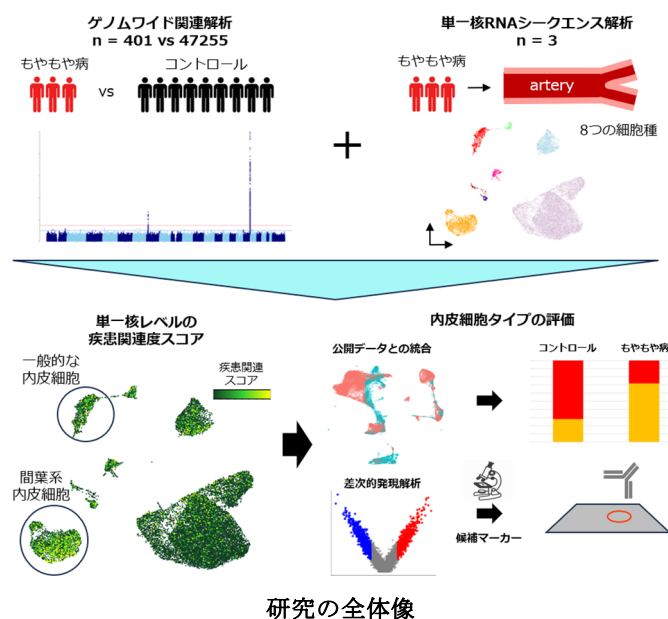


もやもや病の新たな遺伝的背景と疾患関連細胞の同定 ——疾患の遺伝的背景と密接に関連した細胞分画を明らかに——

発表のポイント

- ◆ 希少難治性疾患で原因不明の指定難病である「もやもや病」のゲノムワイド関連解析を日本人集団で実施して、新規の疾患感受性領域を同定し、さらに、浅側頭動脈の単一核 RNA シークエンス解析と統合することで、病態に関連する細胞種を同定しました。
- ◆ もやもや病の発症に既知の高リスク *RNF213* p.Arg4810Lys (rs112735431-A) 変異以外の遺伝的背景が存在し、それらの発現が特定の細胞種に集約していることを明らかにしました。
- ◆ 本研究成果は、根治治療が確立されていないもやもや病の病態機序の解明に貢献し、将来的には、発症のリスク予測法や新しい診断法、有用な治療薬の開発につながると期待されます。



概要

東京大学医学部附属病院脳神経外科の平野雄大病院診療医（大学院生）、宮脇哲准教授、齊藤延人教授、同大学大学院医学系研究科遺伝情報学の岡田随象教授、衛生学の石川俊平教授らによる研究グループは、内頸動脈終末部の狭窄と側副血行路の発達を特徴とし、脳梗塞や脳出血などの脳血管イベントを起こす、原因不明の指定難病であるもやもや病（注 1）の日本人集団を対象とした大規模ゲノムワイド関連解析（注 2）を行い、既知の *RNF213* p.Arg4810Lys (rs112735431-A) 変異（注 3）に加えて、*HDAC9-TWIST1* 遺伝子間領域（注 4）に存在する遺伝子多型（注 5）がその発症に関連していることを同定しました。また、既知の *RNF213* p.Arg4810Lys (rs112735431-A) 変異を用いた条件付き解析（注 6）の結果、同遺伝子内に新たな疾患感受性領域（注 7）を同定しました。さらに、もやもや病患者の浅側頭動脈（注 8）を用

いた単一核 RNA シークエンス解析（注 9）を組み合わせることで、疾患関連遺伝子群が間葉系マーカーを発現した内皮細胞（間葉系様内皮細胞（注 10））に集約することを明らかにしました。

もやもや病の根治治療は現時点で確立されていませんが、本成果により発症機序の解明や、将来的には、発症のリスク予測法や新しい診断法、有用な治療薬の開発にもつながると期待されます。

