

## 遺伝的負荷の高い脳血管疾患の遺伝疫学と高リスク戦略による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：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：(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、病理的検索を行う。

(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36家系の参加協力者268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。さらに、見出された領域の遺伝子を網羅的に検討する。

(3) **脳動静脈奇形**：8家系について既に連鎖解析を行い、新たな家系を国際コンソーシアムで収集し解析する。

### 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。

家系の5年間の追跡で、約7%の家系の

メンバーが脳動脈瘤を新たに発症した。

形質の更新を行い連鎖解析を行う。

(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。約 90 の遺伝子を網羅的に配列決定を行い、10 遺伝子までに絞り込んだ。

(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。その後新たに国内で 1 家系を追加した。

## 5. これまでの進捗状況と今後の計画

(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 20 年度後半にあらたに連鎖解析を行う。引き続き、連鎖領域について平成 21 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、約 10 の遺伝子に絞られた。これら遺伝子について網羅的に変異の探索を行う。さらに、国内症例を増やすとともに、韓国、中国、ヨーロッパの症例の参加をえる。

(3) 脳動静脈奇形：脳動静脈奇形については、新たに参加した家系を加え解析を行うとともに、国際コンソーシウムでの追加を継続する。

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

(研究代表者は太字、研究分担者には下線)

(1) Mineharu Y, Liu W, Inoue K, Matsuura 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

(2) Mineharu Y, Inoue K, Inoue S, Kikuchi K, Ohishi H, Nozaki

K, Hashimoto N, Koizumi A.

Association analyses confirming a susceptibility locus for intracranial aneurysm at chromosome 14q23.3. Hum Genet. 2008;53(4):325-32.

(3) 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.

(4) 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.

(5) Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, Fujimoto T, Hayashi J, Imamura H, Hashimoto N. Expression of hypoxia-inducing factor-1a and endoglin in intimal hyperplasia of the middle cerebral artery of patients with moyamoya disease. Neurosurgery. 2007, 60:338-345.

(6) 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.

(7) 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.

(8) 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>