

頭蓋内動脈解離の疾患関連遺伝子の探求

古賀政利

国立循環器病研究センター 脳血管内科

【研究の背景】

頭蓋内脳動脈解離は若年性脳卒中の重要な原因の一つである。頭蓋内動脈解離は脳梗塞やくも膜下出血の原因となるが病態は不明であり、根本的な治療法が確立していない¹⁾。欧米からは頭蓋外内頸動脈解離の報告例が多く、日本を含めた東アジア諸国からは頭蓋内動脈解離の報告が多い。若年発症が多いこと、人種差の存在が示されていることは遺伝的要因の存在が示唆される。しかし、疾患の希少性から、大規模ゲノム研究は乏しい。先行研究として、唯一、欧米人集団における頭蓋外内頸動脈解離に関するゲノムワイド関連研究(GWAS)の報告がある²⁾。頭蓋外内頸動脈解離症例 1393 例とコントロール群 14,416 例を比較し、rs9349379[G](PHACTR1)の座位を同定されるのみに留まった。PHACTR1 を有する例は、頭蓋外内頸動脈解離のリスクを 25%減少する関連を示している²⁾。一方、頭蓋内動脈解離を対象としたゲノム研究の報告は少なく、さらには日本人集団の検証はない。

【目 的】

本研究は頭蓋内脳動脈解離の遺伝的基盤の全貌を明らかにし、発症予測法、重症化予測法や根本的治療の開発につなげる。

【方 法】

頭蓋内動脈解離の疾患関連遺伝子の存在を単施設観察研究で検討する。既に頭蓋内動脈解離 100 例の GWAS を行い、更なる 100 症例の追加を予定している。申請者の所属施設である国立循環器病研究センターには年間約 30 例の頭蓋内動脈解離患者が緊急入院し、また年間約 20 例の頭蓋内動脈解離患者が初診外来に紹介となるので 2 年で約 100 例を追加可能であり 200 例を検討することで候補遺伝子の検出力を向上させる。国立循環器病研究センターのバイオバンクと連携し血液検体を収集、DNA を抽出する。イルミナ社のアジアンスクリーニングアレイを用いて、ジェノタイプングをし、個人のジェノタイプ情報を得る。遺伝子検査に関しては、当センターの病態ゲノム医学部、創薬オミックス解析センターと連携する。ジェノタイプ情報と臨床情報のデータセットを整理する。GWAS の実施には、参照パネルにバイオバンクジャパン(BBJ)6,000 例とナショナルセンター・バイオバンクネットワーク(NCBN)8,000 例からなる制限公開パネルを用いる。症例の蓄積が困難であれば、九州大学の Fukuoka Stroke Registry などに協力を要請し共同研究を行う。

【結 果】

新規に収集した頭蓋内動脈解離症 20 例の DNA に関するジェノタイプ情報を得た。タイプング済の 100 例と合計し、120 例のデータセットを作成した。サンプル数が少ないことから、本年後はデータセットを用いて、各表現型の層別化解析を実施した。年齢 50 歳以上と 50 歳未満、解離後の動脈瘤形成ありと動脈瘤形成なし、前方循環系の解離と後方循環系の解離、高血圧既往ありと既往なし、喫煙ありと喫煙なし、解離後狭窄ありと狭窄なしの 6 表現型において、関連ヴァリエントを比較した。いずれも、少数例での検討のため、統計学的にゲノムワイド有意水準を満たさなかったが、6 表現型のうち、前方循環系

と後方循環系において、各ヴァリエントの差異が示唆された。また、さらに 48 例を収集し、そのうち 46 例を当院バイオバンクで DNA を抽出し、保管した。

【考 察】

少数のサンプルであるが、前方循環系と後方循環系における頭蓋内血管解離で、関連するヴァリエントがそれぞれ異なることが示唆された。前方循環系と後方循環系の血管構造は異なり、後方循環は、前方循環に比べ、血管壁が薄く、弾性繊維であるエラスチンが少なく、内皮から中膜の結合織が厚いことが指摘される³⁾。また、前方循環の解離症例は、後方循環の解離症例と比較して、高血圧や脂質異常症などの血管リスクの有病率が高いことが指摘される(未発表データ)。以上から、動脈解離の病態や関連する分子パスウェイが異なる可能性が示唆される。一方、本結果は依然として、統計的検出力が低いため、200 例収集した解析結果を公表する予定である。将来的には国際共同での大規模なサンプル数での検証が必要と考える。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は 120 例の頭蓋内動脈解離のタイピングを実施した。既報と比較し、収集数は多い。ひきつづき、症例を収集し、GWAS の実施を行う。本研究の継続により、頭蓋内動脈解離に対する個別化医療や新規治療開発へ発展する可能性がある。

【参考・引用文献】

1. Debette S, Mazighi M, Bijlenga P, et al. ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection. *Eur Stroke J* 2021;6:XXXIX-LXXXVIII.
2. Debette S, Kamatani Y, Metso TM, et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nat Genet* 2015;47:78-83.
3. Roth W, Morgello S, Goldman J, et al. Histopathological Differences Between the Anterior and Posterior Brain Arteries as a Function of Aging. *Stroke* 2017;48:638-644.