頭蓋内血管狭窄病変の遺伝的要因

宮脇 哲, 齊藤 延人

東京大学医学部脳神経外科

Genetic Factor for Intracranial Artery Stenosis

Satoru Miyawaki M.D., Ph.D., and Nobuhito Saito, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, the University of Tokyo

Intracranial artery stenosis (ICAS), one of the major causes of ischemic stroke, has been suggested to have a genetic factor due to its high prevalence among Asians. We have identified a missense variant c.14429G>A (p.Arg4810Lys, rs112735431) of *Ringer finger protein 213* (*RNF213*), which had originally been identified as a susceptibility genetic variant for moyamoya disease, to be significantly associated with ICAS. Furthermore, we conducted a comprehensive search for variants of *RNF213* other than p.Arg4810Lys in ICAS. p.Arg4810Lys was the only variant that had a significant association with ICAS. Moreover, various rare variants of *RNF213* were found in the ICAS cohort. Therefore, functional analysis of *RNF213* is indispensable to clarify whether these rare variants are truly associated with the onset of ICAS. *RNF213* p.Arg4810Lys has been shown to be associated not only with ICAS/moyamoya disease but also with coronary stenosis/renal artery stenosis and pulmonary hypertension. *RNF213* p.Arg4810Lys has been attracting attention as a variant causing systemic vascular disease. Functional analysis of *RNF213* is progressing, and known molecular cascades related to *RNF213* expression regulation and cellular activity are gradually being clarified, but the mechanism involved in disease development has not yet been clarified and further analysis is expected.

(Received August 11, 2020; accepted August 19, 2020)

Key words : intracranial artery stenosis, genetic factor, RNF213

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 29 : 680-689, 2020

はじめに

頭蓋内血管狭窄 (intracranial artery stenosis : ICAS) は虚血性脳卒中中の主要な原因の1つである。ICASは高血圧, 糖尿病, 脂質異常症といった生活習慣病を背景として頭蓋内血管に動脈硬化性の変化をきたし, 血管狭窄内腔が狭小化すると考えられ, その発症にはさまざまな後天的要因が関与する多因子疾患と考えられる¹²⁾。一方でICASは有病率に集団差があり東アジア系集団やヒスパニック系集団やアフリカ系集団に多いことが知られてお

り, ICASの発症には何らかの遺伝的要因の関与が示唆されてきた⁴⁾¹⁵⁾²⁰⁾⁶⁴⁾⁷²⁾。

多因子疾患に関わる遺伝的要因の探索として, 全ゲノム領域関連解析研究 (genome wide association study : GWAS) というものが多くの疾患で行われてきている。GWASとは全ゲノム領域に分布する遺伝的変異の頻度の偏りを網羅的に検討する遺伝統計解析手法である⁵⁵⁾。脳卒中においても遺伝的要因の探索としてGWASが行われてきており, 脳卒中に関連するいくつかの一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) が報告されてい

連絡先: 宮脇 哲, 〒113-8655 文京区本郷7-3-1 東京大学医学部脳神経外科

Address reprint requests to: Satoru Miyawaki, M.D., Department of Neurosurgery, the University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

る⁴⁰⁾⁴⁷⁾⁶⁸⁾。脳卒中の中でも虚血性脳卒中はさまざまな subtype に分かれることが知られており、当然、遺伝的背景も異なると考えられる。これまで行われている虚血性脳卒中に関する GWAS は、古典的な TOAST 分類²⁾に準拠し、cardioembolic stroke, small-vessel stroke, large-artery stroke (LAS) の3分類に分けて sub 解析が行われている。しかしながら、こうした GWAS を通じて ICAS に関する遺伝的要因の探索が十分行われているとはいえない。TOAST 分類に基づく LAS には通常 ICAS による脳梗塞のみならず、頭蓋外の動脈狭窄(extracranial artery stenosis: ECAS)による脳梗塞も含まれている²⁾。すなわち、ICAS に限定した GWAS はこれまで行われていない。

ICAS の遺伝的要因の探索として、単一の遺伝子レベルの SNP の解析がメインとして行われてきている⁴⁴⁾。ICAS に関わる遺伝的要因の候補として、*adiponectin*, *C1Q and collagen domain containing* (*ADIPOQ*) という遺伝子の SNP である rs2241767 や *apolipoprotein E* (*APOE*) の ε4 アレル、*Phosphodiesterase 4 D* (*PDE4D*) の SNP である rs966221 などが報告されてきた¹⁾¹³⁾²⁵⁾。

われわれはもやもや病の疾患感受性遺伝子として同定された *ring finger protein 213* (*RNF213*) という遺伝子の ICAS と関連することを報告しさまざまな解析を行ってきた。ICAS と *RNF213* に関する研究の現況と最新の知見を報告する

Ring finger protein 213 (*RNF213*)

われわれは ICAS の遺伝的要因の候補として *RNF213* という遺伝子に着目して解析を行ってきた。

RNF213 はもともともやもや病の疾患感受性遺伝子として同定された遺伝子である。もやもや病とは、両側の内頸動脈終末部が慢性進行性に狭窄する頭蓋内動脈の狭窄性を主たる病態として、側副路として脳底部に異常血管網(もやもや血管)が形成・発達することを特徴とする脳血管疾患である⁴¹⁾⁵⁸⁾⁶⁶⁾。もやもや病は、家系内に多く発症を認めることや日本をはじめとした東アジア系の集団に多く発症を認めるという発症の集団差があることなどから、遺伝的要因の存在が長らく疑われてきた。2011 年にもやもや病の感受性遺伝子の同定に関する報告が複数のグループから相次いでなされた²⁶⁾⁴⁵⁾。2つの別のグループがそれぞれ異なる手法を用いて、17q25.3 に存在する *RNF213* を感受性遺伝子として同定した。*RNF213* がコードするタンパク質は really interesting new gene (RING) finger ドメイン(遺伝子の C 末側)と AAA ATPase ドメイン(遺伝子の中央部)を有して、E3 ユビ

