

**研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	東京大学医学部脳神経外科
<b>氏 名</b>	宮脇哲
<b>研 究 テーマ</b>	頭蓋内主幹動脈狭窄の遺伝子解析研究

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

我々はこれまで *Ring finger protein 213 (RNF213)* という遺伝子の変異 (c.14576G>A, p.R4859K) が、脳梗塞の主たる原因である頭蓋内主幹動脈狭窄 (intracranial artery stenosis, ICAS) に非常に強い関連をもつことを明らかにしてきた。*RNF213* p.R4859K はもともと moyamoya 病 (moyamoya disease, MMD) の疾患感受性遺伝子と同定されたが、日本人の 2% に存在し、日本人にとって重要な脳卒中関連の遺伝的要因と言える。本研究においては、ICAS と *RNF213* との関係性を多角的に検討した。以下の具体的に以下の 4 つのテーマ設定を行い、解析を行った。

(1) 我々の研究グループの ICAS のコホートにおける *RNF213* p.R4859K を有するもの臨床的特徴の解明

ICAS 386 例中、*RNF213* 変異は 86 例 (22.2%) に認められた。*RNF213* 変異陽性例では陰性例と比較して若年、女性が多く、糖尿病が少なく、脳卒中の家族歴を持つものが多かった。また、*RNF213* 変異の有無で脳梗塞発症に関するリスク因子が異なり *RNF213* 変異の有無で狭窄メカニズムが異なることが示唆された。

(2) ICAS における *RNF213* 遺伝子網羅的解析

全 309 例 (ICAS 168 例+control 141 例) において次世代シーケンサーを用いた target resequencing を行い、計 89 の変異が同定された (missense 変異 56 種、silent 変異 33 種)。関連解析の結果、ICAS との有意な関連が認められたのは p.R4859K のみであった ( $p = 6.07 \times 10^{-9}$  (dominant model))。疾患関連 rare variant として p.C167R と p.L2405F の 2 種を同定した。

(3) ICAS における症候化に関わる遺伝的要因の解明

*RNF213* p.R4859K 変異群で症候性と関連ありは Recessive model で *PONI* (rs662,  $p=0.04$ )、*MMP9* (rs2250889,  $p=0.04$ )、逆に変異のない群で症候性と関連ありは Recessive model で *MMP3* (rs520540,  $p=0.002$ ) であった。ICAS において *RNF213* p.R4859K の有無で症候化に関わるリスクアレルが異なることが明らかとなり、発症形式や変異の有無で狭窄メカニズムが異なることが示唆された。

(4) *RNF213* p.R4859K に加えて ICAS に関わる遺伝的要因のゲノムワイドな網羅的な探索

*RNF213* p.R4859K を有する ICAS 130 例とコントロール 58 例に関して、Whole exome sequencing を施行し全ゲノム領域の関連解析を行った。関連解析の結果、ICAS 群で control 群と有意差のある、Start Loss、stop loss、stop gain などの有害の変異をもつ遺伝子を 5 つ同定した。

今後の方向性としての方向性としては、*RNF213* p.R4859K 変異に加えて ICAS の発症に関わる因子の同定し分子メカニズムを明らかにすることである。日本人の 2% に存在することから ICAS の発症には *RNF213* p.R4859K に加えて別な因子が存在する可能性があり、その因子の同定を目指している。

**研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>**

<b>所</b>	<b>属</b>	東京大学医学部脳神経外科
<b>氏</b>	<b>名</b>	宮脇哲

1. 論文発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>・ 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。</li> <li>・ 国内外雑誌を問わない。</li> <li>・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
1		Shin M, Hasegawa H, <u>Miyawaki S</u> , Kakigi A, Takizawa T, Kondo K, Shiode K, Kin T, Saito N. Endoscopic transmastoid posterior petrosal approach for locally aggressive tumors in the petrous part of the temporal bone involving the internal auditory canal, jugular foramen, and hypoglossal canal. J Neurosurg 2019 Sep 27;1-13. doi: 10.3171/2019.5.JNS19187. [Epub ahead of print] （査読有）
2		Lo B, Fukuda H, <u>Miyawaki S</u> , Tsang COA, Koyanagi S. Short review of randomized controlled trials for Surgical Neurology International: Part II - drain-associated cerebrospinal fluid infections. Surg Neurol Int 2019; 26-Mar;10:39 （査読有）
3		<u>Miyawaki S</u> , Shinya Y, Imai H, Hongo H, Ono H, Takenobu A, Nakatomi H, Teraoka A and Saito N. Response to Letter to the Editor Regarding "Genetic Analysis of Ring Finger Protein 213 (RNF213) c.14576G>A in Intracranial Atherosclerosis of the Anterior and Posterior Circulations". J Stroke Cerebrovasc Dis 2018;27:2894-2895 （査読有）
4		Lo B, Fukuda H, <u>Miyawaki S</u> , Koyanagi S. Short review of randomized controlled trials (RCTs) for surgical neurology international: Two important RCT articles for 2018 – Part I Surg Neurol Int 2018 Jul 19;9:138 （査読有）
5		Shono N, Kin T, Nomura S, <u>Miyawaki S</u> , Saito T, Imai H, Nakatomi, H, Oyama H, Saito N. Microsurgery Simulator of Cerebral Aneurysm Clipping with Interactive Cerebral Deformation Featuring a Virtual Arachnoid. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2018 May 1;14(5):579-589. （査読有）
6		Shinya Y, <u>Miyawaki S</u> , Imai H, Hongo H, Ono H, Takenobu A, Nakatomi H, Teraoka A and Saito N. Genetic Analysis of RNF213 c.14576G>A in Intracranial Atherosclerosis of the Anterior and Posterior Circulation. J Stroke Cerebrovasc Dis 26(11):2638-2644, 2017 （査読有）
7		<u>宮脇哲</u> 、今井英明、齊藤延人。虚血性脳血管障害における Precision Medicine。脳神経外科ジャーナル 27 : 528-538, 2018 （査読有）

