

心血管病におけるゲノム研究・オミックス研究の 有用性・必要性について

東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学
小室一成

心血管病におけるゲノム・オミックス研究の有用性・必要性

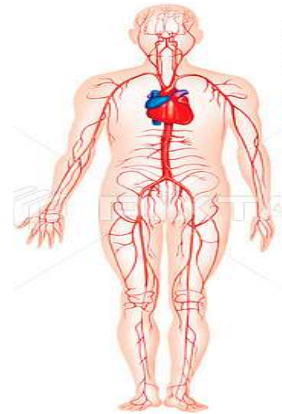
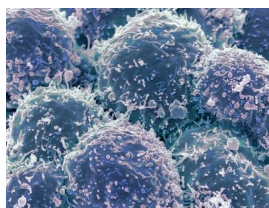
超高齢化で心血管病の患者数・死亡者数が増加している 課題－発症機序が不明なため予防法、治療法が未確立

心血管病では、「生まれつきの」遺伝子異常(変化)が発症に関係している
vs がんはがん組織に新たに発生した遺伝子異常による

ゲノムDNAの異常

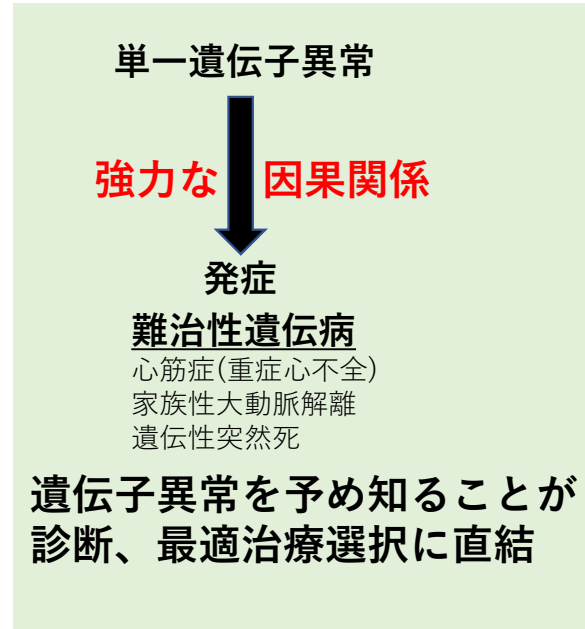


がんと心血管病は異なる

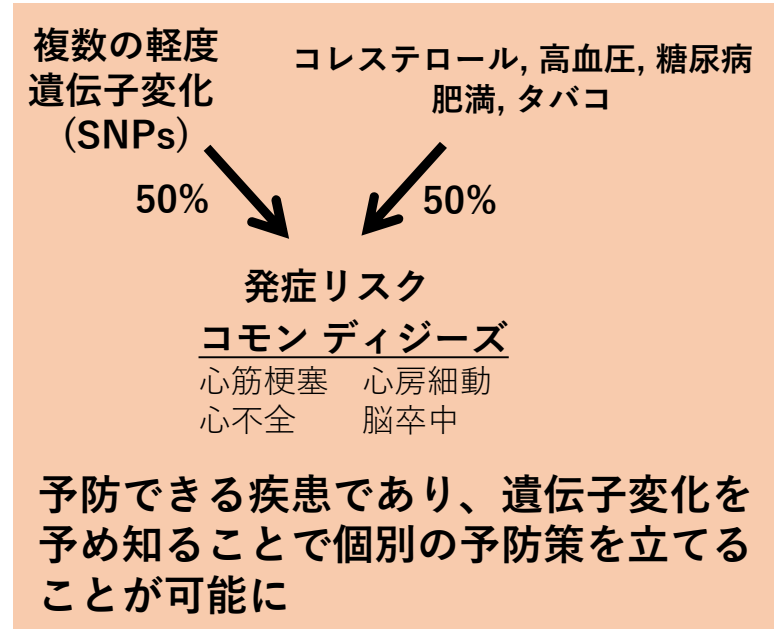


pixta.jp - 14666038

心血管病の一部



心血管病の大部分



遺伝子異常検出が心血管病の診断や予後予測、治療選択・予防策に直結し(精密先制医療実現)
さらに、疾患の根本的理解と新しい治療法の開発につながる

難治性心血管病・脳血管病におけるゲノム・オミックス研究

➤実診療における現状

難治性心血管病・脳血管病の遺伝子異常検出は**原因の特定そのものであり、診断と治療選択に直結**

✓大動脈解離の原因となるMarfan症候群、突然死の原因になるQT延長症候群、異常タンパクが心臓に蓄積する心アミロイドーシス、糖脂質が心臓に蓄積する心Fabry病、脳血管難治性疾患CADASIL/CARASIL **5疾患保険収載済**

