

# 生活習慣病を0次予防する —脳動脈瘤の予防—

—身内に脳動脈瘤が見つかったら—

京都大学大学院医学研究科  
社会健康医学系専攻  
環境衛生学分野  
小泉 昭夫

# 本日のテーマ



日本の3大死因



生活習慣病としての脳血管疾患



遺伝子とは



単一遺伝子疾患と多因子疾患：0次予防



2つのアプローチ：家系ベースと患者-対照研究



脳動脈瘤の遺伝解析



5年後のフォローアップ



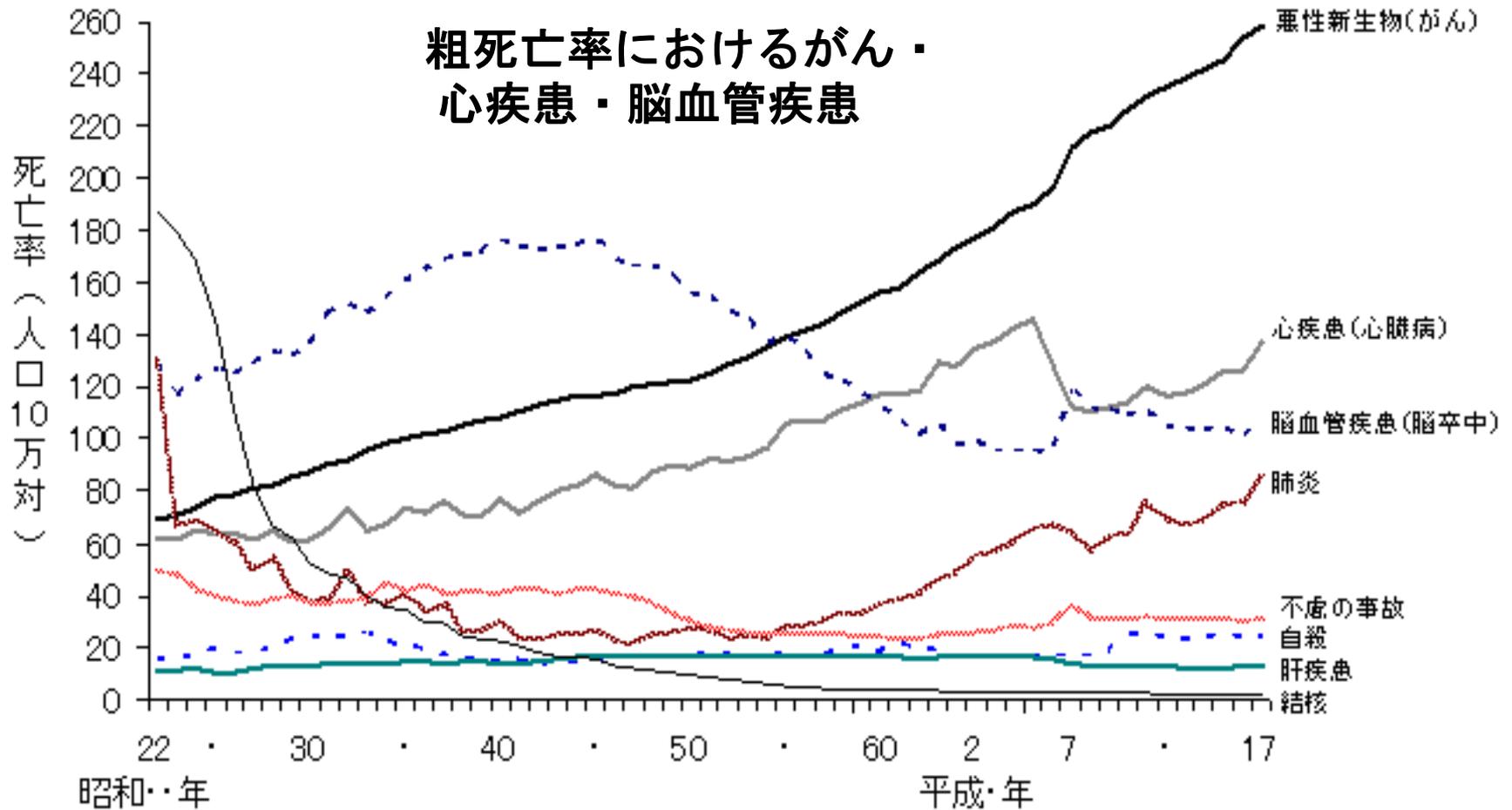
まとめ



結語

# 日本の3大死因

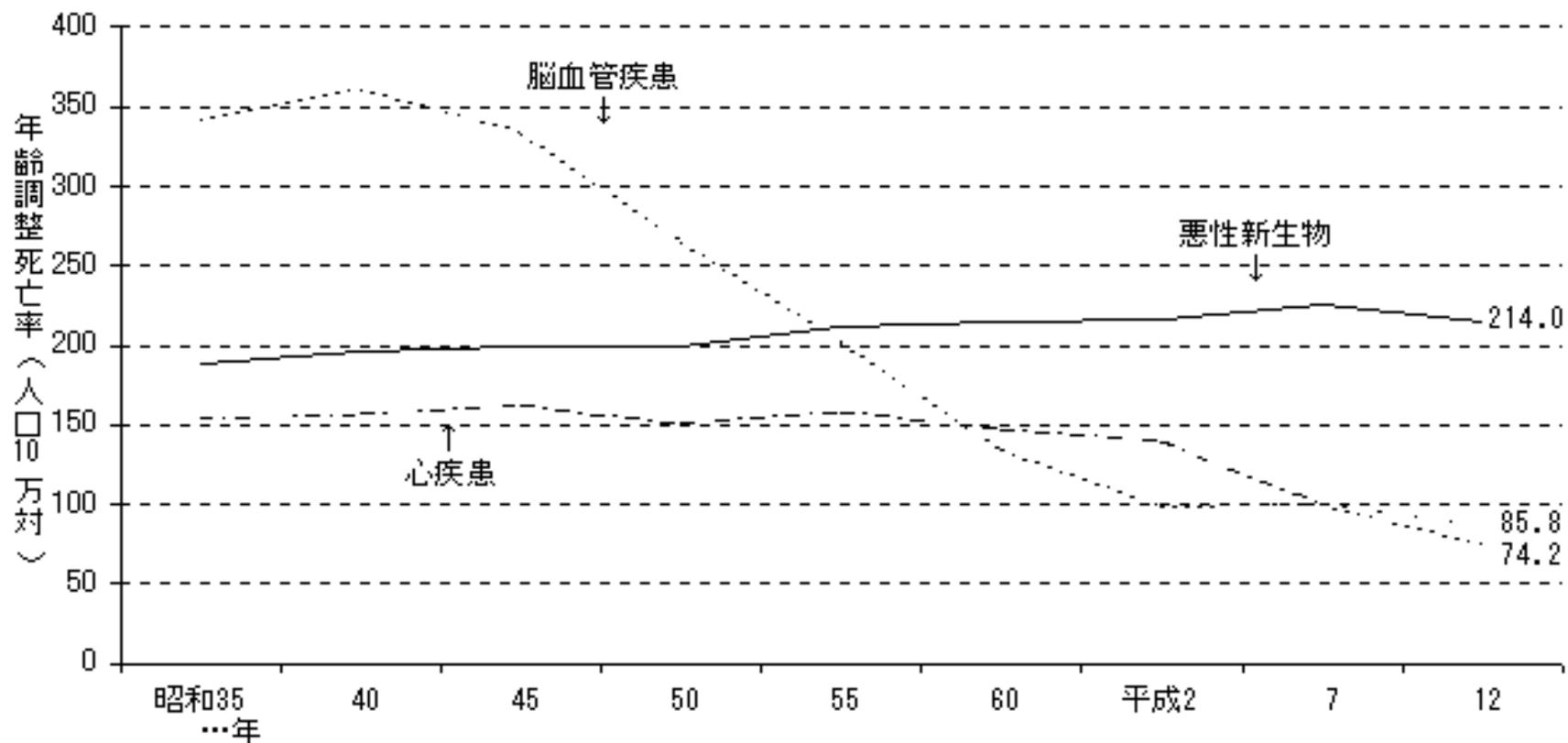
## 粗死亡率におけるがん・心疾患・脳血管疾患



- 注：1) 平成6・7年の心疾患の低下は、死亡診断書（死体検案書）（平成7年1月施行）において「死亡の原因欄には、疾患の終末期の状態としての心不全、呼吸不全等は書かないでください」という注意書きの施行前からの周知の影響によるものと考えられる。
- 2) 平成7年の脳血管疾患の上昇の主な要因は、ICD-10（平成7年1月適用）による原死因選択ルール明確化によるものと考えられる。

