

① もやもや病とは、どのような病気？

- ・脳に栄養を供給する血管（内頸動脈）がゆっくりと細くなり、詰まってしまう病気です（図1）。我が国の指定難病になっています。
- ・内頸動脈終末部のまわりに、細かい血管が異常にたくさん作られるのが特徴です（図1，図2）。脳血管造影を行うと、これらの血管はタバコの煙が立ちのぼるみたいに「もやもや」と見えます。このことから、「もやもや病」というユニークな病名がつけました。
- ・東アジアの日本、韓国および中国で頻度が高い疾患です。

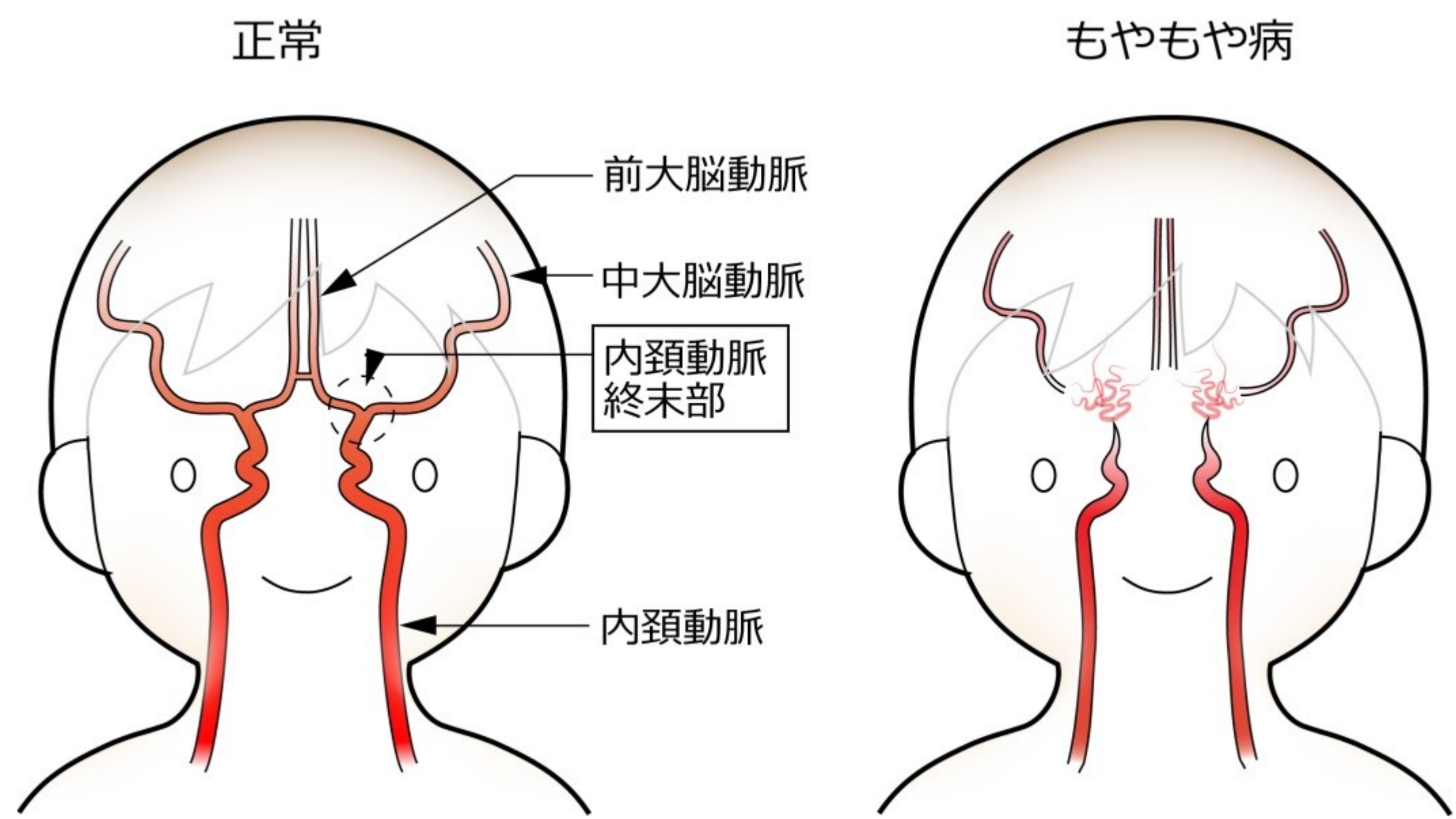


図1： もやもや病のモデル図

② もやもや病の歴史は？

- ・1957年：東京大学の竹内、清水らにより、内頸動脈に閉塞が認められる疾患として、初めて報告されました。
- ・1968年：慶應大学の工藤らが内頸動脈の詰まりを証明し「ウィリス動脈輪閉塞症」を提唱しました。
- ・1969年：東北大学の鈴木・高久により、「moyamoya disease」と命名されました。
- ・1978年：外科的治療法が京都大学の唐沢らによって開発されました。

