

もやもや病疾患感受性遺伝子多型  
*RNF213* rs112735431 と  
末梢性肺動脈狭窄症の関連の検証

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻  
神経・感覚器病態学講座神経外科学分野

尾崎 弾

## 目次

[1] 要約	3
[2] 研究背景	5
[3] 研究方法	8
[4] 研究結果	10
[5] 考察	12
[6] 結論	17
[7] 謝辞	18
[8] 文献	19
[9] 図表	26

### <略語一覽>

RNF213; Ring finger protein 213

ATP; adenosine triphosphate

DNA; deoxyribonucleic acid

PCR; polymerase chain reaction

## [1] 要約

【背景】もやもや病は、慢性進行性に内頸動脈終末部の狭窄・閉塞性変化と異常血管網であるもやもや血管の増生をきたす脳血管疾患である。小児・若年成人の脳卒中の原因として重要な位置を占めており、血管狭窄による脳虚血ともやもや血管の破綻による脳出血の両者を引き起こす。頭蓋内血管の狭窄ともやもや血管の形成の原因は未だ不明である。もやもや病疾患感受性遺伝子として *RNF213* (*Ring finger protein 213*) 遺伝子多型 rs112735431 が同定されているが、この遺伝子多型の病態への関与は未だ解明されていない。一方で、頭蓋内血管の狭窄とともに全身血管の狭窄を併発する症例が相次いで報告され、その背景に *RNF213* 遺伝子多型の関与が示唆されている。頭蓋外血管狭窄症のうち、末梢性肺動脈狭窄症は、肺高血圧症をきたす原因不明の稀な疾患である。もやもや病における末梢性肺動脈狭窄症の合併は、もやもや病に対する手術介入や周術期管理に影響を与え、臨床的に重要である。しかしながら、もやもや病における末梢性肺動脈狭窄症の合併頻度や合併例における *RNF213* 遺伝子変異の関連等は明らかではない。そこで、本研究ではもやもや病患者における末梢性肺動脈狭窄症患者の発生率及びその臨床経過を明らかにし、もやもや病と末梢性肺動脈狭窄症の関連を検証することを目的とした。

【方法】2015年1月から2020年12月に、東北大学病院および広南病院に入院または外来通院歴のあるもやもや病及び類もやもや病患者のうち、遺伝学的検査に同意した連続306症例を対象とし、後方視的に解析した。リアルタイムPCR法により、*RNF213* 遺伝子多型を同定した。もやもや病及び類もやもや病は特徴的な動脈狭窄画像を元に診断され、動脈狭窄をきたす基礎疾患を有する場合は類もやもや病と診断される。本研究では類もやもや病も含めることで末梢性肺動脈狭窄症と背景因子の関連を広く検証することとした。患者が心肺機能障害の徴候を示した際に、心肺機能検査を実施し、末梢性

肺動脈狭窄症の診断を行った。もやもや病及び類もやもや病における *RNF213* 遺伝子多型別の末梢性肺動脈狭窄症合併の頻度を検証した。

【結果】末梢性肺動脈狭窄症は 306 例のもやもや病・類もやもや病患者のうち 3 症例 (0.98%, 3/306) に認めた。ホモ型の *RNF213* 遺伝子多型を有する患者の 40% (2/5) に末梢性肺動脈狭窄症を認めたのに対し、*RNF213* 遺伝子多型を有さない患者の 0% (0/101)、*RNF213* 遺伝子多型ヘテロ型患者の 0.5% (1/200) でのみ末梢性肺動脈狭窄症の併発を認めた。ホモ型の *RNF213* 遺伝子多型と末梢性肺動脈狭窄症は統計学的に有意な関連を示した ( $p = 0.0018$ )。末梢性肺動脈狭窄症を併発した患者 3 例は全例、小児期に肺高血圧症を呈していた。心肺機能の著明な低下のため、もやもや病に対する全身麻酔下での血行再建術の施行が困難であった症例が存在した。

【結論】ホモ型の *RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 を有するもやもや病及び類もやもや病患者では、末梢性肺動脈狭窄症を発症するリスクが高い。肺高血圧症を呈すると、もやもや病に対する全身麻酔下での血行再建術が困難となるため、*RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 を有するもやもや病及び類もやもや病患者に対しては末梢性肺動脈狭窄症の検索、進行抑制を考慮した診療戦略の構築が必要である。

## [2] 研究背景

もやもや病は慢性進行性に内頸動脈終末部の狭窄を来とし、側副血行路として脳底部に異常血管網である「もやもや血管」が形成される脳血管疾患である<sup>1),2)</sup>。狭窄の進行による脳虚血症状ともやもや血管の破綻による脳出血の両方を引き起こし、小児・若年成人における脳卒中の原因疾患として重要である。特徴的な内頸動脈終末部の狭窄ともやもや血管の増生を画像所見で認め、基礎疾患がない場合にもやもや病と診断される<sup>1)</sup>。もやもや病と同様の血管画像所見を示し、基礎疾患を有する場合は、類もやもや病と診断される。背景疾患としては、全身性エリテマトーデスやリン脂質抗体症候群などの自己免疫疾患<sup>3-5)</sup>、神経線維腫症1型<sup>6),7)</sup>、脳腫瘍<sup>8),9)</sup>、Down症候群<sup>10),11)</sup>、放射線照射<sup>12),13)</sup>、甲状腺機能亢進症<sup>14),15)</sup>、Alagille症候群<sup>16-20)</sup>、Williams症候群<sup>21)</sup>、Noonan症候群<sup>22),23)</sup>など、多数報告されている。

類もやもや病における血管狭窄と異常血管網発達のメカニズムは、その基礎疾患によって様々である一方、基礎疾患を有さないもやもや病における病態メカニズムは明らかでない。もやもや病が東アジア系集団での発症頻度が高いことに注目したゲノムワイド関連解析によって、*RNF213* (*Ring finger protein 213*)遺伝子での一塩基多型 rs112735431 (c.14576G>A, p.R4810K)が、もやもや病の疾患感受性遺伝子として同定された<sup>24),25)</sup>。この一塩基多型のもやもや病に寄与するオッズ比は、190.6であり<sup>24)</sup>、東アジア人もやもや病における約70-90%がヘテロ型*RNF213*遺伝子多型rs112735431を有し、約2-7%がホモ型の*RNF213*遺伝子多型rs112735431を有する<sup>24),25)</sup>。*RNF213*遺伝子は、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コードする遺伝子である<sup>25)</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分解機能を有するタンパク質である<sup>26)</sup>。*RNF213*は全身組織に発現しているが、特に脾臓やリンパ球などの免疫担当細胞に強く発現していることが知られている<sup>24)</sup>。*RNF213*の細胞生理機能に関する研究が近年続々と報告されている。非ミトコンドリア性酸素消費<sup>27)</sup>、脂質代謝

