

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

科学研究費助成事業

研究成果報告書



令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18443

研究課題名（和文）小児もやもや病RNF213レアバリエントを用いたバイオマーカー探索

研究課題名（英文）Biomarker Search Using the RNF213 Rare Variant of Pediatric Moyamoya Disease

研究代表者

野村 俊介（Nomura, Shunsuke）

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：40770996

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000 円

研究成果の概要（和文）：合計153人のRNF213 全変異と臨床像の比較を行い、さらにRNF213の立体構造モデルを用いてそれぞれの変異が立体構造へ及ぼす影響を解析した。153人中、RNF213 p.R4810Kは110人がヘテロ変異、10人がホモ変異、32人は野生型であった。RNF213 p.R4810K以外のレアバリエントが15人中18変異検出された。p.R4810Kホモ変異だけでなく、一部のレアバリエント症例もphenotypeに影響し、特に小児例で脳梗塞発症に有意に高かった。RNF213立体構造モデル上で小児例のレアバリエントのマッピングを行い、ほとんどの変異で、立体構造の不安定化に寄与していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

もやもや病疾患感受性遺伝子RNF213 が特定され、創始者変異p.R4810Kが同定され、特にホモ変異は若年発症や脳梗塞発症に有意に関連することが示されているが、pR4810以外のレアバリエントの影響はまだ十分に理解されていなかった。今回の研究で、他のレアバリエントも臨床像に影響すること示されたので、p.R4810Kのみをバイオマーカーにすると他のレアバリエントのリスクを見誤る可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The total number of RNF213 p.R4810K mutations in 153 patients was compared with the clinical picture, and the effect of each mutation on the 3D structure of RNF213 was analyzed using a 3D structure model of RNF213. 110 of the 153 patients were heterozygous for RNF213 p.R4810K, 10 were homozygous and 32 were wild type. Rare variants other than RNF213 p.R4810K were detected in 18 of 15 subjects. RNF213 homozygous mutations as well as some rare variants affected the phenotype, especially in pediatric patients with significantly higher incidence of cerebral infarction.

研究分野：脳血管障害

キーワード：もやもや病 RNF213 レアバリエント

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

もやもや病疾患感受性遺伝子 *RNF213* が特定され、創始者変異 p.R4810K が同定され、特にホモ変異は若年発症や脳梗塞発症に有意に関連することが示されているが、p.R4810K 以外のレアバリエントの影響はまだ十分に理解されていない。

2. 研究の目的

今回、成人、小児例含め、(当初は小児のみだったが成人まで含むことにした) 合計 153 人の *RNF213* 全変異と臨床像の比較を行い、さらに *RNF213* の立体構造モデルを用いて *RNF213* の p.R4810K と他のレアバリエントがどのように臨床像に影響しているか、また *RNF213* 立体構造へ及ぼす影響を考察した。

