

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293304

研究課題名(和文)脳卒中関連遺伝子に関する研究

研究課題名(英文)Basic research for ischemic stroke associated genes

研究代表者

齊藤 延人(Saito, Nobuhito)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：60262002

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：後天的な要因が強いと考えられる多因子疾患である脳卒中の分野において、遺伝子変異に基づくリスク予測法の確立を目指し脳卒中関連遺伝子RNF213に関して多角的に検討をおこなった。大規模な疫学調査により、RNF213 c.14576G>Aが様々な程度の脳血管狭窄と関連していることを明らかにした本研究の重要な成果と言える。また、RNF213変異を有する血管狭窄の特徴としてnegative remodelingに関連していることや前方循環の血管狭窄と有意に関連していることなどを明らかにした。大規模なゲノム解析を通じて、発症や重症度に関わる修飾因子の候補が同定され今後発展的解析の基盤を整えることができた。

研究成果の概要(英文)：We analyzed stroke related gene, RNF213 through various approaches aiming at the establishment of novel preventive treatment for ischemic stroke based on the genetic background. One of the most important results of this study is that genetic variant RNF213 c.14576G>A had significant association with various phenotypes of intracranial major artery stenosis / occlusion (ICAS), confirmed by a larger cohort study. Moreover, we clarified several characteristics of ICAS with RNF213 c.14576G>A variant. ICAS with RNF213 c.14576G>A variant showed negative remodeling at the stenotic lesion and RNF213 c.14576G>A was specifically associated with ICAS of anterior circulation. Through large scale genomic analysis, we have identified the several candidate genetic variants which modify the onset and severity of the ischemic stroke. These results would be the basis for the further studies.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳卒中 アレル 脳卒中関連遺伝子 頭蓋内主幹動脈狭窄 もやもや病 類もやもや病 RNF213 脳卒中リスク

1. 研究開始当初の背景

脳梗塞の主たる原因の1つであるアテローム硬化性の頭蓋内血管狭窄病変は、高血圧をはじめとして、糖尿病、高脂血症を主因とする生活環境によると考えられている。特に、アジア人種において、アテローム硬化性の頭蓋内血管狭窄病変の発生頻度が、ヨーロッパ、アメリカなどの白色人種と比較して有意に高いことから遺伝的な背景が関連している可能性が示唆されてきた。しかし、この人種差を説明する遺伝的要因はこれまで不明であった。最近、日本を始めとした東アジアに多く発生し、特発性の頭蓋内血管狭窄(両側内頸動脈終末部の進行性狭窄)を病態とする、もやもや病の感受性遺伝子変異が特定された。

その遺伝子変異は germline 上の17番染色体に存在する *RNF213* という遺伝子上にあるミスセンス変異 (c.14576G>A p.R4859K) で、日本人のもやもや病発症者の90%が同一の遺伝子変異を持っていることが明らかとなった。我々はこの遺伝子変異が頭蓋内血管狭窄をきたす遺伝的要因であるかどうかを、196例の種々の脳血管疾患に関して遺伝子解析を行った。従来の診断基準ではもやもや病に当てはまらず、明らかにアテローム硬化性と診断される頭蓋内血管狭窄の中にこの変異がある一定以上の高率(41人中9人21.9%)で存在することを見出し脳卒中の関連遺伝子として報告した(Stroke 2012)。本研究において、後天的な要因が強いと考えられる多因子疾患である脳卒中の分野において、遺伝子変異に基づくリスク予測法の確立を目指した。

2. 研究の目的

脳卒中の関連遺伝子変異 (*RNF213* c.14576G>A) を多角的に解析することを目的とした。以下を具体的な目標として研究を進めた。

(1) 脳卒中患者の大規模な疫学調査によこの *RNF213* の遺伝子変異が脳血管狭窄に関わる寄与度を明らかにする。

(2) *RNF213* 変異を有する脳血管狭窄の特徴を明らかにする。

(3) ゲノム解析により病態の発症・重症度に関わる他の遺伝的要因を探索する。

(4) *RNF213* の生化学的機能解析を行い、脳血管狭窄発症のメカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 大規模な *RNF213* c.14576G>A の疫学調査
(a) 一般的な動脈硬化性脳血管狭窄における *RNF213* c.14576G>A の解析

