

論文内容要旨

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)

Heart Rhythm, 17(5):699-705,2020.

主指導教員：中野 由紀子 教授
(医系科学研究科 循環器内科学)

副指導教員：東 幸仁 教授
(原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害病理)

副指導教員：福田 幸弘 講師
(広島大学病院 循環器内科学)

大久保 陽策

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

心房細動 (Atrial Fibrillation) は最も一般的な不整脈であり、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。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て、ゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association studies:GWASs) は、AF に関連する一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms: SNP) を明らかにしている。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。我々は、日本人集団の心房細動の発症を予測するための遺伝子のおよび臨床のリスク因子を組み合わせた新たなリスクモデルを構築することとした。

【方法】

2009 年 11 月から 2012 年 4 月の間に広島大学病院で心房細動のアブレーション治療を受けた日本人心房細動患者 565 人のうち、弁膜症や心筋症などを除外し、540 人を AF 群として登録した。また非 AF のコントロール群として広島大学病院を受診した 520 人の被検者を登録した。この 2 群のスクリーニングコホートの被検者全員から採取した末梢血白血球からゲノム DNA を抽出しました。これまで日本人を含むアジア人で関連があると報告されている 26 個の SNP についてタイピングを行った。傾向スコア分析後に最も強く関連する SNP を使用して、加重遺伝的リスクスコア (Weighted Genetic Risk Score:WGRS) を計算しました。また、検証コホートとして 1018 人の非 AF 日本人被験者を登録し、前向きに観察しました。最後に、WGRS と臨床的危険因子を組み合わせた AF 予測のロジスティックモデルを構築しました。

【結果】

スクリーニングコホートの患者群を傾向スコア法で調整し、Bonferroni 補正後に AF に関連する 5 つの SNP (*PRRX1* (rs3903239)、*ZFHX3* (rs2106261)、*PTIX2* (rs6817105)、*HAND2* (rs7698692)、*NEURL1* (rs60572254)) を特定しました。これらの 5 つの SNP を使用して求めた WGRS を 4 分位で分割した場合、最も WGRS が高い群と最も低い群では AF 発症リスクに 4.92 倍の差を認めた ($P=2.32 \times 10^{-10}$)。WGRS の Receiver operating characteristic: ROC 解析ではスクリーニングコホートで 0.73、検証コホートでも 0.72 と同程度の AUC(Area under the curve)値が得られた。WGRS と AF の臨床リスク因子 (高血圧、糖尿病、年齢、性別、BMI) を組み合わせて構築した予測モデルでは、WGRS 単独の時よりも AF 発症の予測が優れていることを示した (AUC = 0.84; 感度 75.4%; 特異度 80.2%)。

【結論】

遺伝子リスクスコアと AF に関連する臨床リスク因子を組み合わせたこの新しいリスクモデルは、日本人における AF 発症のリスクを正確に層別化することができる。