

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	大久保 陽策
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1, 2 項該当		
論文題目 Predicting atrial fibrillation using a combination of genetic risk score and clinical risk factors (遺伝子リスクスコアと臨床リスク因子を組み合わせた心房細動発症の予測モデル)			
論文審査担当者			
主 査	教授 田中 純子	印	
審査委員	教授 吉栖 正生		
審査委員	准教授 谷本 圭司		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>心房細動 (atrial fibrillation: AF) は最も一般的な上室性不整脈であり、脳梗塞や心筋梗塞などの塞栓症や心血管イベントと関連する事が広く知られている。特に脳梗塞は心房細動との関連が強く、心房細動を有する患者ではそうでない患者と比較して 2-7 倍脳梗塞の発症率が高いとされている。これらの有害イベントを予防するためには、心房細動の早期発見と治療介入が重要であるが、心房細動の約半数は無症状であるため、早期検出することが困難である。</p> <p>これまでの研究で、AF には遺伝的要因が関連する事が知られている。ゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association studies: GWASs) で、AF に関連する一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) が複数あることが明らかにされている。また AF の発症には遺伝的要因のみならず、高血圧や糖尿病、加齢、肥満や弁膜症など複数の環境的要因が関与している事も知られている。</p> <p>本研究において著書らは、日本人集団の AF の発症を予測するための遺伝子のおよび臨床的リスク因子を組み合わせた新たなリスクモデルを構築した。</p> <p>まず遺伝子リスクスコアの構築のために、2009 年から 2012 年に広島大学病院外来を受診された、既に AF と診断されている患者 545 名、AF が指摘されていないコントロール群の非 AF 患者 540 名の合計 1085 名を、スクリーニングコホートとして登録した。本研究は、孤発性 AF を対象にしていたため、既に心筋症や虚血性心疾患、先天性心疾患、重症の弁膜症で治療介入されている方は、対象から除外した。遺伝子リスクスコアの構築のため、背景の臨床因子を一致させるために、AF の発症に関係する高血圧、糖尿病、性別や年齢で傾向スコアマッチングを行った。最終的に AF 患者 287 患者、非 AF 患者の 287 名を登録した。すべての被検者の末梢血由来ゲノム DNA を用いて遺伝子解析を行った。これまでに GWAS で報告されている SNP のうち、日本人を含むアジア人で特に関連があるとされるものを含む、26 の SNP (<i>KCNK3</i> [rs6666258], <i>PRRX1</i> [rs3903239], <i>IL6R</i> [rs1126561], <i>CAV1</i> [rs3807989], <i>C9orf3</i> [rs1082141], <i>HCN4</i> [rs7164883], <i>ZFHX3</i> [rs2106261], <i>PITX2</i> [rs6817105], <i>SYNE2</i> [rs1152591], <i>SYNPO2L-AS1</i> [rs10824026], <i>MYOZ1</i> [rs3740293], <i>HSPB7</i> [rs10927875], <i>WNT8A</i> [rs2040862], <i>NEBL</i> [rs229661], <i>SLC1A4-CEP68</i> [rs2540953], <i>PPFIA4</i> [rs17461925], <i>SH3PXD2A</i> [rs2047036], <i>KCND3</i> [rs12044963], <i>HAND2</i> [rs7698692], <i>CAND2</i> [rs7626624], <i>GJA1-HSF2</i> [rs13219206], <i>NEURL1</i> [rs60572254], <i>CUX2</i> [rs4766566], <i>HBEGF</i> [rs13385], <i>KCNJ5</i> [rs75190942], and</p>			

TTN[rs12614435].) を、Taq Man 法またはインバーダー法を用いてジェノタイピングした。遺伝子リスクスコアは、weighted genetic risk score (WGRS) を算出した。WGRS は、ロジスティック回帰分析を行って得られた、それぞれの minor allele の推定リスクの自然対数 (β 係数) に対立 allele の数 (0.1.2) をかけて、それらをすべて合計した。スクリーニングコホートのうち、臨床背景で傾向スコアマッチング後の AF 患者 287 名、非 AF 患者の 287 名の 26 の SNP について、それぞれカイ二乗検定のあとに、ボンフェローニの補正を行った。その結果、*PRRX1*, *ZFHX3*, *PITX2*, *HANDS2*, *NEURL1* の 5 つの SNP が有意に心房細動と関連していた。次に、これらの 5 つの SNPs を使用して、遺伝子リスクスコア (WGRS) を算出した。AF 群の WGRS は 3.62 ± 1.31 、非 AF 群は 2.43 ± 1.34 で、有意に AF 群で遺伝子リスクスコアが高かった ($P=6.89 \times 10^{-12}$)。また WGRS の値を四分位数で 4 群に分けたところ、最もスコアが低い群に対して、最も WGRS が高い群での AF の発症の Odds 比は 4.9 と非常に高いことが分かった。AF 発症における WGRS の ROC 解析の結果、AUC は 0.73 と良好な識別能であった。

本研究ではさらに、この結果を別のコホートを用いて再検証を行った。2012 年 11 月から、2014 年 4 月までに広島大学病院外来を受診された患者で、これまで心電図や病歴から AF を指摘されていない 1299 名の患者のうち、重症の弁膜症、虚血性心疾患、先天性心疾患、心筋症などを除外し、最終的に 1018 名の患者を登録して前向きに観察した。平均観察期間 4.7 年の経過中において、273 名の患者が AF を発症した。スクリーニングコホートで得られた結果と同様に 5 つの SNP が AF と有意に関連しており、WGRS を先に求めたカットオフ値 (4.01) で 2 群に分けたところ、観察期間中に WGRS の高い群では、低い群に比べ有意に AF を発症率が高かった。 ($40.9\% \text{ vs } 16.1\%$; log-rank $P=2.57 \times 10^{-21}$) また AF 発症についての多変量解析の結果、年齢 >50 歳 (hazard ratio [HR] 3.42; 95% CI 2.35–4.96; $P=9.95 \times 10^{-11}$)、男性 (HR 2.38; 95% CI 1.68–3.42; $P=1.86 \times 10^{-4}$) BMI >25kg/m² (HR 2.53; 95%CI 1.77–3.58; $P=2.56 \times 10^{-7}$)、高血圧 (HR 1.63; 95%CI 1.14–2.31; $P=6.52 \times 10^{-3}$) WGRS >4.01 (HR 3.27; 95% CI 2.37–4.52; $P=6.72 \times 10^{-13}$) が独立したリスク因子であることが分かった。また我々は WGRS と AF の臨床リスク因子 (高血圧、年齢、性別、BMI) を組み合わせて構築した予測モデルにおいて、WGRS のみの場合 (AUC=0.72、感度 65.4%、特異度 69.6%) よりも AF 発症の予測能が優れていることを示した (AUC=0.84、感度 75.4%、特異度 80.2%)。

以上、日本人を対象にして行った初めての本研究の結果、遺伝子リスクスコアと臨床リスク因子を組み合わせた AF 発症の新たな発症予測モデルが構築された。AF 発症予測により早期発見、早期治療介入や AF による有害イベントの回避に役立つものと考えられ、臨床的に非常に意義深い研究と考えられる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するのに十分価値あるものと認めた。