

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07454

研究課題名(和文) 高血圧症患者を対象とした遺伝的体質による無症候性脳病変の高精度予測法の確立

研究課題名(英文) Establishing a highly accurate prediction method for asymptomatic brain lesions based on genetic predisposition in hypertensive patients.

研究代表者

事崎 由佳 (Yuka, Kotozaki)

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号：10569578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：2019年1月21日より附属病院循環器内科にてリクルートを開始しているが、外来患者層として心房細動の既往歴を有している患者が多かったこと、MRI非対応のステントが入っていること、2019年4月以降は附属病院の移転に伴う、外来患者の地域のかかりつけ医への転院紹介によって外来患者層が変わったこと、また、継続的なCOVID19感染対策などから患者リクルートが困難を極めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究実施期間中に患者プールとしていた本院の外来患者の地域のかかりつけ医への転院紹介によって外来患者層が変わったこと、また、継続的なCOVID19感染対策などから患者リクルートが困難を極めた。

研究成果の概要(英文)：During the study period, there was a shift in the outpatient patient demographic at our institution due to referrals to primary care physicians in the region, making patient recruitment extremely challenging, especially with ongoing COVID-19 infection control measures.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：高血圧症 無症候性脳病変 生活習慣 遺伝的体質 予測法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

高血圧症は、脳卒中の最大の危険因子である (Arima H et al, 2009)。高血圧症の患者では、脳 MRI にて脳小血管病 (small vessel disease) の中間表現型として知られる無症候性脳病変が高頻度に認められる。無症候性脳病変は、ラクナ梗塞、白質病変、微小出血に分類され (図 1)、いずれも脳卒中の強力な危険因子であり、治療介入の標的として近年注目されている。高血圧症患者における無症候性脳病変の有無や程度は個人差が大きく、生活習慣などに加え遺伝的要因の影響が指摘されている (Sachdev PS, et al. Stroke 2016) が、画像所見と遺伝情報との関連はほとんど検討されていない。



ラクナ梗塞 白質病変 微小出血

図 1 無症候性脳病変

遺伝子多型を用いた脳卒中リスク予測に関する研究はこれまでも行われているが、発症リスクの予測には不十分であった。我々は、従来の genome wide association study (GWAS) では脳梗塞の遺伝的リスクを有意に予測できないことを確認し、さらに、GWAS では検出できないような弱い効果を持つ多数のコモンバリアントの情報を用いることで疾患の遺伝的リスクを予測する新たなリスク計算手法 (iPBM polygenic model, iPBM) を開発した (Hachiya T, et al. Stroke 2017, 図 2)。iPBM を用いて脳梗塞発症リスク予測法を構築し、高リスク群の脳梗塞発症のオッズ比が 1.8~2.0 倍という高い予測精度を達成した。

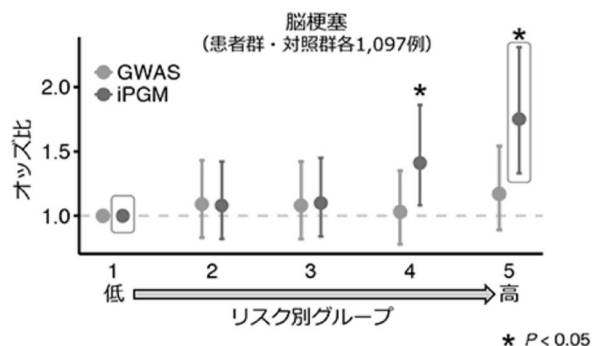


図 2 脳梗塞発症リスクと発症オッズ比

そこで、この独自の予測法を高血圧症患者に適用することで、脳小血管病の病態進行や脳卒中の発症リスクを評価する上で重要な指標である無症候性脳病変の発現と進行を予測できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、高血圧症患者を対象とした iPBM を用いた高精度な無症候性脳病変リスク予測モデルの確立であった。

3. 研究の方法

本研究は、高血圧症患者を対象に、脳 MRI を経時的に実施するとともに、独自の iPBM による遺伝的要因の解析を用い、高血圧症患者における無症候性脳病変予測モデルの開発及び検証について、以下の計画・方法で研究を計画した (図 3)。

(1) 高血圧症患者における無症候性脳病変予測法の開発

岩手医科大学附属病院心血管・腎・内分泌内科及び循環器内科外来に通院し、脳卒中の既往歴が無く、心房細動を有さない高血圧症患者 100 名を対象に降圧治療を実施する。