キチンリガーゼと ATP 分解機能を有する新しいタイプのタンパク質である。*RNF213* の variant の中でも、ただ1つの variant が日本をはじめとした東アジア系集団のもやもや病に強い関連があることが明らかとなった。その variant は、c.14429G>A (p.Arg4810Lys, rs112735431) (本稿における *RNF213* の reference sequence は現在の主流の参照配列である National Center for Biotechnology Information Reference Sequence NM_001256071 NP_00124300 とする) である。この variant により *RNF213* の 4,810 番目のアミノ酸であるアルギニンがリシンに変わる missense variant である。日本人のもやもや病発症者の約 80% がこの variant を有していることが報告された。また日本人の 2% 程度がこの variant を有することが重要な点といえる⁴⁶⁾。

その後ももやもや病における *RNF213* p.Arg4810Lys の解析に関して、さまざまな集団において行われてきた。日本以外に同じ東アジア系集団である韓国、中国においてももやもや病との有意な関連が認められている⁴³⁾⁷⁰⁾。一方で、ヨーロッパ系集団など東アジア系集団以外の集団においては、一般人においても *RNF213* p.Arg4810Lys はほとんど認められず、もやもや病との関連も認められていない¹¹⁾¹⁶⁾⁶⁰⁾。日本²⁶⁾⁴⁵⁾⁴⁸⁾⁻⁵⁰⁾⁵³⁾⁵⁹⁾⁶⁰⁾、韓国⁵⁾⁷⁾²⁴⁾²⁹⁾⁴⁵⁾⁵⁶⁾⁶⁰⁾、中国²³⁾⁴²⁾⁴⁵⁾⁶⁰⁾⁶⁹⁾⁷¹⁾⁷³⁾⁷⁵⁾における *RNF213* p.Arg4810Lys のもやもや病の過去の報告をまとめたものを Table 1 に示す。*RNF213* p.Arg4810Lys のもやもや病患者と control における頻度は、日本と韓国においてはほぼ同等であるが、中国においてはやや頻度が下がることが興味深い。同じ東アジア系集団であっても、日本、韓国と中国とではもやもや病の遺伝的背景が異なる可能性が示唆される。

RNF213 と ICAS

われわれは、*RNF213* p.Arg4810Lys がもやもや病のみならず、もやもや病と診断されない ICAS に関連する遺伝的要因であるという仮説を立てて解析を行った。

もやもや病には厳格な診断基準が存在する⁷⁶⁾。簡潔にまとめると以下の2点を満たすことが条件である。

①内頸動脈の終末部の進行性の狭窄病変と側副血行路としての脳基底核におけるもやもや血管の発達を認めること。

②動脈狭窄をきたす基礎疾患(染色体異常、遺伝性疾患、炎症性疾患、外傷、腫瘍、動脈硬化など)が存在しないこと。

もやもや病診断基準の根本をなすのは画像所見および除外診断であり、実際の臨床の現場においては、もやも

Table 1 Summary of the previous association studies of *RNF213* p.Arg4810Lys and moyamoya disease

	Rate of the carrier of <i>RNF213</i> p.Arg4810Lys		Odds ratio (95% CI)	p value
	Case	Control		
Japanese 8 reports ^{(11)(18)(19)(25)–(29)}	545/661 (82.4%)	40/1,459 (2.7%)	184.0 (119.6–283.2)	<0.0001 *
Korean 7 reports ^{(19)(25)(30)–(33)(35)}	657/922 (71.2%)	54/2,278 (2.3%)	109.7 (76.3–157.9)	<0.0001 *
Chinese 7 reports ^{(19)(25)(34)(36)–(40)}	461/2,081 (22.1%)	25/4,562 (0.5%)	51.6 (34.3–77.5)	<0.0001 *

*Statistically significant by Fisher exact test

Table 2 Summary of the previous association studies of *RNF213* p.Arg4810Lys and ICAS

	Rate of the carrier of <i>RNF213</i> p.Arg4810Lys		Odds ratio (95% CI)	p value
	Case	Control		
Japanese 3 reports ^{(27)–(29)}	39/229 (17.0%)	4/235 (1.7%)	11.8 (4.16–33.7)	<0.0001 *
Korean 6 reports ^{(30)(32)(33)(42)–(44)}	176/970 (18.1%)	75/2,938 (2.5%)	8.46 (6.38–11.2)	<0.0001 *
Chinese 4 reports ^{(45)–(48)}	27/1,570 (1.7%)	4/1,500 (0.2%)	6.54 (2.28–18.74)	<0.0001 *

*Statistically significant by Fisher exact test

や病と明確に診断することが困難な場合がある。特に高齢者においては、頭蓋内動脈狭窄にある程度動脈硬化性の変化を生じるため、高齢になって偶発的に発見された頭蓋内動脈の狭窄・閉塞病変はもやもや病なのか、動脈硬化性に生じているのかの鑑別がしばしば困難な場合がある。われわれはさまざまな脳血管疾患における *RNF213* p.Arg4810Lys の解析を通じて、もやもや病の診断基準に該当しない、通常動脈硬化性と診断されるような ICAS において約 23% が *RNF213* p.Arg4810Lys を有し、ICAS と *RNF213* p.Arg4810Lys と有意に関連があることを明らかにした⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵⁹⁾。

その後、韓国^{(5)(7)(31)–(33)(56)}や中国⁽⁶³⁾⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁷⁾においても同様の解析が行われ、ICAS と *RNF213* p.Arg4810Lys との有意な関連が示されている⁽⁴³⁾。これらの結果をまとめたものを **Table 2** に示す。もやもや病と同様に、*RNF213* p.Arg4810Lys のも ICAS 患者と control における頻度は、日本と韓国においてはほぼ同等であるが、中国においてはやや頻度が下がることが興味深い。

RNF213 p.Arg4810Lys は日本、韓国においては約 2%、中国では約 1% に存在する一方で、ヨーロッパ系集団など他集団においてはほとんど認められないことが明らかとなっており⁽⁹⁾、この *RNF213* p.Arg4810Lys variant の頻

