

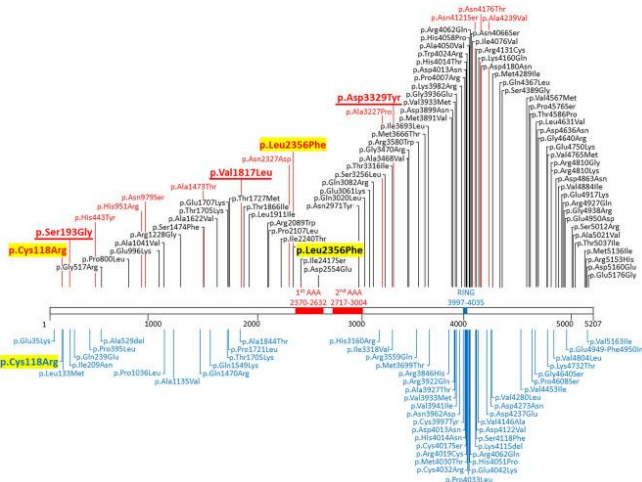
## 第 8 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 – 研究成果報告書（追加助成） < 概要 >

<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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。（図表、写真などの貼付を含む）

本研究において、頭蓋内主幹動脈狭窄の遺伝子解析を通じて、**頭蓋内主幹動脈狭窄の発症のメカニズムの病態解明**、を目指した。

169 例の頭蓋内主幹動脈狭窄症例と 1194 例の control の症例において、頭蓋内主幹動脈狭窄関連遺伝子である *RNF213* の全 exon の target seq を行い、すでに知られている関連遺伝子変異である、*RNF213* rs112735431 (c.14429G>A, p.Arg4810Lys) 以外の関連遺伝子変異として p.Cys118Arg、p.Leu2356Phe、p.Ser193Gly、p.Val1817Leu、p.Asp3329Tyr を同定した。（右図、Hongo, [Miyawaki et al Sci rep 2020](#)）。



また特発性頭蓋内主幹動脈狭窄疾患であるもやもや病 178 症例において、発症形式別の表現型と高血圧等の脳卒中リスク因子との関連を解析した。無症候性患者の脳卒中イベントの発症に高血圧や脂質異常症が関連していることを明らかにした (Hirano, [Miyawaki et al Stroke 2020](#))。またもやもや病 225 例の解析ので、*RNF213* p.Arg4810Lys を有する症例は発症年齢が低年齢で、両側半球において脳血管イベントを起こしやすいことを明らかにした (Ishigami, [Miyawaki et al Transl Stroke Res 2022](#))。 *RNF213* 研究に関して、国際共同研究チームに加わり解析を進め、総説を共同執筆した (Ihara, [Miyawaki et al Lancet Neurol 2022](#))。

頭蓋内主幹動脈狭窄症例 408 例、健常者 349 例を対象として頭蓋内主幹動脈狭窄のゲノムワイド関連解析を行なった。SNP typing はアジア人特有の多因子疾患、未病の解明に向け開発された Asian Screening Array を用いた。疾患関連遺伝子変異として *RNF213* rs112735431 (c.14429G>A, p.Arg4810Lys) を同定した。 (P = 7.8×10<sup>-10</sup>, OR(95% CI): 12.3 (5.5-27.5) )。バイオバンク・ジャパンプロジェクトに搭載された日本人 150490 人のデータを使用し *RNF213* rs112735431 のフェノムワイド関連解析を行い、他の表現型と関連があるかを検索した。結果、*RNF213* rs112735431 と冠動脈狭窄および高血圧が関連することが明らかとなった (Dofuku, [Miyawaki et al in revision](#))。

*RNF213* p.Arg4810Lys は日本人の一般の 2% で認められていることが知られている。*RNF213* p.Arg4810Lys を持ちながら、頭蓋内主幹動脈狭窄という表現型でなく、もやもや病という重度の頭蓋内動脈狭窄をきたすこともある。その表現型の差を来す要因の同定のため、129 人のもやもや病を含めた *RNF213* p.Arg4810Lys を有する頭蓋内主幹動脈狭窄の whole exome sequence を行った。*RNF213* p.Arg4810Lys を有するアレルの haplotype phasing を行ったところ、表現型の関わらず *RNF213* の含む領域のアレルの遺伝子配列は一致しており表現型の差を来す要因は *RNF213* 以外の領域であることが推察された。全ゲノム領域の探索の結果、表現型の差を来す候補の遺伝子を同定した。その機能解析を行い、*RNF213* p.Arg4810Lys に加えて頭蓋内主幹動脈狭窄を来すメカニズム解明に取り組んでいる。

