

## 【背景】

もやもや病は、アジア人に多発する原因不明の進行性脳血管閉塞症であり、脳血管撮影検査で両側の内頸動脈終末部に狭窄ないしは閉塞とその周囲に異常血管網を認める。類もやもや病は、基礎疾患を伴ったもやもや病である。現在の診断基準では、基礎疾患のあるものは全て類もやもや病の診断となり、独立した基礎疾患ともやもや病が偶然に合併している症例を除外できていない。類もやもや病の一部は基礎疾患に対する内科的治療が有効であることが知られている。また、さらには基礎疾患の治療の進歩が類もやもや病の治療にも影響をきたすことが予想される。そのため、基礎疾患が病態に関与している真の類もやもや病と、偶然に基礎疾患ともやもや病が合併したものを区別できるようになると、現在より正確な診断と適切な治療方針が得られることが期待できる。

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、*RNF213* 上の単一のミスセンス変異(c.14576G>A, p. R4859K, rs112735431)が、東アジア人のもやもや病患者の多くに有することがわかっている。一方で、類もやもや病と *RNF213* c.14576G>A 変異の関連についての報告は少ない。我々は、*RNF213*c.14576G>A 変異についてもやもや病と類もやもや病で比較し、類もやもや病の診断における遺伝子診断の意義について検討した。

## 【方法】

本研究は4つの病院を拠点として行った症例対照研究である。2014年8月から2018年8月までの間に、対象の病院を受診したもやもや病および類もやもや病患者のうち、本研究への登録に同意した者を対象とし、*RNF213*c.14576G>A 変異について遺伝子解析を行った。

もやもや病と類もやもや病の診断は、日本のもやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン（改訂版）に記載された診断基準に順守していることを確認した。

遺伝子解析は、高解像度の融解曲線解析に基づいた *RNF213* c.14576G>A 変異のスクリーニングシステムを設計して行われた。

もやもや病患者76人と類もやの患者10人が対象となり、*RNF213* c.14576G>A 変異の保有率について調べた。

## 【結果】

もやもや病群と類もやもや病群の間には、年齢、性別、家族歴、発症様式について、明らかな有意差はなかった。類もやもや病の基礎疾患は、甲状腺機能亢進症が6人、NF1が2人、シェーグレン病が1人、髄膜炎が1人であった。*RNF213*c.14576G>A 変異は、もやもや病の64人(84.2%)、類もやもや病の8人(80%)に認められ、両者に有意な差は認められなかった。類もやもや病の中で *RNF213*c.14576G>A 変異は甲状腺機能亢進症で5人、NF1で1人、シェーグレン病が1人、髄膜炎が1人に認められた。

## 【考察】

この研究では、80%の類もやもや病患者に *RNF213* c.14576G>A 変異が認められ、もやもや病患者の遺伝子変異の保有率と有意差がなく、同程度の割合で遺伝子変異を有していた。この結果は、過去の類もやもや病の遺伝子変異の報告と比較すると、遺伝子変異の保有率は非常に高い結果であった。過去の報告では、類もやもや病患者に *RNF213* c.14576G>A 変異が存在した割合はばらつきが強く、宮脇らは0/9人

(0%)、森本らは 12/18 人 (66.7%)、Zhang らは 5/42 人 (11.9%)、Phi らは 3/16 人 (18.7%)、Chong らは 1/1 人 (100%)、Nomura らは 8/15 人 (53.3%) と報告している。過去の報告によってこれだけのバラつきがあるということは、類もやもや病と診断されるものの中に、基礎疾患に続発した真の類もやもや病と、独立した通常のもやもや病が混在していることを示唆している。例えば、基礎疾患の中でも有病率の高い甲状腺機能亢進症を伴った類もやもや病は、甲状腺機能亢進症の治療によって脳血管異常も改善する場合があると知られているが、甲状腺機能亢進症の治療に脳血管異常が反応しない症例も臨床の現場において多く経験することを説明できるかもしれない。

我々の推測では、現在の診断基準で類もやもや病と診断されたもののうち、この *RNF213*c.14576G>A 変異があるものは純粋なもやもや病であり、基礎疾患は偶然に合併したに過ぎず、基礎疾患に対する治療を行っても血管異常が改善しない可能性が高い。反対に、この遺伝子変異がないものは、基礎疾患が一因で血管異常を生じた真の類もやもや病の可能性があり、基礎疾患に対する内科的治療が類もやもや病の改善にも効果があるかもしれない。

そのため、我々の次なる短期的な課題は、類もやもや病に対して、*RNF213*c.14576G>A 変異の有無で内科的治療の効果に差があるかどうかを調べることである。

#### 【結語】

*RNF213*c.14576G>A 変異は、類もやもや病の正確な診断のために有用である可能性が示唆された。それにより一部の類もやもや病の適切な治療法の選択や正確な病状の予測が期待される。