度の差がもやもや病のみならず ICAS が東アジア系集団において発症頻度が高いことを説明する遺伝的要因の 1 つと考えられる。

ICAS と関連する p.Arg4810Lys 以外の *RNF213* の variant の探索

RNF213 は 17 番染色体長腕に存在し 5,207 のアミノ酸からなる非常に大きなタンパク質を code する遺伝子である。日本人もやもや病のうち約 20% の *RNF213* p.Arg4810Lys を有しない症例やヨーロッパ系集団のもやもや病症例において、*RNF213* 上に p.Arg4810Lys 以外にももやもや病と関連する variant が存在しないかの検索がなされてきている⁽²⁷⁾⁽³⁷⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁶²⁾⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁶⁾。われわれは ICAS において *RNF213* 全体の解析を行って ICAS に関連する p.Arg4810Lys 以外の変異の探索を行った。

168 の ICAS と 1,194 の control において次世代シーケンサーを用いて *RNF213* 全体の解析を行った。このコホートにおいて 138 の nonsynonymous variant を認めた。Case と control において、variant の頻度の差を統計学的に検討する case control association study (関連解析) では、p.Arg4810Lys のみが ICAS と有意な関連があった。

Fig. 1 *RNF213* nonsynonymous rare variants found in patients with intracranial artery stenosis without p.Arg4810Lys and those with moyamoya disease (MMD) patients in previously reported studies. Variants found in the present study are marked in red, and previously reported *RNF213* variants in patients with MMD in the Asian population and non-Asian populations are marked in black and blue, respectively. p.Cys118Arg and p.Leu2356Phe corresponded with two of the variants in patients with MMD. Variants p.Ser193Gly, p.Val1817Leu, and p.Asp3329Tyr were found neither in control subjects nor in the Single Nucleotide Polymorphism Database. (From reference 22)

RNF213 全体の解析からも p.Arg4810Lys の重要性が再確認される結果となった²²⁾。

また一般 population においてきわめて頻度の低い rare variant についても検討をした。もやもや病の認められる rare variant は過去に多数報告されている。それらを review して、今回のわれわれの ICAS でみつかった rare variant と比較した (Fig. 1)。p.Cys118Arg と p.Leu2356Phe は過去のもやもや病で報告のある rare variant で、ICAS との関連が示唆された。また p.Ser193Gly, p.Val1817Leu, p.Asp3329Tyr の3つは control にも認められず、さらに Single Nucleotide Polymorphism Database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) にも報告がなく、今回新規に同定された variant として今後注視すべき variant である²²⁾。

こうした rare variant に関しては Polymorphism Phenotyping v2 (Polyphen2) や Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) scoring などの in silico での pathogenicity の prediction はなされているもの、実際のもやもや病や ICAS 発症に関わっているかどうかに関しては機能解析が必須である。しかしながら、もやもや病の *RNF213* の遺伝子改変によるモデル生物が確立しておらず、今後の課題である。ヨーロッパ系集団のもやもや病の rare variant は一般 population と比して ring domain の存在する *RNF213* 遺伝子の C 末側付近に有意に多く存在することが報告され、ring domain を含めた C 末側の機能異常がもやもや病の発症に関わっていることが示唆されており、さらなる解析が期待される¹⁷⁾。今回われわれが ICAS において同定した rare variant は必ずしも C 末側に

Table 3 Association study of *RNF213* missense variants in patients with ICAS

Variant	rs ID	Rate of the carrier of the variant		Odds ratio (95% CI)	p value
		Case	Control		
p.Arg4810Lys	rs112735431	41/168 (23.2%)	13/1,194 (1.5%)	29.3 (15.3-56.2)	1.5×10^{-28} *
p.Gln3082Arg	—	2/168 (1.1%)	0/1,194 (0%)	—	1.51×10^{-2}
p.Val1195Met	rs10782008	77/168 (45.8%)	665/1,194 (55.6%)	0.67 (0.49-0.93)	2.03×10^{-2}
p.Pro61Leu	rs9913317	19/168 (11.3%)	74/1,194 (6.1%)	1.93 (1.13-3.29)	2.09×10^{-2}
p.Ala1041Thr	rs61359568	5/168 (2.9%)	81/1,194 (6.7%)	0.42 (0.17-1.06)	2.59×10^{-2}

*Statistically significant by Fisher exact test after the Bonferroni correction for multiple testing (From reference 22)

集中しているわけではなく、*RNF213* 上の変異の位置の違いが表現型の違いに影響を与えている可能性が示唆される。

RNF213 p.Arg4810Lys を有する ICAS の特徴

RNF213 p.Arg4810Lys を有する ICAS の特徴として、狭窄部位において血管の外径が小さくなっている negative remodeling を起こしていること¹²⁾²¹⁾、また狭窄の部位は椎骨動脈や脳底動脈といった後方循環系の血管に比して内頸動脈や中大脳動脈といった前方循環の動脈狭窄において多いことが報告されている²⁷⁾³³⁾⁵⁹⁾。またもやもや病と同様に女性の頻度が高いことも報告されている²⁷⁾。

内頸動脈などの前方循環の動脈の血管平滑筋は発生学的に neural crest 由来であることに對し、椎骨脳底動脈といった後方循環の動脈の血管平滑筋は中胚葉由来であることが知られている³⁸⁾³⁹⁾。こうした発生学的な背景の違いが、*RNF213* 変異によって血管狭窄を起こしやすい部位との関わりをもっている可能性がある。

また韓国のグループから *RNF213* p.Arg4810Lys を有するもやもや病・ICAS は長期の follow up で脳梗塞の再発のリスク因子であると報告されている³⁰⁾。さらなる大規模な解析が期待される。

全身の血管疾患と *RNF213* p.Arg4810Lys

最近この *RNF213* p.Arg4810Lys は、日本人において一般の脳卒中のリスクとなっていることも報告され⁵⁴⁾、日本人にとって重要な脳血管疾患関連の遺伝的要因の 1 つと考えられている。

また *RNF213* p.Arg4810Lys は頭蓋内の動脈狭窄のみならず全身の血管との関連が明らかとなってきた。腎動脈狭窄や冠動脈狭窄、肺動脈狭窄とも関連があること

