

高血圧における 遺伝の関与と新知見

竹内史比古、梁一強、磯野正人、加藤規弘
国立国際医療研究センター(NCGM)研究所

<http://www.fumihiko.takeuchi.name>

第42回日本高血圧学会総会

2019.10.26 @東京

様式1-A 学術集会口頭発表時申告すべきCOI状態がない時

COI 開示

発表者名：竹内史比古、梁一強、磯野正人、加藤規弘

演題発表に関連し、発表者らに開示すべき
COI 関係にある企業などはありません。



ヒトの血圧制御遺伝子

- ゲノムワイド関連解析 (GWAS)
- GWASが示す、遺伝子、組織
- メンデル型高血圧

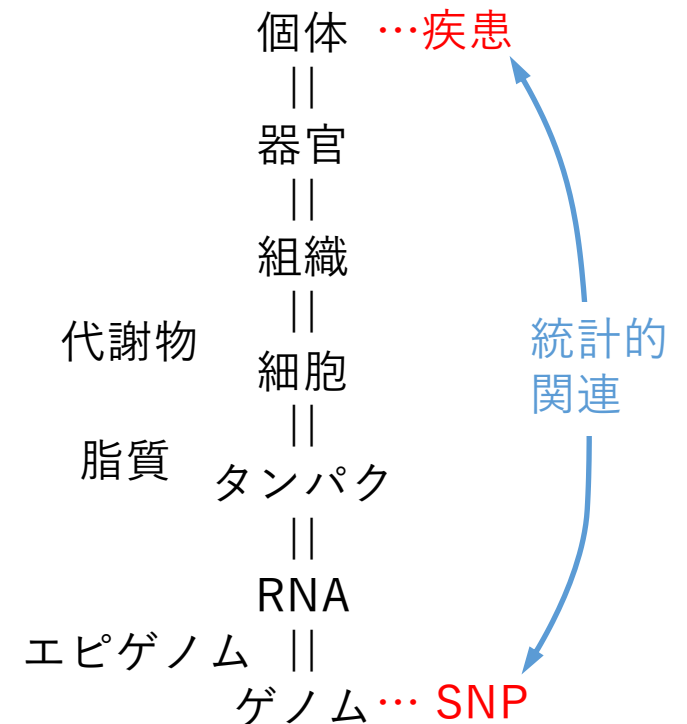
高血圧自然発症ラットの血圧制御遺伝子

ヒトの疾患感受性遺伝子を見つけて 病気を解明する

- 疾患感受性遺伝子とは
 - DNA変異により、その病気の罹り易さ（感受性）が変わる遺伝子
- 見つける意義
 - 病気の仕組みの解明
 - 創薬ターゲットの探索
 - 個人の発症予測・至適治療法の選択（Precision medicine）
- 疾患感受性遺伝子の探索法
 - 多因子の、ありふれた疾患
 - ゲノムワイド関連解析
 - 単一遺伝子による稀な疾患（メンデル型疾患）
 - 連鎖解析

関連解析のコンセプト

- 疾患と一塩基多型（SNP）に着目
 - 生体階層構造の両端に離れている
 - 統計的関連（相関）が、ヒトでの因果関係を示唆する
 - 中間は、ブラックボックスとしてよい
- 関連解析
 - 疾患と関連するSNPを見つける
 - 関連SNPの位置にある遺伝子が、疾患感受性遺伝子のはず
 - ゲノムワイドに関連SNPsを探索するのが、ゲノムワイド関連解析（GWAS）
 - モデル生物実験に展開、逆に検証



ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

- 目標
 - ゲノムワイドに、ありふれた（頻度 $\geq 1\%$ ）SNPs全
てについて疾患との関連を検定する
- 計測
 - 各被験者で、代表的なSNPsをマイクロアレイで測
定し、残りのSNPsの情報は推測
- 統計解析
 - SNPsは 6×10^6 個あるが、染色体上で近傍のものは
相関している（連鎖不平衡）ので、統計的に独立
なものは正味 10^6 個
 - 約 10^6 回の多重検定を行うので、擬陽性を抑えるた
めに、有意水準を $0.05/10^6 = 5 \times 10^{-8}$ と厳しくしな
いといけない。ゲノムワイド有意とよぶ
 - 検出力を上げるためには、罹患者・健常者を数千
人～数万人調べる必要がある

