

RNF213ともやもや症候群

RNF213 and Moyamoya syndrome

宮脇 哲

Miyawaki Satoru

東京大学医学部 脳神経外科

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

Key words: moyamoya disease, moyamoya syndrome, Quasi-moyamoya disease, intracranial major artery stenosis, ring finger protein 213, RNF213

【はじめに】

近年、もやもや病の疾患感受性遺伝子としてring finger protein 213 (RNF213)が同定された。RNF213上の単一のミスセンス変異 (c.14576G>A, p. R4859K, rs112735431) がもやもや病の発症者の80%が有するという結果であった。さらに我々は、このRNF213変異がもやもや病のみならず様々な程度の頭蓋内主幹動脈狭窄に関連することを明らかにしてきた<sup>1-3</sup>。この結果は、従来の画像所見や既往歴といった表現型を主体としたもやもや病や頭蓋内主幹動脈狭窄の診断基準・疾患概念のパラダイムに一石を投じる可能性がある。今回、もやもや病感受性遺伝子RNF213に関して得られている知見を概説する。

(もやもや病とその原因遺伝子)

もやもや病の主たる病態は、両側の内頸動脈終末部の慢性進行性狭窄であり、側副路として脳底部に発達・形成される異常血管網(もやもや血管)を特徴とする疾患である。当疾患は、竹内、清水ら東京大学グループによって、内頸動脈に閉塞を認める疾患として1957年に初めて報告された<sup>4</sup>。また1965年には東京大学の佐野圭司らによって初めて「脳と神経」という雑誌に特集が組まれた<sup>5</sup>。「もやもや病」という病名は、血管造影によって見える異常血管網がタバコの煙の「もやもや」とたちのぼる様子に似ていることからくるもので、東北大学のグループによって命名された。1969年に初めて「Moyamoya disease」という表現が論文で用いられ現在でも世界中で使用されている<sup>6</sup>。

また、もやもや病は約15%に家族歴が認められる。世界的に見ると、もやもや病はヨーロッパ系集団では少なく、日本、韓国および中国など東アジア系集団において頻度が高い疾患である。こうした地域による集団差や家族性発症の多さから、遺伝要因の関与が疑われてきた<sup>7</sup>。

もやもや病の原因遺伝子に関しては、2000年前後より原因遺伝子の探索が本格的に行われるようになった。連鎖解析によって3p24-26<sup>8</sup>、6q25<sup>9</sup>、8q23<sup>10</sup>、12p12-13<sup>10</sup>および17q25.3<sup>11-13</sup>が関与していることが報告されてきた。そして近年、もやもや病の感受性遺伝子の同定に関する報告が複数のグループから相次いでなされた。2つの別のグループ(東北大学のグループと京都大学のグループ)がそれぞれ異なる手法を用いて、17q25.3に存在するring finger protein 213 (RNF213; 本稿におけるreference sequenceはNational Center for Biotechnology Information Reference Sequence NM\_020914.4, NP\_065965.4とする)が感受性遺伝子として同定された。

東北大学のグループは東アジア系集団におけるもやもや病の発症頻度が他の地域に比べて際立って高いことに着目し、この地域のもやもや病発症に創始者効果が関与している、という仮説のもと、孤発もやもや病患者72名と正常対象者45名を対象に100万個の一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)のタイピングを行い、GWASを行った。結果、17q25-terの狭い領域に存在する多数のSNPともやもや病の強い関連が認められ、さらにその領域の詳細な解析の結果、7個のSNPからなるハプロタイプが強い関連を認め、それらはRNF213内に存在していた。RNF213の全エクソン解析によって、1つのミスセンス変異(RNF213 c.14576G>A, p.R4859K, rs112735431)がもやもや病患者の71%で認められ、ハプロタイプ解析の結果と合わせて創始者変異と考えられ、RNF213が疾患感受性遺伝子として同定された<sup>14</sup>。

京都大学のグループは上記の東北大学のグループとは別のコホートにて複数の3世代続くもやもや病家系の連鎖解析によって、17q25.3が疾患感受性領域であることを同定した<sup>11-13</sup>。続いて、比較的大きな8家系について、それぞれの家系内のうち最も典型的なケースと思われる8名を選び、その8名に関し

て全ゲノム領域のエクソン解析を行った。その結果、8名に共通するミスセンス変異が1つだけ同定された。その変異は東北大学のグループの同定したものと同一、*RNF213* c.14576G>A (p.R4859K, rs112735431)であった。さらに詳細な検討の結果、*RNF213*が疾患感受性遺伝子として同定された<sup>15</sup>。

(Ring finger protein 213, *RNF213*)