もやもや病は、発見から治療まで日本人によって、なされてきた病気です。

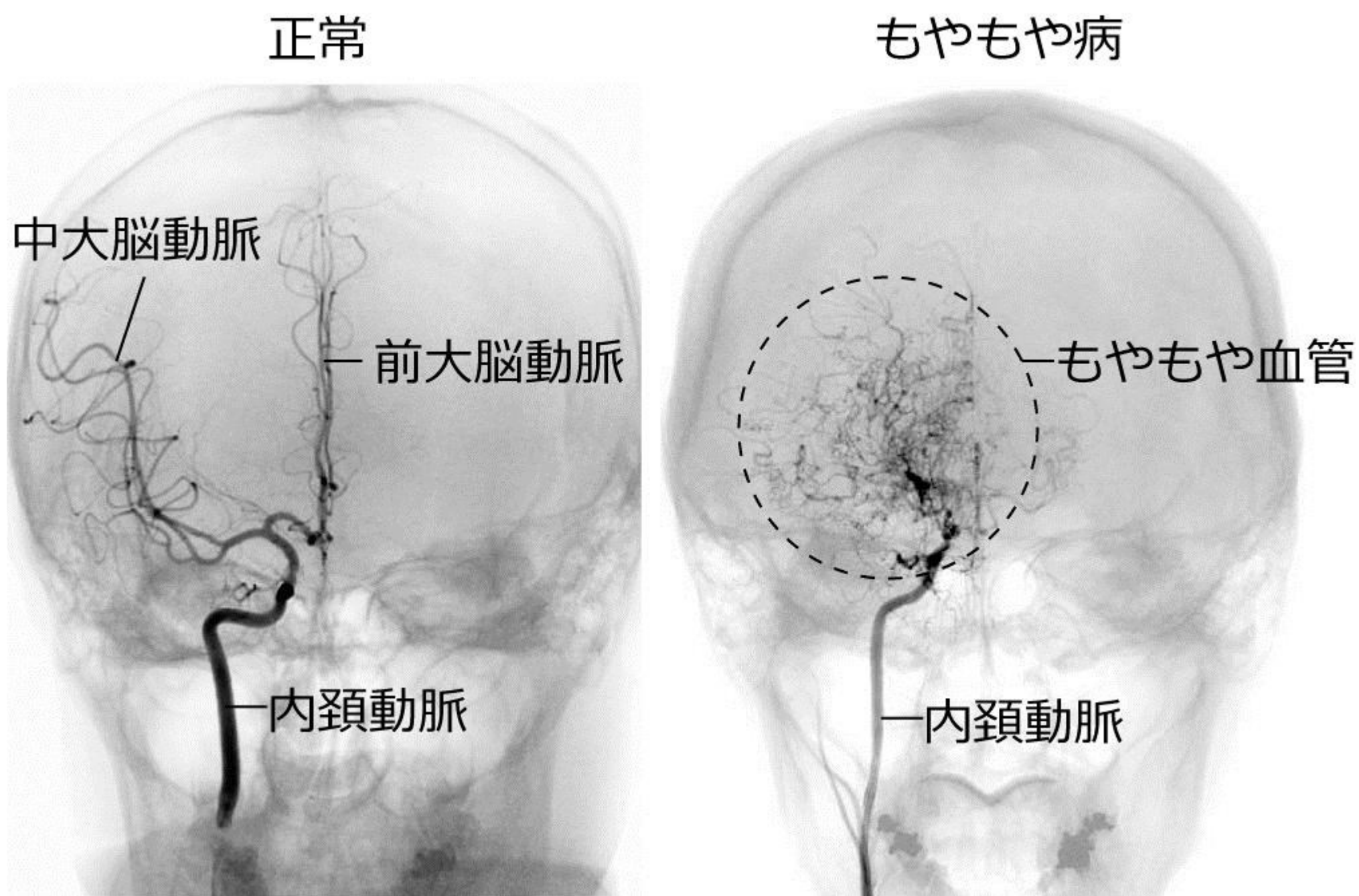


図2： 脳血管撮影像の一例

③ もやもや病の症状と現在の治療法は？

もやもや病の発症には2つのタイプがあります（図3）。

虚血型もやもや病

- ・脳の血流が不足して、発症するタイプです。手足がしびれる・力が入らなくなる、言葉が出にくくなる・理解しにくくなる、などの症状が、普通の場合、数分から数十分続いて治まります（一過性脳虚血発作）。
- ・病気が進行すると、急に脳梗塞を起こすこともあります。一度、脳梗塞になってしまうと、回復は一般的に簡単ではなく、後遺症が残ることもあります。
- ・治療には、抗血小板剤（血液をさらさらにする薬）を用いた内科的な治療と、頭皮の血管などをつかって、新たな血液の通り道（バイパス）を作る外科的な治療があります（図4）。