✓米国臨床遺伝学会(ACMG)は、臨床的に対応が取れるので無症状でも異常を現場に告知すべき遺伝子として計73遺伝子を指定している
その内 **心血管病33遺伝子、がん28遺伝子**

➤遺伝子診断のメリット

●ゲノムガイドの最適治療選択が可能になる

遺伝子解析で診断→最適治療を選択できる

心Fabry病；特定の変異陽性者に効く新薬migalastatを早期投与することで**全例で**病状改善

心アミロイドーシス；遺伝子変異があると**siRNA治療**が可能

QT延長症候群1型にはβ遮断薬、3型にはメキシレチンが著効、遺伝子診断に基づいて治療選択すると年間死亡率は**10.3%→0.7%へと劇的改善**

●重症化群、積極治療すべき群を予知できる

ラミンによる拡張型心筋症(DCM)では突然死が多い→ヨーロッパの診療ガイドラインでは**除細動器植込みが推奨**

本邦でもラミンDCMでは37%症例で50才までに心移植あるいは死亡

●一見健常でも遺伝子変化を持っている人は環境リスクの影響を受けて心不全になりやすい

タイチン遺伝子変異があると、アルコールや抗がん剤などのストレスで心不全に陥りやすい、デスモソーム遺伝子変化があると運動負荷でARVC心筋症を発症しやすい

→遺伝子を調べることで、一見健常者の中から**強力に予防策を取るべき症例**を選抜することができる

●難治性脳血管病「もやもや病」で発見されたRNF213遺伝子多型は一般の脳卒中・全身の心血管病の予測マーカー

RNF多型は薬効マーカーでもあり、RNF213 R4810K(+)患者に対して脂質異常症治療薬**スタチン**を早期投与すると頭蓋内動脈狭窄進行抑制、発症予防が可能(上図)

●親から子(次世代)へと遺伝、兄弟間で同じ変異を持つ→血縁者の発症予測が可能：これはがんゲノムとの大きな違い

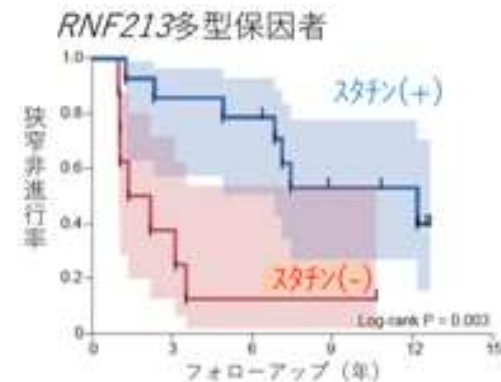
→変異がある血縁者には年一回のフォローアップ、生活指導、運動制限や合併症予防を積極的におこなうのに対し、変異がない血縁者では年一回のフォローアップ検査が不要になる

➤今後注力すべき課題

✓原因遺伝子変異 肥大型心筋症(HCM)の60%、DCMの40%、Brugada型若年性突然死の10%でしかわかっていない

→疾患レジストリーでの遺伝子解析、全国でデータシェアリング、新しい遺伝子異常をさらに見つけて100%に限りなく近づける

✓既にわかっている遺伝子異常→予後や治療反応性との対応関係を検証、遺伝子検査を導入すると医療がどのように改善するのか明らかにする



遺伝子解析により患者を見出し新しい治療の対象にする

CADASIL: NOTCH3遺伝子変異による脳動脈症

CADASIL: 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 (指定難病124)

