

令和 6 年 1 月 5 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09537

研究課題名(和文)もやもや症候群の基礎疾患遺伝子群に対するターゲット遺伝子シーケンシング

研究課題名(英文)Next-generation sequencing of moyamoya syndrome

研究代表者

赤川 浩之(Hiroyuki, Akagawa)

東京女子医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60398807

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)：モヤモヤ血管症は頭蓋内内頸動脈終末部の進行性狭窄により異常な側副血行路であるモヤモヤ血管を生じる希少疾患である。特発性のもはモヤモヤ病と定義され、種々の遺伝性疾患や全身性疾患に併発するものをモヤモヤ症候群または類モヤモヤ病と呼ぶ。近年の研究により、モヤモヤ病のみならずモヤモヤ症候群においても他因子遺伝の機序が発症にかかわることが分かってきた。本研究では、モヤモヤ病患者および種々の遺伝性疾患に併発したモヤモヤ症候群患者を対象に全エクソームシーケンシングを実施し、モヤモヤ血管症の発症にかかわるポリジェニックな遺伝背景を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人をはじめとした東アジア人では、モヤモヤ病患者の大多数が感受性遺伝子バリエーションRNF213 p.R4810Kを有する。しかし、RNF213遺伝子の機能自体が不明のため病態の理解が進んでいないのが現状である。本研究結果で遺伝的背景の新たな側面が見えたことにより、病態解明の一助となることが期待される。また、培養細胞実験等により複数の機能的疾患遺伝子バリエーションを有する個体が存在することが証明され、多因子疾患の研究においても貴重な実例を提示する成果となった。

研究成果の概要(英文)：Moyamoya vasculopathy is a rare cerebrovascular disorder characterized by progressive steno-occlusion around the terminal internal carotid arteries which induces abnormal collateral networks referred to as moyamoya vessels. The idiopathic form of this condition is defined as moyamoya disease (MMD), whereas the secondary one associated with various genetic and systemic disorders is termed moyamoya syndrome (MMS) or quasi-moyamoya disease. Genetic epidemiology studies have demonstrated that not only MMD but also MMS has multifactorial and polygenic etiology. In the present study, we performed whole-exome sequencing in patients with MMD and MMS associated with various genetic disorders to confirm the polygenic architecture underlying moyamoya vasculopathy.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：もやもや症候群 類もやもや病 もやもや病 全エクソームシーケンシング 感受性遺伝子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

モヤモヤ病は両側内頸動脈の進行性狭窄とそれに伴う異常血管増生により、脳梗塞・脳出血やてんかんを引き起こす難治性疾患である。世界的に発症が報告されているが、そのなかでも特に日本人に多いのが特徴で、本邦の罹患率(人口10万人当たり約10人)は欧米の約10倍である。このうち家族歴陽性例は10-15%にみられ、同胞に罹患者がいると疾患発生頻度が通常より約40倍高くなる。このような疫学的背景をもとに、感受性遺伝子 *RNF213* が特定された。この遺伝子の創始者バリエーション p.R4810K (c.14429G>A, rs112735431) は日本人患者で高率に(7割以上)陽性となるが、他のレアバリエーションも発症に関連する。我々は先行研究にて、レアバリエーション関連解析法のひとつである変数閾値テストを新たに最適化し、p.R4810K とは別の機能的レアバリエーションもまた疾患と有意に関連することを証明した。その一方で、*RNF213* 遺伝子では疾患感受性が説明できない日本人患者がおよそ2割存在することも明らかにした(文献1)。これらの中にも家族性発症例があり、新規感受性遺伝子の存在が示唆された。感受性遺伝子 *RNF213* 特定以降、病態理解が進み新たな治療法開発への応用も期待されたが、*RNF213* 遺伝子の機能自体が未だ解明されていないのが現状である。また、欧米の患者では *RNF213* バリエーションの陽性例がそもそも稀であり、病態理解のための新たな視点を獲得するためにも、新規感受性遺伝子の特定が必要であると考えられた。

そこで、*RNF213* 遺伝子の寄与が少ないヨーロッパ人患者にも対象を広げ解析を進めてきた。*RNF213* 等の既知感受性遺伝子のダイレクト・シーケンス解析と、特に脳卒中の家族歴が陽性で若年発症のものに対しては全エクソーム・シーケンスによる網羅的解析を実施した。その結果、モヤモヤ症候群(類モヤモヤ病)を併発することで知られる種々のメンデル遺伝病(神経線維腫症1型をはじめとした Rasopathy など)の原因遺伝子群の一部が、モヤモヤ病の感受性遺伝子にもなり得るとの基礎データを得た。さらに、これらの遺伝子変化を複数有している患者も観察され、ポリジーン遺伝の証と考えられた。