ゲノムワイ
ドに網羅的
に調べる



有意水準を
厳しくする



多数のサン
プルが必要

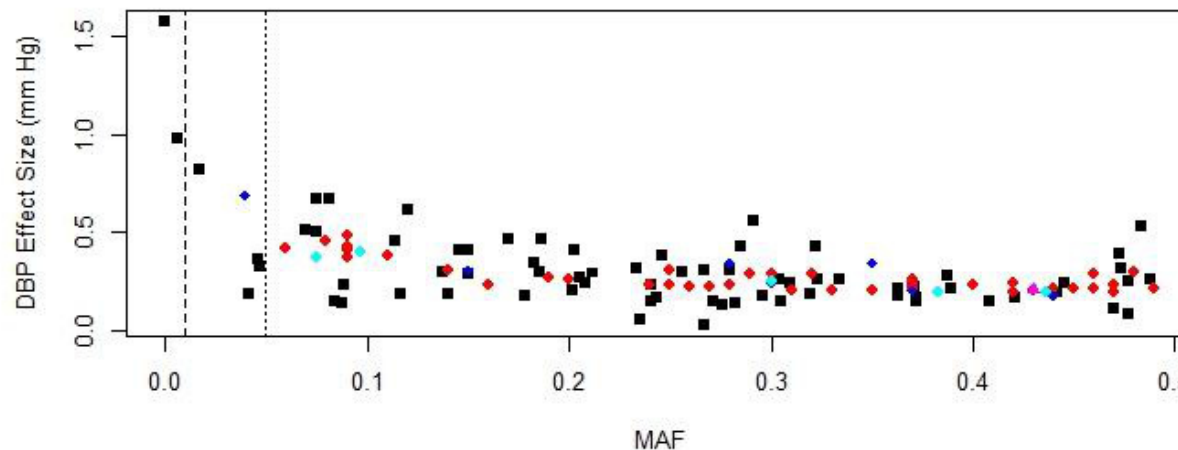
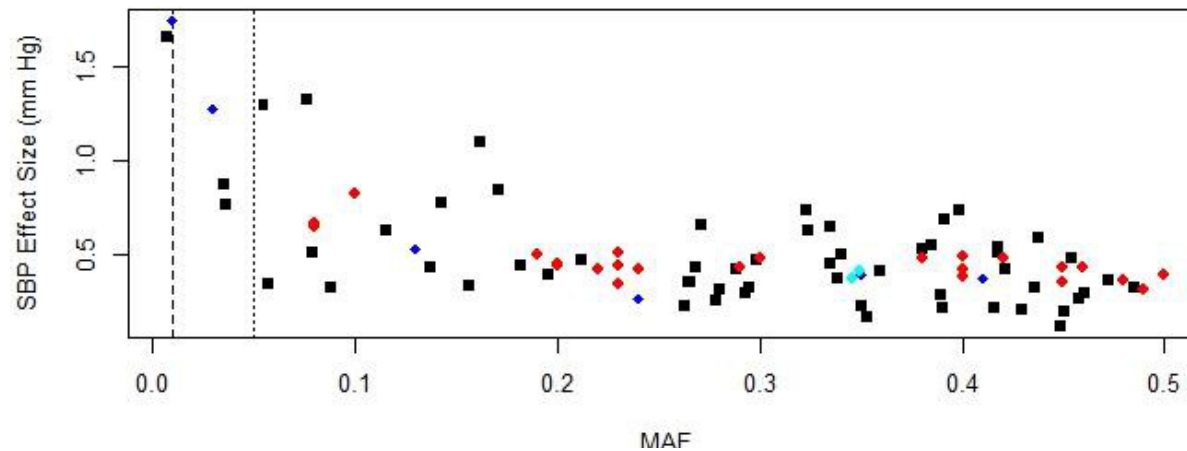
(高)血圧の大規模GWAS

