

## 多遺伝子リスクスコア PRS: 何千もの遺伝子変異を統合して疾患を予測する

### 要旨

近年、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) によって疾患や複雑な遺伝的属性と関連する何千もの遺伝子変異が発見されてきました。遺伝学者は、こうした研究成果によって、個人の疾患リスクの予測や個人の遺伝子の変異に適合する治療 (薬理ゲノミクスと呼ばれる研究分野) が実現し、個別化医療が進化することを期待しています。しかし、大半の頻度の高い疾患は、個別化医療戦略に適合する単一遺伝子の変異に起因していません。むしろ、GWASが示唆する通り、頻度の高い疾患の大部分は多遺伝子の変異に起因し、それぞれは遺伝的効果の少ない多数の遺伝子変異が累積して疾患リスクを高めています。

統計的および臨床的遺伝学の進歩により、多遺伝子リスクスコア (PRS) という方法で、多遺伝子の評価が個人の疾患リスクを予測しうると証明されつつあります。当記事では、PRSの最近の動向と個人の疾患感受性の特定におけるPRSの予測効果を考察します。

### 医療分野における遺伝学およびゲノミクスは有望か？

最近10年間、ゲノム技術の顕著な進歩によって、研究者や臨床医はヒトゲノムについて非常に詳細に研究出来るようになりました。その結果、遺伝学やゲノミクスに関する理解が深まり、個別化医療等、全ての分野を進化させる可能性があり、疾患の発症予防、正確な診断や予後予測、薬理ゲノミクス、ライフスタイルの改善により健康になる動機づけ等が含まれます。

ゲノム解析のコストが低下し続けていることも考慮すれば (図1ご参照)、ゲノム医療の時代が現実になりつつあると考えられます。ヒトゲノムの最初のプロジェクトは27億ドルを要し、完了にほぼ15年かかりました。いまやコストは約1,000ドルとなり、解析には2日程度しかかかりません。数年のうちに、全ゲノム解析のコストがわずか100ドルになるかもしれないとも予測されています。遺伝学について研究が進み、理解が深まるにつれ、ゲノム医療は死亡率や余命の改善に寄与し、生命保険業界および社外全体にとって大きく貢献すると予想されます。

### 執筆者について



Richard Russell, Ph.D.  
russell@rgare.com

リチャード・ラッセルは、RGAのグローバル・リサーチ&データ・アナリティクス部門のヘルスデータ担当リード・サイエンティストです。RGAがグローバルレベルで展開する死亡率および罹患率モデリングの強化・向上を主な責務とし、査定標準の研究、保険数理に基づく料率算定、革新的なプロジェクト等に携わっています。2013年にRGAに入社する以前は、ロンドン大学シティ校で統計学の博士研究員を務めていました。ラッセルは、インペリアル・カレッジ・ロンドンより、生命工学の理学士号、生物情報科学の理学修士号、統計学の博士号も取得しています。

## 多遺伝子リスクスコア（PRS）とは何か？

多遺伝子リスクスコア（PRS）は、数十から数百万の遺伝子変異の組み合わせをスコア化した指数であり、特定の疾患や複雑な遺伝的属性に対する個人の遺伝的素因を評価します。

ゲノムワイド関連解析（GWAS）は、ヒトゲノムにおける何百万もの遺伝子変異を遺伝学者が発見し、特定の疾患や複雑な遺伝的属性と因果関係がある変異を特定する比較的新しい方法です。こうした遺伝子変異は一塩基多型（SNPs）と呼ばれています。DNAには構成単位である四つのヌクレオチドがあり、ゲノムにおいて単一のヌクレオチドの位置が異なる場合にSNPsが起こります。

特定の疾患の患者において、明らかに特定のSNPsが共通にみられることが発見されました。13年前に最初のGWAS（2005年）<sup>2</sup>が行われてから、何百万ものSNPsが発見され、分離されてきました。これらは、個人について糖尿病<sup>3</sup>、乳がん<sup>4</sup>、心血管疾患<sup>5</sup>等、複雑な疾患の発症リスクに大きく影響することが判明しています。