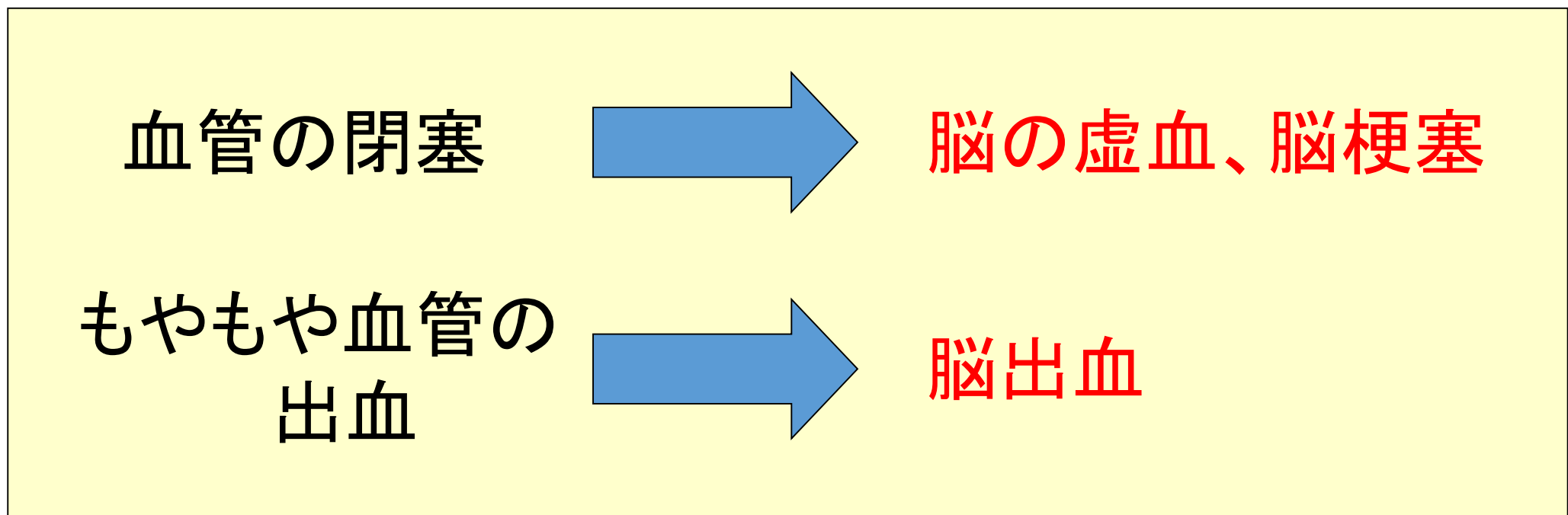


図3： もやもや病症状の概念図

出血型もやもや病

- ・もやもや血管が破れ、出血することで発症するタイプです。激しい頭痛とともに、意識障害や手足の麻痺、言語障害などが起こることがあります。出血が多い場合、生命に関わることもあります。
- ・出血型もやもや病には一度治っても、再出血の問題がありますが、バイパス手術には出血型もやもや病の再出血を予防する効果もあることが分かっています。