Study	Publication	年	スクリーニング症例数 [万人]				追試症例数 [万人]	ゲノムワイド有意なSNPsの数	新規SNPsの数
			欧米	東アジア	南アジア	アフリカ			
WTCCC	Nature 447:661	2007	0.5					0	0
Global BPgen	Nat Genet 41:666	2009	3				11	8	8
CHARGE	Nat Genet 41:677	2009	3				3	8	8
AGEN-BP	Nat Genet 43:531	2011		2			3	10	5
ICBP	Nature 478:103	2011	7				13	29	16
COGENT	Am J Hum Genet 93:545	2013				3	10	5	3
iGEN-BP	Nat Genet 47:1282	2015	4	3	3		22	35	12
CHD Exome+, ExomeBP, GoT2D	Nat Genet 48:1151	2016	17		3		16	51	30
CHARGE+ Exome	Nat Genet 48:1162	2016	12			2	18	70	31
Cardio-Metabochip	Nat Genet 48:1171	2016	20				14	66	17
GERA	Nat Genet 49:54	2017	9	0.7		0.3		75	39
UK Biobank	Nat Genet 49:403	2017	14				19	107	32
AGEN-BP	Nat Commun 9:5052	2018		13			16	92	19
UK Biobank	Nat Genet 50:1412	2018	76				25	535	535
MVP	Nat Genet 51:51	2019	46				47		261

血圧関連遺伝子座は合計1016箇所

GWAS有意なSNPsの効果は弱い

- SNPの効果は弱く、SBPで0.15~1 mmHg程度

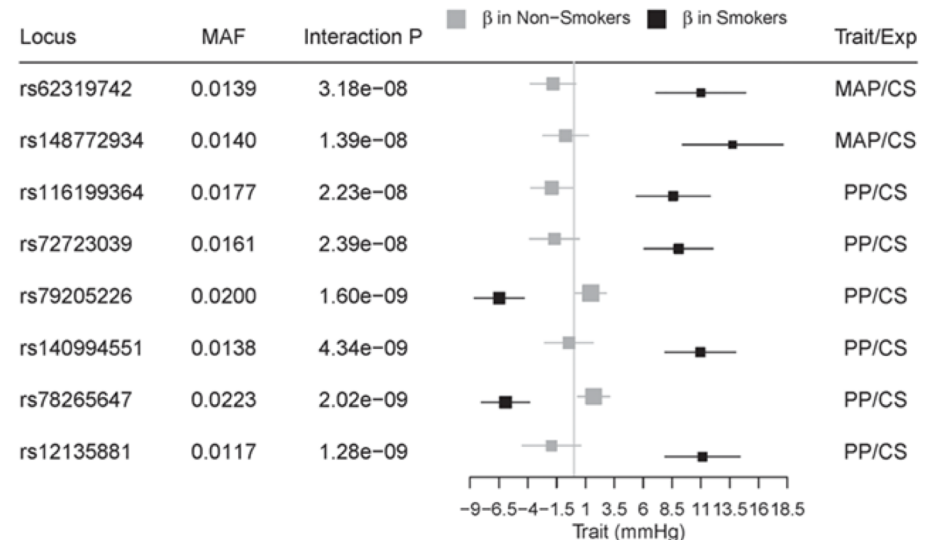


ヒト集団における血圧の遺伝的成因の全体 = (狭義の) 遺伝率、と考えると

- 遺伝率 = 形質分散を遺伝で説明できる割合
- 血縁者で推定した遺伝率
 - SBP 16% [PLoS Genet 2:e132]
 - 高血圧罹患 28% [Nat Genet 48:980]
- GWASでゲノムワイド有意だったSNPsの遺伝率
 - 個別SNPの効果は弱いですが、901関連遺伝子座で合わせてSBP 11%
- ゲノムワイド有意に達しないものも含めた、SNPs全体の遺伝率
 - SBP 16% [Nat Genet 50:746]
 - 少しでもSBPに影響するSNPsは、全ゲノムの5%程度を占める
 - 高血圧罹患 32% [Nat Genet 48:980]
- 本態性高血圧の遺伝的成因は、個々には効果の微弱な遺伝的多型が、相当多く組み合わさっている
- 稀な変異（頻度<1%）による成因は遺伝率としては僅か

