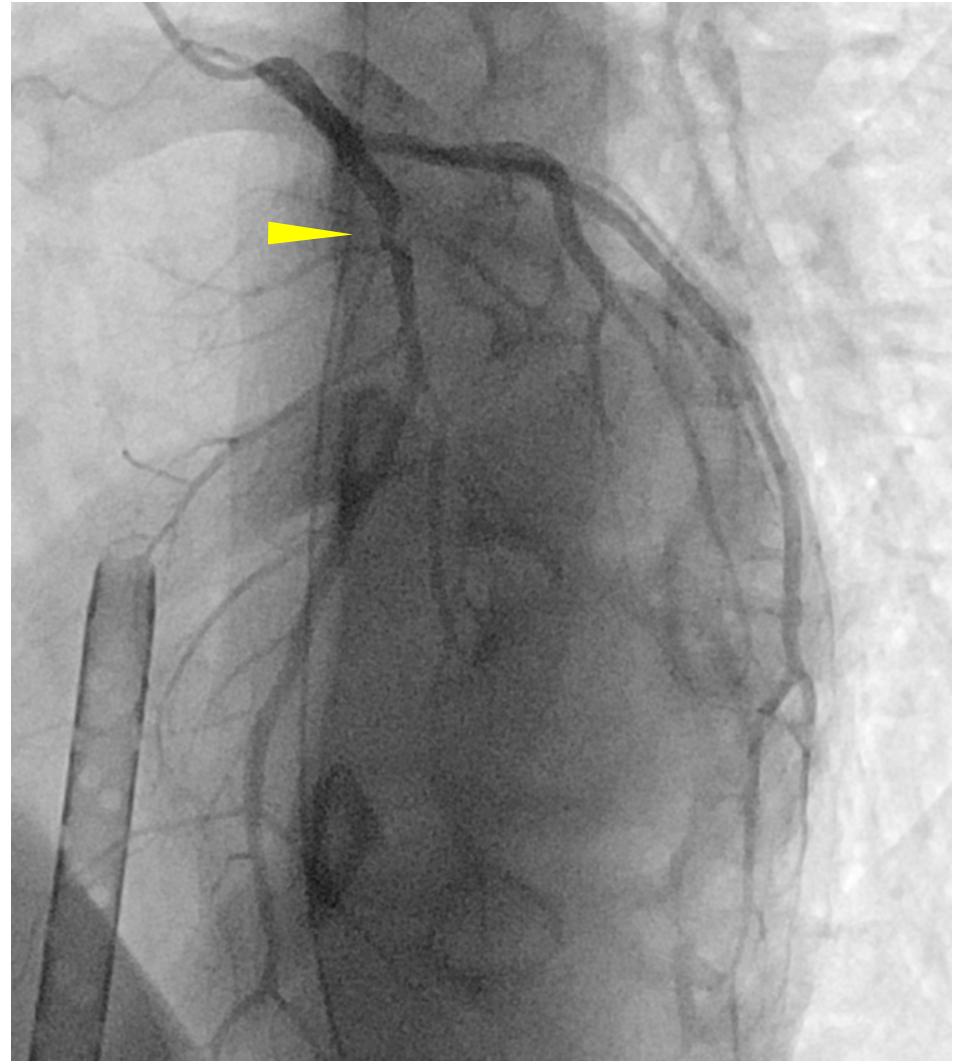
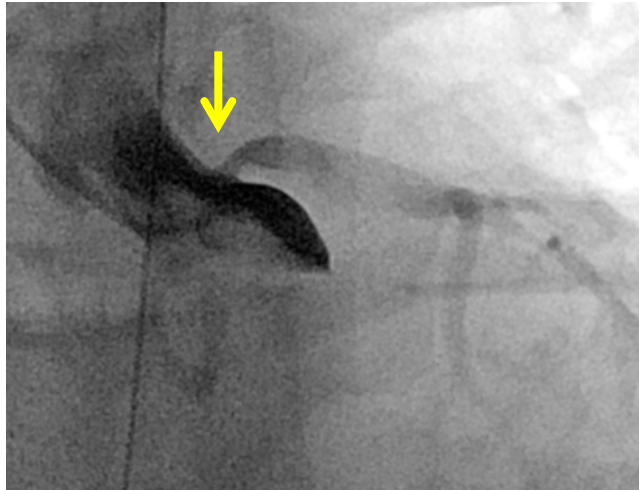


* Rosuvastatin 20mg + Ezetimibe 10mg



超早発性冠動脈硬化の原因としてのシトステロール血症：

15歳 男児の虚血性心筋症の1例 (LDL-C = 180 mg/dl, sitosterol = 53 μ g/ml)



超早発性冠動脈硬化の原因としてのシトステロール血症：

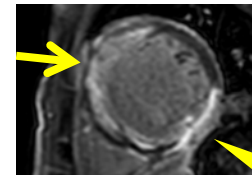
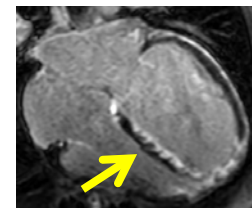
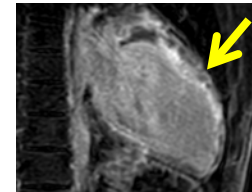
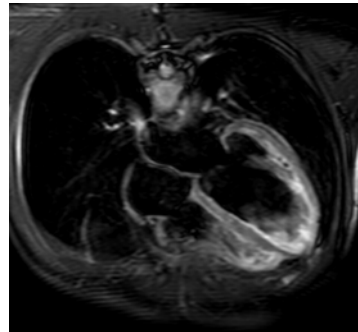
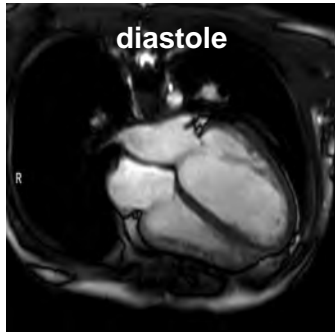
15歳 男児の虚血性心筋症の1例 (LDL-C = 180 mg/dl, sitosterol = 53 μ g/ml)



A: Cine-MR

B: T2W

C: LGE



LVEF = 18 %
LVEDV = 142 ml
LVESV = 116 ml

FH? シトステロール血症??



Clinical FH (N = 487)



FH-mutation? (LDLR/PCSK9/APOB/LDLRAP1)

NO

YES

ABCG5/8 mutation?

ABCG5/8 mutation?

NO

YES

NO

YES

Group 1

Group 2

Group 3

Group 4

FH-mutation (-)

FH-mutation (-)

FH-mutation (+)

FH-mutation (+)

ABCG5/8-mutation (-)

ABCG5/8-mutation (+)

ABCG5/8-mutation (-)

ABCG5/8-mutation (+)

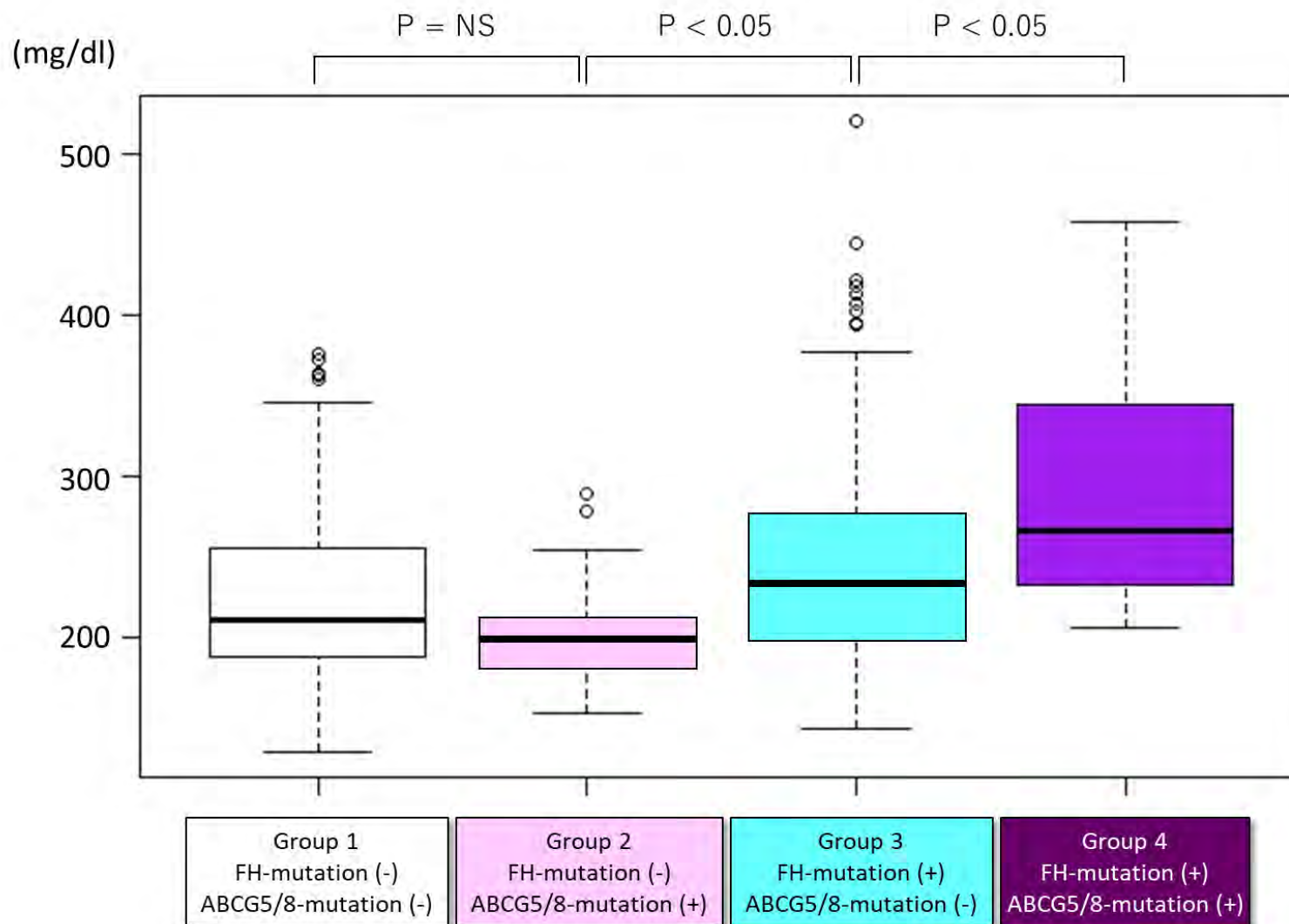
No-mutation
(N = 156)

ABCG5/8 carrier
(N = 37)

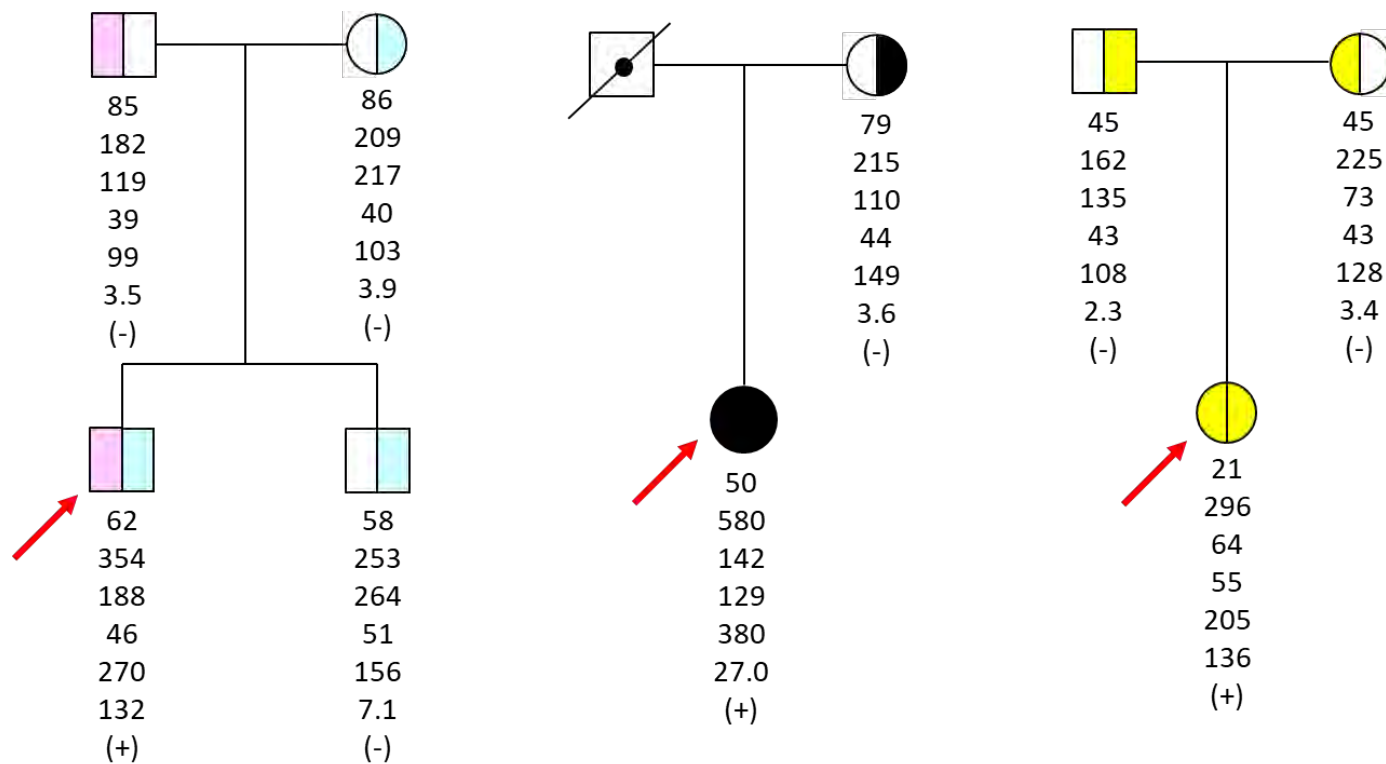
Monogenic FH
(N = 276)

Oligogenic FH
(N = 18)

FH? シトステロール血症??

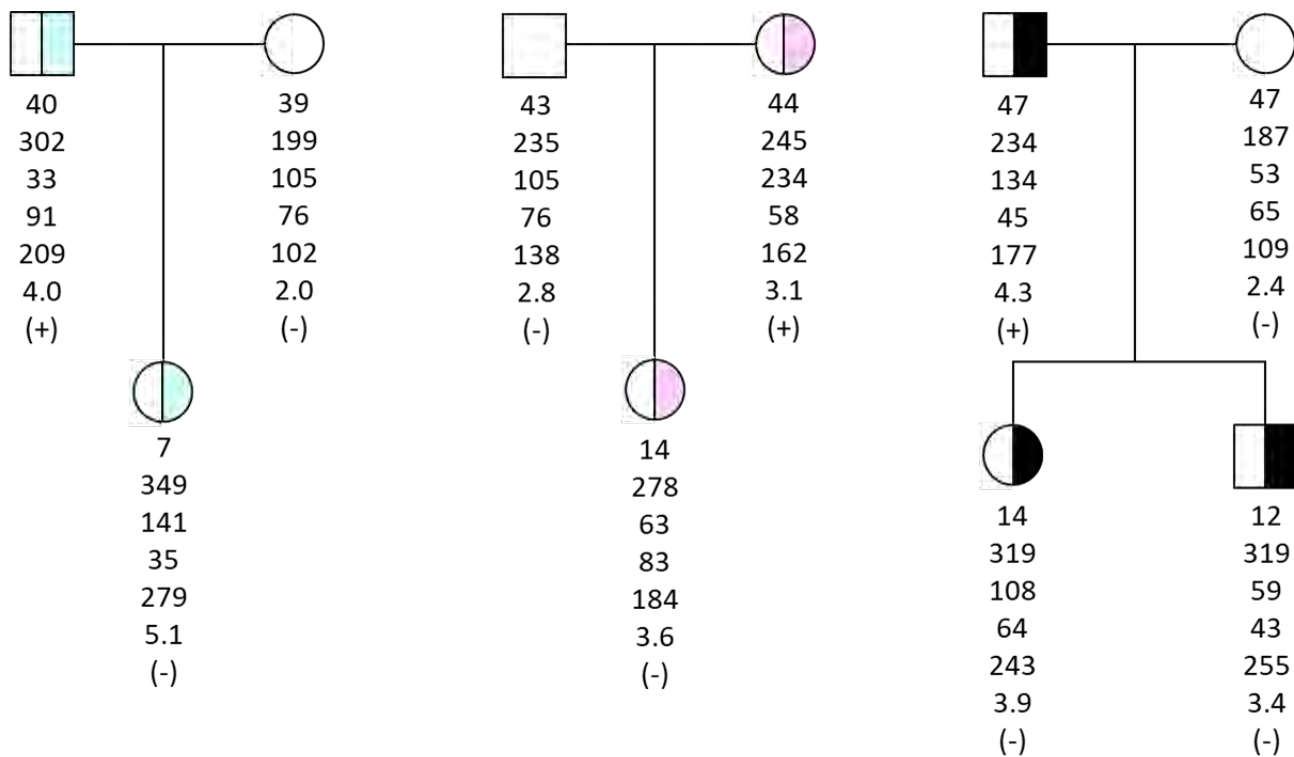


FH? シトステロール血症??



Age (yr)	○ □	heterozygous carrier (c.1673_1677del/p.Pro558GlnfsTer14 in <i>ABCG5</i>)
Total cholesterol (mg/dl)	○ □	heterozygous carrier (c.1108_1118+2del in <i>ABCG5</i>)
Triglycerides (mg/dl)	○ □	heterozygous carrier (c.1392_1403del/p.Leu521Pro in <i>ABCG8</i>)
HDL cholesterol (mg/dl)	○ □	heterozygous carrier (c.336_337insT/p.Leu465_Ile468del in <i>ABCG8</i>)
LDL cholesterol (mg/dl)	○ □	genetically unaffected status
Sitosterol (μg/ml)	○ □	genetically unaffected status
Achilles tendon thickness	○ □	genetically unaffected status
	○ □	female male

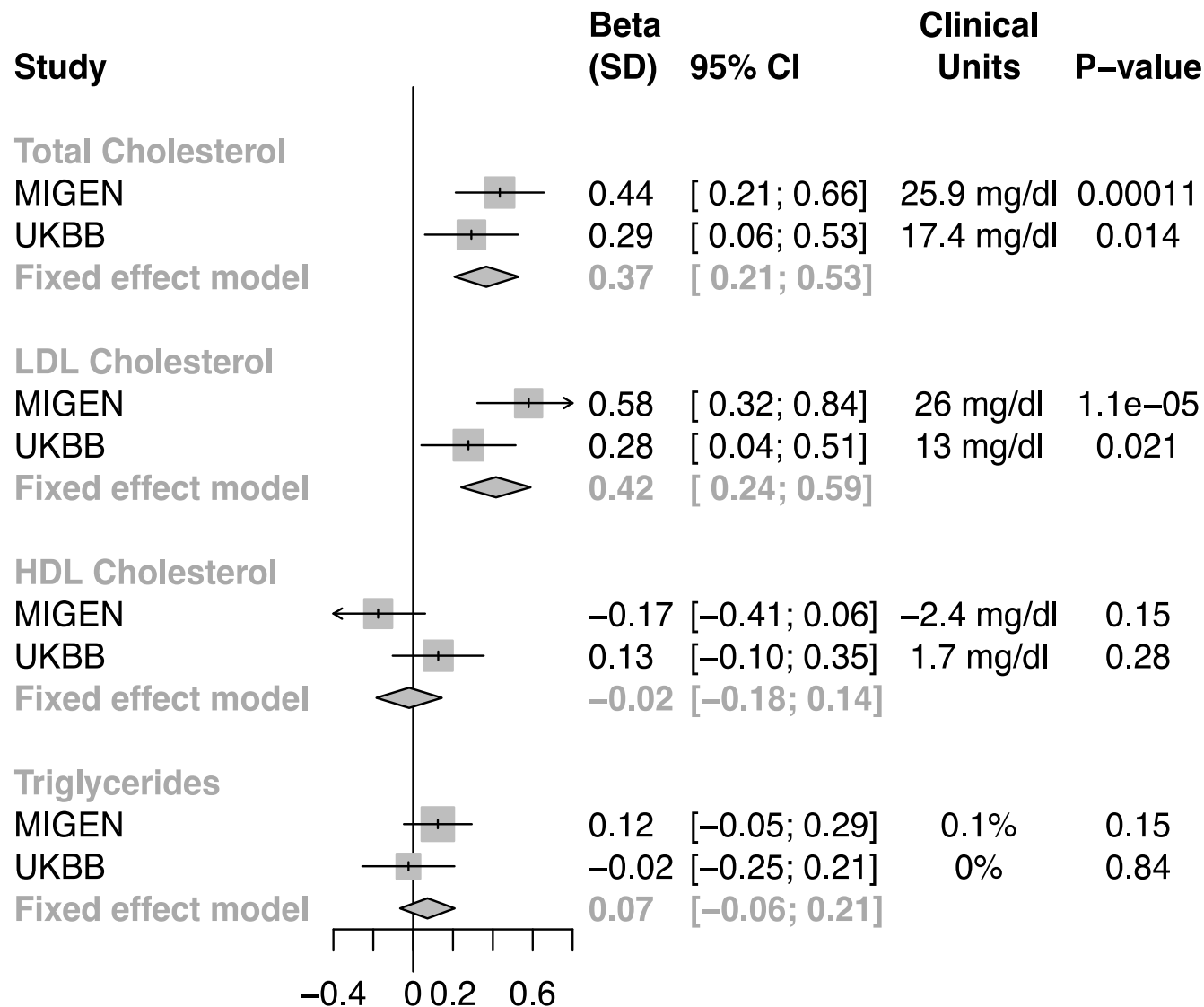
FH? シトステロール血症??