28)、抗原の取り込み処理と抗原提示<sup>29)</sup>などの多様な生理機能を果たすことが明らかにされている。しかしもやもや病における血管狭窄あるいは異常血管の増生に*RNF213*遺伝子多型がどのように関与するか、詳細は未だ明らかになっていない。

*RNF213* 遺伝子の一塩基多型 rs112735431 (c.14576G>A, p.R4810K)は C 末端の機能未知領域内に位置する<sup>30)</sup>。しかし、*RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 に相同する一塩基多型をノックインした遺伝子改変マウスではもやもや病の発症には至らず<sup>31)</sup>、一般の日本人におけるこの遺伝子多型の頻度は 1-2%程度あること<sup>25)</sup>などから、*RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 に加えた、もやもや病病態形成に関わるさらなる別要因の存在が示唆されている<sup>32-34)</sup>。

一方でコーカソイド人種には*RNF213*遺伝子多型rs11273543はほぼ認めず、稀なヘテロ型*RNF213*遺伝子多型が、コーカソイド人種における早期発症や家族性のもやもや病症例に複数同定されているが、個々の遺伝子多型におけるもやもや病発症への有意な関与は検出されていない<sup>35), 36)</sup>。*RNF213*遺伝子多型rs11273543は日本人および韓国人におけるもやもや病の発症に強く関与する最も頻度が高い遺伝子多型であり<sup>24), 25), 37)</sup>、これまでに臨床的重要性を示す知見が蓄積されていることから<sup>38-40)</sup>、*RNF213*遺伝子多型rs11273543に着目した。

過去には頭頸部血管の変化に注目をした研究が報告されていたが、肺血管や冠動脈、腎動脈などの頭蓋外血管に狭窄性変化を併発するもやもや病患者の症例が近年相次いで報告されている<sup>41-44)</sup>。一方で、非もやもや病の頭蓋内血管及び冠動脈の狭窄病変に*RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 が関与していることが報告された<sup>45-47)</sup>。これらの報告から、もやもや病という疾患集団とは別に、*RNF213* vasculopathy と呼ばれる疾患概念が提唱された<sup>48-50)</sup>。これまでもやもや病と末梢性肺動脈狭窄症の合併例は 7 例報告され、そのうち *RNF213* 遺伝子多型が調べられた症例は、すべてホモ型の *RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 を有していた<sup>41-43)</sup>。一方で特発性肺高血圧症のうち 7.9 %にヘテロ型の *RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 を認めたが、もやもや病の診断に至った症例

は存在しなかった<sup>51)</sup>。もやもや病および末梢性肺動脈狭窄症、*RNF213* 遺伝子多型関係性を、統計学的手法を含めて解析した報告はこれまでにない。

今回我々が着目した末梢性肺動脈狭窄症は、Williams 症候群や Noonan 症候群、先天性風疹症候群などの先天性心疾患や染色体異常を合併した小児に発生する稀な疾患である<sup>52), 53)</sup>。思春期や成人期での発症頻度は低く、その原因は不明である<sup>54), 55)</sup>。末梢性肺動脈狭窄症は肺高血圧症を来し、症状が重篤になる場合があり、心不全や突然死の危険性がある<sup>54)</sup>。もやもや病に末梢性肺動脈狭窄症が合併した症例が近年複数報告されており、もやもや病に対する血行再建術後に、肺炎を来したことを契機に肺高血圧症の急速な悪化を来し死亡した症例が報告されている。<sup>41-43)</sup>。もやもや病と末梢性肺動脈狭窄症の併発が予後不良を来す可能性が考えられる<sup>41)</sup>。高度の心肺機能異常により全身麻酔下での血行再建術が困難となり、もやもや病に対する治療が制限される可能性がある。もやもや病における末梢性肺動脈狭窄症の合併は、肺高血圧症の進行により致死的となりうると考え、今回着目した。さらに最近の報告では *RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 が特発性肺高血圧症の予後不良因子であることが報告された<sup>51), 56)</sup>。これらの報告から、*RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 がもやもや病患者における末梢性肺動脈狭窄症の合併や肺高血圧症への進行や生命予後に重要な役割を果たしている可能性が考えられたが、これまでもやもや病における末梢性肺動脈狭窄症の合併頻度や *RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 との関連を示した報告はない。*RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 と末梢性肺動脈狭窄症の関係を明らかにすることが、もやもや病症例への治療戦略に影響を与える可能性がある。本研究ではもやもや病患者における末梢性肺動脈狭窄症の発症率と臨床経過、そして *RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 と末梢性肺動脈狭窄症の関連を明らかにすることを目的とした。



### [3] 研究方法

2015年1月から2020年12月に、東北大学病院および広南病院に入院または外来通院歴のあるもやもや病(523名)及び類もやもや病患者(10名)のうち、遺伝学的検査に同意した連続306症例(もやもや病患者300名、類もやもや病6名)を対象とし、後方視的に診療録及び画像診断記録を検証した。本研究では類もやもや病も対象に含めることで末梢性肺動脈狭窄症と背景因子の関連を広く検証することとした。末梢性肺動脈狭窄症と診断された患者の症例数とその臨床経過を検討した。

東北大学大学院医学系研究科倫理委員会(承認番号2016-1-212、2018-1-675)および財団法人広南会広南病院(承認番号2020-0520-03)により承認された。参加者またはその保護者から書面によるインフォームドコンセントを得た。本研究はヘルシンキ宣言を遵守したうえで施行した。

#### (1)もやもや病及び類もやもや病、末梢性肺動脈狭窄症の診断

もやもや病および類もやもや病の診断は、厚生労働省のウィリス動脈輪閉塞症研究班の診断基準に基づいて行った<sup>1),2)</sup>。もやもや病と同等の血管造影所見を示しながら、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群などの自己免疫疾患、神経線維腫症1型、脳腫瘍、Down症などの併存疾患がある患者を類もやもや病と診断した。患者が心肺機能障害の徴候を示した際に、心肺機能検査を実施した。心肺機能障害などの臨床所見とCT肺血管造影、肺換気・血流シンチグラフィ、肺血管造影などの画像検査の所見から末梢性肺動脈狭窄症と診断した。肺動脈性肺高血圧症は、右心カテーテル検査時の安静時の平均肺動脈圧 $\geq 25$  mmHg、肺動脈楔入圧 $\leq 15$  mmHgと定義した。末梢性肺動脈狭窄症に対するバルーン肺動脈形成術は、肺動脈圧の低下、肺高血圧症状の緩和、肺高血圧症治療薬の減量が必要な場合に施行した。

