



多遺伝子リスクスコアは、さまざまな医療分野で精力的に研究されています。

## 多遺伝子リスクスコアの臨床における有用性

### はじめに

予防医療の実践では、食事、生活習慣及び医療の介入など、実行すべきリスク軽減処置が取れるよう、慢性疾患の発生リスクを推定する必要があります。同様に、保険業界でも、一人ひとりの被保険者を適切なリスク分類に正しく類別して保険料を設定するため、寿命を短くする一般的な慢性疾患が被保険者に発生するリスクを評価します。このような疾患リスク推定を導出する際に臨床及び保険業界のいずれでも使用される手法はよく知られており、以下に挙げる事項を検討します。

- 年齢や性別などの人口統計学的特性
- BMI、喫煙状況、アルコール摂取量、身体運動の習慣など、生活習慣の基準
- 血圧、血液生化学検査値、バイオマーカーなどの臨床リスク因子

上記の項目から明らかに抜けているものとして、通常の遺伝子検査があります。一般的な成人発症疾患に関する多遺伝子リスクスコアの出現は、この状態を変え、最終的には利用できるリスク推定ツールを強化することを目指しています。

### 遺伝子に関する概念

私たちの遺伝子は、身体のすべての基本単位であるタンパク質と呼ばれる分子を作る設計図として機能します。単一遺伝子(1つの遺伝子)疾患では、私たちが保有している推定20,000の遺伝子のうちたった1つの遺伝子の変異が疾患の原因となりますが、1つの変異があるからといって必ずしも疾患が発現するわけではありません<sup>1</sup>。

多くの単一遺伝子疾患の原因となる遺伝子を特定することはそれなりの成功を収めていますが、疾患の大半は原因を単一の遺伝子に遡るわけではありません。Common-disease, common-variant仮説では、「遺伝性疾患が特定の集団内で一般的であるなら、当該疾患の遺伝的寄与因子もこの集団内で一般的であるはずだ」と仮定しています<sup>1</sup>。

細胞は、それぞれの核に約30億の核酸塩基対を含んでおり、2人の人間のDNAを比べると平均300万の位置で異なっています。これらの違い[一塩基多型(SNP)]の大半は全く影響をもたらさないと考えられていますが、少数は機能的遺伝子多型とされています。研究者は、形質や疾患(表現型)を有する人の遺伝子配列をこれらの表現型がない人の遺伝子配列と比較し、SNPの重要性を判定します。これらの表現型を示す人には存在し、表現型のない対照群では認められないSNPは、その表現型と「関連する」とされ、関連の程度は「効果量」と呼ばれます。こういった「ゲノムワイド関連研究」(GWAS)により、様々な表現型に関連するSNPがこれまでに数10万個も特定されています。また、GWASはすでに15年以上にもわたって行われていますが、データの利用可能性及び処理能力の向上により、最近この分野での研究が加速しています。

GWASの有用性をさらに促進するものとして、多遺伝子リスクスコア(PRS)の進歩があります。PRSは、特定の疾患に対するリスク変異の数の加重和で、正規分布に従う極めて透明性の高いスコアが導出されます。

<sup>1</sup> El-Fishawy P. (2013) Common Disease-Common Variant Hypothesis. In: Volkmar F.R. (eds) Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders. Springer, NY

基本的には、PRSは遺伝子プロファイルに関するデビット／クレジットモデルとして考えることができ、PRSの最高値は、特定の疾患や形質が生涯のうちに発生する相対リスクの最高値と相関します。PRSは、遺伝子リスクを反映するうえで、間違いなく最も理解しやすい手段です。PRSは、リスク分類に用いる従来の保険パラダイムの手法である、大半の人が平均的リスク(通常の料率)にあり、正規曲線の両端にいる人はそれぞれ最低リスク及び最高リスク(保険料の減額及び増額)を表すとみなす手法と簡単に置き換えることができます。生涯に疾患が発生する可能性を予測する能力は、表現型に関連するSNPが多く特定されるほど、またPRSが90パーセンタイル方向に移行してその中に入ると、さらに高くなりますが、多くの場合に疾患の発生は、依然として他の刺激に依存します。実際に、よくみられる複雑な疾患は、効果量の小さな多数の遺伝子変異が、食事、睡眠、ストレス、喫煙といった多くの場合に修正することができる環境からの影響と相互に作用した結果として発生するものであり、遺伝子は決定因子ではないと考えられています。

