

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：84414

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K06922

研究課題名（和文）もやもや病感受性遺伝子RNF213変異が脳梗塞をおこす機序の解明と治療戦略の探索

研究課題名（英文）RNF213-related vasculopathy and stroke: mechanisms and treatment strategies

研究代表者

岡崎 周平（Okazaki, Shuhei）

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター（臨床研究センター）・その他部局等・上席・主任研究員クラス

研究者番号：60623072

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）：RNF213 p.R4810K変異が脳梗塞を引き起こす機序解明と治療法開発を目的として下記解析を実施した。電子カルテ連携型多施設共同脳卒中全例登録システムを構築し（10施設、6000例超）、MRI脳血管壁イメージング解析にて変異保因者が動脈硬化と異なる血管壁構造変化を有すること、横断研究により変異保因者は動脈硬化累積リスクが低く異なる機序が存在すること、長期前向き研究により、変異保因者は脳動脈狭窄症の進行が早く、スタチンにより進行抑制が抑制されうること、スタチンのランダム化比較試験サブ解析により、RNF213遺伝子変異保因者に対するスタチンの脳梗塞抑制効果の可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RNF213遺伝子変異は日本人の約2%が保因者であり、脳梗塞の最大の遺伝的リスクである。本研究成果により、RNF213変異保因者の放射線学的、疫学的特徴が明らかとなり、長期追跡調査においても脳動脈狭窄症の進行や脳血管障害の発症にこの変異が強く関連していることが示された。更にスタチンなどの脂質代謝系への介入による進行抑制の可能性が示され、今後の研究のさらなる発展により、東アジア地域全体における脳梗塞リスクの低下につながる事が期待できる。

研究成果の概要（英文）：The following analyses were conducted with the objective of elucidating the mechanism by which the RNF213 p.R4810K polymorphism causes cerebral infarction and developing therapeutic strategies. (1) The establishment of a multicenter stroke registry linked to electronic medical records (10 facilities, over 6000 cases), (2) MRI vessel wall imaging analyses demonstrated that mutation carriers exhibited structural changes in the vessel wall that differed from those observed in atherosclerosis, (3) Cross-sectional studies demonstrated that mutation carriers exhibited a lower cumulative risk of atherosclerosis and a distinct risk profile. (4) A long-term prospective study revealed that mutation carriers exhibited a more progressive narrowing of intracranial arteries, and that statins may inhibit this progression. (5) A subanalysis of a randomized controlled trial of statins showed the potential of statins to prevent cerebral infarction in carriers of the RNF213 mutation.

研究分野：脳血管障害

キーワード：stroke intracranial stenosis RNF213 gene polymorphism risk factors

1. 研究開始当初の背景

アジア人では欧米人と比較して頭蓋内血管狭窄によるアテローム血栓性脳梗塞が多いが、その遺伝的背景はこれまで明らかではなかった。申請者らは、3つの国内バイオバンクから17,752例の脳梗塞患者と29,206例の対照群のデータを比較した多施設共同研究のメタ解析によって、東アジアに多い希少難病「もやもや病」の感受性遺伝子である *RNF213*p.R4810K 変異が、アジア人の脳梗塞、特にアテローム血栓性脳梗塞の発症に深く関連していることを発見した。しかし *RNF213* 変異が脳血管障害を引き起こすメカニズムや *RNF213* 変異陽性脳梗塞の臨床的特徴については不明のままである。変異例は軽症例/病初期のもやもや病患者なのか、あるいはこの変異自体が動脈硬化を促進しているのか、保因者と非保因者では脳血管の病理組織に差があるのか、予後や治療反応性が異なるのか、など明らかにすべき多くの課題があった。

2. 研究の目的

そこで本研究では、*RNF213*p.R4810K 変異が脳血管障害を引き起こすメカニズムと臨床的特徴を明らかにし、新たな治療戦略を探索することを目的として、データベース構築、脳血管画像解析、疫学的横断研究、前向き観察研究、ランダム化比較試験(サブ解析)を組み合わせた多面的なアプローチを行った。本研究結果がもたらす意義は、脳梗塞領域における遺伝情報を用いたオーダーメイド医療を実現し、早期治療介入による脳血管障害の発症予防を可能にすることにある。

3. 研究の方法

データベース構築：電子カルテから匿名化した患者情報、血液検査、画像データを自動的に抽出し、電子カルテ上での操作によってデータ収集を行う臨床研究システムを作成し、多施設共同の脳卒中データベース基盤を構築する。

脳血管画像解析：上記のデータベースと高解像度 MRI 血管壁イメージングを用いて脳動脈狭窄症患者における *RNF213* 変異と血管壁性状の関連を解析する。

疫学的横断研究：脳動脈狭窄症患者における *RNF213* 変異と動脈硬化危険因子の関連を調査し、脳動脈狭窄症における遺伝因子および環境因子の関与を明らかにする。

前向き観察研究：脳動脈狭窄症患者の10年間長期追跡コホートを用いて、*RNF213* 変異が脳動脈狭窄症の進行および脳血管障害の発症に与える影響を調査する。

ランダム化比較試験(サブ解析)：既に実施されたランダム化比較試験で遺伝子解析の同意を得ている検体を用いて、*RNF213* 変異が脳梗塞発症に与える影響や治療介入による抑制効果を明らかにする。