#### (2)もやもや病疾患感受性遺伝子多型 *RNF213*rs112735431(c.14576G>A)の同定



リアルタイム PCR 法を用いて、以前の報告<sup>40),57)</sup>と同様に *RNF213* 遺伝子多型 rs112735431(c.14576G>A) ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=112735431](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=112735431)) を同定した。*RNF213* 遺伝子多型 rs112735431(c.14576G>A) は、TaqMan<sup>®</sup> SNP genotyping assay (Assay ID: C\_153120198\_10; Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) を用いて同定された。解析には、末梢血または唾液から抽出した DNA を用いた。リアルタイム PCR は、StepOnePlus (Applied Biosystems) を用いて以下のように行った。一次熱変性は 95°C で 10 分間行い、その後 95°C で 15 秒間の熱変性と 60°C で 1 分間のアニーリングと伸長を 40 サイクル繰り返した。患者の臨床情報を知らない研究者が、Applied Biosystems<sup>®</sup> TaqMan<sup>®</sup> Genotype<sup>™</sup> ソフトウェアを使用して遺伝子型を決定した。

### (3)統計解析

すべての統計解析は、IBM SPSS (version 24; IBM Corp) を用いて行った。*RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 と末梢性肺動脈狭窄症の発生率との関連は、フィッシャーの正確検定によって評価した。3 群の比較をボンフェローニ補正で行い、両側 p 値が 0.0167 以下の場合に有意性があると判断した。

#### [4] 研究結果

##### (1) もやもや病/類もやもや病患者における *RNF213* 遺伝子型と末梢性肺動脈狭窄症の 関連性

もやもや病・類もやもや病症例 533 例のうち、心雑音や心肺機能低下症状を来し造影 CT などの侵襲的な検査が施行された症例は 3 例のみであった。その 3 例が末梢性肺動脈狭窄症を合併していた。その合併割合は、0.56 % (3/533) であった。遺伝子検査の同意が得られたもやもや病・類もやもや病症例 306 例のうち、*RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 が野生型である症例は 33.0 % (101/306) に認めた。ヘテロ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 を 65.4 % (200/306)、ホモ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 を 1.63 % (5/306) に認めた。*RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 が野生型である症例のうち末梢性肺動脈狭窄症を合併した症例はなく、ヘテロ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 を有する症例のうち 1 例(1/200, 0.50 %)と、ホモ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 を有する症例のうち 2 例(2/5, 40.0 %)に末梢性肺動脈狭窄症の合併を認めた(表 1)。

末梢性肺動脈狭窄症の発症率は、ホモ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 を持つもやもや病/類もやもや病症例が 40.0 % (2/5) で、一塩基多型を有さない症例やヘテロ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 を有する症例より高い結果であった(表 1)。統計解析の結果、もやもや病・類もやもや病症例においてホモ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 を有する場合には、末梢性肺動脈狭窄症の合併が有意に多かった ( $p = 0.0018$ )。一方で、もやもや病・類もやもや病におけるヘテロ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 と、末梢性肺動脈狭窄症の関連は認められなかった ( $p = 1.000$ ) (表 2)。もやもや病症例 523 例のうち末梢性肺動脈狭窄症を合併した症例は 2 例で、どちらもホモ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 を有していた。類もやもや病症例 10 例のうち末梢性肺動脈狭窄症を合併した症例は 1 例で、ヘテロ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 を有していた(表 1)。

## (2)末梢性肺動脈狭窄症を発症したもやもや病・類もやもや病患者の臨床症状

末梢性肺動脈狭窄症を発症したもやもや病・類もやもや病患者 3 名の臨床的特徴を表 3 にまとめた。類もやもや病患者(症例 3)は神経線維腫症 I 型の診断を受けている。この 3 名はもやもや病の家族歴はなく、2 名は一過性脳虚血発作(症例 1、3)、1 名はくも膜下出血(症例 2)でもやもや病あるいは類もやもや病を発症した。症例 3 のみ心肺機能障害発現前にもやもや病に対する血行再建術を施行した。3 例とも小児または若年成人期に末梢性肺動脈狭窄症による肺高血圧症を発症し、プロスタサイクリン作動薬の投与とバルーン肺動脈形成術を施行した。代表的な症例(症例 1)を図 1 に示す。

### 代表症例(症例 1)

16 歳もやもや病患者。16 歳時に左上下肢の一過性脱力発作と労作時呼吸困難が頻発し精査の結果、もやもや病(図 1a-b)および末梢性肺動脈狭窄症(図 1c)による肺高血圧症と診断された。遺伝子解析の結果、ホモ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 が同定された。もやもや病は、脳循環不全を伴い、虚血症状を呈していたことから、全身麻酔下での血行再建術の適応と考えられたが、高度の肺高血圧症による心肺機能低下のため、全身麻酔下での血行再建術はリスクが高いと判断し、抗血小板剤内服による内科的治療を継続する方針とした。肺高血圧症は、プロスタサイクリン製剤の投与を開始したが難治に経過したため、バルーン肺動脈形成術を複数回施行した。

## [5] 考察

本研究により、もやもや病・類もやもや病において、ホモ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 と末梢性肺動脈狭窄症との間に有意な関連があることを統計学的に示すことができた。もやもや病・類もやもや病におけるホモ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 は、末梢性肺動脈狭窄症の発症素因となる可能性がある。

### 1) *RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 のもやもや病への関与

*RNF213* 遺伝子は 2011 年に東アジア人におけるもやもや病の疾患感受性遺伝子として同定された<sup>24), 25)</sup>。*RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 のもやもや病発症への寄与は、オッズ比が 100 以上であり、重要であるが、その寄与メカニズムは未だ明らかになっていない<sup>24), 25)</sup>。*RNF213* 遺伝子がコードする 584 kDa のタンパク質はユビキチンリガーゼドメインと ATPase ドメインの 2 つの機能ドメインを有し<sup>26)</sup>、その機能は多岐に渡る。これまでに、非ミトコンドリア性酸素消費<sup>27)</sup>、脂質代謝<sup>28)</sup>、抗原の取り込み処理と抗原提示<sup>29)</sup>、Wnt シグナル伝達を介した血管増生<sup>58)</sup> 等、さまざまな細胞生理機能への関与が報告されている。*RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 をノックインした遺伝子改変マウスでは頭蓋内血管の狭窄を認めないものの<sup>31)</sup>、*Rnf213* 遺伝子ノックアウトマウスにおける T 細胞応答の低下と血管新生作用の亢進が報告されている<sup>59), 60)</sup>。また、もやもや病患者で炎症性サイトカインやマトリックスメタロプロテイナーゼの増加<sup>61-63)</sup>、炎症と血管新生に重要なカベオリンの低下<sup>64)</sup>を認めることや、類もやもや病患者においては自己免疫疾患の併発率が高いこと<sup>57), 65)</sup>から、自己免疫疾患や感染症による炎症をトリガーに、*RNF213* 遺伝子変異を介したシグナル伝達が内皮機能障害と血管新生活性を増強し、血管狭窄を来すとの仮説が考えられている<sup>30), 66)</sup>。