2. 研究の目的

上述のプレリミナリー研究で観察された、モヤモヤの新規候補遺伝子およびポリジェニックな遺伝背景を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

モヤモヤ病の最も重要な感受性遺伝子 *RNF213* のバリエーションが陰性の患者について全エクソームシーケンシングの候補とした。まず、日本人患者では創始者バリエーション p.R4810K (rs112735431) をサンガー法によりスクリーニングした。陰性だったものや、陽性でも重篤な経過をたどったものについては、これまでの研究で他のレアバリエーションの寄与が想定されるため(文献1,2) IonPGM シーケンサー(Thermo Fisher Scientific)を用いて *RNF213* 遺伝子の全てのエクソンをリシーケンシングした。ヨーロッパ人患者においては日本人創始者バリエーション p.R4810K (rs112735431) が検出されることはないため、初回スクリーニングの段階で IonPGM 解析に供した。これにより、全エクソームシーケンシングの候補患者を抽出した。

ところが、この方法では特に日本人患者において候補となる者がなかなか蓄積できない問題にぶつかった。画像所見が典型的なものや特に小児例ではほとんど全例で *RNF213* バリエーションが陽性となった。そこで、仮説のポリジェニックな遺伝背景の検証が行えるという観点で、遺伝性疾患に併発したモヤモヤ症候群の患者も解析対象に拡大した。近年、神経線維腫症1型におけるモヤモヤの発症機序について、*NF1* 遺伝子とは別の遺伝的修飾因子の存在が報告されていたことも理由である(文献3,4) 遺伝性疾患に合併したモヤモヤ症候群患者については全エクソームシーケンシングを実施し、基礎疾患の遺伝子診断を確定させたうえで、モヤモヤの発症にかかわる遺伝的修飾因子の探索を行った。この際、遺伝子の欠失や増幅のような構造変異も検出できるよう、リード深度の情報を活用する eXome-Hidden Markov Model (XHMM、<https://zzz.bwh.harvard.edu/xhmm/>) および EXCAVATOR2 (<https://sourceforge.net/projects/excavator2tool/>) という2種類のバイオインフォマティクスツールも使用した。これらの構造変異解析に必要な対照エクソームデータとして、研究代表者が所属の研究所において蓄積された40例以上のマッピングデータ(bamファイル)を利用した。また、検出された変異のうち、エクソン-イントロン間隙周辺に位置しているものについては、人工知能を用いたスプライス異常予測を SpliceAI (<https://github.com/Illumina/SpliceAI>) 等を用いて行った。スプライス異常を来す可能性が高いと判定されたものについては、培養細胞を用いた機能解析(ミニジーンアッセイ)で検証を行った。

4. 研究成果

(1) IonPGM による *RNF213* 遺伝子のリシーケンシング

これまで報告のないものも含め多様な *RNF213* 病因性バリエーションが検出された。特に小児例に着目して傾向を観察したところ、創始者バリエーション p.R4810K を持たない者は同バリエーションをヘテロ接合で有する者より発症年齢が若かった (7.1 ± 3.7 vs 4.4 ± 0.9 歳)。このうち、4例の

1歳未満発症例は全て p.R4810K バリアント陰性であり、うち3例で p.R4810K よりも機能障害度スコアの高い *RNF213* バリアントが検出された。小児の p.R4810K 陰性例ではヘテロ陽性例に比べ著明に脳梗塞に至る重症例が多く (24.0% vs 7.6%)、小児モヤモヤ病においては p.R4810K が陰性であることが重症例のマーカーとなり得ることが示唆された。この成果は文献2として論文報告された。

(2) 全エクソームシーケンシング

RNF213 バリアント陰性例に加え、遺伝性疾患に合併したモヤモヤ症候群患者についても全エクソーム解析を実施した。神経線維腫症1型やダウン症にモヤモヤを合併することがよく知られているが、さらに稀少な遺伝子性疾患についても国内外でサンプル収集を行い、解析を実施した。この中には、多系統平滑筋機能不全症候群も含まれ、疾患遺伝子 *ACTA2* のホットスポット変異 c.536G>A (p.Arg179His, rs387906592) の検出により診断を確定した。日本人患者での手術治療例で論文報告がほとんどなかったことから、文献5により論文報告を行っている。この例を含めた13例の遺伝性疾患に合併したモヤモヤ症候群患者で全エクソーム解析を完了した。13例の背景疾患の内訳は、神経線維腫症1型 (MIM#162200) 6例、ダウン症 (MIM#190685) 3例、多系統平滑筋機能不全症候群 (MIM#613834) 2例、そしてヌーナン症候群 (MIM#163950) とサラセミア (MIM#604131) が1例ずつである。

