

## LPA Variants Are Associated With Residual Cardiovascular Risk in Patients Receiving Statins.

Wei WQ, Li X, Feng Q, Kubo M, Kullo IJ, Peissig PL, Karlson EW, Jarvik GP, Lee MTM, Shang N, Larson EA, Edwards T, Shaffer CM, Mosley JD, Maeda S, Horikoshi M, Ritchie M, Williams MS, Larson EB, Crosslin DR, Bland ST, Pacheco JA, Rasmussen-Torvik LJ, Cronkrite D, Hripicsak G, Cox NJ, Wilke RA, Stein CM, Rotter JI, Momozawa Y, Roden DM, Krauss RM, Denny JC. Circulation. 2018;138:1839-1849.

現在、遺伝子・蛋白・代謝産物(genome-proteome-metabolome)を網羅的・包括的に捉える研究分野を“オミックス”と呼ぶが、このアプローチにより疾患の病態生理・治療に新たな視点が加わりつつある。循環器疾患におけるゲノムという点では1990年代より心筋梗塞・虚血性心疾患の発症に寄与する遺伝素因(高血圧、糖尿病、脂質異常症、男性、喫煙等とは独立)について当初は候補遺伝子について、近年ではゲノムワイドに疾患感受性遺伝子の検討がなされてきた。一方、日常臨床においてスタチンを用いたLDL コレステロール低下療法により冠動脈疾患の予後は大幅に改善したが、十分にスタチン治療が行われる現在においても心筋梗塞に代表される冠動脈疾患は依然として多く、スタチン投与患者における残余リスクが注目されるようになった。しかしこの残余リスクについての遺伝学的検討は無く、その遺伝素因を探索したのが今回の論文である。

著者らはスタチン治療中の冠動脈イベントについての2段階でゲノムワイド遺伝子多型相関解析を実施。最初に電子医療情報・遺伝子解析ネットワークに参画する4施設でスタチン治療中に急性心筋梗塞または冠動脈血行再建(カテーテル・外科手術)を受けた3099例、同レベルのスタチン治療がなされている心疾患を有さない対照群7681例を比較検討した。次にこのネットワークに遅れて参加した第5の施設において160例の疾患群と1112例の対照群を用いて候補となる遺伝子多型について追試を行った。また最も関連性の強い遺伝子座について他の疾病表現型との相関解析を行った。

スタチン治療下での心臓血管イベントに有意に相関する遺伝子多型としてLPA/PLG遺伝子が存在する遺伝子座における7つのSNP(一塩基置換多型)が同定された。最も相関が高かったのはLPA/PLG遺伝子の中のイントロン領域におけるSNP(rs10455872)(オッズ比1.58 95%信頼区間1.35-1.86; P値 $2.6 \times 10^{-10}$ )であった。追試においても同SNP(rs10455872)が心臓血管イベントと有意に相関した(オッズ比1.71; 95%信頼区間1.14-2.57; P値0.009)。この遺伝子多型と心疾患との関連性についてスタチン投与に伴うLDL コレステロール値の変化には独立しており、またLDL コレステロール値70mg/dl未満に限定してもその相関性が依然として認められた。表現型解析においてもこの遺伝子部位は冠動脈疾患と関連することを支持し、他の非心臓疾患とは相関しないことが示された。

結論としてLPA遺伝子における遺伝子多型はスタチン投与下においてLDL コレステロール値の低下度とは独立して心臓血管イベントに相関することが示された。Lp(a)は血栓惹起性因子として古くから知られるが、その意義を遺伝学的に示したものであり、心臓血管イベント抑制を目指す上でLp(a)濃度を標的とした治療手段を探索することの意義を支持する。