*RNF213*は17番染色体長腕に存在し5256のアミノ酸からなるタンパク質をcodeする遺伝子である<sup>14</sup>。<sup>16</sup> *RNF213*のタンパク質はreally interesting new gene (RING) finger ドメインとAAA ATPaseドメインを有しており、E3ユビキチンリガーゼとATP分解機能を有する新しいタイプのタンパク質である<sup>14, 15</sup>。E3ユビキチンリガーゼは、いくつかのサブタイプがあるがタンパク質をユビキチン化しプロテアソームによる分解を促す酵素である。ユビキチンプロテアソーム系によるタンパク質分解は細胞周期やシグナル伝達、DNA修復、転写制御などに関わることが知られている<sup>17</sup>。AAA ATPaseはunfoldaseとしての機能を有し、タンパク質の修飾に関わる酵素である<sup>18</sup>。*RNF213*はユビキタスに全身の組織に発現していることが報告されているが、その中でも脾臓やリンパ球などの免疫担当細胞に多く発現していることが知られている<sup>14</sup>。ゼブラフィッシュのノックアウト実験では、頭頸部の血管発生に異常をきたすことが報告されているおり血管発生に関わる機能を有することが示唆される<sup>15</sup>。一方でマウスでのノックアウト実験やc.14576G>A変異に相当する変異のノックイン実験では頭蓋内の血管発生を生じることなく、またもやもや病に相当する狭窄病変を生じないことが報告されており、*RNF213*の異常単独では血管病変を生じることなく、血管病変発症には別の因子が必要であることが示唆される<sup>19, 20</sup>。またもやもや病患者から樹立したiPS細胞から分化させた血管内皮細胞における血管新生能のアッセイの実験では、正常な血管内皮細胞より血管新生能が低下していることが報告されており、*RNF213*変異は血管内皮細胞に何かしらの機能障害を生じることが示唆される<sup>21, 22</sup>。*RNF213*の発現調節や細胞活性に関連する既知の分子カスケード (INFβやWNT signal) も徐々に明らかとなってきた<sup>23, 24</sup>。しかしながら*RNF213*およびその変異が人の頭蓋内の動脈狭窄を生じる正確なメカニズムは明らかとなっておらず、さらなる解析が求められる。

(もやもや病に関連する*RNF213*の遺伝子変異)

*RNF213*の多型の中でも、ただ1つのミスセンス変異が日本を始めとした東アジアの人種において、もやもや病 (家族性、孤発性の両方) に強い関連があることが過去の報告から明らかとなっている<sup>14, 16, 25, 26</sup>。その変異は、c.14576G>A, p.R4859K (rs112735431) である。この一塩基変異により*RNF213*の4859番目のアルギニンがリシンに変わるミスセンス変異である。日本人のもやもや病発症者の約80%がこの変異を有していることが報告されている。ほとんどの発症者がheterozygousの変異を有しており、一部はhomozygousの変異を有している。Homozygousの変異が重症化や低年齢での発症に関連しているという報告がある<sup>16</sup>。この変異は日本人の健常者においても2%程度存在する<sup>27</sup>、一方でヨーロッパ系集団においてはこの変異はほとんど認められないという地域差が報告されている<sup>15, 27</sup>。すなわちこの変異の頻度の地域差が、アジア系集団にもやもや病の発症が多いという地域差を説明する遺伝的要因であると考えられている。

(もやもや病の表現型の多様性)

もやもや病には厳格な診断基準が存在する<sup>28, 29</sup>。その根本をなすのは画像所見および除外診断である。簡潔にまとめると以下の3点を満たすことが条件である。

1. 内頸動脈の終末部の進行性の狭窄病変と側副血行路として的大脑基底核におけるもやもや血管の発達を認めること
2. その所見が両側に存在すること
3. 動脈狭窄を来す基礎疾患 (染色体異常、遺伝性疾患、炎症性疾患、外傷、腫瘍、動脈硬化など) が存在しないこと

しかしながら、実際の臨床の場合においては、もやもや病を明確に診断することが困難な場合がある。特に高齢者においては、頭蓋内主幹動脈にある程度、動脈硬化性の変化を生じるため、高齢になって偶発的に発見された頭蓋内主幹動脈の狭窄・閉塞病変はもやもや病なのか、動脈硬化性に生じているのかの鑑別がしばしば困難である。

また、家族性に発症のもやもや病の家系内において、もやもや病の診断基準を満たさない、片側の病変や、中大脳動脈などの一部の頭蓋内主幹動脈の軽度の狭窄のみを呈する症例が存在することが報告されている<sup>13, 15</sup>。こうした症例はもやもや病の家族歴という事実から考えれば、もやもや病と共通のentityと考えられる。すなわちこうした家族性もやもや病の分析からは、もやもや病という疾患の持つ表現型のスペクトラムは現在の診断基準よりも広いスペクトラムを持つ可能性が示唆される。しか

しながら、こうした診断基準を満たさない病変を有する症例は孤発的に発見されれば、もやもや病とは分類されず、多くの場合はアテローム性動脈硬化性の頭蓋内主幹動脈狭窄という診断となってしまう。

以上から、もやもや病および頭蓋内主幹動脈狭窄病変において、画像所見や基礎疾患による鑑別・明確な診断はしばしば困難であり、表現型によらない明確な診断基準が求められており、その共通する遺伝的要因による診断がその候補となりうると思われる。