この13例の全エクソームシーケンシングの結果として、ターゲット領域について平均 92.8x のリード深度を達成し、10x 以上のリード深度でターゲットの 98.1% 以上の領域をカバーすることができた。これを用いて、まず背景疾患の遺伝子診断を確定させた (表1)。

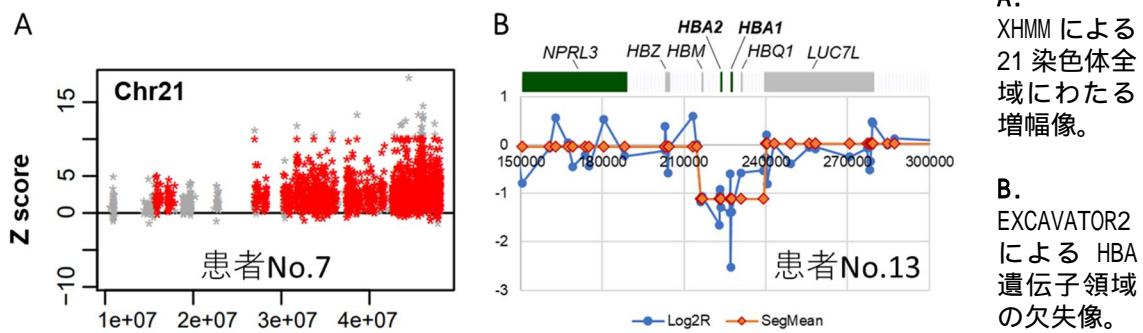
表1. モヤモヤ症候群13例の背景疾患の遺伝子診断結果

No.	性別	出身	背景疾患	発症(年齢)	背景疾患の遺伝子変異	ClinVar 登録
1	女性	日本人	NF-1	TIA (4)	<i>NF1</i> (NM_001042492): c.2509T>C: p.W837R	Likely pathogenic
2	男性	日本人	NF-1	TIA (4)	<i>NF1</i> : c.3974G>A: p.R1325K	Pathogenic
3	男性	日本人	NF-1	TIA (25)	<i>NF1</i> : c.4578-1G>A	Pathogenic
4	男性	日本人	NF-1	痙攣 (5)	<i>NF1</i> : c.5585T>G: p.L1862X	Pathogenic
5	男性	日本人	NF-1	脳梗塞 (4)	<i>NF1</i> : c.6704+1G>T	Pathogenic
6	女性	スイス人	NF-1	頭痛 (36)	<i>NF1</i> : c.574C>T: p.R192X	Pathogenic
7	女性	日本人	Down 症	TIA (18)	Trisomy 21	-
8	女性	日本人	Down 症	脳梗塞 (11)	Trisomy 21	-
9	女性	ドイツ人	Down 症	TIA (9)	Trisomy 21	-
10	女性	日本人	MSMDS	脳梗塞 (46)	<i>ACTA2</i> (NM_001141945): c.536G>A: p.R179H	Pathogenic
11	女性	ドイツ人	MSMDS	脳梗塞 (3)	<i>ACTA2</i> : c.536G>A: p.R179H	Pathogenic
12	女性	ドイツ人	Noonan 症候群	頭痛 (5)	<i>PTPN11</i> (NM_001330437): c.794G>A: p.R265Q	Pathogenic
13	女性	中国系 マレーシ ア人	サラセミア	脳梗塞 (41)	SEA 欠失/ <i>HBA2</i> (NM_000517): c.427T>C: p.X143Q	Pathogenic/ Pathogenic

MSMDS: 多系統平滑筋機能不全症候群

症例 No.3 と 5 で検出の変異は、それぞれスプライス・アクセプターおよびドナー部位変異であり、SpliceAI での予測通り、ミニジーンアッセイにてイントロンリテンションとエクソンスキッピングがそれぞれ確認された。症例 No.2 の変異は一見してミスセンス変異であるが塩基置換はエクソン 29 の 3' 末端に位置し、SpliceAI ではドナー部位の消失が予測された。果たしてミニジーンアッセイにてエクソン 29 のスキッピングが確認された。ダウン症での 21 番染色体トリソミーや、-サラセミアにおけるヘモグロビン A 遺伝子領域の欠失については、カバレッジ情報の主成分分析を利用した XHMM やキャプチャーベイトのオフリード情報を活用した EXCAVATOR2 により検出した (図1)。