Age (years)		Heterozygous carrier (c.336_337insT/p.Val113CysfsTer85 in <i>ABCG5</i>)
Total cholesterol (mg/dl)		Heterozygous carrier (c.55G>C/p.Asp19His in <i>ABCG8</i>)
Triglycerides (mg/dl)		Heterozygous carrier (c.831_849dup/p.Phe284SerfsTer5 in <i>ABCG5</i>)
HDL cholesterol (mg/dl)		Genetically unaffected status
LDL cholesterol (mg/dl)		Female
Sitosterol ($\mu\text{g/ml}$)		Male
Achilles tendon thickness		

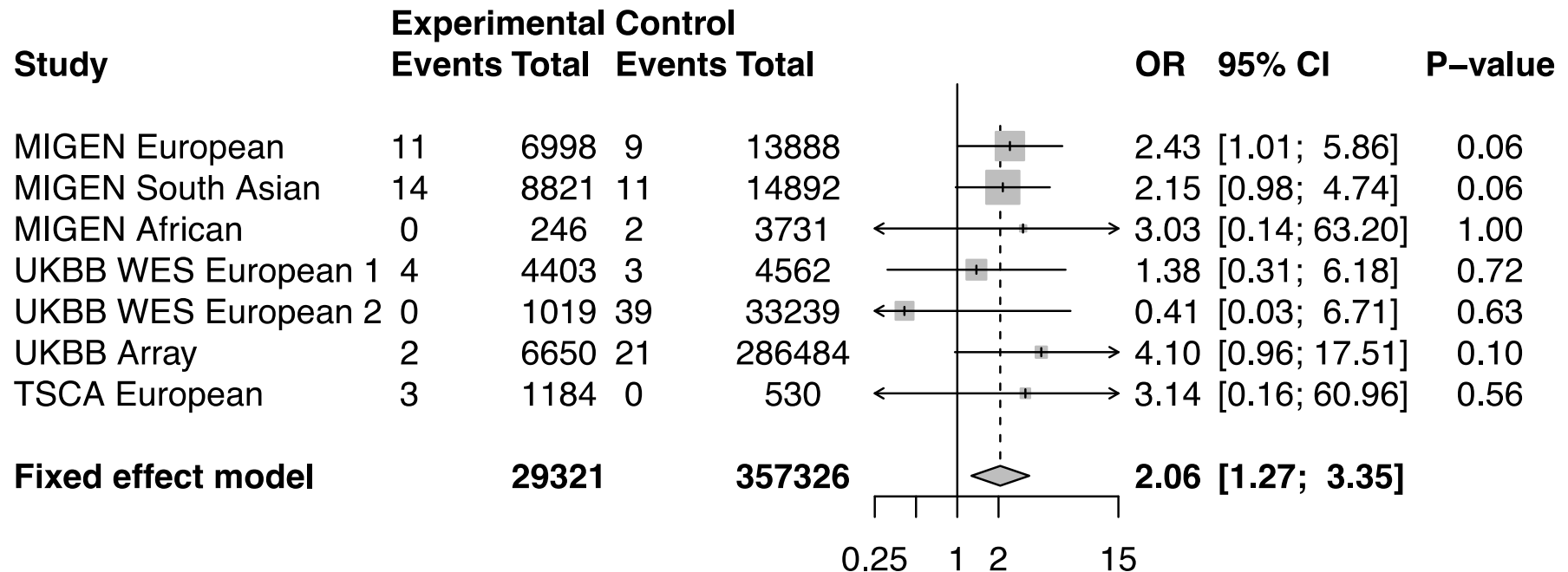
ABCG5遺伝子変異のインパクト：～40万人もの解析より

ABCG5機能喪失型遺伝子変異1個あたりLDL-C 25 mg/dl上昇



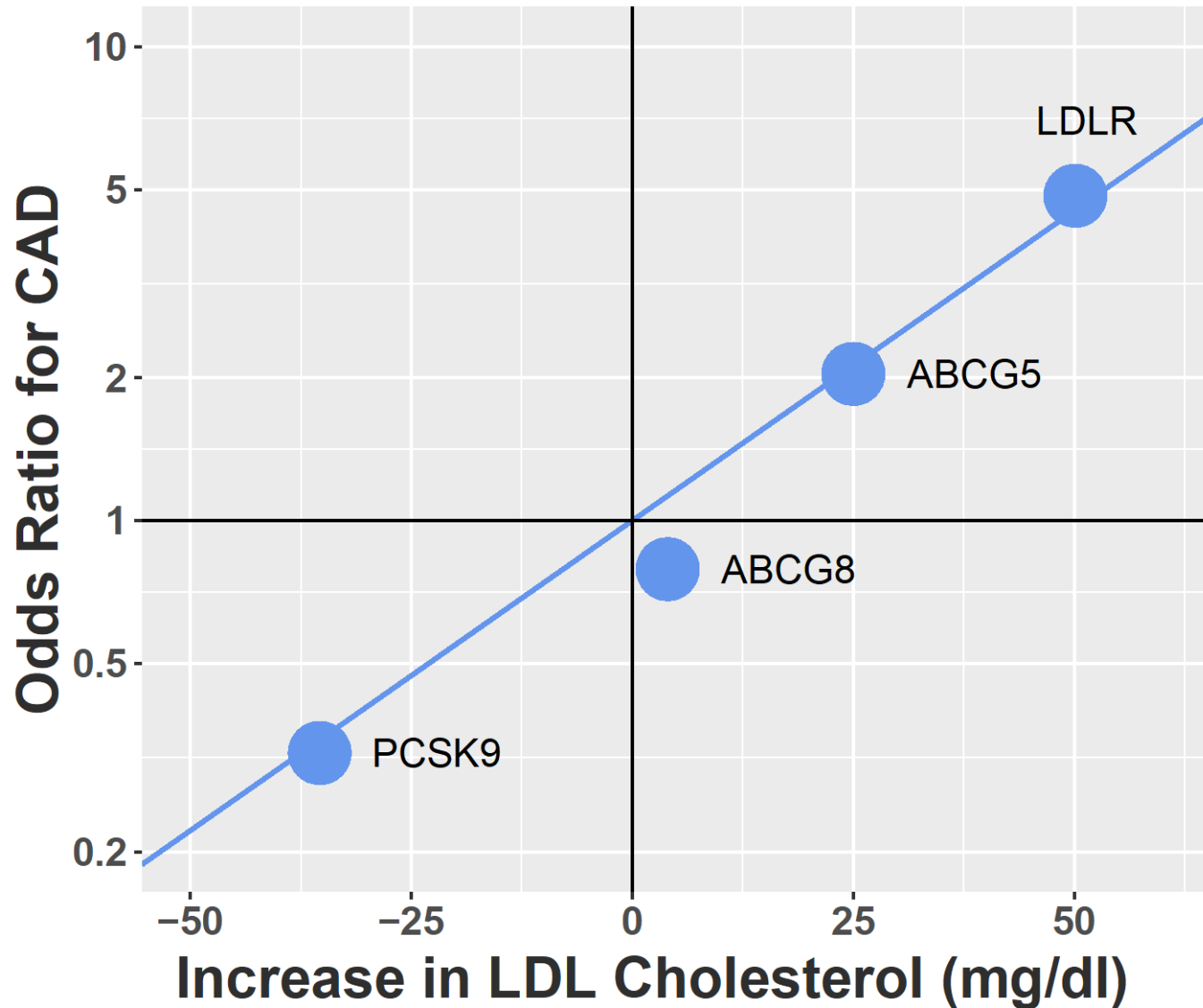
ABCG5遺伝子変異のインパクト：～40万人もの解析より

ABCG5機能喪失型遺伝子変異1個あたり心筋梗塞オッズ比2倍上昇



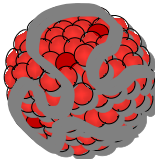
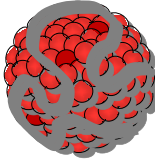
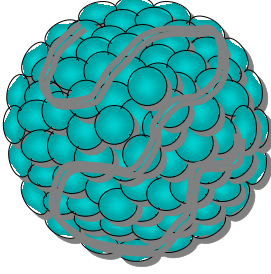
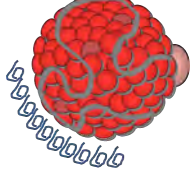
ABCG5遺伝子変異のインパクト：～40万人もの解析より

ABCG5機能喪失型遺伝子変異1個あたり心筋梗塞オッズ比2倍上昇



心筋梗塞関連

単一遺伝子脂質異常症のまとめ

遺伝子	頻度	血清バイオマーカー	冠動脈疾患オッズ比
<ul style="list-style-type: none">LDL受容体PCSK9アポB	1 / 250	 LDL-C	3.2 倍
<ul style="list-style-type: none">ABCG5	1 / 1,000	 LDL-C	2.0 倍
<ul style="list-style-type: none">LPLアポA5	1 / 500 1 / 3,000	 TG-rich リポ蛋白	1.8 倍 4.5 倍
<ul style="list-style-type: none">アポリポ蛋白(a) (LPA)	1 / 100	 Lp(a)	2.8 倍

遺伝的背景による個別化医療

アトルバスタチン10mgにエゼチミブを追加した際のLDL-C低下率

ABCG5/ABCG8
遺伝子変異 **無**
N = 295

-28%



ABCG5/ABCG8
遺伝子変異 **有**
N = 26

-39%



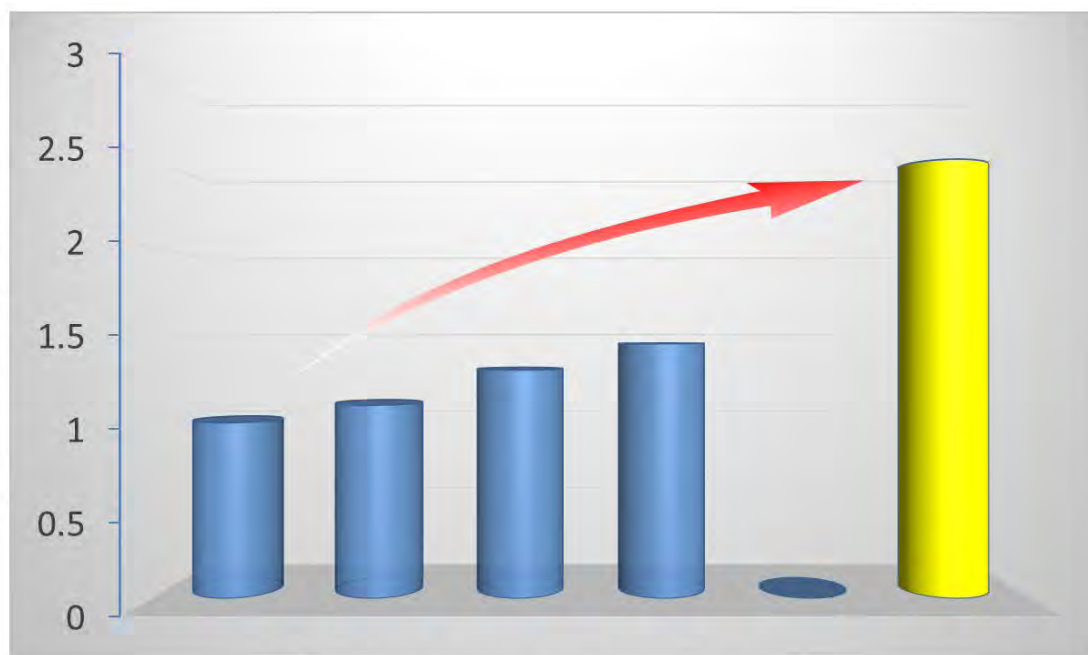
Common genetic variations



Single Nucleotide Variation (SNV) とCVDイベントの関連：
単一SNVでは関連は小さいが、組み合わせにより強い関連

Polygenic Risk Score for Cardiovascular Diseases (PRS_{CVD})

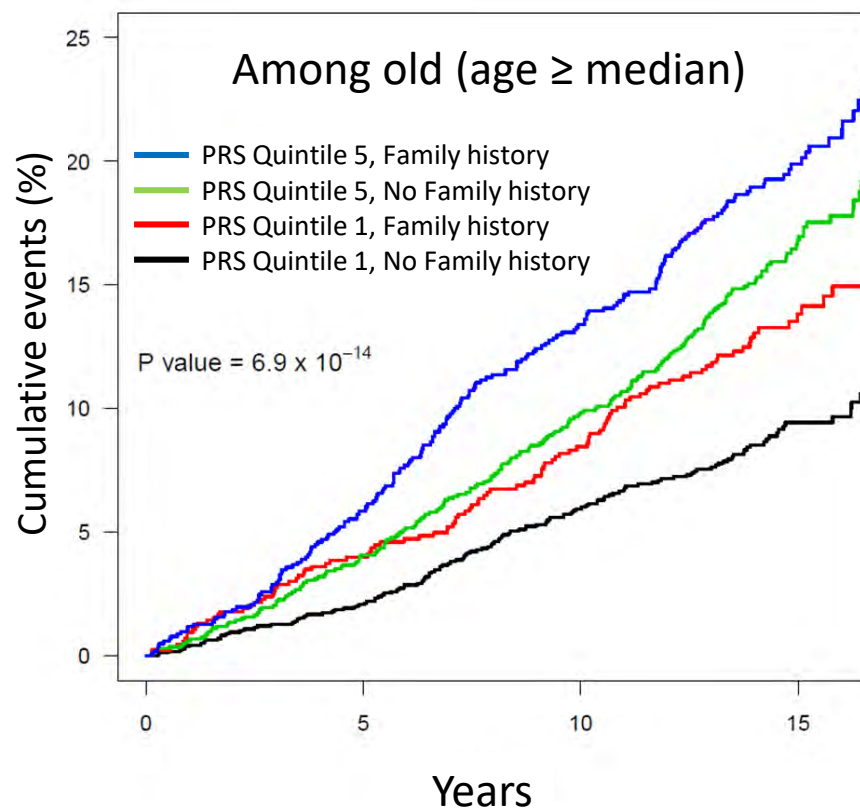
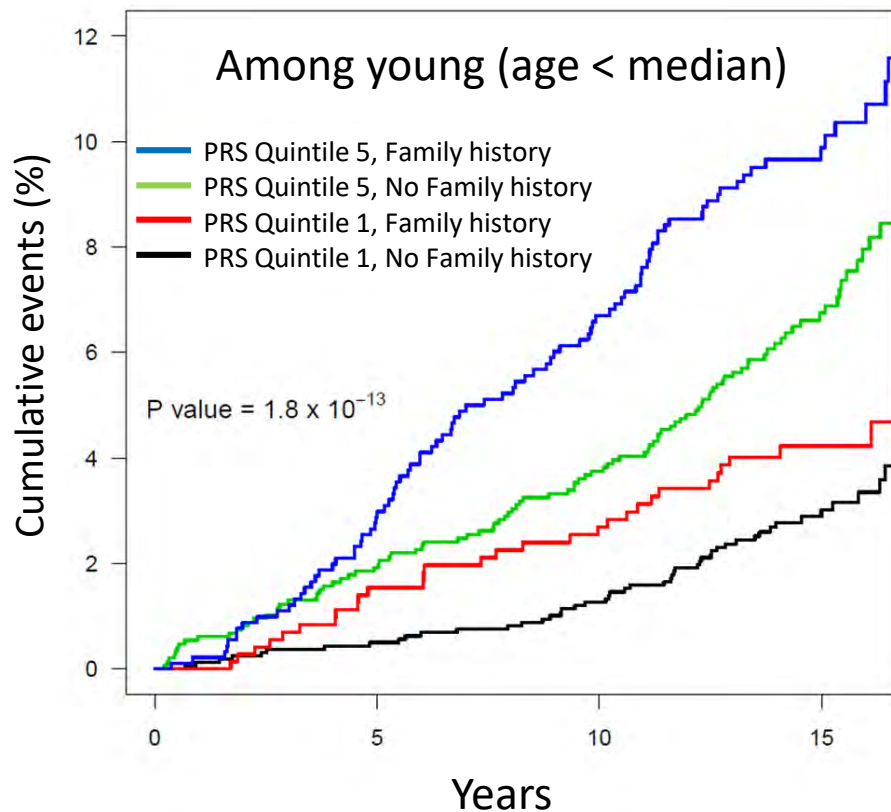
CVDイベント相対リスク



SNV1 + SNV2 + SNV3 + SNV4 + = Total

これまでの研究成果: 白人集団において

PRS_{CVD}は家族歴とは独立し関連、若い世代でより有用



Polygenic Risk Score for Cardiovascular Diseases (PRS_{CVD})

$$\text{PRS}_{\text{CVD}} = \sum \{ (50\text{SNP中のリスク変異の数}) \times (\text{対数変換したオッズ比}) \}$$

これまでの研究成果：白人集団において

660万個 SNV情報に基づいたPRSは個別化医療に極めて有用である

	オッズ比 ≥ 3.0	オッズ比 ≥ 4.0	オッズ比 ≥ 5.0
冠動脈疾患	8.0 % (1/12人)	2.3 % (1/43人)	0.5 % (1/200人)
心房細動	6.1 % (1/17人)	1.5 % (1/67人)	0.7 % (1/143人)
2型糖尿病	3.5 % (1/29人)	0.2 % (1/500人)	0.05 % (1/2000人)
炎症性腸疾患	3.2 % (1/31人)	0.8 % (1/125人)	0.2 % (1/500人)
乳癌	1.5 % (1/67人)	0.3 % (1/333人)	0.1 % (1/1000人)
上記のいずれか	19.8 % (1/5人)	4.9 % (1/20人)	1.5 % (1/67人)

Clues to Your Health Are Hidden at 6.6 Million Spots in Your DNA

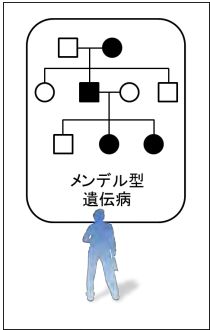
By surveying **changes in DNA at 6.6 million places in the human genome**, investigators were able to identify many more people at risk than do the usual genetic tests.

Of 100 heart attack patients, for example, the standard methods will identify two who have a single genetic mutation that place them at increased risk. But the new tool will find 20 of them, the scientists.

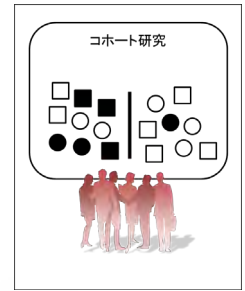
早発性心筋梗塞への寄与：白人集団において

希少遺伝子変異（メンデル型遺伝病） vs. 高頻度遺伝子多型（ PRS_{CVD} ）

希少遺伝子変異 家族性高コレステロール血症



高頻度遺伝子多型 Polygenic high-risk patients



早発性心筋梗塞 (年齢 ≤ 55 才)

早発性心筋梗塞への寄与：白人集団において

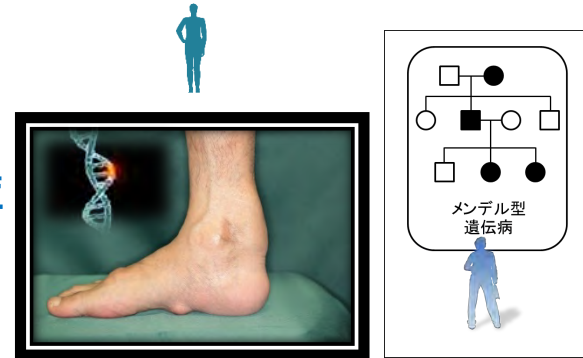
希少遺伝子変異（メンデル型遺伝病） vs. 高頻度遺伝子多型（PRS_{CVD}）

早発性心筋梗塞 (年齢 ≤ 55 才)

希少遺伝子変異 家族性高コレステロール血症

1.7 %

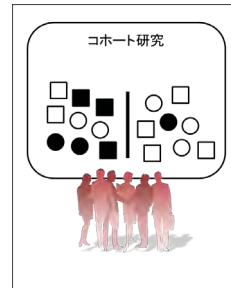
オッズ比 3.76 倍



高頻度遺伝子多型 Polygenic high-risk patients

17.3 %

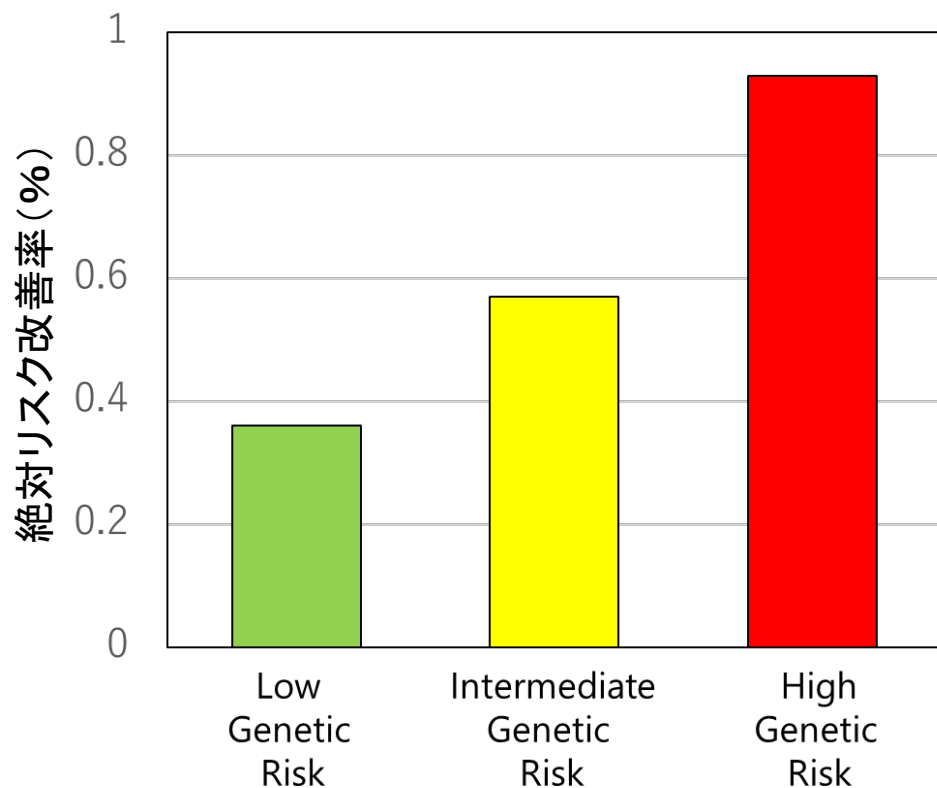
オッズ比 3.73 倍



遺传的心血管疾患リスクと後天的要因: 白人集団において

遺传的なリスクはスタチンの使用で一部はキャンセルされる

JUPITER



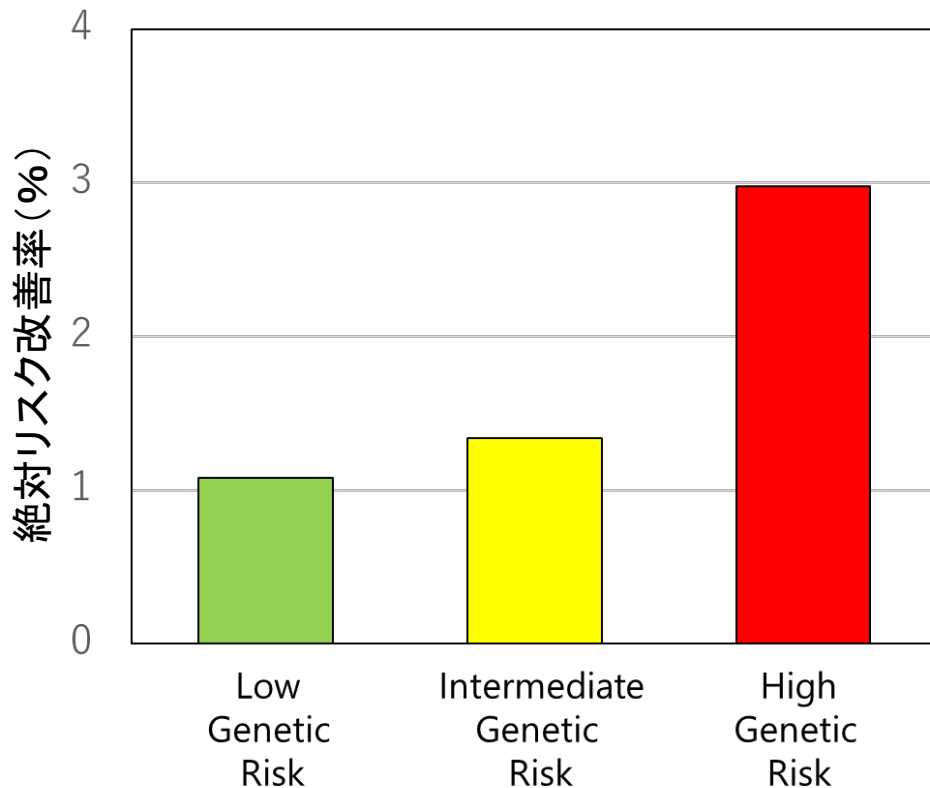
NNT (Number Needed to Treat)