が報告されている⁶⁾¹¹⁾¹⁸⁾⁵¹⁾。また *RNF213* p.Arg4810Lys は肺高血圧症とも関連することが報告されている¹⁴⁾³⁶⁾⁶⁵⁾。さらに注目すべきは、*RNF213* p.Arg4810Lys を有する肺高血圧症は予後が不良であることが報告され¹⁹⁾、こうした症例に対しては早期の肺移植を考慮すべきと考えられ、肺高血圧症の治療における precision medicine の可能性が示唆されている。このように *RNF213* p.Arg4810Lys は全身の血管疾患をきたす variant として注目され始めている。

RNF213 の機能解析

先に述べたように *RNF213* は 17 番染色体長腕に存在し 5,207 のアミノ酸からなるタンパク質を code する遺伝子である²⁶⁾⁴⁵⁾。*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、E3 ユビキチンリガーゼと ATP 分解機能を有する新しいタイプのタンパク質である²⁶⁾⁴⁵⁾。*RNF213* p.R4810K variant は in vitro の血管内皮細胞レベルでは、血管新生能が低下しており何かしらの機能障害をきたすことが報告されているが³⁷⁾、in vivo でのノックアウト、ノックインマウスにおいては脳血管には異常をきたすことなく、*RNF213* の異常単独では血管病変を生じることない²⁸⁾⁶¹⁾。その一方で変異を強制発現したマウスに対して低酸素負荷をかけると血管新生が抑制されるという報告もあり⁵²⁾、血管病変発症には別の因子が必要であることが示唆されている。*RNF213* の発現調節や細胞活性に関連する既知の分子カスケード (INFβ や WNT signal) も徐々に明らかとなってきた³⁴⁾⁵⁷⁾。また細胞内の脂質代謝に関わることも明らかになってきている⁶²⁾。最近、マウスにおいてクライオ電子顕微鏡を用いて *RNF213* のタンパク質の構造が明らかになった³⁾。C 末端側に存在するもやもや病関連の variant が dominant negative に働き *RNF213* の E3 ユビキチンリガーゼとしては機能を

全般的に低下させることが報告され、*RNF213* の E3 ユビキチンリガーゼとしての機能低下がもやもや病・ICAS の発症に関与していることが示唆されている⁸⁾。しかしながら *RNF213* およびその変異がヒトの頭蓋内の動脈狭窄を生じる正確なメカニズムは明らかとなっておらず、さらなる解析が求められる。

今後の展望と課題

RNF213 は ICAS やもやもや病のみならず全身の血管疾患と関連する遺伝子として注目され始めている。*RNF213* p.Arg4810Lys は日本人の 2% が有することから、日本人にとって重要な遺伝子 variant である。一方で *RNF213* p.Arg4810Lys を有するすべての人が疾患を発症するわけではなく、疾患の発症にはさらに別の要因が必要と考えられ、そうした要因の同定が今後の課題である。*RNF213* のさらなる機能解析の発展も不可欠である。

著者全員は日本脳神経外科学会への COI 自己申告の登録を完了しています。本論文に関して開示すべき COI はありません。

文 献

- Abboud S, Viiri LE, Lutjohann D, Goebeler S, Luoto T, Friedrichs S, Desfontaines P, Gazagnes MD, Laloux P, Peeters A, Seeldrayers P, Lehtimäki T, Karhunen P, Pandolfo M, Laaksonen R : Associations of apolipoprotein E gene with ischemic stroke and intracranial atherosclerosis. *Eur J Hum Genet* **16** : 955-960, 2008.
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd : Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* **24** : 35-41, 1993.
- Ahel J, Lehner A, Vogel A, Schleiffer A, Meinhart A, Haselbach D, Clausen T : Moyamoya disease factor RNF213 is a giant E3 ligase with a dynein-like core and a distinct ubiquitin-transfer mechanism. *Elife* **9** : e56185, 2020.
- Banerjee C, Chimowitz MI : Stroke caused by atherosclerosis of the major intracranial arteries. *Circ Res* **120** : 502-513, 2017.
- Bang OY, Chung JW, Cha J, Lee MJ, Yeon JY, Ki CS, Jeon P, Kim JS, Hong SC : A polymorphism in RNF213 is a susceptibility gene for intracranial atherosclerosis. *PLoS One* **11** : e0156607, 2016.
- Bang OY, Chung JW, Kim DH, Won HH, Yeon JY, Ki CS, Shin HJ, Kim JS, Hong SC, Kim DK, Koizumi A : Moyamoya disease and spectrums of RNF213 vasculopathy. *Transl Stroke Res* **11** : 580-589, 2020.
- Bang OY, Ryoo S, Kim SJ, Yoon CH, Cha J, Yeon JY, Kim KH, Kim GM, Chung CS, Lee KH, Shin HJ, Ki CS, Jeon P, Kim JS, Hong SC : Adult moyamoya disease : A burden of intracranial stenosis in East Asians? *PLoS One* **10** : e0130663, 2015.
- Bhardwaj A, Banh RS, Zhang W, Sidhu SS, Neel BG : Moyamoya disease-associated RNF213 alleles encode dominant negative alleles that globally impair ubiquitylation. *bioRxiv* 2020.