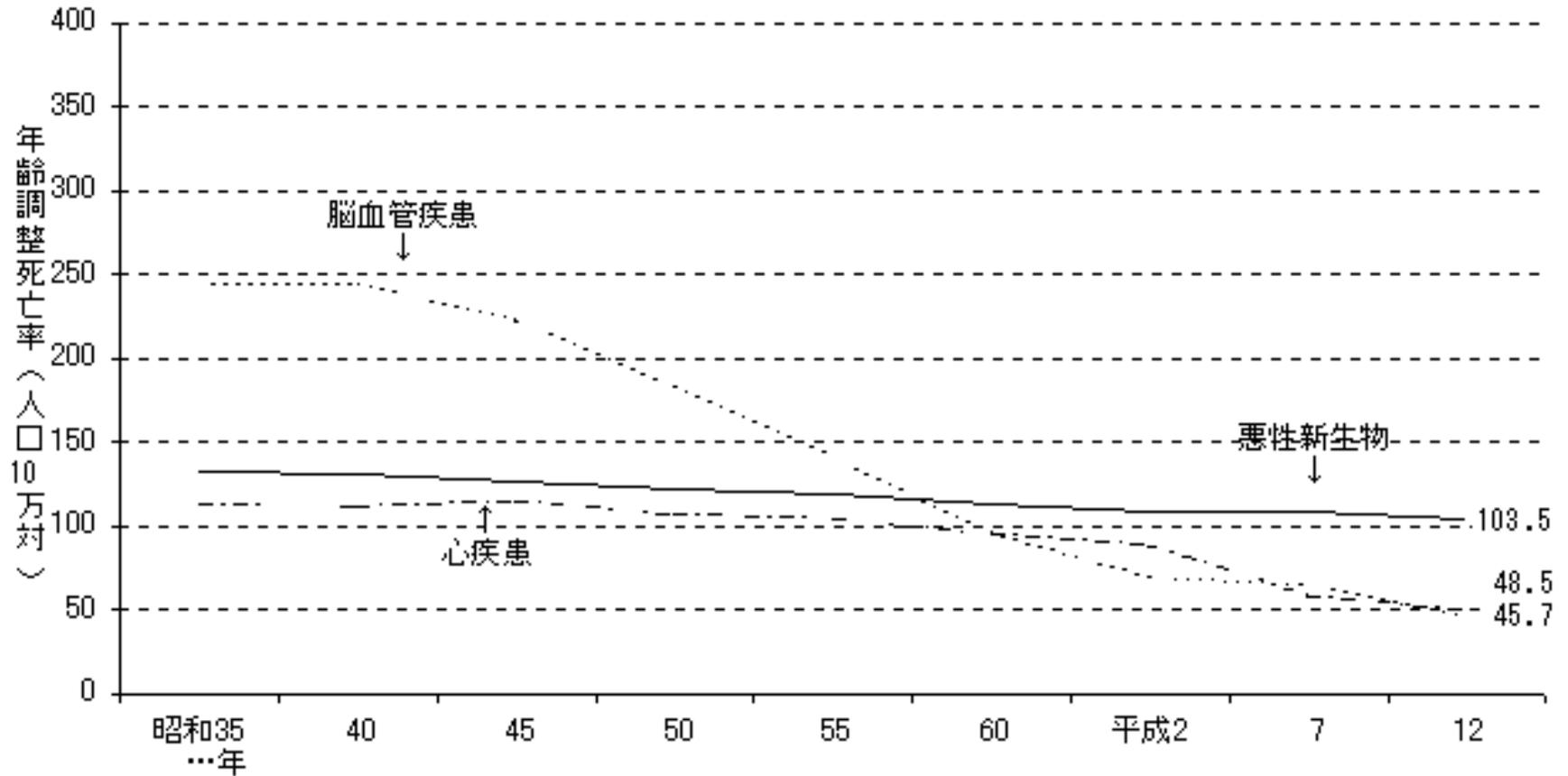
# 三大死因の年齢調整死亡率の年次推移

男



# 三大死因の年齢調整死亡率の年次推移

女



# 生活習慣病

- 悪性新生物
- 心疾患
- 脳血管疾患
- 糖尿病および  
メタボリックシンドローム
- その他：うつ病、不慮の事故

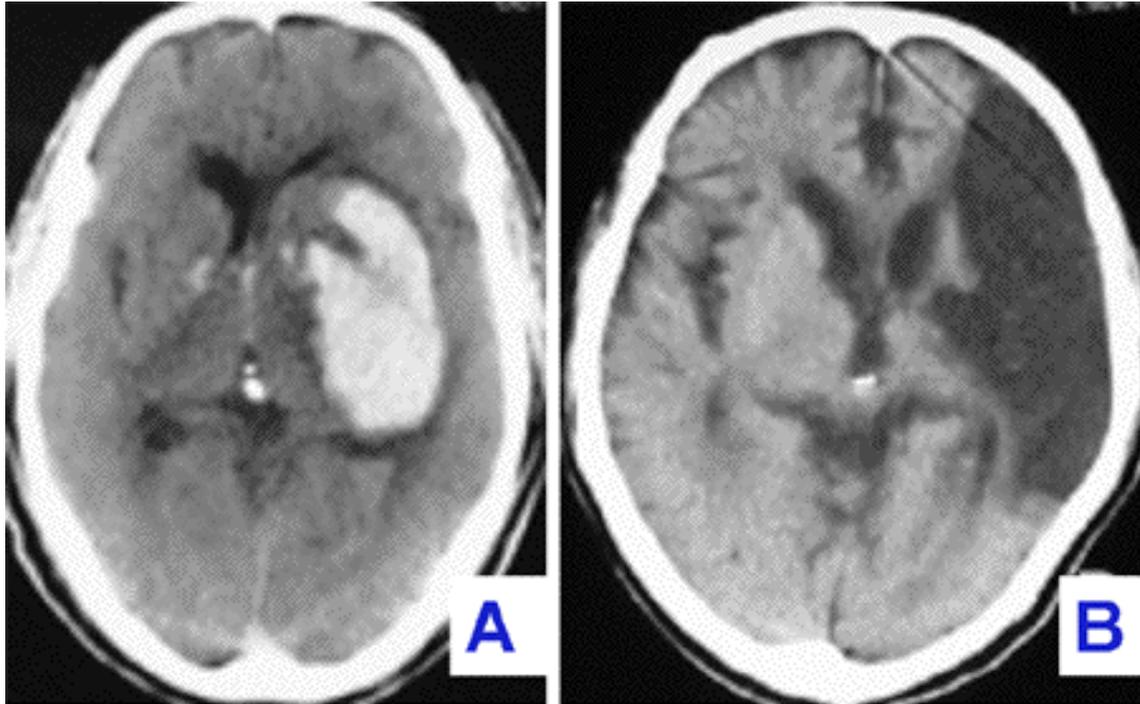
ICD10による定義：

脳出血、くも膜下出血、脳梗塞など

脳出血	くも膜下出血	脳梗塞	脳塞栓
脳基底部の小動脈(穿通枝動脈)の微小動脈瘤の破裂	脳動脈瘤の破裂	1. ラクーナ梗塞(穿通枝の梗塞) 2. 皮質枝系血栓	

## 脳血管疾患

# 脳出血

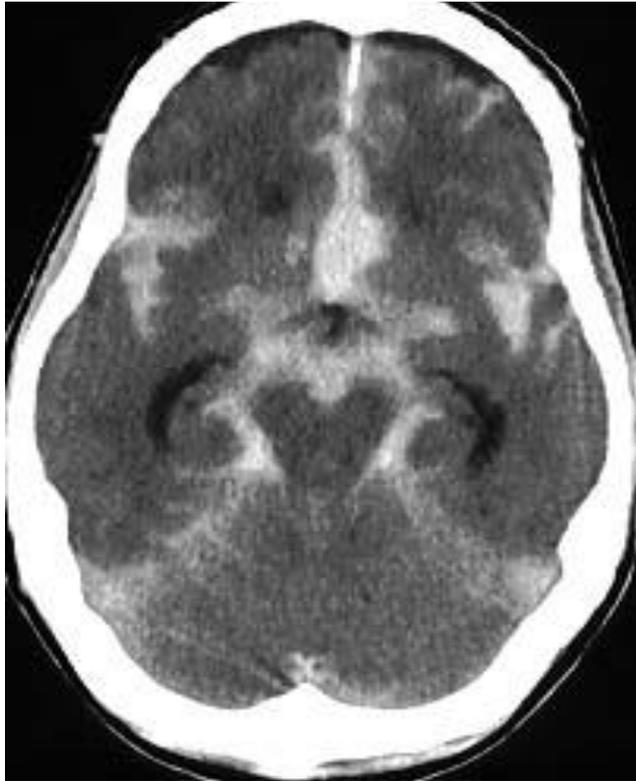