66

42

25

ASCOT



NNT (Number Needed to Treat)

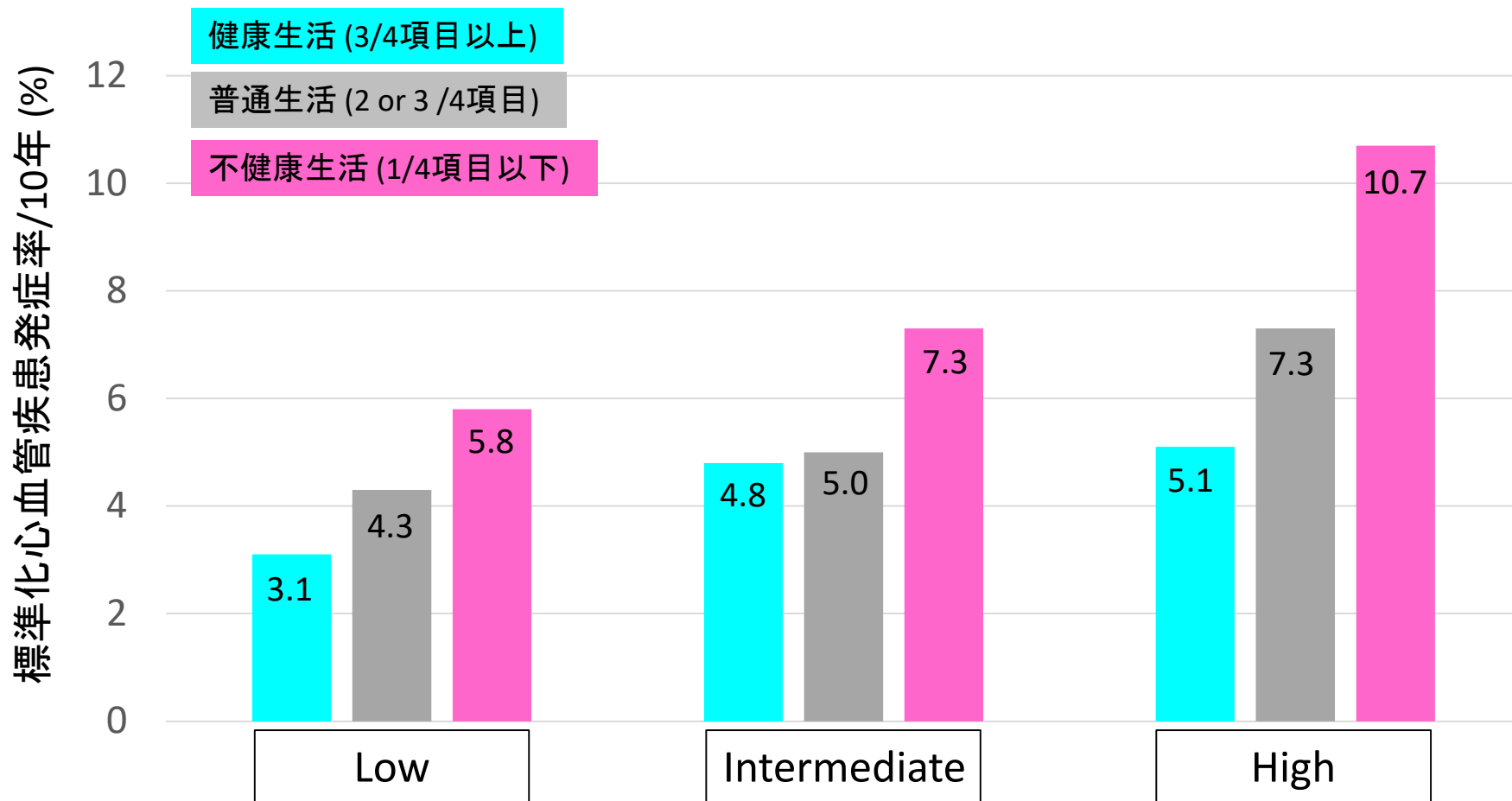
57

47

20

遺伝的心血管疾患リスクと後天的要因: 白人集団において 遺伝的なリスクは健康生活で一部はキャンセルされる

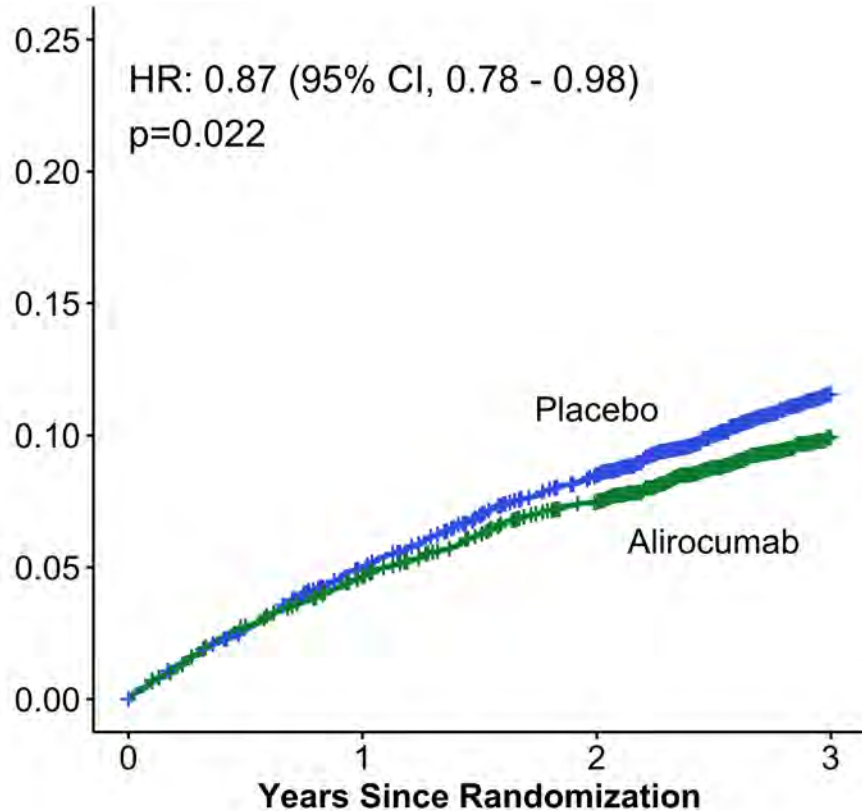
Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study



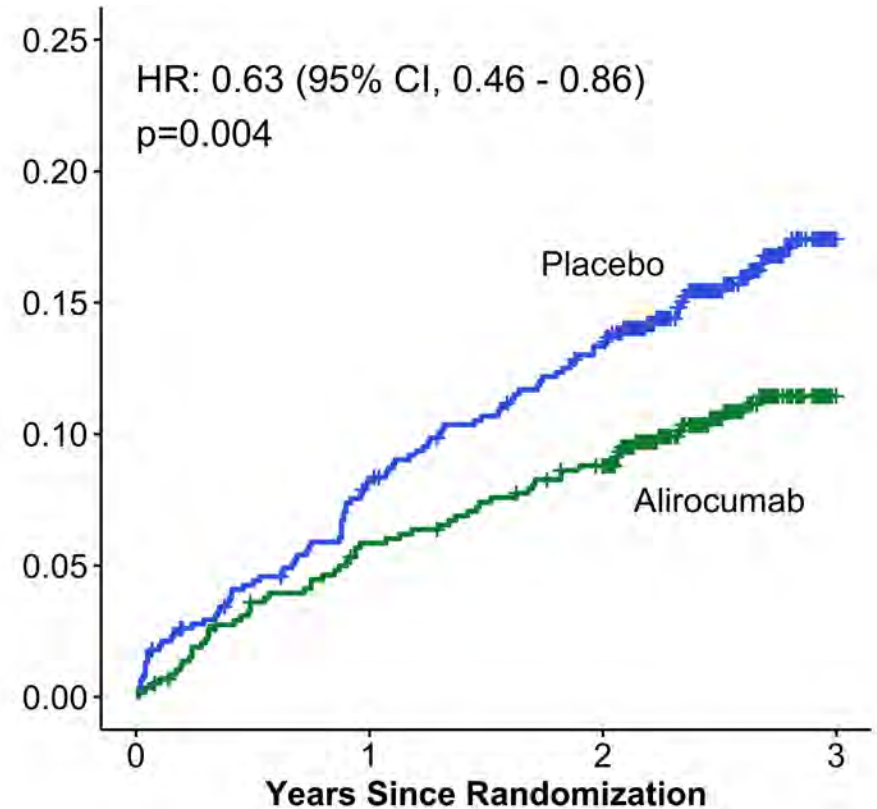
Polygenic Risk Score for Cardiovascular Diseases (PRS_{CVD})

遺传的心血管疾患リスクとPCSK9抗体製剤のベネフィット: Odysseyより 遺传的な高リスクの症例にこそ、PCSK9抗体製剤が有益

Low genetic risk

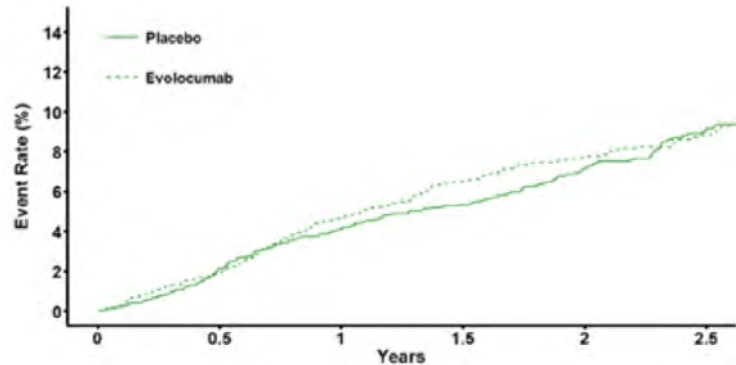


High genetic risk



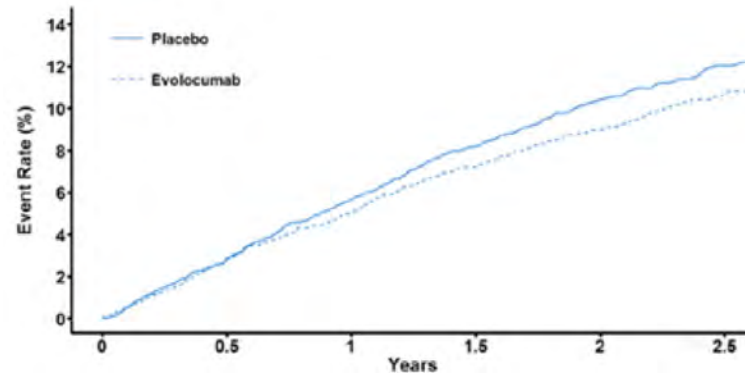
遺伝的心血管疾患リスクとPCSK9抗体製剤のベネフィット: FOURIERより 遺伝的な高リスクの症例にこそ、PCSK9抗体製剤が有益

Multiple clinical risk (-)
High-genetic risk (-)



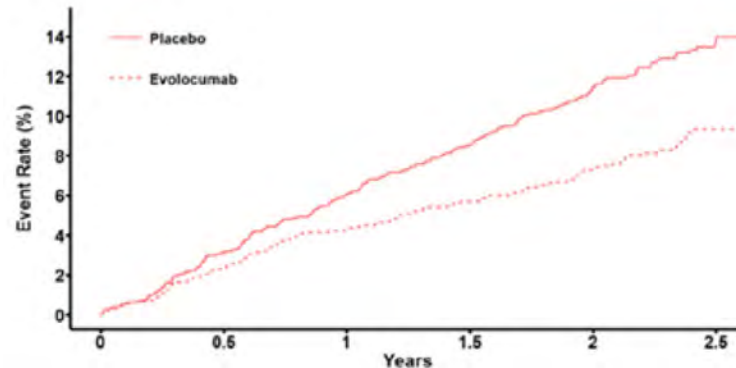
HR 1.02
0.83-1.25, p=0.86
ARR -0.2%

Multiple clinical risk (+)
High-genetic risk (-)



HR 0.87
0.75-0.998, p=0.047
ARR 1.4%
NNT = 71

Multiple clinical risk (+ & -)
High-genetic risk (+)

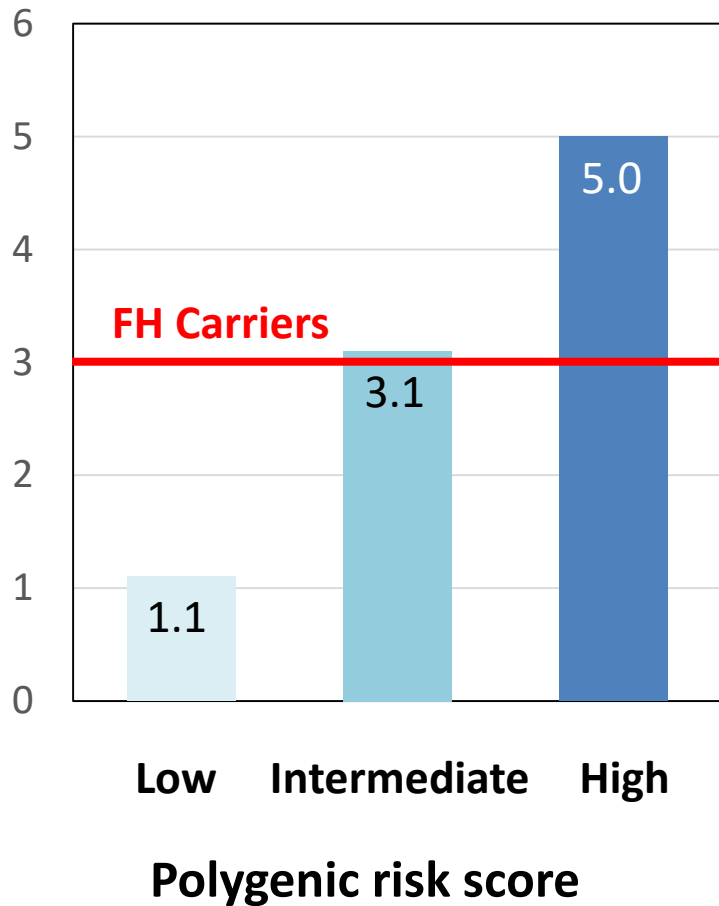


HR 0.69
0.55-0.86, p=0.0012
ARR 4.0%
NNT = 25

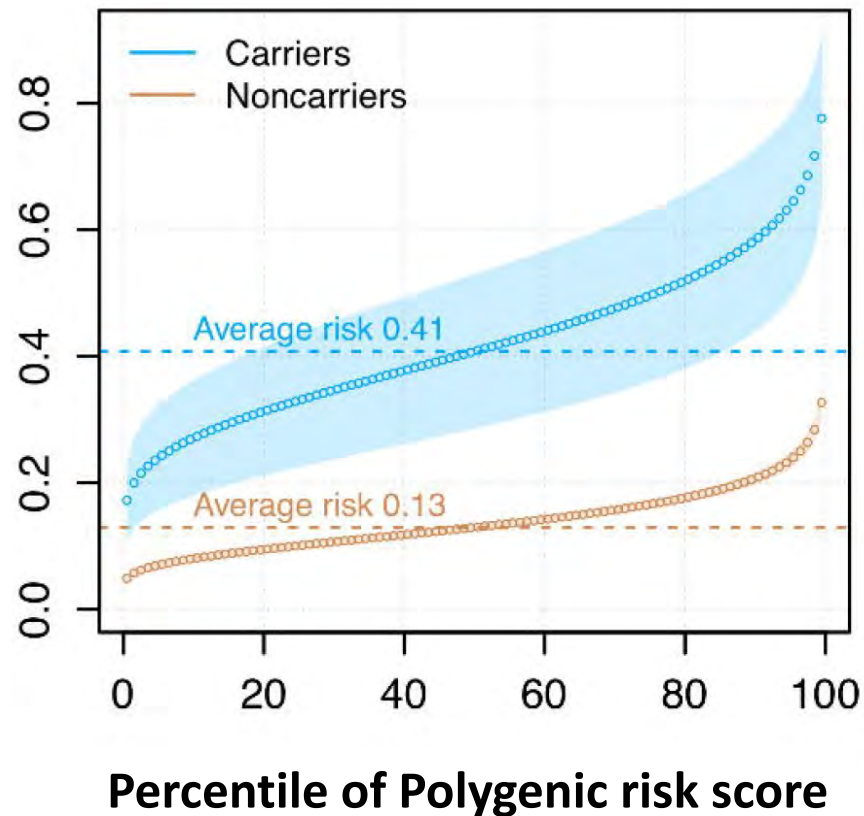
これまでの研究成果: PRS_{CVD}

FHにおいてすら、リスク層別化に大変有用！

Odds ratio for MI compared to Non-carriers



Probability of CAD by Age 75



医療業界（循環器領域だけでも）には、“スコア”が溢れています！
その中でもPolygenic Risk Scoreほど揺るぎない物がありますか！？

スコア	疾患	意義
STS score	心臓疾患(外科)	心臓手術のリスク評価
Clinical Frailty Scale	虚弱全般	虚弱のスケールリング
CHAHD2 score	心房細動	脳塞栓症リスク
GRACE score	ACS	予後予測
ADDリスクスコア	大動脈解離	解離の予測
TIMIリスクスコア	ACS	ACS発症予測
modified Wells criteria	肺塞栓	肺塞栓診断
DAPTスコア	冠ステント留置	抗血小板剤適応
SYNTAX score	冠動脈硬化	重症度評価
Agatston Score	冠動脈石灰化	冠動脈石灰化重症度
NYHA	心不全	心不全重症度
Polygenic Risk Score	遺伝し得るあらゆる疾患	発症予測から予後まで

研究開発の実施項目と到達目標：

実施項目

金沢大学
(志賀町ゲノム
ジェノタイプ



Polygenic Risk
Cardiovascular
(PRS_{CVD}) 算



PRS_{CVD} の心
リスク層別
の有用性計



2023年度

り
による
似的

研究開発推進事業補助金
「バイオバンクの運営・管理」
ジャパン (BBJ)



金沢大学
コホート

high

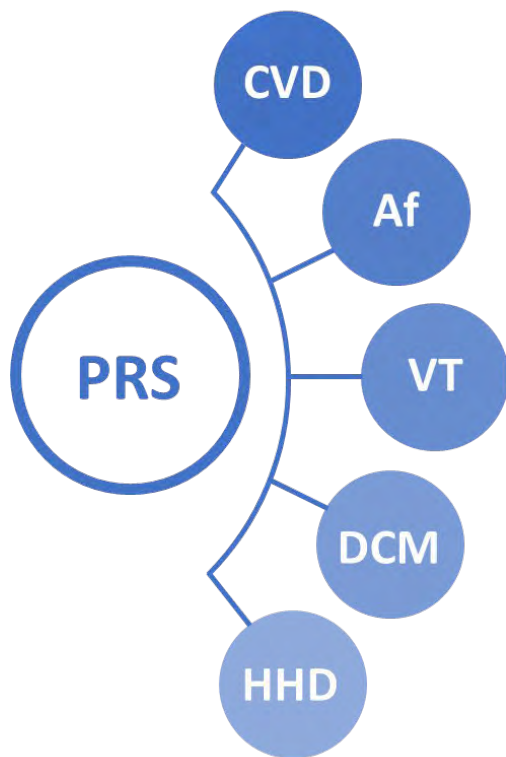
3.

Tada H. Kanazawa Univ.