臨床医は、通常、乳がんの罹患リスクを高めBRCA1またはBRCA2等、発現率の高い単一の遺伝子変異について検査を行います。しかし、遺伝子と疾患発症率に対する単純な1対1の関係は非常に稀で、大半の疾患の遺伝的変異には圧倒的に多遺伝子が関与し、それぞれは遺伝的効果の少ない複数のSNPsが累積して疾患リスクを高めています。個々のSNPsの発症リスクは非常に小さいため、単一のSNPsが疾患リスクの予測に用いられることはありません。しかし、何千、あるいは何百万ものSNPsの情報を統合合算すれば、疾患リスクの予測に有益になります。

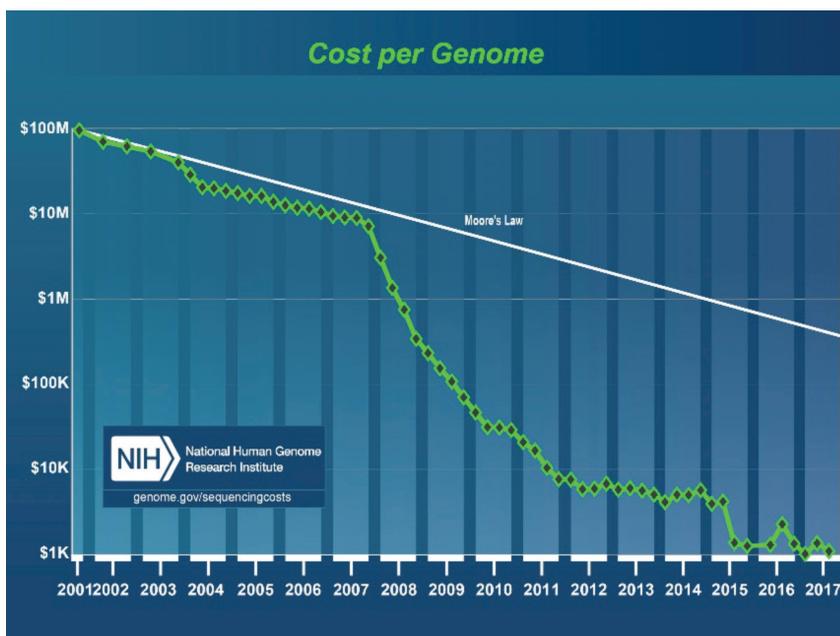
GWASの標本母集団が増大し、多くのSNPsが調査されるにつれ、頻度の高い疾患と因果関係のある新たなSNPsや患者の薬剤に対する反応に影響を与えるSNPsの発見が期待されています。

そこでPRSの登場となりました。PRSのスコアは、個人のSNPsに基づいて計算され、一般に、標本母集団において、特定の疾患の発症リスクがパーセンタイルで表され、遺伝的リスクの分布の両極値におけるリスク予測において、最も有益であることが既に実証されています（図2ご参照）。

例えば、糖尿病に対して100パーセンタイルの場合、遺伝的リスクが最大であると考えられます。しかし、PRSが母集団の中央値に近い場合、PRSスコアはあまり追加の情報を与えてくれません（つまり、遺伝学に基づく個人のリスク予測は、母集団の平均的リスクと類似しているということを意味します）。

過去2~3年の間、多数の疾患について研究者がPRSを開発し、臨床研究による検証を試みてきました。しかし、疾患の予測、リスク細分、予後予測という観点において、PRSが臨床的なリスク評価として有用であるかは今後の評価が必要です。そして、PRSは保険医学、引受査定、商品開発、経験値に影響を与えるのでしょうか？

