

研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	東京大学医学部脳神経外科
氏 名	本郷 博貴
研 究 テ ー マ	ゲノムワイド関連解析による新たな頭蓋内血管狭窄感受性遺伝子の探索

- 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)

【研究目的】

虚血性脳卒中の主要原因にもやもや病 (Moyamoya disease: MMD) と頭蓋内動脈狭窄症 (Intracranial artery stenosis: ICAS) がある。MMD は特発性の慢性進行性頭蓋内動脈狭窄疾患、ICAS は高血圧や糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病を背景として脳血管に動脈硬化性の狭窄をきたし脳梗塞を発症する疾患であるが、両者とも *RNF213* c.14429G>A (p.Arg4810Lys, rs112735431) が高頻度に同定されることが明らかとなってきた。しかし、同変異と頭蓋内動脈狭窄の臨床像との関連にはまだ不明点が多いこと、同変異のみで疾患の発症を説明することはできないこと、p.Arg4810Lys 以外の多型の意義が不明であること、などの課題がある。そこで本研究は、*RNF213* 以外の頭蓋内動脈狭窄感受性遺伝子を同定すること、*RNF213* p.Arg4810Lys およびそれ以外の *RNF213* 変異と頭蓋内動脈狭窄の臨床像を詳細に解析することを目的とした。

【研究手法】

1. ICAS 症例を対象とした genome-wide association study (GWAS)
 2. MMD 症例を対象とした *RNF213* p.Arg4810Lys と臨床像の関連解析
 3. MMD 症例を対象としたレアバリエントを含めた *RNF213* 多型と臨床像の解析
 の3つの方法により、*RNF213* 以外の頭蓋内動脈狭窄感受性遺伝子の同定、*RNF213* 異常の臨床像における役割の解明を目指した。

【研究成果】 (図 1)

ICAS を対象とした GWAS において、*RNF213* のみを感じ性遺伝子として同定した。MMD を対象とした詳細な解析により、*RNF213* p.Arg4810Lys を両側大脳半球症候化と早期発症のリスク因子として、*RNF213* p.Arg4810Lys 以外のレアバリエントを持つことを新規出血のリスク因子として新規同定した。

【頭蓋内動脈狭窄感受性遺伝子の網羅的解析】

頭蓋内動脈狭窄症 (Intracranial artery stenosis: ICAS) を対象とした genome-wide association study (GWAS)

⇒ ***RNF213* のみを感じ性遺伝子として同定**



【*RNF213* 多型の臨床的意義の解析】

もやもや病 (moyamoya disease: MMD) を対象とした *RNF213* 変異解析、臨床像との関連解析

⇒ ***RNF213* p.Arg4810Lys を両側大脳半球症候化・早期発症のリスク因子として同定**

その他の *RNF213* レアバリエントを新規出血のリスク因子として同定

図 1. 本研究方法および成果の概要を示す。

研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	東京大学医学部脳神経外科
氏	名	本郷 博貴

1. 論文発表実績

- 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。
- 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。
- 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。
- 国内外雑誌を問わない。
- 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。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Sato D, Miyawaki S, Imai H, <u>Hongo H</u> , Kiyofuji S, Koizumi S, Saito N. Clinical Characteristics of Immediate Contralateral Ischemia Subsequent to Revascularization for Moyamoya Disease. World Neurosurg. S1878-8750(23)01833-8. 2023. 査読有
2	Ohara K, Miyawaki S, Nakatomi H, Okano A, Teranishi Y, Shinya Y, Ishigami D, <u>Hongo H</u> , Takayanagi S, Tanaka S, Shinozaki-Ushiku A, Kohsaka S, Kage H, Oda K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Tatsuno K, Saito N. Case report and literature review: exploration of molecular therapeutic targets in recurrent malignant meningioma through comprehensive genetic analysis with Todai OncoPanel. Front Neurol. 14:1270046. 2023. 査読有
3	Teranishi Y, Miyawaki S, Nakatochi M, Okano A, Ohara K, <u>Hongo H</u> , Ishigami D, Sakai Y, Shimada D, Takayanagi S, Ikemura M, Komura D, Katoh H, Mitsui J, Morishita S, Ushiku T, Ishikawa S, Nakatomi H, Saito N. Meningiomas in patients with neurofibromatosis type 2 predominantly comprise 'immunogenic subtype' tumours characterised by macrophage infiltration. Acta Neuropathol Commun. 11:156. 2023. 査読有
4	Yajima H, Miyawaki S, Sayama S, Kumasawa K, Ikemura M, Imai H, <u>Hongo H</u> , Hirano Y, Ishigami D, Torazawa S, Kiyofuji S, Koizumi S, Saito N. Hypertensive disorders of pregnancy in moyamoya disease: A single institution experience. J Stroke Cerebrovasc Dis. 32:107377.2023. 査読有
5	Hirano Y, Miyawaki S, Imai H, <u>Hongo H</u> , Koizumi S, Yajima H, Torazawa S, Ishigami D, Kiyofuji S, Saito N. Bypass Surgery for Adult-Onset Hemorrhagic Moyamoya Disease: Analysis Classified by Site of Initial Bleeding. World Neurosurg. 178:e585-e594. 2023. 査読有
6	Hirano Y, Miyawaki S, Imai H, <u>Hongo H</u> , Koizumi S, Yajima H, Torazawa S, Ishigami D, Kiyofuji S, Saito N. Bypass Surgery for Adult-Onset Hemorrhagic Moyamoya Disease: Analysis Classified by Site of Initial Bleeding. World Neurosurg. 178:e585-e594. 2023. 査読有
7	Ogawa S, Miyawaki S, Imai H, <u>Hongo H</u> , Umekawa M, Kiyofuji S, Ishigami D, Sakai Y, Torazawa S, Hirano Y, Koizumi S, Saito N. Cerebrovascular Events During Treatment for Systemic Malignant Tumors in Patients with Moyamoya Disease. World Neurosurg. 179:e314-e320. 2023. 査読有