RNF213 c.14576G>A が一般の動脈硬化性の脳血管狭窄と関わっていることを明らかにした先行研究は単一施設の限定されたコホートでの結果であったため、複数施設からサンプリングを行い、解析をおこなった。

(b) 類もやもや病における c.14576G>A

「類もやもや病」とは先天性疾患や動脈解離、血管炎、その他血管狭窄を来す基礎疾患を有し、画像上もやもや病あるいは片側もやもや病に合致する所見を呈するものを指す。この群に関して *RNF213* c.14576G>A を遺伝的背景として持つかを検証した。

(2) *RNF213* 変異を有する脳血管狭窄の特徴の解析

(a) 血管外径、negative remodeling の解析

脳血管狭窄には、血管の外径が保たれながら内腔が狭窄するパターンと血管の外径そのものが縮小し狭窄するパターン(negative remodeling) とか存在することが知られている。*RNF213* c.14576G>A に関連する血管狭窄において、血管狭窄パターン示すかを解析した。

(b) 前方循環、後方循環別の解析

脳血管は、前方循環(内頸動脈・中大脳動脈・前大脳動脈)と後方循環(椎骨動脈・脳底動脈)とに大きく2つに大別され、発生学的背景が異なる。*RNF213* c.14576G>A に関連する血管狭窄は前方循環・後方循環のいずれと関連が強いかを解析した。

(3) ゲノム解析

(a) *RNF213* 全体の解析

RNF213 は exon 数が69ある遺伝子であり、p.R4859K 以外に ICAS と関連する変異・多型が存在するか検証した。東大病院および関東脳神経外科病院において主幹脳動脈硬化症例168例、control 141例に対し同意を得て採血を行い genomic DNA サンプルを収集。次世代シーケンサーを用いた target resequencing により *RNF213* の全エクソン解析を行ない、主幹脳動脈硬化群と対照群の2群間で関連解析を行った。

(b) 修飾因子の探索

疾患発症や重症度を高める遺伝子変異同定のために、約100種類の遺伝子変異を次世代シーケンサーを用いた target resequencing により解析し、修飾因子となりうる遺伝子変異の探索を行った。

(c) 全エクソン領域の解析による修飾因子の同定

さらに解析を進め、*RNF213* c.14576G>A を有して血管狭窄を発症している群と、同変異を有して血管狭窄を発症していない群の2群において全ゲノム領域のエクソン解析を行い、関連解析を行うことで、*RNF213* c.14576G>A の他に血管狭窄発症に関わる遺伝子変異の探索を行った。

(4) *RNF213* の生化学的解析

RNF213 コピキチンリガーゼであり、コピキチン化を受ける基質が存在すると考えられる。*RNF213* を培養細胞で強制発現させて、*RNF213* の共免疫沈降物を質量分析に供し、細胞内で *RNF213* と結合するタンパクの網羅的解析を行う。同時に変異(c.14576G>A) 夕

ンパクも別に発現させて、同様に結合タンパクの網羅的解析を行う。この野生型・変異型 RNF213 との間で結合に差が観察されるタンパク質が頭蓋内血管狭窄に発症に関わるタンパク質の可能性が高いと考えた。具体的には、以下の流れで解析を進める。

(1) Human total RNA(RNF213 が発現していることが知られている胎盤由来の library を使用する) を用いて変異 c.14576G>A の存在する RING domain より C 末端側の 4000 bp 程度の領域の配列の cDNA を PCR クローニングする。

(2) クローニングした塩基配列に c.14576G>A の変異を入れる。

・野生型と変異型のクローンを取得 (FLAG tag を付加しておく)