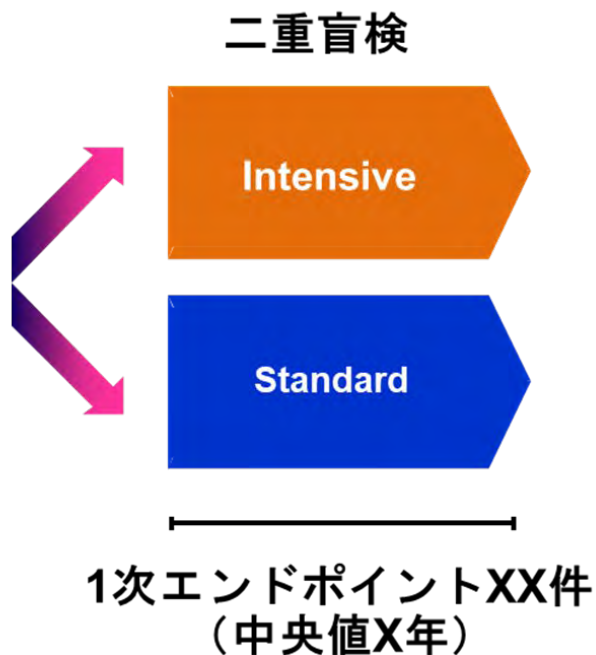
本領域将来的な展望：

循環器疾患におけるPRS (ゲノム情報) を基盤とした個別化医療の実践

1st STEP



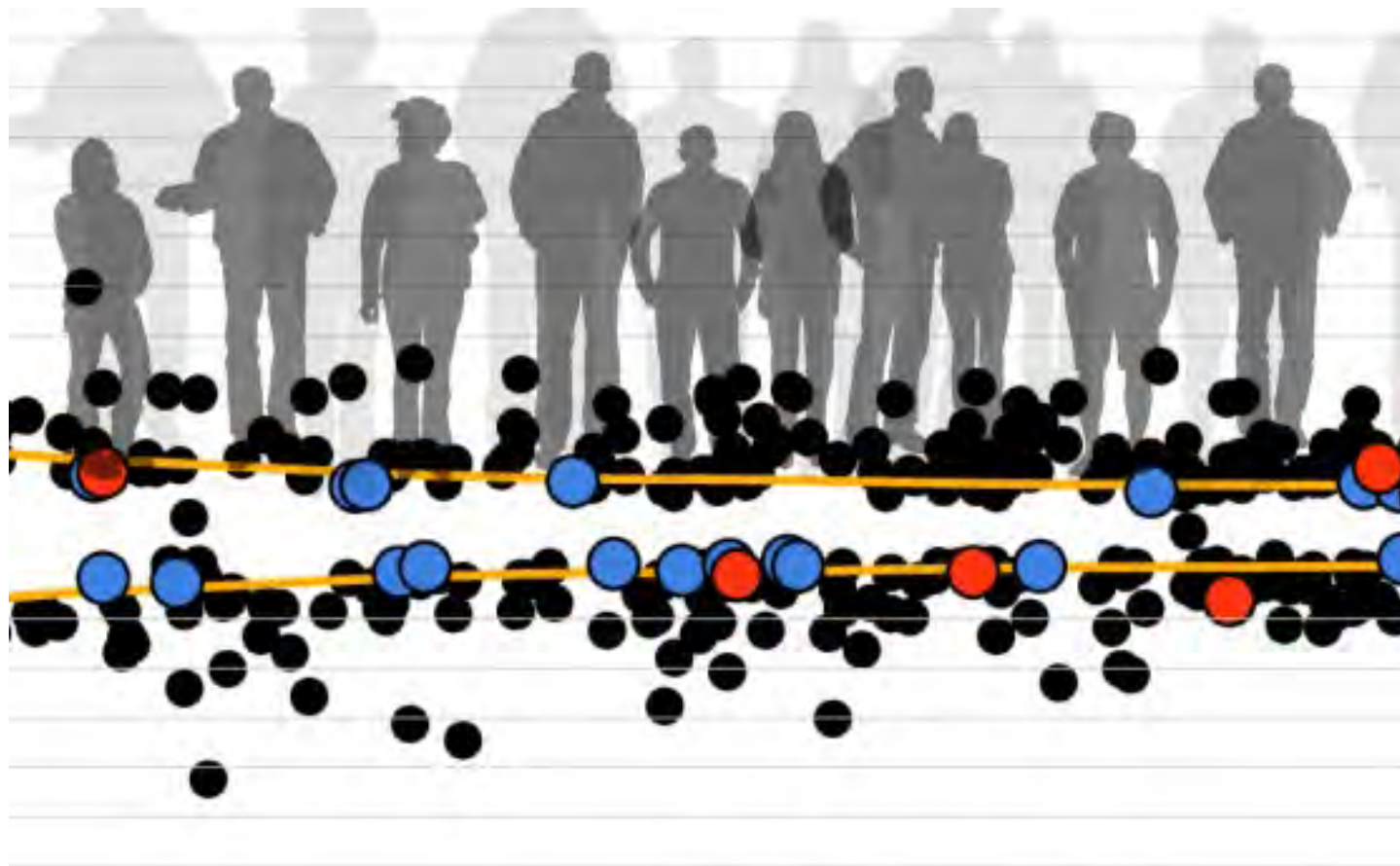
2nd STEP



3rd STEP



メンデルランダム化研究 (Rare & Common genetic variations)



コッホの4原則:

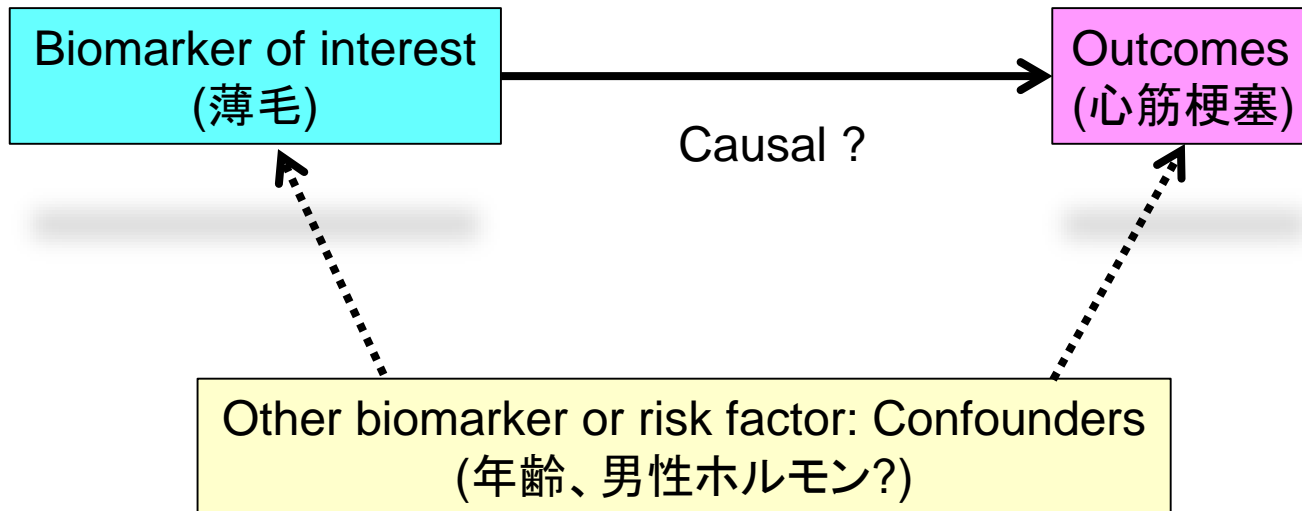
ある微生物が特定の病気の原因であることを証明するためには



Robert Koch
(1843-1910)

1. ある一定の病気には一定の微生物が見出されること
2. その微生物を分離できること
3. 分離した微生物を感受性のある動物に感染させて同じ病気を起こせること
4. そしてその病巣部から同じ微生物が分離されること

薄毛と心筋梗塞: 薄毛は心筋梗塞を起こすか?



単なる関連？原因物質？

ランダム化介入研究とメンデルランダム化研究

ランダム化介入研究

Eligible Participants



Randomization to Drugs



Drug A



Placebo

Blood Marker ↑

No Change



Measure Outcome Overtime

メンデルランダム化研究

Eligible Participants



Randomization to Genetic Variants



C Allele



G Allele

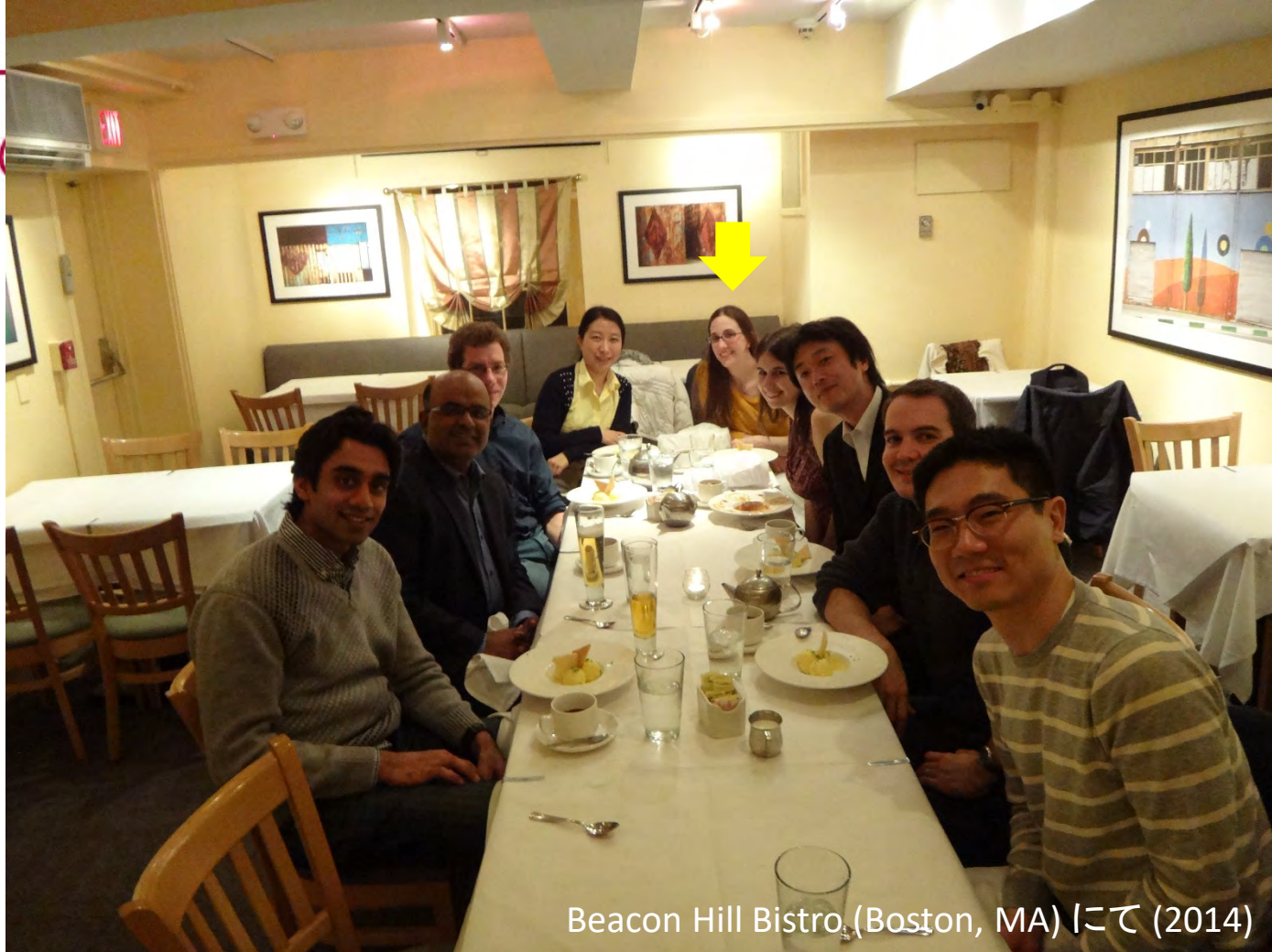
Blood Marker ↑

No Change



Measure Outcome Overtime

HDL-C論争： 単なるマーカーか？原因物質か？



Beacon Hill Bistro, (Boston, MA)にて (2014)

on:

na Hölm,

rt,

ca Stoll,

a,

a C Elbers,

, Asif Rasheed,

Mark J Daly,

nann,

Lambrechts,

sh,

bjjaerg-Hansen,

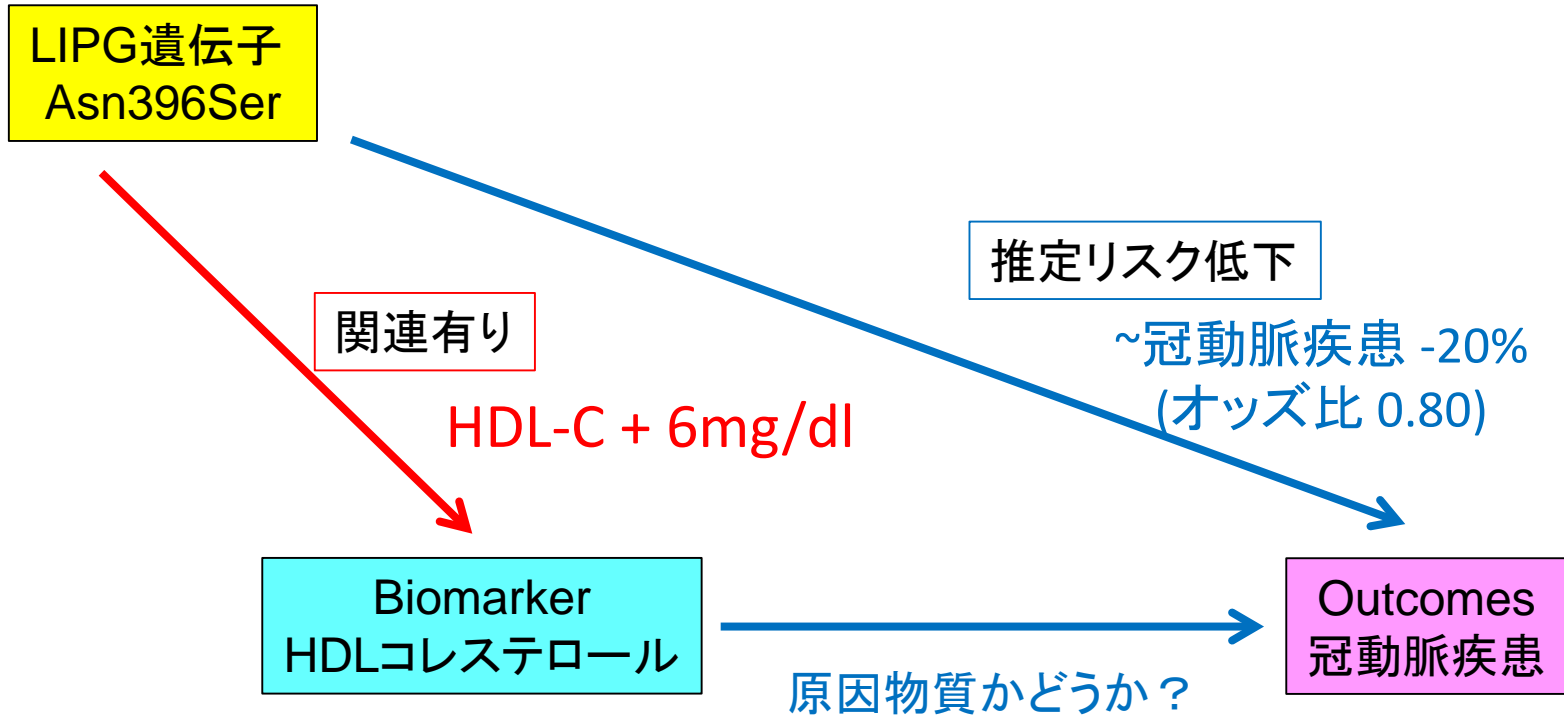
son,

80: 572-80

ished Online

May 17, 2012

HDL-C論争： 単なるマーカーか？原因物質か？

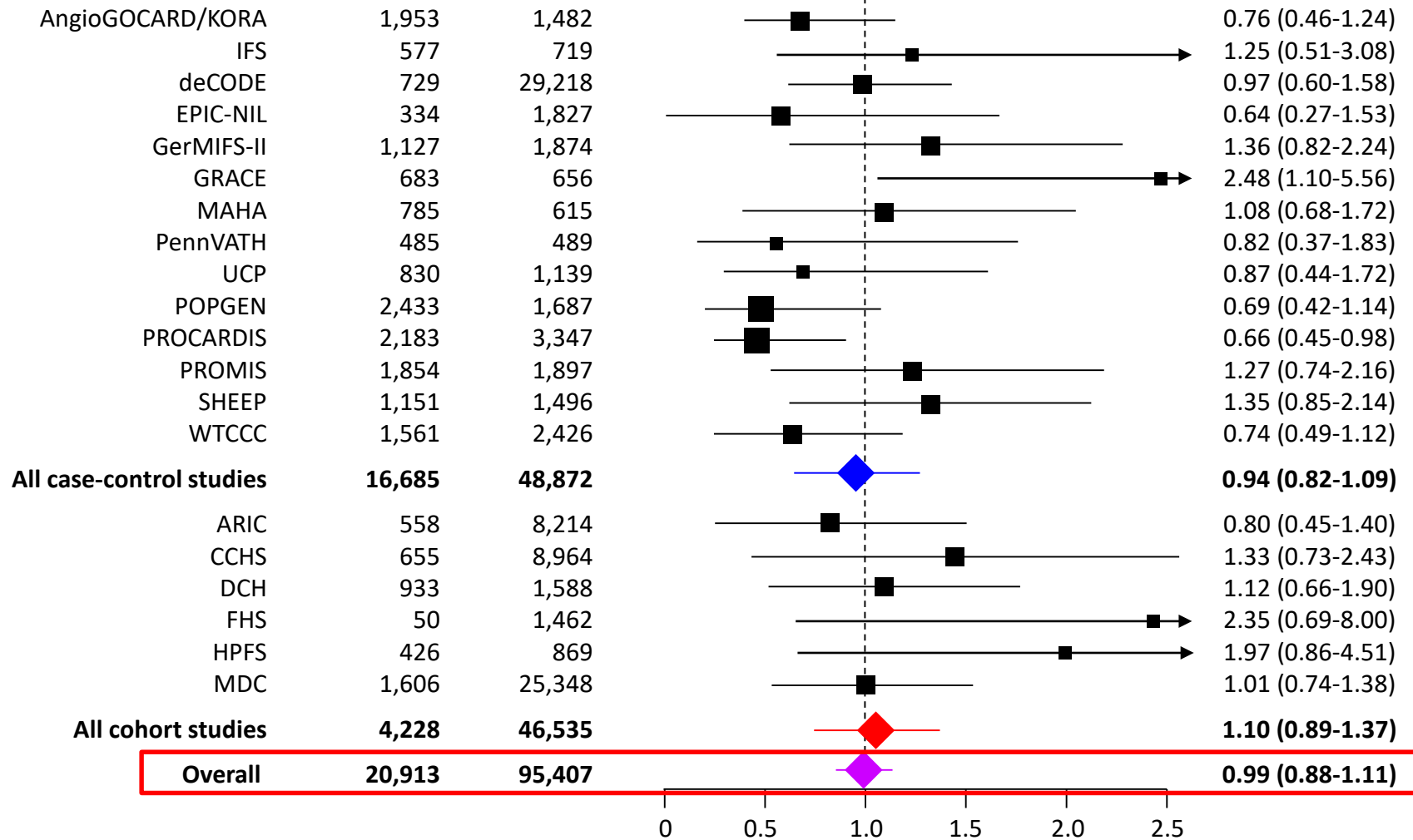


LIPG遺伝子Asn396Ser 変異 (HDL-C 6mg/dL上昇) : 冠動脈疾患との関連は無し

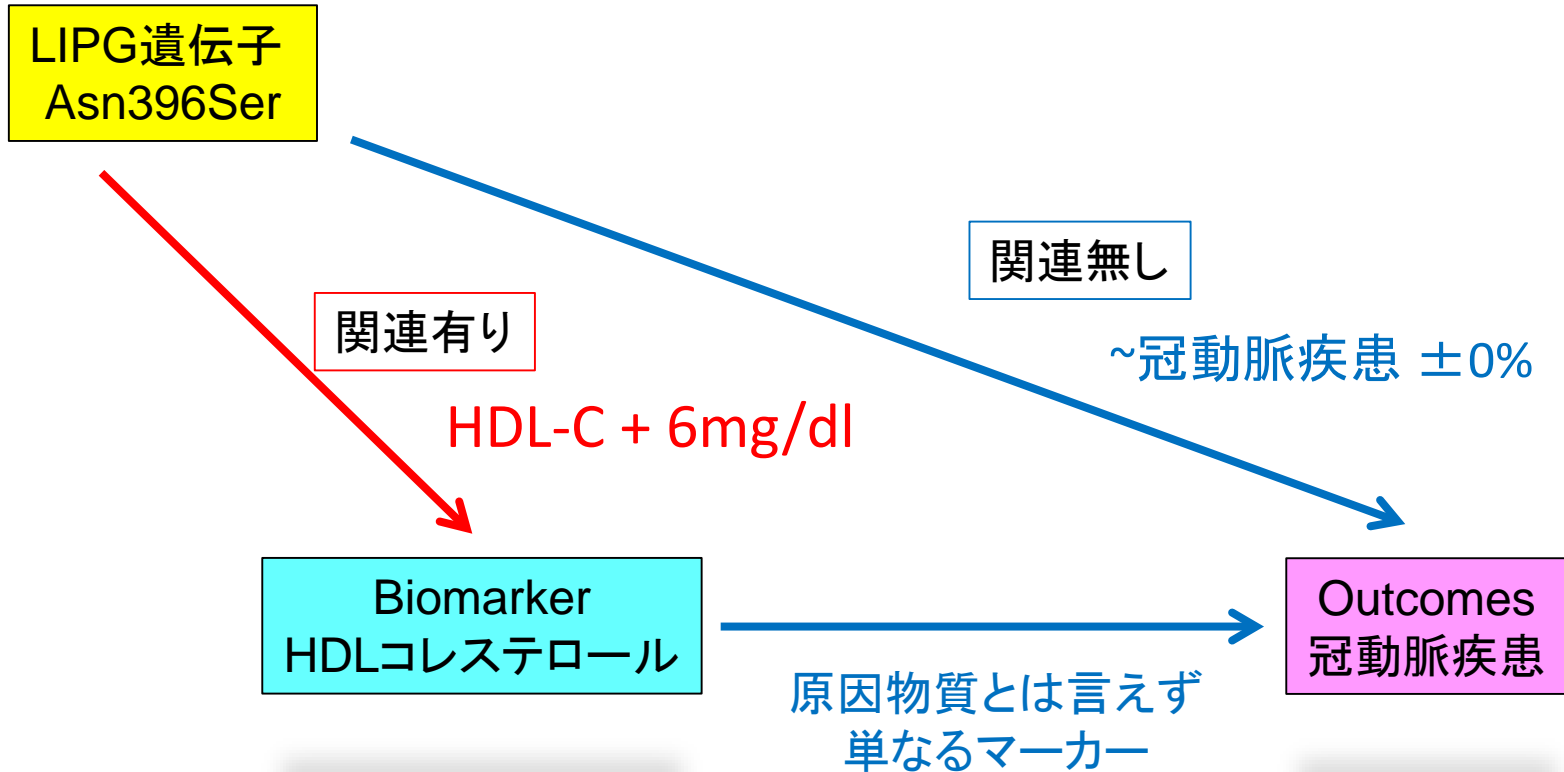
Number of individuals

Cases Controls

OR (95%CI)