### 多遺伝子リスクスコアと冠動脈疾患

家族性高コレステロール血症(FH)は、常染色体優性疾患で、最もよくみられる原因は、低密度リポタンパク質受容体遺伝子の変異です<sup>2</sup>。他の単一遺伝子変異も見つかっていますが、FH症例の約15%は保有率不明の単一遺伝子変異が原因であるか、複数遺伝子が相互作用し形質に追加的に影響を及ぼすこと(多遺伝子疾患)が原因であると考えられます。世界人口のおよそ250人に1人でFHが発生し<sup>3</sup>、FH患者は、他の点ではリスクプロファイルが同様の家族性高コレステロール血症でない人と比較して、生涯の心血管イベントの発生率が3.9倍高いと予測されています<sup>4</sup>。このリスクの大半は、心血管リスク因子に対する早期かつ積極的な修正により軽減することが可能ですが、FH患者では低密度リポタンパク質高値に対する曝露が子宮内から始まることを考えると<sup>5</sup>、遅延なく特定することが多くの場合に課題となります。

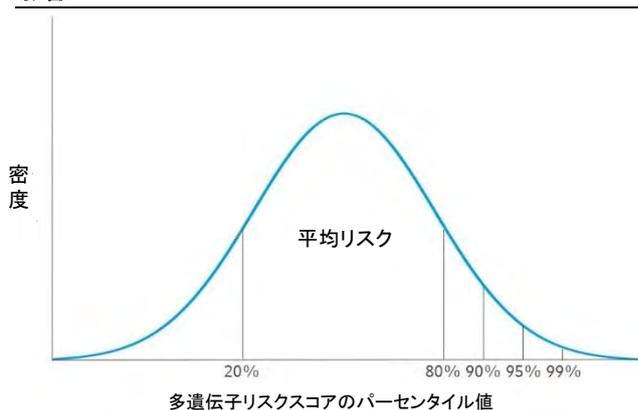
<sup>2</sup> Chial, H. (2008) Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. Nature Education

<sup>3</sup> Henderson, Raymond, et al. "The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia." Journal of biomedical science vol. 23 39. 16 Apr. 2016 4

<sup>4</sup> Guillermo Villa, et al., Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia, European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes, Volume 3, Issue 4, (2017)

<sup>5</sup> Gidding S.S., et al. (2015) The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association.

Fig. 1: 冠動脈疾患の高い多遺伝子リスクスコアの臨床的影響<sup>6</sup>



PRS - CAD	参照集団	オッズ比	95% CI
上位 20%	残り 80%	2.55	2.43-2.67
上位 10%	残り 90%	2.89	2.74-3.05
上位 5%	残り 95%	3.34	3.12-3.58
上位 1%	残り 99%	4.83	4.25-5.46
上位 0.5%	残り 99.5%	5.17	4.34-6.12

冠動脈疾患(CAD)に関する多遺伝子リスクスコアが上位5%にある人は、CADに対するオッズ比が、単一遺伝子疾患とほぼ同程度となります。PRSは、CADのリスクを有する人について、単一遺伝子配列で特定された人とは別のサブセットを特定していると考えられ、従来の心血管リスク因子との関連性はきわめて低いことが示されています<sup>7</sup>。初発の心臓発作の約15%は、従来の主要心血管リスク因子に関連していないことを考慮すると

<sup>8</sup>、PRSが、これらの人の主要サブセットを早期に特定するうえで役立ち、介入により心臓発作のリスクを軽減することも可能なのではないかと考えられます。早期の心臓発作患者の約2%が単一遺伝子変異を有していると特定されるのに対し、17%の患者はPRSが上位5%に入っていることから、介入の効果は顕著なものになると思われます。PRSの上位20%の人のCADに対するハザード比は、下位20%の人と比較して約4倍であり、この傾向は多数の疾患でも観察されているため、スクリーニング及び治療プロトコルが変更される可能性が高いことを示しています<sup>9</sup>。

