京都大学	博士（　医　学　）	氏　名	鈴木　芽
論文題目	Common and distinct risk profiles of asymptomatic extra- and intracranial atherosclerosis in the Nagahama cohort （一般健常者集団における頭蓋内主幹動脈および頸部内頸動脈狭窄症の危険因子　共通点と相違点：ながはまコホート研究）		

（論文内容の要旨）

【背景】脳卒中は死因の４位、寝たきりの原因の１位であり、公衆衛生上の重要課題である。頭蓋外病変である頸部内頸動脈狭窄症（ICS）と頭蓋内病変である頭蓋内動脈狭窄症（ICAD）はともに虚血性脳卒中の主因であるが、無症候性の患者のリスク因子は十分に研究されておらず、両者を包括的に分析した報告は乏しい。リスク因子を明らかにすることで、無症候の一般住民に対して、リスクの層別化による健康増進が可能となる。更に、両疾患のリスク因子を比較することは、各疾患の病態解明の上で重要である。

【目的】無症候性 ICS と ICAD について、リスク因子の共通点と相違点を明らかにする。

【方法】滋賀県長浜市の住民を対象としたコホート研究（ながはま０次予防コホート事業）の第二期調査において、2013 年７月から 2017 年２月の間に頭頸部 MRA 検査を受けた 60 歳以上の参加者 3184 名のうち、脳卒中、もやもや病、内頸動脈閉塞症の既往がある者 77 名、データ欠損のある者 18 名を除外した 3089 名を対象とした。身体検査、血液検査および問診による情報のほか、非動脈硬化性因子として近年 ICAD との関連が報告されている *RNF213* p.R4810K 変異の有無を調べた。これらの因子と ICS および ICAD の関連について、単変量および多変量回帰分析を行った。

【結果】解析対象者の平均年齢は 68.1 歳で、36.0%が男性であった。ICS と ICAD の有病率は各々1.7%と 3.8%で、両疾患とも女性より男性に多かった（ICS: 男性 3.2%, 女性 0.76%, $p<0.01$, ICAD: 男性 5.4%, 女性 3.0%, $p<0.01$）。有病率はいずれも年齢とともに上昇したが（いずれも $p<0.01$）、ICAD については、性別で層別化すると男性ではその傾向を認めなかった。単変量解析では、糖尿病、高血圧、脂質異常症を含む動脈硬化性因子に加えて、ICS を有する群については、痛風（$p<0.01$）、円形脱毛症（$p=0.012$）、アトピー性皮膚炎（$p=0.015$）、アレルギー性鼻炎（$p=0.035$）の合併が、ICAD を有する群については痛風（$p=0.015$）、円形脱毛症（$p=0.013$）の合併が、それぞれの対照群と比して多かった。多変量解析では、円形脱毛症がいずれの疾患とも有意な相関を示した（ICS: オッズ比 3.5; 95%信頼区間 1.3-8.3, ICAD: オッズ比 2.1; 95%信頼区間 1.0-3.9）。年齢、糖尿病、アトピー性皮膚炎は ICS のみと関連し（いずれも $p<0.01$）、一方、*RNF213* 変異、高血圧、下肢末梢動脈狭窄症は ICAD とのみ有意に関連した（いずれも $p<0.01$）。また、ICS は ICAD の、ICAD は ICS の互いに独立した危険因子であった。炎症性マーカーの C 反応性蛋白（CRP）と好中球・リンパ球比（NLR）は、単変量解析では CRP が ICS を有する群で（$p=0.010$）、また NLR が ICAD を有する群で（$p=0.012$）それぞれ対照群と比して高値であったが、多変量解析ではいずれも有意な関連は認めなかった。

【考察】無症候性 ICS および ICAD の有病率は、概ね既報と一致していた。円形脱毛症は全身性炎症疾患と考えられており、炎症が両疾患に共通の危険因子であることが示唆された。共通因子がある一方で、ICAD は *RNF213* 遺伝子変異という非動脈硬化性因子との有意な関連があり、これに対して ICS は動脈硬化性の因子が強く、頭蓋内外で血管狭窄の病態に差があると考えられた。

（論文審査の結果の要旨）

頚部内頚動脈狭窄症（extracranial internal carotid artery stenosis; ICS）と頭蓋内主幹動脈狭窄症（intracranial large artery disease, ICAD）はともに虚血性脳卒中の主因であり、無症候の時点での危険因子を明らかにすることは、公衆衛生で重要な意義を持つ。

ながはまコホート第２期参加者のうち、60 歳以上で頭頚部 MRI 検査を受けた無症候性の 3089 名を対象とした。ICS（>30%狭窄）および ICAD（>50%狭窄）の有病率を計算し、従来の動脈硬化因子以外に、各種全身炎症性疾患、非動脈硬化性血管障害の危険因子 *RNF213* p.R4810K 変異を含む幅広い因子を対象とし、多変量線形回帰解析を用いて両疾患と関連する因子を分析した。

ICS は 1.7%、ICAD は 3.8%で認められた。両疾患に共通する独立した危険因子は、円形脱毛症のみであり（ICS：オッズ比[OR] 3.5, $p<0.01$; ICAD：OR 2.1, $p=0.029$）、糖尿病（OR 3.7, $p<0.01$）と高齢（OR 2.4, $p<0.01$）は ICS、*RNF213* 変異は ICAD（OR 5.7, $p<0.01$）のみと有意に関連した。

本研究結果は、全身炎症性疾患の円形脱毛症が無症候性 ICS と ICAD に共通して関連すること、非動脈硬化性因子である *RNF213* 遺伝子変異が ICAD により強く関与することを示唆しうる。

以上の研究は、頭蓋内外動脈狭窄症の病態解明に貢献し、脳卒中に対する先制医療の開発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、令和　6 年　9 月 26 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。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降