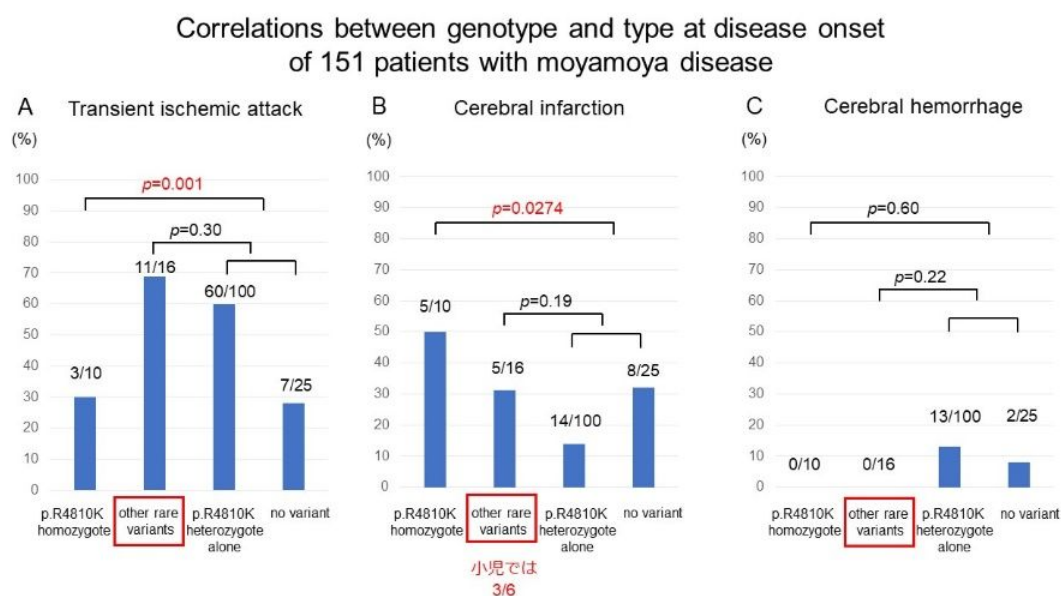
3. 研究の方法

DNA 収集済みのもやもや病患者 153 例において、*RNF213* p.R4810K とその他のレアバリエントを含む全変異の genotype-phenotype correlation を解析した。基本的には IonPGM を用いて *RNF213* 遺伝子全コーディングエクソンの Target Resequencing を行い、1000 人ゲノムデータベース MAF 1% 以下のレアバリエントを検出した。検出された変異は全てサンガーシーケンスで確認した。次に、レアバリエントの頻度、そしてそれらの臨床経過を比較検討した。特に、発症時の phenotype について検討した。ソフトウェア Waals (Altif Labs, Inc.) を使用し *RNF213* の立体構造モデルを用いて、各々の変異体立体モデルを構築し、変異体が立体構造に与える影響を解析した。

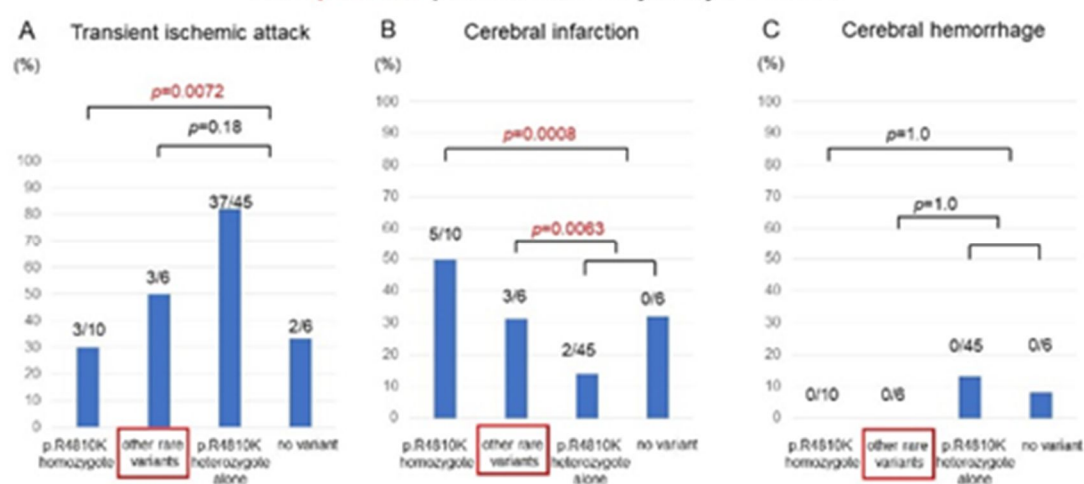
4. 研究成果

153 人中、*RNF213* p.R4810K は 110 人がヘテロ変異、10 人がホモ変異、32 人は野生型であった。p.R4810K 野生型患者やヘテロ変異患者の中に、*RNF213* p.R4810K 以外のレアバリエントが 15 人中 18 変異検出された。大多数の p.R4810K ヘテロ変異/野生型に比較し、従来言われている p.R4810K ホモ変異だけでなく、一部のレアバリエント症例も発症時の phenotype に影響し(図 1)、特に小児例において、脳梗塞発症に有意に高かった(図 2)。他に家族歴や PCA 病変の有無、発症年齢との関係もバリエント毎に解析した。*RNF213* 立体構造モデル上で小児例で検出されたレアバリエントのマッピングを行い、ほとんどの変異で、立体構造の不安定化に寄与していた。*RNF213* p.R4810K ホモ変異だけでなく、他の *RNF213* レアバリエントも phenotype に影響し、さらに *RNF213* の立体構造の不安定化に寄与していた。

図 1



Correlations between genotype and type at disease onset of 67 **pediatric** patients with moyamoya disease



小児の脳梗塞発症の大部分 (8/10, 80%)はp.R4810Kホモカレババリエント

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 野村俊介
2. 発表標題 もやもや病RNF213 全変異におけるgenotype-phenotype correlation
3. 学会等名 脳卒中の外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野村俊介
2. 発表標題 小児もやもや病においてRNF213 p.R4810K以外の他のレアバリエントもclinical phenotypeに影響する
3. 学会等名 Mt Fuji
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野村俊介
2. 発表標題 RNF213レアバリエントのclinical phenotypeとRNF213立体構造モデルへの影響
3. 学会等名 脳神経外科学会総会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------