

家族集積性の強い脳血管疾患の遺伝解析

●小泉 昭夫

京都大学大学院・医学研究科・環境衛生学分野

<研究の目的と進め方>

脳動脈瘤、もやもや病、脳動静脈奇形はいずれも、くも膜下出血や脳出血の原因となる重要な疾患である。これら疾患の原因は不明であり、早急な病態解明が望まれている。我々は病態解明と同時にハイリスク者に対する公衆衛生的予防対策の確立を目指す。

<2007年度の研究の当初計画>

(1) 脳動脈瘤：3世代にわたる常染色体優性遺伝形式で脳動脈瘤が伝わると考えられる家系にパラメトリック連鎖解析を行った。脳動脈瘤集積家系コホートの、追跡をおこなう。対象は2001年から2004年に我々の研究に参加した31家系214名とし、本年度は2002年に参加した方々について再度MRA/MRIによる診断をおこなう。具体的には昨年および本年度の累積で、未破裂動脈瘤を有する14名および1回目の検査で脳動脈瘤の認められなかった79名について、5年後の追跡をおこなう。

脳動脈瘤の連鎖領域は多数報告されており、座位異質性を示す。我々は、人口流動性の少ない地域において、脳動脈瘤発症者の相関解析を行い、報告されている遺伝子座の関与について検討した。

(2) もやもや病：17家系の連鎖解析を行う。ハプロ解析で領域を絞り込む。また、今後のmRNA全長の決定などのために、家系において末梢リンパ球の不死化を試みる。さらに、家系のおよび孤発例発症者の収集に努力する。

(3) 脳動静脈奇形：脳動静脈奇形が多発すると報告されている地域での遺伝解析を試みる。また類縁関係にある肺動静脈奇形の症例についても遺伝解析を行う。

<2007年度の成果>

(1) 脳動脈瘤：3世代家系として9家系を見出し、パラメトリック連鎖解析においては、19q13.3に連鎖を認め、異なる民族(フィンランド)と共通の領域を見出した。

家族性脳動脈瘤の発症家系コホートの追跡をおこなった。本年度は2002年に参加した方々について再度MRA/MRIによる診断をおこなった。未破裂動脈瘤を有する14名のうち7名50%が参加し、すべてで増悪が認められなかった。また1回目の検査で脳動脈瘤の認められなかった79名において、60名(70%)が参加し、5名(8%)に新たに脳動脈瘤が見出された。残り55名においては、脳動脈瘤は発見されなかった。

人口10万規模の東日本のある地域において、29名の症例と35名の対照を用いて全ゲノムにわたるSNPsを搭載する10K arrayで相関解析を行った。その結果14番染色体のrs767603に相関

を認め、この相関は、西日本の237名の症例、253名の対照を用いた集団でも確認された($p=0.00178$, Bonferroni 補正で $p=0.048$)。

(2) もやもや病：17家系の連鎖解析で17q25.3に連鎖を認めた。領域は、さらにハプロタイプ解析の結果、75Mb-77Mbに絞られた。この領域には、遺伝子は、NCBIのデータベースでは、大よそ30存在する。また、この連鎖解析において、狭義のもやもや病を罹患形質として定義した場合と、片もやもや、内頸動脈終末部狭窄を含めもやもや病の形質として定義した場合とも、それぞれ同一の連鎖領域に有意な連鎖($LOD=6.57$, $LOD=8.07$)をみとめた。従ってもやもや病は片側の狭窄病変から代償性にもやもや血管が発達し、両側もやもや病となる連続的な経過をたどる疾患であることが、示唆された。また3家系において末梢リンパ球の不死化を行い、対照として4名の非発症者の不死化も行った。

家系のおよび発症者の集積に努力し、現在18三世家系、家族歴を有する10家系、孤発例62名の合計242名(発症者172名、非発症者79名)、MRA/MRIで異常を認めない384名の参加を得た。

(3) 脳動静脈奇形：地域における相関解析と家族発症者の2つの手法を併用し、全ゲノム領域にわたり有意な相関を検討した。相関解析の参加者は、同一地区に居住歴を有する非血縁の26名の患者と、30名の対照である。また連鎖解析は6家系12名の患者の参加により行った。さらに、2対の形質が一致しない一卵性双生児の全ゲノム解析を50K arrayで行った。相関解析と連鎖解析の双方で、 $p<0.05$ を満たす重複領域は認められなかった。また、2対の一卵性双生児の検討ではcopy number variationやmicrodeletionなどの変化は認められなかった。脳動静脈奇形と類縁関係にある肺動静脈奇形の症例について遺伝子の検索を行い、Endoglinのexon 7に異常を見出した。

<国内外での成果の位置づけ>

脳動脈瘤の遺伝的要因の解析において、集積家系を用いた研究は少ない。世界の注目するところである。我々の、脳動脈瘤の研究成果は、Nature Geneticsをはじめとする多くの原著および総説論文に引用されている。またもやもや病の遺伝解析において、3世代家系を用いた全ゲノム解析はなく、我々の検討が初めてである。脳動静脈奇形についても遺伝的要因を検討しているのは我々のみである。

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

特になし。

<今後の課題>

脳動脈瘤については、19q13.3 および 14q23 について候補遺伝子の探索をおこなう。またもやもや病については、候補領域の遺伝子を検索し、責任遺伝子を同定する。また脳動静脈奇形については引き続き家系を収集するとともに遺伝子解析を継続する。

<成果公表リスト>

- 1) 0608311704 Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa , Inoue K, Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 77(9):1025-1029, 2007
- 2) 0612202159 Inoue S, Liu W, Inoue K, Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, Abe M, Jafar JJ, Herzig R, Koizumi A. Combination of linkage and association studies for brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 38(4):1174-8, 2007
- 3) 0612202153 Mineharu Y, Inoue K, Inoue S, Yamada S, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Model-based linkage analyses confirm chromosome 19q13.3 as a susceptibility locus for intracranial aneurysm. *Stroke*. 38(4):1174-8, 2007
- 4) 0710091546 Mineharu Y, Liu W, Inoue K, Matsura N, Inoue S, Takenaka K, Ikeda H, Houkin K, Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3. *Neurology* In press