(3) 培養細胞に強制発現

・培養細胞はヒトの胎生期腎細胞由来の 293T 細胞株を使用する。作成した 2 種類のクローンを遺伝子導入し強制発現させる。

(4) RNF213 の共免疫沈降物を質量分析に供し結合蛋白質の探索を行う。

4. 研究成果

(1) 大規模な RNF213 c.14576G>A の疫学調査
(a) 一般的な動脈硬化性脳血管狭窄における RNF213 c.14576G>A

複数の施設からサンプル収集を行い、519 名の様々な脳血管疾患のコホートにおいて解析を行った。RNF213 c.14576G>A は、先に提示したように、もやもや病群で 82.8% (53/64; 51 heterozygote, 2 homozygote) の頻度で認められた。一方で、片側もやもや病群で 57.1% (8/14; 8 heterozygote)、頭蓋内狭窄群で 23.2% (29/125; 28 heterozygote, 1 homozygote) の頻度で認められた。その他の群については、頸動脈狭窄群においては 1.8% (1/55; 1 heterozygote)、脳動脈瘤群では 1.0% (1/105; 1 heterozygote)、脳内出血群では 0% (0/21)、健常者群では 1.5% (2/135) という結果であり、ほとんど変異を認めなかった。関連解析の結果は、従来の報告通り、RNF213 c.14576G>A はもやもや病群と有意に関連することが示された ($p < 0.0001$, odds ratio 320.4, 95% CI 68.6-1494.4)。また、片側もやもや病群 ($p < 0.0001$, odds ratio 88.6, 95% CI 15.3-511.3) や頭蓋内狭窄群 ($p < 0.0001$, odds ratio 20.0, 95% CI 4.68-86.2) とも有意な関連が示された。一方その他の群 (頸部頸動脈狭窄群、脳動脈瘤群、脳内出血群) とは有意な関連は認められなかった。以上より RNF213 c.14576G>A は様々な程度の表現型の頭蓋内主幹動脈狭窄病変と関連することが明らかにし論文に発表した。(Miyawaki et al *Stroke* 2013)

(b) 類もやもや病

我々は 9 例の類もやもや病患者において RNF213 変異の解析を行った。基礎疾患の内訳を表 4 に示す。結果としてはその全てが RNF213 変異を有していなかった。今回解析対象となった類もやもや病患者においては

RNF213 変異を遺伝的背景として持たなかった。(Miyawaki et al *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015)

(2) RNF213 変異を有する脳血管狭窄の特徴の解析

(a) 血管外径、negative remodeling の解析

片側中大脳動脈の動脈硬化性高度狭窄 RNF213 variant 群 28 例、wild type 群 19 例の臨床的背景に大きな差はなかった。RNF213 変異を有する群の狭窄側 M1 外径は変異を有しない群の狭窄側 M1 外径に比し小さかった ($p=8.3 \times 10^{-6}$)。RNF213 変異を有する群においては、健側 M1 外径も変異を有しない群に比し小さかった ($p=0.0052$)。さらには狭窄側/健側比についても、変異を有する群で有意に小さかった ($p=1.5 \times 10^{-5}$)。以上より RNF213 変異は血管の negative remodeling に関連していることが示唆された (Hongo et al *Surg Neurol Int* 2017 in press)

(b) 前方循環、後方循環別の解析

これまでのコホートとは独立した 221 例のコホートにおいて解析をおこなった。

前方循環の血管狭窄は 43 名解析し、うち 10 例で RNF213 変異を認め有意な関連を認めた ($P=6.069 \times 10^{-9}$)。一方で後方循環の血管狭窄は 61 例解析し変異を認めなかった。以上より RNF213 変異は前方循環の血管狭窄に特異的な遺伝子変異と考えられた (論文投稿中 in revision)

