

II. 分 担 研 究 報 告

α_1 -アンチトリプシン欠乏症の遺伝子型に関連する未診断疾病負荷

研究代表者 平井豊博

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授

研究要旨

SERPINA1 の PI * ZZ 遺伝子型に主に起因する α_1 アンチトリプシン欠乏症（AATD）は、最も一般的な遺伝性疾患の 1 つである。禁煙によって部分的に予防されるため、遺伝子型決定による PI * ZZ 遺伝子型の特定は、患者の予後改善する可能性がある。UK Biobank から AATD と診断された者と診断されていない者の PI * ZZ 遺伝子型の頻度を調査し遺伝子型と臨床転帰および死亡率との関連を評価した。解析にはフェノムワイド関連解析(PheWAS)を用いた。1 秒率への多遺伝子リスクスコア(PRS)を用い PI * ZZ の浸透度を評価した。

UK Biobank に登録されたヨーロッパ人 458,164 名のうち、140 人が PI * ZZ 遺伝子型を有し、そのうち 9 人が AATD と診断済みだった。PI * ZZ は PI * MM と比較して、COPD、喘息、気管支拡張症、肺炎、および肝硬変の診断と強く相関が見られた。死亡リスクはハザード比 2.4 と強い相関があった。PheWAS では、膿胸、気胸、悪液質、多血症、動脈瘤、および肺炎の増加との関連を示した。PRS と PI * ZZ は、独立して閉塞性障害と関連していた。AATD の低い診断率、そして、喫煙などによる部分的な予防可能性を鑑みると、遺伝子型に基づく診断が AATD 治療に貢献する可能性が示唆された。

共同研究者：

中西智子, Vincenzo Forgetta, 半田知宏, Vincent Mooser, G. Mark Lathrop, William O.C.M. Cookson, J. Brent Richards

A. 研究目的

α_1 -アンチトリプシン欠乏症（AATD）は、禁煙によって部分的に予防される重度の呼吸器遺伝性疾患である。SERPINA1 遺伝子変異のうち PI * ZZ 遺伝子型が主たるものであるが、PI * ZZ 遺伝子型を有する人のうち、診断されていない患者がどの程度いるかははっきりとわかっていない。UK Biobank に登録された 45 万人の一般住民データから、AATD 診断の有無にかかわらず、PI * ZZ 遺伝子型を有する人を対象として調査を行った。

B. 研究方法

UK Biobank から AATD と診断された個人と診断されていない個人の PI * ZZ 遺伝子型の頻度を調べ、遺伝子型と臨床転帰および死亡率との関連を評価した。遺伝子型との疾患の関連性を明らかにするために、フェノムワイド関連解析 (PheWAS) を実施した。FEV1 / FVC のポリジェニックスコア (PRS) を使用して、PI * ZZ の浸透率についても評価した。

C. 研究結果

UK Biobank に登録されたヨーロッパ人 458,164 名のうち、140 人が PI * ZZ 遺伝子型を持っており、そのうち 9 人（6.4%、95%CI : 3.4%– 11.7%）が AATD と実際に診断を受けていた。PI * ZZ は PI * MM（ワイルドタイプ、n = 398,424）と比較して、COPD（OR : 8.8、95%CI : 5.8 – 13.3）、喘息（OR : 2.0、

95%CI : 1.4 – 3.0)、気管支拡張症 (OR : 7.3、95%CI : 3.2-16.8)、肺炎 (OR : 2.7、95%CI : 1.5-4.9)、および肝硬変の診断 (OR : 7.8、95%CI 2.5 – 24.6) と強く相関が見られた。死亡リスクについてもハザード比 2.4 (95%CI : 1.2- 4.6) と強い相関があった。これらの関連は喫煙者でより強い傾向にあった。PheWAS では、膿胸、気胸、悪液質、多血症、動脈瘤、および痔炎の増加との関連を示した。PRS と PI * ZZ は、独立して FEV1 / FVC <0.7 と関連していた (OR : PRS 1 SD 変化あたり 1.4、95%CI : 1.4 – 1.5 および OR : 4.5、95%CI : 3.0 – 6.9)。