- Cao Y, Kobayashi H, Morimoto T, Kabata R, Harada KH, Koizumi A : Frequency of RNF213 p.R4810K, a susceptibility variant for moyamoya disease, and health characteristics of carriers in the Japanese population. *Environ Health Prev Med* **21** : 387-390, 2016.
- Cecchi AC, Guo D, Ren Z, Flynn K, Santos-Cortez RL, Leal SM, Wang GT, Regalado ES, Steinberg GK, Shendure J, Bamshad MJ, Grotta JC, Nickerson DA, Pannu H, Milewicz DM : RNF213 rare variants in an ethnically diverse population with Moyamoya disease. *Stroke* **45** : 3200-3207, 2014.
- Chang SA, Song JS, Park TK, Yang JH, Kwon WC, Kim SR, Kim SM, Cha J, Jang SY, Cho YS, Kim TJ, Bang OY, Song JY, Ki CS, Kim DK : Nonsyndromic peripheral pulmonary artery stenosis is associated with homozygosity of RNF213 p.Arg4810Lys regardless of co-occurrence of moyamoya disease. *Chest* **153** : 404-413, 2018.
- Choi EH, Lee H, Chung JW, Seo WK, Kim GM, Ki CS, Kim YC, Bang OY : Ring finger protein 213 variant and plaque characteristics, vascular remodeling, and hemodynamics in patients with intracranial atherosclerotic stroke : A high-resolution magnetic resonance imaging and hemodynamic study. *J Am Heart Assoc* **8** : e011996, 2019.
- Cui M, Zhou S, Li R, Yin Z, Yu M, Zhou H : Association of ADIPOQ single nucleotide polymorphisms with the risk of intracranial atherosclerosis. *Int J Neurosci* **127** : 427-432, 2017.
- Fukushima H, Takenouchi T, Kosaki K : Homozygosity for moyamoya disease risk allele leads to moyamoya disease with extracranial systemic and pulmonary vasculopathy. *Am J Med Genet A* **170** : 2453-2456, 2016.
- Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK : Large artery intracranial occlusive disease : a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke* **39** : 2396-2399, 2008.
- Grami N, Chong M, Lali R, Mohammadi-Shemirani P, Henshall DE, Rannikmäe K, Pare G : Global assessment of mendelian stroke genetic prevalence in 101 635 individuals from 7 ethnic groups. *Stroke* **51** : 1290-1293, 2020.
- Guey S, Kraemer M, Herve D, Ludwig T, Kossorotoff M, Bergametti F, Schwitalla JC, Choi S, Broseus L, Callebaut I, Genin E, Tournier-Lasserre E ; FLEX consortium : Rare RNF213 variants in the C-terminal region encompassing the RING-finger domain are associated with moyamoya angiopathy in Caucasians. *Eur J Hum Genet* **25** : 995-1003, 2017.
- Hara S, Shimizu K, Nariai T, Kishino M, Kudo T, Umemoto T, Inaji M, Maehara T : De novo renal artery stenosis developed in initially normal renal arteries during the long-term follow-up of patients with moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **29** : 104786, 2020.
- Hiraide T, Kataoka M, Suzuki H, Aimi Y, Chiba T, Isobe S, Katsumata Y, Goto S, Kanekura K, Yamada Y, Moriyama H, Kitakata H, Endo J, Yuasa S, Arai Y, Hirose N, Satoh T, Hakamata Y, Sano M, Gamou S, Kosaki K, Fukuda K : Poor outcomes in carriers of the RNF213 variant (p.Arg4810Lys) with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* **39** : 103-112, 2020.

