

## 論文の内容の要旨

論文題目 頭蓋内主幹動脈狭窄病変の遺伝的要因の解析  
—もやもや病関連遺伝子 *RNF213* の解析—

氏名 宮脇 哲

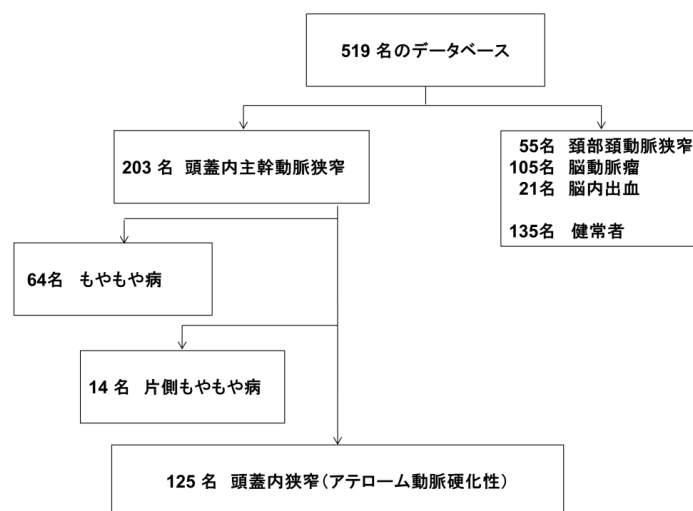
**【序文】**本研究においては虚血性脳卒中（脳梗塞）の主要な原因である頭蓋内主幹動脈狭窄の遺伝的要因を明らかにすることを目的とした。その候補として、日本を始めとした東アジア系集団に多く発生を認める特発性の進行性の頭蓋内主幹動脈狭窄を主たる病態とする「もやもや病」の原因遺伝子に着目した。

もやもや病の主たる病態は、両側の内頸動脈終末部の慢性進行性狭窄であり、側副路として形成される脳底部に異常血管網（もやもや血管）を特徴とする特発性疾患である。最近、もやもや病の感受性遺伝子が複数のグループから報告された。それは 17q25.3 に存在する *Ring finger protein 213* (*RNF213* 本論文における Reference sequence は National Center for Biotechnology Information Reference sequence NM\_020914.4, NP\_065965.4 とする)である。*RNF213* の多型の中でも、ただ1つのミスセンス変異 c.14576G>A, p.R4859K (rs112735431) がもやもや病と強い関連をもつことが明らかとなった（日本人のもやもや病発症者の約 80%がこの変異を有していることが報告された）。

本研究において、もやもや病関連遺伝子変異 *RNF213* c.14576G>A がもやもや病の診断基準を満たさない様々な表現型の頭蓋内主幹動脈病変に関連するという仮説を立てた。すなわち、*RNF213* c.14576G>A はこれまでは後天的要因がその発症の主たる原因と考えられてきたアテローム性動脈硬化病変を含めた様々な程度の頭蓋内主幹動脈狭窄病変を遺伝的要因であると考えた。様々な脳血管疾患において、*RNF213* c.14576G>A の関連解析を行ないこの仮説を検証する方針とした

**【方法と結果】**2011年10月から2013年4月にかけて、東京大学医学部附属病院および関東脳神経外科病院にて外来および入院患者のうちで、研究の趣旨を説明し同意が得られた519人を対象とした。各疾患群の内訳は図1.に示す。

図 1. 各脳血管疾患群の鑑別診断の概略と構成



本論文の著者の発表論文「Miyawaki S, Imai H, Shimizu M, Yagi S, Ono H, Mukasa A, Nakatomi H, Shimizu T, Saito N. Genetic Variant RNF213 c.14576G>A in Various Phenotypes of Intracranial Major Artery Stenosis/Occlusion. Stroke 2013 Oct(10):2894-7.」より Stroke 誌の許可を得て一部改変して引用。Promotional and commercial use of the material in print, digital or mobile- device format is prohibited without the permission from the publisher Lippincott Williams & Wilkins. Please contact “journalpermissions@lww.com for further information”. Lippincott Williams & Wilkins, the editors and authors and their respective employees are not responsible or liable for the use of any such inaccurate or misleading data, opinion or information contained in the adapted version of figure.

*RNF213* c.14576G>A の解析方法は以下の通りである。研究参加の同意が得られた患者さんから採血を行い、リンパ球から genomic DNA を抽出した。PCR にて変異を含む領域を増幅、PCR 産物を精製しダイレクトシーケンスにて変異を評価した。

各疾患群と *RNF213* c.14576G>A の頻度、関連解析の結果を表 1. に示す。従来の報告通り、*RNF213* c.14576G>A はもやもや病群と有意な関連にすることが示された ( $P<0.0001$ , odds ratio 320.4, 95% CI 68.6-1494.4)。また、片側もやもや病群 ( $P<0.0001$ , odds ratio 88.6, 95% CI 15.3-511.3) や頭蓋内狭窄群 ( $P<0.0001$ , odds ratio 20.0, 95% CI 4.68-86.2) とも有意な関連が示された。一方その他の群 (頸部頸動脈狭窄群、脳動脈瘤群、脳内出血群) とは有意な関連は認められなかった。以上より *RNF213* c.14576G>A は様々な程度のあるいは表現型の頭蓋内主幹動脈狭窄病変と関連することが明らかとなった。