4 . 研究成果

多施設共同前向き観察研究の体制構築：電子カルテと連動してリモートで画像および情報収集が可能となる脳卒中全例登録システムを構築し、関西圏 10 施設から合計 6000 例を超える急性期脳卒中患者のデータを収集した。

RNF213 変異と MRI 脳血管壁イメージングの関連：保因者と非保因者で狭窄率および偏心率は差を認めなかったが、血管壁性状を示す SI 比は非保因者と比べ有意に低く、RNF213 変異保因者における頭蓋内動脈狭窄では、動脈硬化とは異なる血管壁の構造変化が起きている可能性が示唆された。

RNF213 変異と動脈硬化危険因子の関連：RNF213 変異保因者では動脈硬化リスクスコアが、非保因者と比較して低く、RNF213 変異保因者で認められる脳動脈狭窄は、動脈硬化とは異なる機序で発症している可能性が示された。

RNF213 変異と脳動脈狭窄症の長期予後との関連：変異保因者では、長期フォロー中に脳動脈硬化症の進行が有意に多く、スタチンによる進行抑制効果が認められた。

RNF213 変異保因者に対するスタチンの有効性の評価：脳梗塞患者を対象としたスタチンのランダム化比較試験である J-Stars Genetics のデータを用いて、RNF213 遺伝子変異保因者の脳血管障害発症リスクおよびスタチンの効果について検証した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okazaki Shuhei, Yoshimoto Takeshi, Ohara Mariko, Takagaki Masatoshi, Nakamura Hajime, Watanabe Kotaro, Gon Yasufumi, Todo Kenichi, Sasaki Tsutomu, Araki Hiroyuki, Yamada Tomomi, Manabe Shirou, Kishima Haruhiko, Ihara Masafumi, Mochizuki Hideki	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of the RNF213 p.R4810K Variant on the Progression of Intracranial Artery Stenosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.000000000200029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohara Mariko, Yoshimoto Takeshi, Okazaki Shuhei, Gon Yasufumi, Todo Kenichi, Sasaki Tsutomu, Takasugi Junji, Ohara Nobuyuki, Ihara Masafumi, Mochizuki Hideki	4. 巻 29
2. 論文標題 RNF213 p.R4810K Variant Carriers with Intracranial Arterial Stenosis Have a Low Atherosclerotic Burden	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1655 ~ 1662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.63379	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩本 穂珠美, 岡崎 周平, 真鍋 史朗, 武田 理宏, 高垣 匡寿, 平山 龍一, 貴島 晴彦, 望月 秀樹, 名井 陽	4. 巻 50
2. 論文標題 大阪臨床研究ネットワーク(OCR-net)を活用した脳卒中領域の臨床研究支援	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 760-763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡崎 周平	4. 巻 40
2. 論文標題 【脳梗塞-急性期治療の進歩と今後の課題】脳梗塞への遺伝子の関与	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 カレントセラピー	6. 最初と最後の頁 282287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohara Mariko, Yoshimoto Takeshi, Okazaki Shuhei, Gon Yasufumi, Todo Kenichi, Sasaki Tsutomu, Takasugi Junji, Ohara Nobuyuki, Ihara Masafumi, Mochizuki Hideki	4. 巻 29
2. 論文標題 RNF213 p.R4810K Variant Carriers with Intracranial Arterial Stenosis Have a Low Atherosclerotic Burden	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1655 ~ 1662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.63379	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩本穂珠美、岡崎周平、真鍋史朗、武田理宏、高垣匡寿、平山龍一、貴島晴彦、望月秀樹、名井陽	4. 巻 -
2. 論文標題 大阪臨床研究ネットワーク (OCR-net) を活用した脳卒中領域の臨床研究支援	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡崎 周平	4. 巻 40
2. 論文標題 【脳梗塞-急性期治療の進歩と今後の課題】脳梗塞への遺伝子の関与	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Therapy	6. 最初と最後の頁 75-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Eto Futoshi, Yoshimoto Takeshi, Okazaki Shuhei, Nishimura Kunihiro, Ogura Shiori, Yamaguchi Eriko, Fukuma Kazuki, Saito Satoshi, Washida Kazuo, Koga Masatoshi, Toyoda Kazunori, Morimoto Takaaki, Maruyama Hirofumi, Koizumi Akio, Ihara Masafumi	4. 巻 13
2. 論文標題 RNF213 p.R4810K (c.14429G>A) Variant Determines Anatomical Variations of the Circle of Willis in Cerebrovascular Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2021.681743	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okazaki Shuhei, Morimoto Takaaki, Kamatani Yoichiro, et al	4. 巻 139
2. 論文標題 Moyamoya Disease Susceptibility Variant RNF213 p.R4810K Increases the Risk of Ischemic Stroke Attributable to Large-Artery Atherosclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 295 ~ 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038439	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kamimura Teppei, Okazaki Shuhei, Morimoto Takaaki, Kobayashi Hatasu, Harada Kouji, Tomita Tsutomu, Higashiyama Aya, Yoshimoto Takeshi, Takahashi Jun C., Nakagawara Jyoji, Koga Masatoshi, Toyoda Kazunori, Maruyama Hirofumi, Koizumi Akio, Ihara Masafumi	4. 巻 50