日本人ラクナ梗塞患者の3.5%でも NOTCH3遺伝子変異陽性 *Front Aging Neurosci* 2020

→ 遺伝子検査の結果、日本の一般ラクナ梗塞の3.5%が実はCADASIL

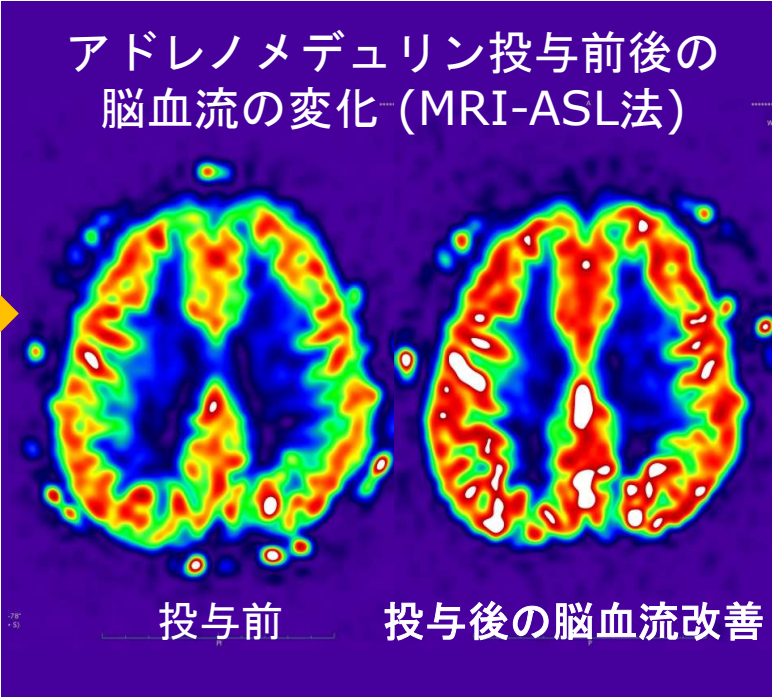


CADASILには治療法が開発されつつある

国立循環器病研究センターなどで2021年～医師主導治験進行中

CADASIL
×
新薬・治験
×
アドレノメデュリン (CADASIL患者を対象とした世界初の医師主導治験)

AMCAD試験



京都府立医科大学などで2023年特定臨床研究開始

CADASIL
×
ドラッグ
リポジショニング
×
ロメリジン (脳梗塞再発予防を目的とした多施設共同特定臨床研究)

LOMCAD試験

欧米にはない東アジア固有の NOTCH3変異があり、CADASILの病態は東アジア人と白人では大きく異なることから、日韓台合同の東アジア大規模コホートを構築して脳梗塞に対する独自のゲノム医療・精密医療を実現

ゲノム遺伝子異常同定は病態解明研究、それに引き続く新薬開発研究を加速する

●疾患モデル動物の確立：実際に存在する患者さんの遺伝子変異をピンポイントで導入し、現実のヒト心血管疾患・疾患分子病態を再現できる「よい疾患モデル」を作製し、病態解明研究を展開する

- ・肥大型心筋症モデルマウス
- ・拡張型心筋症モデルマウス
- ・先天性心疾患モデルマウス
- ・大動脈解離モデルマウス
- ・肺高血圧モデルマウス



●原因遺伝子、病態メカニズムがわかることによって、治療のターゲット分子が明らかに

●疾患モデル (疾患モデル動物など)を用いて、既存治療薬の薬効確認(治療薬のre-positioning)、および新薬開発をおこなう

・家族性高コレステロール血症家系のゲノム解析で**PCSK9**遺伝子異常発見(2003年) > PCSK9抗体治療開発(2012年)
PCSK9変異のない**高コレステロール血症患者全般に効果あり** > 2015年～欧米、2016年～本邦で臨床使用開始
本治療法導入により全例でコレステロール値の強力な降下作用を発揮

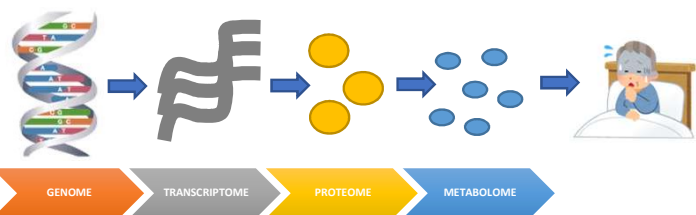
・家族性肥大型心筋症家系のゲノム解析で心筋収縮タンパク**ミオシン**の遺伝子異常発見(1990年) > ミオシン遺伝子異常導入モデルマウスが作成
ミオシンの過剰収縮が原因であると判明 > ミオシン収縮を抑制する化合物mavacamten開発 (2016年) >
ミオシン変異のない肥大型心筋症患者全般にも効果あり (実薬群では36%症例で病状改善；2021年Phase III臨床試験)

・腎性糖尿家系で**SLC5A2 (SGLT2)**遺伝子異常発見 > 余分な糖の尿排出を促すSGLT2阻害薬は新しい**糖尿病・心不全・腎臓病治療薬**となった