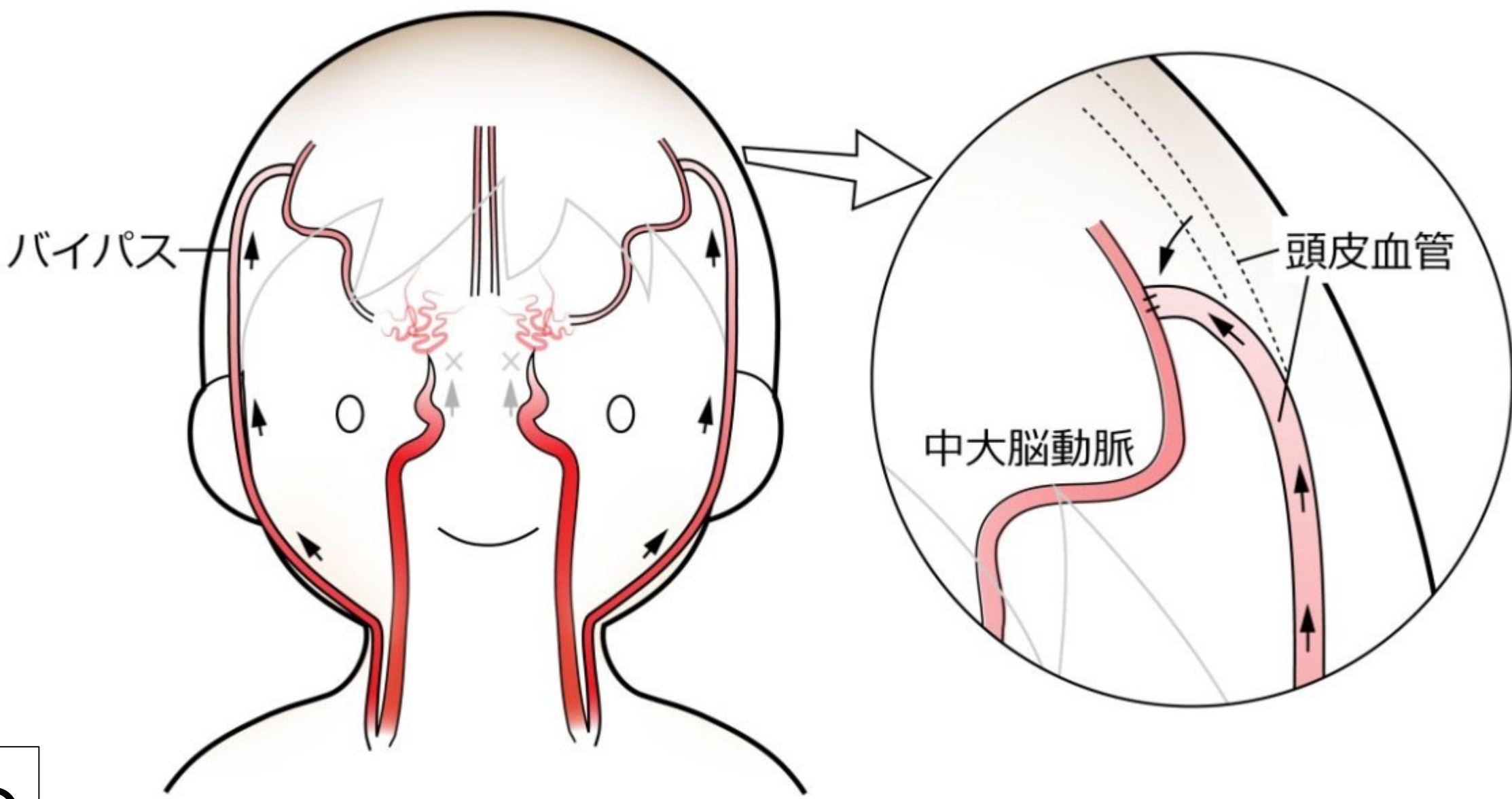


図4： バイパス手術の例。

頭皮の血管を脳の血管（中大脳動脈）につなぐ手術（直接バイパス術）

本発表においては、共同研究者である京都大学・大学院医学研究科・脳神経外科の峰晴陽平先生、ならびに、舟木健史先生に多大なご協力をいただきました。もやもや病の説明や図1，2，4につきましては、京都大学医学部附属病院・脳神経外科のホームページの資料を使わせていただいております。また、これらの図の著作権は舟木先生にあります。ご協力に心よりお礼申し上げます。

京都大学医学部附属病院・脳神経外科のホームページも是非ご覧下さい。

<http://neurosurg.kuhp.kyoto-u.ac.jp/patient/disease/dis02/>

④ RNF213 遺伝子の発見（京都大学グループの研究）

- ・本疾患には、10-12%に家族歴が認められ、遺伝素因の関与が疑われてきました。
- ・2008年：京都大学の小泉らが、15家系を用いて、17番染色体の長腕の終末部に もやもや病に関与する遺伝子が存在することを見出しました。
- ・2011年：同グループが **もやもや病感受性遺伝子** として、RNF213を発見しました。
- ・さらに、そのp.R4810K多型が東アジアの患者に高頻度に認められることが判明しました（**日韓：約90%**、中国：約20%、世界的には多様な変異の報告があります）。

