

令和4年度厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

循環器病におけるゲノム・オミックス研究の
有用性・必要性の評価のための研究

循環器病におけるゲノム・オミックス研究の推進に関する提言

研究代表者 小室 一成

令和5(2023)年3月

従来、心血管疾患・脳血管疾患に関しては後天的環境要因が注目されてきたが、遺伝要因(生まれつきの遺伝子変化)も同程度に発症・進行・再発・予後に大きく関係していることが明らかになってきた。遺伝要因研究(ゲノム研究)は米国、英国など海外では精力的におこなわれ、診断、治療薬・治療法選択、予後改善に大きく貢献してきた。

わが国において「循環器病ゲノム研究」を強力に進めるべき理由は以下の2つである。第一に、人種が異なるとゲノムと疾患との関係性も大きく異なるので、欧米のゲノム研究の成果をわが国でそのまま使うことはできない、わが国独自のゲノム解析データが必要ということである。第二に、ゲノム研究は疾患発症機序の解明を可能とし、新しい治療法の開発にも有用ということである。わが国の心血管疾患・脳血管疾患診療の質を向上させ、新しい治療法をわが国から発信し、健康寿命延伸という大きな目標を達成するためには、わが国における循環器病の遺伝要因の詳細を解明する「循環器病ゲノム研究」が不可欠である。

特に、難治性脳心血管病では、遺伝子診断によって患者個々人に正確な病型診断を下すこと、さらに一部の疾患では患者の各病態に応じた最適治療へナビゲートすることが可能になり、その結果、大きな治療成果を挙げている。また、「生まれつき」の遺伝子変化によって起こる難治性脳心血管病は、兄弟子孫に遺伝することから、ゲノム解析は血縁者の遺伝子スクリーニング、突然死予測、予防治療の選択に大いに貢献する。わが国でも近年、難治性脳心血管病における遺伝学的検査が保険収載されるようになってきた。遺伝学的検査を実臨床で円滑に進めるためには、その基礎になるデータが必要である。今後は、心筋症、心不全、心臓突然死、脳卒中、脳血管障害などを対象に、患者と血縁者から臨床情報およびゲノム情報を獲得し、疾患レジストリーを構築・運用して、病態・

治療反応性・予後とゲノム情報との対応関係を解析・記述するゲノム臨床研究を推進し、遺伝子診断・血縁者スクリーニングの基礎となるゲノム解析データをオールジャパン体制で整備する必要がある。

一方、心筋梗塞、脳梗塞、心房細動などの多因子性疾患では、疾患発症要因の約 50%を遺伝要因(多数の軽微な遺伝子変化の組み合わせ)が占めている。現在までに種々の循環器多因子性疾患において多数の疾患感受性遺伝子領域(疾患に関連する遺伝子領域)が同定され、オミックス研究や AI 技術との連携を通してそれらの病態解明が進んできた。また、ゲノム解析情報に基づいて個人の疾患発症リスクをスコア化し集団をリスク層別化する技術も現実化し、予防策・治療法選択の個別化、予後予測にきわめて有用であること、すなわち、精密医療実現に大きく貢献することが示されてきた。加えて、詳細な疾患ゲノム解析情報は多くの有望な創薬シーズを提供することができる。この「ゲノムドリブン創薬」は創薬における成功率を高める有効な手段と考えられる。このような多因子性疾患研究は、米国、英国ではきわめて精力的におこなわれ大きな成果を収めている。しかしながら、遺伝子変化の分布や、ゲノムと疾患との関係性は人種によって大きく異なるので、欧米の先行研究の成果をわが国でそのまま使うことはできない。わが国独自のゲノム解析データを得る必要がある。たとえば、わが国でおこなわれた脳卒中ゲノム研究により、*RNF213* 遺伝子 R4810K 多型は日本人脳卒中では最大のリスク遺伝要因であることが判明しており、日本人脳卒中の病態解明、創薬に大きなインパクトを与えることが期待されている。また、多因子性疾患に対しては未発症段階で発症リスクとなる遺伝要因を検知し後天的リスク要因に対する厳格な予防策を講じることが発症予防に有効という観点から、一般健常者を対象とした大規模遺伝子解析の必要性を強く認識すべきである。今後は、わが国のバイオバンクにおいてゲノム・オミックス情報

の拡充を図るとともにオールジャパン体制でゲノム・オミックス疫学コホート研究を推進することが、わが国における精密医療実現そして健康寿命延伸のために不可欠である。

薬剤応答性や副作用発生に関連する遺伝要因も明らかになってきた。個人における薬剤の効果や副作用をゲノム情報に基づいて予測することは、薬剤の適正使用促進、有害事象回避のほか、医療コスト低減効果をもたらすことが期待される。このような「ファーマコゲノミクス研究」は現在米国で先行している。今後、わが国でもゲノム情報と薬剤応答性・副作用発生との関係性の詳細を解明し、包括的なデータベースを構築する必要がある。

また、ゲノム研究で得られた遺伝子変化の知見は、治療ターゲット研究にも大きなインパクトを与えている。現在、有効な治療法がない疾患においても、ヒトにおける病因変異をマウスにピンポイントで導入してヒト心血管病を忠実に再現する疾患モデルマウスを作製することにより、治療薬探索研究を飛躍的に前進させることが可能になる。さらに、遺伝子変異が原因となって発症する典型的な遺伝性心血管病(心筋症など)だけではなく、心不全に関しても、ゲノム編集技術を活用して原因となる分子の作用を抑えることが治療法として有効であることが動物実験において示され、人への応用が期待されている。それに加えて、各疾患における新しい診断技術・治療技術を開発するためには、各疾患の発症・増悪・治療過程における遺伝子発現やタンパク発現の挙動に関して解析し、分子標的、鍵となる分子機序を解明するオミックス研究が必要不可欠である。ここ数年間のシングルセルオミックス解析の発展によって、心血管病患者の微量の心筋組織検体から多くの情報が得られるようになり心血管病の病態解明が飛躍的に進んだ。今後は、このシングルセルオミックス解析を、組織検体の空間的解析、他のオミックス情報および臨床情報との統合解析へと応用

することによって、病態に対する根本的理解が得られ、新しい治療法の開発につながることを期待される。

健康寿命延伸のためには、循環器病の診断・予防・治療技術を向上させることが肝要である。循環器病の診断・予防・治療技術の基礎となるデータを獲得する「循環器病ゲノム・オミックス研究」は臨床的有用性・必要性がきわめて高く、優先順位の高い研究課題と考える。