

2 つの GWAS による群発頭痛患者疾患リスク遺伝子座の同定

1. Harder AVE, et al. Genetic susceptibility loci in genome-wide association study of cluster headache. *Ann Neurol* 2021 Jun 28. doi: 10.1002/ana.26146.
2. O'Connor E, et al. Genome wide association study identifies risk loci for cluster headache. *Ann Neurol* 2021 Jun 29. doi: 10.1002/ana.26150.

【背景・目的】 群発頭痛 (CH)患者を対象にした遺伝子研究の数は、片頭痛患者を対象にした研究に比較して少ない。以前行われたゲノムワイド関連研究によって pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)受容体遺伝子 ADCYAP1R1 および MME (membrane metalloendopeptidase)遺伝子と CH 発症との関連性が指摘されたが、その後の研究では十分なレプリケーションが得られなかった。今回、より多くの患者と対照者を用いた CHに関する 2 つの別個の GWAS 研究の結果が、オランダとノルウェーおよびイギリスとスウェーデンのグループから発表された。

【方法・結果】 1 番目の研究は、オランダの Leiden University Cluster headache neuro-Analysis program (LUCA)の 840 名の CH 患者と Netherlands Epidemiology of Obesity Study (NEO)から得られた 1457 名の対照者を用いて行われ、レプリケーションはノルウェーの Trondheim Cluster headache の 144 名の CH 患者と Nord-Trøndelag Health Survey (HUNT)の 1800 名の対照者を用いて施行された。さらに、gene set enrichment analysis (GSEA)、組織エンリッチメント解析、リスク遺伝子座周辺遺伝子群に関する血液細胞由来 RNA シークエンシング、linkage disequilibrium score regression (複数の GWAS 結果を比較し、遺伝的疾患リスクの相関関係などを検討する手法)も併せて行われた。その結果、オランダのサンプルで 4 つの独立した疾患リスク遺伝子座 (rs11579212, オッズ比 1.51, RP11-815M8.1 近傍; rs6541998, オッズ比 1.53, MER Proto-Oncogene, Tyrosine Kinase [MERTK] 近傍; rs10184573, オッズ比 1.43, AC093590.1 近傍; rs2499799, オッズ比 0.62, UFL1/FHL5 近傍)との関連が明らかになり、rs11579212, rs10184573, rs2499799 に関してノルウェーのサンプルでレプリケーションが確認された。さらに、ASZ1 遺伝子内に 5 つ目の疾患リスク遺伝子座の存在も示唆された。また、CH 患者では POLR1B と TMEM87B 発現量に変化が認められた。

2 番目の研究では、イギリスの CH 患者 852 名とスウェーデンの CH 患者 591 名に対して、それぞれの国の対照者 5614 名と 1134 名との間で比較が行われた。イギリスとスウェーデンのサンプルで独立に初期解析を行った後に、両サンプルを併せて解析が行われた。その結果、第 2 染色体にレプリケーションの得られた 2 つの疾患リスク遺伝子座が同定された (rs113658130, オッズ比 1.51, rs4519530, オッズ比 1.47)。前者の SNP は、*LINC01877* と呼ばれる長鎖遺伝子間ノンコーディング RNA の転写部位に存在し、最も近傍に存在するタンパク質をコードしている遺伝子は SATB homeobox 2 (SATB2)であった。後者の SNP は MERTK のイントロン内に存在していた。さらに、第 1 染色体にも 1 つの疾患リスク遺伝子座が発見されたが (rs12121134, オッズ比 1.36)、この近傍に既知の遺伝子の存在は確認されなかった。また、イギリスのサンプルでは、第 6 染色体にも疾患リスク遺伝子座が同定され (rs11153082, オッズ比 1.30)、FHL5 遺伝子内に存在していた。この SNP に関しては既知の片頭痛疾患リスク遺伝子座とのオーバーラップが認められた。これらの SNP が発現量に影響を及ぼしている遺伝子を同定するため、18559 個の候補遺伝子を対象に expression quantitative trait loci (eQTL) 解析を施行したところ、TMEM87B、MERTK、Anaphase Promoting Complex Subunit 1 (ANAPC1)、Fibulin 7 (FBLN7)、FHL5 が明らかになった。これらの遺伝子は脳内で発現しており、ANAPC1 と FBLN7 はニューロンで最も多くの発現が認められ、MERTK と TMEM87B はミクログリアやアストロサイトで多く発現していた。これらの遺伝子の機能を考慮すると、サイトカイン-サイトカイン受容体相互作用、IL-1 ファミリーシグナリング、成長因子受容体結合、IL-36 経路、IL-1 受容体結合などとの関連が指摘できるため、群発頭痛の病態における免

疫学的プロセスの関与が示唆される結果となった。また、1 番目の研究で明らかになった 4 つの疾患リスク遺伝子座は、2 番目の研究で明らかになった遺伝子座に相当することが確認された。

【結論・コメント】 今回紹介した 2 つの GWAS の解析結果が最終的に一致していたことから、データの信憑性は非常に高いと考えられる。また、FHL5 遺伝子内の SNP は片頭痛にも関連していることから、CH と片頭痛は部分的ではあるものの遺伝学的に共通した病態生理を有することが示唆された。さらに、今回同定された SNP が免疫学的プロセスに影響を及ぼしている可能性が示されたことは、CH にステロイドが有効なことを考えると興味深い結果と考えられる。