- 20) Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI : Atherosclerotic intracranial arterial stenosis : risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* **12** : 1106–1114, 2013.
- 21) Hongo H, Miyawaki S, Imai H, Shinya Y, Ono H, Mori H, Nakatomi H, Kunitatsu A, Saito N : Smaller outer diameter of atherosclerotic middle cerebral artery associated with RNF213 c.14576G>A variant (rs112735431). *Surg Neurol Int* **8** : 104, 2017.
- 22) Hongo H, Miyawaki S, Imai H, Shimizu M, Yagi S, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Qu W, Teranishi Y, Okano A, Ono H, Nakatomi H, Shimizu T, Morishita S, Tsuji S, Saito N : Comprehensive investigation of RNF213 nonsynonymous variants associated with intracranial artery stenosis. *Sci Rep* **10** : 11942, 2020.
- 23) Huang Y, Cheng D, Zhang J, Zhao W : Association between the rs112735431 polymorphism of the RNF213 gene and moyamoya disease : A case-control study and meta-analysis. *J Clin Neurosci* **32** : 14–18, 2016.
- 24) Jang MA, Chung JW, Yeon JY, Kim JS, Hong SC, Bang OY, Ki CS : Frequency and significance of rare RNF213 variants in patients with adult moyamoya disease. *PLoS One* **12** : e0179689, 2017.
- 25) Kalita J, Somarajan BI, Kumar B, Kumar S, Mittal B, Misra UK : Phosphodiesterase 4 D gene polymorphism in relation to intracranial and extracranial atherosclerosis in ischemic stroke. *Dis Markers* **31** : 191–197, 2011.
- 26) Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S : A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* **56** : 34–40, 2011.
- 27) Kamimura T, Okazaki S, Morimoto T, Kobayashi H, Harada K, Tomita T, Higashiyama A, Yoshimoto T, Takahashi JC, Nakagawara J, Koga M, Toyoda K, Maruyama H, Koizumi A, Ihara M : Prevalence of RNF213 p.R4810K variant in early-onset stroke with intracranial arterial stenosis. *Stroke* **50** : 1561–1563, 2019.
- 28) Kanoke A, Fujimura M, Niizuma K, Ito A, Sakata H, Sato-Maeda M, Morita-Fujimura Y, Kure S, Tominaga T : 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 Res* **1624** : 497–505, 2015.
- 29) Kim EH, Yum MS, Ra YS, Park JB, Ahn JS, Kim GH, Goo HW, Ko TS, Yoo HW : Importance of RNF213 polymorphism on clinical features and long-term outcome in moyamoya disease. *J Neurosurg* **124** : 1221–1227, 2016.
- 30) Kim HJ, Choi EH, Chung JW, Kim JH, Kim YS, Seo WK, Kim GM, Bang OY : Luminal and wall changes in intracranial arterial lesions for predicting stroke occurrence. *Stroke* **51** : 2495–2504, 2020.
- 31) Kim J, Park YS, Woo MH, An HJ, Kim JO, Park HS, Ryu CS, Kim OJ, Kim NK : Distribution of intracranial major artery stenosis/occlusion according to RNF213 polymorphisms. *Int J Mol Sci* **21** : 1956, 2020.
- 32) Kim YJ, Lee JK, Ahn SH, Kim BJ, Kang DW, Kim JS, Kwon SU : Nonatherosclerotic isolated middle cerebral artery disease may be early manifestation of moyamoya disease. *Stroke* **47** : 2229–2235, 2016.
- 33) Kim YJ, Kim BJ, Lee MH, Lee HB, Lee JS, Chang DI, Choi-Kwon S, Chun S, Lee JK, Kang DW, Kwon SU, Kim JS : Are genetic variants associated with the location of cerebral arterial lesions in stroke patients? *Cerebrovasc Dis* **49** : 262–268, 2020.
- 34) 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** : e002146, 2015.
- 35) Kobayashi H, Brozman M, Kyselova K, Visklayova D, Morimoto T, Roubec M, Skoloudik D, Petrovicova A, Juskanic D, Strauss J, Halaj M, Kurray P, Hranai M, Harada KH, Inoue S, Yoshida Y, Habu T, Herzig R, Youssefian S, Koizumi A : RNF213 rare variants in Slovakian and Czech moyamoya disease patients. *PLoS One* **11** : e0164759, 2016.
- 36) Kobayashi H, Kabata R, Kinoshita H, Morimoto T, Ono K, Takeda M, Choi J, Okuda H, Liu W, Harada KH, Kimura T, Youssefian S, Koizumi A : 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. *Pulm Circ* **8** : 2045894018778155, 2018.
- 37) Koizumi A, Kobayashi H, Hitomi T, Harada KH, Habu T, Youssefian S : A new horizon of moyamoya disease and associated health risks explored through RNF213. *Environ Health Prev Med* **21** : 55–70, 2016.
- 38) Komiyama M : Cardio-cephalic neural crest syndrome : A novel hypothesis of vascular neurocristopathy. *Interv Neuroradiol* **23** : 572–576, 2017.
- 39) Komiyama M : RNF213 genetic variant and the arterial circle of Willis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **27** : 2892–2893, 2018.
- 40) Kubo M, Hata J, Ninomiya T, Matsuda K, Yonemoto K, Nakano T, Matsushita T, Yamazaki K, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Sueishi K, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y : A nonsynonymous SNP in PRKCH (protein kinase C ϵ) increases the risk of cerebral infarction. *Nat Genet* **39** : 212–217, 2007.
- 41) Kuroda S, Houkin K : Moyamoya disease : current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* **7** : 1056–1066, 2008.
- 42) Lee MJ, Chen YF, Fan PC, Wang KC, Wang K, Wang J, Kuo MF : Mutation genotypes of RNF213 gene from moyamoya patients in Taiwan. *J Neurol Sci* **353** : 161–165, 2015.
- 43) Liao X, Deng J, Dai W, Zhang T, Yan J : Rare variants of RNF213 and moyamoya/non-moyamoya intracranial artery stenosis/occlusion disease risk : a meta-analysis and systematic review. *Environ Health Prev Med* **22** : 75, 2017.
- 44) Liu M, Gutierrez J : Genetic risk factors of intracranial atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* **22** : 13, 2020.
- 45) Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda A, Kikuta K, Takagi Y, Harada KH, Fujiyama A, Herzig R, Krischek B, Zou L, Kim JE, Kitakaze M, Miyamoto S, Nagata K, Hashimoto N, Koizumi A : Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One* **6** : e22542, 2011.
- 46) Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Harada KH, Koizumi A : Distribution of moyamoya disease susceptibility polymorphism p.R4810K in RNF213 in East and Southeast Asian populations. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **52** : 299–303, 2012.

