タイトル：脳動脈瘤組織に特異的な体細胞変異を標的とした脳動脈瘤治療薬の開発

理化学研究所脳神経科学研究センター神経動態医科学連携研究チーム /

杏林大学医学部 脳神経外科 チームリーダー兼主任教授 中富 浩文

脳動脈瘤（頭蓋内動脈瘤）は、日本人の約 5%が罹患する高い有病率を持つ疾患です。この病変が破裂すると、生命を脅かすくも膜下出血を引き起こします。しかし、現在脳動脈瘤に対する薬物治療は存在せず、治療法は外科手術または血管内カテーテル治療に限られています。特に巨大・大型血栓化紡錘状脳底動脈瘤は治療が難しく、未治療の場合、破裂、脳幹梗塞、脳幹機能不全によって 5.5 年以内に 91%が死亡し、残る 9%も重度の後遺症を抱えることが知られています (Nakatomi et al. 2020)。確立された外科的治療はなく、複数の外科的処置を組み合わせた場合でも、治療後に自立した生活を送れる患者は 65~73%、予後不良が 3~15%、死亡率は 20~24%に達します (Kodama et al. 1982)。このように、脳動脈瘤の治療は極めて困難です。

本研究チームは、この治療薬のない脳動脈瘤の薬物療法開発を目指し、以下のアプローチで研究を進めています：

1. 脳動脈瘤に特異的な体細胞変異の同定とデータベースの構築
2. 体細胞変異が動脈瘤の発生・増大に及ぼすメカニズムの解明
3. 体細胞変異による動脈瘤進行を阻害する薬剤の探索

脳動脈瘤の発生には、年齢、性別、飲酒などの全体的要因に加え、家族性遺伝の関与も指摘されています。しかし、家族性脳動脈瘤が確認されるケースは全体の 10%に過ぎません (Zhou et al. 2018)。そのような状況の中、近年の研究により異常血管組織で体細胞変異が特定され、これら局所的な体細胞変異が脳動脈瘤の発生や増大に関与している可能性が注目されています。 (Nikolaev et al. 2018; Karasozen et al. 2019; Shima et al. 2023)。

本研究チームの調査においても、紡錘状動脈瘤 11 例中 6 例 (54%) で血小板由来成長因子受容体 β (PDGFR β) の変異が確認され、さらに、巨大囊状動脈瘤 3 例中 2 例にも同遺伝子の変異が認められました (Shima et al. 2023)。このように、動脈瘤のタイプやサイズに応じた体細胞変異との関連が明らかになるにつれ、紡錘状動脈瘤における PDGFR β や囊状動脈瘤における AHNAK など、頻度の高い体細胞変異が薬物療法の有望な

第 44 回美原賞受賞記念講演 2025 年 2 月 21 日

ターゲットであると考えようになりました。本プロジェクトでは、症例数を増やし脳動脈瘤に特異的な体細胞変異のデータベース構築を目指すとともに、PDGFR β および AHNAK 遺伝子変異が関連する動脈瘤発生・増大のメカニズムを解明し、これらの遺伝子変異が促進するシグナル伝達を阻害する新規薬剤の探索に取り組んでいきます。