**急性期**  
出血が白く見える

**慢性期**  
出血の吸収

# くも膜下出血

CT画像



脳血管撮影画像

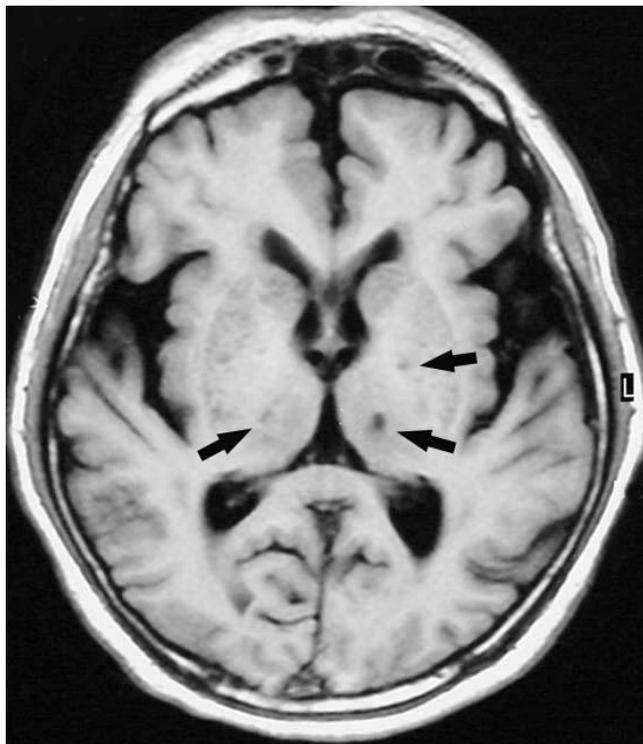


動脈瘤の存在

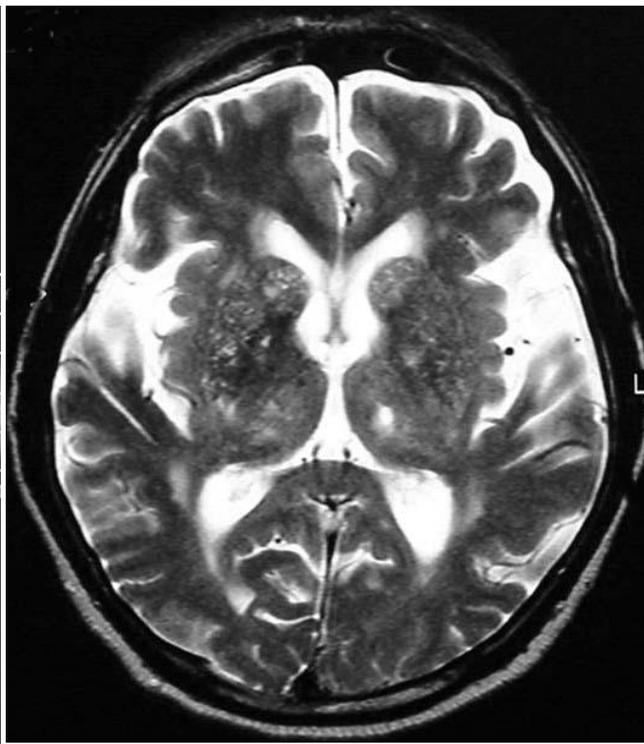
# 脳梗塞：ラクナ梗塞

MRI画像

T1強調画像



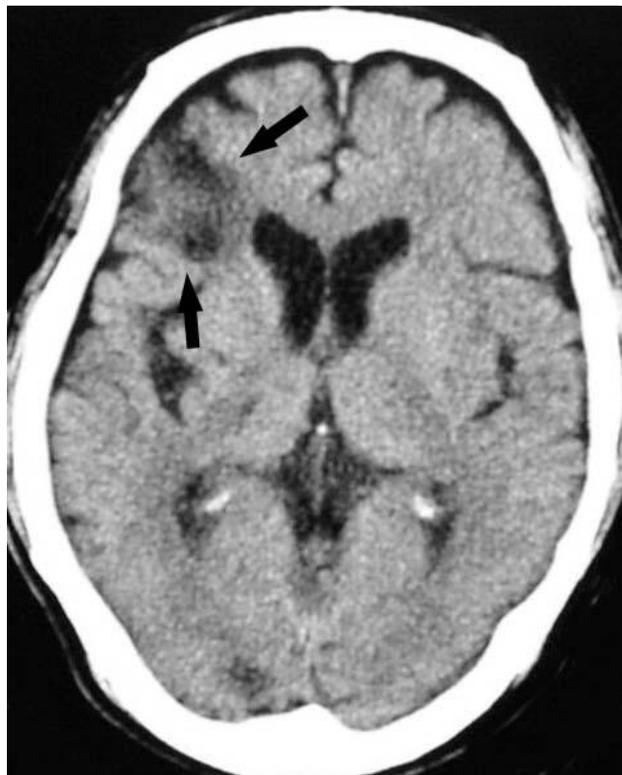
T2強調画像



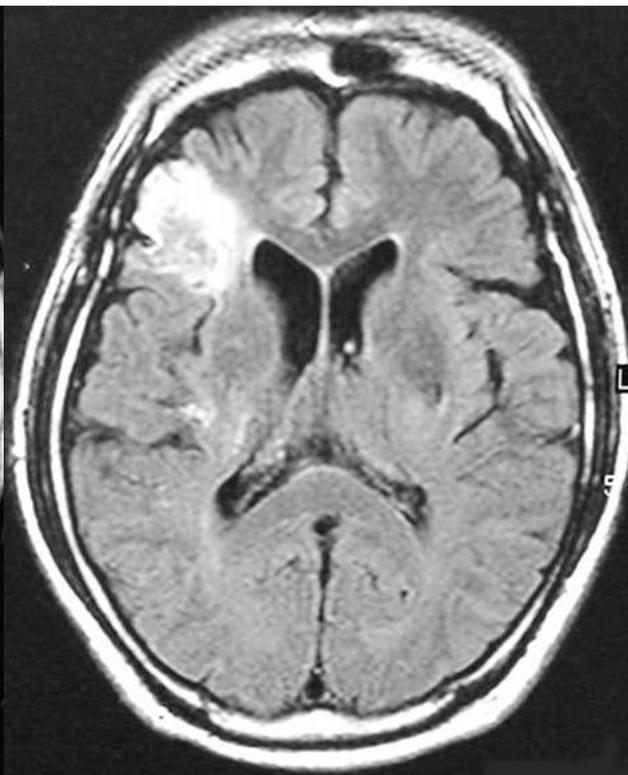
”ラクナ”とは小さな穴という意味。脳の深部の極めて細い血管がつまる状態。矢印のような小さな梗塞が多発することが多く、無症状の微小梗塞も多い。