血液サンプルを採取し、遠心を行ってパフィーコートを抽出する。パフィーコートよりゲノム DNA を抽出し、オムニアレイ (OmniExpressExome BeadChip Array) により全ゲノム解析を行う。その後、iPBM を適用して脳梗塞の遺伝的リスクを計算する。

血液サンプルの残存部分を利用し、インターロイキン-6 (IL-6) を実施する。

MRI 検査は、本学附属病院の 3-Tesla MRI を用い、脳ドックのガイドライン 2014 に準拠した撮像プロトコルで、T1 強調画像 (T1WI)、T2 強調画像 (T2WI)、FLAIR 画像、T2* 強調画像 (T2*WI)、及び MR 血管造影 (MRA) を撮像する。

得られた脳画像データから、無症候性脳病変(ラクナ梗塞、白質病変、微小出血)を評価項目とする。ラクナ梗塞・微小出血は視覚的判定(個数・部位)、白質病変はFazekas分類と自動体積計測(本学独自ソフトウェアを使用)を実施する。

その他、健康や食事、喫煙、飲酒など生活習慣、既往歴、性格特性などに関する質問紙調査を実施する。得られた結果については、既存の心理統計ソフトウェア(SPSS)で統計処理を行う。

(2) 高血圧症患者における無症候性脳病変予測法の前向き検証

初年度に検査した高血圧症患者 100 名を対象に、ベースライン検査から 1 年後、及び 2 年後に血液サンプルを採取し、IL-6 検査を実施する。また、降圧状況や脳卒中イベントの有無を評価する。

MRI 検査も初年度と同じプロトコルで T1WI、T2WI、FLAIR、T2*WI、MRA を 1 年後、及び 2 年後に撮像する。得られた脳画像データから、無症候性脳病変(ラクナ梗塞、白質病変、微小出血)を評価項目とし、ラクナ梗塞・微小出血は視覚的判定(個数・部位)、白質病変は Fazekas 分類と自動体積計測(本学独自ソフトウェアを使用)を実施し、MRI 所見上の無症候性脳病変の進行度を判定する。

iPGM で算出された遺伝的リスクスコアと無症候性脳病変発症リスクの関連性を発症オッズ比により検証する。

4. 研究成果

高血圧症患者における無症候性脳病変予測法の開発のため、2019 年 1 月 21 日より附属病院循環器内科にてリクルートを開始したが、研究計画発案当時の外来患者層と、研究開始時の外来患者層が一変し、本研究の除外基準である心房細動の既往歴を有している患者数が増加したこと、心房細動の既往は無くとも MRI 非対応のステントが入っているなど、対象となる患者層の選定に時間を要した。また、2019 年 4 月以降は附属病院の移転に伴う、既存の外来患者についてかかりつけ医への転院が進んだことにより、さらに外来患者層が変わり、2019 年末から急拡大した COVID-19 により、感染対策による入棟制限などから患者リクルートが困難を極める状況が続き、研究代表者および研究分担者内で検討の結果、本研究期間では患者リクルートのみとなった。

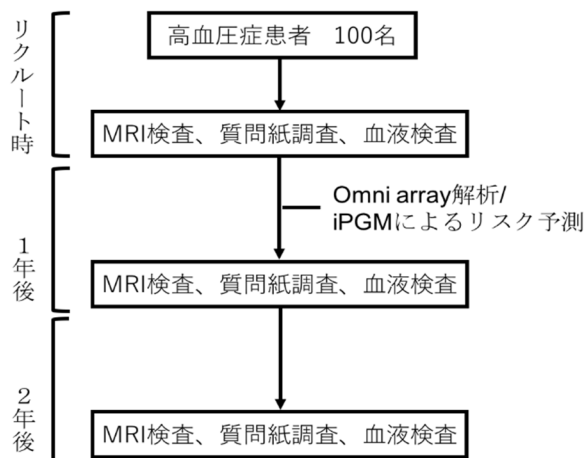


図3 研究デザイン

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐々木 真理 (Sasaki Makoto) (80205864)	岩手医科大学・医歯薬総合研究所・教授 (31201)	
研究分担者	佐藤 衛 (Sato Mamoru) (90305996)	岩手医科大学・医歯薬総合研究所・客員教授 (31201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関