### 2) *RNF213* 遺伝子多型の頭蓋外血管狭窄への関与

これまでの研究において、もやもや病では頭蓋内血管狭窄が注目され、内頸動脈終末部に狭窄が集中することから、血行力学的関与<sup>67)</sup>や発生学的異常<sup>68)</sup>が検証されていた。しかし一部のもやもや病患者において頭蓋外血管狭窄を合併することが近年報告されており<sup>41-44)</sup>、特にホモ型 *RNF213* 一塩基多型 rs114735431 が頭蓋外血管狭窄と関連することが示されている<sup>50)</sup>。非もやもや病患者における冠動脈狭窄や腎動脈狭窄に *RNF213* 一塩基多型が関連する報告があり、さらに最近では、139 例の特発性肺高血圧症患者のうち 11 例 (7.9%) がヘテロ型 *RNF213* 一塩基多型 rs114735431 を有しており、もやもや病を示す頭蓋内血管の変化を認めなかったことが報告されている<sup>51)</sup>。過去の報告<sup>41-43)</sup>および本研究においても、末梢性肺動脈狭窄症を併発したもやもや病症例は、ヘテロ型遺伝子多型を持つ類もやもや病症例 1 例を除き、すべてホモ型の *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 を有していた(表 4)。一方、ヘテロ型 *RNF213* 一塩基多型は末梢性肺動脈狭窄症とは有意な関連を示さなかった。ヘテロ型 *RNF213* 一塩基多型を背景とする頭蓋内血管に特徴的な狭窄と、ホモ型 *RNF213* 遺伝子多型を背景として全身性の血管狭窄を合併する病態は異なる可能性が示唆される。今回我々はもやもや病におけるホモ型の *RNF213* 一塩基多型 rs114735431 が有意に末梢性肺動脈狭窄症の併発に関連することを初めて示した。ホモ型遺伝子多型が、腎動脈や冠動脈と同様、肺血管においても狭窄性血管病変の素因である仮説を支持するものである<sup>50)</sup>。

### 3) ホモ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 の臨床的特徴

これまでの研究では、孤発性もやもや病において、ヘテロ型 *RNF213* 一塩基多型 rs114735431 が 73% から 87% と大部分を占め、ホモ型変異は 2% から 7% とされており<sup>24), 25)</sup>、本研究では、野生型 33.0%、ヘテロ型遺伝子多型 65.4%、ホモ型遺伝子多型 1.63% と、これまでの報告と大きく変わらない。ホモ型遺伝子多型を示すもやもや病は臨床的に重症である可能性がある。ホモ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 を有する症例ではもやもや病の発症が 4 歳以下と早く、予後不良因子である脳梗塞発症などを

多く認められた報告がある<sup>38)</sup>。また本研究およびこれまでの報告ではホモ型 *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 が末梢性肺動脈狭窄症に関連していることを示しており、ホモ型遺伝子多型 rs114735431 の頻度が少ない原因として、もやもや病の診断に至る前に頭蓋外血管の病変による死亡の可能性が考えられる。

#### 4) 末梢性肺動脈狭窄症合併もやもや病症例の臨床経過への注意

末梢性肺動脈狭窄症が進行し肺高血圧症を呈した場合には、高度の右心不全を呈するため、血行再建術の適応を慎重に判断する必要がある。徳永ら<sup>41)</sup>は、術前には末梢性肺動脈狭窄症が明らかでなかったものの、術後の重症肺炎を契機に末梢性肺動脈狭窄症が症候化し死亡したもやもや病症例を報告している。この症例は、末梢性肺動脈狭窄症を併発する症例では、全身麻酔下での手術を契機として、末梢性肺動脈狭窄症が症候化した際には致死的となることを示唆している。本報告を参考に、もやもや病患者（症例 1) の治療方針を検討したが、末梢性肺動脈狭窄症による重度の心肺機能不全を呈していたため、もやもや病に対する血行再建術は施行せずに抗血小板剤内服を主体とする内科的治療を継続した。幸いなことに、本症例は虚血発作を起こすことなく経過した。末梢性肺動脈狭窄症の進行による心肺機能の低下は脳循環不全をきたしうる。今回ホモ型 *RNF213* 一塩基多型 rs114735431 は有意に末梢性肺動脈狭窄症を併発しやすいことが示されたため、*RNF213* 一塩基多型 rs114735431 が検査可能であれば、ホモ型一塩基多型を有する症例に対する心肺機能検査の実施及び全身血管のスクリーニングは有用であると考えられる。末梢肺動脈狭窄症を併発するもやもや病・類もやもや病症例に対しては、脳循環および肺循環の両者を考慮しながら慎重に管理する必要があると思われる。

#### 5) もやもや病及び末梢性肺動脈狭窄症の狭窄血管の類似性



もやもや病における血管狭窄は動脈硬化における狭窄と比較される。もやもや病の血管病変は、内膜の繊維性肥厚であり、動脈硬化で典型的とされる内膜下での脂肪蓄積、マクロファージなどの炎症性細胞の浸潤を認めない<sup>66), 69-71)</sup>。一方で、剖検標本にて平滑筋の増殖、マクロファージの浸潤、T細胞の存在を示した報告もある<sup>72)</sup>。放射線画像の検討からは、もやもや病では内頸動脈の外径と内径がともに縮小することが報告されており、外向きのリモデリングを示す動脈硬化性疾患とは異なることが示されている<sup>73-75)</sup>。一方、小児末梢性肺動脈狭窄症においては中膜での不規則な弾性繊維の増加と平滑筋細胞の増殖が見られると報告されている<sup>55)</sup>。ホモ型 *RNF213* 遺伝子一塩基多型を有するもやもや病合併末梢性肺動脈狭窄症における肺動脈狭窄の病理の報告が1例のみ報告されており、その肺動脈では内膜および中膜の過形成がみられ、もやもや病と末梢性肺動脈狭窄症の両者の特徴を有していた<sup>76)</sup>。病理所見に関する報告は少なく、肺動脈での血管病理への *RNF213* 遺伝子の関与は不明瞭であり、更なる症例の蓄積が求められる。

## 6) 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。まず *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 以外の遺伝子多型の検索がされていない。*RNF213* 遺伝子の遺伝子多型はこれまでに複数報告されており、もやもや病以外に、脳動脈瘤、内頸動脈狭窄との関連も指摘されている<sup>45), 77)</sup>。他の遺伝子多型を有するもやもや病症例が頭蓋外血管狭窄を合併した例も報告されている<sup>78)</sup>。また、肺高血圧症においても *RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 以外の遺伝子多型の関連が報告されている<sup>48), 79)</sup>。今回の研究では東アジア人もやもや病に最も高頻度である一塩基多型 rs112735431 へアプローチすることができたが、一方で、末梢性肺動脈狭窄症に関連している他の遺伝子多型が存在する可能性を否定できない。全エクソン解析などで他の遺伝子多型を網羅的に検索する必要がある。



