

脳梗塞の発症を促進する東アジア特有の遺伝・環境要因の解明

猪原匡史

国立循環器病研究センター 脳神経内科

【研究の背景】

東アジアにおける脳梗塞と関連する 2 大遺伝要因として脳の大血管については *RNF213* バリエント、小血管は *NOTCH 3* バリエントが挙げられ、これらのバリエントと高血圧症、糖尿病、脂質異常症を含む環境要因が共同して脳梗塞発症に至ると考えられる。

東アジアのもやもや病患者の大多数は *RNF213* p.R4810K バリエントを有しているが、申請者らは、もやもや病未発症者においても、本バリエントはアテローム血栓性脳梗塞の強いリスク要因(オッズ比 3.58)であることを報告した¹⁾。本バリエント保因者は、若年女性の脳梗塞で頻度が高い Willis 動脈輪の構造が異なるなどの特徴を示し²⁾、孤発性脳梗塞と異なる疾患群を形成すると考えられ、申請者らは**脳梗塞新病型「*RNF213* 関連血管症**」を提唱した³⁾。また、本バリエント保因者では、ひとたび脳動脈閉塞症を発症すると、脳血管内治療後の再開塞率が有意に高いことから⁴⁾、脳梗塞発症を未然に防ぐ必要性が極めて高い。さらに、本バリエントは脳血管障害のみならず、頸部血管低形成⁵⁾、冠動脈疾患、肺高血圧症など**全身血管疾患と関連する**と考えられており、東アジアの循環器病の最大のリスク因子である可能性がある⁶⁾。

一方、*NOTCH3* バリエントは、若年性脳梗塞、特に脳小血管病を来す遺伝性疾患 CADASIL(皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症)の原因遺伝子として知られるが、近年、一般人口における同バリエント保有者は予想以上に多いことが明らかにされ、東アジアでは 0.9%にのぼる⁷⁾。申請者らは、本遺伝子の本邦や韓国で特に頻度の高い p.R75P バリエントが高血圧症を有さない**孤発性ラクナ梗塞に潜因**(3.5% [3/85 例])することを見出した⁸⁾。さらに、同バリエントを保有する CADASIL 患者は、脳出血や脳微小出血が多く、CADASIL に特徴的な側頭極病変が乏しいことを見出し、**新亜型「出血指向型 CADASIL」**を提唱した⁹⁾。即ち、*NOTCH3* p.R75P バリエントは東アジアで虚血性・出血性いずれの表現型も呈する脳小血管病のリスク因子と考えられた。

【目 的】

本研究では、*RNF213* 遺伝子および *NOTCH3* 遺伝子に着目して、東アジアの脳の大血管・小血管病の脳梗塞発症を促進する遺伝・環境要因を明らかにすることを目的とする。

RNF213 遺伝子について、脳卒中患者の臨床・ゲノム情報からなる大規模なレジストリを構築し、脳梗塞の発症要因を明らかにし、その予防標的を同定する。また、もやもや病と冠攣縮性狭心症の関連が報告されていることから、国立循環器病研究センターのバイオバンク(NCVC-BB)データを用いて、本バリエントと冠攣縮性狭心症の関連を調査する。

また、*NOTCH3* について、「出血指向型 CADASIL」の概念に基づき、脳卒中患者を対象として、p.R75P バリエントをはじめとする *NOTCH3* バリエントがどの程度潜在しているかを、NCVC-BB のデータを用いて検証する。

【方 法】

1) *RNF213* バリエント保有者の脳梗塞発症に関与する環境要因の探索

甲状腺ペルオキシダーゼに対する自己抗体である抗 TPO 抗体はもやもや病と関連することから、抗 TPO 抗体と *RNF213* p.R4810K バリエント保因の有無と脳梗塞/一過性脳虚血発作との関連を、多変量モデルを用いて評価する。