(3) ゲノム解析

(a) RNF213 全体の解析

主幹脳動脈硬化症例 168 例、control 141 例の解析の結果、66 の変異・多型が認められた (missense 変異 39, silent 変異 27)。case-control 関連解析の結果、統計学的有意差を認めた変異は p.R4859K 以外には p.A3517V のみであった。p.A3517V は control 群の頻度の方が高く (ICAS 2/166, Control 9/132) p.R4859K のみが ICAS に有意に関連した (ICAS 42/126, Control 2/139 : $p=6.07 \times 10^{-9}$)。また rare variant は 18 種、うち p.R4859K 陰性例において 10 種認められた。RNF213 はもともと、ICAS と同じく頭蓋内主幹動脈狭窄を特徴とするもやもや病の関連遺伝子として同定された遺伝子であるが、この 10 種の rare variant の中に先行文献においてもやもや病関連変異として報告されたものを 1 種類 (p.L2405F) 認めた。

RNF213 全体の遺伝子解析の結果からは c.14576G>A (p.R4859K) 以外に統計学的に有意な疾患関連遺伝子変異を認めず、RNF213 p.R4859K の重要性が再確認される結果となった。rare variant の中では、RNF213 p.L2405F が頭蓋内動脈狭窄関連変異である可能性が示唆された。(論文投稿準備中)

(b) 修飾因子の target resequencing

修飾因子の同定のために、候補となる遺伝子を 100 種類程度に絞り込み、target

resequence を行った。結果としては、*RNF213* c.14576G>A を有しない血管狭窄において、発症と関連が示唆される遺伝子変異 X を同定した。現在、別コホートにおいて validation study を行っている。

(c) 全エクソン領域の解析による修飾因子の同定

RNF213 c.14576G>A の他に血管狭窄発症に関わる遺伝子変異の探索のために *RNF213* c.1576G>A を有する血管狭窄群 130 例の全エクソンシーケンスを行った。Control としては東京大学ゲノム医学センターのデータベース上の *RNF213* c.14576G>A 変異を有する群を利用することとしている。関連解析へ向けた基盤を整えた。

(4) *RNF213* の生化学的解析

RNF213 の c.14576G>A が存在する C 松側の約 4000bp の領域のクローニングを行いコンストラクト、さらに c.14576G>A の変異を導入した変異を有するコンストラクトを作成した。HEK293 細胞において強制発現の後、*RNF213* の共免疫沈降物を質量分析に供し結合蛋白質の探索を行ない、結合蛋白質の候補を数種得た。今後、強制発現させる細胞を HEK293 以外のもので使用、あるいは *RNF213* 全長のコンストラクトを使用して、同様の実験を行っていき、候補蛋白質のさらなる絞り込みを行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 15 件)