図1 . 21番染色体トリソミーとヘモグロビン A 遺伝子領域欠失の検出



次にモヤモヤの合併に寄与する遺伝的修飾因子の探索に入った。遺伝的修飾因子として既に報告のある *RNF213* 遺伝子 p.R4810K (rs112735431) が日本人患者 No.5 より検出され、*MRVII* 遺伝子 p.P186S (rs35857561) がヨーロッパ人患者 No.6 より検出された。さらにこれらの遺伝子から他のレア・ミスセンスバリエーションも検出され、*RNF213* と *MRVII* が修飾因子であるという既報の再現性が確認された(文献 3、4、表 2)。さらに候補を探るにあたり、ClinVar アノテーションが重要な示唆をもたらした。5 例の患者 (No.2、3、4、7、12) で ClinVar バリエーションが検出されたが、そのほとんどがモヤモヤ症候群と関わりの深い遺伝子からであった。いずれも判定としては ‘Uncertain significance’ あるいは ‘Conflicting interpretations of pathogenicity’ ではあるものの、いずれも Combined Annotation-Dependent Depletion (CADD, <https://cadd.gs.washington.edu/>)、MutationTaster (<https://www.mutationtaster.org/>) や SIFT4G (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/sift4g/AboutSIFT4G.html>) で障害性と判定されるバリエーションであった。患者 No.3 の *JAG1* 遺伝子はモヤモヤ症候群を合併することで知られるアラジール症候群 (MIM#118450) の原因遺伝子であり、患者 No.4 の *SOS2* 遺伝子もまたモヤモヤ症候群を合併するヌーナン症候群 (MIM#616559) の原因遺伝子である。さらに患者 No.7 の *NF1* 遺伝子に代表される RAS 病もまたモヤモヤ症候群を合併する疾患群として知られる。

表 2. モヤモヤ症候群の修飾遺伝子バリエーション陽性例

No.	その他 合併症	修飾バリエーション	gnomAD 頻度	SIFT 4G/ MutationTaster	CADD C-score	ClinVar
2	-	<i>ABCC8</i> : c.4412-2A>G	0	N/A	35	Conflicting
3	-	<i>JAG1</i> : p.T174M <i>SMAD9</i> : p.E30K	0.000032 0.000012	障害性 障害性	26 28.6	Uncertain sig. -
4	-	<i>SOS2</i> : p.D434H	0	障害性	27.1	Uncertain sig.
5	-	<i>RNF213</i> : p.R4810K <i>BMP2R2</i> : p.M356I	0.0003 0	障害性/良性 良性/障害性	13.2 23.3	Conflicting -
6	先端巨大症	<i>PTGIS</i> : p.P500S <i>MRVII</i> : p.P186S	0.0006 0.056	障害性/良性 良性/障害性	18 22.8	- Benign
7	-	<i>NF1</i> : p.R2349L	0	障害性	27.1	Uncertain sig.
8	ASD, AR, 肺 高血圧症	<i>RNF213</i> : p.S3986N <i>NF1</i> : p.V2328A	0 0	障害性/良性 良性/障害性	14.09 23	- -
9	甲状腺機能 低下症	<i>MRVII</i> : p.N243S <i>BMP1B</i> : p.L363V	0.0004 0.000064	障害性 良性/障害性	17.4 22.4	- -
12	側弯症、禿毛	<i>GDF3</i> : p.R266C	0.002	良性/障害性	24.7	Conflicting

このことから、モヤモヤ病やモヤモヤ症候群の疾患遺伝子群そのものが修飾遺伝子の候補となるのではないかと考えた。候補として、*RNF213*、*CCER2*、*DIAPH1*、*MRVII*、*JAG1*、*NOTCH2*、*NF1*、*HRAS*、*KRAS*、*NRAS*、*MRAS*、*RRAS*、*RRAS2*、*RIT1*、*BRAF*、*RAF1*、*MAP2K1*、*MAP2K2*、*MAPK1*、*SOS1*、*SOS2*、*CBL*、*LZTR1*、*SHOC2*、*PPP1CB*、*PTPN11*、*ACTA2*、の 27 遺伝子を挙げ MM 遺伝子群とした。また、患者 No.2 では、近年に肺動脈性肺

