

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12057

研究課題名（和文）もやもや病感受性遺伝子RNF213多型保持健常者における潜在的画像所見のAI解析

研究課題名（英文）Analysis of latent imaging findings in healthy subjects with moyamoya disease susceptibility gene RNF213 polymorphism using artificial intelligence

研究代表者

園部 真也（Sonobe, Shinya）

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：30869079

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：もやもや病は脳血管の病気です。内頸動脈終末部と呼ばれる部分の血管の太さ（以下では「血管径」と呼びます）が小さくなるのが特徴です。もやもや病の患者さんでは、RNF213遺伝子のp.R4810K多型（以下では「遺伝子多型」と呼びます）が多く認められます。しかしこの遺伝子多型がどのような原理でもやもや病の発症に影響するのかが分かっていませんでした。本研究では、この遺伝子多型を有していると、もやもや病でなくても内頸動脈終末部の血管径が小さいことを、初めて示しました。この研究成果は、この遺伝子多型が脳血管に影響を与えており、その影響の積み重ねでもやもや病が発生することを示しています。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RNF213遺伝子異常ともやもや病の関連は知られていましたが、もやもや病に対するRNF遺伝子異常の影響が累積的なものであるか否かが分かっていませんでした。すなわち、すなわち、もやもや病はRNF遺伝子異常だけでは大して何も起きず、何かをきっかけとして急に発症するのか、RNF213遺伝子異常はそもそも脳血管に影響を与えており、その影響の積み重ねでもやもや病が発生するのか、がわかっておらず、そのためにもやもや病とRNF213遺伝子異常に関する研究は切り口が行き詰っていました。本研究の成果はその答えを提示するものです。よって、本研究結果をもとに、さらなる研究が飛躍的に進むものと展望されます。

研究成果の概要（英文）：Moyamoya disease is a cerebrovascular disease. It is characterized by the small diameter of the terminal part of the internal carotid artery. Patients with moyamoya disease often have the p.R4810K polymorphism in the RNF213 gene (RNF213 mutation). However, it was not known how the RNF213 mutation affects the development of moyamoya disease. In this study, we showed that those with the RNF213 mutation had a smaller diameter of the terminal part of the internal carotid artery, even without moyamoya disease. This result indicates that the RNF213 mutation affects cerebral blood vessels, and that the cumulative effect causes moyamoya disease.

研究分野：脳卒中

キーワード：もやもや病 RNF213 内頸動脈終末部径 MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

もやもや病は脳血管の病気です。本来であれば太い部分の血管が細くなったり、通常なら認められない細い血管が出現したりして、そのために脳卒中を起こします。特に、内頸動脈という血管が前大脳動脈という血管と中大脳動脈という血管に分かれる部分（以下では「内頸動脈終末部」と呼びます）の血管の太さ（以下では「血管径」と呼びます）が小さくなるのが特徴です。もやもや病の人は、10,000人に1人くらいと言われています。もやもや病の患者さんにはRNF213遺伝子のp.R4810K多型（以下では「RNF213遺伝子異常」と呼びます）が多く認められることが分かっていますが、RNF213遺伝子異常がどのような仕組みでもやもや病の発症に影響するのかは分かっていません。

2. 研究の目的

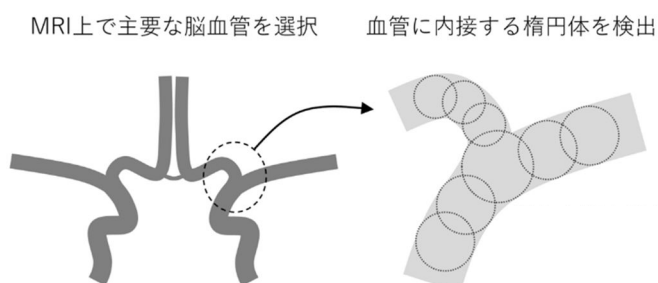
この研究の最終的な目的は、RNF213遺伝子異常がどのような仕組みでもやもや病の発症に影響するのかを知ることです。その第一歩として私達はまず、RNF213遺伝子異常はあるもののもやもや病とは診断されていない方々の脳血管に変化が無いかを調査しました。その調査で変化が見つからなければ、もやもや病はRNF遺伝子異常だけでは大して何も起きず、何かをきっかけとして急に発症する、と考えることができます。逆に、その調査で変化が見つかれば、RNF213遺伝子異常はそもそも脳血管に影響を与えており、その影響の積み重ねでもやもや病が発生する、と考えることができます。このどちらであるかが判明することで、次の段階の研究を行うことができるようになります。