8	Dofuku S, Sonehara K, Miyawaki S, Sakaue S, Imai H, Shimizu M, <u>Hongo H</u> , Shinya Y, Ohara K, Teranishi Y, Okano A, Ono H, Nakatomi H, Teraoka A, Yamamoto K, Maeda Y, Nii T, Kishikawa T, Suzuki K, Hirata J, Takahashi M, Matsuda K, Kumanogoh A, Matsuda F, Okada Y, Saito N. Genome-Wide Association Study of Intracranial Artery Stenosis Followed by Phenome-Wide Association Study. <i>Transl Stroke Res.</i> 14:322-333. 2023. 査読有
9	Torazawa S, Miyawaki S, Imai H, <u>Hongo H</u> , Ishigami D, Shimizu M, Ono H, Shinya Y, Sato D, Sakai Y, Umekawa M, Kiyofuji S, Shimada D, Koizumi S, Komura D, Katoh H, Ishikawa S, Nakatomi H, Teraoka A, Saito N. <i>RNF213</i> p.Arg4810Lys Wild Type is Associated with De Novo Hemorrhage in Asymptomatic Hemispheres with Moyamoya Disease. <i>Transl Stroke Res.</i> 2023. in press. 査読有
10	Hirano Y, Miyawaki S, Imai H, <u>Hongo H</u> , Teranishi Y, Ishigami D, Sakai Y, Shimada D, Umekawa M, Segawa M, Koizumi S, Ono H, Nakatomi H, Saito N. Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Moyamoya Disease who Experienced Both Ischemic and Hemorrhagic Events. <i>World Neurosurg.</i> 172:e438-e446. 2023. 査読有
11	<u>Hongo H</u> , Miyawaki S, Teranishi Y, Ishigami D, Ohara K, Sakai Y, Shimada D, Umekawa M, Koizumi S, Ono H, Nakatomi H, Saito N. Genetics of brain arteriovenous malformations and cerebral cavernous malformations. <i>J Hum Genet.</i> 68:157-167. 2023. 査読有
12	<u>Hongo H</u> , Miyawaki S, Teranishi Y, Mitsui J, Katoh H, Komura D, Tsubota K, Matsukawa T, Watanabe M, Kurita M, Yoshimura J, Dofuku S, Ohara K, Ishigami D, Okano A, Kato M, Hakuno F, Takahashi A, Kunita A, Ishiura H, Shin M, Nakatomi H, Nagao T, Goto H, Takahashi SI, Ushiku T, Ishikawa S, Okazaki M, Morishita S, Tsuji S, Saito N. Somatic GJA4 gain-of-function mutation in orbital cavernous venous malformations. <i>Angiogenesis.</i> 26:37-52. 2023. 査読有
13	Ishigami D, Miyawaki S, Imai H, Shimizu M, <u>Hongo H</u> , Dofuku S, Ohara K, Teranishi Y, Shimada D, Koizumi S, Ono H, Hirano Y, Segawa M, Nakatomi H, Saito N. <i>RNF213</i> p.Arg4810Lys Heterozygosity in Moyamoya Disease Indicates Early Onset and Bilateral Cerebrovascular Events. <i>Transl Stroke Res.</i> 13:410-419. 2022. 査読有
14	Okano A, Miyawaki S, Teranishi Y, Ohara K, <u>Hongo H</u> , Sakai Y, Ishigami D, Nakatomi H, Saito N. Advances in Molecular Biological and Translational Studies in World Health Organization Grades 2 and 3 Meningiomas: A Literature Review. <i>Neurol Med Chir (Tokyo).</i> 62:347-360. 2022. 査読有
15	Yajima H, Miyawaki S, Koizumi S, Kiyofuji S, <u>Hongo H</u> , Segawa M, Kin T, Nakatomi H, Saito N. Development of a sigmoid sinus dural arteriovenous fistula secondary to sigmoid sinus thrombosis after resection of a foramen magnum meningioma: illustrative case. <i>J Neurosurg Case Lessons.</i> 4:CASE22253. 2022. 査読有
16	Teranishi Y, Miyawaki S, Nakatomi H, Ohara K, <u>Hongo H</u> , Dofuku S, Okano A, Takayanagi S, Ota T, Yoshimura J, Qu W, Mitsui J, Morishita S, Tsuji S, Saito N. Early prediction of functional prognosis in neurofibromatosis type 2 patients based on genotype-phenotype correlation with targeted deep sequencing. <i>Sci Rep.</i> 12:9543. 2022. 査読有
17	Sakai Y, Miyawaki S, Teranishi Y, Okano A, Ohara K, <u>Hongo H</u> , Ishigami D, Shimada D, Mitsui J, Nakatomi H, Saito N. <i>NF2</i> Alteration/22q Loss Is Associated with Recurrence in WHO Grade 1 Sphenoid Wing Meningiomas. <i>Cancers (Basel).</i> 14:3183. 2022. 査読有
18	Teranishi Y, Okano A, Miyawaki S, Ohara K, Ishigami D, <u>Hongo H</u> , Dofuku S, Takami H, Mitsui J, Ikemura M, Komura D, Katoh H, Ushiku T, Ishikawa S, Shin M, Nakatomi H, Saito N. Clinical significance of <i>NF2</i> alteration in grade I meningiomas revisited; prognostic impact integrated with extent of resection, tumour location, and Ki-67 index. <i>Acta Neuropathol Commun.</i> 10:76. 2022. 査読有

