

くも膜下出血（脳動脈瘤）の感受性遺伝子同定と発症前診断への応用

●中島 敏晶¹⁾ ◆恩田 英明²⁾

1) 東京大学・医科学研究所 2) 東京女子医科大学・医学部

〈研究の目的と進め方〉

くも膜下出血は重篤な疾患であり、その死亡率は昭和26年より一貫して漸増している。くも膜下出血患者の一部のみが、手術治療の対象であり、約半数の患者は初回出血で死亡するためである。そのため、早期発見、早期治療（出血前に発見し治療する）を行う二次予防への社会的要請が非常に高い。くも膜下出血はそのほとんどが脳動脈瘤の破裂を原因とする。脳動脈瘤は遺伝背景の強い疾患であることが最近の疫学調査で明らかになっている。我々は世界に先駆けてゲノム全域での罹患同胞対連鎖解析法を用い、脳動脈瘤遺伝子座同定を目指した。死亡率の高い疾患のため家系収集はきわめて困難と予想されたが、日本全国の主要病院に依頼し116家系を集めることができています。ゲノム全域での連鎖解析も終了し、5番、7番、14番染色体で有意な連鎖を認め（最大lod=3.2）、これらのゲノム領域からの感受性遺伝子同定作業にすでにはいっている(Onda H et al. Am J Hum Genet. 69:804-819.2001)。また、これらの領域に含まれないいくつかの候補遺伝子についても検討を加える予定である。感受性遺伝子同定により成因への関与を解明することが可能となり、くも膜下出血の本質的理解に直接結実するであろうことに疑いはない。また出血前診断、新規治療法の開発の基礎を築くものと期待できる。

〈研究開始時の研究計画〉

脳動脈瘤患者 約200例、健常者（脳動脈瘤を認めない）約200例のDNAサンプルを用い、我々が収集した罹患同胞116家系による罹患同胞対連鎖解析により明らかにしたくも膜下出血（脳動脈瘤）感受性遺伝子座 5番、7番、14番染色体領域より選出した候補遺伝子を解析する。データベースのSNP情報を基に12名のSNPタイピングをおこない、候補遺伝子のハプロタイプ構造を明らかにし、関連解析を効率良くおこなう。選定されたSNPにより脳動脈瘤患者200例、健常者200例のサンプルによる関連解析を行う。年間20遺伝子の解析をめざす。遺伝子タイピングはpyrosequencing法にておこなう。

〈研究期間の成果〉

くも膜下出血（脳動脈瘤）感受性遺伝子座、7q11、5q31-33、14p11の3領域より候補遺伝子を選出し、遺伝子内の遺伝子多型により患者対照関連解析（患者、対照共に約200例のDNAサンプル）を行った。FGF1、fibrillin2、lysyl oxidase、COL1A2、LTBP2といった血管形成に関わる遺伝子を中心に30個の候補遺伝子を選出し、200個の遺伝子多型（1遺伝子平均6.7遺伝子多型）について関連解析を行った。その結果、コラーゲンtype1 alpha2 (COL1A2) 遺伝子に存在する遺伝子多型Ala459Pro ($\chi^2=7.14$, p-value=0.008)の脳動脈瘤発症への関与を見出した。Circular dichroism解析により、遺伝子多型Ala459Proはtype1コラーゲンのtriple helix構造に変化をあたえることが示唆され、type1コラーゲンが血管壁の構成成分であることを考慮すると、type1コラーゲンの構造変化が脳動脈

瘤の形成に関与することが予測される。

〈国内外での成果の位置づけ〉

くも膜下出血の原因遺伝子に関する研究は必要性が指摘されつつも、これまでに包括的解析は行われてはいなかった。方法的には、他の生活習慣病と同様、罹患同胞対を多数集める方法や家系内で患者を収集して遺伝解析をおこなう方法が可能であるが、くも膜下出血は死亡率が高く、DNAサンプルの収集がきわめて難しいため、遺伝解析が困難であることが原因としてあげられる。よって責任遺伝子座のマッピングデータから候補遺伝子を選出し、type1コラーゲン遺伝子多型の関与を明らかにした今回の研究は、脳動脈瘤の予防、診断的価値が非常に高い。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

さらに多くの候補遺伝子の解析を行いたかったが、コストの問題を含め、効率の良い遺伝子タイピング法を確立することができなかった。

〈今後の課題〉

効率の良い遺伝子タイピングシステムの確立。サンプルの充実。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1. 0305121705
Nakajima T, Jorde LB, Ishigami T, Umemura S, Emi M, Lalouel JM, Inoue I (2002). Nucleotide diversity and haplotype structure of the human angiotensinogen gene in two populations. Am J Hum Genet. 70:108-123
2. 0602021446
Yoneyama T, Kasuya H, Onda H, Akagawa H, Hashiguchi K, Nakajima T, Hori T, Inoue I. (2004) Collagen type I alpha2 (COL1A2) is the susceptible gene for intracranial aneurysms. Stroke. 35:443-448.