

## 論文の内容の要旨

論文題目 頭蓋内血管狭窄のゲノムワイド関連解析

氏名 堂福 翔吾

脳卒中は世界的な主要死因のひとつであり、かつ永続的な障害をもたらす最大要因として社会的な影響が強い疾患で、予防と治療が重要である。脳卒中は脳梗塞、脳出血、くも膜下出血といった急性脳血管障害であるが、脳梗塞的主要原因として頭蓋内血管狭窄が指摘されている。頭蓋内血管狭窄は高血圧、糖尿病、脂質代謝異常といった生活習慣病を背景として、内頸動脈や中大脳動脈といった頭蓋内血管に動脈硬化性の変化をきたす。頭蓋内血管狭窄の遺伝的要因の検索として単一の一塩基多型を対象とした関連解析が行われているがいまだ不明な点が多い。そこで我々は頭蓋内血管狭窄症例 408 例、健常者 349 例を対象として頭蓋内血管狭窄のゲノムワイド関連解析を行い、頭蓋内血管狭窄に関連する遺伝的要因について広く検索した。またゲノムワイド関連解析で明らかとなった遺伝的要因と頭蓋内血管狭窄の臨床像を統合した解析を行った。さらにゲノムワイド関連解析で頭蓋内血管狭窄との関連が明らかとなった一塩基多型について、バイオバンク・ジャパンプロジェクトに搭載された日本人 150490 人のデータを使用しゲノムワイド関連解析を行い、他の表現型と関連があるかを検索した。

頭蓋内血管狭窄のゲノムワイド関連解析で頭蓋内血管狭窄に強い関連を示す一塩基多型として *RNF213* rs112735431 (c.14429G>A, p.Arg4810Lys) が明らかとなった ( $P = 7.8 \times 10^{-10}$ , OR(95% CI): 12.3 (5.5-27.5) )。また頭蓋内血管狭窄の臨床像の解析では *RNF213* rs112735431 の有無によって明らかな臨床的な差異を認めた。さらに、*RNF213* rs112735431 のゲノムワイド関連解析を行い、*RNF213* rs112735431 と関連ある表現型として高血圧、狭心症を明らかにした。

近年脳卒中のゲノムワイド関連解析で疾患に関連する一塩基多型が明らかになりつつあるが、頭蓋内血管狭窄に限定したゲノムワイド関連解析は報告されていなかった。頭蓋内血管狭窄において *RNF213* rs112735431 は odd ratio 12.3 と高値で頭蓋内血管狭窄の重要な遺伝的要因であることが明らかになった。

*RNF213* rs112735431 は 2011 年もやもや病の疾患関連遺伝子として同定され、以降頭蓋内血管狭窄のみならず、非心原性脳梗塞の発症と有意に関連することやその他冠動脈狭窄、末梢性肺動脈狭窄、腎動脈狭窄といった全身性の血管疾患にも関連することが明らかとなっていた。*RNF213* rs112735431 は東アジア人に多く、その他集団では稀であることも指摘されており、今までの欧米中心とした脳卒中を含む様々なゲノムワイド関連解析では解析対象になっていない可能性が高い。つまり、頭蓋内血管狭窄に限定した、Asian specific なゲノムワイド関連解析、またはフェノムワイド関連解析を行うことでこれまで見落とされていた遺伝的背景を明らかにすることができた。他疾患においても適切な臨床分類と集団特異的な SNP Array を用いたゲノムワイドな関連解析を行うことで、これまで同定されていない疾患に関連する一塩基多型を同定できる可能性がある。

頭蓋内血管狭窄の臨床像の解析では *RNF213* rs112735431 の有無によって明らかな臨床的な差異を認めたことから *RNF213* rs112735431 の有無によって狭窄のメカニズムが異なる可能性が示唆された。*RNF213* の機能解析で *RNF213* は血管新生に関連することが報告されているが、*RNF213* knock-out/ knock-in マウスでは頭蓋内の血管狭窄が再現されておらず、マウスレベルでは *RNF213* と血管狭窄の関係を直接証明できていないのが現状で、その詳細な機能はまだわかっていない。*RNF213* の機能解析が進めば、*RNF213* rs112735431 の評価が血管疾患の個別化医療に役立つ可能性があり、さらなる解析が求められる。