

タイトル： Long read sequencing を用いたもやもや病の新たな遺伝的要因の同定

東京大学医学部脳神経外科 宮脇哲

研究の背景と目的

もやもや病は脳梗塞や脳出血などの脳卒中の原因の 1 つで、日本を始めとした東アジアに発症が多い疾患である。その疾患感受性遺伝子として *RNF213* が特定され、*RNF213* 上のミスセンス変異 c.14429G>A, p.Arg4810Lys がもやもや病と関連していることが明らかにされている。一方で、p.Arg4810Lys 変異は全人口の 1.5-2%程度が有しているのに対してもやもや病の有病率は 10 万人あたり 3-10 人程度とされ、この変異単独では発病を説明できず、確たる発症機序の解明には至っていないのが課題である。

我々はこれまでもやもや病・脳血管狭窄に関して遺伝子解析研究を継続し成果を挙げてきている (*Stroke* 2012, 2013 *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015, 2017, 2018, *Sci rep* 2020, *Transl Stroke Res* 2022, *Lancet Neurol* 2022)。我々は *RNF213* p.Arg4810Lys の phenome wide association study を施行し、*RNF213* p.Arg4810Lys が冠動脈狭窄や高血圧と関連することを明らかにした (*Transl Stroke Res* 2022)。このように *RNF213* p.Arg4810Lys は様々な表現型の全身の血管疾患と関連することが明らかになっているが、疾患発症や表現型の決定因子は不明でその同定が求められている。

本研究において、Long read sequencing によって従来の次世代シーケンサーによる short read sequencing では解析困難であった繰り返し配列やゲノム構造変異の同定を目指す。本研究により既知の p.Arg4810Lys 変異と共存して作用するような修飾因子や上記のような繰り返し配列などの、新規の遺伝子構造異常を探索し、発病メカニズムの解明に迫ることが、もやもや病・脳血管狭窄の発症メカニズムの解明につながると考え本研究を立案した。

研究計画

現時点で 300 例以上のもやもや病の DNA サンプル収集をすでに終えている。サンプル収集施設、遺伝子解析・情報解析・遺伝統計学の専門家を含む研究チーム体制がすでに構築されている。

まず、*RNF213* を含む約 1MB の連鎖不平衡ブロックの領域の long read sequencing を行う。ハイブリダイゼーションキャプチャー法にて DNA 濃縮を行い、*RNF213* 遺伝子の領域の Long read sequencing を行う。次のステップとして全ゲノム領域の解析 long read sequencing の解析を行う。これまでに日本の研究グループから、もやもや病の連鎖解析の報告があり、*RNF213* 以外に 3p24.2-p26 や 6q25、8q22、12p13 などの領域が候補領域として同定されている。また中国の研究グループからもやもや病の genome wide association study の報告あり *RNF213* 以外に新たに 15 疾患関連遺伝子領域を同定している。しかしながらこれらの領域で特定の原因遺伝子は同定されていない。全ゲノム領域の解析を行うことで、これらの領域に表現型に関連のある繰り返し配列などのゲノム構造異常が同定を目指す。さらに同定された新規の遺伝的要因と臨床情報の関連解析を行い、臨床的意義を明らかにすることを目指す。