- 47) Malik R, Chauhan G, Traylor M, Sargurupremraj M, Okada Y, Mishra A, Rutten-Jacobs L, Giese AK, van der Laan SW, Gretarsdottir S, Anderson CD, Chong M, Adams HHH, Ago T, Almgren P, Amouyel P, Ay H, Bartz TM, Benavente OR, Bevan S, Boncoraglio GB, Brown RD Jr, Butterworth AS, Carrera C, Carty CL, Chasman DI, Chen WM, Cole JW, Correa A, Cotlarciuc I, Cruchaga C, Danesh J, de Bakker PIW, DeStefano AL, den Hoed M, Duan Q, Engelter ST, Falcone GJ, Gottesman RF, Grewal RP, Gudnason V, Gustafsson S, Haessler J, Harris TB, Hassan A, Havulinna AS, Heckbert SR, Holliday EG, Howard G, Hsu FC, Hyacinth HI, Ikram MA, Ingelsson E, Irvin MR, Jian X, Jiménez-Conde J, Johnson JA, Jukema JW, Kanai M, Keene KL, Kissela BM, Kleindorfer DO, Kooperberg C, Kubo M, Lange LA, Langefeld CD, Langenberg C, Launer LJ, Lee JM, Lemmens R, Leys D, Lewis CM, Lin WY, Lindgren AG, Lorentzen E, Magnusson PK, Maguire J, Manichaikul A, McArdle PF, Meschia JF, Mitchell BD, Mosley TH, Nalls MA, Ninomiya T, O'Donnell MJ, Psaty BM, Pulit SL, Rannikmäe K, Reiner AP, Rexrode KM, Rice K, Rich SS, Ridker PM, Rost NS, Rothwell PM, Rotter JL, Rundek T, Sacco RL, Sakaue S, Sale MM, Salomaa V, Sapkota BR, Schmidt R, Schmidt CO, Schminke U, Sharma P, Slowik A, Sudlow CLM, Tanislav C, Tatlisumak T, Taylor KD, Thijs VNS, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tiedt S, Trompet S, Tzourio C, van Duijn CM, Walters M, Wareham NJ, Wassertheil-Smoller S, Wilson JG, Wiggins KL, Yang Q, Yusuf S ; AFGEn Consortium ; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium ; International Genomics of Blood Pressure (iGEN-BP) Consortium ; INVENT Consortium ; STARNET, Bis JC, Pastinen T, Ruusalepp A, Schadt EE, Koplev S, Björkegren JLM, Codoni V, Civelek M, Smith NL, Trégouët DA, Christophersen IE, Roselli C, Lubitz SA, Ellinor PT, Tai ES, Kooper JS, Kato N, He J, van der Harst P, Elliott P, Chambers JC, Takeuchi F, Johnson AD ; BioBank Japan Cooperative Hospital Group ; COMPASS Consortium ; EPIC-CVD Consortium ; EPIC-InterAct Consortium ; International Stroke Genetics Consortium (ISGC) ; METASTROKE Consortium ; Neurology Working Group of the CHARGE Consortium ; NINDS Stroke Genetics Network (SiGN) ; UK Young Lacunar DNA Study ; MEGA-STROKE Consortium, Sanghera DK, Melander O, Jern C, Striban D, Fernandez-Cadenas I, Longstreth WT Jr, Rolfs A, Hata J, Woo D, Rosand J, Pare G, Hopewell JC, Saleheen D, Stefansson K, Worrall BB, Kittner SJ, Seshadri S, Fornage M, Markus HS, Howson JMM, Kamatani Y, Debette S, Dichgans M : Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet* **50** : 524-537, 2018.
- 48) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N : Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* **78** : 803-810, 2012.
- 49) Miyawaki S, Imai H, Takayanagi S, Mukasa A, Nakatomi H, Saito N : Identification of a genetic variant common to moyamoya disease and intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke* **43** : 3371-3374, 2012.
- 50) Miyawaki S, Imai H, Shimizu M, Yagi S, Ono H, Mukasa A, Nakatomi H, Shimizu T, Saito N : Genetic variant RNF213 c.14576G>A in various phenotypes of intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke* **44** : 2894-2897, 2013.
- 51) Morimoto T, Mineharu Y, Ono K, Nakatochi M, Ichihara S, Kabata R, Takagi Y, Cao Y, Zhao L, Kobayashi H, Harada KH, Takenaka K, Funaki T, Yokota M, Matsubara T, Yamamoto K, Izawa H, Kimura T, Miyamoto S, Koizumi A : Significant association of RNF213 p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease. *PLoS One* **12** : e0175649, 2017.
- 52) Morimoto T, Enmi JI, Hattori Y, Iguchi S, Saito S, Harada KH, Okuda H, Mineharu Y, Takagi Y, Youssefian S, Iida H, Miyamoto S, Ihara M, Kobayashi H, Koizumi A : Dysregulation of RNF213 promotes cerebral hypoperfusion. *Sci Rep* **8** : 3607, 2018.
- 53) Moteki Y, Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Okada Y, Hirota K, Mukawa M, Nariai T, Mitani S, Akagawa H : Systematic validation of RNF213 coding variants in Japanese patients with moyamoya disease. *J Am Heart Assoc* **4** : e001862, 2015.
- 54) Okazaki S, Morimoto T, Kamatani Y, Kamimura T, Kobayashi H, Harada K, Tomita T, Higashiyama A, Takahashi JC, Nakagawara J, Koga M, Toyoda K, Washida K, Saito S, Takahashi A, Hirata M, Matsuda K, Mochizuki H, Chong M, Pare G, O'Donnell M, Ago T, Hata J, Ninomiya T, Dichgans M, Debette S, Kubo M, Koizumi A, Ihara M : Moyamoya disease susceptibility variant RNF213 p.R4810K increases the risk of ischemic stroke attributable to large-artery atherosclerosis. *Circulation* **139** : 295-298, 2019.
- 55) Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, Sekine A, Yamada R, Tsunoda T, Sato H, Sato H, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T : Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet* **32** : 650-654, 2002.
- 56) Park MG, Shin JH, Lee SW, Park HR, Park KP : RNF213 rs112735431 polymorphism in intracranial artery stenosis/occlusive disease and moyamoya disease in Koreans. *J Neurol Sci* **375** : 331-334, 2017.
- 57) Scholz B, Korn C, Wojtarowicz J, Mogler C, Augustin I, Boutros M, Niehrs C, Augustin HG : Endothelial RSPO3 controls vascular stability and pruning through Non-canonical WNT/Ca²⁺/NFAT signaling. *Dev Cell* **36** : 79-93, 2016.
- 58) Scott RM, Smith ER : Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med* **360** : 1226-1237, 2009.
- 59) Shinya Y, Miyawaki S, Imai H, Hongo H, Ono H, Takenobu A, Nakatomi H, Teraoka A, Saito N : Genetic analysis of ring finger protein 213 (RNF213) c.14576G>A in intracranial atherosclerosis of the anterior and posterior circulations. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **26** : 2638-2644, 2017.
- 60) Shoemaker LD, Clark MJ, Patwardhan A, Chandratillake G, Garcia S, Chen R, Morgan AA, Leng N, Kirk S, Chen R, Cook DJ, Snyder M, Steinberg GK : Disease variant landscape of a large multiethnic population of moyamoya patients by Exome Sequencing. *G3 (Bethesda)* **6** : 41-49, 2015.
- 61) Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, Fujimura T, Furudate S, Nishijima Y, Kure S, Tominaga T : Increased vascular MMP-9 in mice lacking RNF213 : moyamoya disease susceptibility gene. *Neuroreport* **25** : 1442-1446, 2014.
- 62) Sugihara M, Morito D, Ainuki S, Hirano Y, Ogino K, Kitamura A, Hirata H, Nagata K : The AAA + ATPase/ubiquitin

