

脳血管障害の一次予防を目指したリスク診断システムの開発

●山田芳司

三重大学 生命科学支援センター

〈研究の目的と進め方〉

脳血管障害（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）は死亡率が高く、後遺症も重篤であり、また延命の為の医療費は高額であるばかりか、家族の介護負担も大きい。超高齢化社会を迎えた我が国においては、脳血管障害感受性遺伝子を同定し、一次予防を積極的に推進することが個人や家族のみならず社会的にも重要である。医療技術の発達により脳血管障害発症後の治療法は格段に進歩したが、予防対策は未だ十分とは言えない。また塩分制限など従来の予防法は集団を対象としたものであり、必ずしも個人個人にあてはまるものではない。

本研究の目的は、アテローム血栓性脳梗塞（脳血栓）および脳出血に関して多数の候補遺伝子多型群を解析することにより、発症と強い関連を示す多型群を同定し、それらの多型群に加え従来の脳血管障害危険因子（高血圧・糖尿病・高脂血症・喫煙・肥満）および年齢・性別を包括した脳血栓・脳出血に関するオーダーメイド予防医療システムを開発することである。本システムにより個人のリスクを予測し、リスクの高い症例については生活習慣の改善や高血圧・糖尿病・高脂血症などの危険因子の早期治療を積極的に行い、脳血栓・脳出血のオーダーメイド予防を推進する。本システムにより、脳血栓・脳出血の罹患率を低下させ、これらの疾患により肉体的精神的苦痛を受ける患者およびその家族の数を減らし、医療費の削減に貢献することが可能となる。本研究は、高齢化社会を迎えたわが国の社会的ニーズに対応するものであり、また日本人の疾患感受性遺伝子情報としても重要である。

〈研究開始時の研究計画〉

①岐阜県立3病院、弘前大学病院および関連2病院の協力を得て、DNAサンプルおよび詳細な臨床情報を収集し、既に保有しているサンプル・情報と合わせ脳梗塞1,000例、脳出血1,000例、コントロール2,000例の計4,000例について、200候補遺伝子多型の関連解析を行う。多型データと臨床データを統合した日本人の脳梗塞・脳出血関連データベースを構築し、多角的に解析する。

②脳梗塞1,000例、脳出血1,000例、対照2,000例について、200多型の大規模関連解析を行い、脳梗塞・脳出血発症と強い関連を示す多型群をそれぞれ決定する。多型群を脳梗塞・脳出血発症との関連が強い順にランク付けし、上位5-10個の多型群の組み合わせにより遺伝子リスク診断システムを疾患別に開発する。

〈研究期間の成果〉

①研究参加施設（岐阜県立3病院、弘前大学病院と関連病院）の協力により、患者対照集団3,500例（脳梗塞800例、脳出血500例、対照2,200例）のDNAサンプルおよび臨床データを収集した。これらのサンプルについて152候補遺伝子202多型（合計707,000多型）のタイピングを行い、多型データと臨床データを統合した日本人の脳梗塞・脳出血関連データベースを構築した。

②上記のデータベースを基に、脳梗塞症例については心原性脳塞栓、ラクーナ梗塞、さらに心房細動を有する症例を除外し、アテローム血栓性脳梗塞のみを選択した。脳出血症例については、出血性脳梗塞、脳腫瘍や外傷性の脳出血、動静脈奇形による脳出血、さらにワーファリン服用例を除外した。また対照は、脳血管障害や冠動脈疾患、あるいはその他の動脈硬化性疾患や血栓性・出血性疾患の既往が無い症例を選択した。最終的にアテローム血栓性脳梗塞636例、脳出血282例、および対照2010例による関連解析を行い、アテローム血栓性脳梗塞と脳出血の両者の発症に強く関連する（ $P < 0.001$ ）多型を1個確定した。またこの多型以外に、アテローム血栓性脳梗塞発症と有意に関連する（ $P < 0.05$ ）多型を7個、脳出血発症と有意に（ $P < 0.05$ ）関連する多型を8個同定した。現在これらの多型に年齢・性別および従来の脳血管障害危険因子を組み合わせた脳血管障害のオーダーメイド予防医療システムの基盤の構築を行っている。

〈国内外での成果の位置づけ〉

多数のゲノム多型と脳血栓・脳出血発症との関連解析が報告されているが、未だ明確な見解は得られていない。たとえ関連が認められた場合でも、単一の多型のみでは相対危険度は低く、リスク診断として用いるには不十分である。また、脳血栓・脳出血に関して本研究のような包括的かつ大規模な関連解析はほとんど行われていない。さらに異なる人種ではゲノム多型の分布や頻度、脳血栓・脳出血の罹患率や背景因子などが異なり、日本人独自の遺伝要因も考えられるため、日本人固有の脳血栓・脳出血に関連するゲノム多型データベースを構築することが必要不可欠であるが、このようなデータベースは未だ存在しない。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

研究遂行上の困難な点としては、サンプル収集が決して容易ではない点、また研究費が十分でないため解析多型数が制限される点などが挙げられる。

〈今後の課題〉

(1) 脳血栓・脳出血のオーダーメイド予防システムの開発

多型を脳血栓・脳出血発症との関連が強い順にランク付けし、疾患ごとに上位10~20個の多型群を抽出する。抽出した多型群に加え従来の脳血管障害危険因子（高血圧・糖尿病・高脂血症・肥満・喫煙）および年齢・性別を包括した個人の遺伝・環境要因に応じた脳血栓・脳出血のオーダーメイド予防システムを開発し、予防医療分野における事業化の基盤を作る。

(2) 脳血栓・脳出血発症における遺伝子・遺伝子相互作用、遺伝子・環境因子相互作用の解明

(3) 新規の脳血栓・脳出血感受性遺伝子およびその多型の検索

(4) 脳血栓・脳出血感受性遺伝子多型の機能解析

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1. Yamada Y, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Ichihara S, Kato K, Kameyama T, Yokoi K, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Nozawa Y. Genetic risk for ischemic and hemorrhagic stroke. (submitted for publication) .

2. 脳血管障害の遺伝的リスク検出法 (特願2006-012907)