本研究成果は、2026年3月2日にアメリカ心臓協会（AHA）の科学誌「Stroke」（オンライン版）に掲載されました。

発表内容

研究の背景

もやもや病は遺伝的素因の関与が強いことが知られており、*RNF213* 遺伝子の p.Arg4810Lys 変異が主要なリスク因子とされています。しかし、①*RNF213* p.Arg4810Lys 以外の遺伝的要因、②それらの遺伝的リスクがどの血管細胞で機能するのかについては十分に解明されていませんでした。本研究では、ゲノムワイド関連解析と単一核 RNA シークエンス解析を統合することで、この課題に取り組みました。

研究内容

まず、日本人集団を対象としたゲノムワイド関連解析（もやもや病患者 401 人、バイオバンク・ジャパン（注 11）が保有する 47,255 人の対照群）により、*HDAC9-TWIST1* 領域に新たなゲノムワイド有意（注 12）シグナルを同定しました（図 1）。

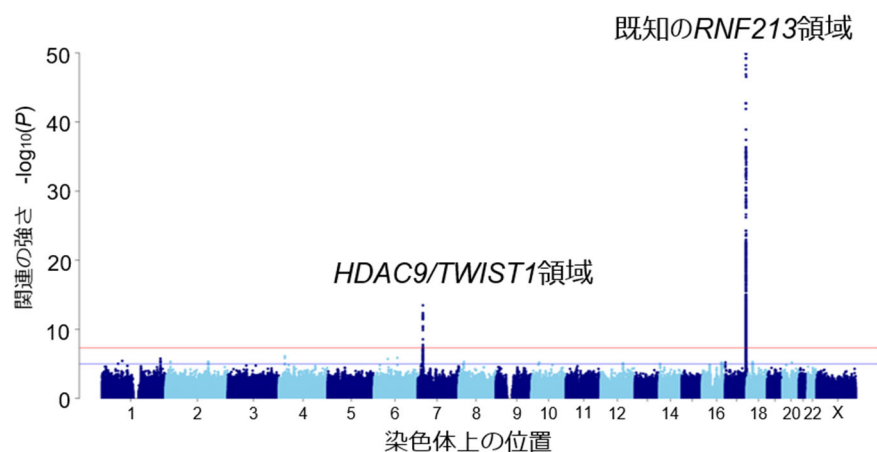


図 1: もやもや病のゲノムワイド関連解析

もやもや病の発症に関わる遺伝子領域を *HDAC9-TWIST1* 領域内に同定

さらに、*RNF213* rs112735431-A の条件付き解析により、*RNF213* p.Asp1331Gly (rs8074015-G) がもやもや病リスクを低下させる保護的変異（注 13）であることを明らかにしました。この変異は、rs112735431-A とは異なるハプロタイプ（注 14）上に存在し、両者は同一のハプロタイプ上では共存しないことが示されました。

次に、もやもや病患者浅側頭動脈を用いた単一核 RNA シークエンス解析を行ったところ、間葉系様内皮細胞と呼ばれる特徴的な内皮細胞集団を同定しました（図 2）。MEC は *FN1* 遺伝

子（注 15）などの間葉系関連遺伝子を高発現し、従来の内皮細胞とは異なる転写制御プログラム（注 16）を示していました。さらに、ゲノムワイド関連解析で同定された疾患関連遺伝子は MEC に強く集積しており（図 2）、もやもや病において MEC の割合が対照群と比較して有意に増加していることが明らかになりました。免疫組織化学染色により、内皮領域における FN1 発現の増加も確認されました。