2. 論文標題 Prevalence of RNF213 p.R4810K Variant in Early-Onset Stroke With Intracranial Arterial Stenosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 1561 ~ 1563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.118.024712	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 岡崎 周平, 吉本 武史, 渡辺光太郎, 大原 真理子, 権 泰史, 藤堂 謙一, 佐々木 勉, 猪原 匡史, 望月 秀樹
2. 発表標題 RNF213 p.R4810K多型は頭蓋内動脈狭窄症の進行を予測する:15年長期追跡研究の成果
3. 学会等名 第47回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡崎 周平
2. 発表標題 頭蓋内動脈狭窄症における遺伝的リスク: RNF213関連血管病
3. 学会等名 第47回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shuhei Okazaki
2. 発表標題 RNF213 variant predicts progression and prognosis of intracranial artery stenosis: a 15-year follow-up study
3. 学会等名 8th European Stroke Organization Conference (ESOC) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shuhei Okazaki
2. 発表標題 RNF213 p.R4810K variant predicts long-term progression of intracranial artery stenosis: A 15-year follow-up study
3. 学会等名 The 10th Korea-Japan Joint Stroke Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡崎 周平, 高垣 匡寿, 坂口 学, 飯田 淳一, 橋本 弘行, 藤本 康倫, 山上 宏, 藤中 俊之, 神吉 秀明, 本山 靖, 隅 寿恵, 藤本 京利, 上田 周一, 岩本 文徳, 高橋 大介, 山田 與徳, 豊田 真吾, 横江 勝, 貴島 晴彦, 望月 秀樹
2. 発表標題 電子カルテと連携した急性期脳卒中患者全例登録システムの現状と展望
3. 学会等名 第48回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大原 真理子, 吉本 武史, 岡崎 周平, 権 泰史, 藤堂 謙一, 佐々木 勉, 高杉 純司, 尾原 信行, 猪原 匡史, 望月 秀樹
2. 発表標題 RNF213 p.R4810K遺伝子多型を有する頭蓋内動脈狭窄症患者は動脈硬化累積リスクが低い
3. 学会等名 第47回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Shuhei Okazaki
2. 発表標題 Genotype and Risk Factors for Intracranial Atherosclerosis in Japan
3. 学会等名 The 19th International Symposium of Atherosclerosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 岩本 穂珠美, 岡崎 周平, 真鍋 史朗, 武田 理宏, 高垣 匡寿, 平山 龍一, 貴島 晴彦, 望月 秀樹, 名井 陽
2. 発表標題 大阪臨床研究ネットワーク (OCR-net) を活用した脳卒中領域の臨床研究支援
3. 学会等名 第21回CRCと臨床試験のあり方を考える会議
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 岡崎周平
2. 発表標題 頭蓋内主幹動脈病変の危険因子・遺伝的リスク
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 岡崎周平
2. 発表標題 RNF213関連血管病
3. 学会等名 十勝脳神経懇話会 (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 岡崎周平
2. 発表標題 臨床研究のススメ
3. 学会等名 日本脳卒中学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Shuhei Okazaki
2. 発表標題 A Multicentre Stroke Registry Cooperating With An Electronic Medical Record System:Rationale And Design Of The Osaka Clinical Research Network For Stroke
3. 学会等名 European Stroke Organisation Conference 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 渡辺光太郎
2. 発表標題 頭蓋内動脈狭窄症におけるRNF213 p.R4810K多型とMRI血管壁イメージングの関連
3. 学会等名 日本脳卒中学会総会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 岡崎周平
2. 発表標題 脳梗塞ともやもや病感受性遺伝子RNF213 p.4810K変異の関連
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊光太郎、岡崎周平、吉本武史、藤堂謙一、佐々木勉、古賀政利、望月秀樹、猪原匡史
2. 発表標題 頭蓋内動脈狭窄におけるRNF213 p.R4810K多型とMRI血管壁イメージングの関連
3. 学会等名 第45回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kotaro Watanabe, Shuhei Okazaki, et al.
2. 発表標題 Effect of the RNF213 p.R4810K polymorphism on the vessel wall structure in intracranial artery stenosis: A high-resolution magnetic resonance imaging study
3. 学会等名 ESO-WSO 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuhei Okazaki, et al.
2. 発表標題 A multicentre stroke registry cooperating with an electronic medical record system: Rationale and design of the Osaka Clinical Research Network for Stroke
3. 学会等名 ESO-WSO 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔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	猪原 匡史	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長	
	(Ihara Masafumi)		
	(00372590)	(84404)	

6. 研究組織（つづき）

	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	渡邊 光太郎 (Watanabe Kotaro) (00836877)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	
研究分担者	北野 貴也 (Kitano Takaya) (70772193)	大阪大学・医学系研究科・招へい教員 (14401)	

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