#### 【様々な脳血管疾患とRNF213変異との関連解析】

我々はもやもや病関連遺伝子変異RNF213 c.14576G>Aが、もやもや病の診断基準を満たさない様々な表現型の頭蓋内主幹動脈病変に関連するという仮説を立てた。すなわち、RNF213 c.14576G>Aはこれまでは後天的要因がその発症の主たる原因と考えられてきたアテローム性動脈硬化病変を含めた様々な程度の頭蓋内主幹動脈狭窄病変の遺伝的要因であると考えた。様々な脳血管疾患において、RNF213 c.14576G>Aの関連解析を行ない、この仮説を検証する方針とした。

2011年10月から2013年12月にかけて、東京大学医学部附属病院および関東脳神経外科病院にて外来および入院患者のうちで、研究の趣旨を説明し同意が得られた519人を対象とした。本ヒトゲノム遺伝子解析研究に関して、すべての参加者に説明文書を用いて十分な説明の後、手書きの同意を得て採血を行いDNA抽出・解析等を行った。本研究は東京大学医学部ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理委員会および関東脳神経外科病院の倫理委員会承認を得ている。

#### (脳血管疾患の診断基準)

脳血管疾患の診断は、magnetic resonance angiography (MRA)に基づいて行った。頭蓋内主幹動脈に狭窄性病変を呈している者はMRA所見および基礎疾患等の臨床情報に基づき3つの表現型に分類した。その3つは、もやもや病、片側もやもや病、アテローム性動脈硬化の頭蓋内主幹動脈狭窄（以下、頭蓋内狭窄）である。

もやもや病の診断基準は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）における病態・治療に関する研究班の作成した「もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン」に基づいて行った<sup>28,29</sup>。その詳細は表1に示す。簡単にまとめると以下の3点を満たすことが条件である。本研究においては、もやもや病確実例のみを「もやもや病」群に分類した。

1. 内頸動脈の終末部の進行性の狭窄病変と側副血行路として的大脑基底核におけるもやもや血管の発達を認めること
2. その所見が両側に存在すること
3. 動脈狭窄を来す基礎疾患（①動脈硬化、②自己免疫疾患、③髄膜炎、④脳腫瘍、⑤ダウン症候群、⑥レックリングハウゼン病、⑦頭部外傷、⑧頭部放射線照射後の脳血管病変、⑨その他）が存在しないこと

片側もやもや病は現在の診断基準からすると、もやもや病確実例とは区別される<sup>28,29</sup>。表2に片側もやもや病の定義を示した。片側もやもや病がもやもや病確実例の成因や遺伝的背景を共通とするかどうかは明らかとなっていない<sup>30-34</sup>。よって、本研究においては「片側もやもや病」群としてもやもや病確実例と別のグループに分類した。

もやもや病、片側もやもや病のいずれにも該当しないが、頭蓋内の主幹動脈に狭窄性病変を来しているものを「頭蓋内狭窄」群に分類した。この群に含まれる症例の大部分は、片側の頭蓋内主幹動脈（内頸動脈や中大脳動脈など）に部分的な狭窄・閉塞を認め、もやもや血管を認めない症例であった。大部分の症例は比較的高齢で高血圧、糖尿病、高脂血症などの基礎疾患を有しており、画像上頭蓋内血管に動脈硬化性変化を伴っており、アテローム性動脈硬化による動脈狭窄病変と診断される症例であった。本研究において頭蓋内狭窄群には心原性脳塞栓症や動脈解離、血管炎、その他血管狭窄を来す基礎疾患を有しているものは含まれていない。なお、こうした血管狭窄をきたす基礎疾患を有し、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は「類もやもや病」と定義され、もやもや病や片側もやもや病とも区別される（表2）<sup>30</sup>。「類もやもや病」に該当する症例は、いずれの群にも含まれていない。「類もやもや病」に関しては別解析を行い、後にその結果を示す。

その他の疾患群は、「頸部頸動脈狭窄」群、「脳動脈瘤」群、「脳内出血」群、「健常者」群である。「頸部頸動脈狭窄」群には頸部の内頸動脈に狭窄あるいは閉塞を有する症例を分類した。「脳動脈瘤」群には頭蓋内主幹動脈に嚢状あるいは紡錘状の動脈瘤を認めた症例を分類した。「脳内出血」群には高血圧性脳内出血を呈した症例を分類した。この群においては、脳動静脈奇形など血管異常を伴うものは含まれず、頭蓋内主幹動脈に異常のない高血圧性脳内出血を対象とした。「健常者」群には、脳血管障害の既往がないものを分類した。その大部分が外傷やスクリーニング検査のためにMRIを施行し頭蓋内主幹動脈に狭窄性病変を有しない症例であった。