次に、本研究では、呼吸苦や胸痛等の何らかの症状を呈した場合や心雑音を指摘された場合にのみ、循環器系・呼吸器系の精密検査を行った。心雑音や心肺機能低下症状を示し、侵襲的な画像検査を行った症例は、もやもや病・類もやもや病に末梢性肺動脈狭窄症を合併した症例の3例のみであった。本研究において末梢性肺動脈狭窄症の発症率は過小評価された可能性があり、前方視的に、全症例に対して心臓超音波検査や血管撮影による精査を行なった場合には、無症候性の肺動脈狭窄症を呈する症例を発見できた可能性は考えられる。

一方で本研究の対象に類もやもや病が含まれている。類もやもや病はもやもや病とは異なる病態が関与しており、その点についてデータの取り扱いに注意が必要である。

*RNF213* 遺伝子多型 rs114735431 は、類もやもや病の約80%に認めるという報告がある一方で、0-5%とする報告もある<sup>80-82)</sup>。本遺伝子多型が、基礎疾患を有する類もやもや病患者における頭蓋内血管の狭窄・閉塞性変化の形成に与える影響は明らかとなっていない。本研究では対象にもやもや病患者のみならず、類もやもや病患者も含めたが、*RNF213* 遺伝子多型の病態への関与を検証するためには、病態が異なる可能性のある類もやもや病ともやもや病を分けた研究を今後行う必要がある。

また、本研究では末梢性肺動脈狭窄症を合併した症例に対して、積極的に他血管の狭窄の検索は行われていなかった。後方視的研究アプローチの限界であり、今後はホモ型 *RNF213* 一塩基多型 rs114735431 を有するもやもや病・類もやもや病症例に対する前方視的な全身血管狭窄の検索が必要と考えられる。

## [6]結論

もやもや病・類もやもや病において、ホモ型の *RNF213* 遺伝子一塩基多型 rs114735431 と末梢性肺動脈狭窄症の間に有意な相関があった。ホモ型の *RNF213* 遺伝子一塩基多型 rs114735431 は、もやもや病・類もやもや病患者における末梢性肺動脈狭窄症の潜在的な素因となり得るものである。末梢性肺動脈狭窄症を併発したもやもや病・類もやもや病症例は3例のみであり、*RNF213* 遺伝子多型 rs112735431 の末梢性肺動脈狭窄症への関与を検証するためには、前方視的に、より多くの症例を検討する必要がある。比較的稀な病態であるが、もやもや病・類もやもや病患者の手術適応を決定するうえで、末梢性肺動脈狭窄症を併発する症例の存在に留意する必要がある。

## [7] 謝辞

本研究は、著者が東北大学大学院医学系研究科医科学専攻博士課程在学中に、同大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態講座神経外科学分野富永悌二教授の指導のもと行った。

東北大学大学院内科病態学講座循環器内科学分野講師杉村宏一郎先生（現・国際医療福祉大学成田病院循環器内科教授）、東北大学大学院内科病態学講座循環器内科学分野助教建部俊介先生、東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野安田聡教授に、末梢性肺動脈狭窄症及び肺高血圧症の診断、画像評価、治療についてご助言いただいた。加えて、神奈川県立保健福祉大学栄養学科遠又靖丈先生は統計学的解析においてご尽力いただいた。

同大学院医学系研究科神経外科学分野講師遠藤英徳先生（現・東北大学大学院医学系研究科先進脳血管外科学分野教授）、同大学大学院医工学研究科神経・感覚器病態講座神経外科先端治療開発学分野新妻邦泰教授、同大学院医学系研究科先進脳血管外科学分野藤村幹教授（現・北海道大学大学院医学研究院脳神経外科教授）に、研究デザインの構築、遺伝子検査同意書の取得、もやもや病および類もやもや病患者の診療および治療方針の検討、病態の解釈、論文作成につき、ご指導をいただきました。

同大学院医科学専攻富永慶太先生には遺伝子検査同意書の取得、遺伝子解析につきご協力いただき、同大学院医科学専攻田代亮介先生（現・東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野非常勤講師）には、遺伝子検査同意書の取得、統計解析、論文作成につきご尽力いただいた。

本研究は、上記の先生方のご指導およびご尽力なくして遂行しえず、この場を借りて御礼申し上げます。

## [8] 文献

1. Research Committee on the P, Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of W, Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable D. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurologia medico-chirurgica*. 2012;52:245-266
2. Tominaga T, Suzuki N, Miyamoto S, et al. Recommendations for the management of moyamoya disease: A statement from research committee on spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease) [2<sup>nd</sup> edition]. *Surgery for Cerebral Stroke*. 2018;46:1-24
3. Matsuki Y, Kawakami M, Ishizuka T, et al. Sle and sjögren's syndrome associated with unilateral moyamoya vessels in cerebral arteries. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1997;26:392-394
4. El Ramahi KM, Al Rayes HM. Systemic lupus erythematosus associated with moyamoya syndrome. *Lupus*. 2000;9:632-636
5. Tomiyama A, Kimura H, Nakayama H, et al. Treatment of moyamoya syndrome associated with systemic lupus erythematosus and hypothyroidism in an adult by encephaloduroarteriosynangiosis: A case report. *Case reports in medicine*. 2012;2012:120867
6. Hattori S, Kiguchi H, Ishii T, et al. Moyamoya disease with concurrent von recklinghausen's disease and cerebral arteriovenous malformation. *Pathology – Research and Practice*. 1998;194:363-369
7. Vargiami E, Sapountzi E, Samakovitis D, et al. Moyamoya syndrome and neurofibromatosis type 1. *Italian Journal of Pediatrics*. 2014;40:59
8. Aihara N, Nagai H, Mase M, et al. A typical moyamoya disease associated with brain tumor. *Surgical neurology*. 1992;37:46-50
9. Kitano S, Sakamoto H, Fujitani K, et al. Moyamoya disease associated with a brain stem glioma. *Child's Nervous System*. 2000;16:251-255
10. Cramer SC, Robertson RL, Dooling EC, et al. Moyamoya and down syndrome. *Stroke*. 1996;27:2131-2135
11. Jea A, Smith ER, Robertson R, et al. Moyamoya syndrome associated with down syndrome: Outcome after surgical revascularization. *Pediatrics*. 2005;116:e694-e701
12. Ullrich NJ, Robertson R, Kinnamon DD, et al. Moyamoya following cranial irradiation for primary brain tumors in children. *Neurology*. 2007;68:932