D. 考察

AATD の低い診断率、そして、喫煙などによる部分的な予防可能性を鑑みると、遺伝子型に基づく診断が AATD 治療に貢献する可能性が示唆された。

E. 結論

PI * ZZ キャリアの 90%以上が AATD と診断されていないことが示された。英国全体では 17,000 人以上が PI * ZZ 遺伝子型を有していると推定され、疾患リスクや予後不良となるリスクがあると考えられる。進行中のゲノムスイニシアチブで PI * ZZ 遺伝子型を持つ個人を特定することは、その人々に禁煙や AATD 特異的な治療による利益をもたらすと期待される。

F. 研究発表

1. 論文

Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, Hirai T, Mooser V, Lathrop GM, Cookson WOCM, Richards JB. The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. *Eur Respir J* 2020;56:2001441.(early view)



The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes

Tomoko Nakanishi ^{1,2,3,4,5}, Vincenzo Forgetta ², Tomohiro Handa ⁶, Toyohiro Hirai⁴, Vincent Mooser^{1,7}, G. Mark Lathrop⁸, William O.C.M. Cookson ^{9,10} and J. Brent Richards ^{1,2,11}

Affiliations: ¹Dept of Human Genetics, McGill University, Montréal, QC, Canada. ²Centre for Clinical Epidemiology, Dept of Medicine, Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, McGill University, Montréal, QC, Canada. ³Kyoto-McGill International Collaborative School in Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. ⁴Dept of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. ⁵Research Fellow of Japan Society for the Promotion of Science, Tokyo, Japan. ⁶Dept of Advanced Medicine for Respiratory Failure, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. ⁷Canada Excellence Research Chair in Genomic Medicine, McGill University, Montréal, QC, Canada. ⁸McGill University and Genome Québec Innovation Centre, Montréal, QC, Canada. ⁹National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK. ¹⁰Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK. ¹¹Division of Endocrinology, Depts of Medicine, Human Genetics, Epidemiology and Biostatistics, Jewish General Hospital, McGill University, Montréal, QC, Canada.

Correspondence: J. Brent Richards, Pavillon H-413, Jewish General Hospital, 3755 Cote Ste Catherine, Montréal, QC, Canada, H3T 1E2. E-mail: brent.richards@mcgill.ca

@ERSpublications

Only 6.4% of those with genotype-defined alpha-1 antitrypsin deficiency had been diagnosed with this serious disease in UK Biobank. Genotype-guided diagnosis could help to identify the thousands of people in the UK with this partially preventable disease. <https://bit.ly/3dMu5Ng>

Cite this article as: Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, *et al.* The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001441 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01441-2020>].

ABSTRACT Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD), mainly due to the PI*ZZ genotype in *SERPINA1*, is one of the most common inherited diseases. Since it is associated with a high disease burden and partially prevented by smoking cessation, identification of PI*ZZ individuals through genotyping could improve health outcomes.

We examined the frequency of the PI*ZZ genotype in individuals with and without diagnosed AATD from UK Biobank, and assessed the associations of the genotypes with clinical outcomes and mortality. A phenome-wide association study (PheWAS) was conducted to reveal disease associations with genotypes. A polygenic risk score (PRS) for forced expiratory volume in 1 s (FEV₁)/forced vital capacity (FVC) ratio was used to evaluate variable penetrance of PI*ZZ.

Among 458 164 European-ancestry participants in UK Biobank, 140 had the PI*ZZ genotype and only nine (6.4%, 95% CI 3.4–11.7%) of them were diagnosed with AATD. Those with PI*ZZ had a substantially higher odds of COPD (OR 8.8, 95% CI 5.8–13.3), asthma (OR 2.0, 95% CI 1.4–3.0), bronchiectasis (OR 7.3, 95%CI 3.2–16.8), pneumonia (OR 2.7, 95% CI 1.5–4.9) and cirrhosis (OR 7.8, 95% CI 2.5–24.6) diagnoses and a higher hazard of mortality (2.4, 95% CI 1.2–4.6), compared to PI*MM (wildtype) (n=398 424). These associations were stronger among smokers. PheWAS demonstrated associations with increased odds of empyema, pneumothorax, cachexia, polycythaemia, aneurysm and pancreatitis. Polygenic risk score and PI*ZZ were independently associated with FEV₁/FVC <0.7 (OR 1.4 per 1-sd change, 95% CI 1.4–1.5 and OR 4.5, 95% CI 3.0–6.9, respectively).

The important underdiagnosis of AATD, whose outcomes are partially preventable through smoking cessation, could be improved through genotype-guided diagnosis.