# 脳梗塞：皮質枝系血栓

CT画像



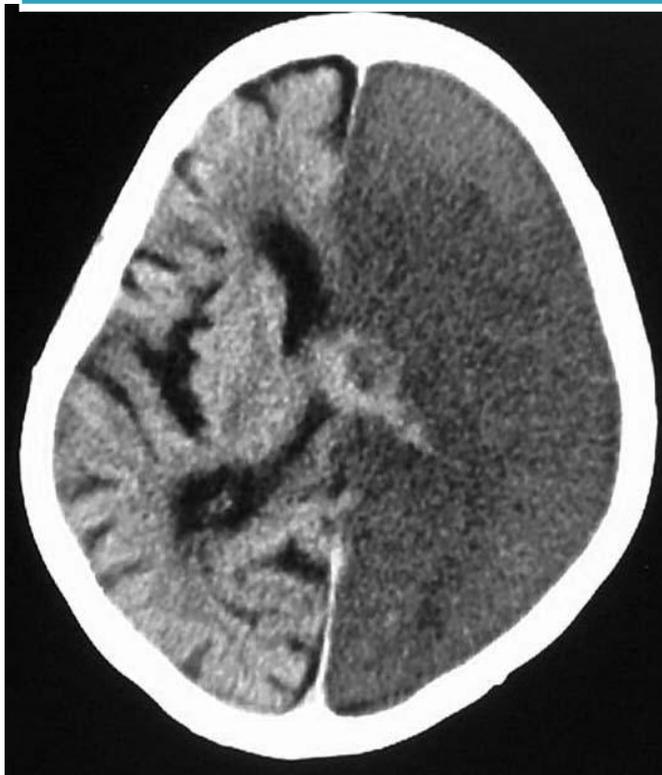
MRI画像



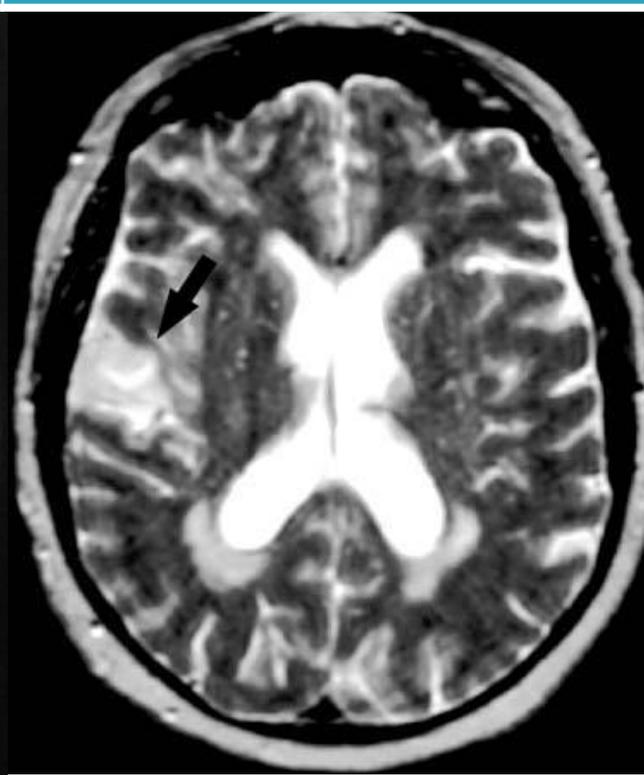
頭蓋内の太い動脈や頸動脈の動脈硬化が進行し、血栓を形成してつまる

# 脳塞栓

CT画像

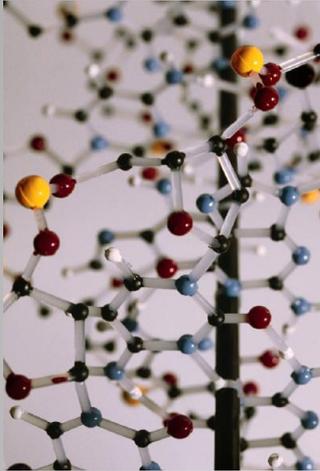


MRI画像

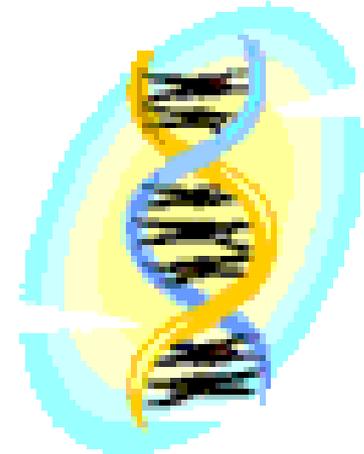
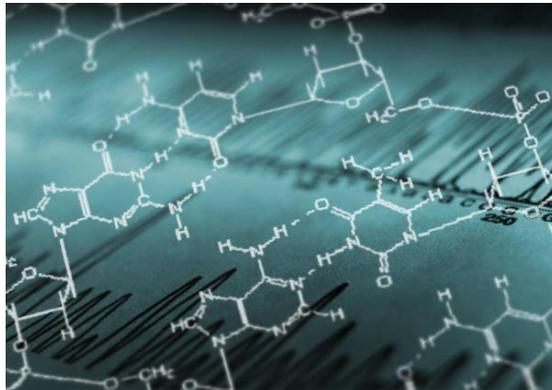


# 脳血管疾患の危険因子

病型	危険因子
脳出血	高血圧、血清コレステロールの低値、高度飲酒
くも膜下出血	喫煙、高血圧、高度飲酒、女性、家族歴
ラクナー梗塞	高血圧、糖尿病
皮質枝系脳血栓	高血圧、高コレステロール血症、喫煙、糖尿病、低HDL血症
脳塞栓	心房細動、心臓弁膜症、心筋梗塞