⑤ RNF213はもやもや病だけに関与している？

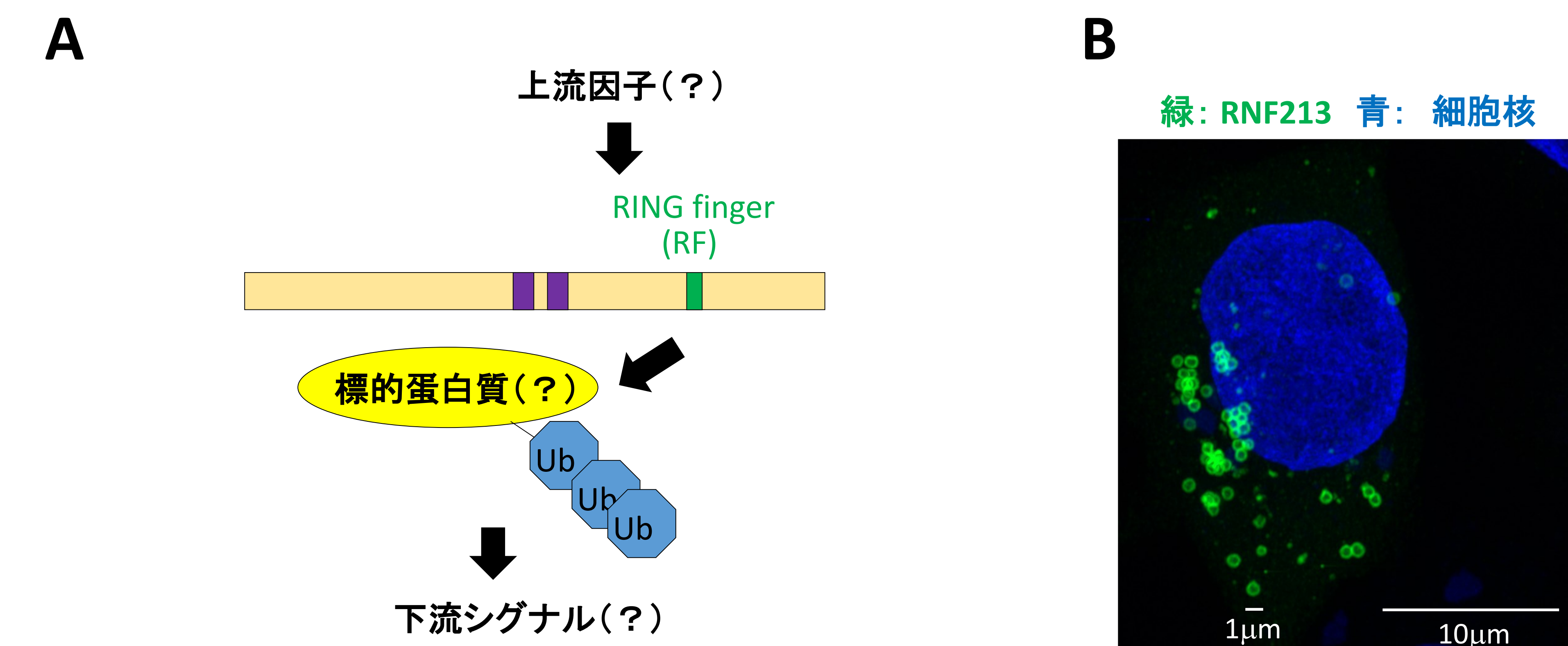
もやもや病は希少な難治性疾患ですが、近年の研究で、血管が詰まってしまう**他の疾患にも**、RNF213の遺伝子多型が深く関与することがわかってきました（図6）。

