

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10818

研究課題名(和文) もやもや病感受性遺伝子RNF213変異による脳血管疾患発症の遺伝・環境要因の解明

研究課題名(英文) Elucidation of genetic and environmental factors for the onset of cerebrovascular disease due to mutation of the moyamoya disease susceptibility gene RNF213

研究代表者

小久保 安昭 (Kokubo, Yasuaki)

山形大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40343074

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)：もやもや病患者84例に対し、RNF213遺伝子変異の解析を行い、61例72.6%に変異を認めた。RNF213変異群は出血発症の割合が高く、後大脳動脈狭窄を併発しやすいことが明らかになった。また、イベント発生率は遺伝子変異の有無に影響はなかった。RNF213変異のある症例の家族38例においてRNF213スクリーニングを行い、22例57.9%に変異を認めた。このうち3例(13.6%)でモヤモヤ病、1例で脳主幹動脈閉塞を認めた。この結果、RNF213変異症例の家族のスクリーニングもモヤモヤ病及び脳主幹動脈狭窄あるいは閉塞症の早期診断に有用である可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

もやもや病あるいは脳主幹動脈狭窄・閉塞疾患は、その早期診断が薬物治療や外科的血行再建術などの早期治療に繋がり、結果的に脳梗塞や脳出血の発症予防となる疾病であるため、その早期発見が非常に重要である。本研究結果により、RNF213変異のスクリーニング検査により、これらの疾患の早期発見に有用である可能性が示唆され、そういった意味では今後の医療の発展の一助になったと考えられる。

研究成果の概要(英文)：RNF213 gene variants were analyzed in 84 patients with moyamoya disease, and variants were found in 61 cases and 72.6%. RNF213 mutant group had a high rate of bleeding and was more likely to develop posterior cerebral artery stenosis. In addition, the event incidence such as cerebral infarction and intracerebral hemorrhage did not affect the presence of variance. Furthermore, RNF213 screening was performed on 38 families of patients with RNF213 variants. RNF213 was found in 22 cases (57.9%). Three cases (13.6%) of these had moyamoya disease, and one case had intracranial main artery occlusion. As a result, it was shown that screening of families of RNF213 variants cases might also be useful for early diagnosis of moyamoya disease and intracranial main artery stenosis or occlusion.

研究分野：脳神経外科

キーワード：もやもや病 RNF213 スクリーニング

## 1. 研究開始当初の背景

もやもや病感受性遺伝子として ring finger protein 213(RNF213)が同定され(J hum Genet.2011 ; 56:34-40)、その変異(c.14576G>A, p. R4859K, rs112735431)がもやもや病患者の約 80%に認められることが報告された。さらに、もやもや病のみならず、頭蓋内主幹動脈狭窄患者においても約 20%で同様の遺伝子変異があるという報告もされた(Stroke.2012 ; 43:3371-3374)。従って、現在は単にもやもや病感受性遺伝子というよりは、頭蓋内主幹動脈狭窄を発症する上で、重要な関与がある可能性が考えられており、疾患概念そのものを根本から変える可能性を秘めた遺伝子として注目されている。また、もやもや病においては遺伝子変異の有無と臨床像の相関は不明な部分が多くあり、病期の進行度や重症度にどのように関与するかはこれから明らかにしていくべき課題である。

当科において 51 例のもやもや病患者の RNF213 遺伝子を調査した結果、36 例(70.6%)で c.14576G>A 変異を認め、9 例(25%)が出血発症であった。一方、変異を認めない 15 例中 1 例(6.6%)で出血発症であったことから変異ありの群で出血発症が多い可能性が示唆された。また、もやもや病の診断基準に該当しない、頭蓋内狭窄病変についても特に若年成人で他に危険因子を持たない例では、根本的にはもやもや病と同じ病態の可能性が示唆され、現在よりも大きな枠組みでの疾患概念が必要ではないかと考えられる。しかしながら、本遺伝子変異単独による発症というよりは、他の遺伝子や環境要因が関与していると考えられ、この点については今後明らかにしていくべき大きな課題となっている。

