

氏名	う つのみや ま き 宇 都 宮 真 木
学位(専攻分野)	博士 (社会健康医学)
学位記番号	社 医 博 第 5 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 23 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	医学研究科社会健康医学系専攻
学位論文題目	A Genome-Wide Scan for Japanese Familial Intracranial Aneurysms (日本人における家族性脳動脈瘤のゲノムワイド解析)
論文調査委員	(主 査) 教授 松 田 文 彦 教授 白 川 太 郎 教授 小 杉 真 司

論 文 内 容 の 要 旨

脳動脈瘤形成には年齢、喫煙などの非遺伝的要因とともに、遺伝的要因が重要な役割を果たしている。これまでの報告で複数の遺伝子座位の存在が示唆されてきた。しかしながら一貫して再現性のある結果はいまだ得られておらず、脳動脈瘤発症機序についても不明な点が多い。

疾患の遺伝的要因の解析法として単一遺伝性疾患の場合には大きな家系を対象とした、遺伝形式に基づく連鎖解析が有効である。しかしながら本疾患のように、脳動脈瘤が破裂し、くも膜下出血(SAH)を発症すると約半数の患者が死亡する場合には、大きな家系の協力を得ることは非常に困難である。又、発症に環境要因、および複数の遺伝子の関与が考えられる疾患では遺伝形式が不明である。このような場合には、遺伝的要因が強い多数の脳動脈瘤多発家系を対象とした、遺伝形式を仮定しないノンパラメトリック連鎖解析が有効である。家系における発症者の間でマイクロサテライトマーカーのアリル共有度が高い領域を、多数の家系について調べることで、連鎖解析の検出力を高めることが可能である。

そこで、家系内に3人以上の脳動脈瘤発症者がいる29家系について、ノンパラメトリック連鎖解析を行った。連鎖解析の検出力は家系の構造および家系の数に依存することから、本29家系による検出力をシミュレーションにより検討したところ、遺伝子座異質性が75%、50%、25%の時にそれぞれ52%、93%、99%の検出力が得られることが確認された。

常染色体およびX染色体に関する連鎖解析の結果、17cen、19q13、Xp22の3座位にそれぞれmaximum non-parametric logarithm of the odds score [MNS]=3.00, 2.15, 2.16の連鎖が認められた。これら3領域中、17cenは日本人罹患同胞対解析の結果と一致し、19q13およびXp22はフィンランド人家系の連鎖解析の結果と一致していた。又、日本人罹患同胞対解析において高い連鎖が認められた7q11は本家系において有意な連鎖は認められなかった。以上の結果は、民族内における脳動脈瘤の遺伝的異質性を示唆する一方で、民族に特有の遺伝的要因の存在、さらに民族を超えて共通な要因が存在していることを示している。

連鎖解析は染色体の組み換えを利用するため、疾患感受性領域の検索には有効であるが、感受性遺伝子の特定に限界がある。従って連鎖領域に対してcandidate gene approachにより、遺伝子の機能から脳動脈瘤感受性遺伝子を検索し、患者対照相関解析を行った。

17cen及びXp22上においては細胞外基質の維持や血管のリモデリングに関わると考えられるmicrofibril associated protein 4 (MFAP4)とinducible nitric oxide synthase (NOS2A)、及びangiotensin I converting enzyme 2 (ACE2)、19q13上ではSAH発症のリスク要因であることが報告されているapolipoprotein E (APOE)の4遺伝子における多型について、29家系の発症者各1人を含む100人の発症者と100人の非発症者を用いて患者対照相関解析を行った結果、脳動脈瘤との間に相関は認められなかった。

以上本研究において得られた脳動脈瘤連鎖領域に関する知見を基に、今後リスクハプロタイプの同定、あるいは疾患感受性遺伝子のリスクアリルを同定していくことにより、脳動脈瘤発症要因の解明、マススクリーニングへの応用が可能となり、

SAH 発症の予防に寄与することができると考えられる。

論文審査の結果の要旨

脳動脈瘤形成には年齢、喫煙などの非遺伝的要因と共に、遺伝的感受性要因が重要な役割を果たしている。これまで罹患同胞対解析を用いた検討で複数の遺伝子座位の存在が示唆されてきたが、家系を用いたゲノムワイド連鎖解析による検証はない。そこで、29の脳動脈瘤多発家系を対象に、多因子遺伝性疾患に対する遺伝子解析として有効なノンパラメトリック連鎖解析を行った。

その結果、17cen, 19q13, Xp22 の3座位に各々 maximum non-parametric logarithm of the odds score [MNS]=3.00, 2.15, 2.16 の連鎖が認められた。これら3領域は日本人罹患同胞対解析、及びフィンランド人罹患同胞対解析での連鎖領域に一致する。又、日本人罹患同胞対解析で連鎖が報告された7q11は、本研究において有意な連鎖は認められなかった。以上の結果は、民族内における脳動脈瘤の座位異質性を示唆する一方、民族に特有の遺伝的感受性要因の存在、さらに民族を超えて共通な要因が存在していることを示している。

連鎖領域に存在する *MFAP4*, *NOS2A*, *ACE2*, *APOE* の4遺伝子の代表的な4種の多型に関する患者対照相関解析では、これらの多型と脳動脈瘤との間に相関は認められなかった。

以上の研究は脳動脈瘤の感受性遺伝子の解明に貢献し、今後の脳動脈瘤発症メカニズムの解明、SAH発症予防に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（社会健康医学）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16年12月16日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。