1. Hongo H, Miyawaki S, Imai H, Shinya Y, Hideaki O, Mori H, Nakatomi H, Kunimatsu A, Saito N. Smaller Outer Diameter of Atherosclerotic Middle Cerebral Artery Associated with *RNF213* c.14576G>A Variant (rs112735431). **Surg Neurol Int** 2017 (in press) (査読有)
2. Hanakita S., Shin M., Koga T., Igaki H., Saito N. Outcomes of Volume-Staged Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations Larger Than 20 cm(3) with More Than 3 Years of Follow-Up. **World Neurosurg** 87:242-249, 2016 (査読有)
3. Hanakita S., Shin M., Koga T., Igaki H., Saito N. Risk Reduction of Cerebral Stroke After Stereotactic Radiosurgery for Small Unruptured Brain Arteriovenous Malformations. **Stroke** 47(5):1247-1252, 2016 (査読有)
4. Imai H, Ishii K., Chikuda H., Ohya J., Nakagawa D., Kondo T., Nomura S., Yoshino M., Miyawaki S, Kin T., Nakatomi H., Saito N. Successful surgical strategy for a cervical hemangioblastoma: Case report. **Surg Neurol Int** 7(Suppl 25):S660-s663, 2016 (査読有)
5. Imai H, Watanabe K., Miyagishima T., Yoshimoto Y., Kin T., Nakatomi H., Saito N. The outcome of a surgical protocol based on ischemia overprotection in large and giant aneurysms of the anterior cerebral circulation. **Neurosurg Rev** 39(3):505-517, 2016 (査読有)
6. Miyawaki S, Imai H, Hayasaka T., Masaki N., Ono H., Ochi T., Ito A., Nakatomi H., Setou M., Saito N. Imaging mass spectrometry detects dynamic changes of phosphatidylcholine in rat hippocampal CA1 after transient global ischemia. **Neuroscience** 322:66-77, 2016 (査読有)
7. Ochi T., Nakatomi H., Ito A., Imai H, Okabe S., Saito N. Temporal changes in the response of SVZ neural stem cells to intraventricular administration of growth factors. **Brain Res** 1636:118-129, 2016 (査読有)
8. Ono H., Imai H, Miyawaki S, Nakatomi H., Saito N. Rat white matter injury model induced by endothelin-1 injection: technical modification and pathological evaluation. **Acta Neurobiol Exp (Wars)** 76(3):212-224, 2016 (査読有)
9. Fukushima Y., Miyawaki S, Inoue T., Shimizu S., Yoshikawa G., Imai H, Saito N, Tsutsumi K. Repeated de novo aneurysm formation after anastomotic surgery: Potential risk of genetic variant *RNF213* c.14576G>A. **Surg Neurol Int** 6:41, 2015 (査読有)
10. Imai H, Miyawaki S, Ono H., Nakatomi H., Yoshimoto Y., Saito N. The importance of encephalo-myo-synangiosis in surgical revascularization strategies for moyamoya disease in children and adults. **World Neurosurg** 83(5):691-699, 2015 (査読有)
11. Miyawaki S, Imai H, Shimizu M., Yagi S., Ono H., Nakatomi H., Shimizu T., Saito N. Genetic Analysis of *RNF213* c.14576G>A Variant in Nonatherosclerotic Quasi-Moyamoya Disease. **J Stroke Cerebrovasc Dis** 24(5):1075-1079, 2015 (査読有)
12. Shinya Y., Miyawaki S, Nakatomi H., Okano A., Imai H, Shin M., Sato K., Tsuchida T., Hayashi T., Terao Y., Numakura S., Morikawa T., Shibahara J., Kikuta S., Kondo K., Tatsuno K., Mori H., Kunimatsu A., Tsuji S., Saito N. Recurrent cerebral aneurysm formation and rupture within a short period due to invasive aspergillosis of the nasal sinus; pathological analysis of the catastrophic clinical course. **International journal of clinical and experimental pathology** 8(10):13510-13522, 2015 (査読有)
13. Chen Y., Imai H, Ito A., Saito N. Novel

modified method for injection into the cerebrospinal fluid via the cerebellomedullary cistern in mice. **Acta Neurobiol Exp (Wars)** 73(2):304-311, 2013 (査読有)

14. Miyawaki S., Imai H., Shimizu M., Yagi S., Ono H., Mukasa A., Nakatomi H., Shimizu T., Saito N. Genetic variant RNF213 c.14576G>A in various phenotypes of intracranial major artery stenosis/occlusion. **Stroke** 44(10):2894-2897, 2013 (査読有)
15. Ono H., Nakatomi H., Tsutsumi K., Inoue T., Teraoka A., Yoshimoto Y., Ide T., Kitanaka C., Ueki K., Imai H., Saito N. Symptomatic recurrence of intracranial arterial dissections: follow-up study of 143 consecutive cases and pathological investigation. **Stroke** 44(1):126-131, 2013 (査読有)

[学会発表](計 17 件)