## 2. 研究の目的

山形ゲノムコホート研究(登録症例は 20000 人)と collaborate して、一般住民における RNF213 変異の頻度

山形県対脳卒中治療研究会と collaborate して RNF213 変異と脳血管疾患発症の関連及びそれに関わる遺伝・環境要因の解明

以上を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

1) 山形コホート研究登録症例の中で、平成 16 年から平成 21 年までの 5 年追跡後も生活習慣病やその他の疾患既往のない、スーパー健康人 194 名における RNF213 変異の検査を実施し、その変異の頻度を明らかにする。

2) 山形県対脳卒中治療研究会における脳卒中患者登録データベースに登録されたもやもや病及び脳主幹動脈狭窄閉塞症の患者に対し、同意を得られた患者に対し RNF213 変異を分析し、臨床プロフィール及びその後のイベント発生との関連を検討する。

3) RNF213 変異のある症例の家族を対象に、同意を得られた症例に対し RNF213 変異の分析を行い、臨床プロフィールとの関連を検討する。

## 4. 研究成果

山形コホート研究において平成 16 年特定の地域における検診を受診した 40 歳以上の成人を対象とし平成 21 年(5 年後)追跡時も異常のない 194 例(平均年齢 69.9 歳、男性 97 例)の遺伝子解析を行い、2.5%に RNF213 の遺伝子変異があることを明らかにした。本結果により、本県の人口変動の少ないある地区においても既報告と同様に健康人において 2%程度に RNF213 変異を認めることが明らかになった。この結果は本邦の既報告とほぼ同等であり、地域差はみられない可能性が示唆された。

もやもや病患者 84 例に対し、RNF213 遺伝子変異の解析を行い、61 例 72.6%に変異を認め、homozygous は 3 例であった。初診時年齢は RNF213 変異群で 37.3 歳、変異なし群で 37.2 歳と有意差はなかった。男女比は変異群で男性 22 例 36%、変異なし群で男性 5 例 21.7%と変異群で男性に多い傾向であった。初発が出血発症であったのは変異群で 12 例 19.7%、変異なし群で 2 例 8.7%と有意に変異群で多かった(p<0.05)。後大脳動脈の狭窄の有無については変異群で 16 例 26.2%、変異なし群で 5 例 21.7%と変異群と多い傾向であった。choroidal channel の有無については 2 群間に有意差は認めなかった。初診時以降の follow up 期間は変異群で中央値 79 ヶ月、変異なし群で 60 ヶ月であった。出血、虚血イベントの発生は変異群で 13 例 21.3%、変異なし群で 5 例 21.7%であった。Log Rank test による解析では 2 群間のイベント発生率には有意差は認められなかった(p=0.574)。以上より、RNF213 変異はもやもや病患者において、出血発症の割合が高い、後大脳動脈狭窄を併発しやすいことが明らかになった。また、イベント発生率は RNF213 変異の有無に影響はなかった。

危険因子のない前方循環頭蓋内主幹動脈狭窄あるいは閉塞症患者 34 例において同様に遺伝子解析を行い、8/34(23.5%)に変異を認めた。以上より、RNF213 変異はもやもや病のみならず、頭蓋内狭窄あるいは閉塞症症例においても、健康人と比べて RNF213 変異の頻度が高く、その発症に関与している可能性が示唆された。

RNF213 変異のある症例の家族 38 例において NF213 スクリーニングを行い、22 例 57.9 に変異を認めた。このうち 3 例 (13.6%) でもやもや病、1 例で脳主幹動脈閉塞を認めた。この結果、RNF213 変異症例の家族のスクリーニングももやもや病及び脳主幹動脈狭窄あるいは閉塞症の早期診断に有用である可能性を示した。

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 小久保安昭
2. 発表標題 RNF213変異からみたもやもや病及び頭蓋内主幹動脈狭窄症の臨床像とスクリーニング検査としての意義
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 小久保安昭
2. 発表標題 RNF213変異陽性のもやもや病及び頭蓋内主幹動脈狭窄症例の特徴
3. 学会等名 第43回日本脳卒中学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小久保安昭
2. 発表標題 RNF213変異に基づいたもやもや病の臨床プロフィール
3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2021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
---------	---------