

氏 名	峰 晴 陽 平
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 3177 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学位論文題目	Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3 (常染色体優性遺伝形式の家族性もやもや病は 17q25.3 に責任遺伝子が存在する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 清 水 章 教 授 木 原 正 博 教 授 高 橋 良 輔

### 論 文 内 容 の 要 旨

もやもや病は両側の内頸動脈終末部位が狭窄または閉塞する原因不明の疾患である。家族性もやもや病が存在することから、これまでいくつかの遺伝研究がなされてきたが遺伝形式は不明なままであり、信頼性の高い遺伝子座は見つかっていない。

そこで、まず、遺伝形式を決めるために、もやもや病の発症者が 3 名以上集積する高集積家系を 15 家系収集して家系解析を行った。全ての家系が 3 世代以上に渡っており、父一息子、父一娘、母一息子、母一娘の全ての遺伝様式が認められた。もやもや病患者の子孫 135 名のうち、59 名 (43.7%) が患者あるいは保因者 (患者 45 名、保因者 14 名) であり、家族性もやもや病は浸透率の低い、常染色体優性遺伝形式をとると考えられた。この結果に基づき、責任遺伝子座を同定するため、affected-member only method (罹患者のみを扱い、非罹患者のデータは除外する方法：浸透率の低い疾患に適用する) を用いた、パラメトリック連鎖解析を行った。解析は全ゲノムで、マイクロサテライトマーカーを用いて行った。また、家族性もやもや病の家系内には、もやもや病ではないが、片側性のもやもや病や、頭蓋内内頸動脈終末部位の高度狭窄を認める人が多数認められたため、2 種類の診断基準に基づき解析を行った。1 つは狭義のもやもや病で、厚生労働省のもやもや病診断基準に基づいて、両側性のもやもや病のみを罹患者として扱い、もう 1 つは広義のもやもや病で、狭義のもやもや病患者に加えて、片側性のもやもや病や、頭蓋内内頸動脈終末部位の高度狭窄を持つ者も罹患者として扱った。その結果、いずれの解析においても、17q25.3 のみに有意な連鎖を認めた。そして、狭義の診断基準よりも、広義の診断基準を用いた方が、より強い連鎖を認めた。ハプロタイプ解析では、1 家系を除く 14 家系において、広義のもやもや病患者全員が疾患のリスクハプロタイプを共有していた。

以上の結果から、家族性もやもや病の常染色体優性遺伝家系の主たる責任遺伝子座は 17q25.3 に存在することが示された。また、家族性もやもや病においては、狭義のもやもや病患者以外の広義のもやもや病患者も、同じ遺伝背景をもつ可能性が示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

もやもや病は両側の内頸動脈終末部位が狭窄または閉塞する原因不明の疾患である。家族性もやもや病が存在することから、これまでいくつかの遺伝研究がなされてきたが遺伝形式は不明なままであり、信頼性の高い遺伝子座は見つかっていない。

遺伝形式を決めるために、もやもや病の発症者が 3 名以上の高集積家系を 15 家系収集して家系解析を行った。全ての家系が 3 世代以上に渡っており、父一息子、父一娘、母一息子、母一娘の全ての遺伝様式が認められた。もやもや病患者の子孫 135 名のうち、59 名 (43.7%) が患者あるいは保因者 (患者 45 名、保因者 14 名) であり、家族性もやもや病は浸透率の低い、常染色体優位遺伝形式をとると考えられた。この結果に基づき、パラメトリック連鎖解析を行った。また、家族性

もやもや病の家系内には、もやもや病ではないが、片側性のもやもや病や、頭蓋内内頸動脈終末部位の高度狭窄を認める人が多数認められたため、2種類の診断基準に基づき解析を行った。1つは両側性のもやもや病のみを罹患者として扱い、もう1つは片側性のもやもや病や、頭蓋内内頸動脈終末部位の高度狭窄を持つ者も罹患者として扱った。いずれの解析においても、17q25.3のみに有意な連鎖を認めた。

以上の結果から、家族性もやもや病の常染色体優性遺伝家系の主たる責任遺伝子座は17q25.3に存在することが示された。

以上の研究はもやもや病の遺伝学的背景の解明に貢献し、今後のもやもや病研究の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお本学位授与申請者は、平成19年12月14日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。