HDL-C論争： 単なるマーカーか？原因物質か？



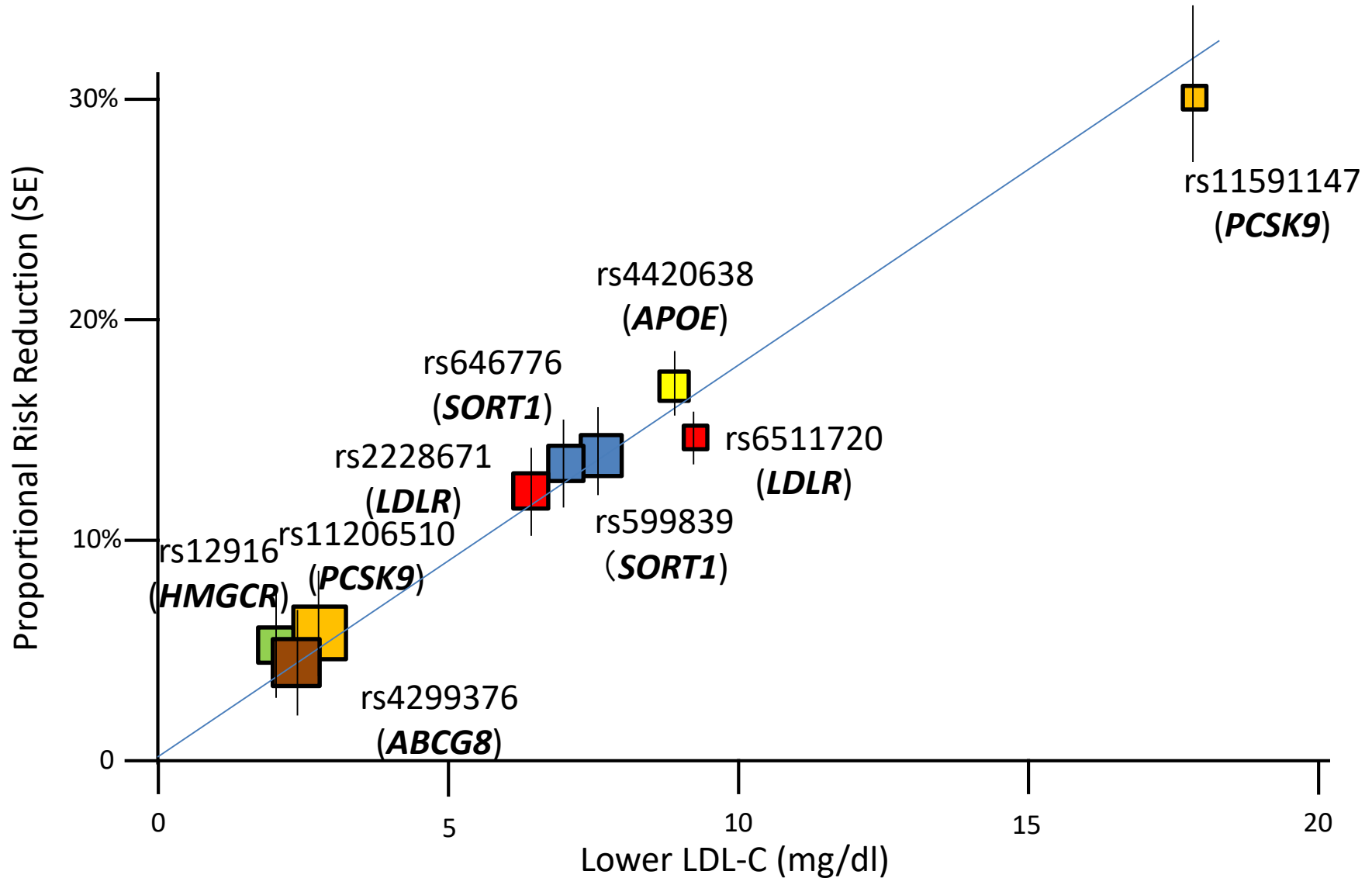
Doubt Cast on the “Good” in “Good Cholesterol”

An aerial photograph of the New York City skyline at sunset. The sky is a mix of blue and orange, with scattered clouds. The city's dense collection of skyscrapers is visible, with the Empire State Building standing out prominently on the right side. The lighting is warm, suggesting the sun is low on the horizon.

“We need to encourage basic laboratory scientists to figure out where HDL fits in the puzzle — just what exactly is it a **marker** for.”

The New York Times, May 16, 2012

Effects of common SNPs: 冠動脈疾患への効果 ～ LDL-Cの場合～



Effects of rare variants: LDL-C, 冠動脈疾患へ効果 ～ NPC1L1遺伝子の場合 ～



*Stitzel NO, *Won HH, Kathiresan S, et al. *N Engl J Med*. 2014

Effects of rare variants: *NPC1L1* 遺伝子機能喪失型変異1個あたり LDL-C ~ 12mg/dl低下・冠動脈疾患リスクの53%低下と関連

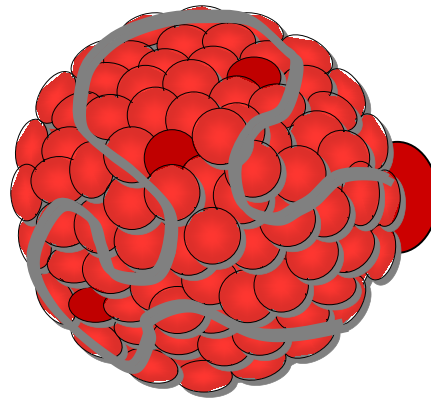
NPC1L1 遺伝子機能喪失型変異



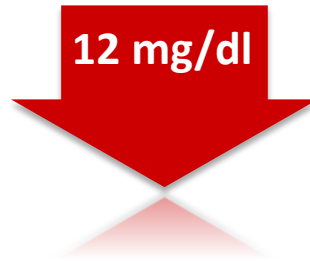
1人 / 650人



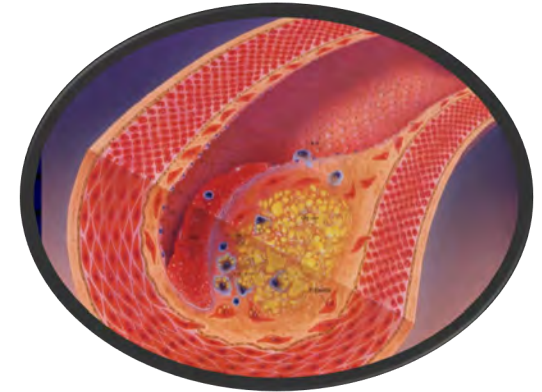
LDL-C



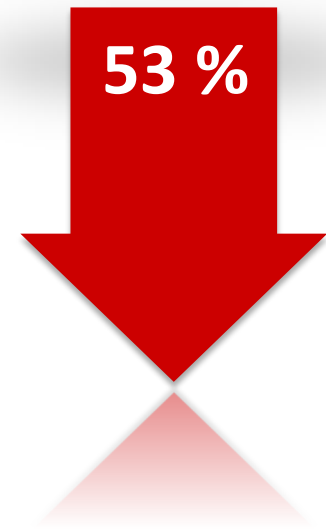
12 mg/dl



冠動脈疾患

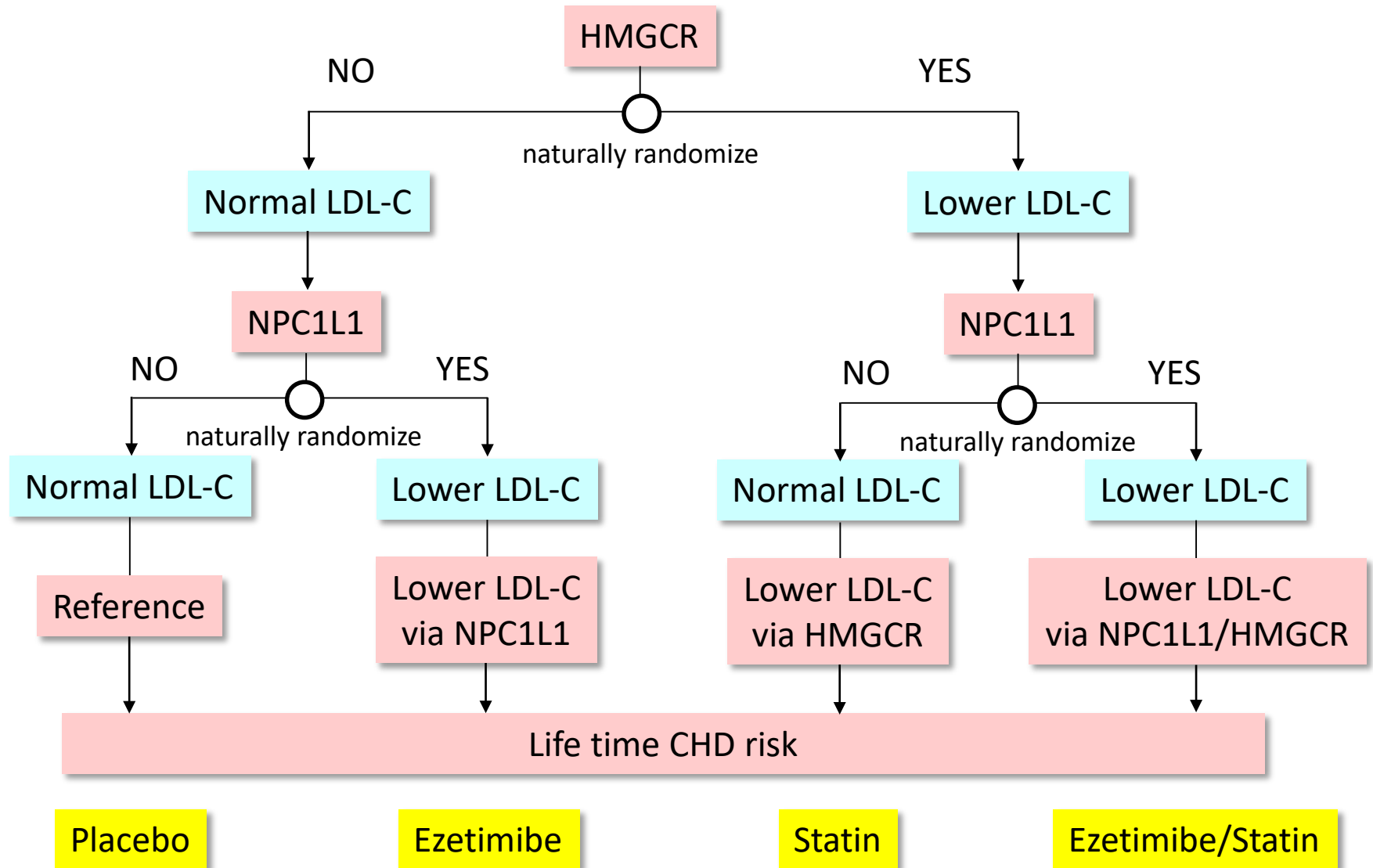


53 %



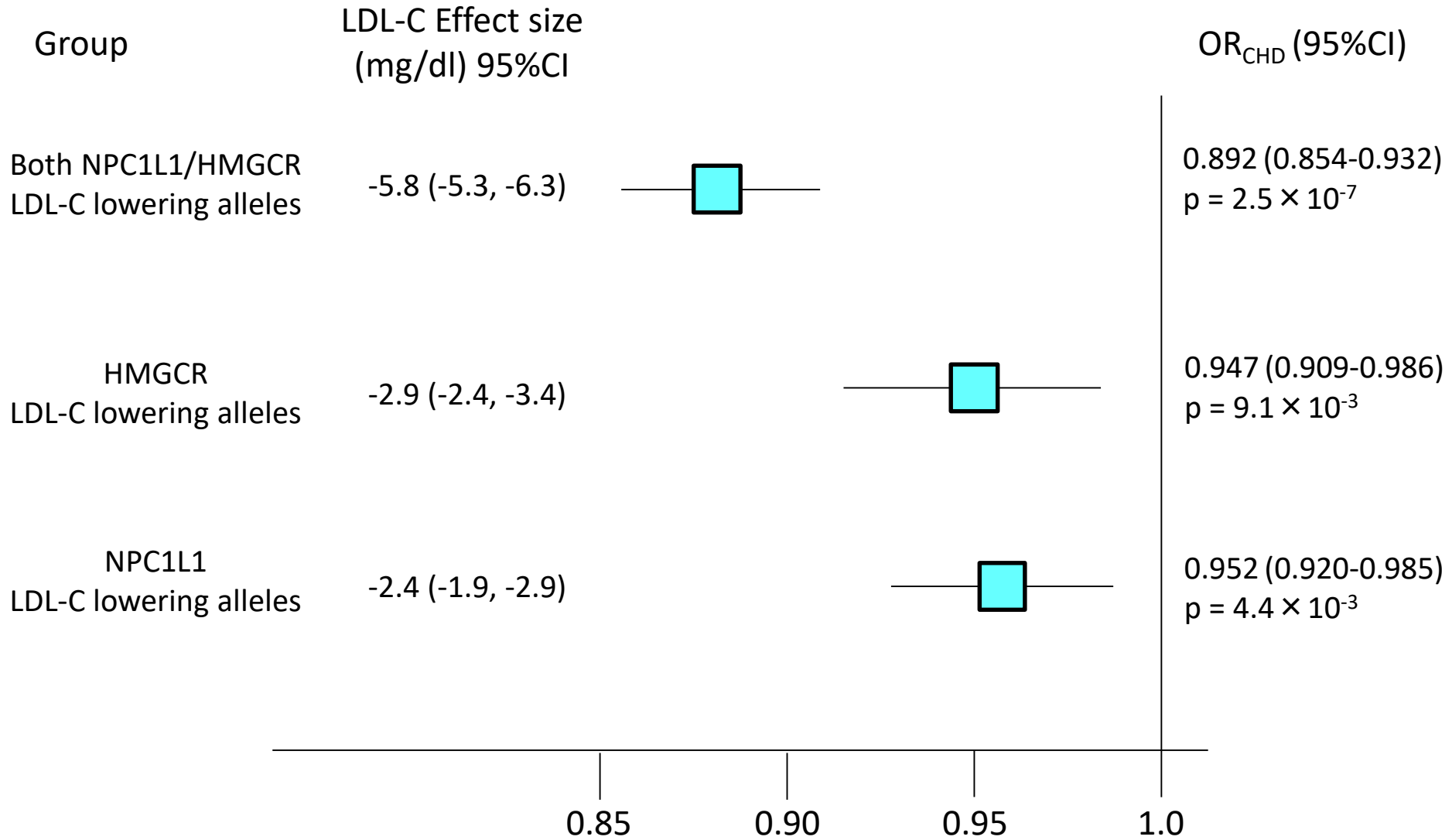
メンデルランダム化試験:

HMGCR & NPC1L1 (スタチン & エゼチミブ)

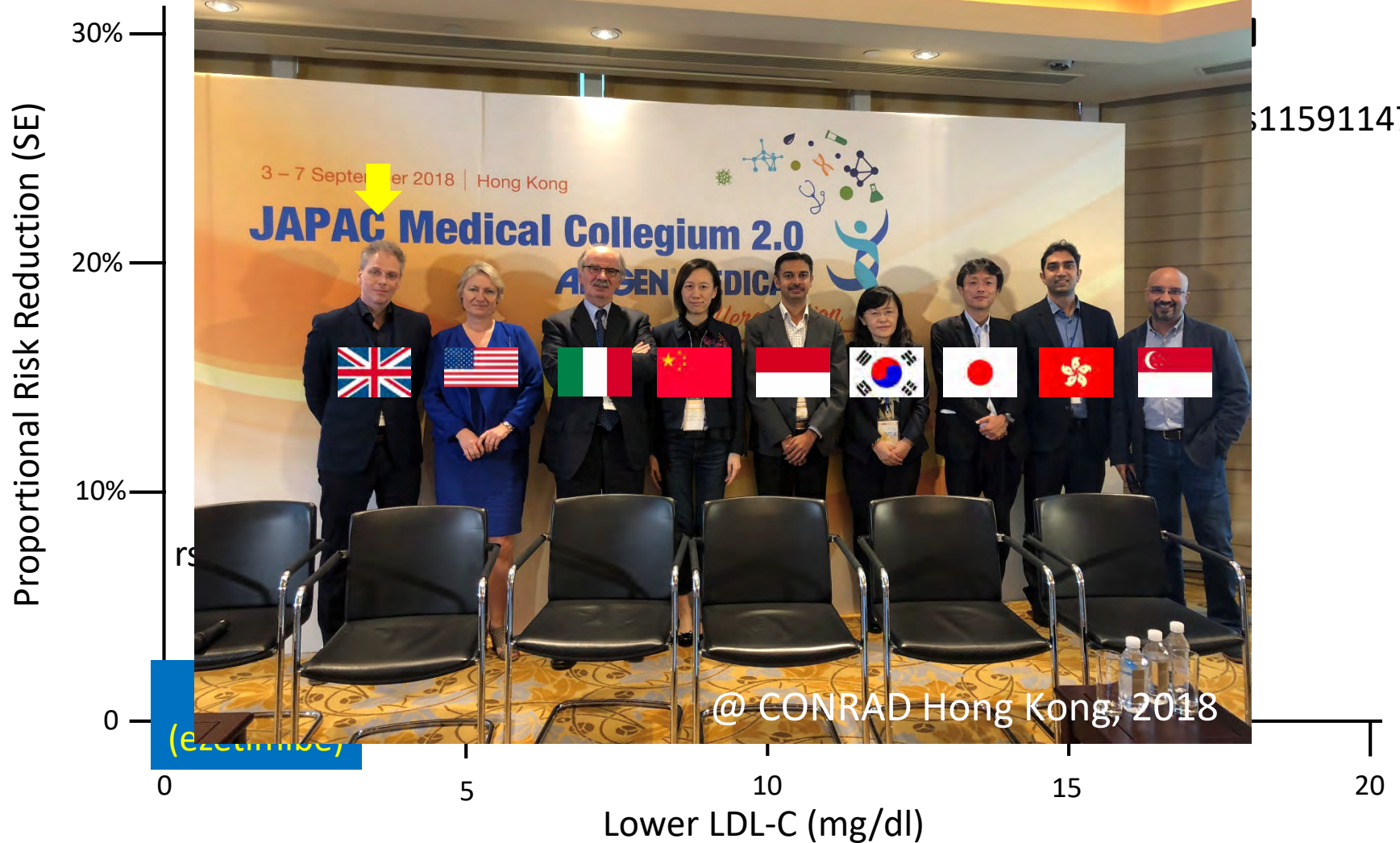


メンデルランダム化試験:

HMGCR & NPC1L1 (スタチン & エゼチミブ)

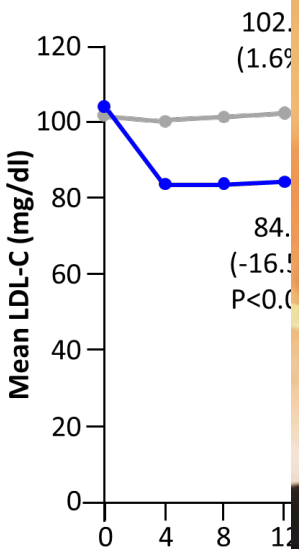


メンデルランダム化試験: HMGCR & NPC1L1 (スタチン & エゼチミブ)



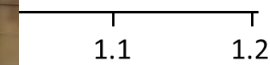
同じ号のNEJM : ACLY遺伝子メンデルランダム化研究

ATP citrate lyase阻害薬はまだ第III相試験/ついに追い越しました!!!