オミックス解析は循環器疾患の精密医療に必須であるが国家レベルの取り組みが必要

ゲノム-オミックス-患者の関係

ゲノム RNA タンパク 代謝産物 患者

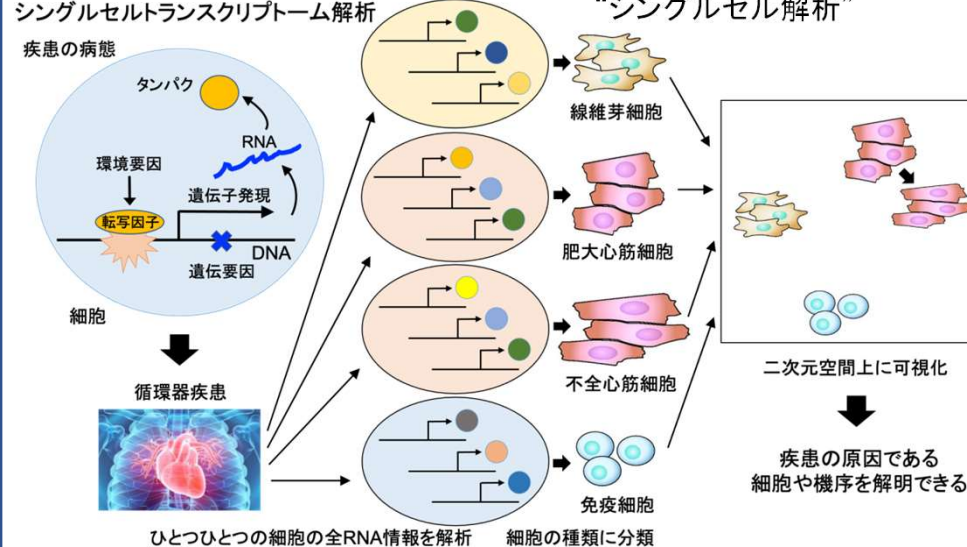


ゲノムデータは開始点

- 利点：生まれつきであり他の因子の影響を受けないので**解析結果が頑健**
- 欠点：疾患発症までの生物学的経路の距離が遠いので**疾患発症の機序がわかりにくい**

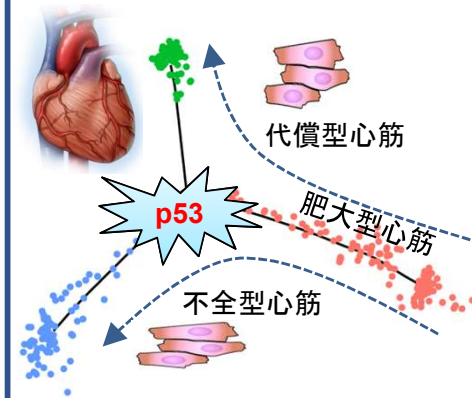
その中間にある**オミックス** (RNA・タンパク・代謝産物) を調べることが必要

