The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	RNF213 p.R4810K variant carriers with intracranial arterial stenosis have a low atherosclerotic burden
Author(s)	大原, 真理子
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87879
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	大原　真理子
論文題名 Title	*RNF213* p.R4810K variant carriers with intracranial arterial stenosis have a low atherosclerotic burden （*RNF213* p. R4810K遺伝子多型を有する頭蓋内動脈狭窄症患者は動脈硬化累積リスクが低い）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

頭蓋内動脈狭窄症は、東アジア地域において脳梗塞の原因の30～50%を占める主要な原因である。近年、もやもや病の疾患感受性遺伝子である*RNF213* p.R4810K遺伝子多型がもやもや病以外の頭蓋内動脈狭窄症にも強く関連していることが示された。本遺伝子多型保因者は頭蓋内の動脈径が細く、ネガティブリモデリングが起きていると想定されており、動脈硬化性変化とは異なる機序で頭蓋内動脈狭窄を生じている可能性がある。そこで我々は、本遺伝子多型保因者は非保因者と比較して包括的な動脈硬化リスクが低いのではないかという仮説を立てた。本研究の目的は、頭蓋内動脈狭窄症患者において、保因者と非保因者の間で包括的な動脈硬化累積リスクを比較すること、心血管病リスクスコアを用いて保因者を予測する最適なカットオフ値を設定することである。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

大阪大学医学部附属病院、国立循環器病研究センター、神戸市立医療センター中央市民病院を受診した112名の頭蓋内動脈狭窄症患者（もやもや病および心原性脳塞栓症と診断された患者は除く）を対象とした。全ての患者から書面同意を取得し、*RNF213* p.R4810K遺伝子多型の有無をGTS-7000システム（島津製作所）にて判定した。各動脈硬化危険因子の有病率に加えて、Essen stroke risk score、Framingham risk score、吹田スコアの3つの心血管病リスクスコアを用いて包括的な動脈硬化累積リスクを評価した。対象者112名のうち、82名（73%）が非保因者で、30名（27%）がヘテロ接合体保因者であった。ホモ接合体保因者はいなかった。保因者は非保因者と比較して有意に年齢が若く（$p<0.001$）、頭蓋内動脈の多発狭窄が有意に多かった（$p=0.022$）。また、各動脈硬化リスク因子の有病率は保因者でわずかに低かった。心血管病リスクスコアはEssen stroke risk score（保因者 2.3±1.5 vs 非保因者 2.9±1.5, $p=0.047$）、Framingham risk score（10.7±6.4 vs 15.3±6.2, $p=0.001$）、吹田スコア（35.4±15.8 vs 48.7±15.2, $p<0.001$）と、いずれも保因者で有意にスコアが低かった。各スコアは年齢の影響を受けるため、年齢スコアを除外して解析を行っても、吹田スコアは保因者で有意に低かった（-5.4±10.0 vs -1.4±8.7, $p=0.040$）。加えて、50歳以下の若年者33人を除外した解析でも、Framingham risk score（15.3±5.0 vs 17.8±4.2, $p=0.046$）と吹田スコア（46.6±13.2 vs 54.9±9.8, $p=0.007$）は保因者で有意に低かった。各リスクスコアのROC解析では、吹田スコアがAUC0.75で最も多型保因者の予測精度が高く、吹田スコア45点以下は感度0.87、特異度0.68、オッズ比14.00（95%CI: 4.43-44.25）と保因者の識別に有用であった。年齢、性別、多発狭窄の有無で調整した多変量解析では、吹田スコア45点以下の調整後オッズ比は20.19（95%CI: 4.25-95.96）であり、吹田スコア45点以下は独立した保因者の予測因子であった。

〔総　括(Conclusion)〕

本研究では頭蓋内動脈狭窄症患者において、*RNF213* p.R4810K遺伝子多型保因者は非保因者と比較して包括的な動脈硬化累積リスクが低いことを示した。頭蓋内動脈狭窄症の予防と治療のためには、動脈硬化危険因子の標準的管理を超えた新たなアプローチが必要と考えられる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）大原　真理子

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	望月秀樹
	副　査	大阪大学教授	坂田泰史
	副　査	大阪大学教授	骨島清彦

論文審査の結果の要旨

近年、もやもや病の疾患感受性遺伝子である*RNF213* p. R4810K遺伝子多型がもやもや病以外の頭蓋内動脈狭窄症にも関連していることが示されている。本遺伝子多型保因者は動脈硬化性変化とは異なる機序で頭蓋内動脈狭窄を生じている可能性があり、保因者は非保因者と比較して包括的な動脈硬化累積リスクが低いのではないかという仮説を立てた。多施設共同横断観察研究にて、合計112名の頭蓋内動脈狭窄症患者を対象とし、Essen stroke risk score、Framingham risk score、吹田スコアの3つの心血管病リスクスコアを用いて包括的な動脈硬化累積リスクを評価した。
保因者は非保因者と比較していずれのリスクスコアも有意に低く、頭蓋内動脈狭窄症患者において、本遺伝子多型保因者は非保因者と比較して包括的な動脈硬化累積リスクが低いことが明らかとなった。本研究の結果は今後の頭蓋内動脈狭窄症の研究に大きく貢献するものであり、博士（医学）の学位授与に値する。