研究

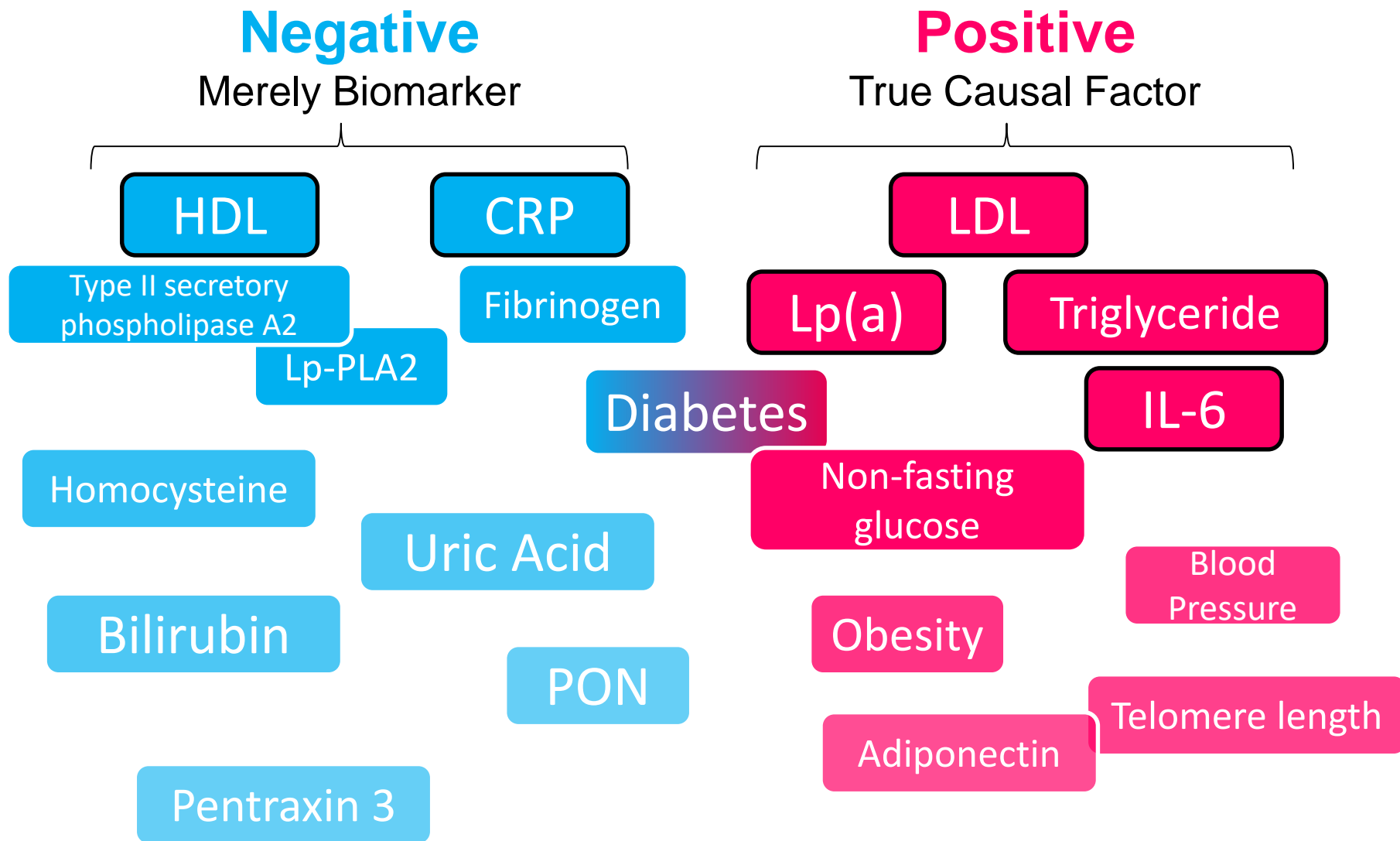
Effects on LDL-C (95% CI)



Effect on LDL-C

Ray KK, Catapano AL, et al. *N Engl J Med*. 2019 Mar14;380(11):1022-1032
Ference BA, Catapano AL, et al. *N Engl J Med*. 2019 Mar14;380(11):1033-1042

メンデルランダム化試験: 冠動脈疾患における「新」分類 (単なるマーカーか、原因物質か)



メンデルランダム化試験: 尿酸関連 28 SNPs × ~120,000 人

尿酸は、心血管イベントの単なるマーカーか

アウトカム (Cases/Controls)

オッズ比 (95%CI)

p-value

2型糖尿病 (26,488/83,964)



0.95 (0.86-1.05)

NS

冠動脈疾患 (54,501/68,275)



1.02 (0.92-1.12)

NS

虚血性脳卒中 (14,770/67,132)



0.99 (0.88-1.12)

NS

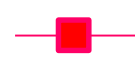
心不全 (4,256/18,400)



1.07 (0.88-1.30)

NS

痛風 (3,151/68,350)



5.84 (4.56-7.49)

4.2×10^{-44}

0.5 1.0 5.0 10.0

尿酸関連遺伝子リスクスコア1SDあたりのオッズ比

Editorial Comment



JACC
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

ORIGINAL INVESTIGATIONS

THE PRESENT AND FUTURE

A notable example of nature's anomalies on uric acid metabolism is **Lesch-Nyhan syndrome**, an X-linked disease due to mutations in HPRT (hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1) gene. It manifests with severe hyperuricemia since birth, gout, renal stones, and neurological impairment but NOT CHD, T2DM, HF, or ischemic stroke.

(中略)

Collectively, these rare anomalies of nature do not support a causal role for uric acid in CHD or ischemic heart disease.

www.onlinejacc.org

ELSEVIER
ISSN 0735-1097

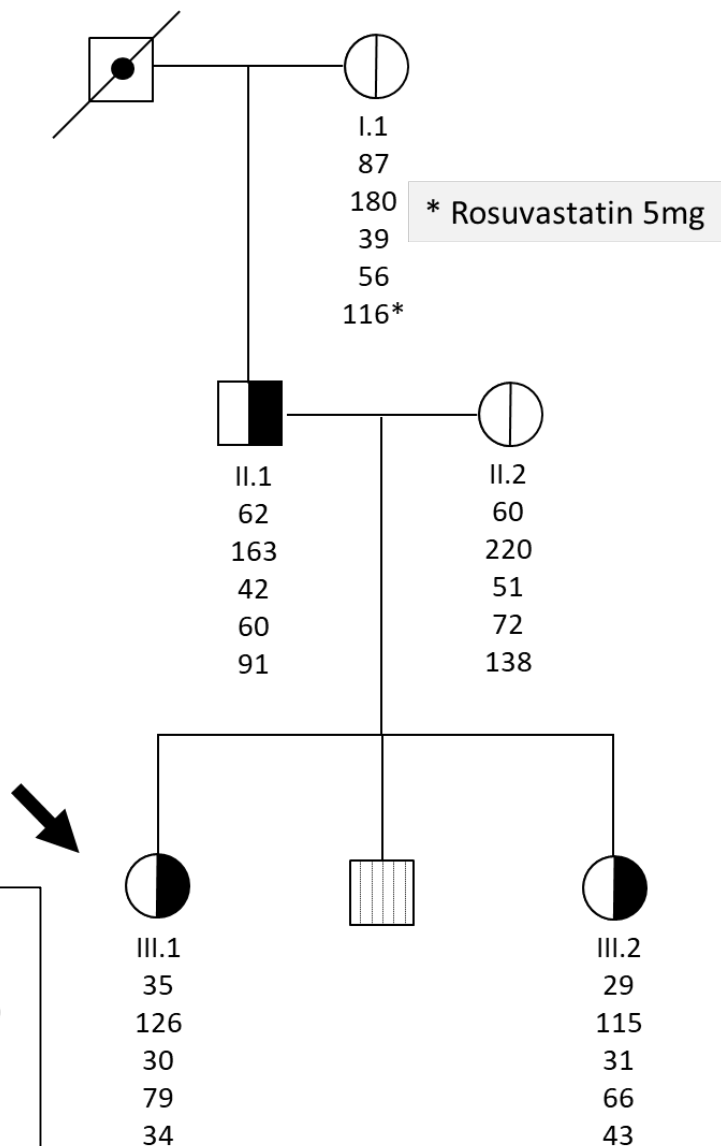
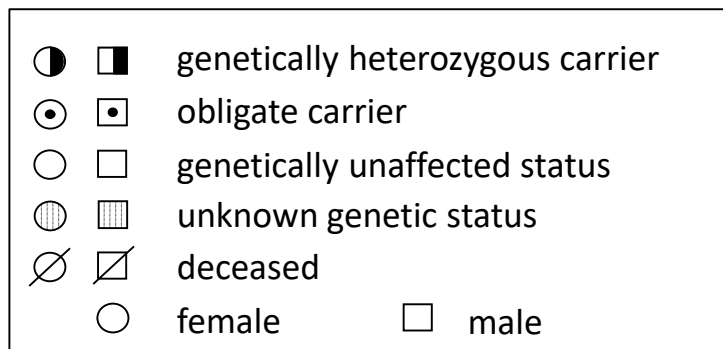
新規LDL-C低下剤： 新規LDL-C低下剤とメンデル型希少疾患

標的分子	欠損症	化合物	製薬企業
PCSK9	FHBL (家族性低βリポ蛋白血症)	Evolocumab Alirocumab Bococizumab	Amgen Sanofi/Regeneron Pfizer/Rinat
MTP	Abetalipoproteinemia (無βリポ蛋白血症)	Lomitapide	Aegerion
APOB	FHBL (家族性低βリポ蛋白血症)	Mipomersen	Genzyme
ANGPTL3	Familial combined hypolipidemia (家族性複合型低脂血症)	Evinacumab	Regeneron

本邦初と思われるPCSK9遺伝子機能喪失型変異に伴うFHBL

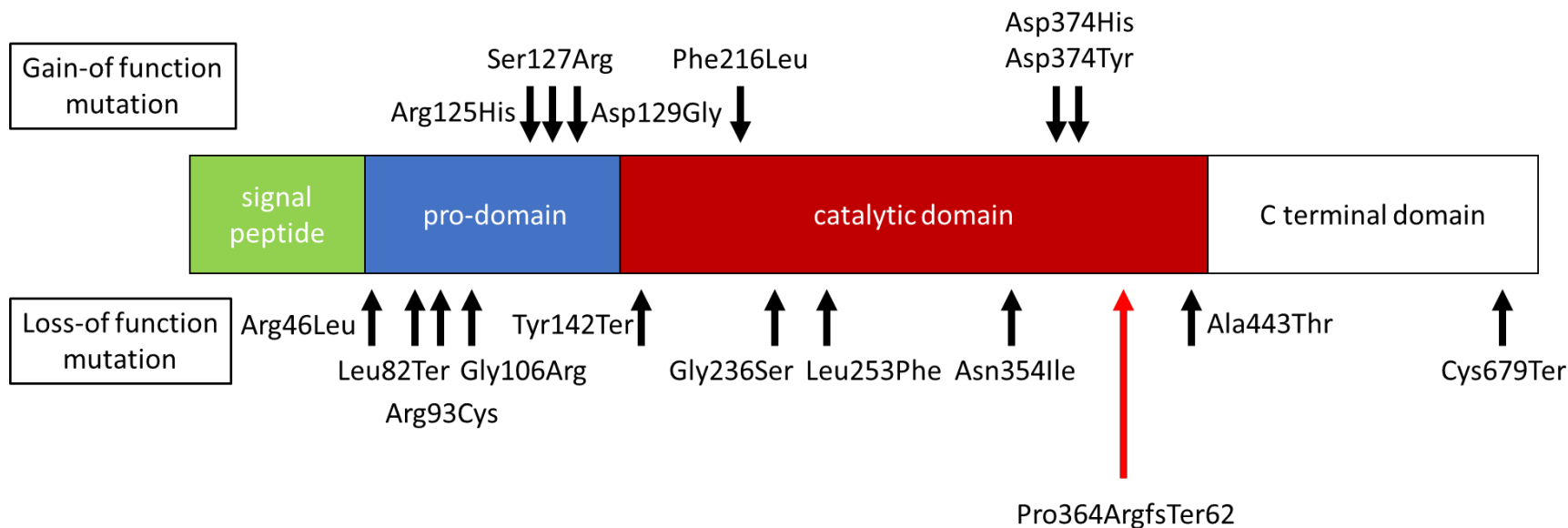
35歳女性・看護師（病棟副師長）で肝機能含めて特記すべき異常なし

PCSK9 gene
(c.1090_1091del/p.Pro364ArgfsTer62)



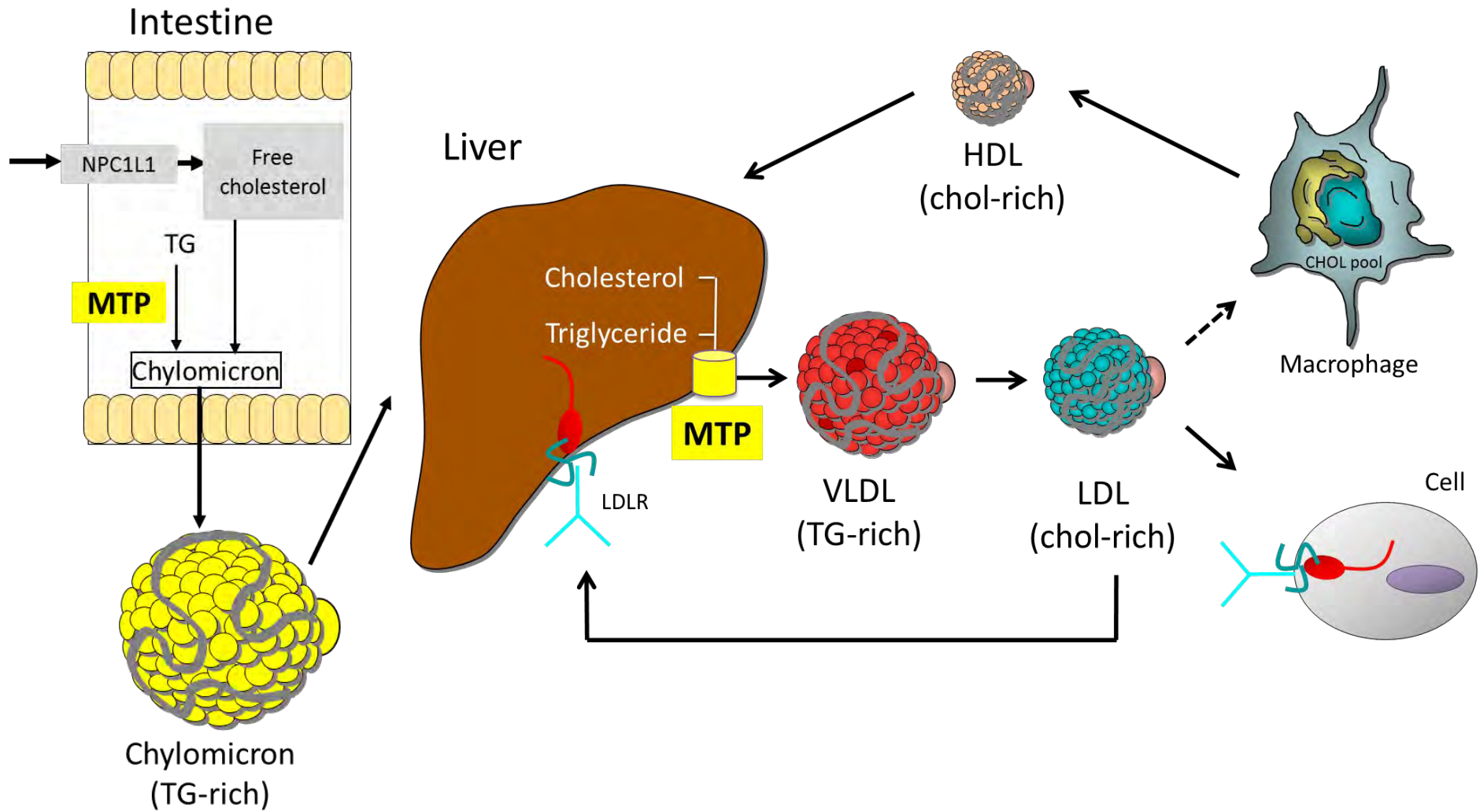
本邦初と思われるPCSK9遺伝子機能喪失型変異に伴うFHBL

35歳女性・看護師（病棟副師長）で肝機能含めて特記すべき異常なし

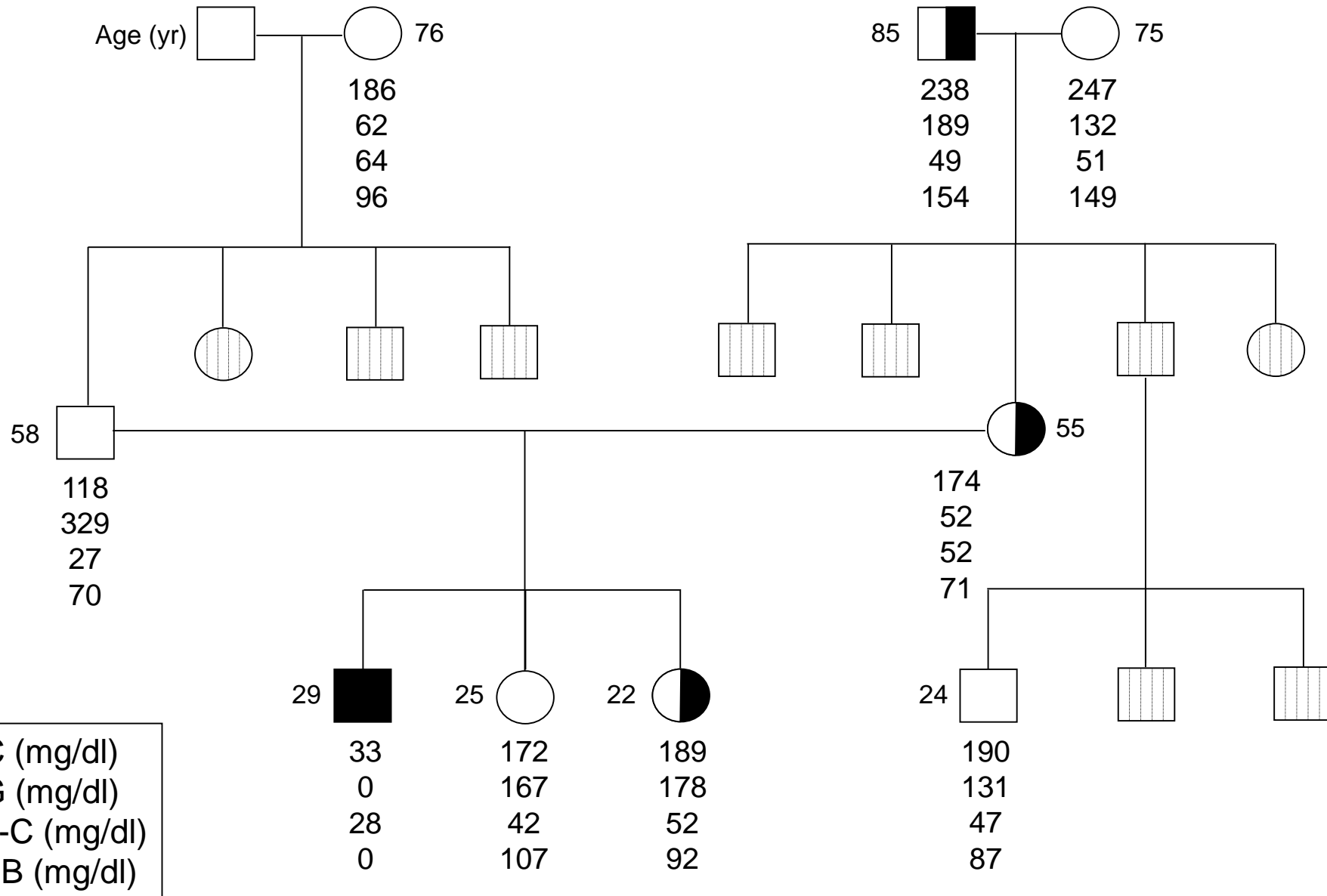


Subject (gender)	I.1 (female)*	II.1 (male)	II.2 (female)	III.1 (female)	III.2 (female)
Genotype	W/W	W/M	W/W	W/M	W/M
Age (yr)	87	62	60	35	29
Total cholesterol (mg/dl)	180	163	220	126	115
Triglyceride (mg/dl)	39	42	51	30	31
HDL cholesterol (mg/dl)	56	60	72	79	66
LDL cholesterol (mg/dl)	116	91	138	34	43
Hetero-dimer PCSK9 (ng/ml)	250	97	235	96	82
Furin-cleaved PCSK9 (ng/ml)	41	20	38	12	12

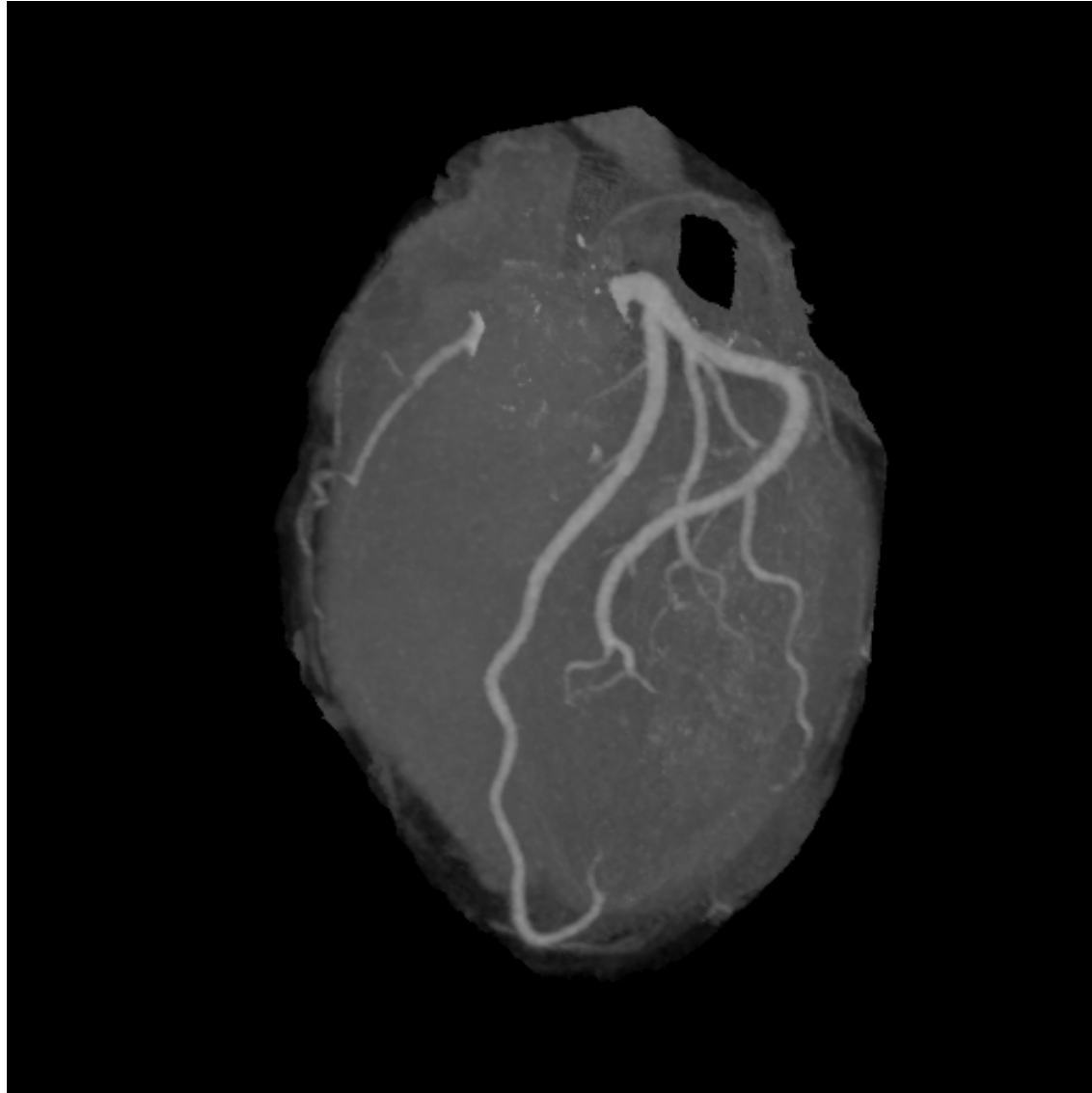
メンデル型希少疾患： ミクロソームトリグリセリド転移タンパク質 (MTP) 欠損症



