

家族性モヤモヤ病の遺伝解析

京都大学大学院医学研究科・環境衛生学分野
小泉 昭夫

研究要旨

RNF213 遺伝子 p.R4810K は東アジアにおけるもやもや病感受性多型であることが多くの報告により示されている。欧米人口集団には p.R4810K は存在しないが、p.R4810K 以外の *RNF213* rare variant が欧米人もやもや病患者に見出されることが多くの研究で報告されている。本年度はチェコスロバキアにおけるもやもや病患者（3家系4名）を対象に *RNF213* 遺伝子配列決定を行い、4つの rare variant を同定した。

A. 研究目的

東アジアにおけるもやもや病の感受性多型である *RNF213* 遺伝子 p.R4810K は、2011年の同定以降、東アジア人を対象とした多くの研究でもやもや病との強い相関が確かめられている。欧米人口集団には p.R4810K が存在しないことが明らかとなっているが、近年の研究により、欧米のもやもや病患者に p.R4810K 以外の多くの *RNF213* rare SNP が見出されることが報告されている。本年度はチェコスロバキアにおけるもやもや病患者の *RNF213* 遺伝子配列決定を行い、4つの rare SNP を同定した。

B. 研究方法

チェコスロバキアのもやもや病患者3家系4名に研究参加への同意を得た。末梢血からゲノム DNA を抽出した後、ダイレクトシーケンシングにより *RNF213* 遺伝子の coding exon の塩基配列決定を行った。

C. 研究結果

塩基配列決定の結果、Family 1 の II-2 に新規変異 p.V4146A を見出した（図 1）。p.V4146A は両親を含む非発症者の家族では認められず、

遺伝子マーカーによるハプロタイプ解析で血縁関係を確認したのち、De novo 変異であると結論付けた。Family 2 の II-1 は p.R4019C および p.E4042K の double mutation を有することが示された（図 1）。p.E4042K は新規変異であり、p.R4019C は先行研究でアメリカ人（白人）もやもや病患者でも見出されている。さらにクローニングによる検討を行った結果、上記 2 変異は同一アレル上に存在することが示され、今回見出された p.R4019C は先行研究で single mutation として報告されたものとは異なる新規の変異であることが示された。Family 3 では家系内の 2 名（II-2、III-2）のもやもや病患者が p.W4677L を有することが示された（図 1）。p.W4677L はヨーロッパにおいてアレル頻度 1-2% で存在する rare SNP であり、家系内で不完全分離を示している。

D. 結論

本研究により、ヨーロッパ人のもやもや病患者においても *RNF213* rare variant が一定程度存在することが示され、*RNF213* 遺伝子検査が東アジア人に限らずもやもや病患者の正確な診断に有用である可能性が示唆された。

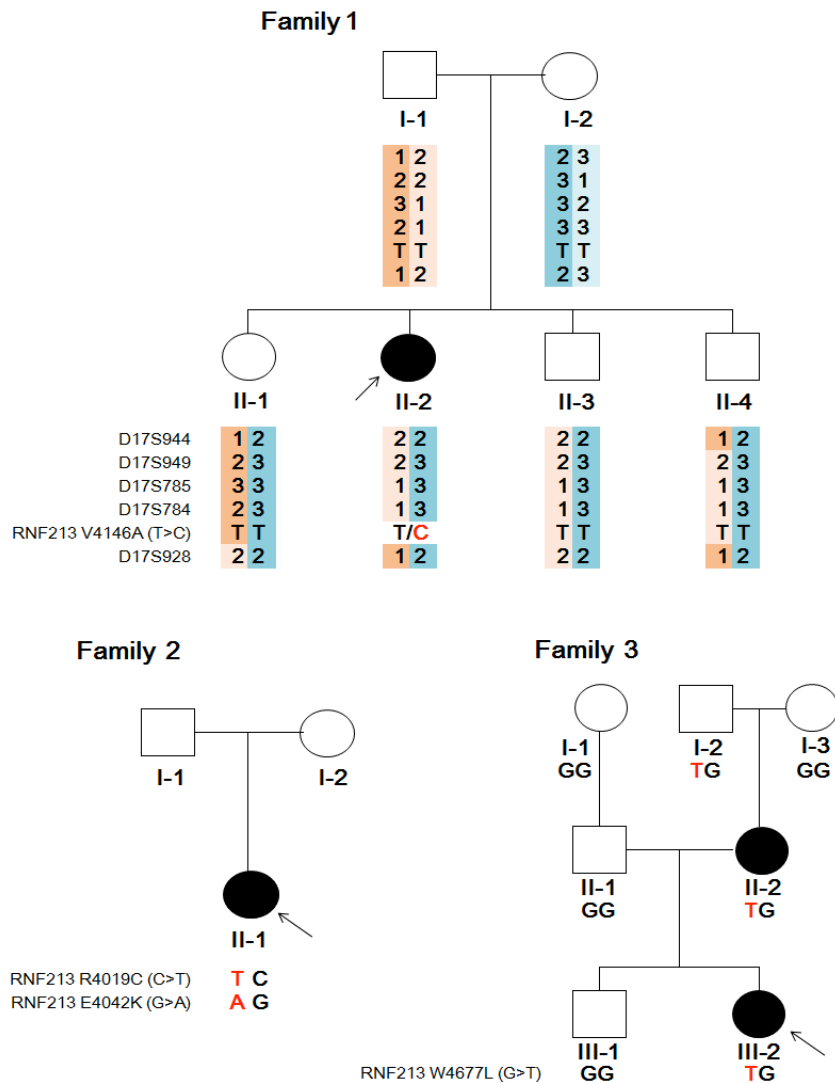


図1.チェコスロバキア人もやもや病患者に見出されたRNF213 rare variant。矢印はprobandを示す。

E. 文献

Koizumi A, Kobayashi H, Hitomi T, Harada KH, Habu T, Youssefian S. A new horizon of moyamoya disease and associated health risks explored by *RNF213*, *Environ Health Prev Med*. Online first: 10 December, 2015.

Kobayashi H, Matsuda Y, Hitomi T, Okuda H, Shioi H, Matsuda T, Imai H, Sone M, Taura D, Harada KH, Habu T, Takagi Y, Miyamoto S, Koizumi A. 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*. 4(7): e002146, 2015

F. 特許

小泉昭夫、永田和宏、森戸大介、橋本信夫、高島成二、山崎悟、松浦範夫、人見敏明、「モヤモヤ病関連遺伝子及びその利用」、特許第5854423号、出願：平成22年10月22日、登録：平成27年12月18日