高血圧症 (pulmonary arterial hypertension, PAH) の疾患遺伝子の一つとして報告されている *ABCC8* 遺伝子のスプライス部位変異が検出された (文献 6)。SpliceAI による予測とその後のミニジーンアッセイにより、エクソンスキップやイントロンリテンションを引き起こすことも確認した。PAH の病態機序や遺伝的背景はモヤモヤのそれとオーバーラップすることが知られており、例として、モヤモヤ病の感受性バリエーション *RNF213* p.R4810K は PAH のリスク因子にもなっている (文献 7)。これまで PAH の疾患遺伝子として複数が特定されており、これらも有望なモヤモヤ症候群の修飾遺伝子と考えられた。*ACVRL1*, *BMPR2*, *CAV1*, *ENG*, *GDF2*, *KCNK3*, *SMAD9*, *SOX17*, *TBX4*, *BMPR1B*, *RNF213*, *ABCC8*, *PTGIS*, の 13 遺伝子を挙げ PAH 遺伝子群とした。MM 遺伝子群と PAH 遺伝子群は *RNF213* 遺伝子を起点にリンクしている。患者 No.12 の *GDF2* バリエーションについては、既報によればモヤモヤではなく側弯症との関連が強いため、モヤモヤの修飾因子としては除外した。

全エクソームシーケンシングのデータを、この MM および PAH 遺伝子群でレビューしたところ、やはり複数の機能的バリエーションが検出され、関連解析にて有意な関連が示された (表 3)。日本人のみに限定した解析でも同様に有意な関連が認められている (data not shown)。

表 3 : 修飾候補遺伝子群の関連解析 (全体)

Gene set	Patients with candidate variants	1000 genomes controls (EAS+EUR) with candidate variants	Fisher's exact test P value	Odds ratio (95% CI)
MM genes	7/13 (53.8%)	168/1007 (16.7%)	0.003	5.81 (1.65-21.2)
PAH genes	5/13 (38.4%)	121/1007 (12.0%)	0.015	4.57 (1.16-16.1)
MM and PAH genes	8/13 (61.5%)	236/1007 (23.4%)	0.004	5.22 (1.49-20.5)

対照として 1000 人ゲノムプロジェクトの東アジア人およびヨーロッパ人パネルを使用。

本研究課題により、モヤモヤ症候群の新たな感受性遺伝子の候補が明らかになった。この知見は、*RNF213* 遺伝子バリエーションでは疾患感受性を説明できない本邦では稀なタイプのモヤモヤ病にも拡大しうると考えられ、モヤモヤ血管症全体の病態解明への有望な糸口となることが期待される。特に、PAH 遺伝子群に関連するモヤモヤ血管症の場合は、PAH の既存薬を治療に応用できる可能性もある。今後、更に検体数を拡大して検証しつつ、in vitro や in vivo データも蓄積して治療法の開発へつなげていく計画である。