<sup>6</sup> Khera, Amit V et al. "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations." Nature genetics vol. 50,9 (2018)

<sup>7</sup> Biobank UK; Genome-wide polygenic scores to stratify risk for common diseases. (2018)

<sup>8</sup> Canto, John G et al. "Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction." JAMA vol. 306,19 (2011)

ただし、他の結果については一様ではありません。

JAMA誌に発表された2020年のある試験の著者によれば<sup>10</sup>、中年白人集団を対象としたCADの新規発生に関するリスクの層別化において、Khera et al<sup>11</sup>の研究で使用された多遺伝子リスクスコアと同一のリスクスコアは、従来の臨床リスクスコアと比較して改善を示さず、PRSの臨床での有用性は加齢とともに減衰することが示唆されました。

### 多遺伝子リスクスコアと精神疾患

精神障害が多遺伝子的な構造を有することから、多遺伝子リスクスコアは、精神障害について情報を提供し、精神障害に関する私たちの理解を深め、さらには精神障害の分類方法を変化させると考えられています<sup>12</sup>。多遺伝子リスクスコアの進展により、精神医学の分野で大きな関心が生まれており、これは主にこの分野で信頼性の高いバイオマーカーがないことに起因します。健常者において、精神障害の確率的なリスクを予測する臨床因子又は臨床検査因子は、現時点では家族歴以外にはありません。

しかし、最近の精神疾患に関する研究では、PRSの使用について検討を始めており、それにより次の2つの開発領域に焦点が当てられています。

1. 健常者の様々な精神障害に関する発生し得るリスクの推定。学生の一般的集団において、統合失調症及び神経症的傾向に関するPRSスコアの高値により、不安及び抑うつが発生リスクが上昇している人を特定できることが、データによって示されています<sup>13</sup>。
2. 精神疾患の診断をすでに受けている人の精神的健康状態の転帰予測。双極性に関する多遺伝子リスクスコア及び統合失調症に関する多遺伝子リスクスコアはいずれも、物質乱用障害で起こる可能性が高い転帰を予測することが示されています<sup>14</sup>。

### 多遺伝子リスクスコアと乳癌

乳癌に関する多遺伝子リスクスコアが最上位1%に入る女性は、生涯の乳癌発生リスクが、BRCA1やBRCA2といったリスクの高い単一遺伝子変異を有する女性の生涯リスクとほぼ同じであることが、いくつかの研究でこれまでに示されています<sup>15,16</sup>。このため、多遺伝子リスクが高いこれらの女性には、リスクの高いBRCA変異を有している女性に相当するとみなし、同様の集中的なリスク軽減策を提供する必要があるでしょう。

また、乳癌に関する多遺伝子リスクスコアが低いことも、マンモグラフィの必要性がなく、そのためマンモグラフィに関連する偽陽性の診断や不必要な治療のリスクもないと考えられる無症状の中年女性のサブセットを特定するうえで有用になる可能性があります<sup>17</sup>

### 全死亡の予測因子としての多遺伝子リスクスコア

寿命と関連する遺伝子変異を探索する研究がいくつか報告されています<sup>18,19</sup>。Wright et al.は、父系の寿命に有意に関連する11座位（染色体上の遺伝子又は変異の位置）及び母系の寿命に有意に関連する4座位を報告しました<sup>20</sup>。当然のことながら、これらの寿命関連の座位の多くは、寿命を短くする疾患とも有意に関連しています。ただし、Wright et al.の推定では、人の寿命で観察された変動のうち10%のみが遺伝子変異に起因するもので、これは全死亡に関する頑健な多遺伝子リスクスコアを開発するうえであまりよい知らせとは言えないでしょう。

## 人の寿命を予測する多遺伝子リスクスコアはあるか？

The American Journal of Human Genetics誌に2020年9月に発表された興味深い研究では、著者らは寿命に関連すると推定される遺伝子変異を用いて全死亡について多遺伝子リスクスコアの研究を進める代わりに、