2) *RNF213* バリエント保有者における脳血管障害発症に関わる遺伝要因の探索

2005 年から 2020 年に当センターで家族性高コレステロール血症 (FH) と診断された患者を対象として、本バリエントの保有が頭蓋内動脈狭窄/閉塞に与える影響を評価した。また、NCVC-BB 登録例の全ゲノム、SNP アレイデータの解析と、DNA 試料を用いたリアルタイム PCR により *RNF213* p.R4810K バリエント保因者、もやもや病を含む脳血管障害発症の関連遺伝子や発症を予測する polygenic risk score (PRS) を構築し、*RNF213* 関連血管症発症の遺伝要因を同定する。

3) *RNF213* p.R4810K バリエントと冠攣縮性狭心症との関連の検証

NCVC-BB に登録された *RNF213* p.R4810K バリエントを評価した 8,175 例 (もやもや病は除外) を対象とし、冠攣縮性狭心症を含む冠動脈疾患と、健常コントロールまたは疾患コントロールにおける同バリエント保有率を比較し、多変量モデルによる解析を行った。

4) 孤発性脳血管障害に潜在する *NOTCH3* バリエントの検証

NCVC-BB に登録された脳出血・脳梗塞既往があり脳出血を発症した患者における、*NOTCH3* バリエントの保有率を評価し、東北メガバンクの健常コホートにおける保有率と比較することで関連解析を行う。

【結 果】

1) *RNF213* バリエント保有者の脳梗塞発症に関与する環境要因の探索

脳梗塞/一過性脳虚血発作患者 2,090 例中、85 例 (4.1%) がバリエントを保有し、抗 TPO 抗体値の中央値はバリエント保有者で有意に高く (8.5 IU/mL vs 2.1 IU/mL, $P < 0.01$)、抗 TPO 抗体値上昇 (> 16 IU/mL) の頻度も有意に高い結果であった (27.1% vs 4.4%)。さらに、多変量解析で本バリエント保有 (調整オッズ比、12.4, 95%信頼区間、6.2-24.8) が抗 TPO 抗体値上昇と有意に関連していた (右図)。



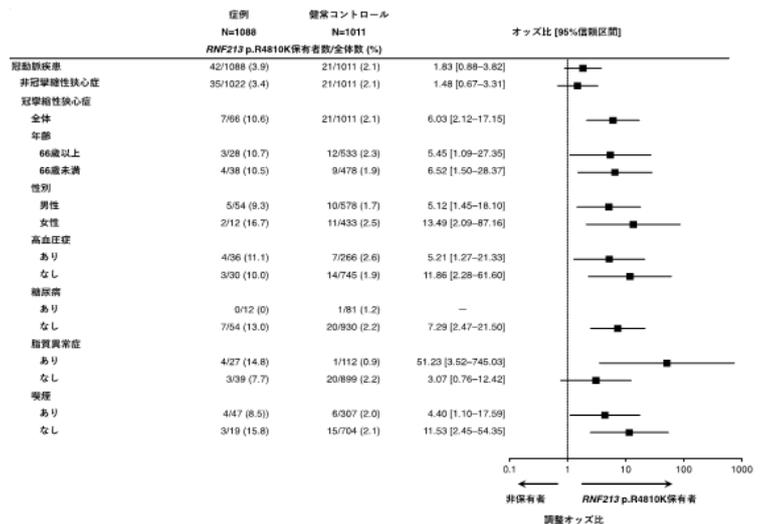
2) 遺伝要因の探索 *RNF213* バリエント保有者における脳血管障害発症に関わる遺伝要因の探索

FH 患者 167 例中、104 例が *LDLR* 遺伝子、22 名が *PCSK9* 遺伝子のバリエントを有していた。*RNF213* p.R4810K バリエントは 6 例に認め、保有者のうち 5 例 (83.3%)、非保有者のうち 56 例 (34.8%) に頭蓋内動脈狭窄/閉塞症を認めた ($P=0.025$)。多変量精確ロジスティック回帰分析で背景因子の調整後も、本バリエントは頭蓋内動脈狭窄/閉塞症と関連した (調整オッズ比 5.44, 95%信頼区間、1.10-無限大)。