図1 ヒトゲノム解析：コストの推移



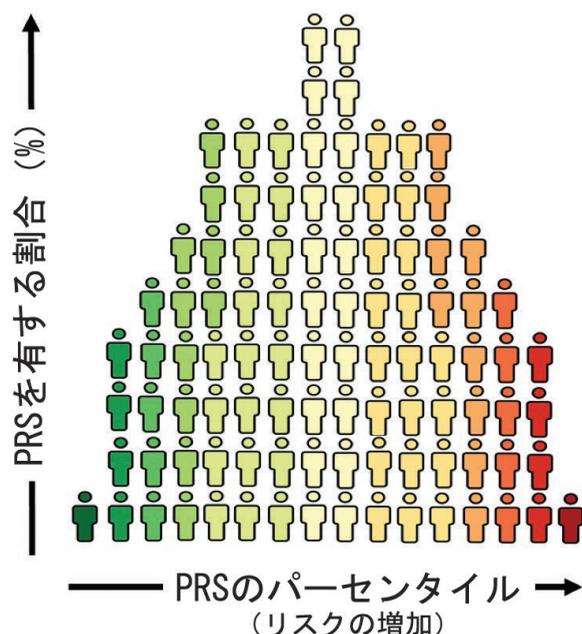
出典：Wetterstrand KA. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP).<sup>1</sup>

大半の疾患の遺伝的変異は圧倒的に多遺伝子からなり、それぞれは遺伝的効果の少ない複数のSNPsが累積し疾患リスクを高めています。

図2 PRSの分布

PRSパーセンタイル	レファレンスグループと比較した疾患リスク
0-1	下位
1-5	↓
5-10	
10-20	
20-40	
40-60 (レファレンスグループ)	1
60-80	↑
80-90	
90-95	
95-99	
99-100	上位

出典：RGA



### PRSの臨床的有用性とその応用例

PRSは算定が簡単で、スコアは一生涯一定であるため、臨床医学において多くの可能性があります。いくつかの研究が示唆する通り、PRSは近い将来、臨床上的リスク管理ツールに組み込まれる可能性があります。例えば、冠動脈疾患リスクを予測するPRS<sup>6</sup>は、PRSが低い場合と比べ、PRSの上位5%では同疾患を発症するリスクが3倍高いことが既に証明されています。遺伝的リスクと乳がんの研究<sup>4</sup>においては下位20%では、生涯に乳がんを発症するリスクが5.3%あるのに対して、PRSが上位20%の女性では、同リスクが17.2%あることが示されています。

PRSの他の応用例としては、がんのスクリーニング・アルゴリズムの再評価が挙げられます。例えば、乳がんを発症するリスクが高いPRSを示す女性に対しては、スクリーニングの頻度を高めるという手法です。英国では乳がんのスクリーニングは47歳で開始されます。これは、平均女性の乳がんの10年リスクに基づいて決定されています。しかし、研究者によると<sup>4</sup>、PRSが上位5% (96~100パーセンタイル) にある場合、37歳で平均レベルに到達し、PRSが下位20%の女性は、生涯平均レベルに到達することはないと検証されています。

当然、遺伝学は個人における疾患リスク・プロフィールの一部を形成するに過ぎません。環境因子も明らかに貢献しており、一般に相互の関連性もみられます。例えば、冠動脈疾患の場合、遺伝的リスクが高い (上位20%) もの、健康な生活習慣の集団と、遺伝的リスクが低く (下位20%) 不健康な生活習慣の集団を比べると、ほぼ同

程度の冠動脈疾患の発症リスクを示します。<sup>6</sup>「健康」「不健康」は、ここでは喫煙、食事、運動の習慣、BMIに基づいて定義されています。この例では、環境因子と生活習慣の重要性が強調されています。遺伝は疾患の発症リスクになりますが、決定論的なものではなく、環境因子の変化が最終的なリスクを決定することがわかります。遺伝的リスクの高い個人を特定することが出来れば、疾患の発症予防のため、国民の健康に関する啓蒙や生活習慣の改善を促すことが可能になります。

PRSを個別化医療に応用するには重大な課題を克服する必要があります。多遺伝子医療は臨床医に従来の認識の変革を促そうとしています。大半の場合、発現率の高い稀な単一遺伝子の変異については精通しているものの、連続的なリスクスコアに基づく遺伝子素因については馴染みがないためです。臨床医や国民に対する教育が、医療における活用を促進する上で不可欠です。英国保健省において「10万ゲノムプロジェクト」を運営しているゲノミクス・イングランドといった機関は、稀な遺伝的変異を用いたゲノム医療に関する情報源を提供しているものの、多遺伝子医療に関する教育は著しく不足しています。