オミックス解析には組織や血液が必要-心臓や血管の組織は入手困難



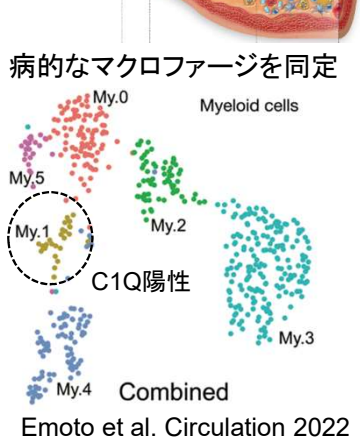
世界初の心臓シングルセル解析

DNA損傷とp53シグナルが心不全の原因であることを解明

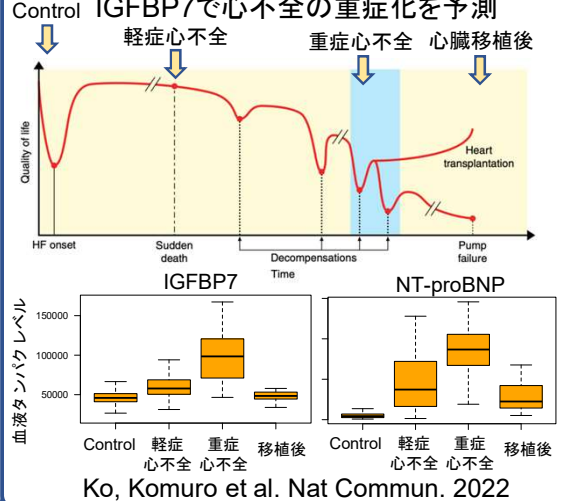


Nomura, Komuro et al. Nat Commun. 2018

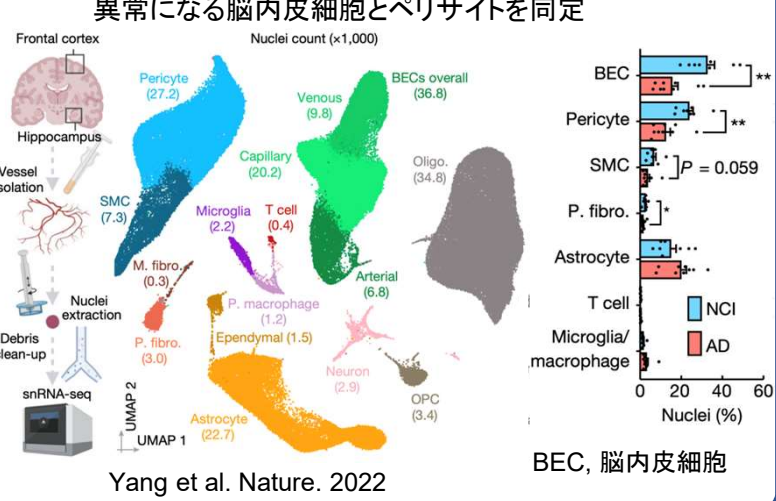
動脈硬化プラーク



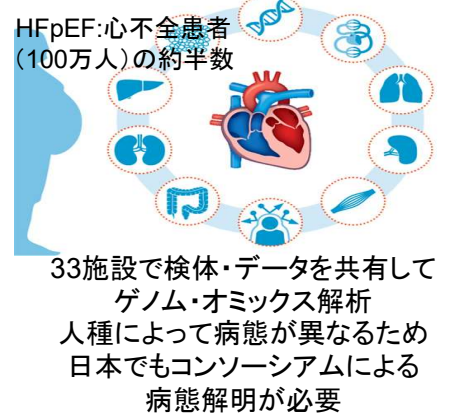
血液プロテオーム解析



脳血管シングルセル解析によってアルツハイマー病で異常になる脳内皮細胞とペリサイトを同定



治療法の存在しないHFpEF (収縮力の保たれた心不全) に対してドイツではコンソーシアムで研究を推進

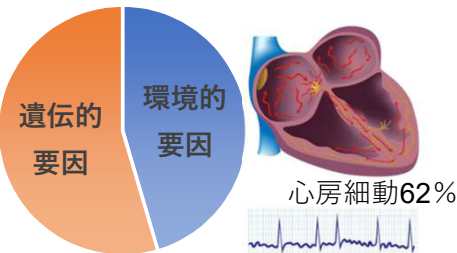


循環器系多因子疾患におけるゲノム・オミックス研究

ゲノムの疾患発症への寄与



虚血性心疾患50-60%



主要多因子循環器疾患において疾患発症の50%以上を遺伝的要因が占める

World J Cardiol. 2016;8:1-23.
Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2:378-383.

病態解明・因果関係証明

- Cluster 1 : White Blood Cell Count
- Cluster 2 : Blood Sugar, HbA1C
- Cluster 3 : LDL cholesterol
- Cluster 4 : Blood Pressure
- Cluster 5 : Body Mass Index
- Cluster 6 : Triglyceride

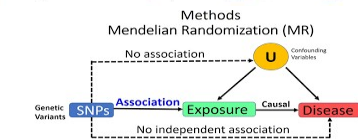
主要循環器疾患で150以上の疾患関連遺伝子を同定し病態を解明



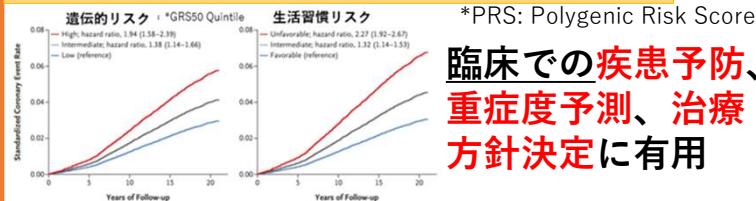
Nat Genet. 2018;50:1225.
Nat Genet. 2018;50:1234
Nat Rev Genet. 2017;18:331-344
Nat Genet. 2020;52:1169