また、NCVC-BB で同バリエントを判定可能な 8,000 例中 245 例に同バリエント保有者を認め、そのうち 72 例で全ゲノム解析データが存在し、もやもや病が 21 例、非もやもや病が 51 例であったが、もやもや病で特定の遺伝子バリエントの頻度が有意に高く、発症を規定する遺伝子の可能性があり、症例数増加のための解析や、発症を予測する PRS 構築に向けた SNP アレイを進めている。

3) *RNF213* p.R4810K バリエントと冠攣縮性狭心症との関連の検証

冠動脈疾患 1088 例と健常コントロール 1011 例の比較で、*RNF213* p.R4810K バリエントの保有率は冠動脈疾患全体で 3.9%、コントロールで 2.1% で、調整後に同バリエントと冠動脈疾患に有意な関連を認



めなかった。一方、冠攣縮性狭心症 66 例の 10.6%に同バリエントを認め、調整後も有意な関連を認めた(同 6.03, 2.12-17.15) (右図)。

4) 孤発性脳血管障害に潜在する *NOTCH3* バリエントの検証

NCVC-BB 登録例のうち、脳梗塞・脳出血既往があり脳出血で入院した患者は 250 例存在し、これらの症例の DNA 試料を用いて *NOTCH3* 遺伝子解析を開始している。BioBank Japan のデータを用いた評価を先行して行ったところ、脳出血例で特定のバリエントの関連が見出されており、両者の解析結果を合わせて報告予定である。

【考 察】

本研究により、*RNF213* p.R4810K バリエント保有者の脳血管障害発症に関連する環境因子として抗 TPO 抗体¹⁰⁾、遺伝要因として FH の遺伝子バリエントが同定された¹¹⁾。これにより、抗 TPO 抗体を低下させる免疫学的治療や脂質異常症が *RNF213* バリエント保有者における治療ターゲットとなる可能性がある。また、同バリエントが脳血管疾患のみならず、冠攣縮性狭心症の強力なリスク因子であることが示され¹²⁾、今後の循環器領域の研究の突破口になると考えられる。さらに、脳梗塞・脳出血例に *NOTCH3* バリエントが潜在する可能性を見出したことから、本邦の脳血管障害の遺伝的全貌が明らかになることが期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

RNF213 関連血管症は主任研究者が中心となって確立した東アジア固有の脳梗塞病型である。頭蓋内動脈狭窄症を来すことが知られていたが、本研究で冠攣縮性狭心症をも含む疾患概念であることが明らかとなり、*RNF213* は循環器病の鍵遺伝子と言える。また、脳梗塞を含む循環器病患者 20,000 例以上のバリエント・臨床情報・画像情報を完備したレジストリ構築が見込まれ、他に類を見ない研究プラットフォームが構築される。本バリエントは、東アジア全体で 30 万人の脳梗塞の主要因と考えられ³⁾、広く循環器病へ展開すると患者数はその数倍にのぼる。よって、その発症促進要因の同定により発症予防法の確立につながる可能性が高く、特異的治療により東アジアの循環病を一網打尽にできる可能性を有し、研究する臨床的価値が高い。さらに、脳小血管を侵す CADASIL に着目した *NOTCH3* の解析を孤発性脳血管障害で行うことで、我が国の脳血管疾患の病型を広く網羅した研究となり、東アジア全体に展開可能な点からも意義が大きい。

【参考・引用文献】

1. Circulation. 2019;139(2):295-298.
2. Front Aging Neurosci. 2021;13:681743.
3. Lancet Neurol. 2022;21(8):747-758.
4. Stroke Vasc Interv Neurol. 2022; 2(6): e000396.
5. Stroke Vasc Interv Neurol. 2022; 2(6):e000298.
6. Life (Basel). 2022;12(4):555.
7. Ann Clin Transl Neurol. 2016;3(11):844-853.
8. Front Aging Neurosci. 2020;12:130.
9. Ann Neurol. 2024;95(6):1040-1054
10. Atherosclerosis. 2023;382:117281.
11. JACC Asia. 2023;3(4):625-633.
12. JACC: Asia. 2023;3(5): 821-823