3. 研究の方法

東北メディカル・メガバンク機構に、健常ボランティアの方々の遺伝子情報と頭部MRI画像が保管されています。この情報を用いて、RNF遺伝子異常が脳血管に影響を及ぼしているか評価しました。具体的には、内頸動脈終末部の血管径を計測しました。

手動で計測すると、少人数の分のデータしか評価できないため、人工知能の技術を用いて、自動で計測しました。計測手法の概略は右図に示す通りです。

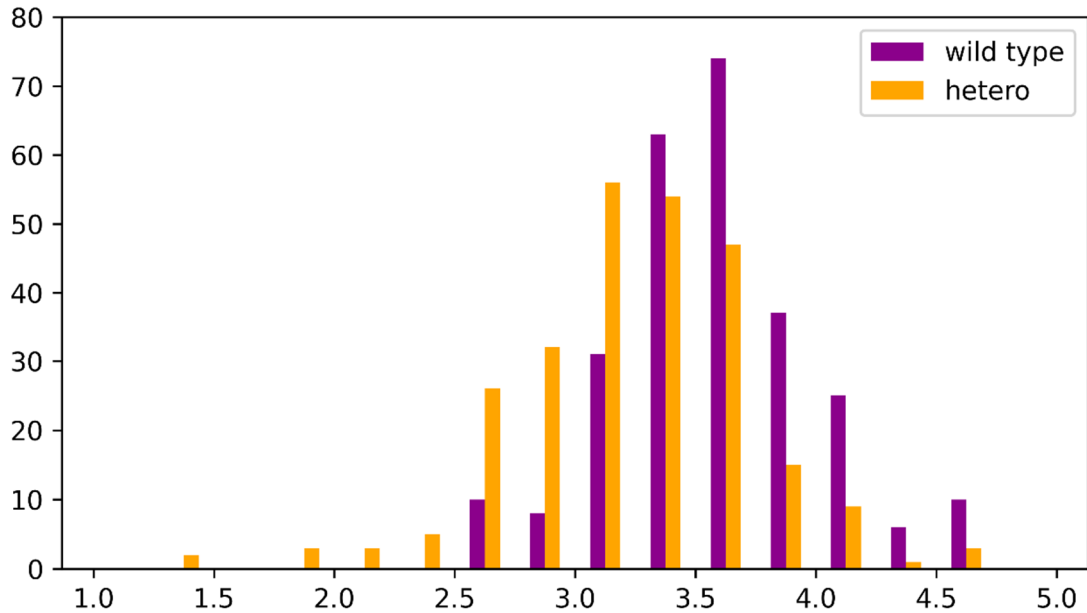
得られた血管径とRNF遺伝子異常との関係を調べました。



4. 研究成果

RNF 遺伝子異常がない 132 名の方 (wild type) と、RNF 遺伝子異常がある 132 名の方 (hetero) の、内頸動脈終末部の血管径は、下図のような分布となっていました。なお、この 264 名の方の中で、もやもや病と診断されている方はいませんでした。RNF 遺伝子異常があると、もやもや病を発症していなくても、血管径が小さいことが分かります。また、期間中に詳細を追及しきれいていませんので、こちらへの掲載は控えませんが、男女における差や、年齢における差があることが判明しています。

以上の結果から、RNF213 遺伝子異常はそもそも脳血管に影響を与えており、その影響の積み重ねでもやもや病が発生する、と考えることができます。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 園部真也、新妻邦泰、麦倉俊司、富永悌二
2. 発表標題 もやもや病感受性遺伝子RNF213変異と脳血管径の相関
3. 学会等名 第63回日本脳神経外科学会東北支部会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 園部真也、新妻邦泰、麦倉俊司、富永悌二
2. 発表標題 もやもや病感受性遺伝子RNF213変異と脳血管径の相関
3. 学会等名 第52回日本脳卒中の外科学会学術集会
4. 発表年 2022年～2023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	富永 悌二 (Tominaga Teiji) (00217548)	東北大学・大学病院・教授 (11301)	
研究分担者	藤村 幹 (Fujimura Miki) (00361098)	北海道大学・医学研究院・教授 (10101)	

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	中川 敦寛 (Nakagawa Atsuhiko) (10447162)	東北大学・大学病院・教授 (11301)	
研究分担者	新妻 邦泰 (Nizuma Kuniyasu) (10643330)	東北大学・医工学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	麦倉 俊司 (Mugikura Shunji) (20375017)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授 (11301)	

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