⑥ RNF213 遺伝子多型を持つと必ず、もやもや病を発症する？

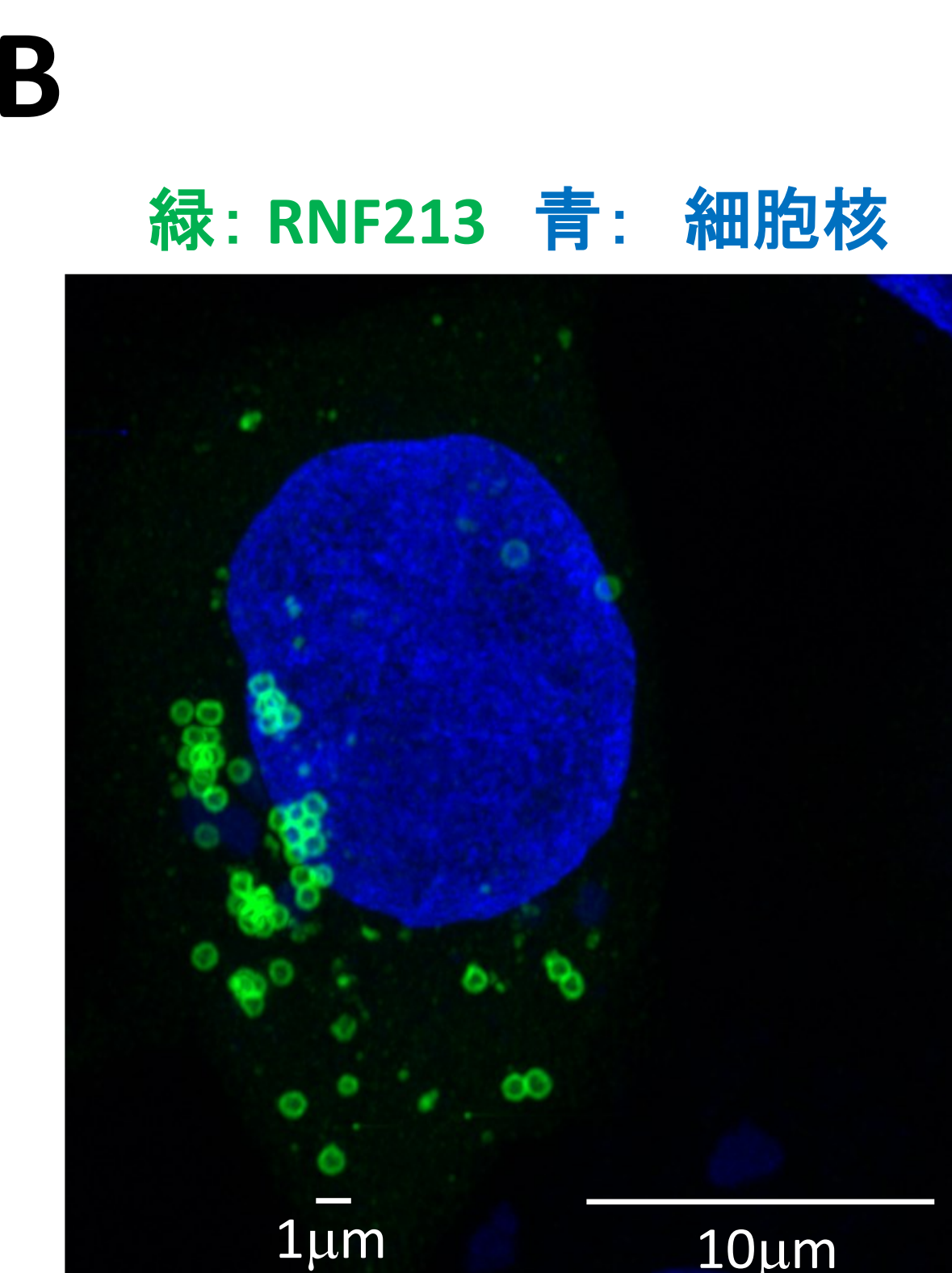
- ・p.R4810K多型は我が国の人口の2-3%が持っていて、もやもや病を発症する確率は極めて低いことがわかっています（低浸透率、1/150程度）。
- ・もやもや病は**必ずしも**遺伝する病気ではなく、p.R4810K多型を持っても必ず発症するわけではありません。
- ・こと、我が国では、p.R4810K多型に、何らかの環境要因などが加わって、発症すると考えられています。

⑦ 私達はどういう研究をしている？

- ・RNF213遺伝子は、5207アミノ酸から成る巨大な蛋白質をコードしています（図7）。
- ・RNF213は、脂質に対する細胞応答やある種の細胞内シグナルに関わると報告されていますが、もやもや病とRNF213遺伝子多型の関連を説明するメカニズムは未解明です。
- ・そこで、私達はRNF213の正常機能と、それに患者変異が及ぼす影響を調べることで、もやもや病などの血管閉塞性疾患がどう発症するかを解明していこうとしています（図8）。
- ・その成果を、様々な血管閉塞性疾患を予防・治療する技術・医薬品の開発につなげたいと考えています。



RNF213が制御する細胞内シグナル経路やそのメカニズムを調べています。その1つとして、RNF213がユビキチン化する標的蛋白質を同定し、そのユビキチン化の役割を明らかにしていこうとしています。また、RNF213自身がどういう制御を受けるかも調べています。Ub: ユビキチン(Ubiquitin)。