鑑別診断の概略と各群の構成を図1に示した。

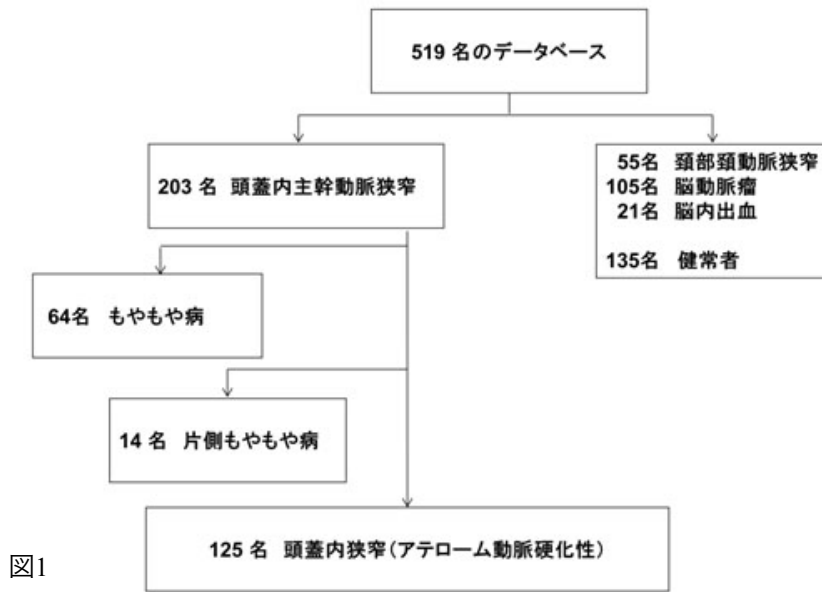


図1

(関連解析の結果)

各群におけるRNF213 c.14576G>A変異の頻度および関連解析の結果を表3に示した。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となった。

表3. RNF213 c.14576G>A 変異の様々な脳血管疾患群における頻度と各疾患群-健常者群関連解析の結果

	Definite MMD	Unilateral MMD	NonMMD ICASO	ECAS	Cerebral aneurysm	ICH	Control
Rate of occurrence, n* (%)	53/64 (82.8)	8/14 (57.1)	29/125 (23.2)	1/55 (1.8)	1/105 (0.9)	0/21 (0)	2/135 (1.5)
P value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	1.00	1.00	1.00	
Odds ratio	320.4	88.6	20.0	1.23	0.63	0	
95% CI	68.6-1494.4	15.3-511.3	4.68-86.2	0.10-13.8	0.05-7.1		

\*No. of patients with c.14576G>A variant (A/G + A/A)/total no. of patients.

MMD indicates moyamoya disease (もやもや病); NonMMD ICASO, non-moyamoya disease intracranial major artery stenosis/occlusion (頭蓋内狭窄); ECAS, extracranial carotid atherosclerosis (頸部頸動脈狭窄); ICH, intracerebral hemorrhage (脳内出血); CI, confidence interval.

(類もやもや病におけるRNF213変異の解析)

続いて、「類もやもや病」の診断基準に該当する患者における解析を行った。「類もやもや病」の診断基準をあらためて示すと、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ているものは含まれていない。なお、こうした血管狭窄をきたす基礎疾患を有し、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「類もやもや病」とした (表2)。

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(表4)。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。

表 4. 類もやもや病群における基礎疾患の内訳と *RNF213* c.14576G>A 変異の頻度

Baseline diseases	Number of patients	<i>RNF213</i> c.14576G>A
Irradiation	3	0/3
Hyperthyroidism	2	0/2
Turner syndrome	1	0
Meningitis	1	0
Behçet disease	1	0
Idiopathic pachymeningitis	1	0

【考察】

我々の解析における重要な発見は、もやもや病関連遺伝子変異*RNF213* c.14576G>Aはもやもや病のみならず、片側もやもや病やアテローム性動脈硬化頭蓋内狭窄を含めた様々な表現型の頭蓋内主幹動脈狭窄病変に有意に関連していることが示された点にある<sup>1-3</sup>。これまで病因や遺伝的背景が、もやもや病とは異なると考えられてきた片側もやもや病やアテローム性動脈硬化の頭蓋内主幹動脈狭窄に、もやもや病と共通の遺伝的要因が存在しているということが示されたのが、本研究の新しい知見である。これまで生活習慣等の後天的な要因がその主たる原因と考えられてきたアテローム性動脈硬化による頭蓋内狭窄に、非常に関連の強い遺伝子変異が存在したことは重要な意味を持つ結果であると言える。

(もやもや病の疾患概念のパラダイムシフト)

本研究の結果は、従来のもやもや病の画像所見に基づく診断基準・疾患概念に一石を投じるものである。もやもや病と非常に近い画像所見を呈しながら、片側のみの病変や高齢者において動脈硬化性変化を伴うような場合は正確な診断を下すのは困難で、これまでは、もやもや病の診断基準から除外されてきた<sup>30-34</sup>。もやもや病の関連遺伝子変異である*RNF213* c.14576G>Aが、もやもや病のみならず様々な程度の頭蓋内主幹動脈狭窄と関連していることが示されたことは、従来のもやもや病と診断されてきた病態は広い表現型(様々な程度の頭蓋内主幹動脈狭窄)のスペクトラムを持つ疾患群の一部にすぎないという考えもできる。すなわち*RNF213* c.14576G>Aを中心にして考えると、*RNF213* c.14576G>Aに関連する様々な程度の頭蓋内主幹動脈狭窄からなる疾患群ととらえることもできる(図2)。