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019.10.09	第78回 日本脳神経外科学会総会 堂福翔吾、宮脇哲、今井英明、清水暢裕、新谷祐貴、小原健太、本郷博貴、寺西裕、小野秀明、中富浩文、清水庸夫、寺岡暉、斉藤延人 頭蓋内血管狭窄における RNF213 変異による臨床的差異
2	2019.8.31	第28回 昭和大学学士会シンポジウム 宮脇哲 脳血管障害と遺伝子
3	2019.8.31	第38回 The Mt.Fuji Workshop on CVD 堂福翔吾、宮脇哲、今井英明、清水暢裕、新谷祐貴、本郷博貴、寺西裕、小野秀明、中富浩文、斉藤延人 頭蓋内動脈狭窄症における RNF213 変異検索の意義
4	2019.8.9	第20回日本分子脳神経外科学会 堂福翔吾、宮脇哲、今井英明、清水暢裕、新谷祐貴、小原健太、本郷博貴、寺西裕、小野秀明、中富浩文、清水庸夫、寺岡暉、斉藤延人 頭蓋内血管狭窄における RNF213 変異に関連した臨床的差異
5	2019.5.12	第39回脳神経外科コンgres 宮脇哲、斉藤延人 頭蓋内狭窄病変の遺伝的要因
6	2019.3.22	第48回日本脳卒中の外科学会 宮脇哲 清藤哲史 今井英明 清水暢裕、本郷博貴、堂福翔吾、岡野淳、寺西裕、小野秀明、中富浩文、清水庸夫、斉藤延人 RNF213 変異を有する前方循環脳主幹動脈狭窄における椎骨脳底動脈の形態学的特徴の検討
7	2019.3.21	第44回日本脳卒中学会 堂福翔吾、宮脇哲、今井英明、清水暢裕、新谷祐貴、本郷博貴、岡野淳、寺西裕、小野秀明、中富浩文、清水庸夫、寺岡暉、斉藤延人 頭蓋内主幹動脈狭窄における RNF213 変異検索の意義
8	2018.10.20	第61回日本脳循環代謝学会学術集会、本郷博貴、宮脇哲、今井英明、清水暢裕、八木伸一、新谷祐貴、小野秀明、中富浩文、清水庸夫、斉藤延人。もやもや病・頭蓋内動脈狭窄における RNF213 変異の関連解析—RNF213 全エクソンの解析を用いた網羅的検証—
9	2018.10.11	第77回日本脳神経外科学会総会 堂福翔吾、宮脇哲、今井英明、清水暢裕、本郷博貴、岡野淳、寺西裕、小野秀明、中富浩文、清水庸夫、斉藤延人 頭蓋内主幹動脈狭窄における症候化に関わる遺伝子変異の解析
10	2018.10.10	第77回学術総会日本脳神経外科学会、本郷博貴、宮脇哲、今井英明、清水暢裕、八木伸一、新谷祐貴、小野秀明、中富浩文、清水庸夫、斉藤延人。もやもや病・頭蓋内動脈狭窄に関連する RNF213 変異の網羅的検索

11	2018.8.25	第 19 回日本分子脳神経外科学会. 本郷博貴、宮脇哲、今井英明、清水暢裕、八木伸一、新谷祐貴、小野秀明、中富浩文、清水庸夫、斉藤延人. 頭蓋内動脈硬化における RNF213 変異の網羅的検討
12	2018.8.25	第 19 回日本分子脳神経外科学会 堂福翔吾、宮脇哲、今井英明、清水暢裕、本郷博貴、岡野淳、寺西裕、小野秀明、中富浩文、清水庸夫、斉藤延人 症候性頭蓋内主幹動脈狭窄における遺伝子変異の解析
13	2018.6.8	9th European – Japanese Cerebrovascular Congress. Satoru Miyawaki, Hideaki Imai, Nobuhito Saito. Genetic analysis of RNF213 c.14575G>A variant in Moyamoya disease and related diseases.
14	2018.3.16	第 43 回日本脳卒中学会 宮脇哲、今井英明、清水暢裕、八木伸一、本郷博貴、新谷祐貴、岡野淳、寺西裕、小野秀明、寺岡暉、中富浩文、清水庸夫、斉藤延人 頭蓋内狭窄病変の遺伝的要因と病態 – RNF213 変異を中心とした頭蓋内狭窄の解析 –
15	2018.3.16	第 43 回日本脳卒中学会学術集会. 本郷博貴、宮脇哲、今井英明、清水暢裕、八木伸一、新谷祐貴、小野秀明、中富浩文、清水庸夫、斉藤延人. 頭蓋内主幹動脈硬化の遺伝的要因の究明 – 一次世代シーケンサーを用いた RNF213 遺伝子の網羅的解析 –
16	2017.11.16	日本人類遺伝学会 第 62 回大会 宮脇哲、今井英明、斉藤延人 頭蓋内主幹動脈狭窄疾患における RNF213 の解析
17	2017.11.4	第 60 回日本脳循環代謝学会学術集会 宮脇哲、今井英明、斉藤延人もやもや病の遺伝子解析研究の現況と今後の展望
18	2017.10.12	第 76 回日本脳神経外科学会学術総会 宮脇哲、今井英明、斉藤延人 Current trends and issues of genetic analysis of moyamoya disease

### 3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2019 年 11 月投稿予定	Scientific reports
2	2019 年 11 月投稿予定	Brain
3	2019 年 12 月投稿予定	Stroke