虚血性心疾患とリスク因子の因果関係を証明

BMJ. 2011;342:d548 Lancet 2012;379:1214
Nat Genet. 2013;45:1345



多遺伝子リスクスコア (PRS)



臨床での疾患予防、重症度予測、治療方針決定に有用

PRS	虚血性心疾患オッズ比	PRS上位者は
Top 10%	2.89	単一遺伝子病変異保持者と同等のリスク
Top 5%	3.34	
Top 1%	4.58	
Top 0.5%	5.17	

単一遺伝子病でも原因遺伝子変異に加えて疾患重症度の層別化に有効



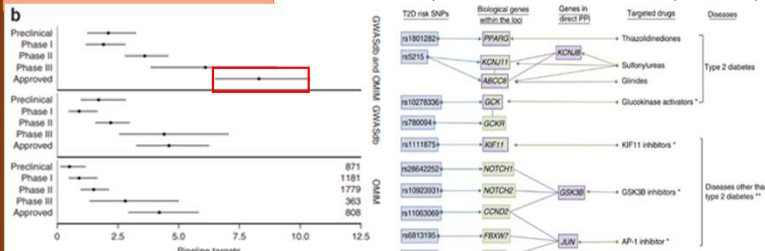
N Engl J Med 2016;375:2349
JACC 2018;72:1883
Eur Heart J. 2016;37: 3267

Nat Genet 2018;50:1219
Circulation. 2016;133:1181
Nat Comm. 2020;11:3635

Nat Comm 2020;11:2254.
Nat Genet. 2021;53:128-134.

ゲノム創薬

例: PCSK9阻害薬 (実用化済)
ANGPTL3, ANGPTL4阻害薬 (治験中)



ゲノム・オミックス研究のサポートにより薬剤臨床開発の成功率が2倍

ドラッグ・リポジショニングにも貢献

MRなどの手法によるゲノムドリブン創薬

Nat Genet. 2015;47:856 Nat Comm. 2016;7:10531 Circulation. 2019;140:819

今後の展開



https://www.clinicaltrials.gov

多遺伝子リスクスコアの臨床実装に向けて160の前向き試験が登録(2022年5月) →精密医療の実現へ

(欧米) 臨床応用にむけたPRSのエビデンス構築研究(前向き研究、EHRネットワーク構築→新たにバイオバンクを作ることなく既存のリソースを活用)

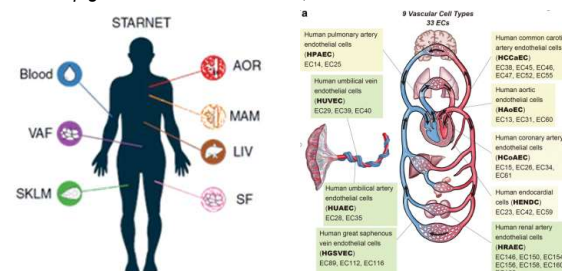
*EHR: Electronic Health Record 電子医療記録

eMERGE Publications: 945 Total Projects

Cumulative Citation Count: 27,937
2007 - September 2019

(欧米) 心血管各組織・細胞のオミックス情報蓄積のための政府主導または国を跨いだ大規模プロジェクトと、それによる多臓器ネットワーク解明

Nat Cardio Res 2022;1:85-100. Nature 2017;550:204-213
Epigenetics Chromatin. 2019;12:77.



薬効・薬剤副作用研究におけるゲノム・オミックス研究



ゲノム薬理プロファイリング

遺伝的多型により薬物反応プロファイルは変化

今後の展開

(米国) ゲノム-薬効-電子カルテ情報を軸とした国家規模病院ネットワーク (EHRネットワーク)

https://www.genome.gov/Funded-Programs-Projects/Electronic-Medical-Records-and-Genomics-Network-eMERGE
Nat Genet. 2007;39:426.
Clin Pharmacol Ther. 2020;107:171.

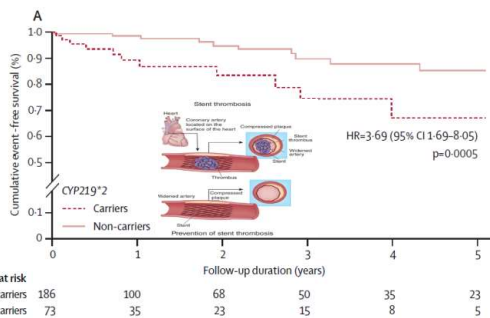
(欧米) 臨床医や研究者向けに薬物反応に及ぼすゲノム要因の包括的なリソース作成



https://www.genome.gov/Funded-Programs-Projects/Electronic-Medical-Records-and-Genomics-Network-eMERGE
Nat Genet. 2007;39:426.
Clin Pharmacol Ther. 2020;107:171.