RNF213の細胞内での存在部位をイメージングし、機能との関連を調べています（図は培養細胞にRNF213を過剰に発現させた例）。

図8： 私達の研究内容の例

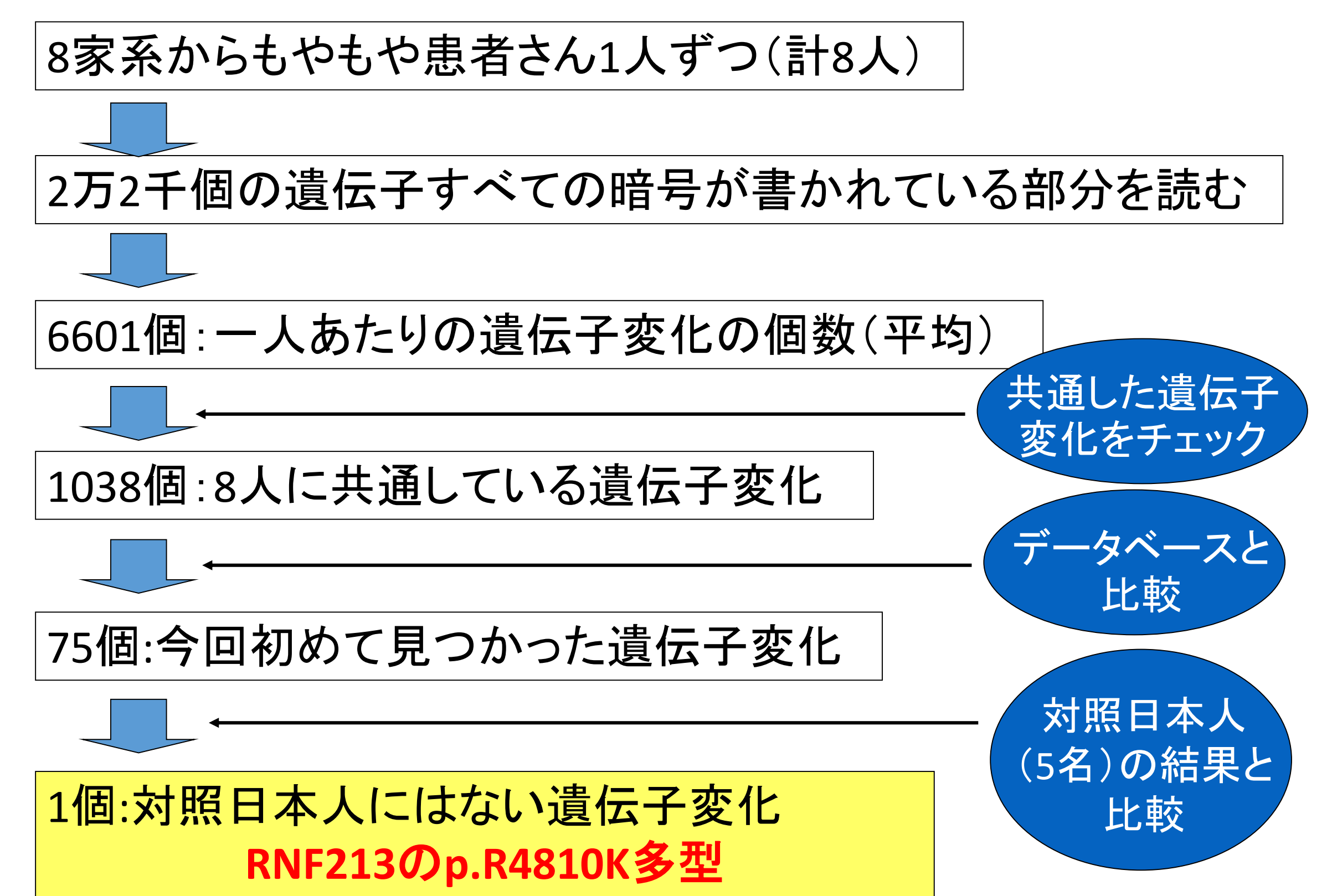


図5： RNF213遺伝子の同定の過程

PLoS ONE 6(7): e22542 (2011)

もやもや病	患者数 16086人 (2013年度)	人口10万対6-10
肺高血圧症	患者数 2587人 (2013年度)	
脳梗塞	患者数 113万人 (1999年度)	大まかに、人口10万対100～200程度
	死者数 64523人 (2015年)	40歳以上では10万対600程度

図6： p.R4810K多型が関与する血管閉塞性疾患
人口動態統計(確定数)の概況(厚生労働省)
特定疾患医療受給者証所持者数(難病情報センター)