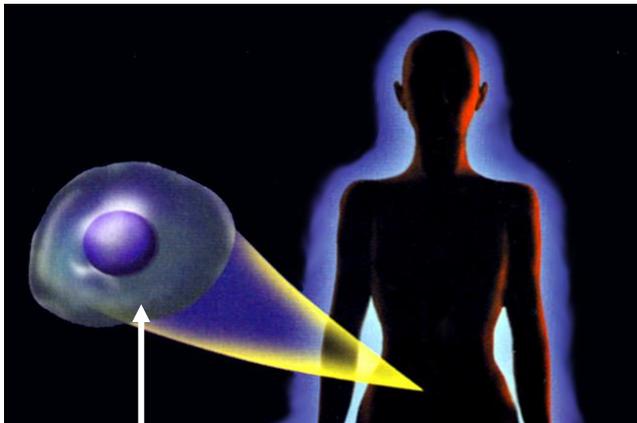


# 遺伝子とは

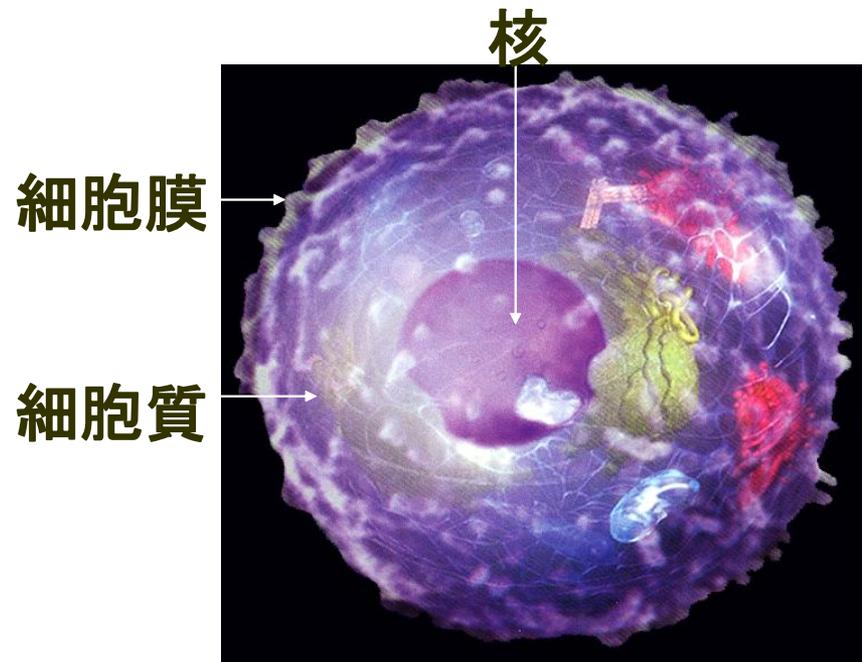


# 遺伝子とは

ヒトの身体は約60兆個の細胞からできています  
すべての細胞には同じ遺伝情報が含まれています



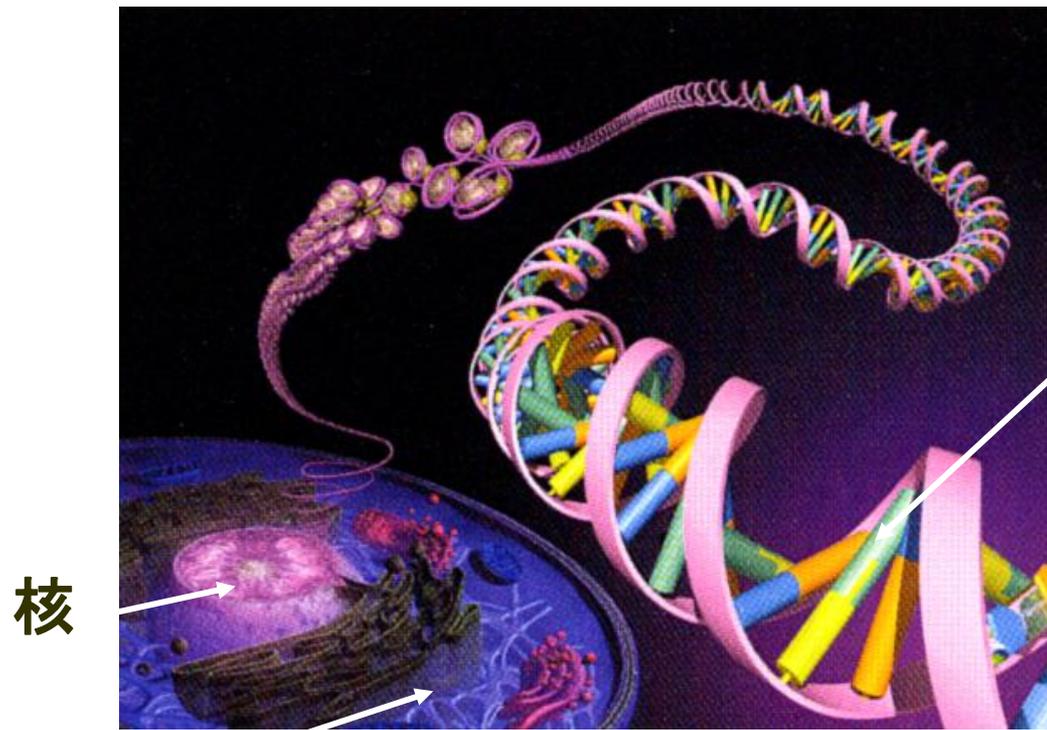
細胞



DNA(デオキシリボ核酸)は核の中で折りたたまれて  
います

DNAは、A. T. G. C. という塩基からできています

このDNAの中に遺伝子があります



A. T. G. C.  
という塩基

30億塩基対

細胞

**DNAは固まって存在し**

**22対(44本)の常染色体**

**2本の性染色体 男性 XY 女性 XX**

**合計46本の染色体として核内に存在します**

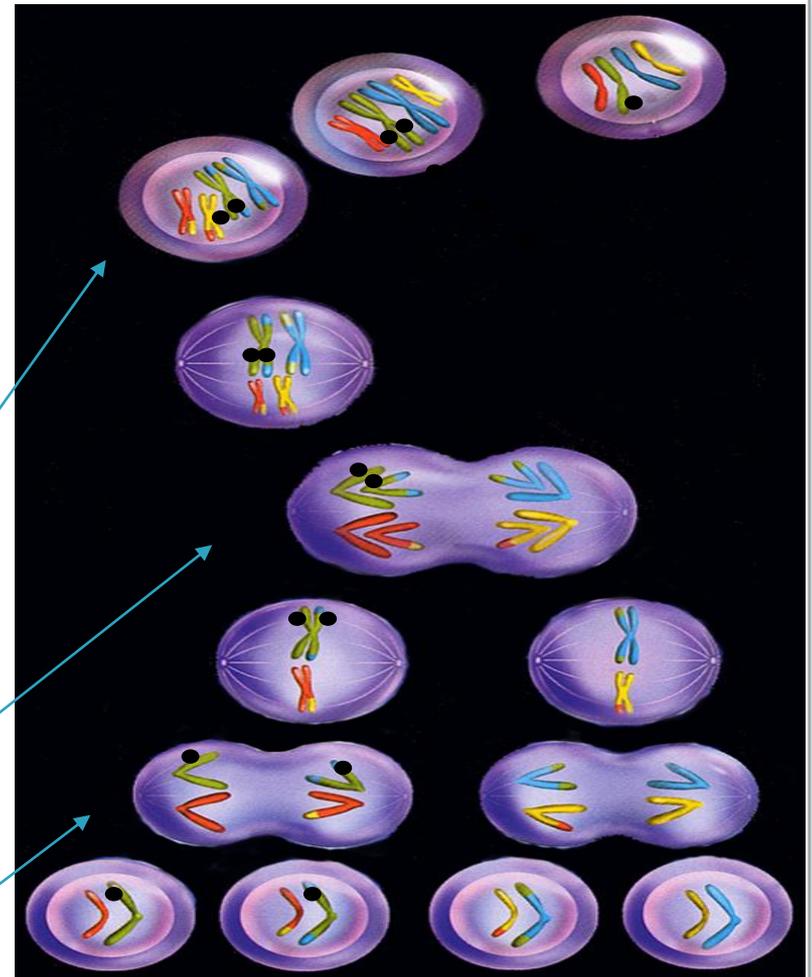
**この染色体のあち  
こちに約30,000の  
遺伝子があります**



●を病気の遺伝子としますと この遺伝子は  
その人の生殖細胞の50%  
に受けつがれていくこと  
になります

生殖細胞は  
精子、卵子を作るとき  
いったん倍量になり、  
2つに分かれ  
さらに2つに分かれます

この後 相手の生殖細胞との受精に  
よって元の46本になります



● ● | |  
50%に受けつがれていく

# 単一遺伝子疾患と 多因子疾患



# 単一遺伝子疾患と多因子疾患

単一遺伝子疾患：

病気の発症が、ほぼ**100%**、  
遺伝子により  
決定される病気のことを言います。



# 単一遺伝子疾患と多因子疾患

多因子疾患：

遺伝子をもっているとその病気になりやすいですが、もっているからと言って、必ず病気になるということはありません。

タバコ、高血圧、などのライフスタイルや基礎疾患が関係して病気になります。



# 1次予防、2次予防、および3次予防

予防	定義	例
1次予防	危険因子の除去 あるいは予防因子 の付加	非特異的: 運動 特異的: 予防接種
2次予防	早期発見と早期治療	健康診断
3次予防	再発防止と機能の維持	リハビリテーション

# 予防医学のパラドックス (Preventive paradox)

1. 集団全体に多大な効果をもたらす予防医学も、集団を構成する個人への恩恵は少ない。
2. 小さなリスクを背負った多数の集団から発生する患者数は、大きなリスクを抱えた少数のハイリスク集団からの患者数よりも多い。

## 2つの予防戦略

# High risk strategy and population strategy

(Multiple risk factors intervention trial の改変)

半減を目標  
に介入

コレステロール値 (mg/dl)	1万人年の冠動脈死亡	事前分布	介入前	High risk strategy	1万人当たりの死亡	Population strategy	1万人当たりの増減
-190	5	50%	2.5	50%	2.5	50% 20%	3.5
190-220	8	40%	3.2	40%	3.2	20% 3.5%	1.88
220-260	16	7%	1.12	7% 2%	1.44	3.5% 1.5%	0.80
260-	30	3%	0.9	1%	0.3	1.5%	0.45
合計			7.72		7.44		6.63

高コレステロール血症を標的に介入

# 0次予防とは

- 個人が体質を知り、体質に基づいて病気の発症前に予防すること。
- 遺伝性の素因が強い場合は有効。

**0次予防の有効性：  
単一遺伝子疾患の創始者変異を  
用いたマススクリーニング**

# Lysinuric protein intolerance

## リジン尿性蛋白不耐症尿性

- 1) 症状： たんぱくぎらい、食後の嘔吐、成長不良、易骨折性、腎障害、呼吸器の障害
- 2) 治療： シトルリンの投与
- 3) 原因： **Mutation of *SLC7A7* gene**
- 4) 常染色体劣性遺伝形式

