

片頭痛発症リスクに関与する123個の遺伝子座の判明

Hautakangas H, et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. Nat Genet 2022 Feb 3. doi: 10.1038/s41588-021-00990-0.

【背景・目的】 片頭痛症例の多くは孤発性であるが、家族内集積が珍しくないことから、片頭痛は遺伝的因子の影響が強い疾患と考えられている。これまで、複数のコホートを併せて行ったゲノムワイド関連解析 (GWAS) で片頭痛発症リスクに関連した 38 個の遺伝子座が確認されており、片頭痛は多くの遺伝子異常が複合した”polygenic disease”と位置付けられている。本研究ではさらに片頭痛患者と対照者のサンプルを加えたメタナリシスを行い、123 個の発症リスク遺伝子座を同定することに成功した。

【方法・結果】 対象となったのは、ヨーロッパ人を祖先とする 873341 名 (102084 名の片頭痛患者と 771257 名の対照者) で、5 つの研究のコホートである。連鎖不均衡スコアから遺伝的に類似性が高く、サンプルの重複がないことが確認された。また、集団の構造化 (population stratification) による交絡因子の影響を受けず、真に多くの遺伝子による加算的影響を評価可能なサンプルであると判断された。片頭痛に有意に関連した 8117 個の遺伝子バリエーションが存在し、さらに 170 個の連鎖不均衡上独立なバリエーションの存在が明らかになった。さらに、高い連鎖不均衡を示し ($r^2 > 0.6$)、250 kb 以内に近接している遺伝子座を併合させることで 123 個の片頭痛リスクに関連した主要遺伝子座を得た。そのうち 86 個は以前の研究で同定されたことのない遺伝子座であった。72 個はタンパク質をコードする遺伝子の転写部位に存在し、99 個では 20 kb 以内に 1 つ以上のタンパク質をコードする遺伝子が存在していた (250 kb 以内であれば 114 個)。123 個の主要遺伝子バリエーションの中で 5 つはミスセンス・バリエーションであった。さらに、123 個の主要バリエーションと連鎖不均衡を呈する 40 個を超えるミスセンス・バリエーションの存在も明らかとなった。

さらに、主要バリエーションが発現量に影響を与える遺伝子群を *cis*-発現定量的形質遺伝子座 (*cis*-expression quantitative trait locus) で検索したところ、586 個の遺伝子に対して発現量へ影響を及ぼし、さらに主要バリエーションと高い連鎖不均衡を示すバリエーションによって 624 個の遺伝子発現量に影響が認められた。特に原因遺伝子セットの精緻なマッピングとトランスクリプトームワイド関連解析を施すと、46 遺伝子座に存在する 73 個の遺伝子に優先度の高さが確認された。その中に、11 番染色体上に存在する α CGRP と β CGRP をコードする *CALCA/CALCB* が含まれ、さらに 5-HT_{1F} をコードする *HTR1F* が含まれていた。ただし、CGRP 受容体遺伝子に関連性は認められなかった。

片頭痛は大きく前兆のない片頭痛 (MO) と前兆のある片頭痛 (MA) に分類される。これまでの GWAS では MO と MA に対して別個に関連するリスク遺伝子座の検討は十分行われていなかった。しかし、今回サンプル数を増やしたことで、それぞれの病型に関連した遺伝子座の同定に成功している。*HMOX2* 遺伝子座の rs12598836、*CACNA1A* 遺伝子座 (FHM1, EA2, SCA6 の責任遺伝子) の rs10405121、*MPPED2* 遺伝子座の rs11031122 の 3 つが MA のみに、*SPINK2* 遺伝子近傍にある rs7684253 と *FECH* 遺伝子近傍の rs8087942 の 2 つが MO のみに関連するバリエーションであることが判明した。

今回同定された 123 個の主要遺伝子バリエーションが何らかの症候と関連するか”phenome-wide association scan”も行われた。その結果、7 つのバリエーションは心血管疾患に、6 つのバリエーションは血圧に、11 個のバリエーションは循環器系疾患との関連が見いだされた。

さらに 123 個の遺伝子バリエーションと関連する遺伝子がどのような組織や細胞で発現しているのかについても解析が行われた。大動脈、脛骨動脈、冠動脈などの血管系に加えて尾状核、卵巣、上部消化管での遺伝子発現に影響を及ぼしている可能性が指摘された。

【結論・コメント】 本研究は 102084 名の片頭痛患者と 771257 人の対照者を対象にした GWAS によって片頭痛患者の遺伝的背景についていくつかの新知見を提供している。対象者の数を増やしたことで、123 個の発症リスクにかかわる遺伝子座を明らかにして、遺伝子バリエントがどのような遺伝子発現に影響を与えているのかを解析する過程で CGRP や 5-HT_{1F} の関与も明らかとなった。実際に、CGRP を標的にした治療薬が生まれて片頭痛治療は大きく進展し、さらにラスミジタンの臨床応用も始まっていることを考えると非常に興味深い知見である。また、これまで MA と MO の病態は同じなのか異なるのかという議論がなされてきたが、遺伝子の観点からは異なる疾患である可能性が指摘された。さらに、遺伝子バリエントが影響を与えている遺伝子が血管系や神経系に発現している所見は、片頭痛は血管系と神経系の両者が関与した複雑な病気であるという概念を裏付けている。一方で、詳細は述べなかったが臨床的意義を見出せない遺伝子バリエントが多数あることも見逃してはならない。これは現時点で遺伝子の持つ機能が十分理解されておらず、意味のあるアノテーション (annotation) が不可能なことが要因である。データベース構築が大きくなり AI 導入などによってデータ解析技術が進歩しても、1 つ 1 つの遺伝子の機能解析を進めていく地道な研究が重要なのは変わらない。