

【課程－2】

審査の結果の要旨

氏名 宮脇 哲

本研究では、頭蓋内主幹動脈狭窄病変の遺伝的要因を解析するために、特発性の頭蓋内主幹動脈狭窄を主たる病態とする「もやもや病」の感受性遺伝子に着目した。頭蓋内主幹動脈狭窄は日本を始めとしたアジア系集団に多く発症することが知られている。またもやもや病は東アジア系集団に多く発症することが知られており、東アジアの発症者の大部分に共通する遺伝子変異 (*RNF213* c.14576G>A) が同定された。本研究においてこの遺伝子変異 *RNF213* c.14576G>A がもやもや病だけでなく、もやもや病と診断されない頭蓋内主幹動脈狭窄にも関連する遺伝子変異であるという仮説のもと解析を行った。本研究により以下の知見が得られた。

- ①従来の報告通り本研究においても *RNF213* c.14576G>A はもやもや病の発症者の大部分 (82.8%) に認め、*RNF213* c.14576G>A はもやもや病の感受性遺伝子変異であること明らかとなった。
- ②もやもや病家系の詳細な検討により、*RNF213* c.14576G>A を有しながらもやもや病と診断されない (画像からは動脈硬化と診断される) 頭蓋内主幹動脈狭窄を呈する者や、血管病変を呈していない者もあり、*RNF213* c.14576G>A は様々な程度の頭蓋内主幹動脈狭窄と関連していることが示唆された。
- ③様々な脳血管疾患と *RNF213* c.14576G>A の関連解析の結果、従来のもやもや病の診断基準に該当せず、アテローム動脈硬化性と診断される頭蓋内主幹動脈狭窄の 20.0%に *RNF213* c.14576G>A を認め、有意な関連を認めた。

以上、本研究によりもやもや病感受性遺伝子変異 *RNF213* c.14576G>A はもやもや病ばかりでなく、様々な程度の頭蓋内主幹動脈狭窄と関連していることが明らかとなった。またこの遺伝子変異は東アジア系集団においては 2%程度認める一方でヨーロッパ系集団にはほとんど認めないことから、*RNF213* c.14576G>A はアジア系集団において頭蓋内主幹動脈狭窄の多い発症を説明する遺伝的要因の 1 つであると考えられる。本研究は、もやもや病や頭蓋内主幹動脈狭窄の従来の画像所見に基づく診断基準に対して新たな遺伝的診断に基づく診断基準を提案するものである。またこの遺伝子変異は頭蓋内主幹動脈さらには脳卒中のリスクアレルと考えられ、脳卒中のリスク評価のための新たな遺伝的診断を提案するものである。以上の結果を踏まえ、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。