遺伝子・環境相互作用の血圧GWAS

- SNP x 喫煙
 - Sung 他 (2018) Am J Hum Genet 102:375
 - Sung 他 (2019) Hum Mol Genet 28:2615
- SNP x 飲酒
 - Feitosa 他 (2018) PLoS ONE 13:e0198166
- SNP x 食塩摂取
 - Li 他 (2017) Circ Cardiovasc Genet 10:e001811
 - Hachiya 他 (2018) Sci Rep 8:14162



Hum Mol Genet 28:2615

TWAS: Transcriptome-wide association study

- 発想
 - GWASコホートにおいて、各人の、各組織での全遺伝子発現を推定し、疾患と関連するものを見つける
 - でも遺伝子発現は測定していない
 - 統計的に推測する
- GTEx (Genotype-Tissue Expression) 参照データ [Nature 550:204]
 - 948名の54組織の全遺伝子発現、および遺伝子型
 - 腎臓は少なく73名（しかも組織バルク）
- TWAS
 - GWASデータとGTExデータを統合
 - 「疾患Xと関連するSNPsと、組織Aでの遺伝子Bの発現と関連するSNPsが、重なるか」

UK BiobankのS-PrediXcan解析

https://imlab.shinyapps.io/gene2pheno_ukb_neale

SBPで検索すると

	gene_name	zscore	effect_size	pval	tissue
1	MTHFR	-13.10	-0.20	3.2e-39	TW_Muscle_Skeletal_Elastic_Net_0.5
2	TMEM133	-12.72	-0.05	4.6e-37	TW_Artery_Tibial_Elastic_Net_0.5
3	CLCN6	-12.46	-0.12	1.3e-35	TW_Artery_Tibial_Elastic_Net_0.5
4	NPR3	12.05	0.10	2.0e-33	TW_Lung_Elastic_Net_0.5
5	NPR3	11.93	0.05	8.5e-33	TW_Nerve_Tibial_Elastic_Net_0.5
6	TMEM133	-11.92	-0.05	9.3e-33	TW_Artery_Coronary_Elastic_Net_0.5
7	FES	-11.67	-0.05	1.8e-31	TW_Cells_Transformed_fibroblasts_Elastic_Net_0.5
8	CLCN6	-11.54	-0.04	8.2e-31	DGN_WB_Elastic_Net_0.5
9	CCDC71L	11.47	0.07	1.9e-30	TW_Artery_Aorta_Elastic_Net_0.5
10	FURIN	11.42	0.23	3.5e-30	TW_Artery_Aorta_Elastic_Net_0.5
11	ARHGAP42	-11.41	-0.04	3.7e-30	TW_Artery_Tibial_Elastic_Net_0.5
12	FES	-11.22	-0.11	3.4e-29	TW_Breast_Mammary_Tissue_Elastic_Net_0.5
13	FURIN	11.17	0.08	5.9e-29	TW_Esophagus_Mucosa_Elastic_Net_0.5
14	ATP2B1	-11.17	-0.13	6.0e-29	TW_Artery_Tibial_Elastic_Net_0.5
15	MTHFR	-11.00	-0.07	3.9e-28	TW_Cells_EBV-transformed_lymphocytes_Elastic_Net_0.5
16	FES	-10.78	-0.08	4.1e-27	TW_Artery_Aorta_Elastic_Net_0.5
17	NPR3	10.56	0.06	4.6e-26	TW_Testis_Elastic_Net_0.5
18	FES	-10.48	-0.12	1.0e-25	TW_Nerve_Tibial_Elastic_Net_0.5
19	FES	-10.47	-0.10	1.1e-25	TW_Artery_Tibial_Elastic_Net_0.5
20	FES	-10.47	-0.07	1.1e-25	TW_Adipose_Visceral_Omentum_Elastic_Net_0.5

