

遺伝的負荷の高い脳血管疾患の遺伝疫学と高リスク者戦略による
2 次予防

The genetic epidemiology of cerebrovascular disease with high risk
genetic factors to establish the secondary prevention program
targeting high risk subjects

小泉 昭夫 (Koizumi Akio)

京都大学・大学院医学研究科・教授



研究の概要: 日本人に多い脳血管疾患の内、遺伝的負荷の強い脳動脈瘤および Moyamoya 病、脳動静脈奇形の感受性遺伝子の同定を目指す。研究協力を得ている高集積家系は、脳動脈瘤 31 家系、Moyamoya 病 15 家系であり、これらの家系を用いたポジショナルクローニングを行い、感受性 (原因) 遺伝子を得る。また、遺伝子異常から推測される脳血管の特異性解明、およびハイリスク者に対する公衆衛生学的予防対策の確立を目指す。

研究分野/科研費の分科・細目/キーワード

医歯薬学/社会医学・衛生学/(1)遺伝子 (2)ゲノム (3)脳・神経 (4)遺伝学 (5)社会医学

1. 研究開始当初の背景・動機

(1) 背景: くも膜下出血は、脳動脈瘤と脳動静脈奇形を原因として生じ、全死亡の 2% を占める。一方、Moyamoya 病の罹患率は 10 万人年あたり 3 名であり、若年性脳出血の原因となる。

(2) 我々の仮説: 我々が対象とする 3 疾患は、共通の循環動態のもと、遺伝子異常のため破綻が生じた病態と考える。

(3) 3 疾患について、ハイリスク者を出する最適な方法を見出す。

2. 研究の目的

(1) 感受性遺伝子の同定: 脳動脈瘤については、17 番染色体、19 番染色体、X 染色体連鎖領域を走査し、感受性遺伝子を特定する。Moyamoya 病については、Positional cloning を完了し責任遺伝子を得る。脳動静脈奇形については、同祖性を仮定し Mapping を行い IBD (identical by descent) を見出し遺伝子を特定する。

(2) 遺伝子異常から推測される脳血管の特異性解明: 見出された感受性 (原因) 遺伝子群の制御する遺伝子群について動物モデルを使用し、病的検索を行う。

(3) ハイリスク者に対する公衆衛生学的予防対策の確立: 3 疾患について、公衆衛生学的予防戦略として、ハイリスク者を出する最適な方法を見出す。

3. 研究の方法

(1) 脳動脈瘤: 連鎖候補領域の 3cM における感受性遺伝子の検索を 29 家系について行った。その結果を基に 9 遺伝子の配列決定を行った。さらに、304 例の孤発脳動脈瘤例、332 例の対照群についても同様に配列決定を行った。また、常染色体優性遺伝形式が仮定できる 3 世代以上にわたる家系についてパラメトリックな連鎖解析を行った。多発家系 31 家系の参加協力者 214 名について毎年健康状態の追跡を行っている。

(2) もやもや病: 3 世代以上にわたって発症者がいる 15 家系の参加協力を得て、連鎖解析を行った。

(3) 脳動静脈奇形: 8 家系について既に連鎖解析を行った。

4. これまでの成果

(1) 脳動脈瘤の感受性遺伝子 *TNFRSF13B* の同定: 当初計画通り 17p11.2-17q11.2 の 3cM において感受性遺伝子の検索を脳動脈瘤多発 29 家系において行った。9 遺伝子の配列決定を行い、*TNFRSF13B* に 29 家系中 3 家系で突然変異を認めた。孤発脳動脈瘤症例においても 2.3% に突然変異を認めたが、対照群中には 0.75% しか認められなかった。

(2) もやもや病の連鎖解析：常染色体優性遺伝形式で伝わるもやもや病の遺伝子座を17q25.5 (75Mb -78.5Mb) の領域に絞り込んだ。

(3) 脳動静脈奇形の遺伝解析：相関解析で見出された領域と、連鎖解析で見出された領域は一致しなかった。Discordant 一卵性双生児 2 組の高密度 SNPs (50K) を用いた解析の結果は、モザイクや micro deletion の可能性を否定した。

5. 進捗状況と計画

(1) 脳動脈瘤：今後も追跡を継続し、follow up MRA の実施により phenotype を更新し、平成 19 年度後半にあらたに連鎖解析を行う。また、*TNFRSF13B* のプロモーター領域の多型解析を Coding regions に変異の認められない家系について行う。引き続き、連鎖領域について平成 20 年度に精力的候補遺伝子を探索する。

(2) もやもや病：連鎖解析により、候補遺伝子の存在する位置が、物理地図で、75Mb からテロメアに絞られた。この領域には約 90 の遺伝子が存在する。これら遺伝子について網羅的に変異の探索を行う。

(3) 脳動静脈奇形：脳動静脈奇形については、国際的コンソーシアムを通じて症例の収集にあたる。また飛騨高山についても症例の収集を継続する。

平成20年度以降、上記の生物医学的知見を基に、脳血管疾患の特異性の理解と、病態に基づく公衆衛生学的予防戦略の樹立を行う。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む) (研究代表者は太字、研究分担者には下線)

- (1) 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*. 2007, 38:1368-70.
- (2) 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*. 2007, 38:1174-8.

- (3) Aoki T, Kataoka H, Moriwaki T, Nozaki K, Hashimoto N. The role of TIMP-1 and TIMP-2 in the progression of cerebral aneurysms. *Stroke*. 2007, in press.
- (4) Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, Fujimoto M, Hayashi J, Hashimoto N. Neuronal expression of Fas-associated death domain protein and caspase-8 in the perinidal parenchyma of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2007, 106:275-282.
- (5) Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, Fujimoto T, Hayashi J, Imamura H, Hashimoto N. Expression of hypoxia-inducing factor-1 α and endoglin in intimal hyperplasia of the middle cerebral artery of patients with moyamoya disease. *Neurosurgery*. 2007, 60:338-345.
- (6) Aoki T, Kataoka H, Nozaki K, Hashimoto N. Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats. *Stroke*. 2007, 38:162-169.
- (7) Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, Inoue K, Ikeda H, Kikuta KI, Takagi Y, Nozaki K, Hashimoto N, **Koizumi A**. Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006, 77:1025-9.
- (8) Inoue K, Mineharu Y, Inoue S, Yamada S, Matsuda F, Nozaki K, Takenaka K, Hashimoto N, **Koizumi A**. Search on chromosome 17 centromere reveals *TNFRSF13B* as a susceptibility gene for intracranial aneurysm: a preliminary study. *Circulation*. 2006, 25:2002-10.
- (9) Mineharu Y, Inoue K, Inoue S, Yamada S, Nozaki K, Takenaka K, Hashimoto N, **Koizumi A**. Association analysis of common variants of *ELN*, *NOS2A*, *APOE* and *ACE2* to intracranial aneurysm. *Stroke*. 2006, 37:1189-94.

ホームページ等

<http://hes.pbh.med.kyoto-u.ac.jp/gene-epi/index.html>