薬剤無効群の同定

CYP2C19の遺伝的多型はステント治療後のクロピドグレル無効例を予測



Lancet 2009;373:24/

Circ Cardiovasc Interv. 2019;12:e007811

投与量調整

脂質異常症治療薬スタチンの代謝に関わる遺伝子群

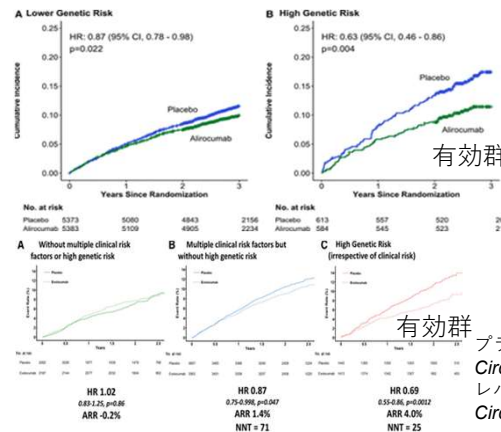
Gene	Protein
CYP2D6	Cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6 (CYP2D6)
CYP3A4	Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4 (CYP3A4)
CYP3A5	Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5 (CYP3A5)
SLCO1B1	Organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1)
ABCB1	ATP-binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1)
ABCG2	ATP-binding cassette subfamily G member 2 (ABCG2)

副作用回避と効果の最大化

Genet Med. 2014;16:810

薬剤著効群の同定

多遺伝子リスクスコアによるPCSK9阻害薬著効群の同定



プララレント

Circulation 2020;141:624

レノマーサ

Circulation 2020;141:616

薬剤適正使用によるコスト低減

Genet Med 2020;22:475.

Table 2. Evidence map of study conclusions regarding the cost-effectiveness of PG-guided testing

Drug	Number of studies	Overall	Healthcare	Payer	Provider	Societal	Researcher
Clopidogrel ^{1,2}	16	●	●	●	●	●	●
Warfarin ^{3,4}	16	●	●	●	●	●	●
Statins ^{5,6}	6	●	●	●	●	●	●
Chemotherapy ^{7,8}	3	●	●	●	●	●	●
ACEI ^{9,10}	2	●	●	●	●	●	●
Insulin ¹¹	1	●	●	●	●	●	●
Metax ¹²	1	●	●	●	●	●	●
Respirator ¹³	1	●	●	●	●	●	●
Drug panel ¹⁴	2	●	●	●	●	●	●

循環器系薬剤の909件のコスト圧縮研究

67%で「コスト低減」

循環器疾患に対する遺伝子検査の費用対効果

➤全ゲノム解析の価格は10年で**10億円から10万円以下**に低下、SNPアレイは6千円

➤有病率が高く、治療可能な疾患の遺伝子検査は費用対効果が良い

若年者に対する**家族性高コレステロール血症**の遺伝子スクリーニング検査の費用対効果良好

(European Heart Journal 2021;0:1-13)

オーストラリアで18-40歳の成人を対象にLDLR/APOB/PCSK9の遺伝子スクリーニング検査の費用対効果をマルコフモデルで検証。遺伝子検査の増分費用対効果は1 QALYあたり約280万円で、費用対効果の閾値である約500万円をはるかに下回り**費用対効果が良好**であった。

拡張型心筋症患者の家族に対する遺伝子検査の費用対効果が良好

(Genetics in Medicine. 2019;21:2815)

オーストラリアで拡張型心筋症患者の家族に対する家系遺伝子検査の費用対効果をモデルで検証。遺伝子検査の増分費用対効果は1 QALYあたり約61万円で**費用対効果が良好**であった。

➤治療選択に影響する遺伝子検査は費用対効果が良い

急性冠症候群に対する遺伝子ガイド (CYP2C19) の**抗血小板剤選択**は費用対効果が良好

(Ann Intern Med. 2014;160:221)

米国で急性冠症候群の患者に対して抗血小板剤を使用する際に、CYP2C19の遺伝子多型を検査したうえでプラスグレルを使用する群と遺伝子検査をせずにクロピドグレルを使用する群の費用対効果を比較。増分費用対効果は1 QALYあたり \$ 35800 (約460万円) で**費用対効果は良好**。