13. Scala M, Fiaschi P, Cama A, et al. Radiation-induced moyamoya syndrome in children with brain tumors: Case series and literature review. *World neurosurgery*. 2020;135:118-129
14. Ohba S, Nakagawa T, Murakami H. Concurrent graves' disease and intracranial arterial stenosis/occlusion: Special considerations regarding the state of thyroid function, etiology, and treatment. *Neurosurgical Review*. 2011;34:297-304
15. Malik S, Russman AN, Katramados AM, et al. Moyamoya syndrome associated with graves' disease: A case report and review of the literature. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2011;20:528-536
16. Baird LC, Smith ER, Ichord R, et al. Moyamoya syndrome associated with alagille syndrome: Outcome after surgical revascularization. *The Journal of Pediatrics*. 2015;166:470-473
17. Rocha R, Soro I, Leitão A, et al. Moyamoya vascular pattern in alagille syndrome. *Pediatric Neurology*. 2012;47:125-128
18. Gaba RC, Shah RP, Muskovitz AA, et al. Synchronous moyamoya syndrome and ruptured cerebral aneurysm in alagille syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2008;15:1395-1398
19. Woolfenden AR, Albers GW, Steinberg GK, et al. Moyamoya syndrome in children with alagille syndrome: Additional evidence of a vasculopathy. *Pediatrics*. 1999;103:505-508
20. Rachmel A, Zeharia A, Neuman-Levin M, et al. Alagille syndrome associated with moyamoya disease. *American Journal of Medical Genetics*. 1989;33:89-91
21. Akimoto T, Suenaga J, Hayashi T, et al. Moyamoya syndrome in a patient with williams syndrome: A case report. *Pediatric Neurosurgery*. 2022
22. Ganesan V, Kirkham FJ. Noonan syndrome and moyamoya. *Pediatric Neurology*. 1997;16:256-258
23. Tang KT, Yang W, Wong J, et al. Noonan syndrome associated with moyamoya disease: Report of one case. *Acta Paediatr Taiwan*. 1999;40:274-276
24. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, et al. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first moyamoya disease gene. *Journal of Human Genetics*. 2011;56:34-40
25. Liu W, Morito D, Takashima S, et al. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLOS ONE*. 2011;6:e22542
26. Ahel J, Lehner A, Vogel A, et al. Moyamoya disease factor RNF213 is a giant e3 ligase with a dynein-like core and a distinct ubiquitin-transfer mechanism. *eLife*. 2020;9:e56185

27. Banh RS, Iorio C, Marcotte R, et al. PTP1b controls non-mitochondrial oxygen consumption by regulating RNF213 to promote tumour survival during hypoxia. *Nature Cell Biology*. 2016;18:803-813
28. Sugihara M, Morito D, Ainuki S, et al. The AAA+ ATPase/ubiquitin ligase mysterin stabilizes cytoplasmic lipid droplets. *Journal of Cell Biology*. 2019;218:949-960
29. Tashiro R, Niizuma K, Kasamatsu J, et al. Dysregulation of Rnf213 gene contributes to T cell response via antigen uptake, processing, and presentation. *Journal of Cellular Physiology*. 2021;236:7554-7564
30. Koizumi A, Kobayashi H, Hitomi T, et al. A new horizon of moyamoya disease and associated health risks explored through RNF213. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2016;21:55-70
31. Kanoke A, Fujimura M, Niizuma K, 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 Research*. 2015;1624:497-505
32. Fujimura M, Sonobe S, Nishijima Y, et al. Genetics and biomarkers of moyamoya disease: Significance of RNF213 as a susceptibility gene. *J Stroke*. 2014;16:65-72
33. Houkin K, Ito M, Sugiyama T, et al. Review of past research and current concepts on the etiology of moyamoya disease. *Neurologia medico-chirurgica*. 2012;52:267-277
34. Achrol AS, Guzman R, Lee M, Steinberg GK. Pathophysiology and genetic factors in moyamoya disease. *Neurosurgical Focus FOC*. 2009;26:E4
35. Guey S, Kraemer M, Hervé D, et al. Rare *RNF213* variants in the c-terminal region encompassing the ring-finger domain are associated with moyamoya angiopathy in caucasians. *European Journal of Human Genetics*. 2017;25:995-1003
36. Liu W, Senevirathna STMLD, Hitomi T, et al. Genomewide association study identifies no major founder variant in caucasian moyamoya disease. *Journal of Genetics*. 2013;92:605-609
37. Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, et al. Distribution of moyamoya disease susceptibility polymorphism p.R4810K in *RNF213* in east and southeast asian populations. *Neurologia medico-chirurgica*. 2012;52:299-303
38. Miyatake S, Miyake N, Touho H, et al. Homozygous c.14576G>A variant of *RNF213* predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology*. 2012;78:803

39. Kim E-H, Yum M-S, Ra Y-S, et al. Importance of *RNF213* polymorphism on clinical features and long-term outcome in moyamoya disease. *Journal of Neurosurgery JNS*. 2016;124:1221-1227
40. Tashiro R, Fujimura M, Katsuki M, et al. Prolonged/delayed cerebral hyperperfusion in adult patients with moyamoya disease with *RNF213* gene polymorphism c.14576G>A (rs112735431) after superficial temporal artery–middle cerebral artery anastomosis. *Journal of Neurosurgery JNS*. 2020:1-8
41. Tokunaga K, Hishikawa T, Sugiu K, et al. Fatal outcomes of pediatric patients with moyamoya disease associated with pulmonary arterial hypertension. Report of two cases. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115:335-338
42. Fukushima H, Takenouchi T, Kosaki K. Homozygosity for moyamoya disease risk allele leads to moyamoya disease with extracranial systemic and pulmonary vasculopathy. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2016;170:2453-2456
43. Chang S-A, Song JS, Park TK, et al. Nonsyndromic peripheral pulmonary artery stenosis is associated with homozygosity of *RNF213* p.Arg4810lys regardless of co-occurrence of moyamoya disease. *CHEST*. 2018;153:404-413
44. Jee TK, Yeon JY, Kim SM, et al. Prospective screening of extracranial systemic arteriopathy in young adults with moyamoya disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e016670
45. Miyawaki S, Imai H, Shimizu M, et al. Genetic variant *RNF213* c.14576g>a in various phenotypes of intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke*. 2013;44:2894-2897
46. Okazaki S, Morimoto T, Kamatani Y, et al. Moyamoya disease susceptibility variant *RNF213* p.R4810K increases the risk of ischemic stroke attributable to large-artery atherosclerosis. *Circulation*. 2019;139:295-298
47. Morimoto T, Mineharu Y, Ono K, et al. Significant association of *RNF213* p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease. *PLOS ONE*. 2017;12:e0175649
48. Hiraide T, Suzuki H, Momoi M, Shinya Y, Fukuda K, Kosaki K, et al. *Rnf213*-associated vascular disease: A concept unifying various vasculopathies. *Life*. 2022;12
49. Kim D-K, Jang SY, Chang S-A, Park TK. Systemic vasculopathy associated with an *RNF213* p.Arg4810lys variant in moyamoya disease: A review. *Precis Future Med*. 2022;6:155-160
50. Bang OY, Chung J-W, Kim DH, et al. Moyamoya disease and spectrums of *RNF213* vasculopathy. *Translational Stroke Research*. 2020;11:580-589