# Basic Set of twenty amino acids

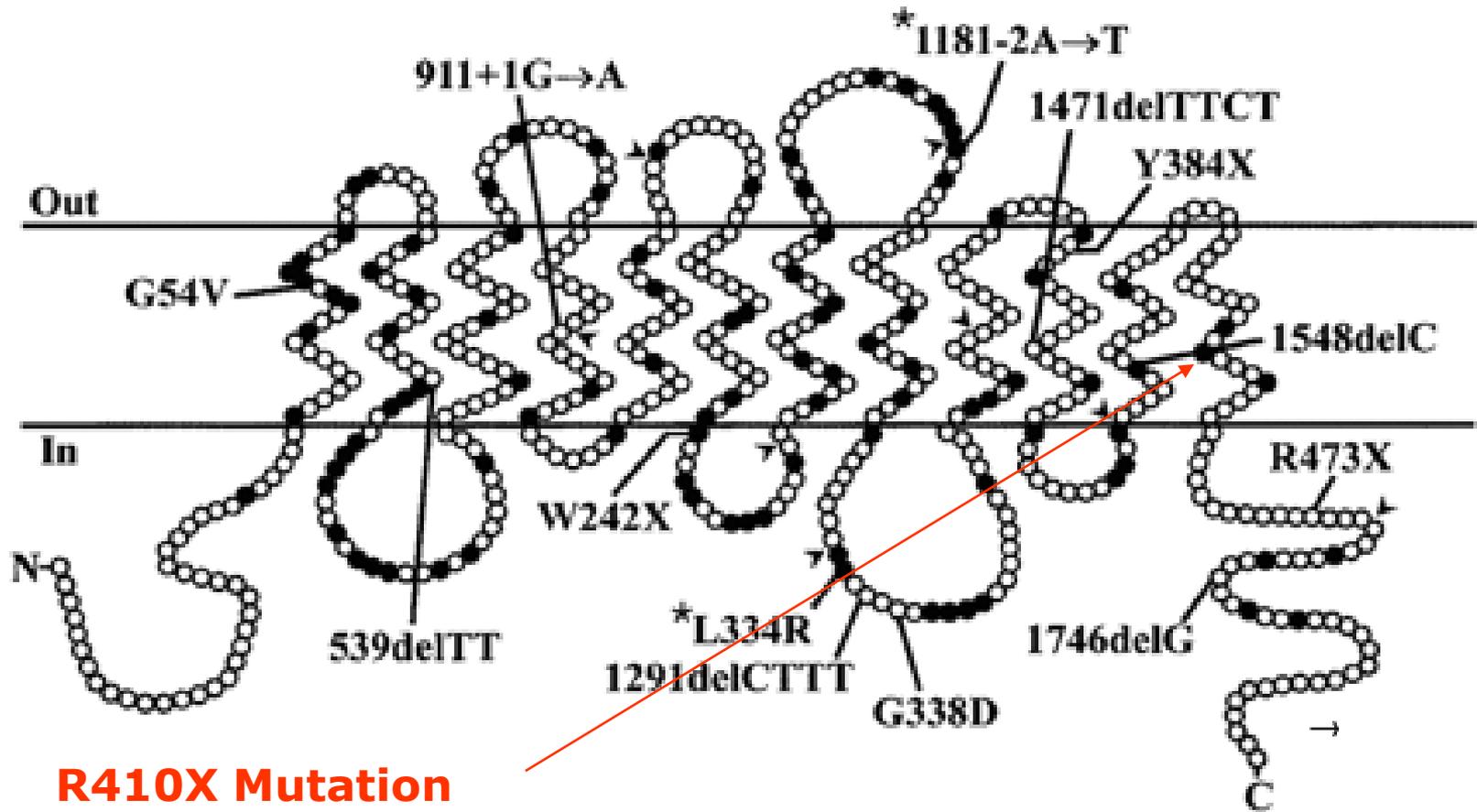
## Nonessential amino acids

- Alanine
- Asparagine
- Aspartate
- Cysteine
- Glutamate
- Glutamine
- Glycine
- Proline
- Serine
- Tyrosine

## Essential amino acids

- Arginine
- Histidine
- Isoleucine
- Leucine
- Lysine
- Methionine
- Phenylalanine
- Threonine
- Tryptophan
- Valine

# 原因遺伝子である *SLC7A7* の構造と変異





# R410X変異の 新生児マススクリーニングでの頻度

地域	参加者数	ヘテロ保因者	%	LPI の頻度
岩手	2597	21	0.81	1 : 61,200
秋田	3500	1	0.03	1: 49,000,000
宮城	3500	0		<1: 49,000,000

## 現行新生児マススクリーニングにおける費用対効果

疾患	年間コスト（円）	頻度	患者発見数／年	1名発見するのに要する費用（円）
フェニルケトン尿症	333,240,000	81,000	14.8	22,493,700
メープルシロップ病	256,820,000	471,600	2.5	100,930,260
ホモシスチン尿症	264,090,000	176,000	6.8	38,733,200
ガラクトセミア	220,330,000	40,100	29.9	7,362,694
先天性甲状腺機能低下症	771,270,000	5,300	226.4	3,406,443
先天性副腎過形成	1,018,850,000	17,600	68.2	14,943,133

# 岩手県での新生児の数

- 人口120万人： 新生児は、12,000人/年

1名の患者を発見するのに5年  
61,200名をマスクリーニングする必要  
一人の費用は 検査30+郵便80 × 2 = 190円  
61,200名 × 190円 = 11,628,000円

- おおよそ1,200万円 1年間 240万円の費用
- 以上から行うべきであると結論される

## 脳動脈瘤は多因子疾患です

- 家系内で数人が脳動脈瘤をもっていることがあります。  
しかし、そういった家系の中で、明らかな遺伝様式が見出せないことが多いのです。
- 喫煙（環境要因）や高血圧（基礎疾患）があると脳動脈瘤になりやすいです。
- 性、年齢（生物学的要因）も重要な要因です。

## 多因子疾患の原因を見つける2つのアプローチ

方法	手法	欠点
家系に基づく方法	家系の中で原因遺伝子を探る メンデルの方法に依拠	家系の収集を行う 多大な労力と家系の協力
患者-対照研究	一般人口の中で患者に特異的な変異を調べる	資金的に莫大 遺伝的異質性

- 有効性：対象者を集めるのが比較的簡単で、非常に切れの良い結果が出る。
- 問題点：統計的手法への依存度が高く生物学的妥当性の検証が必要。時に間違ふ。  
相関 ≠ 因果関係

## 患者一対照研究の有効性と問題点

- 晩酌の習慣とALDH2の関係を調べる調査を行ったところ、以下のような結果を得ました。  
(Am J Hum Genet 48;677-681, 1991、改変)

	G/G	G/A	A/A
健常人 (100人)	52	36	12
晩酌をおこなう (100人)	88	12	0

質問

- “Gアレルは、酒好きを決める**SNPs**である”  
との結論は正しいでしょうか？

SNPs : Single nucleotide polymorphisms

1塩基多型といい、ヒトゲノム上の約1000塩基  
対ごとに存在する塩基対の多型

Genotype	G アリル	Aアリル
GG	$52 * 2 = 104$	0
GA	36	36
AA	0	$12 * 2 = 24$
Total	140	60

アリル頻度 (一般人)

Genotype	G アリル	Aアリル
GG	$88 * 2 = 176$	0
GA	12	12
AA	0	0
Total	188	12

**アリル頻度（晩酌を楽しむヒト）**

	G アリル	A アリル
一般人	0.70	0.30
晩酌者	0.94	0.06

## 両集団のアリル頻度

Genotype	Population	GG	GA	AA
健常人	100	52	36	12
HW予測	100	49	42	9
晩酌者	100	88	12	0
HW予測	100	88.4	11.3	0.4

両集団でHardy-Weinberg 則の確認

- 関連の強さを示すオッズ比

要因	症例	対照
あり	a	b
なし	c	d

要因ありの場合、病気になるリスク比は、 $a/b$   
要因なしの場合、病気になるリスク比は、 $c/d$

2つの比をオッズ比という:

$$\text{Odds 比} = (a/b)/(c/d) = (a*d)/(b*c)$$

## 相関解析における因果関係

- Odds比 =  $(0.94 * 0.30) / (0.70 * 0.06)$   
= 6.71
- Gアリルは、晩酌と相関していると考えてよい。
- しかし、因果関係 ≠ 相関ではない。
- しかし、この場合は、ALDH2の活性が低下することが知られており生物学的にも妥当な結論である。

## Odds 比による相関の推定

- サンフランシスコにおいてChopsticks の使い方のうまさと遺伝的な関係を検討し以下の結果を得た。

Chopsticks	Allele frequency : <i>HLA-A1</i>	Allele frequency : Other than <i>HLA-A1</i>
User	0.6	0.4
Non-User	0.1	0.9

$$\text{Odds ratio} = 0.6 * 0.9 / (0.1 * 0.4) = 13.5$$

相関は因果関係を示唆しない

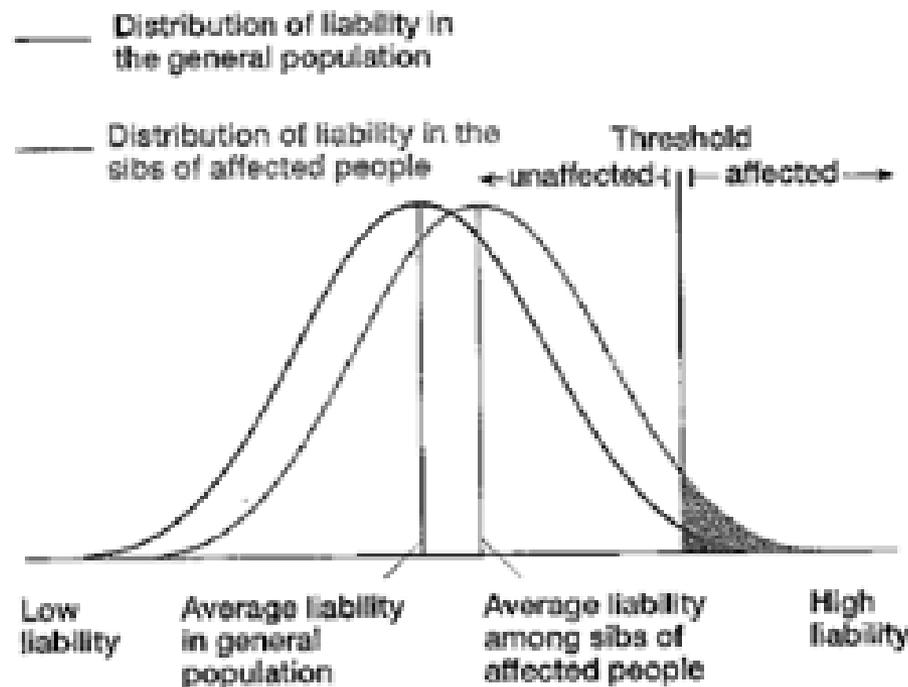
- *HLA-A1* は箸の使い方を決めるのか？
- その後の調査で、箸を使うのは東洋人に多く、使わない集団はそれ以外の集団で多いことが判明し、人種差であることが見出された。
- このような集団の遺伝的特性の差による現象をPopulation stratification とよぶ。