## 第 8 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

## 研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

所 属	東京大学医学部脳神経外科
氏 名	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>● 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。</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 <論文 PDF 添付あり>	
1	Ihara M, Yamamoto Y, Hattori Y, Liu W, Kobayashi H, Ishiyama H, Yoshimoto T, <u>Miyawaki S</u> , Clausen T, Bang OY, Gary K. Steinberg GK, Tournier-Lasserre E, Koizumi A. Moyamoya disease: diagnosis and interventions. <b>Lancet Neurol.</b> Lancet Neurol. 2022 May 20;S1474-4422(22)00165-X. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00165-X. Online ahead of print. (査読有)
2	Ishigami D, <u>Miyawaki S</u> , Imai H, Shimizu M, Hongo H, Dofuku S, Ohara K, Teranishi Y, Shimada D, Koizumi S, Ono H, Hirano Y, Segawa M, Nakatomi H, Saito N. RNF213 p.Arg4810Lys Heterozygosity in Moyamoya Disease Indicates Early Onset and Bilateral Cerebrovascular Events. <b>Transl Stroke Res.</b> 2022 Jun;13(3):410-419. (査読有)
3	Hirata T, <u>Miyawaki S</u> , Koizumi S, Teranishi Y, Ishikawa O, Saito N. Spontaneous regression of a symptomatic developmental venous anomaly with capillary stain. <b>Interv Neuroradiol.</b> 2021 Aug 4:15910199211032470. doi: 10.1177/15910199211032470. Online ahead of print. (査読有)
4	Hirano Y, <u>Miyawaki S</u> , Imai H, Hongo H, Teranishi Y, Dofuku S, Ishigami D, Ohara K, Koizumi S, Ono H, Nakatomi H and Saito N. Differences in clinical features among different onset patterns in moyamoya disease. <b>J Clin Med.</b> 2021 Jun 25;10(13):2815. (査読有)
5	Aono T, Shinya Y, <u>Miyawaki S</u> , Kumagai I, Sugiyama T, Takenobu A, Shin M, Saito N and Teraoka A. Changes in the risk of stroke in dialysis patients: A retrospective analysis over the last 40 years. <b>Toxins (Basel).</b> 2021 May 13;13(5):350 (査読有)
6	<u>Miyawaki S</u> , Saito N. (2021) RNF213 Variant as a Biomarker of Cerebrovascular Disease. In: Kuroda S. (eds) <b>Moyamoya Disease: Current Knowledge and Future Perspectives</b> . Springer, Singapore. 2021 <a href="https://doi.org/10.1007/978-981-33-6404-2_6">https://doi.org/10.1007/978-981-33-6404-2_6</a> (査読無)
7	Hirano Y, <u>Miyawaki S</u> , Imai H, Hongo H, Ohara K, Dofuku S, Teranishi Y, Nakatomi H, Saito N. Association between the onset pattern of adult moyamoya disease and risk factors for stroke. <b>Stroke.</b> 2020 Oct;51(10):3124-3128. (査読有)
8	Shinya Y, <u>Miyawaki S</u> , Nakatomi H, Shin M, Teraoka A, Saito N. Hemorrhagic onset intracranial artery dissection of middle cerebral artery followed by progressive arterial stenosis with genetic variant RNF213 p.Arg4810Lys (rs112735431). <b>World Neurosurg.</b> 2020 Sep;141:192-195. (査読有)