*RNF213* 変異関連疾患 (*RNF213* variant related disease)

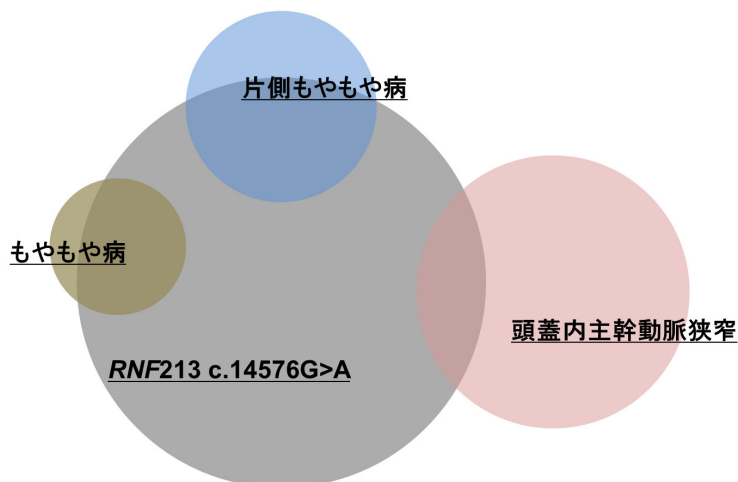


図2

(もやもや病における「血管リモデリング」と背景因子に関する考察)

我々の検討では、類もやもや病群においては、*RNF213*変異を有する者はなかった。この結果は、もやもや病の主たる病態である内頸動脈終末部の狭窄性病変の発生機序に関して示唆を与えてくれる結果であると考えられる。

血管の内壁は、血流という動的な刺激に常にさらされており、その結果損傷と修復を繰り返しており、健全な状態においてもこうした動的な平衡状態にある<sup>35</sup>。しかしながら「病的」な条件下においてはこの均衡が崩れ、修復が過剰となり壁の肥厚等の血管リモデリングを来す結果となる。特に内頸動脈の終末部は解剖学的な構造や血流動態からそうした動的なストレスが強い部位と考えられ<sup>36,37</sup>、わずかな「病的」な条件が過剰な血管リモデリングを来す結果となると考えられる。

「もやもや病」においては*RNF213*変異のもたらす血管内皮あるいは血管平滑筋の脆弱性が「病的」な状態を生じていると考えられ、内頸動脈終末部における過剰なリモデリングそして狭窄病変をきたす結果となると考えられる。また類もやもや病においては、それぞれの基礎疾患が「病的」な状態を来していると考えられる。我々の検討でも、放射線照射や髄膜炎といった血管に対する直接的な刺激が、Turner症候群などの先天的な血管の機能異常が、Behçet病や甲上腺機能亢進症においては免疫系の異常が、血管壁の動的な均衡状態を狂わせるトリガーとなっていると考えられる。

「もやもや病」、「類もやもや病」あるいは「もやもや病症候群」という定義は血管狭窄を来す背景因子によって分類するという考えに基づく診断基準・分類法である。

しかしながら、「もやもや病」においても*RNF213* c.14576G>Aが100%存在するわけではなく、我々の検討においても*RNF213* c.14576G>Aの症例が存在する。また欧米系の集団においては*RNF213* c.14576G>A陰性症例がほとんどであることが明らかとなっている<sup>38,39</sup>。最近の報告では東アジア系集団においては「類もやもや病」と診断されるもののなかにも一定の割合で*RNF213*変異を有する者が存在する事が明らかとなっている<sup>40-42</sup>。こうした結果より、Komiyamaが報告しているようにもやもや病(症候群)の背景因子・発生メカニズム・「遺伝的要因」は多様であり<sup>43</sup>、また我々の検討からも血管の狭窄の程度といった「表現型」は多様であり<sup>1,2</sup>、こうした多様性を理解し疾患概念としてとらえる必要がある。診断基準や治療法の選択など実際の臨床の現場における取り扱いに関しては慎重な検討が必要と考える。

(アジア系集団における頭蓋内主幹動脈狭窄の遺伝的要因)

もやもや病のみならず、アテローム性動脈硬化頭蓋内主幹動脈狭窄は、ヨーロッパ系集団と比較して、日本を始めとしたアジア系集団に多く発症が認められることが疫学的に示されており<sup>44,45</sup>、遺伝的要因の存在が示唆されてきたがこれに関してもまたはっきりしたものは現在のところ同定されてこなかった。*RNF213* c.14576G>Aはヨーロッパ系集団においてはほとんど認められず、日本など東アジア系集団の一般人口の1~2%程度認められることから、この変異がもやもや病とともにアテローム性動脈硬化の頭蓋内主幹動脈狭窄の発症の地域差を説明する遺伝的要因の1つの候補であると考えられる。

(脳卒中のリスクアレル)

