

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 堂福 翔吾

本研究は頭蓋内血管狭窄の遺伝的要因の探索のために、日本人集団を対象としたゲノムワイド関連解析を行い、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) を明らかにした。また頭蓋内血管狭窄の臨床像の解析を行い、*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 のフェ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。

以上、本論文は生活習慣病のような後天的な要因が強いとされていた頭蓋内血管狭窄において *RNF213* rs112735431 という遺伝的要因が関連することをゲノムワイド関連解析で初めて明らかにした。またその臨床像の解析や *RNF213* rs112735431 のフェノムワイド関連解析を通して *RNF213* rs112735431 が頭蓋内血管狭窄において、また高血圧、狭心症において重要な因子であることを明らかにした。今まで頭蓋内血管狭窄や高血圧、狭心症といった、臨床的には関連が深いとされていた疾患群に、共通の遺伝的要因があることが明らかになった点は重要な意義を持つと考えられる。*RNF213* rs112735431 は日本人集団において 1-2% で認める一塩基多型であり、頭蓋内血管狭窄の有病に関連した一塩基多型であることから脳卒中のリスク因子として個別化医療への応用が期待される。本研究は日本人集団において *RNF213* rs112735431 検索の意義を感じさせるものであり、さらなる解析で脳卒中のみならず全身の血管疾患の個別化医療に役立つ可能性がある。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。