<sup>9</sup> Inouye, Michael et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in nearly 500,000 adults: implications for early screening and primary prevention. bioRxiv 250712

<sup>10</sup> Mosley JD et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. JAMA (2020)

<sup>11</sup> Khera AV et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized with Early-Onset Myocardial Infarction. Vol 139 (2019)

<sup>12</sup> Anderson JS et al. Polygenic risk scoring and prediction of mental health outcomes. Current Opinion in Psychology (2019)

<sup>13</sup> Docherty AR et al. Polygenic prediction of the phenotype across ancestry, in emerging adulthood. Psychological Medicine 8/2018

<sup>14</sup> Reginson GW et al. Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Bipolar Disorder associate with Addiction. Addiction Biology Vol 23

<sup>15</sup> footnote 2

<sup>16</sup> Mavaddat N et al. Polygenic Risk Scores for Prediction for Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. The American Journal of Human Genetics (2019) 17 See footnote 2

<sup>18</sup> Wright KM et al. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. G3 : Genes, Genomes, Genetics (2019)

<sup>19</sup> Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. eLife 2019;

<sup>20</sup> footnote 18

13の主要疾患に関する多遺伝子リスクスコアと12の確立されたリスク因子を統合して複合的な全死亡多遺伝子リスクスコアを開発しました<sup>21</sup>。これらの疾患及びリスク因子は、何らかの遺伝的要素を有していることが知られており、死亡率と有意に関連することがこれまでに示されています。著者らは、英国バイオバンクの大規模データセットを対象に分析を実施しました。死亡に関するデータは、英国バイオバンクにリンク付けられている死亡及び癌の登録簿から収集しました。

著者らが作成した全死亡に関する男女別の多遺伝子リスクスコアは、中等度の予測能を示しました。スコア分布の両極端では、PRSは全死亡のリスクが顕著に上昇した人及び低下した人を特定することができるため、より有用となると考えられます。複合PRSの最上位5%と最下位5%の余命の差は、女性及び男性でそれぞれ4.79年及び6.75年と推定されました。一方、Timmers et al.は、多遺伝子リスクスコアの第1十分位と第10十分位の差が、男女とも余命5年であることを示しました<sup>18</sup>。このような結果は、生命保険のアクチュアリーや保険会社にとって、特に優遇措置を講じた生命保険商品を提供する市場では、もちろん関心を集めるものとなるでしょう。

## 結論

多遺伝子リスクスコアはまだ黎明期にあるものの、医療の様々な分野を通して積極的に研究が進められています。表現型形質の新規発生率に関する多遺伝子リスクスコアの現時点での予測能は、中程度であり、スコアがスコア分布の最上位又は最下位にある人については臨床での有用性が増しているものと考えられます。最近の研究では、単一遺伝子変異の存在下に、PRSにより当該疾患のリスク変異の浸透率が有意に変化することが示唆されており、そのため、よく見られる低リスク遺伝子変異からまれな高リスク遺伝子変異に至る連続体が、いずれの人でも全体的なリスクに累積的に作用して駆動するという考えに、一周回って戻ってきています<sup>22</sup>。全死亡に関する多遺伝子リスクスコアは、アクチュアリーや保険会社に関心を持つと思われる結果を生み出していますが、これらの新たな遺伝子ツールを取り入れることは、いくつかの国や領域では既存の法律及び規則による制限のため、著しく制約される可能性が高いでしょう。

<sup>21</sup> Meisner A et al. Combined Utility of 25 Disease and Risk Factor Polygenic Risk Scores for Stratifying Risk of All-Cause Mortality. The American Journal of Human Genetics (2020)

