

## 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

小泉 昭夫 (京都大学 医学研究科 教授)

### 【概要】

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。特に脳動脈瘤は、過労死の原因として社会的にも注目されている。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。これら疾患はともに遺伝的素因の関与が疑われるものの原因は不明であり、脳血管の特殊な機能・構造上の特性を“場”として、遺伝子による感受性の高い個体が、より発症しやすいと考えられる。また三疾患とも欧米先進国には少なく、わが国に多い特徴をもつ。脳動脈瘤については、我々が見出した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、既に我々が研究協力を得ている家系と本研究期間内に参加協力を得る家系を用い連鎖解析をもとにPositional Cloningを行い、感受性遺伝子を得る。脳動静脈奇形については、同祖性の仮定できる人口集団において患者と対照者を募集し、全ゲノム相関研究を行い感受性遺伝子を特定する。3疾患について、ハイリスク者を抽出する最適な方法を見出し、遺伝的素因の強い脳血管疾患の1次・2次予防の確立を行う。

### 【期待される成果】

- 1) 感受性遺伝子の特定：我々が研究の対象とする三疾患について、感受性遺伝子が特定される。
- 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)遺伝子群の機能解析により、病態発症に至る病理的過程が解明され、予防、診断および治療に有用な情報が得られる。
- 3) ハイリスク者に対する公衆衛生学的予防対策の確立：三疾患について、職域・地域において、ハイリスク者を抽出し、2次予防を行うための最適な方法が確立される。また頻度の高い脳動脈瘤においては、喫煙、高血圧と感受性遺伝子との相互作用について1次予防のエビデンスが得られる。

### 【関連の深い論文・著書】

Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Inoue S, Nozaki K, Takenaka K, Hashimoto N, Koizumi A. 2004, A Genome-Wide Scan for Japanese Familial Intracranial Aneurysms: Evidence for Linkages to Several Chromosomal Regions. *Circulation*. 110(24):3727-33

Kleta R, Zorica Ristic ER, Ohura T, Stuart C, Arcos-Burgos M, Dave MH, Wagner CA, Camargo SRM, Inoue S, Matsuura N, Helip-Wooley A, Bockenbauer D, Warth R, Bernardini I, Visser C, Eggermann T, Philip L, Chairoungdua A, Kanai Y, Verrey F, Gahl WA, Koizumi A. Mutations in SLC6A19 (hBOAT1) are Associated with Hartnup disorder. *Nat Genet* 2004; 36: 999-1002.

【研究期間】 平成17～21年度

【研究経費】 67,300,000円

【ホームページ】 <http://130.54.180.142/index.htm#home>