- ligase myosin stabilizes cytoplasmic lipid droplets, *J Cell Biol* **218** : 949–960, 2019.
- 63) Sun X, Luo M, Li J, Lai R, Lin J, Wang Y, Xu X, Wu S, Sheng W : Prevalence of RNF213 variants in symptomatic intracranial arterial stenosis/occlusion in China. *Mol Genet Genomics* **295** : 635–643, 2020.
 - 64) Suri MFK, Zhou J, Qiao Y, Chu H, Qureshi AI, Mosley T, Gottesman RF, Wruck L, Sharrett AR, Alonso A, Wasserman BA : Cognitive impairment and intracranial atherosclerotic stenosis in general population. *Neurology* **90** : e1240–e1247, 2018.
 - 65) Suzuki H, Kataoka M, Hiraide T, Aimi Y, Yamada Y, Katsumata Y, Chiba T, Kanekura K, Isobe S, Sato Y, Satoh T, Gamou S, Fukuda K, Kosaki K : Genomic comparison with supercentenarians identifies RNF213 as a risk gene for pulmonary arterial hypertension. *Circ Genom Precis Med* **11** : e002317, 2018.
 - 66) Suzuki J, Takaku A : Cerebrovascular “moyamoya” disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* **20** : 288–299, 1969.
 - 67) 富永 倮二, 鈴木 則宏, 宮本 享, 小泉 昭夫, 黒田 敏, 高橋 淳, 藤村 幹, 寶金 清博 : 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業ウイリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究班 : もやもや病 (ウイリス動脈輪閉塞症) 診断・治療ガイドライン (改訂版). 脳卒中の外科 **46** : 1–24, 2018.
 - 68) Traylor M, Farrall M, Holliday EG, Sudlow C, Hopewell JC, Cheng YC, Fornage M, Ikram MA, Malik R, Bevan S, Thorsteinsdottir U, Nalls MA, Longstreth W, Wiggins KL, Yadav S, Parati EA, Destefano AL, Worrall BB, Kittner SJ, Khan MS, Reiner AP, Helgadottir A, Achterberg S, Fernandez-Cadenas I, Abboud S, Schmidt R, Walters M, Chen WM, Ringelstein EB, O'Donnell M, Ho WK, Pera J, Lemmens R, Norrving B, Higgins P, Benn M, Sale M, Kühlenbäumer G, Doney AS, Vicente AM, Delavaran H, Algra A, Davies G, Oliveira SA, Palmer CN, Deary I, Schmidt H, Pandolfo M, Montaner J, Carty C, de Bakker PI, Kostulas K, Ferro JM, van Zuydam NR, Valdimarsson E, Nordestgaard BG, Lindgren A, Thijs V, Slowik A, Saleheen D, Paré G, Berger K, Thorleifsson G : Australian Stroke Genetics Collaborative, Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Hofman A, Mosley TH, Mitchell BD, Furie K, Clarke R, Levi C, Seshadri S, Gschwendtner A, Boncoraglio GB, Sharma P, Bis JC, Gretarsdottir S, Psaty BM, Rothwell PM, Rosand J, Meschia JF, Stefansson K, Dichgans M, Markus HS : International Stroke Genetics Consortium : Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE collaboration) : a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* **11** : 951–962, 2012.
 - 69) Wang X, Zhang Z, Liu W, Xiong Y, Sun W, Huang X, Jiang Y, Ni G, Sun W, Zhou L, Wu L, Zhu W, Li H, Liu X, Xu G : Impacts and interactions of PDGFRB, MMP-3, TIMP-2, and RNF213 polymorphisms on the risk of Moyamoya disease in Han Chinese human subjects. *Gene* **526** : 437–442, 2013.
 - 70) Wang X, Wang Y, Nie F, Li Q, Zhang K, Liu M, Yang L, Zhang Q, Liu S, Zeng F, Shang M, Liang M, Yang Y, Liu X, Liu W : Association of genetic variants with moyamoya disease in 13000 individuals : A meta-analysis. *Stroke* **51** : 1647–1655, 2020.
 - 71) Wang Y, Zhang Z, Wei L, Zhang Q, Zou Z, Yang L, Li D, Shang M, Han C, Mambiya M, Bao X, Li Q, Hao F, Zhang K, Wang H, Liu S, Liu M, Zeng F, Nie F, Wang K, Liu W, Duan L : Predictive role of heterozygous p.R4810K of RNF213 in the phenotype of Chinese moyamoya disease. *Neurology* **94** : e678–e686, 2020.
 - 72) White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MS, Rundek T, Wright CB, Sacco RL : Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics : the Northern Manhattan Study. *Circulation* **111** : 1327–1331, 2005.
 - 73) Wu Z, Jiang H, Zhang L, Xu X, Zhang X, Kang Z, Song D, Zhang J, Guan M, Gu Y : Molecular analysis of RNF213 gene for moyamoya disease in the Chinese Han population. *PLoS One* **7** : e48179, 2012.
 - 74) Xue S, Cheng W, Wang W, Song X, Wu J, Song H : The association between the ring finger protein 213 gene R4810K variant and intracranial major artery stenosis/occlusion in the Han Chinese population and high-resolution magnetic resonance imaging findings. *Brain Circ* **4** : 33–39, 2018.
 - 75) Zhang Q, Liu Y, Zhang D, Wang R, Zhang Y, Wang S, Yu L, Lu C, Liu F, Zhou J, Zhang X, Zhao J : RNF213 as the major susceptibility gene for Chinese patients with moyamoya disease and its clinical relevance. *J Neurosurg* **126** : 1106–1113, 2017.
 - 76) Zhang Q, Yu L, Ge P, Ma Y, Zhang D, Zhang Y, Wang R, Wang S, Zhao Y, Cao Y, Liu X, Deng X, Zhao J : Association of ring finger protein 213 Gene p.R4810k polymorphism with intracranial major artery stenosis/occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **27** : 1556–1564, 2018.
 - 77) Zhang T, Guo C, Liao X, Xia J, Wang X, Deng J, Yan J : Genetic analysis of RNF213 p.R4810K variant in non-moyamoya intracranial artery stenosis/occlusion disease in a Chinese population. *Environ Health Prev Med* **22** : 41, 2017.

要 旨

頭蓋内血管狭窄病変の遺伝的要因

宮脇 哲 齊藤 延人

Ringer finger protein 213 (*RNF213*) の missense variant c.14429G>A (p.Arg4810Lys, rs112735431) が頭蓋内血管狭窄 (intracranial artery stenosis: ICAS) と有意な関連があることが明らかにされてきた。また *RNF213* p.Arg4810Lys は、冠動脈狭窄・腎動脈狭窄や肺高血圧症との関連が明らかとなっており、全身の血管疾患をきたす variant として注目されてきている。*RNF213* の機能解析も進んでいるが、疾患発症に関わるメカニズムはいまだ明らかとなっておらず、さらなる解析が期待される。

脳外誌 29 : 680-689, 2020