

A genome-wide association study for highly sensitive cardiac troponin T levels identified a novel genetic variation near a *RBAK*–*ZNF890P* locus in the Japanese general population.

日本人でのゲノムワイド関連解析による高感度トロポニン T に関連する感受性遺伝子の網羅的解析

Takahito Nasu^{1,2}, Mamoru Satoh², Tsuyoshi Hachiya³, Yoichi Sutoh³, Hideki Ohmomo³, Sho Hitom¹, Satoru Taguchi^{1,2}, Hiroto Kikuchi^{1,2}, Takamasa Kobayashi¹, Yuji Takahashi¹, Takuya Osaki¹, Yoshihiro Morino¹, Atsushi Shimizu^{2,3}, Kenji Sobue⁴, Makoto Sasaki^{5,6}

那須崇人^{1,2}, 佐藤衛², 八谷剛史³, 須藤洋一³, 大桃秀樹³, 人見晶¹, 田口悟^{1,2}, 菊池熙人^{1,2}, 小林敬正¹, 高橋祐司¹, 大崎拓也¹, 森野禎浩¹, 清水厚志^{2,3}, 祖父江憲治⁴, 佐々木真理^{5,6}

- 1 岩手医科大学 医学部 内科学講座 循環器内科分野
- 2 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門
- 3 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構 生体情報解析部門
- 4 岩手医科大学 学長・医歯薬総合研究所 神経科学研究部門
- 5 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構
- 6 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

【研究のポイント】

- ・東北メディカル・メガバンク (TMM) 計画の健康調査参加者 4,681 人を対象として末梢血のゲノムワイド関連解析 (GWAS) を実施し、心血管疾患と密接に関わりがある血清高感度トロポニン T 値に関わる特異的な遺伝子について探索しました。
- ・高感度トロポニン T 値は *RBAK* 遺伝子と *ZNF890P* 遺伝子の間の領域にある多型 (rs7798496; C と T の違い) と関連することがわかりました。
- ・この多型を持つと、心血管疾患リスクが高いことも同時にわかっており、生まれ持ったの心血管疾患の発症リスクを事前に把握できる可能性があります。

【概要】

高感度トロポニン T^{*1} は主に急性心筋梗塞の発症時に使用されるバイオマーカーですが、昨今、健常者における高感度トロポニン T 値がその後の心血管疾患発症のリスクに関わりがあると報告され、当機構でも過去に同様の報告を行なっています (高橋祐司ら: Biomarkers.

2019. 24 : 566-573.)。健常者における高感度トロポニン T 値に関わる因子として遺伝子多型が注目されており、海外の人種を対象とした研究が過去に報告されています。しかし、多型の頻度は人種によって大きく異なり、日本人を含むアジア人を対象とした高感度トロポニン T 値に関わる多型は報告されていませんでした。

そこで本研究チームは、日本人を対象とした TMM 計画の参加者 4,681 名の方から提供いただいた血液中の遺伝子情報と高感度トロポニン T 値および生化学・血算データを用いて、ゲノムワイド関連解析*2を行いました。その結果、*RBAK* 遺伝子と *ZNF890P* 遺伝子の間にある多型 rs7798496 (C と T の違い) が高感度トロポニン T 値と密接に関わりがあることがわかりました。rs7798496 は血管炎症に関わるタンパクである AP-1 の遺伝子発現と関連のある多型で、心臓の機能障害や動脈硬化の進展に関わるとされています。また、日本人における心血管疾患発症リスクの評価に用いる吹田スコア*3は rs7798496 の多型によって明らかな違いがあり、心血管疾患発症リスクに直接的な影響を与えることが示唆されます(図)。

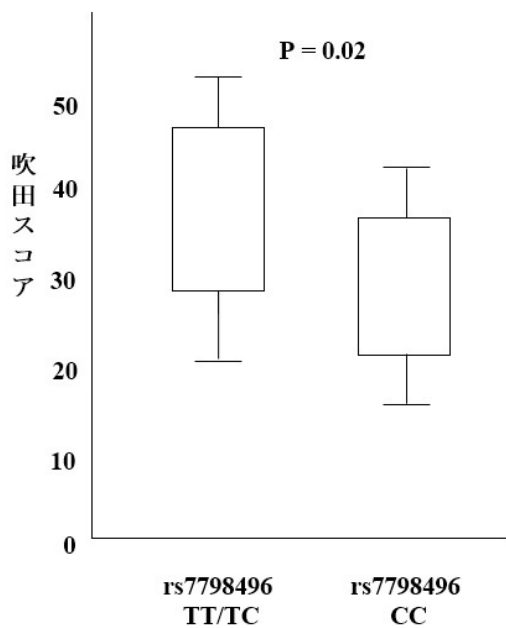


図:rs7798496 における遺伝子多型と吹田スコアとの関連

rs7798496 に遺伝子多型(T allele)が存在する(図左)と有意に吹田スコアによる心血管イベントのリスクが増加しました。

【まとめと展望】

本研究では、一般健常者における高感度トロポニン T 値に関わる遺伝子多型について探索しました。その結果、rs7798496 で明らかな有意差を持つことがわかりました。将来的にこの部

位の遺伝子多型を調べることで、若年から心血管発症リスクが高いと判断し、脂質管理などの心疾患リスク因子を厳格にコントロールすることで重大な心血管疾患発症の予防に繋がること期待されます。

【用語解説】

*¹高感度トロポニン T

血清トロポニン Tとは心筋細胞の構造フィラメントという分子上に存在するトロポニン Tが心筋障害時に血液中に漏れ出たものです。2011年に高感度な検査アッセイが使用可能となり、より鋭敏な結果返却が可能となりました。一般的に臨床の現場では、急性心筋梗塞の超急性期に用いられています。

*²ゲノムワイド関連解析

ヒトゲノム全体をほぼカバーする1000万カ所以上の一塩基多型(SNP)のうち、主にSNPの頻度と、病気や量的形質との関連を統計的に調べる方法のことをいいます。

*³吹田スコア

日本国立循環器病センターが提唱する心血管発症予測スコアです。年齢・性別・コレステロール・糖尿病・血圧などから将来の心血管疾患発症リスクが算出されます。