19	Ishigami D, Koizumi S, Miyawaki S, <u>Hongo H</u> , Teranishi Y, Mitsui J, Saito N. Symptomatic and Stenotic Developmental Venous Anomaly with Pontine Capillary Telangiectasia: A Case Report with Genetic Considerations. NMC Case Rep J. 9:139-144. 2022. 査読有
20	Kawanishi A, Umekawa M, Miyawaki S, Fujitani S, Ishizawa T, Ushiku T, <u>Hongo H</u> , Teranishi Y, Shojima M, Shin M, Hasegawa K, Saito N. Long-term progression-free survival achieved in the skull base metastasis of gastrointestinal stromal tumor with introduction of tyrosine kinase inhibitor: illustrative case. J Neurosurg Case Lessons. 3:CASE2257. 2022. 査読有
21	Otsuka N, Yajima H, Miyawaki S, Koizumi S, Kiyofuji S, <u>Hongo H</u> , Teranishi Y, Kin T, Saito N. Case Report: "Clipping" an Internal Carotid Artery Aneurysm With a Duplicated Middle Cerebral Artery and the Anterior Choroidal Artery Arising From the Dome. Front Neurol. 13:845296. 2022. 査読有

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023	第 52 回日本脳卒中の外科学会学術集会 本郷博貴、宮脇哲、寺西裕、堂福翔吾、小原健太、石神大一郎、岡野淳、三井純、加藤洋人、栗田昌和、渡邊正勝、辛正廣、中富浩文、後藤浩、石川俊平、齊藤延人 脳および眼窩内海綿状血管奇形の体細胞遺伝子変異解析
2	2022	日本脳神経外科学会第 81 回学術総会 石神大一郎、宮脇哲、今井英明、清水暢裕、本郷博貴、島田大輔、虎澤誠英、酒井優、小泉聡、小野秀明、中富浩文、齊藤延人 もやもや病と RNF213 遺伝子上の rare and damaging variants の関連解析
3	2022	日本脳神経外科学会第 81 回学術総会 本郷博貴、宮脇哲、寺西裕、堂福翔吾、小原健太、石神大一郎、岡野淳、三井純、加藤洋人、栗田昌和、渡邊正勝、辛正廣、中富浩文、後藤浩、石川俊平、齊藤延人 眼窩内海綿状血管奇形における新規関連遺伝子変異の同定
4		
5		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2023 年 3 月	Acta Neurochirurgica Supplement
2	2023 年 5 月	Neurosurgery
3		
4		
5		
6		