<引用文献>

1. Moteki, Yosuke et al. "Systematic Validation of *RNF213* Coding Variants in Japanese Patients With Moyamoya Disease." *Journal of the American Heart Association* vol. 4,5 (2015): e001862.
2. Hara, Shoko et al. "Absence of the *RNF213* p.R4810K variant may indicate a severe form of pediatric moyamoya disease in Japanese patients." *Journal of neurosurgery. Pediatrics* vol. 29,1 (2021): 48-56.
3. Phi, Ji Hoon et al. "Association between moyamoya syndrome and the *RNF213* c.14576G>A variant in patients with neurofibromatosis Type 1." *Journal of neurosurgery. Pediatrics* vol. 17,6 (2016): 717-22.
4. Santoro, Claudia et al. "Whole exome sequencing identifies *MRVI1* as a susceptibility gene for moyamoya syndrome in neurofibromatosis type 1." *PLoS one* vol. 13,7 (2018): e0200446.
5. Morita, Shuhei et al. "Triple bypass for multisystem smooth muscle dysfunction syndrome due to Arg179His *ACTA2* mutation." *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* vol. 31,9 (2022): 106402.
6. Bohnen MS, et al. Loss-of-Function *ABCC8* Mutations in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(10):e002087.
7. Suzuki H, et al. Genomic Comparison With Supercentenarians Identifies *RNF213* as a Risk Gene for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(12):e002317.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nomura S, Akagawa H, Yamaguchi K, Azuma K, Nakamura A, Fukui A, Matsuzawa F, Aihara Y, Ishikawa T, Moteki Y, Chiba K, Hashimoto K, Morita S, Ishiguro T, Okada Y, Vetiska S, Andrade-Barazarte H, Radovanovic I, Kawashima A, Kawamata T.	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Difference in Clinical Phenotype, Mutation Position, and Structural Change of RNF213 Rare Variants Between Pediatric and Adult Japanese Patients with Moyamoya Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Translational Stroke Research	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12975-023-01194-w	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 Thiparpa Thamamongood, Shoko Hara, Hiroyuki Akagawa, Motoki Inaji, Yoji Tanaka, Tadashi Nariai, Taketoshi Maehara	4. 巻 Advance online publication
2. 論文標題 Synergistic Interaction of Thyroid Autoantibodies and Ring Finger Protein 213 Variant in Moyamoya Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/jns-nmc.2023-0169	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 Hara Shoko, Akagawa Hiroyuki, Nariai Tadashi	4. 巻 162
2. 論文標題 RNF213 Gene Variants in Moyamoya Disease: Questions Remain Unanswered	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 18~20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2022.03.040	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 Morita Shuhei, Yamaguchi Koji, Akagawa Hiroyuki, Ishikawa Tatsuya, Funatsu Takayuki, Eguchi Seiichirou, Ishikawa Tomomi, Niwa Akihiro, Nonaka Taku, Kawamata Takakazu	4. 巻 106402
2. 論文標題 Triple bypass for multisystem smooth muscle dysfunction syndrome due to Arg179His ACTA2 mutation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 106402~106402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106402	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 Hara Shoko, Mukawa Maki, Akagawa Hiroyuki, Thamamongood Thiparpa, Inaji Motoki, Tanaka Yoji, Maehara Taketoshi, Kasuya Hidetoshi, Nariai Tadashi	4. 巻 29
2. 論文標題 Absence of the RNF213 p.R4810K variant may indicate a severe form of pediatric moyamoya disease in Japanese patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Pediatrics	6. 最初と最後の頁 48 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2021.7.PEDS21250	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 Nomura Shunsuke, Akagawa Hiroyuki, Yamaguchi Koji, Kawashima Akitsugu, Kawamata Takakazu	4. 巻 35
2. 論文標題 Surgical Options and Genetic Screening of a Patient With Moyamoya Disease Harboring the RNF213 p.R4180 K Homozygous Variant	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Child Neurology	6. 最初と最後の頁 621 ~ 622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0883073820913373	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 Nomura Shunsuke, Aihara Yasuo, Akagawa Hiroyuki, Chiba Kentaro, Yamaguchi Koji, Kawashima Akitsugu, Okada Yoshikazu, Kawamata Takakazu	4. 巻 29
2. 論文標題 Can Moyamoya Disease Susceptibility Gene Affect Extracranial Systemic Artery Stenosis?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 104532 ~ 104532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104532	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 Nomura Shunsuke, Yamaguchi Koji, Akagawa Hiroyuki, Kawashima Akitsugu, Moteki Yosuke, Ishikawa Tatsuya, Aihara Yasuo, Saito Taiichi, Okada Yoshikazu, Kawamata Takakazu	4. 巻 47
2. 論文標題 Genotype-Phenotype Correlation in Long-Term Cohort of Japanese Patients with Moyamoya Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 105 ~ 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000499699	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 原 祥子 , 成相 直 , 矢藤 優一 , タンマモングッド・ティプアーパー , 赤川 浩之 , 糟谷 英俊 , 前原 健寿
2. 発表標題 RNF213 p.R4810K変異遺伝子変異と小児もやもや病の臨床像
3. 学会等名 第49回日本小児神経外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Thamamongood Thiparpa, 赤川 浩之, 原 祥子, 前原 健寿, 成相 直
2. 発表標題 もやもや病患者における甲状腺抗体とRNF213遺伝子型
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 彰一, 赤川 浩之, 野村 俊介, 成相 直, 原 祥子, Thamamongood Thiparpa, 川俣 貴一
2. 発表標題 もやもや症候群の全エクソーム解析
3. 学会等名 第22回日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2022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	糟谷 英俊 (Kasuya Hidetoshi) (50169455)	東京女子医科大学・医学部・教授 (32653)	

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	恩田 英明 (Onda Hideaki) (60185692)	東京女子医科大学・医学部・非常勤講師 (32653)	
研究分担者	米山 琢 (Yoneyama Taku) (90318105)	東京女子医科大学・医学部・講師 (32653)	

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		
ドイツ	Tubingen University	University of Cologne	
マレーシア	University Malaya Medical Center		