

遺伝子検査を用いてもやもや病予後不良例を 早期予見する手法の構築



東京医科歯科大学脳神経外科 非常勤講師 武川 麻紀

【研究背景】

もやもや病は、脳ウィリス動脈輪の進行性狭窄とそれに伴う異常血管網増生により、小児や若年成人において脳梗塞や脳内出血を引き起こす難病である。

病因はいまだ不明であるが、2011年に疾患感受性遺伝子として*RNF213*遺伝子が同定され、同遺伝子のp. R4810K多型が東アジア人患者の大多数で検出されることが明らかとなった。一方で、本多型陰性のもやもや病患者も8-20%存在することが明らかとなり、複数の要因が発病に関与していると考えられている。

臨床においては、小児重症例の治療が大きな課題として残っている。小児もやもや病は、適切な外科的治療を行うことで、8割程度は良好な社会生活を送ることができるが、乳幼児期に脳梗塞で発症する重症例が一部に存在する。このような重症例は、内科的治療や外科的治療を駆使しても知能発達障害を残すことが多く、小児もやもや病治療の大きな問題点となっている。

我々の施設では、750人以上のもやもや病患者に対して診療経験があるが、そのなかでp. R4810K多型陰性患者に小児重症例が多い印象を持った。このことから、p. R4810K多型以外の要因がもやもや病の重症化に寄与しているのではないかとの仮説を立てた。

【研究目的】

そこで我々は、予後不良もやもや病の遺伝学的特徴を明らかにすることで、遺伝子検査による予後不良もやもや病を早期に予見する手法の構築を目指した。

本研究では、予後不良もやもや病患者に対し、p. R4810K多型の解析に留まらず、より範囲を広げた全エクソーム解析を行うことで、p. R4810K多型以外の予後不良もやもや病に特有な遺伝子変異を探索した。

【結 果】

1. p. R4810K遺伝子型と予後不良もやもや病との関連解析

遺伝子解析の同意が得られた日本人もやもや病患者132例のうち、動脈硬化性病変との鑑別がしばしば困難となる成人例60例を除き、18歳以下発症の小児例72例を本研究の対象として、p. R4810K多型のgenotypingを行った。

72例のp. R4810K遺伝子型は、GG型は13例（18.1%）、AG型は53例（73.6%）、AA型は6例（8.3%）であった（次ページ表）。このうち、4歳未満発症で知能発達障害を残した予後不良例は72例中6例（8.3%）で、GG型では13例中4例（30.8%）、AG型では53例中2例（3.8%）、AA型では6例中0例（0%）であった。統計学的にも、小児予後不良もやもや病でGG型が多いことが示された。

《予後不良例》

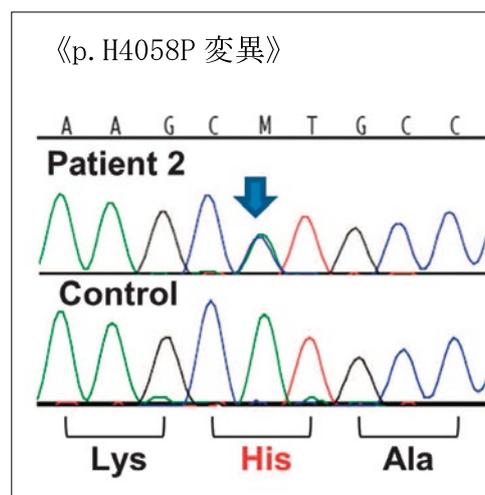
Case	性別	発症時年齢	症状	家族発症	知能発達障害	p.R4810K 遺伝子型
1	男	0	梗塞	-	+	GG
2	男	0	梗塞	-	+	GG
3	男	1	梗塞	-	+	GG
4	男	1	梗塞	+	+	AG
5	女	2	梗塞	-	+	GG
6	男	3	梗塞	+	+	AG

2. 予後不良もやもや病特有の遺伝子変異の探索

前途の予後不良もやもや病患者6例に対しては、全エクソーム解析を行って共通する有望な遺伝子変異を探索した。

病的意義の高い変異で、予後不良例に共通するものは今のところ検出されていないが、Case 3で新規の病的遺伝子変異を検出した。

Case 3は典型的な乳幼児重症例で、既知のp.R4810K多型は陰性のGG型であったが、*RNF213*遺伝子内のp.H4058P変異をヘテロ接合型で有していた（右図）。p.H4058P変異は、複数の評価法によってタンパク構造変化における障害度が高いと判定され、もやもや病の発病に関与する可能性が示唆された。この結果に関しては、Human Genome Variationにて報告した。



【今後の展望】

全エクソーム解析によって得られた遺伝子情報量は莫大であり、情報処理に多くの時間を要する。今後もデータ解析を継続していくと共に、症例数が増えていくことで、新規病的変異の発見にも繋がると考える。

最後になりましたが、難病医学研究財団のみなさま、ならびにご寄付くださいました支援者のみなさまにお礼申し上げます。

【論文】

Hiroyuki Akagawa, Maki Mukawa, et al. Novel and recurrent *RNF213* variants in Japanese pediatric patients with moyamoya disease. *Human Genome Variation* (2018) 5, 17060