類似法に

<http://twas-hub.org>

血圧GWASで見つかった遺伝子が発現している組織

DEPICT (Data-driven Expression Prioritized Integration for Complex Traits) 解析

Name	-log10(pvalue)
Arteries	10.8
Myometrium	9.5
Cartilage	9.0
Adipose Tissue	8.0
Adipose Tissue White	7.6
Subcutaneous Fat	7.6
Joints	7.1
Joint Capsule	7.1
Synovial Membrane	7.1
Abdominal Fat	6.1
Subcutaneous Fat Abdominal	6.1
Heart Valves	4.9
Aortic Valve	4.9
Genitalia Female	4.9
Uterus	4.9
Blood Vessels	4.8
Serous Membrane	4.8
Heart	4.6
Genitalia	4.5
Adipocytes	4.2
Heart Ventricles	4.0
Fallopian Tubes	3.8
Heart Atria	3.8
Pancreas	3.8
Veins	3.7
Endocrine Glands	3.7
Stromal Cells	3.6
Osteoblasts	3.5

Name	-log10(pvalue)
Muscle Smooth	3.5
Endometrium	3.4
Adrenal Cortex	3.4
Atrial Appendage	3.4
Stomach	3.4
Adnexa Uteri	3.3
Ovary	3.3
Upper Gastrointestinal Tract	3.2
Urinary Tract	3.2
Ileum	3.2
Portal System	3.1
Umbilical Veins	3.1
Adrenal Glands	3.0
Mesenchymal Stem Cells	3.0
Kidney	3.0
Gonads	2.9
Serum	2.9
Urinary Bladder	2.8
Intestine Small	2.8
Endothelial Cells	2.8
Extraembryonic Membranes	2.7
Chorion	2.7
Fibroblasts	2.4
Lung	2.4
Thyroid Gland	2.1
Kidney Cortex	2.1
Chondrocytes	2.0
Esophagus	2.0

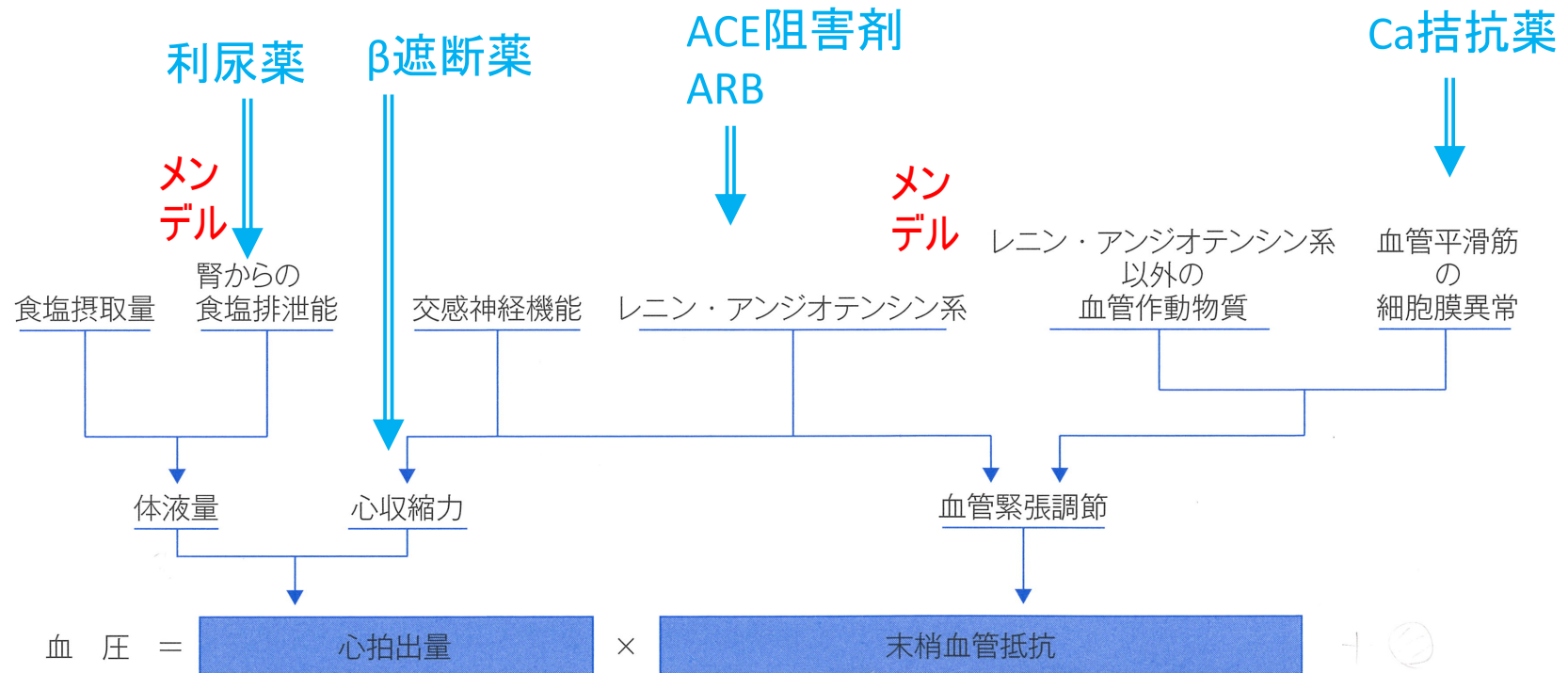
[Nat Genet 50:1412]