➤今後どのような課題に注力すべきか

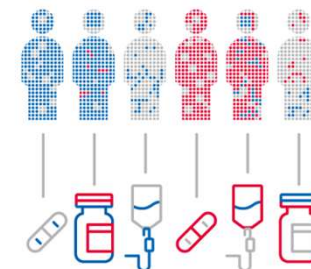
ゲノム情報、オミックス情報を活用した個々の患者における最適治療の選択は

医療費の削減に貢献する可能性が報告されている

→ 遺伝子検査の個別治療選択への活用に関して、本邦での費用対効果の検討を進める



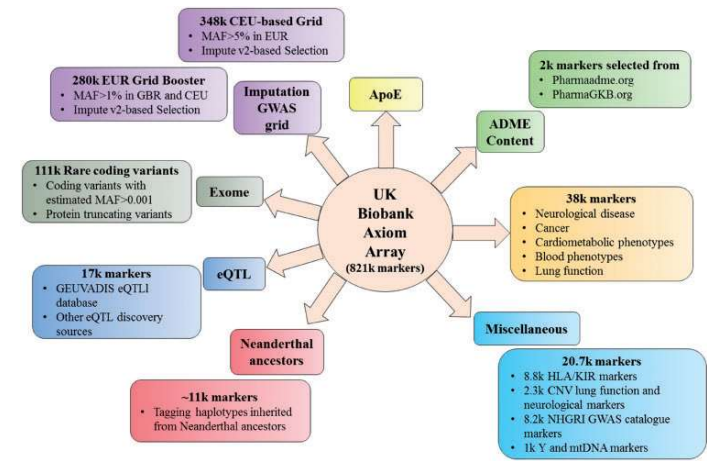
遺伝子検査の
費用対効果良好



個別化医療の実現

欧米における心血管病ヒトゲノム研究：精密医療の実現を目指して国家プロジェクトとして推進されている

米国におけるヒトゲノム研究プロジェクト	Institute/Funding	
ClinGen (Clinical Genome Resource)	National Human Genome Research Institute	Database for Clinical Use
The Genomic Services Research Program (GSRP)	National Human Genome Research Institute	59 genesのシーケンスサービス
Clinical Sequencing Exploratory Research (CSER) Consortium	National Human Genome Research Institute	germlineおよびがんゲノム > 5000 individuals
Clinical Sequencing Evidence-Generating Research (CSER) Consortium	National Human Genome Research Institute	Clinical Sequenceの実装に関する研究
eMERGE (Electronic Medical Records and Genomics) network	National Human Genome Research Institute	電子診療情報とClinical Sequenceとの融合
Genome to People project (G2P)		
MedSeq	Harvard funded by National Institute of Health	WGS for cardiovascular disease (RCT for clinical usefulness)
BabySeq	Harvard funded by National Institute of Health	WGS for cardiovascular disease (RCT for clinical usefulness)
PeopleSeq	Harvard funded by National Institute of Health	WGS or WES for preventive medicine (cost effectiveness)
Get- RM (Genetic Testing Reference Materials Program)	Centers for Disease Control and Prevention	遺伝難病や薬剤感受性遺伝子
Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium	National Institute of Health	薬剤副作用など
All of US Research Program	National Institute of Health	WGS for precision medicine in the general population 100万人
AHA Cardiovascular Genome-Phenome Study	American Heart Association	Framing Heart Studyの臨床データとオミックス融合



UK biobank & Genomic England: 50万人の遺伝子型を決定し、世界中の研究者と共同研究(左図)
China Kadoorie Biobank: ゲノム解析(現在10万人)と臨床情報の融合

○上記以外の心血管疾患ゲノム研究は、
 アメリカで60以上
 イギリスで40以上
 ドイツで30以上
 フランスで40以上が現在進行中
 (そのうち対象が1000人を超える研究がアメリカでは20以上、英独仏で各10)
 (<https://clinicaltrials.gov/>に登録されているもの)

欧米と日本では、ゲノム特性に大きな違いがあるので、欧米のゲノムデータをそのまま使えない
 → わが国独自のゲノム・オミックス解析データを得る必要あり

結論： 心血管病におけるゲノム・オミックス研究は、病態解明から新しい治療法の確立、患者の層別化から治療法・予防法に有益な情報をもたらし、健康寿命の延伸に大きく貢献する