PRSを用いた予後予測の正確性が向上するにつれ、確実にその商業化への関心も高まっていくでしょう。こうした研究は、興味深い発達段階の領域と昨年は考えられていました。2017年9月に分子診断を提供するMyriad Genetic Laboratoriesは、86個の遺伝子型のSNPsに基づき女性の乳がんのPRSを算定する商品「リスクスコア」を発売開始

しました。その1カ月後には、The Scripps Translational Science InstituteおよびThe Scripps Research Institute（米国カリフォルニア州）がMyGeneRankというスマートフォンのアプリケーションをリリースしました。これは、遺伝子検査のプロバイダーである23andMeの遺伝的データに基づき冠動脈疾患のPRSを算定する商品です。更に、2018年7月には、消費者向け遺伝子検査や検査結果に基づく商品を提供するHelix（本拠地：米国）のシニア・サイエンティストが「今後3年のうちには、大半の消費者向け遺伝子検査においてPRSが提供されるようになるだろう」と発言し、研究報告<sup>7</sup>で引用されています。

## まとめ

疾患の予防や早期発見は余命の進展に非常に重要です。過去2年間、何百もの研究報告が発表され、頻度の高い疾患の発症リスクに関する情報をPRSによって収集できることが実証されてきました。遺伝性疾患については、個人の遺伝的リスクは出生時（あるいは出生前）から評価することができるため、理論上、新生児のPRSによっ

て、疾患の好発年齢よりもかなり前に、そして、疾患の重大な危険因子が顕著になる何十年も前に、疾患の予測が可能であることを意味します。

PRSを臨床実務に用いるためには、科学的、臨床的、そして社会的な障壁を多数克服しなければなりません。PRSの精度を更に高めることも不可欠です。特に、予測結果を個人の祖先、人口動態、臨床上の情報に基づいて調整する方法が必要になります（これまで、大半の遺伝学研究は、ヨーロッパ系の集団を対象に行われてきました）。その他、全ゲノム予測モデル、機械学習、人工知能を用いて、予後予測の正確性を向上させる必要もあります。

そうは言うものの、PRSの時代が急速に到来しつつあります。PRSの科学的理解の進歩、そして遺伝学における関心の高まりによって、PRSが臨床上のリスク予測に用いられる基盤が整いつつあります。また、監督当局の許可さえ得られれば、PRSが保険ビジネスにおけるリスク細分化にも用いられる可能性も見えつつあります。 

## 参考文献

1. Wetterstrand KA. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP). Available at <https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/> (accessed 18 July 2018)
2. Haines JL, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 2005 Apr 15; 308(5720): 419-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761120> (accessed 16 July 2018)
3. Läll K, et al. Personalized risk prediction for type 2 diabetes: the potential of genetic risk scores. *Genet Med*. 2016 Aug; 19(3): 322-9. <https://www.nature.com/articles/gim2016103> (accessed 16 July 2018)
4. Mavaddat N, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Apr 8; 107(5). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25855707> (accessed 16 July 2018)
5. Abraham G, et al. Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2016 Nov 14; 37(43): 3267-78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27655226> (accessed 16 July 2018)
6. Khera AV, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15; 375(24): 2349-58. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1605086> (accessed 16 July 2018)
7. Regalado A. Forecasts of genetic fate just got a lot more accurate. *MIT Technology Review*. 2018 Feb 21. <https://www.technologyreview.com/s/610251/forecasts-of-genetic-fate-just-got-a-lot-more-accurate/> (accessed 16 July 2018)



本誌は、ReFlections (RGA's Medical Underwriting Newsletter) の日本語版です。

© 2018, Reinsurance Group of America, Incorporated.

無断複製・転載を禁じます。RGAは、本誌において提供される情報の正確性を確保するために相応の努力を払うものとし、いかなる不正確な記述や脱落があろうとも、これによる一切の責任を負いません。

RGA リンシュアランス カンパニー日本支店

〒107-6241 東京都港区赤坂9丁目7番1号 ミッドタウンタワー41F

TEL 03-3479-7191（代表）

URL <http://www.rgare.com/>