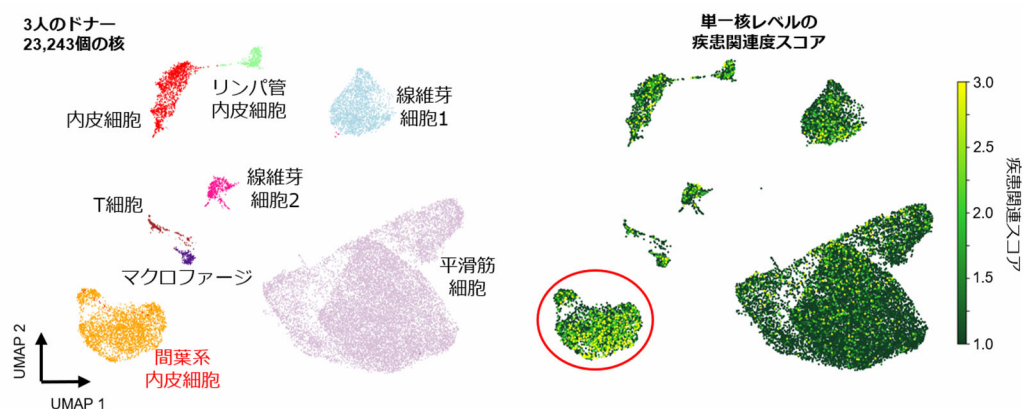


図 2: もやもや病患者浅側頭動脈の単一核 RNA シーケンス解析

間葉系様内皮細胞と呼ばれる特徴的な内皮細胞集団を同定

ゲノムワイド関連解析で同定された疾患関連遺伝子は間葉系様内皮細胞に強く集積

社会的意義

本研究は、もやもや病が単一遺伝子異常による疾患ではなく、複数の遺伝的要因が関与する多因子疾患であることを改めて示すとともに、ゲノムワイド関連解析で同定された疾患関連遺伝子群が、病態に特徴的な内皮細胞集団において特異的に発現していることを示しました。これは、遺伝学的リスクがどのように細胞レベルの異常や病態形成へと結びつくのかを理解する上で重要な知見です。

本成果は、もやもや病の発症機序に対する理解を深化させるとともに、今後の大規模・多施設共同研究や多様な集団を対象とした解析を通じて、より精緻なリスク評価や新たな診断・治療戦略の構築へと発展する基盤を提供するものと考えられます。

なお、本研究は各参加施設の倫理委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言に則って実施されました。

発表者・研究者等情報

東京大学大学院医学系研究科

脳神経外科学

平野 雄大（医学博士課程）

兼：医学部附属病院 脳神経外科 病院診療医（大学院生）

宮脇 哲 准教授

兼：医学部附属病院 脳神経外科 副科長

齊藤 延人 教授

兼：医学部附属病院 脳神経外科 科長

遺伝情報学

岡田 随象 教授

兼：大阪大学ワクチン開発拠点先端モダリティ・DDS 研究センター (CAMaD) 教授

兼：大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学 教授 (研究当時)

兼：理化学研究所生命医科学研究センターシステム遺伝学チーム チームディレクター

衛生学

石川 俊平 教授

論文情報

雑誌名：Stroke

題名：Integrative GWAS and snRNA-seq Reveal a Mesenchymal-Like Endothelial Signature in Moyamoya Disease

著者名：Yudai Hirano, Satoru Miyawaki*, Kyoto Sonehara, Shinichi Namba, Hiroataka Inoue, Yuya Shirai, Hideaki Imai, Hiroki Hongo, Masahiro Shimizu, Hideaki Ono, Yumie Mizoro; Biobank Japan Project; Koichi Matsuda, Shotaro Ogawa, Seiei Torazawa, Yu Sakai, Daisuke Sato, Takahiro Tsuchiya, So Hirata, Satoshi Koizumi, Shogo Dofuku, Yuki Shinya, Satoshi Kiyofuji, Daisuke Komura, Akira Teraoka, Hirofumi Nakatomi, Shumpei Ishikawa, Yukinori Okada*, Nobuhito Saito

(*：責任著者)

DOI：10.1161/STROKEAHA.125.053747

URL：<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.125.053747>

研究助成

本研究は、科研費「GJA4 遺伝子機能解析に基づく脳海綿状血管奇形の新規治療法の開発 (課題番号：25K02750)」、「Long read sequencing を用いたもやもや病の遺伝的要因の解明および治療標的の探索 (課題番号：23K27709)」、「もやもや病の新規関連遺伝子の探索および機能解析 (課題番号：24KJ0852)」の支援により実施されました。

用語解説

(注1) もやもや病 (Moyamoya disease)

内頸動脈の先端部が徐々に細くなり、血流を補うために異常な細い血管が形成される脳血管疾患です。脳梗塞や脳出血の原因となり、小児から成人まで発症します。日本を含む東アジアに多いことが特徴です。

(注2) ゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study: GWAS)