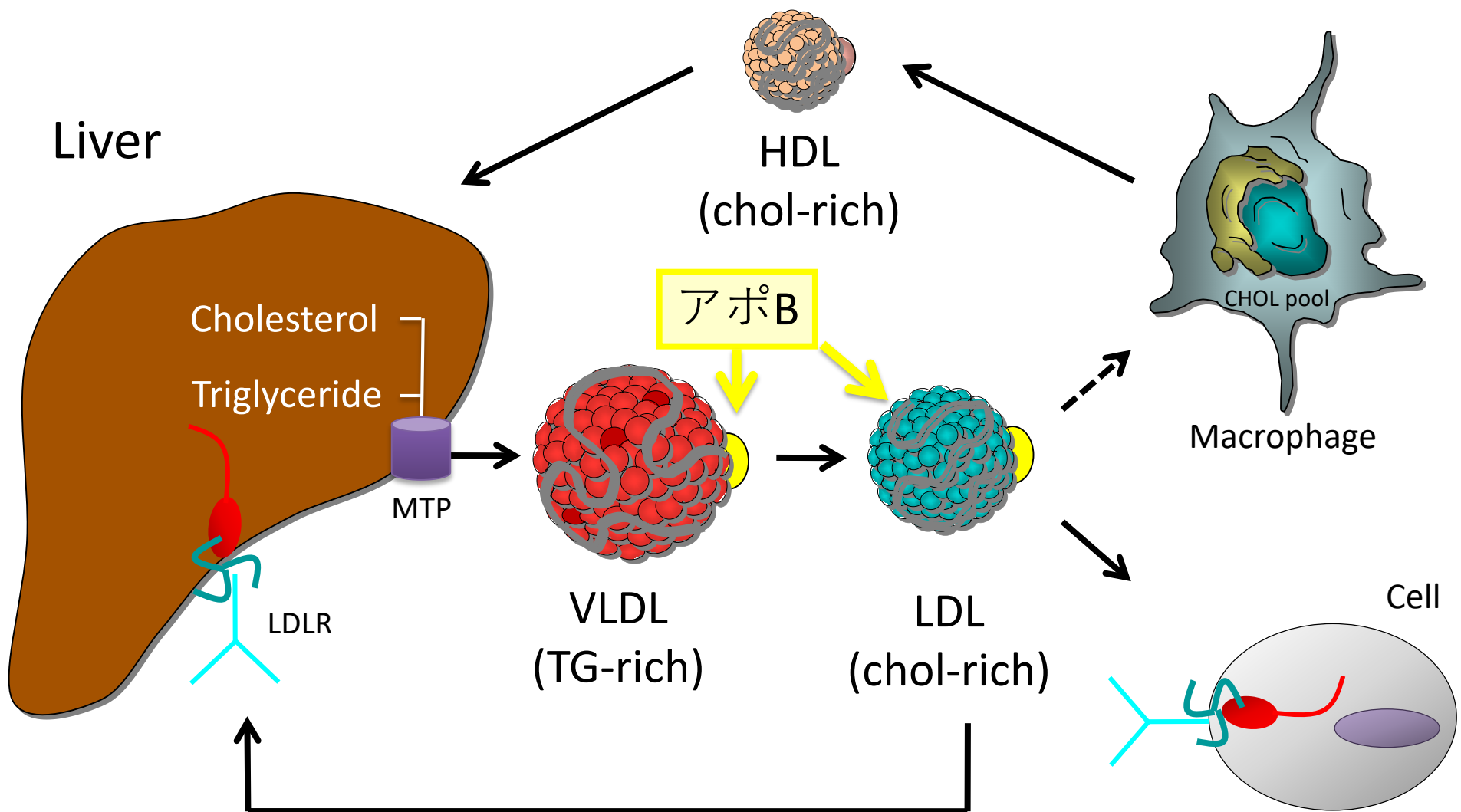
無βリポ蛋白血症(MTP欠損症)



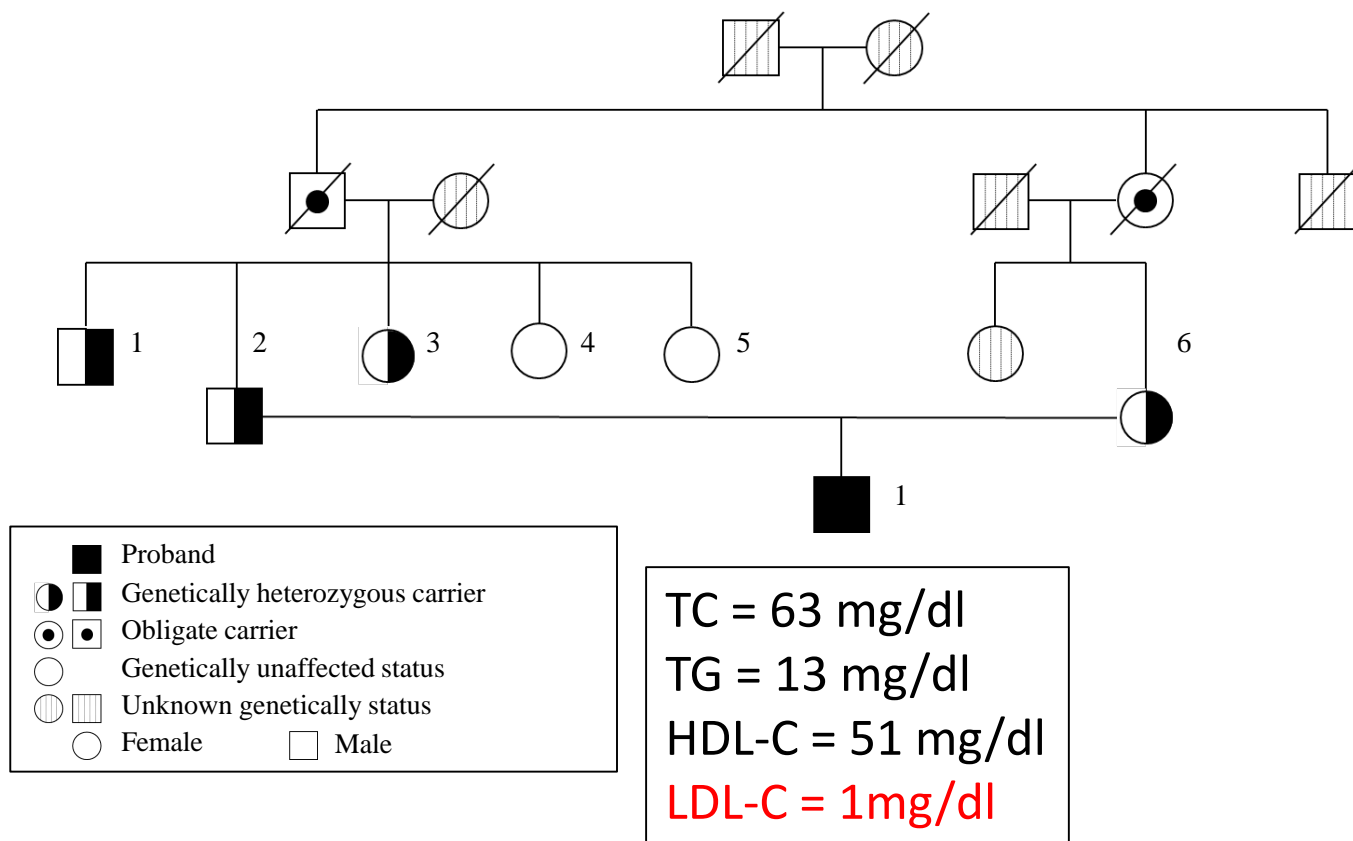
ミクロソームトリグリセリド転移タンパク質 (MTP) 欠損症 (51歳時)
無βリポ蛋白血症は抗動脈硬化



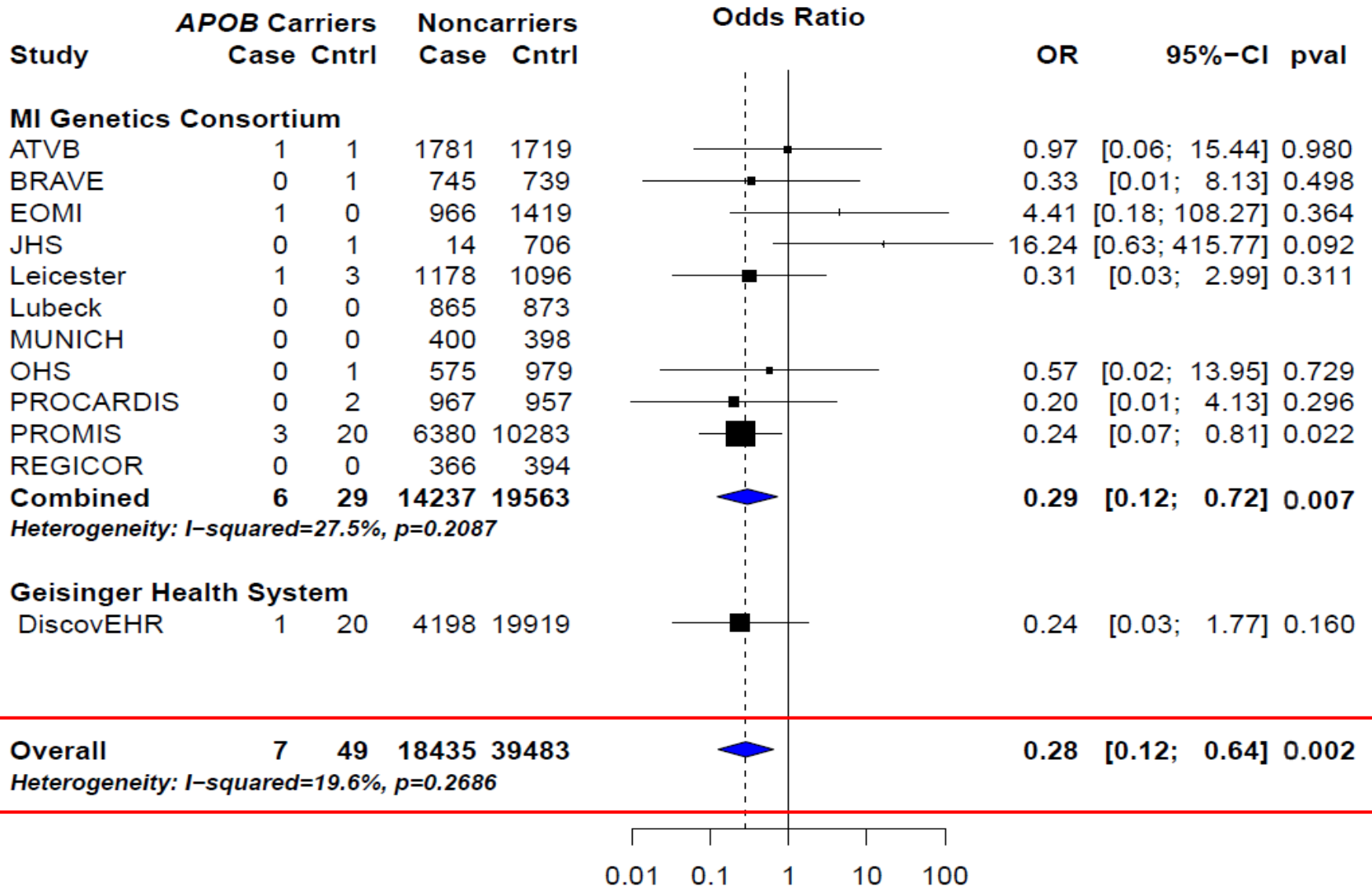
新規LDL-C低下剤： APOB



メンデル型希少疾患：FHBL, LDL-C = 1 mg/dlの健康な23歳青年 親類はLDL-C ~ 40 mg/dlで心疾患なし

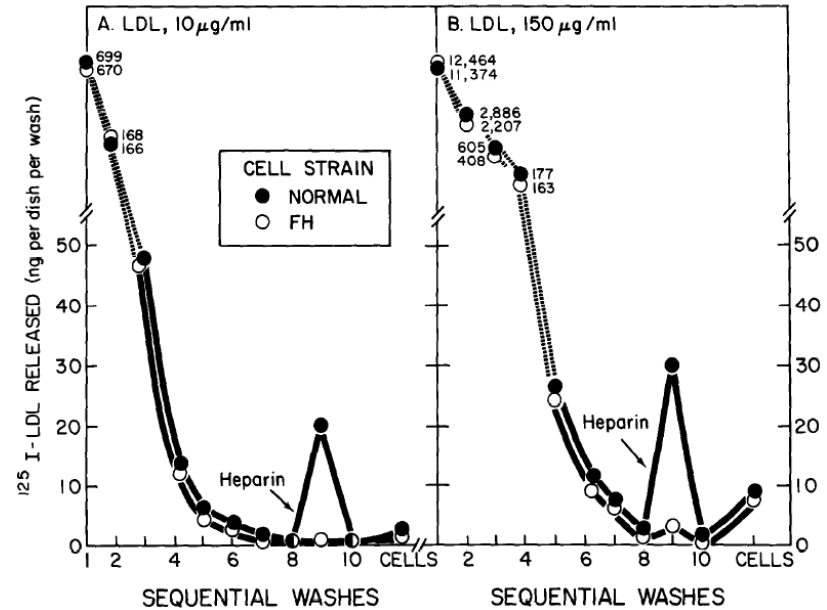
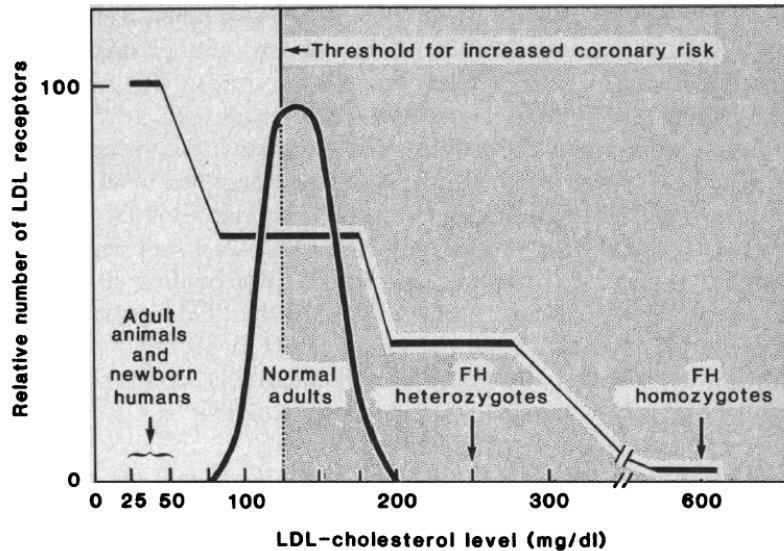


ApoB機能喪失型変異のCHDへのインパクト: 症例-対照研究のメタ解析 (N = 57,973)



LDL-C下げすぎ、なんていうことはまず殆ど無いでしょう

LDL-C ~ 25 mg/dl程度までは！！(ノーベル賞学者Brown/Goldstein博士より)



1. 新生児のLDL-Cが30 mg/dl程度であること
2. LDL受容体アッセイでは2.5mg/dlで問題無い結合・血清:組織間液は10:1ルール
→血清では25mg/dlで十分
3. LDL-C < 80 mg/dlの他の哺乳類では動脈硬化が無い

LDL-C下げすぎ、なんていうことはまず殆ど無いでしょう
心臓病学のボス、Eugene Braunwald先生より



Dr. Eugene Braunwald reminded us:

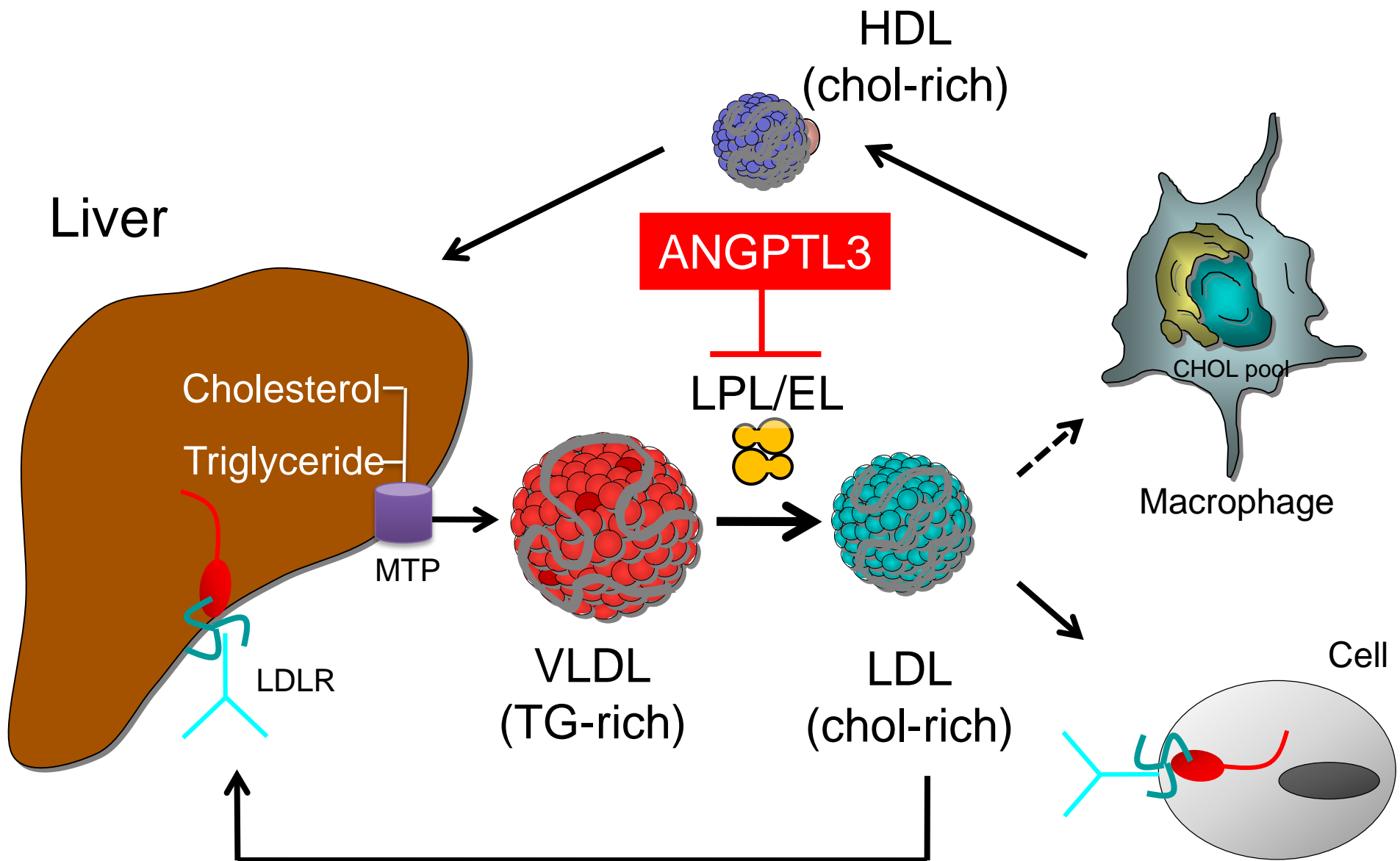
1. Can never be too rich or have too low an LDL
2. His name “Eugene” means “Good genes”



