

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Role of *RNF213* polymorphism in defining quasi-moyamoya disease and definitive moyamoya disease

類もやもや病ともやもや病の正確な鑑別診断のための
RNF213 遺伝子変異の役割

日本医科大学大学院医学研究科 脳神経外科学分野
研究生 石坂 栄太郎

Neurosurgical Focus, volume51, issue3, 2021年9月 掲載

DOI: 10.3171/2021.5.FOCUS21182

本論文において申請者は、もやもや病の疾患感受性遺伝子として知られている ring finger protein 213 (*RNF213*)上の単一の変異(c.14576G>A, p. R4859K, rs112735431)について、もやもや病と類もやもや病と比較し、過去の報告を含めて検討することで、もやもや病と類もやもや病の鑑別診断における遺伝子診断の意義や有用性について明らかにしようと計画した。

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、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。そのため、基礎疾患が病態に直接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。

2014年8月から2018年8月までの間に、対象の4つ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。遺伝子解析は、高解像度の融解曲線解析に基づいて行われた。

もやもや病患者 76人と類もやもや病患者 10人が対象となり、*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%) に認められた。類もやもや病の基礎疾患は、甲状腺機能亢進症が 6人、神経線維腫症 1型が 2人、シェーグレン症候群が 1人、髄膜炎が 1人であり、遺伝子変異は甲状腺機能亢進症で 5人、神経線維腫症 1

型で1人、シェーグレン症候群1人、髄膜炎1人に認められた。

本研究では、8/10人(80%)の類もやもや病患者が遺伝子変異を有しており、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、類もやもや病患者の遺伝子変異保有率は、0%~100%と報告に大きなバラつきがある。もやもや病患者の遺伝子変異保有率は東アジアでは80%前後と、過去の報告にバラつきがないにも関わらず、類もやもや病においてこれほどに遺伝子変異保有率にバラつきがあるということは、現在の診断基準で類もやもや病と診断されるものの中には、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。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、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。本研究では、遺伝子診断が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、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。

第二次審査では、上記の内容に加え、遺伝子変異の観点から疾患が東アジアに多い理由、本遺伝子変異以外に疾患に関与する稀な遺伝子変異、病理学的な影響、本遺伝子変異と他の疾患との関連性、一般人口での遺伝子変異保有率や疾患の発症率、表現型や重症度の違い、今後の具体的な展望・研究デザインなどについて広く質疑がおこなわれたがいずれも適切な回答がなされた。

本研究は類もやもや病において遺伝子診断が治療方針の決定において重要な役割を果たしうることを示した重要な研究であることが確認された。以上より本論文は学位論文として価値のあるものと認定した。