



### モヤモヤ病の鍵因子ミステリンの同定と解析

森戸大介  
京産大・総合生命

モヤモヤ病は日本人に多い脳血管疾患で、脳底部の動脈狭窄・閉塞による重篤な脳虚血および脳出血を特徴とする。発見以来 50 年以上を経ているが、発症の原因は不明のままである。日本人モヤモヤ病患者の一部は家族性の発症を示すが、我々は京都大学・大阪大学等と共同で、初めての確実な遺伝因子としてミステリン/RNF213 を同定・単離した。これらの家系および一部の孤発例に共通して存在する稀なミスセンス SNP により、ミステリン C 末端付近のアルギニンがリジンに置換され、モヤモヤ病の罹患リスクは 100 倍以上上昇していた。新規遺伝子ミステリンには、約 600 kDa の巨大なタンパク質がコードされており、AAA+ ATP アーゼドメインや RING finger ユビキチンリガーゼドメインが含まれていた。ゼブラフィッシュにおいてミステリンの発現を抑制したところ、血管やその他の器官形成に顕著な異常を認めた。ミステリンの生理機能は何か？2 つの酵素活性を使って何をしているのか？疾患が引き起こされるメカニズムは何か？どうしてこのように巨大なのか？これまでの結果を紹介すると共に、今後の課題についても議論したい。

1. Kotani Y, Morito D (co-corresponding), Yamazaki S, Ogino K, Kawakami K, Takashima S, Hirata H, Nagata K. *Sci Rep*. 2015 Nov 4;5:16161.
2. Morito D, Nishikawa K, Hoseki J, Kitamura A, Kotani Y, Kiso K, Kinjo M, Fujiyoshi Y, Nagata K. *Sci Rep*. 2014 Mar 24;4:4442.
3. Liu W, Morito D (co-first), 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. *PLoS One*. 2011;6(7):e22542.