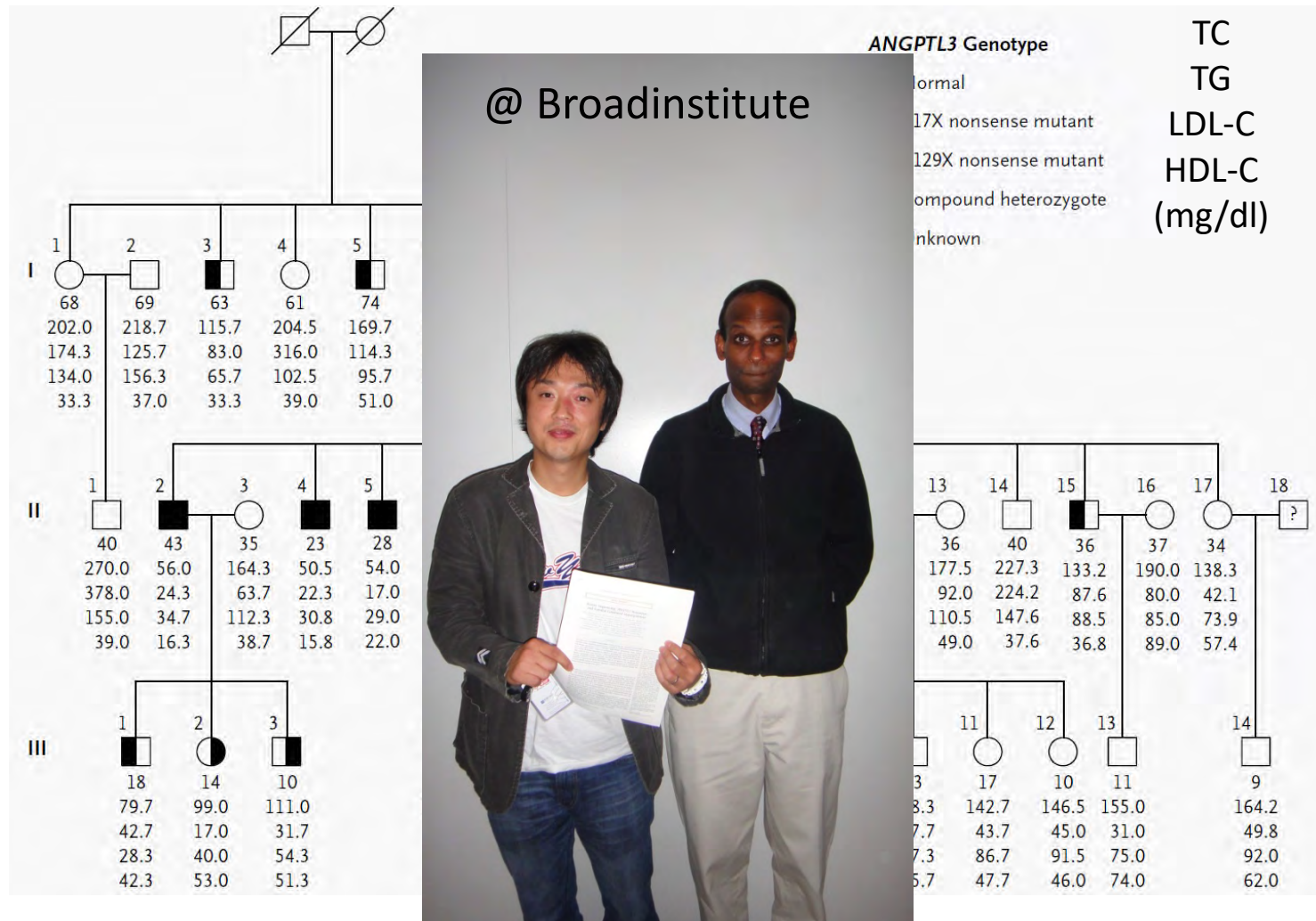
2019. 6.25 ボストンにて

Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3)

LPLやELを阻害する

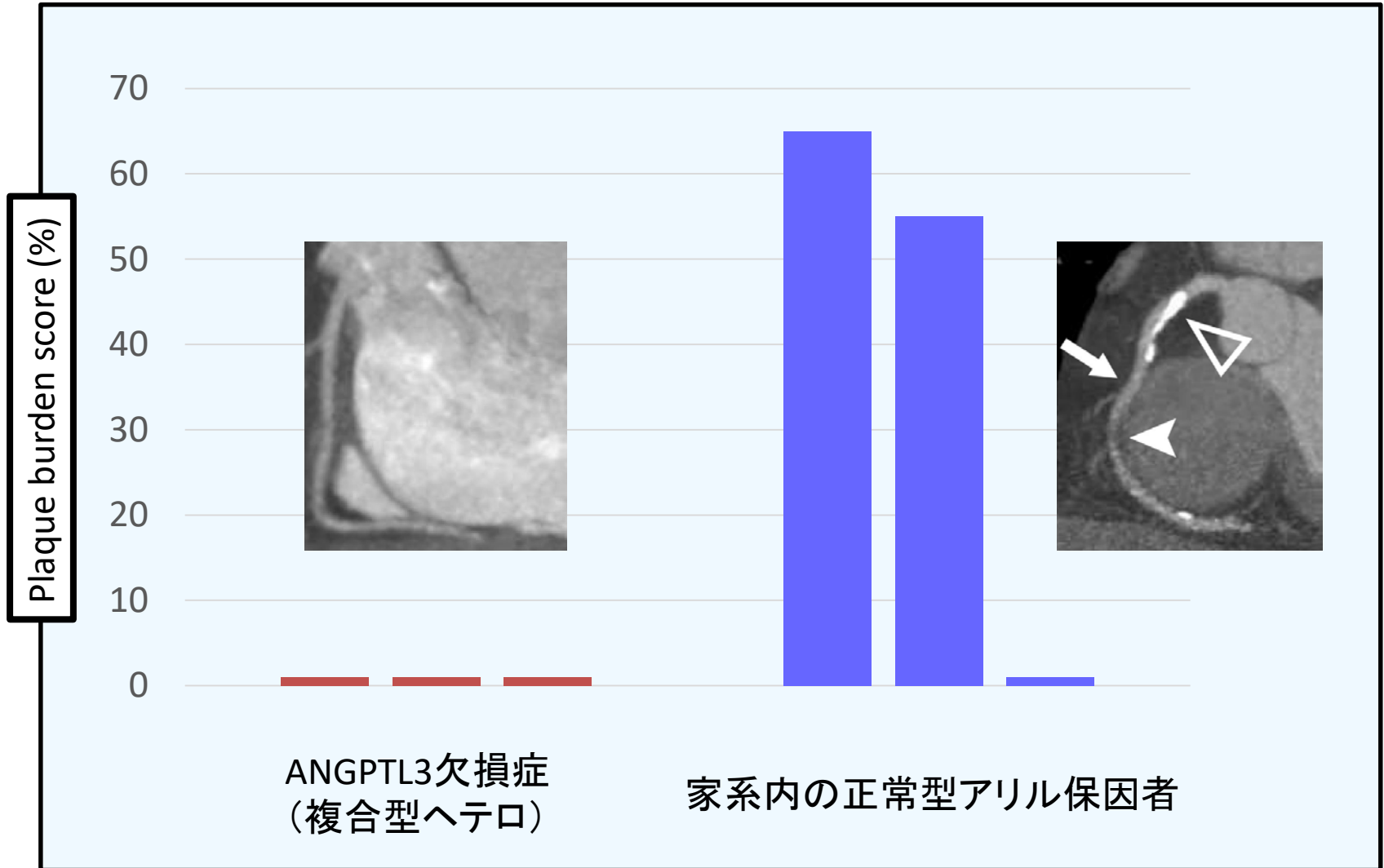


家族性低脂血症の原因分子としてのANGPTL3 全エクソームシーケンシング解析により同定



ANGPTL3欠損症の家系解析

ANGPTL3欠損症はcardioprotective



ANGPTL3遺伝子PTV（機能喪失型変異）：N ~ 180,000人の解析

ANGPTL3遺伝子PTV 1個あたり34%のリスク低下！

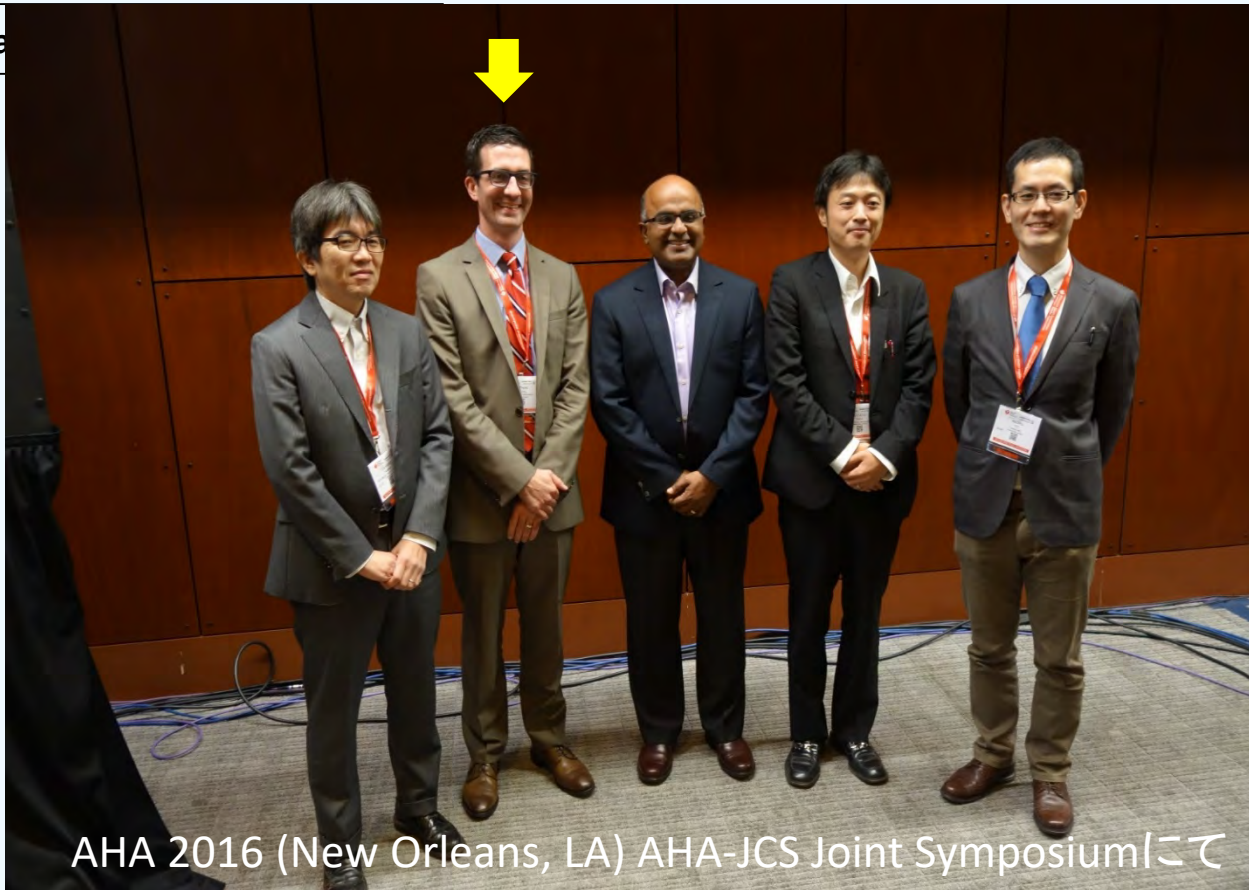
CAD Cases

CAD-Free

Ca

R (95%CI)

- BioImage
- UK Biobank_NonEA
- WTCCC
- REGICOR
- South German MI
- PennCath
- JHS
- EOMI_AA
- North German MI
- OHS
- ARIC_AA
- Duke_AA
- PROCARDIS
- ARIC_EA
- UK Biobank_EA
- ATVB
- EOMI_EA
- Leicester
- PROMIS
- Fixed effect model**



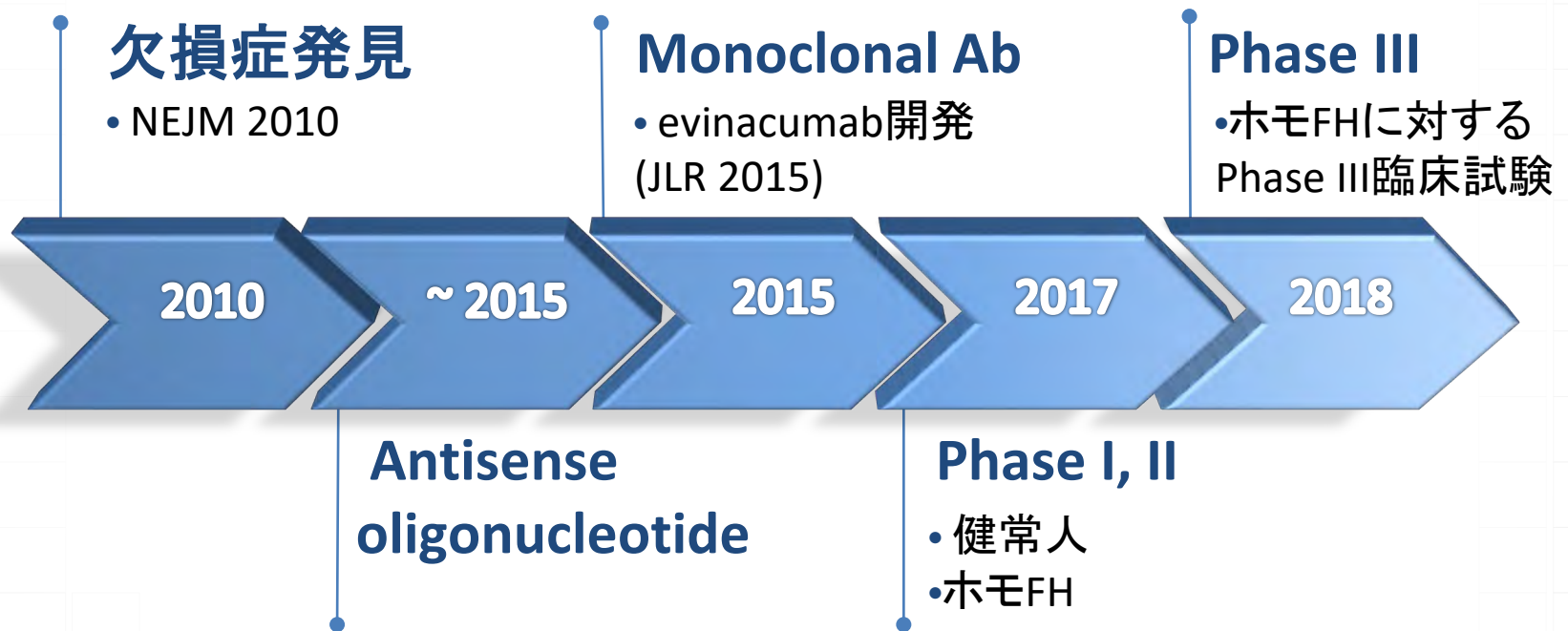
AHA 2016 (New Orleans, LA) AHA-JCS Joint Symposiumにて

	0.28 (0.06-27.08)
	0.56 (0.09-27.04)
	0.51 (0.02-12.50)
	0.11 (0.19-23.37)
	0.33 (0.02-8.17)
	0.49 (0.03-7.86)
	0.39 (0.18-10.83)
	0.98 (0.11-8.82)
	0.04 (0.37-11.15)
	0.20 (0.14-4.21)
	0.83 (0.10-6.64)
	0.39 (0.04-3.76)
	0.32 (0.29-5.92)
	0.23 (0.01-3.75)
	0.43 (0.06-3.12)
	0.15 (0.35-3.79)
	0.82 (0.22-3.03)
	0.30 (0.06-1.48)
	0.59 (0.28-1.27)
Fixed effect model	0.66 (0.44-0.98)

0.2 0.5 1.0 2 5

ホモ接合体性FHに対する“特効薬”としてのANGPTL3阻害薬 欠損症の発見から10年以内に臨床の現場へ!!

History of ANGPTL3 inhibitor



欠損症(rare variants)、機能低下型変異(common variants)
メンデルランダム化研究結果が研究を加速したと思われる

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

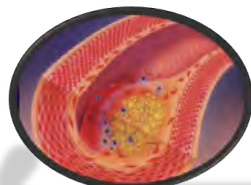
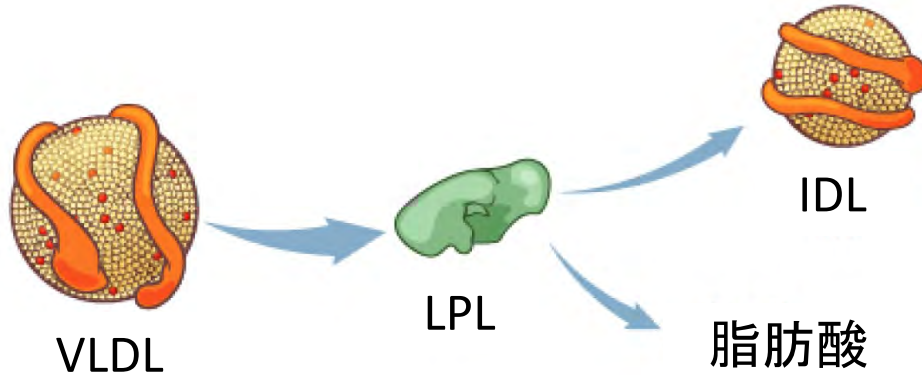
Recommendations	Class ^a	Level ^b
In secondary prevention for patients at very-high risk, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL) are recommended. ^{33–35,119,120}	I	A
In primary prevention for individuals at very-high risk but without FH, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL) are recommended. ^{34–36}	I	C
In primary prevention for individuals with FH at very-high risk, an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL-C goal of < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL) should be considered.	IIa	C
For patients with ASCVD who experience a second vascular event within 2 years (not necessarily of the same type as the first event) while taking maximally tolerated statin-based therapy, an LDL-C goal of < 1.0 mmol/L (< 40 mg/dL) may be considered. ^{119,120}	IIb	B
In patients at high risk, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL) are recommended. ^{34,35}	I	A
In individuals at moderate risk, ^c an LDL-C goal of < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL) should be considered. ³⁴	IIa	A
In individuals at low risk, ^c an LDL-C goal < 3.0 mmol/L (< 116 mg/dL) may be considered. ³⁶	IIb	A

ヒトゲノム研究の近未来像



Phenome-wide association study (PheWAS) : ~30万人もの解析より

Exome × Phenome



	Cases	Controls	OR per SD Lower TG	P Value
<i>Cardiovascular</i>				
Coronary Heart Disease	4461	107877	0.78 [0.69; 0.88]	0.0001
Stroke	2066	110272	1.06 [0.90; 1.25]	0.51
Heart Failure	599	111739	0.63 [0.60; 1.13]	0.24
Atrial Fibrillation	2208	110130	0.93 [0.79; 1.09]	0.35
Aortic Stenosis	193	112145	0.63 [0.36; 1.13]	0.12
Peripheral Vascular disease	692	111646	0.85 [0.64; 1.14]	0.28
Venous Thromboembolism	3306	109032	1.00 [0.67; 1.14]	0.97
<i>Gastrointestinal disease</i>				
Inflammatory Bowel Disease	1021	111317	1.17 [0.93; 1.48]	0.17
Gastric Reflux	4881	107457	1.03 [0.92; 1.14]	0.64
Gallstones	1831	110507	1.13 [0.95; 1.34]	0.17
Irritable Bowel Syndrome	2679	109659	0.93 [0.80; 1.08]	0.36
<i>Endocrine</i>				
Type 2 Diabetes	5741	112338	0.88 [0.79; 0.97]	0.014
Gestational Diabetes	56	112282	0.73 [0.26; 2.08]	0.56
Hyperthyroidism	868	111470	1.13 [0.88; 1.45]	0.33
Hypothyroidism	5433	106905	1.05 [0.95; 1.17]	0.35
Gout	1612	110726	1.00 [0.83; 1.21]	0.98
<i>Renal/urological</i>				
Enlarged Prostate	1573	110765	1.08 [0.89; 1.30]	0.45
Uterine Fibroids	1634	110704	1.00 [0.83; 1.20]	0.99
<i>Neurological/psychiatric</i>				
Migraine	3161	109177	1.02 [0.89; 1.17]	0.74
Depression	6667	105671	1.06 [0.97; 1.17]	0.20
Anxiety	1545	110793	1.02 [0.84; 1.23]	0.84
<i>Musculoskeletal</i>				
Backpain	584	111754	1.03 [0.76; 1.40]	0.85
Jointpain	377	111961	0.99 [0.68; 1.46]	0.97
Osteoporosis	1740	110598	1.02 [0.85; 1.22]	0.85
Osteoarthritis	9693	102645	0.96 [0.89; 1.05]	0.38
Scoliosis	1035	111303	1.00 [0.79; 1.27]	0.98
Prolapsed Disc	1856	110482	1.04 [0.87; 1.24]	0.65
<i>Respiratory</i>				
Asthma	13941	98397	0.99 [0.93; 1.06]	0.84
COPD/Emphysema	2363	109975	0.93 [0.80; 1.09]	0.40
Pneumonia	1581	110757	1.05 [0.87; 1.26]	0.63
Hayfever	6263	106075	1.06 [0.96; 1.17]	0.24
<i>Cancer</i>				
Lung Cancer	115	112223	0.92 [0.45; 1.86]	0.81
Breast Cancer	2383	109955	0.90 [0.77; 1.06]	0.20
Colorectal Cancer	616	111722	1.16 [0.86; 1.56]	0.32
Skin Cancer	2482	109856	0.96 [0.82; 1.12]	0.59
Prostate Cancer	840	111498	0.99 [0.76; 1.28]	0.92
Cervical Cancer	872	111466	1.09 [0.85; 1.40]	0.49
Other Cancer	2409	109929	0.88 [0.75; 1.03]	0.10
Any Cancer	9530	102808	0.94 [0.87; 1.02]	0.17

Phenome-wide association study (PheWAS) : ~30万人もの解析より

Exome × Phenome

Gene	LPL	ANGPTL4	PNPLA3	TM6SF2
Variant	p.Ser474Ter	p.Glu40Lys	p.Ile148Met	p.Glu167Lys
Frequency	10%	2%	23%	7%
	Triglyceride			
Effect direction	↓	↓	↓	↓
	LDL-C			
Effect direction	→	↓	↓	↓
	Fatty liver			
Effect direction	→	→	↑	↑
	Type 2 diabetes			
Effect direction	↓	↓	↑	↑
	Coronary artery disease			
Effect direction	↓	↓	↓	↓

今後の展開：脂質治療も分子標的薬の時代へ！

ターゲット分子	APOB	ANGPTL3	Lp(a)	APOC3	PCSK9
一般名	mipomersen	evinacumab	AKCEA-APO(a)-LRx	volanesorsen	inclisiran
手法	アンチセンスオリゴヌクレオチド	モノクローナル抗体	アンチセンスオリゴヌクレオチド	アンチセンスオリゴヌクレオチド	RNA干渉
投与方法	1～2週に1回皮下注	2週に1回皮下注 ないしは 4週に1回静脈注射	4週に1回皮下注射	1～2週に1回皮下注	180日に1回皮下注
バイオマーカー変動	LDL-C↓、TG↓、Lp(a)	LDL-C↓、TG↓	Lp(a)↓	TG↓	LDL-C↓
対象疾患	ホモ接合体性FH	ホモ接合体性FH 高カイロミクロン血症	高Lp(a)血症	高カイロミクロン血症	FHを含む動脈硬化性疾患
開発段階	承認(米国)	Phase3/Phase2	Phase2	承認(欧州)	Phase3
文献	Clin Pharmacokinet. 2015	NEJM 2017 Circulation. 2019	Circulation 2018	NEJM 2019	JAMA Cardiol. 2019

私が考えるMedical innovation : 3本の矢 Genome, Phenome, and Exposome

● Genome, Phenome, Exposomeのデータ継続的集積