後天的要因が強いと考えられる脳卒中の領域において、発症に関連する遺伝的要因はこれまでの報告では、GWAS等の全ゲノム領域の関連解析においても、そのほとんどがodds ratioが2以下とあまり大きくなく、疾患の病態機序の全貌を明らかにするには至っていない。本研究によって*RNF213* c.14576G>Aは脳卒中の主たる原因である頭蓋内主幹動脈狭窄に対するodds ratioが20.0と非常に高値であることが明らかとなった。一方でこの変異は高血圧に関連することを示唆する報告がある<sup>46</sup>。この変異は一般の日本人に2%程度と比較的高頻度に存在する<sup>27</sup>。以上よりこの変異を有する者は頭蓋内主幹動脈狭窄そして脳卒中の高リスク群であると考えられ、日本の脳卒中の領域においては顕著な遺伝的要因(リスクアレル)であると言える。頭蓋内主幹動脈狭窄は虚血性脳卒中の主要な原因であり、*RNF213* c.14576G>Aは重要な脳卒中のリスクアレルと考えられる。*RNF213* c.14576G>Aの遺伝子診断は、新たな脳卒中のリスク評価、より適切な診断・予防的加療につながる可能性がある。

#### 【結語】

*RNF213* c.14576G>Aはもやもや病のみならず、広く様々な程度の頭蓋内主幹動脈狭窄と関連があることを明らかとなった。この結果はもやもや病(症候群)の疾患概念や診断基準のパラダイムに一石を投じる可能性があるが、実際の臨床における取り扱いに関しては慎重な検討が必要と考える。もやもや病(症候群)を理解する上では、その背景因子および表現型の多様性を認識する必要がある。

【引用文献】

1. Miyawaki S, Imai H, Takayanagi S, Mukasa A, Nakatomi H, Saito N. Identification of a genetic variant common to moyamoya disease and intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke*. 2012;43:3371-3374
2. Miyawaki S, Imai H, Shimizu M, Yagi S, Ono H, Mukasa A, et al. Genetic variant rnf213 c.14576g>a in various phenotypes of intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke*. 2013;44:2894-2897
3. Miyawaki S, Imai H, Shimizu M, Yagi S, Ono H, Nakatomi H, et al. Genetic analysis of rnf213 c.14576g>a variant in nonatherosclerotic quasi-moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:1075-1079
4. 竹内一夫, 清水健太郎. 両側内頸動脈形成不全症. *No To Shinkei*. 1957;9:37-43
5. Sano K. [cerebral juxta-basal telangiectasis]. *No To Shinkei*. 1965;17:748-750
6. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol*. 1969;20:288-299
7. Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: Current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2008;7:1056-1066
8. Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T, Fukui M, Arinami T. Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Hum Genet*. 1999;64:533-537
9. Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Matsushima T, Fukui M. Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *J Child Neurol*. 2000;15:179-182
10. Sakurai K, Horiuchi Y, Ikeda H, Ikezaki K, Yoshimoto T, Fukui M, et al. A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23. *J Hum Genet*. 2004;49:278-281
11. Yamauchi T, Tada M, Houkin K, Tanaka T, Nakamura Y, Kuroda S, et al. Linkage of familial moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of willis) to chromosome 17q25. *Stroke*. 2000;31:930-935
12. Mineharu Y, Liu W, Inoue K, Matsuura N, Inoue S, Takenaka K, et al. Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3. *Neurology*. 2008;70:2357-2363
13. Liu W, Hashikata H, Inoue K, Matsuura N, Mineharu Y, Kobayashi H, et al. A rare asian founder polymorphism of raptor may explain the high prevalence of moyamoya disease among east asians and its low prevalence among caucasians. *Environ Health Prev Med*. 2010;15:94-104
14. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, et al. A genome-wide association study identifies rnf213 as the first moyamoya disease gene. *J Hum Genet*. 2011;56:34-40
15. Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, et al. Identification of rnf213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One*. 2011;6:e22542
16. Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, et al. Homozygous c.14576g>a variant of rnf213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology*. 2012;78:803-810
17. Deshaies RJ, Joazeiro CA. Ring domain e3 ubiquitin ligases. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:399-434
18. Lupas AN, Martin J. Aaa proteins. *Curr Opin Struct Biol*. 2002;12:746-753
19. Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, Nishijima Y, Ito A, Shimizu H, et al. Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-t magnetic resonance angiography and histopathological analysis in mice lacking rnf213: A susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res*. 2014;1552:64-71
20. Kanoke A, Fujimura M, Niizuma K, Ito A, Sakata H, Sato-Maeda M, et al. Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-tesla magnetic resonance angiography and histological analysis in mice with the r4859k mutation of rnf213, the susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res*. 2015
21. Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, et al. The moyamoya disease susceptibility variant rnf213 r4810k (rs112735431) induces genomic instability by mitotic abnormality. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;439:419-426
22. Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, et al. Downregulation of securin by the variant rnf213 r4810k (rs112735431, g>a) reduces angiogenic activity of in-