1. Satoru Miyawaki, Hideaki Imai, Masahiro Shimizu, Shinichi Yagi, Hideaki Ono, Akitake Mukasa, Hirofumi Nakatomi, Tsuneo Shimizu, Nobuhito Saito. Analysis of Moyamoya disease associated genetic variant RNF213 c.14576G>A in various cerebrovascular diseases 国際人類遺伝学会 2016.4.13 国立京都国際会館(京都府京都市)
2. 宮脇哲, 今井英明, 清水暢裕, 八木伸一, 小野秀明, 武笠晃丈, 中富浩文, 清水庸夫, 齋藤延人. 脳卒中先制医療における頭蓋内主幹動脈狭窄関連遺伝子 RNF213 変異の遺伝子診断の重要性(シンポジウム) 第 41 回脳卒中学会 2016.4.16 札幌他 2 会場(北海道札幌市)
3. 宮脇哲, 今井英明, 清水暢裕, 八木伸一, 小野秀明, 武笠晃丈, 中富浩文, 清水庸夫, 齋藤延人. 65 歳以上高齢者の頭蓋内主幹動脈狭窄におけるもやもや病関連遺伝子 RNF213 変異の遺伝子診断の意義(シンポジウム) 第 29 回老年脳神経外科学会 2016.4.23 奈良ホテル(奈良県奈良市)
4. 宮脇哲, 今井英明, 清水暢裕, 八木伸一, 小野秀明, 武笠晃丈, 中富浩文, 清水庸夫, 齋藤延人. RNF213 に関連する脳血管疾患は どこまで解明されたか(シンポジウム) 第 57 回日本神経学会 宮脇哲 東京大学医学部脳神経外科 2016.5.18 神戸コンベンションセンター(兵庫県神戸市)
5. Satoru Miyawaki Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo Genetics aspects of intracranial atherosclerosis (シンポジウム) 13th International Symposium on Thrombolysis, Thrombectomy and Acute Stroke Therapy 2016.10.30 Kobe Convention center(兵庫県神戸市)
6. Satoru Miyawaki, Hideaki Imai, Takahiro Hayasaka, Hideaki Ono, Takashi Ochi, Hirofumi Nakatomi, Mitsutoshi Setou, Nobuhito Saito. A Novel Molecular Imaging Method, Imaging Mass Spectrometry, Enables Analysis of Spatio-temporal Molecular Changes in Hippocampus CA1 After Transient Global Ischemia Brain 2015 2015.6.28 Vancouver Canada
7. Satoru Miyawaki, Hideaki Imai, Masahiro Shimizu, Shinichi Yagi, Hideaki Ono, Akitake Mukasa, Hirofumi Nakatomi, Tsuneo Shimizu, Nobuhito Saito. Genetic analysis of RNF213 variant in Moyamoya disease, Quasi-moyamoya disease and various cerebrovascular diseases The 4th International Moyamoya Meeting 2015.7.4 Berlin Germany
8. Satoru Miyawaki, Hideaki Imai, Masahiro Shimizu, Shinichi Yagi, Hideaki Ono, Akitake Mukasa, Hirofumi Nakatomi, Tsuneo Shimizu, Nobuhito Saito. Genetic variant RNF213 c.14576G>A in Moyamoya disease and various cerebrovascular diseases The 15th WFNS Intermin Meeting 2015.9.11 Rome, Italy
9. 宮脇哲, 今井英明, 清水暢裕, 八木伸一, 小野秀明, 武笠晃丈, 中富浩文, 清水庸夫, 齋藤延人. もやもや病の遺伝子解析研究における新たな発見(シンポジウム) 第 74 回日本脳神経外科学会総会 2015.10.14 ロイトン札幌他 2 会場(北海道札幌市)
10. 八木伸一, 小野秀明, 武笠晃丈, 中富浩文, 清水庸夫, 齋藤延人. 脳卒中診療における遺伝的リスクファクター - 頭蓋内主幹動脈狭窄関連遺伝子 RNF213 変異の遺伝子診断の有用性の検証 - Genetic risk factor for ischemic stroke - Usefulness of the genetic diagnosis of RNF213 variant- (シンポジウム 脳神経外科領域におけるゲノム医療) 第 73 回日本脳神経外科学会総会 2014.10.10 グランドプリンスホテル新高輪(東京都品川区)
11. 宮脇哲, 今井英明, 齋藤延人. 東京大学医学部脳神経外科. 遺伝子型に基づく頭蓋内主幹動脈狭窄病変の新たな疾患カテゴリーの提唱 - もやもや病関連遺伝子 RNF213 の解析 - (シンポジウム 3. 神経疾患の病態解明における分子形態学的アプローチ) 第 46 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会 2014.10.17 TKP 市ヶ谷カンファレンスセンター(東京都新宿区)
12. 宮脇哲, 今井英明, 清水暢裕, 八木伸一, 小野秀明, 武笠晃丈, 中富浩文, 清水庸夫, 齋藤延人. Genetic analysis

of RNF213 c.14576G>A variant in various phenotypes of intracranial major artery stenosis/occlusion Neuroscience 2014 2014.11.19 Washington DC, America