小括

- ゲノムワイド関連解析（GWAS）では、ヒト集団での、疾患等の表現型と一塩基多型（SNPs）の相関をゲノムワイドに検定することにより、表現型に影響する遺伝子座を探索する。
- 血圧関連遺伝子座は合計>1000箇所になった。
- 本態性高血圧の遺伝的成因は、個々には効果の微弱な遺伝的多型が、相当多く組み合わせられている。
- GTExデータと統合することにより、どの遺伝子・組織が重要か示唆される。

メンデル型高血圧の原因遺伝子

- 腎臓、副腎で機能するものが多い
 - Naチャンネル、Kチャンネル、Clチャンネル
 - アルドステロン合成酵素、受容体
- 降圧剤標的となる、血圧制御因子の一部に限定



血圧制御の「コア」遺伝子

- 薬剤標的となる遺伝子
 - 単一遺伝子で血圧(のみ)に顕著な効果が欲しい
- 血圧GWASでゲノムワイド有意だったもの
 - >1000の関連**遺伝子**(座)
 - SNPの効果は弱く、SBPで0.15~1 mmHg程度
 - SNPの頻度は >5%
 - **SNP**は進化の過程で残ってきた→効果が弱いのは当然
- 薬剤標的として有望性
 - GWAS SNPの効果 ≠ その遺伝子の効果
 - ➔ 他の指標が必要
 - 血圧値が極端な人が、その遺伝子に稀な変異を持つか
 - パスウェイ解析、遺伝子機能解析、モデル動物実験



ヒトの血圧制御遺伝子

- ゲノムワイド関連解析 (GWAS)
- GWASが示す、遺伝子、組織
- メンデル型高血圧

高血圧自然発症ラットの血圧制御遺伝子

総括

- 近年、ヒトのGWAS大規模化により血圧QTLの数が増加する中で、「コア」となる病態生理的機序の解明や原因遺伝子の同定が課題となっている。
- 人為的交配や遺伝子改変が可能である点、薬物負荷や標的臓器の採取ができる点など、血圧、心血管系の機能的検証におけるモデル動物の有用性は高い。
- ラットの心臓・腎臓におけるmRNA発現データと、ヒトのTWASデータとを照合することで、重複する遺伝子のリストが見出された。これらと連鎖シグナルを組み合わせることで、原因遺伝子の同定に繋がると期待される。