表 1. RNF213 c.14576G>A 変異の各疾患群における頻度と各疾患群－健常者群関連解析の結果

	Definite MMD	Unilateral MMD	NonMMD ICASO	ECAS	Cerebral aneurysm	ICH	Control
Rate of occurrence, n* (%)	53/64 (82.8)	8/14 (57.1)	29/125 (23.2)	1/55 (1.8)	1/105 (0.9)	0/21 (0)	2/135 (1.5)
P value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	1.00	1.00	1.00	
Odds ratio	320.4	88.6	20.0	1.23	0.63	0	
95% CI	68.6-1494.4	15.3-511.3	4.68-86.2	0.10-13.8	0.05-7.1		

\*No. of patients with c.14576G>A variant (A/G + A/A)/total no. of patients.

MMD indicates moyamoya disease (もやもや病) ; NonMMD ICASO, non-moyamoya disease intracranial major artery stenosis/occlusion (頭蓋内狭窄) ; ECAS, extracranial carotid atherosclerosis (頸部頸動脈狭窄) ; ICH, intracerebral hemorrhage (脳内出血) ; CI, confidence interval.

本論文の著者の発表論文「Miyawaki S, Imai H, Shimizu M, Yagi S, Ono H, Mukasa A, Nakatomi H, Shimizu T, Saito N. Genetic Variant RNF213 c.14576G>A in Various Phenotypes of Intracranial Major Artery Stenosis/Occlusion. Stroke 2013 Oct(10):2894-7.」より Stroke 誌の許可を得て一部改変して引用。Promotional and commercial use of the material in print, digital or mobile- device format is prohibited without the permission from the publisher Lippincott Williams & Wilkins. Please contact “journalpermissions@lww.com for further information” . Lippincott Williams & Wilkins, the editors and authors and their respective employees are not responsible or liable for the use of any such inaccurate or misleading data, opinion or information contained in the adapted version of figure.

**【考察】**これまで病因や遺伝的背景がもやもや病とは異なると考えられてきた片側もやもや病やアテローム性動脈硬化の頭蓋内主幹動脈狭窄にもやもや病と共通の遺伝的要因が存在しているということが示されたのが本研究の新しい知見である。これまで生活習慣等の後天的な要因がその主たる原因と考えられてきたアテローム性動脈硬化頭蓋内狭窄に非常に関連の強い遺伝子変異が存在したことは重要な意味を持つ結果であると言える。この結果は、「もやもや病の疾患概念のパラダイムシフト」、「アジア系集団における頭蓋内主幹動脈狭窄の遺伝的要因」、「脳卒中中のリスクアレル」、という3つの観点から非常に意義深いものであると考えられる。

「もやもや病の疾患概念のパラダイムシフト」

従来の画像所見という「表現型」に基づくもやもや病の診断基準に一石を投じ、「遺伝子型」に基づく新しい疾患概念を提案するものである（図2）。

「アジア系集団における頭蓋内主幹動脈狭窄の遺伝的要因」

*RNF213* c.14576G>A 変異はアジア系集団に多い頭蓋内主幹動脈狭窄の遺伝的要因の候補の1つと考えられる。

「脳卒中中のリスクアレル」

*RNF213* c.14576G>A は高血圧との関連も報告されており、脳卒中中のリスクアレルと考えられる。*RNF213* c.14576 の遺伝子診断は、新たな脳卒中中のリスク評価、そしてより適切な診断・予防的加療につながる可能性がある。

**【結論】** *RNF213* c.14576G>A はもやもや病という稀な疾患のみならず、広く様々な程度の頭蓋内主幹動脈狭窄と関連があることが明らかにした。今後脳卒中診断・治療が従来の生活習慣や画像所見などの「表現型」に基づくものから「遺伝子型」に基づくものへパラダイムシフトをきたし、より適切な診断・治療が可能となる可能性があると考えられる。遺伝子診断により脳卒中リスクを予想することは、定期的な経過観察を通して予防医療の実施をつながると考えられる。こうした「脳卒中診療における遺伝的診断および予防医療」の確立の可能性が遺伝子診断により脳卒中リスクを評価することは、定期的な経過観察を通して予防医療の実施をつながると考えられる。脳卒中診療における新たな「遺伝的診断に基づく予防医療」の確立の可能性がある。

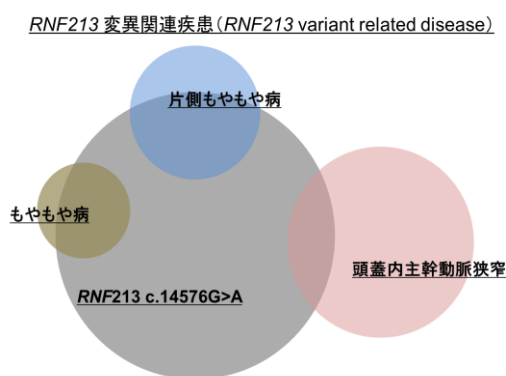


図2. *RNF213* 変異関連疾患 (*RNF213* variant related disease) の疾患概念図。