13. 宮脇 哲, 今井 英明, 清水暢裕, 八木伸一, 小野 秀明, 武笠 晃文, 中富 浩文, 清水 庸夫, 齊藤 延人. 脳卒中の遺伝的リスクファクター - 頭蓋内主幹動脈狭窄関連遺伝子 RNF213 変異の遺伝的診断 - Genetic risk factor for cerebral stroke -Genetic diagnosis of RNF213 variant- 第59回日本人類遺伝学会 2014.11.20、タワー船堀(東京都江戸川区)
14. 宮脇哲, 今井英明, 清水暢裕, 八木伸一, 小野秀明, 武笠晃文, 中富浩文, 清水庸夫, 齊藤延人. 頭蓋内動脈硬化性狭窄の遺伝的要因の検証 - もやもや病関連遺伝子 RNF213 変異の解析 - Genetic analysis of atherosclerotic intracranial stenosis(シンポジウム 動脈硬化性頭蓋内血管狭窄: Wingspan の役割) 第30回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会 2014.12.6、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
15. Satoru Miyawaki, Hideaki Imai, Shunsaku Takayanagi, Hideaki Ono, Hiroshi Horikawa, Takashi Ochi, Akihiro Ito, Akitake Mukasa, Hirofumi Nakatomi, Nobuhito Saito. Classifying intracranial major artery stenosis/occlusion based on the genotype of RNF213, the susceptibility gene for moyamoya disease. Brain2013, 2013.5.21, Shanghai, China
16. 宮脇哲, 今井英明, 小野秀明, 唐沢康暉, 高柳俊作, 越智崇, 伊藤明博, 武笠晃文, 中富浩文, 齊藤延人. Proposal of genetic diagnosis of intracranial major artery stenosis based on the genotype of moyamoya disease associated gene, RNF213. 東京大学生命科学シンポジウム, 2013.6.13, 伊藤国際学術センター(東京都、文京区)
17. Satoru Miyawaki, Hideaki Imai, Shunsaku Takayanagi, Hideaki Ono, Yasuaki Karasawa, Takashi Ochi, Akihiro Ito, Akitake Mukasa, Hirofumi Nakatomi, Nobuhito Saito. The susceptibility genetic variant for moyamoya disease, RNF213 c.14576G>A, is associated with various phenotypes of intracranial major artery stenosis/occlusion. 3rd International Moyamoya Meeting, 2013.7.13, Hokkaido University(Hokkaido,Sapporo-shi)

〔図書〕(計 1 件)

1. Miyawaki S, Imai H, Saito N. Vascular Diseases Attributable to RNF213 Other Than Moyamoya Disease. (ed. Koizumi A, Nagata K, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Kure S, Tournier-Lasserre E.)

Moyamoya Disease Explored Through RNF213, Japan; Springer, pp169-176, 2017

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/neurosurg/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

齊藤 延人 (SAITO NOBUHITO)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号: 60262002

(2)研究分担者

今井 英明 (IMAI HIDEAKI)

東京大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号: 70359587

武笠 晃文 (MUKASA AKITAKE)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 90463869

宮脇 哲 (MIYAWAKI SATORU)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号 70407914

(3)連携研究者

平良 眞規 (TAIRA MASANORI)

東京大学・大学院理学系研究科・准教授

研究者番号: 60150083

高橋 紳一郎 (TAKAHASHI SHINICHIRO)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授

研究者番号: 00197146