- duced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;438:13-19
23. Scholz B, Korn C, Wojtarowicz J, Mogler C, Augustin I, Boutros M, et al. Endothelial rspo3 controls vascular stability and pruning through non-canonical wnt/ca(2+)/nfat signaling. *Dev Cell*. 2016;36:79-93
  24. Kobayashi H, Matsuda Y, Hitomi T, Okuda H, Shioi H, Matsuda T, et al. Biochemical and functional characterization of rnf213 (mysterin) r4810k, a susceptibility mutation of moyamoya disease, in angiogenesis in vitro and in vivo. *J Am Heart Assoc*. 2015;4
  25. Wu Z, Jiang H, Zhang L, Xu X, Zhang X, Kang Z, et al. Molecular analysis of rnf213 gene for moyamoya disease in the chinese han population. *PLoS One*. 2012;7:e48179
  26. Wang X, Zhang Z, Liu W, Xiong Y, Sun W, Huang X, et al. Impacts and interactions of pdgfrb, mmp-3, timp-2, and rnf213 polymorphisms on the risk of moyamoya disease in han chinese human subjects. *Gene*. 2013;526:437-442
  27. Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Harada KH, Koizumi A. Distribution of moyamoya disease susceptibility polymorphism p.R4810k in rnf213 in east and southeast asian populations. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52:299-303
  28. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of willis). *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52:245-266
  29. 橋本信夫, 富永悌二, 宮本享, 永田泉, 寶金清博, 鈴木則宏, et al. もやもや病(ウイリス動脈輪閉塞症)診断・治療ガイドライン. *脳卒中の外科*. 2009;37:321-337
  30. Hayashi K, Horie N, Suyama K, Nagata I. An epidemiological survey of moyamoya disease, unilateral moyamoya disease and quasi-moyamoya disease in japan. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:930-933
  31. Nagata S, Matsushima T, Morioka T, Matsukado K, Mihara F, Sasaki T, et al. Unilaterally symptomatic moyamoya disease in children: Long-term follow-up of 20 patients. *Neurosurgery*. 2006;59:830-836; discussion 836-837
  32. Hirotsune N, Meguro T, Kawada S, Nakashima H, Ohmoto T. Long-term follow-up study of patients with unilateral moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99 Suppl 2:S178-181
  33. Houkin K, Abe H, Yoshimoto T, Takahashi A. Is "unilateral" moyamoya disease different from moyamoya disease? *J Neurosurg*. 1996;85:772-776
  34. Kawano T, Fukui M, Hashimoto N, Yonekawa Y. Follow-up study of patients with "unilateral" moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1994;34:744-747
  35. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362:801-809
  36. Ogawa A, Suzuki M, Ogasawara K. Aneurysms at nonbranching sites in the supraclinoid portion of the internal carotid artery: Internal carotid artery trunk aneurysms. *Neurosurgery*. 2000;47:578-583; discussion 583-576
  37. Seol HJ, Shin DC, Kim YS, Shim EB, Kim SK, Cho BK, et al. Computational analysis of hemodynamics using a two-dimensional model in moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;5:297-301
  38. Sun XS, Wen J, Li JX, Lai R, Wang YF, Liu HJ, et al. The association between the ring finger protein 213 (rnf213) polymorphisms and moyamoya disease susceptibility: A meta-analysis based on case-control studies. *Mol Genet Genomics*. 2016
  39. Shoemaker LD, Clark MJ, Patwardhan A, Chandratillake G, Garcia S, Chen R, et al. Disease variant landscape of a large multiethnic population of moyamoya patients by exome sequencing. *G3 (Bethesda)*. 2016;6:41-49
  40. Phi JH, Choi JW, Seong MW, Kim T, Moon YJ, Lee J, et al. Association between moyamoya syndrome and the rnf213 c.14576g>a variant in patients with neurofibromatosis type 1. *J Neurosurg Pediatr*. 2016:1-6
  41. Komiyama M. Rnf213 variant and quasi-moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatr*. 2016 in press
  42. Cecchi AC, Guo D, Ren Z, Flynn K, Santos-Cortez RL, Leal SM, et al. Rnf213 rare variants in an ethnically diverse population with moyamoya disease. *Stroke*. 2014;45:3200-3207
  43. 小宮山雅樹. *神経脈管学*. メディカ出版; 2012.
  44. Aizawa H, Azuma N, Katayama T, Hasebe N, Inaba M, Sasajima T, et al. Cerebrovascular disease and intracranial artery stenosis in patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:825-831



45. Nishimaru K, McHenry LC, Jr., Toole JF. Cerebral angiographic and clinical differences in carotid system transient ischemic attacks between american caucasian and japanese patients. *Stroke*. 1984;15:56-59
46. Koizumi A, Kobayashi H, Liu W, Fujii Y, Senevirathna ST, Nanayakkara S, et al. P.R4810k, a polymorphism of rnf213, the susceptibility gene for moyamoya disease, is associated with blood pressure. *Environ Health Prev Med*. 2013;18:121-129