51. Hiraide T, Kataoka M, Suzuki H, et al. Poor outcomes in carriers of the *RNF213* variant (p.Arg4810Lys) with pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;39:103-112
52. Kim CW, Aronow WS, Dutta T, et al. Treatment of peripheral pulmonary artery stenosis. *Cardiology in Review*. 2021;29
53. Ngo M-LD, Aggarwal A, Knudson JD. Peripheral pulmonary artery stenosis: An unusual case and discussion of genetic associations. *Congenital Heart Disease*. 2014;9:448-452
54. Tonelli AR, Ahmed M, Hamed F, et al. Peripheral pulmonary artery stenosis as a cause of pulmonary hypertension in adults. *Pulmonary Circulation*. 2015;5:204-210
55. Kreutzer J, Landzberg MJ, Preminger TJ, et al. Isolated peripheral pulmonary artery stenoses in the adult. *Circulation*. 1996;93:1417-1423
56. Suzuki H, Kataoka M, Hiraide T, et al. Genomic comparison with supercentenarians identifies *RNF213* as a risk gene for pulmonary arterial hypertension. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018;11:e002317
57. Tashiro R, Niizuma K, Khor S-S, et al. Identification of HLA-DRB1\*04:10 allele as risk allele for japanese moyamoya disease and its association with autoimmune thyroid disease: A case-control study. *PLOS ONE*. 2019;14:e0220858
58. Scholz B, Korn C, Wojtarowicz J, et al. Endothelial *RSPO3* controls vascular stability and pruning through non-canonical Wnt/Ca<sup>2+</sup>/NFAT signaling. *Developmental Cell*. 2016;36:79-93
59. Ito A, Fujimura M, Niizuma K, et al. Enhanced post-ischemic angiogenesis in mice lacking *RNF213*; a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Research*. 2015;1594:310-320
60. Kanoke A, Fujimura M, Niizuma K, et al. Temporal profile of magnetic resonance angiography and decreased ratio of regulatory t cells after immunological adjuvant administration to mice lacking *RNF213*, a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Research*. 2016;1642:1-9
61. Fujimura M, Watanabe M, Narisawa A, et al. Increased expression of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with moyamoya disease. *Surgical neurology*. 2009;72:476-480
62. Kang H-S, Kim JH, Phi JH, et al. Plasma matrix metalloproteinases, cytokines and angiogenic factors in moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:673-678

63. Fujimura M, Fujimura T, Kakizaki A, et al. Increased serum production of soluble CD163 and CXCL5 in patients with moyamoya disease: Involvement of intrinsic immune reaction in its pathogenesis. *Brain Research*. 2018;1679:39-44
64. Chung J-W, Kim Dong H, Oh Mi J, et al. Cav-1 (caveolin-1) and arterial remodeling in adult moyamoya disease. *Stroke*. 2018;49:2597-2604
65. Bower RS, Mallory GW, Nwojo M, et al. Moyamoya disease in a primarily white, midwestern us population. *Stroke*. 2013;44:1997-1999
66. Mikami T, Suzuki H, Komatsu K, et al. Influence of inflammatory disease on the pathophysiology of moyamoya disease and quasi-moyamoya disease. *Neurologia medico-chirurgica*. 2019;59:361-370
67. Rashad S, Saqr KM, Fujimura M, et al. The hemodynamic complexities underlying transient ischemic attacks in early-stage moyamoya disease: An exploratory cfd study. *Scientific Reports*. 2020;10:3700
68. Ota T, Komiyama M. Cephalic/cardiac neural crest cell and moyamoya disease. *The Neuroradiology Journal*. 2021;34:529-533
69. Lin R, Xie Z, Zhang J, et al. Clinical and immunopathological features of moyamoya disease. *PLOS ONE*. 2012;7:e36386
70. Fox BM, Dorschel KB, Lawton MT, et al. Pathophysiology of vascular stenosis and remodeling in moyamoya disease. *Front Neurol*. 2021;12
71. Takagi Y, Kikuta K-I, Nozaki K, et al. Histological features of middle cerebral arteries from patients treated for moyamoya disease. *Neurologia medico-chirurgica*. 2007;47:1-4
72. Masuda J, Ogata J, Yutani C. Smooth muscle cell proliferation and localization of macrophages and t cells in the occlusive intracranial major arteries in moyamoya disease. *Stroke*. 1993;24:1960-1967
73. Kaku Y, Morioka M, Ohmori Y, et al. Outer-diameter narrowing of the internal carotid and middle cerebral arteries in moyamoya disease detected on 3d constructive interference in steady-state mr image: Is arterial constrictive remodeling a major pathogenesis? *Acta neurochirurgica*. 2012;154:2151-2157
74. Yuan M, Liu Z-q, Wang Z-q, et al. High-resolution mr imaging of the arterial wall in moyamoya disease. *Neuroscience Letters*. 2015;584:77-82
75. Ryoo S, Cha J, Kim SJ, et al. High-resolution magnetic resonance wall imaging findings of moyamoya disease. *Stroke*. 2014;45:2457-2460
76. Takahashi K, Nakamura J, Sakiyama S, Nakaya T, Sato T, Watanabe T, et al. A histopathological report of a 16-year-old male with peripheral pulmonary artery stenosis and moyamoya disease with a homozygous RNF213 mutation. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2020;29:100977

77. Zhou S, Ambalavanan A, Rochefort D, et al. *RNF213* is associated with intracranial aneurysms in the French-Canadian population. *The American Journal of Human Genetics*. 2016;99:1072-1085
78. Pinard A, Fiander MDJ, Cecchi AC, et al. Association of de novo *RNF213* variants with childhood onset moyamoya disease and diffuse occlusive vasculopathy. *Neurology*. 2021;96:e1783
79. Kobayashi H, Kabata R, Kinoshita H, et al. Rare variants in *RNF213*, a susceptibility gene for moyamoya disease, are found in patients with pulmonary hypertension and aggravate hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Pulmonary Circulation*. 2018;8:2045894018778155
80. Ishisaka E, Watanabe A, Murai Y, et al. Role of *RNF213* polymorphism in defining quasi-moyamoya disease and definitive moyamoya disease. *Neurosurgical focus*. 2021;51:E2
81. Miyawaki S, Imai H, Shimizu M, et al. Genetic analysis of *RNF213* c.14576G>A variant in nonatherosclerotic quasi-moyamoya disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015;24:1075-1079
82. Zhang Q, Liu Y, Yu L, et al. The association of the *RNF213* p.R4810k polymorphism with quasi-moyamoya disease and a review of the pertinent literature. *World neurosurgery*. 2017;99:701-708.e701

[9] 図表

	総症例	遺伝子検査 実施症例	<i>RNF213</i> 一塩基多型 rs112735431		
			野生型	ヘテロ型	ホモ型
もやもや病・類もやもや病	533	306	101/306 (33.0%)	200/306 (65.4%)	5/306 (1.63%)
末梢性肺動脈狭窄症合併	3/533 (0.56%)	3/306 (0.98%)	0/101 (0.0%)	1/200 (0.50%)	2/5 (40.0%)
もやもや病	523	300	100/300 (33.3%)	195/300 (65.0%)	5/300 (1.67%)
末梢性肺動脈狭窄症合併	2/523 (0.38%)	2/300 (0.67%)	0/100 (0.0%)	0/195 (0.0%)	2/5 (40.0%)
類もやもや病	10	6	1/6 (16.7%)	5/6 (83.3%)	0/6 (0/0%)
末梢性肺動脈狭窄症合併	1/10 (10.0%)	1 (16.7%)	0/1 (0/0%)	1/5 (20.0%)	0/0 (0.0%)

