

氏 名	やま だ しげ き 山 田 茂 樹
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2849 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 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学位論文題目	Highly Aggregated Japanese Familial Intracranial Aneurysms linked to Chromosome 17cen, 19q13, Xp22. (集積性の高い日本人家族性脳動脈瘤は17cen, 19q13, Xp22 に連鎖を認めた)
論文調査委員	(主 査) 教 授 藤 田 潤 教 授 白 川 太 郎 教 授 玉 木 敬 二

論 文 内 容 の 要 旨

脳動脈瘤発症者の約10%が家族性であることが知られているが、これまで信頼性の高い遺伝要因は見つかっていない。その理由に、加齢、高血圧症や喫煙・飲酒などの生活習慣が脳動脈瘤の成因に複雑に関与していることが挙げられる。そこで、遺伝要因の影響が強いと考えられる家系内に3人以上の発症者を確認できた家系を用いて連鎖解析を行うことで、脳動脈瘤関連遺伝子の候補領域を特定できるのではないかと仮説を立て、criteriaを満たす家系を集めた。まず、家系の探索と協力を得る目的で、京都大学附属病院を含む8施設にて脳動脈瘤の治療を受けた患者885人(男326人, 女559人)に家族歴について詳しく尋ねるアンケートを送り、563人から回答を得た。回答者で脳動脈瘤の家族歴を有した患者は79人(男36人, 女43人)であった。この79人から9家系の研究参加が得られた。これとは別に、20家系を病院から直接紹介され、合計29家系の協力を得た。29家系の内、30歳以上で脳動脈瘤の有無が分からない参加者116人については、1.5-tesla magnetic resonance angiographyを行い、22人に新たな脳動脈瘤が発見された。最終的に29家系中、脳動脈瘤発症者は105人(男35人, 女70人)確認できた。

2001年に恩田らのグループにより、日本人脳動脈瘤85家系(104罹患同胞対)を用いて全染色体領域の連鎖解析を行い、7番染色体長腕11(Ch7q11)の領域に最も強い連鎖が認められたと報告された。彼らの解析に用いた家系の90%は、発症者が家系内で2人のみの家系であったので、発症者3人以上の家系でも同じ領域に連鎖を認めるかを確認する目的で、2002年の時点で協力の得られていた14家系を用いて、Ch7q11の領域について連鎖解析を行った。14家系の発症者52人と60歳以上の非発症者12人の血液よりDNAを抽出し、Ch7q11のエラスチン遺伝子を含む29.4cMの領域内に7つのマイクロサテライトマーカーを設定して、遺伝子タイピングでアリルを同定した。連鎖解析にはGENEHUNTER Programを用い、常染色体優性遺伝形式を仮定したパラメトリック連鎖解析(LOD Score)と遺伝形式を仮定しないノンパラメトリック連鎖解析(NPL Score)を行った。結果、14家系中11家系は明らかに連鎖を認めず、脳動脈瘤関連遺伝子がCh7q11に存在する可能性は低いと考えられた。

次に、29家系中の発症者97人と60歳以上の非発症者27人のDNAを用いて、全染色体領域について10 cM間隔で400のマイクロサテライトマーカーを設定して連鎖解析を行った。遺伝形式や浸透率に影響されないNPL Scoreを重視し、NPL Scoreの p 値 <0.05 を連鎖領域とした。この結果、12, 15, 17, 19, X染色体の5領域に連鎖を認めた。これら5領域について、さらに1-2 cM間隔で新たなマーカーを設定してFine-mappingを行ったところ、Ch17cen(NPL Score=3.00, p 値=0.001), Ch19q13(NPL Score=2.15, p 値=0.02), ChXp22(NPL Score=2.16, p 値=0.02)の3領域に連鎖が確認され、この3領域を脳動脈瘤関連遺伝子の存在する候補領域として同定した。

これら結果から、脳動脈瘤の発症には複数の遺伝子が関与していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

これまで脳動脈瘤関連遺伝子や遺伝子座について様々な研究がなされてきたが信頼性の高いものは見つかっていない。それは、加齢や生活習慣、高血圧症などの基礎疾患が、脳動脈瘤発症に複雑に関与しているためと考えられる。そこで、より遺伝要因の影響が強いと考えられる、家系内に3人以上の発症者が集積する家系を集め、脳動脈瘤関連遺伝子座の探索を行った。

まず、過去に脳動脈瘤との連鎖が報告された7番染色体長腕11領域について、2002年時点で協力を得た14家系、発症者52人と60歳以上の非発症者12人のDNAを用いて連鎖を確認したところ、11家系は明らかに連鎖を認めず、脳動脈瘤高集積家系の主要な感受性遺伝子座がこの領域に存在する可能性は低いと考えられた。

続いて、最終的に得られた29家系、発症者97人と60歳以上の非発症者27人のDNAを用いて、全ゲノム領域にマイクロサテライトマーカーを設定して連鎖解析を行った。この結果、17番染色体のセントロメア近傍に最も強い連鎖を認めた。その他、19番染色体長腕13領域とX染色体短腕22領域にも連鎖が確認された。

この3領域は、他の脳動脈瘤罹患同胞対解析の報告でも連鎖が確認されている領域であり、脳動脈瘤関連遺伝子座として信頼性の高いものであると考えられた。

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のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年2月8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。