## 解釈

# 家系に基づく研究の理論的根拠

- 多因子疾患の場合、多くの寄与因子が発症に係る。モデルとして、危険因子の相加モデル。
- 発症のし易さは、正規分布に従う(中心極限定理)。
- 域値を超えると発症するモデルを仮定すると罹患しやすさ(易病性: Liability)という指標を考えることができる。
- 一般人口と家系内集積性のある家系では、易病性に差があることになる。
- 従って高集積性家系では、易病性が高く、そのシグナルの検出は一般人口を用いるより容易になる。

# 多因子疾患における域値理論



多因子疾患において、易病性 (liability:感受性と考える) は一般に正規分布に従い、ある域値を超えると発症する。

一般人口に比べ、同胞発症のある集団では感受性は左にシフトしている。

# 脳動脈瘤の遺伝子を見つけるための研究



- 家系内に3名以上の脳動脈瘤を有する方がおられる家系の方々に研究への参加を依頼しました。
- これら家系の方で、30歳以上の方については、MRA検査を受けていただき、脳動脈瘤の有無を調べました。
- 御家系の方々に、5年後にもう一度、MRA検査を受けていただきます。

## 私たちの調査方法

# MRA検査

我国では、人に害を与えない検査であるMRI（核磁気共鳴装置）が、全国の多くの病院に設置されており、脳動脈瘤などの診断・治療が行われています。

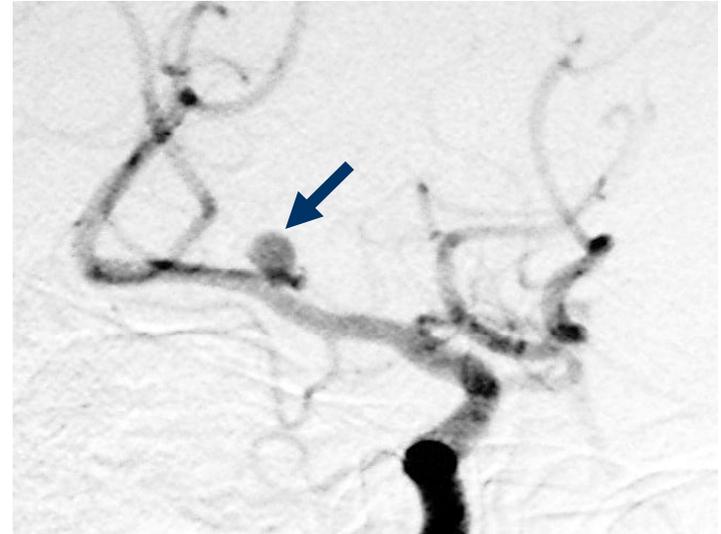


# MRA検査

## MRA 検査による脳 の血管像



## 血管造影検査による 脳の血管像



男性年齢	MRA 受診 者	脳動脈 瘤あり	脳ドックデー タから計算す る期待値(*)	観察値 / 期待値	P< 0.05
50歳未満	36	2	0.095	20.9	○
50-69 歳	21	5	0.283	17.7	○
70歳以上	7	2	0.286	7.0	○
合計	64	9	1.34	6.7	○

(\*)Horikoshi et al. Neuro Med Chit (Tokyo) 42:105-113, 2002

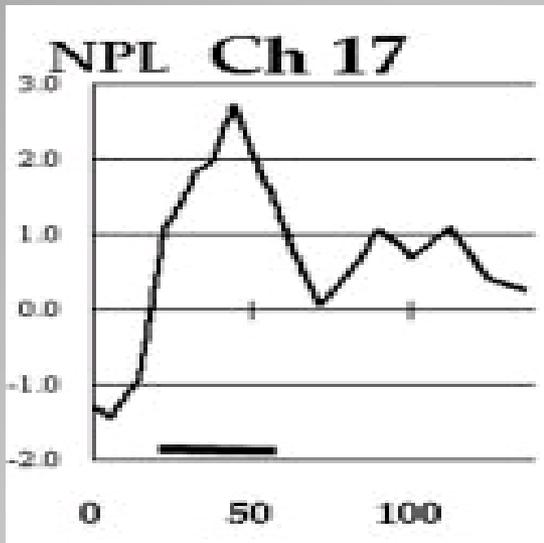
## 調査開始時の脳動脈瘤の頻度

2名以上の家系内発症のある家系の有病率

女性年齢	MRA 受診者	脳動脈 瘤あり	脳ドックデー タから計算す る期待値(*)	観察値 / 期待値	P< 0.05
50歳未満	37	6	0.322	18.6	○
50-69 歳	21	8	0.756	10.6	○
70歳以上	9	1	0.372	2.7	
合計	67	13	2.29	6.5	○

(\*)Horikoshi et al. Neuro Med Chit (Tokyo) 42:105-113, 2002

**調査開始時の脳動脈瘤の頻度**  
**2名以上の家系内発症のある家系の有病率**



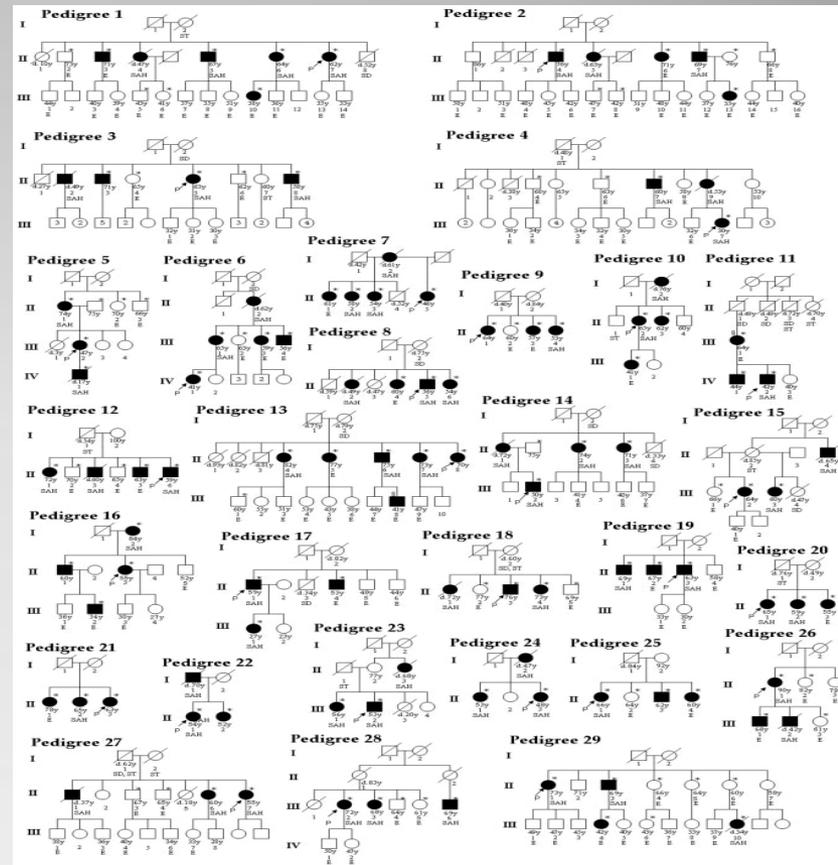
## 29 家系

17cen (NPL=3.00)

19q13 (NPL=2.15)

Xp22 (NPL=2.16)