ヒトの全遺伝情報 (ゲノム) を広く調べ、どの遺伝子の違いが病気と関係しているかを統計的に解析する研究手法です。一つ一つの影響は小さくても、疾患の遺伝的背景全体を明らかにできる利点があります。

(注3) *RNF213* p.Arg4810Lys (rs112735431-A) 変異

もやもや病と最も強く関連することが知られている変異です。本変異を有すると、もやもや病になりやすくなることが分かっていますが、その詳しい働きは完全には解明されていません。

(注 4) *HDAC9-TWIST1* 遺伝子間領域

第 7 染色体上に位置する *HDAC9* 遺伝子と *TWIST1* 遺伝子の間に存在する非コード領域です。タンパク質を直接コードする配列ではありませんが、エンハンサーなどの調節配列を含み、近傍遺伝子の発現制御に関与する可能性があります。近年のゲノムワイド関連解析では、この領域の多型が脳血管疾患や冠動脈疾患を含む血管関連疾患と関連することが報告されています。

(注 5) 遺伝子多型

遺伝子を構成している塩基配列の個体差のことです。一塩基だけ配列が異なる場合は一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) と呼ばれ、最も数が多いタイプです。多型による塩基配列の違いは、遺伝子産物であるタンパク質の量的あるいは質的变化を引き起こし、病気のかかりやすさや医薬品への反応の個人差をもたらします。

(注 6) 条件付き解析 (conditional analysis)

すでに知られている遺伝子変異の影響を統計的に取り除いたうえで、それとは独立した新たな遺伝的要因が存在するかを調べる解析方法です。

(注 7) 疾患感受性領域

病気になりやすさと統計的に関連が認められた、ゲノム上の特定の領域を指します。必ずしも 1 つの遺伝子だけを意味するわけではありません。

(注 8) 浅側頭動脈

外頸動脈の終枝の一つで、耳の前方から側頭部にかけて走行する動脈です。頭皮や側頭部の軟部組織に血液を供給します。もやもや病に対する血行再建術では、移植血管として広く用いられる重要な血管です。

(注 9) 単一核 RNA シークエンス (single-nucleus RNA-seq)

組織を構成する一つ一つの細胞核ごとに遺伝子発現を解析する手法です。血管など、通常の細胞分離が難しい組織でも詳細な解析が可能です。

(注 10) 間葉系様内皮細胞 (Mesenchymal-like Endothelial Cells; MEC)

本来は血管内皮細胞でありながら、線維化や細胞外基質形成に関わる間葉系細胞に似た性質を示す細胞状態です。

(注 11) バイオバンク・ジャパン

日本人集団約 27 万人を対象としたアジア最大規模の生体試料バイオバンクです。ゲノム DNA や血清サンプルを臨床情報とともに管理し、医学研究を行う研究者に提供しています。

(注 12) ゲノムワイド有意

ゲノム全体を対象とした多数の統計検定の中で、偶然では説明できないほど強い関連があると判断される統計学的基準を満たしていることを意味します。

(注 13) 保護的変異

病気の発症リスクを高めるのではなく、逆に病気になりにくくする方向に働く遺伝子変化のことです。本研究では、もやもや病の発症リスクを低下させる **RNF213** 変異が見つかりました。

(注 14) ハプロタイプ

複数の遺伝子変異が染色体上でひとまとまりになって親から子へ受け継がれる単位のことです。特定の変異がどのように広がったかを理解する手がかりになります。

(注 15) **FN1** (フィブロネクチン) 遺伝子

細胞の足場となるタンパク質をコードする遺伝子です。組織の構造変化や線維化と関係します。本研究では、間葉系様内皮細胞の特徴的な指標 (マーカー) として用いられました。

(注 16) 転写制御プログラム

細胞の中で、どの遺伝子がどの程度働くかを定める仕組みのことです。細胞の性質や機能を規定します。

問合せ先

<研究内容について>

東京大学大学院医学系研究科 脳神経外科学

(東京大学医学部附属病院 脳神経外科)

准教授 宮脇 哲 (みやわき さとる)

<機関窓口>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

Tel : 03-5841-3304 E-mail : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp