

脳梗塞の新規感受性遺伝子多型の日欧比較と当該多型が規定する脳梗塞の予後調査研究

猪原匡史

国立循環器病研究センター 脳神経内科

【研究の背景】

近年、もやもや病(ウリス動脈輪閉塞症)感受性遺伝子である *RNF213*(*mysterin*) が同定され、この遺伝子の p.R4810K 多型(SNP)が本邦を含む東アジアのもやもや病患者に共通して認められる創始者多型であることが明らかとなった。もやもや病患者の約 90%に見出されると同時に、一般人口においても 2-3%の未発症キャリアが存在すること、診断基準ではもやもや病と診断されない日本人頭蓋内動脈狭窄患者においても 22%と高頻度に本多型が認められ、もやもや病以外でも脳血管障害の感受性遺伝子となりうることを示唆されている。申請者の共同研究により、*RNF213* 欠損マウスが脳虚血(低灌流)脆弱性を示すことが明らかとなり、この遺伝子多型の頻度を脳梗塞コホートで実際に検証したところ、*RNF213* は非心原性脳梗塞患者の感受性遺伝子であることが明らかとなった(オッズ比 2.60;95%信頼区間 1.39-4.85)。本結果は 16,256 名の脳梗塞患者と 27,294 名の健常者からなる replication cohort (Biobank Japan)でも再現された(オッズ比 1.77;95%信頼区間 1.40-2.24)。よって、この多型は日本人の脳梗塞の強力な感受性遺伝子であることが明らかとなった。さらに、この多型を有する群は有さない群と比較して脳梗塞の発症年齢が若く、脳梗塞発症に対する影響力が極めて強いことも明らかになった。ゲノムワイド関連解析等で、これまで明らかにされた脳梗塞の感受性遺伝子の中でも、特に影響力が強く、東アジア特有の遺伝子多型と考えられた。

【目 的】

申請者のこれまでの研究から、もやもや病の感受性遺伝子 *RNF213*が脳梗塞全般にわたる強力な感受性遺伝子である確証を得た。本申請課題では、*RNF213* p.R4810K 多型の有無がウリス動脈輪の構築に及ぼす影響を検討すると同時に、*RNF213*が欧米人の脳梗塞の感受性遺伝子となり得るのか MEGASTROKE サンプルを用いた国際比較研究を展開する。ひいては、我が国の脳梗塞の病態を明らかにし、脳梗塞、特にアテローム血栓性脳梗塞の先制医療を考える上で重要な基盤データを得ることを目的とする。

【方 法】

当センターNCVC バイオバンクの脳卒中例 377 例の頭蓋内血管構築(ウリス動脈輪)の特徴を、p.R4810K 多型の有無で後方視的に比較検討する。ウリス動脈輪の完全性には個人差があり、不完全であれば脳梗塞のリスクは高まる。そこで、同コホートを用いて、リスクアレル保有群と非保有群でウリス動脈輪の完全性を比較検討する。

さらに、*RNF213* が欧米人の感受性遺伝子となり得るのか国際共同研究を行う。MEGASTROKE に登録された欧米サンプルの遺伝子解析情報を用いて *RNF213* p.R4810K 多型の解析を行うことを、MEGASTROKE (Nat Genet 2018)を主導した Stephanie Debetto 博士(ボルドー大学)、Martin Dichgans 博士(ルートヴィヒ・マクシミリアン大学ミュンヘン 脳卒中・認知症研究所)、鎌谷洋一郎博士(理研)より承諾を得た。*RNF213*に絞って解析を行うことにより、通常の GWAS では解析対象とされないレアバリエントに焦点を当て、感受性遺伝子の国際比較を行う。

【結 果】

申請時点よりも解析対象者が増え、最終的に日本人 46,958 名(脳梗塞 17,752 名、対照 29,206 名)を対象に、*RNF213* p.R4810K 多型を調べ、日本人の脳梗塞の強力なリスク遺伝子であることを確認した。多型保有者は、女性で発症リスクがより高く(オッズ比;男性 1.50(1.14-1.98) vs 女性 2.69(1.95-3.69))、非保有者より発症が 4 歳以上若いことから、一般の孤発性脳梗塞とは異なる疾患群、謂わば「*RNF213* 関連脳血管症」の存在が示唆された。一方で、INTERSTROKE 研究に登録された欧州人には本多型は観察されず、東アジア固有の脳梗塞亜型であると考えられた。これらは、脳梗塞の人種差を説明する新知見であると考えられた。

ウィリス動脈輪の構築に関し、*RNF213* p.R4810K 多型陽性群(n=20)では陰性群(n=357)に比し、中大脳動脈狭窄(50% vs 14%、 $p<0.01$)が多かった。また、前交通動脈は p.R4810K 多型陽性群で欠損例が有意に多かった(25% vs 7%、 $p=0.02$)。逆に、p.R4810K 多型陽性群では、後交通動脈の両側開存例が有意に多かった(55% vs 11%、 $p<0.01$)。年齢、性別で調整した多変量解析でも、後交通動脈の両側開存は *RNF213* p.R4810K 多型と関連した(OR 5.85; 95%CI、2.10-16.3)。

【考 察】

「*RNF213* 関連脳血管症」は東アジア固有の脳梗塞亜型であることが明らかとなった。また、この *RNF213* p.R4810K 多型(SNP)はウィリス動脈輪の構築に強い影響を与えることが明らかとなった。*RNF213* p.R4810K 多型に基づく前方循環の血管形成異常を代償するために、後交通動脈の開存が維持されている可能性が示唆される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

「*RNF213* 関連脳血管症」はもやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)だけにとどまらず、これまでアテローム血栓性脳梗塞に分類されていた脳梗塞の一角を占める新たな脳梗塞亜型であることが示唆される。アテローム血栓性脳梗塞と *RNF213* 関連脳血管症は異なる病態機序を有する可能性が高く、遺伝子検査を参考に適切に *RNF213* 関連脳血管症を診断することで、脳梗塞患者の予後改善、再発予防に貢献できると期待される。

【参考・引用文献】

1. Kamimura T, Okazaki S, Morimoto T, Kobayashi H, Harada K, Tomita T, Higashiyama A, Yoshimoto T, Takahashi JC, Nakagawara J, Koga M, Toyoda K, Maruyama H, Koizumi A, Ihara M. The prevalence of *RNF213* p.R4810K variant in early-onset stroke with intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2019;50(6):1561-1563.
2. Okazaki S, Morimoto T, Kamatani Y, Kamimura T, Kobayashi H, Harada KH, Tomita T, Higashiyama A, Takahashi J, Nakagawara J, Koga M, Toyoda K, Washida K, Saito S, Takahashi A, Hirata M, Matsuda K, Mochizuki H, Chong M, Paré G, O'Donnell M, Ago T, Hata J, Ninomiya T, Dichgans M, DeBette S, Kubo M, Koizumi A, Ihara M. Moyamoya disease susceptibility variant *RNF213* p.R4810K increases the risk of ischemic stroke due to large artery atherosclerosis. *Circulation* 2019;139(2):295-298.