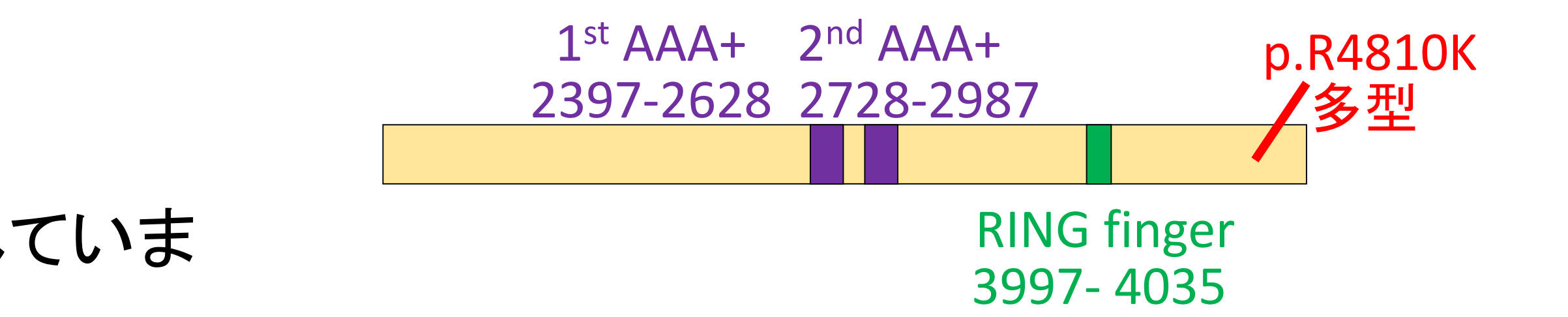
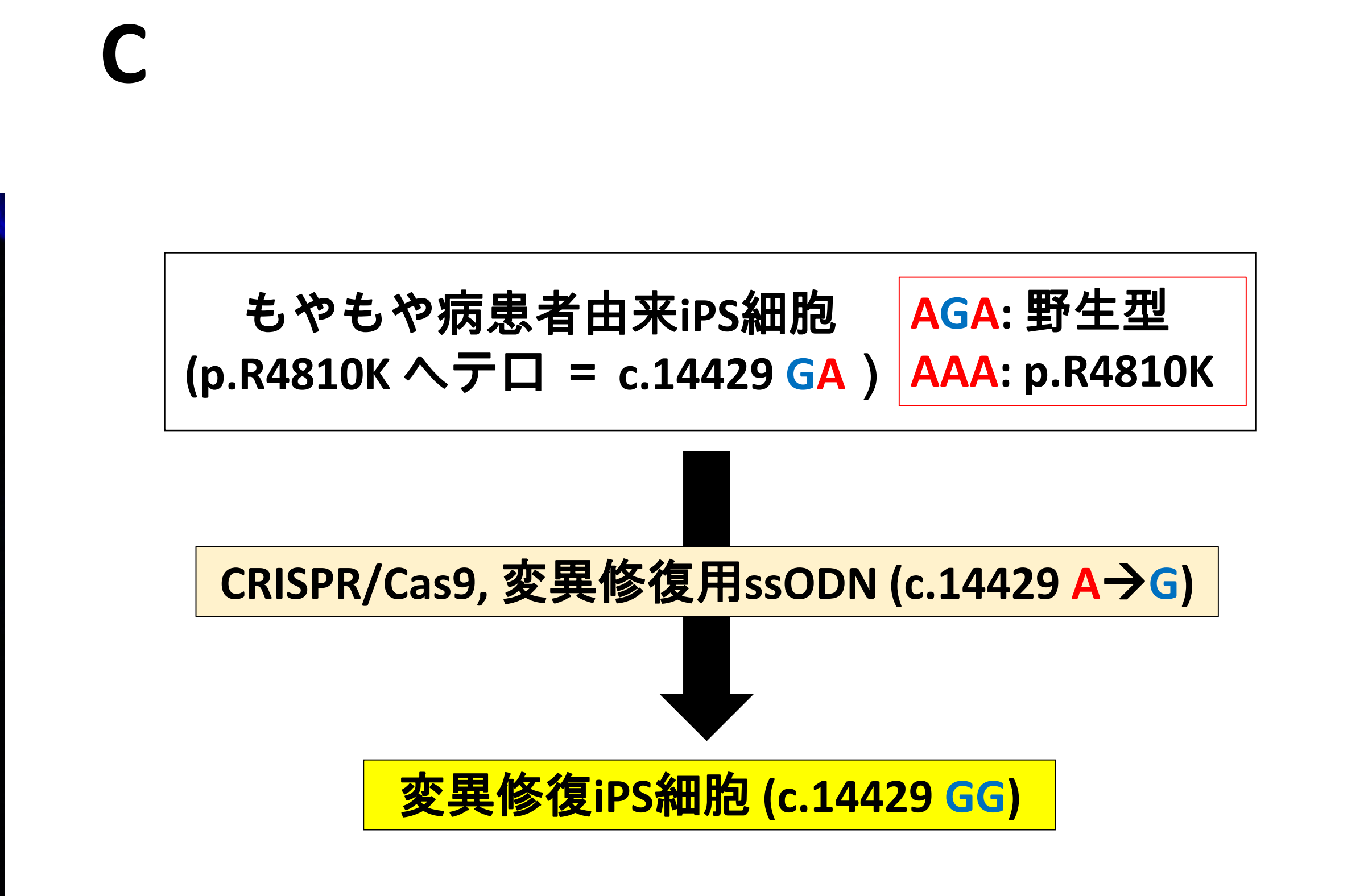


図7： RNF213蛋白質の構造

RNF213蛋白質には、多量体化に関わるとされるAAA+ドメインと、ユビキチン化(蛋白質の翻訳後修飾の1つ)活性を持つRING Fingerモチーフがあります。また、世界的な解析から、もやもや病患者さんから、多くのRNF213遺伝子変異が報告されています。



もやもや病患者さんに由来するiPS細胞(人工多能性幹細胞)と、最新の遺伝子修復手法によりRNF213遺伝子を野生型に戻したiPS細胞を使っています。これらの細胞から、血管内皮細胞や平滑筋細胞を誘導して、患者変異が細胞の機能に与える影響を調べています。

私達の研究は、医学研究科・分子バイオサイエンス研究室(Shohab Youssefian教授)にて、文部科学省・科学研究費補助金「新学術領域研究」や、日本学術振興会・特別研究員奨励金、京都大学リサーチ・ディベロップメントプログラム【いしずえ】などの支援を受けて、行われています。