表1 もやもや病/類もやもや病患者における *RNF213* 遺伝子一塩基多型 c.14576G>A(rs112735431)の頻度と末梢性肺動脈狭窄症の合併率

	P 値
<i>RNF213</i> -野生型 vs <i>RNF213</i> -ヘテロ型	1
<i>RNF213</i> -野生型 vs <i>RNF213</i> -ホモ型	0.0018
<i>RNF213</i> -野生型 vs <i>RNF213</i> -変異型	0.5534

表2 もやもや病・類もやもや病患者における末梢性肺動脈狭窄症と *RNF213* 遺伝子の関連

各グループ間で Fisher の正確確率検定を行った。ボンフェローニ補正を行い、 $p < 0.0167$  を統計学的有意差ありと判断した。

症例	年齢	性別	MMD/ 類 MMD	家族歴	臨床経過	もやもや 病治療	末梢性肺動脈 狭窄症治療
1	19	女性	MMD	なし	11歳:心雑音 16歳:一過性脳虚血発作、息切れ	抗血小板 療法	BPA、プロス タサイクリン 製剤
2	56	男性	MMD	なし	25歳:血痰 31歳:頭痛 43歳:くも膜下出血	経過観察	BPA、プロス タサイクリン 製剤
3	34	女性	類 MMD	なし	2歳:一過性脳虚血発作、頭痛 小児期:心雑音 29歳:息切れ	4,9,10,13 歳 血行再建 術	BPA、HOT、 プロスタサイ クリン製剤

MMD:もやもや病、BPA:バルーン肺動脈形成術、HOT:在宅酸素療法

表3 末梢性肺動脈狭窄症を伴うもやもや病・類もやもや病患者の臨床情報

	MMD/ 類 MMD	MMD/類 MMD 発症年齢	末梢性肺動 脈狭窄症発 症年齢	性別	<i>RNF213</i> 遺伝子 一塩基多型 rs112735431
Tokunaga, et al. <sup>41)</sup>	MMD	14 歳	14 歳	女性	不明
	MMD	2 歳	3 歳	男性	不明
Fukushima, et al. <sup>42)</sup>	MMD	9 歳	13 歳	男性	ホモ型
	MMD	15 歳	12 歳	男性	ホモ型
Chang S-H, et al. <sup>43)</sup>	MMD	26 歳	17 歳	男性	ホモ型
	MMD	3 歳	19 歳	女性	ホモ型
	MMD	2 歳	13 歳	男性	不明
本研究	MMD	16 歳	11 歳	女性	ホモ型
	MMD	31 歳	25 歳	男性	ホモ型
	類 MMD	2 歳	29 歳	女性	ヘテロ型

MMD:もやもや病

表 4 過去の報告及び本研究における、末梢性肺動脈狭窄症を伴うもやもや病・類もやもや病患者の *RNF213* 遺伝子一塩基多型 rs112735431



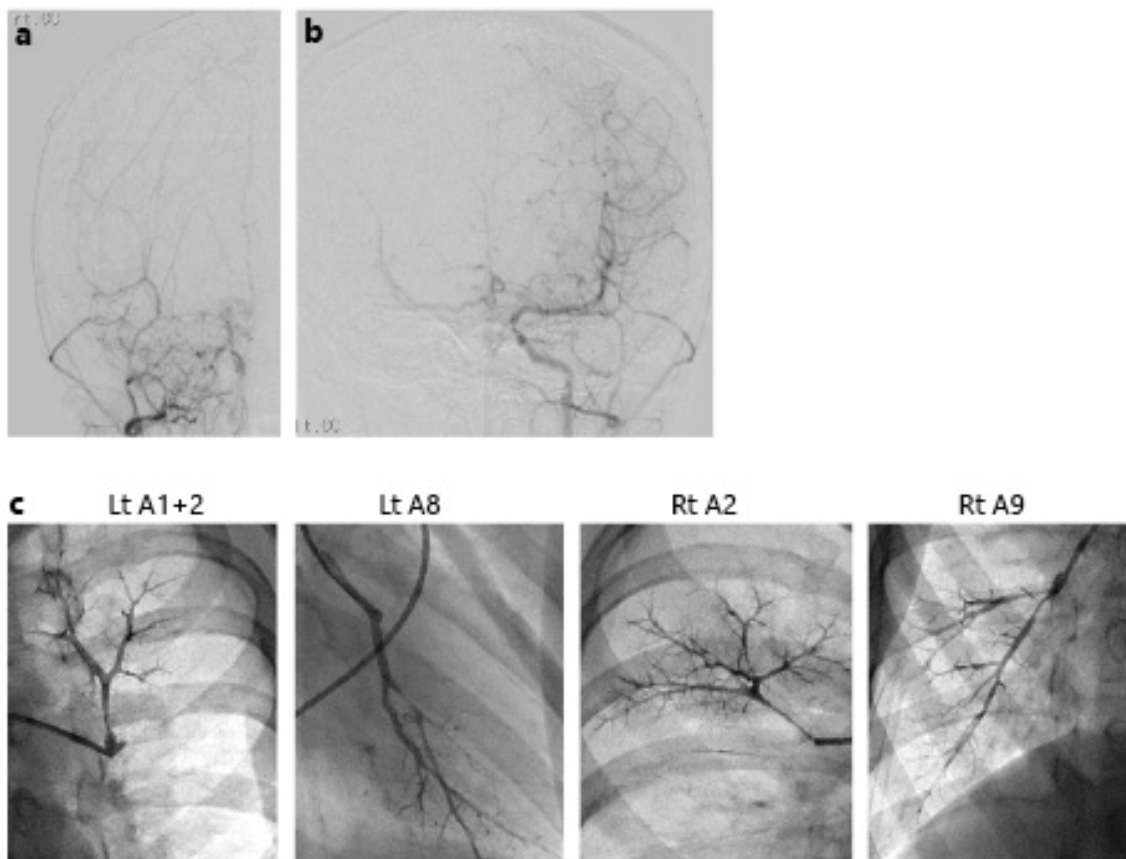


図1 代表症例; 末梢性肺動脈狭窄による肺高血圧を呈したもやもや病の症例 (症例1)

a 右総頸動脈造影: 右内頸動脈の閉塞ともやもや血管の発達を認める。 b 左総頸動脈造影: 左内頸動脈末端に軽度の狭窄病変を認める。 c 肺動脈造影: 肺動脈末梢に複数の狭窄病変を認める。