表 1. もやもや病の診断基準（文献 28、29 より引用）

<p>1. もやもや病の診断基準</p> <p>(1) 診断上、脳血管撮影は必須であり、少なくとも次の所見がある。</p> <p>① 頭蓋内内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞がみられる。</p> <p>② その付近に異常血管網が動脈相においてみられる。</p> <p>③ ①と②の所見が両側性にある。</p> <p>(2) ただし、磁気共鳴画像 (MRI) と磁気共鳴血管撮影 (MRA) の所見が下記のすべての項目を満たしうる場合は脳血管撮影は省いてもよい。</p> <p>① MRA で頭蓋内内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞がみられる。</p> <p>② MRA で大脳基底核部に異常血管網がみられる。</p> <p>注：MRI 上、大脳基底核部に少なくとも一側で 2 つ以上の明らかな flow void を認める場合、異常血管網と判定してよい。</p> <p>③ ①と②の所見が両側性にある。</p> <p>(3) もやもや病は原因不明の疾患であり、下記の基礎疾患に伴う類似の脳血管病変は除外する。①動脈硬化、②自己免疫疾患、③髄膜炎、④脳腫瘍、⑤ダウン症候群、⑥レックリングハウゼン病、⑦頭部外傷、⑧頭部放射線照射後の脳血管病変、⑨その他</p> <p>(4) 診断の参考となる病理学的所見</p> <p>① 内頸動脈終末部を中心とする動脈の内膜肥厚と、それによる内腔狭窄ないし閉塞が通常両側性に認められる。ときに肥厚内膜内に脂質沈着を伴うこともある。</p> <p>② 前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈などウイリス動脈輪を構成する動脈に、しばしば内膜の線維性肥厚、内弾性板の屈曲、中膜の菲薄化を伴う種々の程度の狭窄ないし閉塞が認められる。</p> <p>③ ウイリス動脈輪を中心として多数の小血管（穿通枝および吻合枝）がみられる。</p> <p>④ しばしば軟膜内に小血管の網状集合がみられる。</p> <p>2. 診断の判定</p> <p>1. (1) ~ (4) を参考として、下記のごとく分類する。なお脳血管撮影を行わず剖検を行ったものについては、(4) を参考として別途に検討する。</p> <p>確実例：(1) あるいは (2) のすべての条件および (3) を満たすもの。ただし、小児では一側に (1) あるいは (2) の①、②を満たし、他側の内頸動脈終末部付近にも狭窄の所見が明らかにあるものを含む。</p> <p>疑い例：(1) あるいは (2) および (3) のうち、(1) の③あるいは (2) の③の条件のみを満たさないもの。</p>
--

表 2. 片側もやもや病および類もやもや病の定義（文献 28、29 より引用）

1. 片側もやもや病の定義

もやもや病疑診例 (probable moyamoya disease) は、片側型もやもや病 (unilateral moyamoya disease) とも呼ばれ、片側の内頸動脈終末部に狭窄ないし閉塞をきたし、その周囲にもやもや血管の形成を伴うものを指す。

このような片側性変化は、甲状腺機能亢進症、脳動静脈奇形、Down 症候群、Apert 症候群、von Recklinghausen 病、頭部放射線治療後、SLE、Sjögren 症候群など、もやもや病診断除外項目疾患にも合併することがあるため、これらの基礎疾患を有する場合は類もやもや病に分類し、片側型もやもや病には含めない。また小児例においては反対側内頸動脈終末部に狭窄性病変を認めた場合もやもや病確診例に含め、片側型もやもや病には含めない。

2. 類もやもや病の定義

類もやもや病とは基礎疾患に合併して内頸動脈終末部、前大脳動脈および中大脳動脈の近位部に狭窄または閉塞がみられ、異常血管網を伴うものをいう。片側性の病変であっても基礎疾患があれば、類もやもや病に含める。日本語名は「類もやもや病」とし、英語名は「quasimoyamoya disease」

(「moyamoya syndrome」「akin moyamoya disease」と同義)とする。基礎疾患がない片側性のものはもやもや病疑診例とし、類もやもや病とは区別する。

附記

基礎疾患としては下記のような疾患が報告されている。動脈硬化、自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、結節性動脈周囲炎、Sjögren 症候群）、髄膜炎、von Recklinghausen 病、脳腫瘍、Down 症候群、頭部外傷、放射線照射、甲状腺機能亢進症、狭頭症、Turner 症候群、Alagille 症候群、Williams 症候群、Noonan 症候群、Marfan 症候群、結節性硬化症、Hirschsprung 病、糖原病 I 型、Prader-Willi 症候群、Wilms 腫瘍、一次性シュウ酸症、鎌状赤血球症、Fanconi 貧血、球状赤血球症、好酸球肉芽腫、2 型プラスミノーゲン異常症、レプトスピラ症、ピルビン酸キナーゼ欠損症、プロテイン S 欠乏症、プロテイン C 欠乏症、線維筋性過形成症、骨形成不全症、多発性嚢胞腎、経口避妊薬、薬物中毒（コカインなど）