9	Torazawa S, <u>Miyawaki S</u> , Shinya Y, Kawashima M, Hasegawa H, Dofuku S, Uchikawa H, Kin T, Shin M, Nakatomi H, Saito N. De novo development of Moyamoya disease after stereotactic radiosurgery for brain arteriovenous malformation in a patient with RNF213 p.Arg4810Lys (rs112735431): A case report. <b>World Neurosurg.</b> 2020 Aug;140:276-282. (査読有)
10	Hongo H, <u>Miyawaki S</u> , Imai H, Shimizu M, Yagi S, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Qu W, Teranishi Y, Okano A, Ono H, Nakatomi H, Shimizu T, Morishita S, Tsuji S, and Saito N. Comprehensive Investigation of RNF213 Nonsynonymous Variants Associated with Intracranial Artery Stenosis. <b>Sci Rep.</b> 2020 Jul 20;10(1):11942. (査読有)
11	Shinya Y, <u>Miyawaki S</u> , Kumagai I, Takenobu A, Saito N, Teraoka A. Risk Factors and Outcomes of Cerebral Stroke in End-Stage Renal Disease Patients Receiving Hemodialysis. <b>J Stroke Cerebrovasc Dis.</b> 2020 Apr;29(4):104657. (査読有)
② <論文 PDF 添付なし>	
1	
2	
3	

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>● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。</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	2021/9/10	Satoru Miyawaki, Nobuhito Saito. Genetics of moyamoya disease. 15th Japan-Korea Joint Conference on Surgery for Cerebral Stroke Seoul (Online conference)
2	2021/8/28	宮脇哲、齊藤延人 もやもや病の遺伝子研究の最前線（シンポジウム）第 39 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD 仙台
3	2021/5/16	宮脇哲、齊藤延人 脳血管疾患関連遺伝子 RNF213 研究の展開 第 41 回日本脳神経外科コンgres総会 横浜
4	2021/3/11	宮脇哲、平野雄大、今井英明、本郷博貴、小原健太、堂福翔吾、寺西裕、石神大一郎、中富浩文、齊藤延人 もやもや病における脳卒中危険因子の重要性 第 46 回日本脳卒中学会学術集会 福岡
5	2020/11/14	宮脇哲、平野雄大、今井英明、本郷博貴、小原健太、堂福翔吾、寺西裕、石神大一郎、中富浩文、齊藤延人 成人もやもや病の発症形式による脳卒中リスク因子の違いの検証（シンポジウム）第 63 回日本脳循環代謝学会 横浜
6	2020/10/15	宮脇哲 齊藤延人 RNF213 解析研究の現況と臨床応用の可能性（シンポジウム）第 79 回日本脳神経外科学会総会 岡山
7	2020/10/15	宮脇哲 1、清藤哲史 1、今井英明 2、清水暢裕 3、本郷博貴 1、堂福翔吾 1、寺西裕 1、小原健太 1、石神大一郎 1、小野秀明 4、中富浩文 1、清水庸夫 4、齊藤延人 1 1 東京大学医学部附属病院 脳神経外科、2JCHO 東京新宿メディカルセンター、3 関東脳神経外科病院、4 富士脳障害研究所附属病院 RNF213 変異を有する前方循環頭蓋内狭窄症における椎骨脳底動脈の形態学的特徴 第 79 回日本脳神経外科学会総会 岡山
8	2020/8/24	宮脇哲 1、今井英明 2、清水暢裕 3、堂福翔吾 1、本郷博貴 1、新谷祐貴 1、小原健太 1、寺西裕 1、小野秀明 4、中富浩文 1、清水庸夫 3、寺岡暉 5、齊藤延人 1 1 東京大学医学部脳神経外科 2 JCHO 東京新宿メディカルセンター脳神経外科 3 関東脳神経外科病院 4 富士脳障害研究所附属病院脳神経外科 5 寺岡記念病院 頭蓋内動脈狭窄症の遺伝的リスク因子 RNF213 バリエント 第 45 日本脳卒中学会学術集会 横浜
9	2020/8/12	宮脇哲、齊藤延人 もやもや病:基礎病態の最新知見と臨床応用（シンポジウム）第 40 回日本脳神経外科コンgres 金沢
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等

1	投稿中	Translational stroke research
2	投稿中	Angiogenesis
3	2022年9月投稿予定	Neurology
4	2022年12月投稿予定	Stroke