

Segmental copy number loss of SFMBT1 gene in elderly individuals with ventriculomegaly: a Community-based study

Kato T, Sato H, Emi M, Seino T, Arawaka S, Iseki C,
Takahashi Y, Wada M, Kawanami T

Intern Med 50 : 297-303, 2011

特発性正常圧水頭症 (iNPH) が髄液循環障害を来す分子メカニズムは、いまだ説明されていないが、遺伝的要因の関与も指摘されている。最近、ゲノム遺伝子配列の欠失や重複などの“コピー数多型 (CNVs)” が様々な孤発性疾患への罹患しやすさに関わっていることが判明した。そこで日本人高齢者を対象として、iNPH の発症前段階と考えられる一群 (ventriculomegaly with features of iNPH on MRI : VIM) の病因に CNVs が関与するという仮説を検証した。

対象は日本人の高齢 VIM 症例 8 名 (61 ~ 72 歳) で、70 歳の健常高齢者 10 名をコントロールとして、末梢白血球から DNA を抽出した。Agilent400K Human whole-genome CNV microarray を用いて、アレイ CGH の原理に基づき全ゲノムを対象に VIM 症例において頻度の高い遺伝子コピー数変化を検証した。さらに健常日本人高齢者 100 名を対象として、deCODE-Illumina CNV370k chip を用いて

全ゲノムの CNV をスクリーニングした。その結果、VIM 症例のうち 4 例で 3 番染色体 (3q21.1 領域) に存在する SFMBT1 遺伝子のイントロン 2 を含む 12kb の領域に最も頻度の高い CNV (コピー数の減少) を認めた。この CNV はコントロールの 10 例では認められず、100 名の健常高齢者におけるスクリーニングでは、1 例にしか認められなかった。最後に、5 名の非神経疾患患者の剖検脳を用いて、抗 SFMBT1 抗体を用いて免疫染色を実施した。その結果、SFMBT1 は主として脳動脈中膜層の平滑筋細胞、血管内皮細胞、脈絡叢上皮細胞、脳室上皮細胞に分布し、細胞内では細胞質に局在していた。

これらの結果から、VIM 症例における SFMBT1 遺伝子のコピー数減少の頻度 (50%) は、本研究のコントロール集団における頻度 (0 ~ 1%) や human Hapmap panel の lymphoblast cell line における頻度 (0.37 ~ 11.9%)、漢民族や日本人における頻度 (各 6.7%, 7.8%) と比べても明らかに高頻度で、VIM や iNPH の感受性遺伝子の候補と考えられた。SFMBT1 のコピー数減少が発病に関わる機序は不明であるが、SFMBT1 蛋白が、髄液の産生・循環路および吸収過程に関わる組織に発現していたことから、その機能異常などが疾患原因に関わっていることが推察された。

【コメント】ゲノムコピー数多型解析による iNPH を対象とした疾患研究である。本手法は、これまでの疾患ゲノム研究の主流であったゲノムワイド SNP アレイ解析とは異なったアプローチであり、他の遺伝性・多因子疾患研究への応用が期待される。(伊東雅基 北海道大学脳神経外科)

Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk

Strömberg S, Gelin J, Osterberg T, Bergström GM,
Karlström L, Osterberg K ; for the Swedish Vascular
Registry (Swedvasc) Steering Committee

Stroke 43 : 1331-1335, 2012

一過性脳虚血発作 (TIA) などを生じた後、数日以内に脳虚血イベントが再発するリスクが高いことが指摘されてきており、症候性内頸動脈狭窄症に対して、急性期内頸動脈内膜剥離術 (CEA) が推奨されてきている。本研究は、Sweden における大規模調査の結果を解析し、発症からどの時期に実施した CEA が、手術リスクを増大させたかを検討している。

本研究では、2008 年 5 月から 2011 年 5 月までの間に The Swedish Vascular Registry (Swedvasc) に登録された症候性内頸動脈狭窄症に対して、CEA を実施した 2,596 名を解析の対象とした。対象は、発症から手術までの時期により 0 ~ 2 日、3 ~ 7 日、8 ~ 14 日、15 ~ 180 日の 4 群に分類された。手術の adverse event は、手術から 30 日以内

の mortality, stroke rate とした。

0 ~ 2 日群では、他の群に比べて年齢が若干若く、糖尿病罹患率が低いこと以外には、4 群間で性別、リスクファクターや手術法に差はなかった。術前の発症様式は、0 ~ 2 日群で crescendo TIA の頻度が有意に高く、15 ~ 180 日群では major stroke の頻度が高かった。手術の adverse event は、全体では 4.8% に認められ、0 ~ 2 日群で 11.5%、3 ~ 7 日群で 3.6%、8 ~ 14 日群で 4.0%、15 日 ~ 180 日群で 5.4% であり、有意に 0 ~ 2 日群で高かった。多変量解析では、3 ~ 7 日群の相対危険率を 1.0 とすると、0 ~ 2 日群では 4.24、8 ~ 14 日群では 1.12、15 ~ 180 日群では 1.90 であった。そのほか、女性や糖尿病罹患は独立した危険因子であったが、発症様式としては、crescendo TIA はリスクを増大させなかった。以上の結果から、発症 14 日以内の CEA は手術リスクを増大させないものの、発症 2 日以内の緊急 CEA はリスクを増大させようと結論づけている。

【コメント】本研究の結果からも、急性期 CEA は妥当であるといえるが、発症 2 日以内の緊急 CEA は、周術期に慎重な経過観察が必要であると考えられた。しかしながら、発症後急速に progress する症例に対して、どの時期に CEA を実施すべきかは、さらに検討が必要であると考えられる。

(杉山 拓 北海道大学脳神経外科)