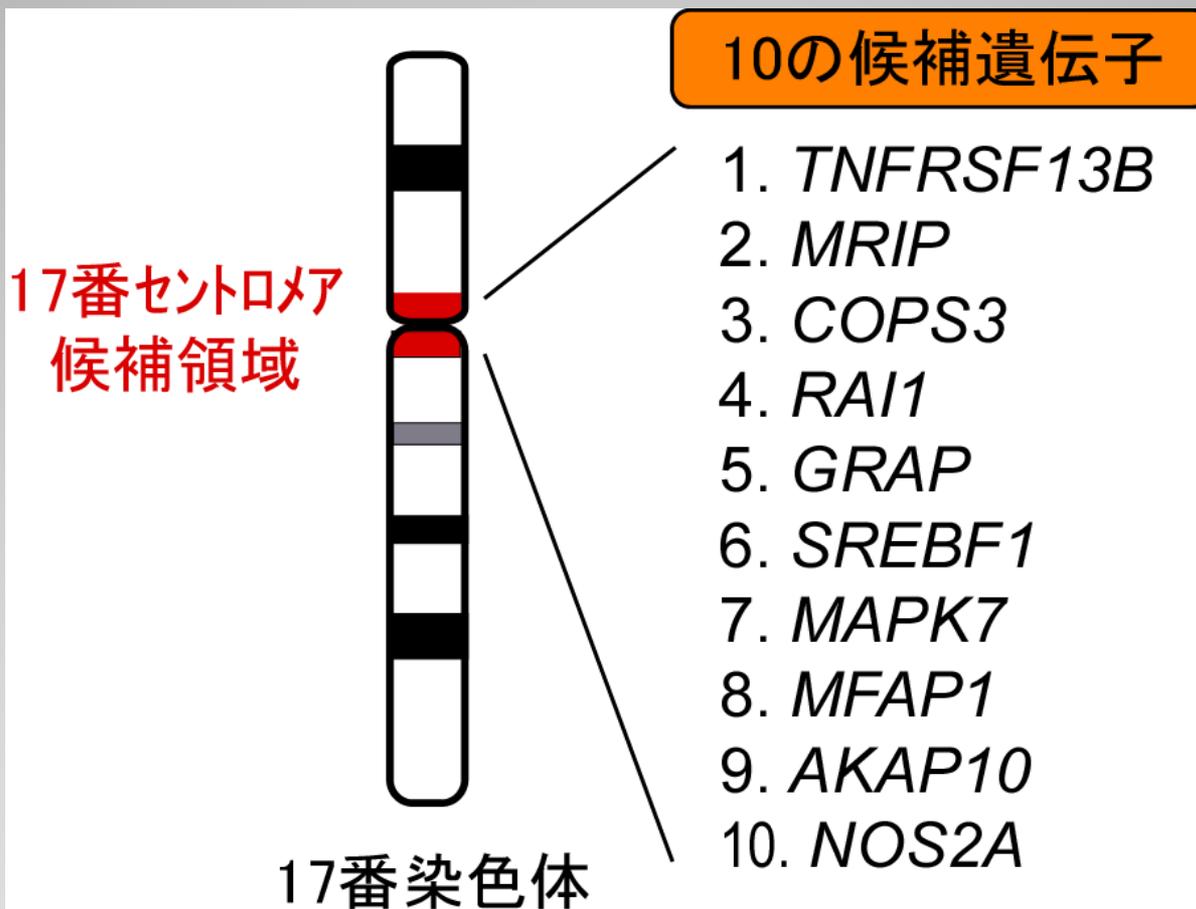
Yamada et al. *Circulation* 2004



# 脳動脈瘤の感受性遺伝子の探索

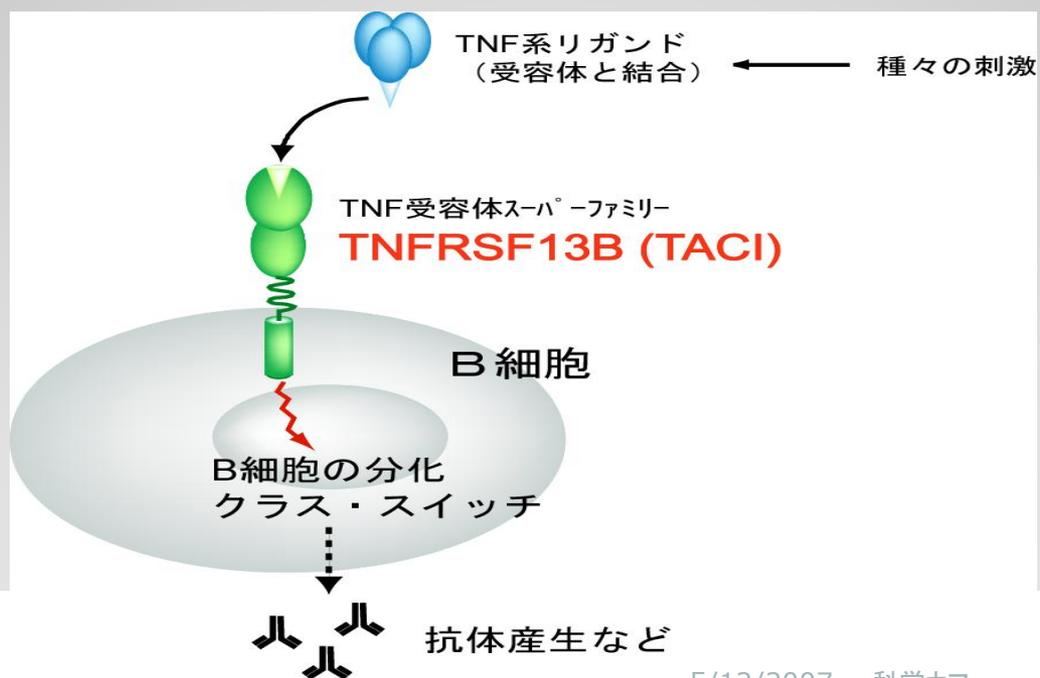
この研究から17番染色体に脳動脈瘤の  
遺伝子がある可能性が出てきました

# 17番染色体にある候補遺伝子の網羅的検索



# 17番染色体にある候補遺伝子の網羅的検索

## **TNFRSF13B** という免疫関係の 遺伝子に突然変異を見つけました



	突然変異	遺伝子多型
一般の人々の中での頻度	1%未満でまれ	1%以上
効果	遺伝子の機能が大きく変わる	機能が大きく変わることはない
結果	疾患	生活習慣病

## 突然変異と遺伝子多型

# TNFRSF13Bの変異をもつと どれくらい発症しやすくなるか？

## 突然変異

多発家系	29家系のうち	3家系	10 %
一般人口	脳動脈瘤あり の人々	14染色体/ 608染色体	2.30 %
	脳動脈瘤なし の人々	5染色体/ 664染色体	0.75 %

# *TNFRSF13B*の変異をもつと どれくらい発症しやすくなるか？

遺伝子多型		
遺伝子型	GACC/TCTC	1/1.45
他の要因	性(女性)	2.26
	高血圧	1.97
	喫煙	1.64

# 5年後の フォローアップ検査



家系内研究協力者

初回MRA受診者

既往者 くも膜下出血  
脳動脈瘤

脳動脈瘤なし

未破裂脳動脈瘤

毎年経過聴取

経過観察

手術

5年後フォローアップMRA検査

# 31家系 214名の研究協力参加者

以前に脳動脈瘤の  
診断を受けていた

くも膜下出血  
58名

脳動脈瘤  
18名

はじめてMRA検  
査を受けた

脳動脈瘤なし  
117名

脳動脈瘤あり  
21名

研究開始時

# 31家系 214名の研究協力参加者

以前に脳動脈瘤の診断を受けていた

くも膜下出血  
58名

脳動脈瘤  
18名

はじめてMRA検査を受けた

脳動脈瘤なし  
117名

脳動脈瘤あり  
21名

脳動脈瘤なし  
37名

5年後MRA検査

40名参加  
(不参加5名)

5年後MRA検査

5名参加、5名とも変化なし  
(不参加1名)

新規脳動脈瘤  
女性3名  
(7.5%)

## 5年後の追跡調査

1. 脳動脈瘤には遺伝的感受性要因が存在する。

2. 遺伝的感受性要因は複数存在すると思われる。

3. 遺伝的感受性要因の外に、ライフスタイル（喫煙、ストレス）、高血圧などの環境要因も重要である。

まとめ



・ 身内に脳動脈瘤が見つかったら0次予防を行いましょう。

・ 禁煙と高血圧の治療を行う1次予防も大切です。



・ 脳ドックを5年に一度は受診

**結論**