## 本稿に関するお問い合わせは

### Gareth Matthews

チーフアンダーライター

Tel. +44 20 3206-1707

gareth.matthews@hannover-re.com

### Nico Van Zyl

VP, チーフメディカルディレクター

Tel. +1 720 279 5050

nico.vanzyl@hlramerica.com

### 河野秀弥

ハノーバー・リー・サービス株式会社

シニアマネージャー（東京）

Tel. 03 5214 1101

hideya.kohno@hannover-re.com

Life & Health ニュースの最新情報は、LinkedIn をご覧ください。



本稿に記載されている情報は、法律、会計、税務またはその他の専門的助言を構成するものではありません。Hannover Rück SE は、この文書の信頼性が高く完全かつ最新の情報が含まれるように努めています。その正確性や完全性または最新状態の維持について明示的または暗示的に表明または保証するものではありません。従いまして、Hannover Rück SE およびその関連会社とその取締役、役員または従業員は、いかなる場合においても、本稿の情報またはこれに関連して取られたいかなる決定または行為、あるいはこれらによって発生したいかなる損害に対しても責任を負うものではありません。

©Hannover Rück SE. All rights reserved. Hannover Reは、Hannover Rück SEの登録サービスマークです。

<sup>22</sup> Fahed, A.C., et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. Nat Commun 11, 3635 (2020).

## 参考文献

Anderson JS et al. Polygenic risk scoring and prediction of mental health outcomes. *Current Opinion in Psychology* 2019, 22 pp. 77-81

Biobank UK; Genome-wide polygenic scores to stratify risk for common diseases. Retrieved from <http://www.ukbiobank.ac.uk/wp-content/uploads/2018/07/1125-Kathiresan-small-1.pdf>, Retrieved on 2 September 2020.

Canto, John G et al. "Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction." *JAMA* vol. 306,19 (2011): 2120-7. doi:10.1001/jama.2011.1654

Chial, H. (2008) Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. *Nature Education* 1(1):192

Docherty AR et al. Polygenic prediction of the phenome across ancestry, in emerging adulthood. *Psychological Medicine* 8/2018 Vol 48 (11) pp. 1814-1823

El-Fishawy P. (2013) Common Disease-Common Variant Hypothesis. In: Volkmar F.R. (eds) *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3\\_1998](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3_1998)

Fahed, A.C., Wang, M., Homburger, J.R. et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nat Commun* 11, 3635 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17374-3>

Gidding S.S., Champagne M.A., de Ferranti S.D., et al. (2015) The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 132:2167-2192.

Guillermo Villa, Bruce Wong, Lucie Kutikova, Kausik K. Ray, Pedro Mata, Eric Bruckert, Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia, *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, Volume 3, Issue 4, October 2017, Pages 274-280,

Henderson, Raymond et al. "The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia." *Journal of biomedical science* vol. 23 39. 16 Apr. 2016, doi:10.1186/s12929-016-0256-1

Inouye, Michael et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in nearly 500,000 adults: implications for early screening and primary prevention. *bioRxiv* 250712; doi: <https://doi.org/10.1101/250712>

Khera, AV et al. "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations." *Nature genetics* vol. 50,9 (2018): 1219-1224. doi:10.1038/s41588-018-0183-z

Khera AV et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized with Early-Onset Myocardial Infarction. *Circulation* 2019 Vol 139 pp. 1593-1602

Mavaddat N et al. Polygenic Risk Scores for Prediction for Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *The American Journal of Human Genetics* January 3, 2019, Vol 104 pp. 21-34

Meisner A et al. Combined Utility of 25 Disease and Risk Factor Polygenic Risk Scores for Stratifying Risk of All-Cause Mortality. *The American Journal of Human Genetics* September 3, 2020 Vol 107, pp. 1-14

Melzer D et al. The genetics of human ageing. *Nature Reviews Genetics* 11/5/2019 Vol 21(2) pp 88-101

Mosley JD et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. *JAMA* February 18, 2020 Volume 323, Number 7 pp. 627-635

Reginsson GW et al. Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Bipolar Disorder associate with Addiction. *Addiction Biology* Vol 23 (1) pp. 485-492

Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *eLife* 2019;8:e39856 pp. 1-40

Wright KM et al. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. *G3 : Genes, Genomes, Genetics* September 2019 Vol 9 pp. 2863-2878

---

**ReCent medical news** における関連したトピックはこちらから:

[🔗 遺伝子検査: すべて同じでしょうか?](#)

[🔗 個人での遺伝子検査, 消費者と保険業界\(英語のみ\)](#)

---