

***RNF213* バリアントの臨床的意義と 情報提供のあり方に関する提言**

**第 1 版
2026 年 2 月**

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服事業もやもや病（ウイルス動脈輪
閉塞症）における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究班

RNF213 遺伝子プロジェクト ワーキンググループ

***RNF213* 遺伝子プロジェクト ワーキンググループ**

猪原匡史；国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長

黒田敏；富山大学 脳神経外科 教授

山田崇弘；北海道大学病院 臨床遺伝子診療部 教授

宮脇哲；東京大学 脳神経外科 准教授

峰晴陽平；京都大学大学院 医学研究科 健康医療 DX 講座 特定准教授

原祥子；東京科学大学 脳神経外科 講師（キャリアアップ）

石山浩之；国立循環器病センター 脳神経内科 医師

目次

1.	はじめに	5
1.1	<i>RNF213</i> バリエントの概要	5
1.2	疾患感受性遺伝子としての <i>RNF213</i> の位置づけ	5
1.3	本提言の目的	5
2	<i>RNF213</i> 遺伝子とタンパク質	6
2.1	<i>RNF213</i> 遺伝子	6
2.2	<i>RNF213</i> タンパク質の構造と機能	6
3	もやもや病における <i>RNF213</i> バリエントの臨床的意義	8
4	<i>RNF213</i> バリエントと関連するその他の疾患	9
4.1	脳梗塞・一過性脳虚血発作	9
4.2	頭蓋内動脈狭窄・閉塞症	9
4.3	頭蓋外動脈疾患	9
4.4	その他の関連疾患	10
4.5	<i>RNF213</i> 関連血管症	10
5	<i>RNF213</i> 関連血管症の診断と遺伝学的検査	11
5.1	診断	11
5.2	遺伝学的検査実施にあたる考え方（発症者）	12
6	治療と管理	14
6.1	もやもや病の治療概要	14
6.2	頭蓋内動脈狭窄・閉塞症	14
6.3	頭蓋外動脈疾患	14
7	遺伝カウンセリング	15
7.1	目的	15
7.2	<i>RNF213</i> バリエントを対象とした遺伝カウンセリング	15
8	妊娠・出産における <i>RNF213</i> バリエントの影響	17
8.1	<i>RNF213</i> バリエント保有者の妊娠・出産	17
8.2	<i>RNF213</i> バリエントを保有するもやもや病患者の妊娠・出産	17
8.3	<i>RNF213</i> バリエントを保有する非もやもや病症例の妊娠・出産	17
9	未発症者を対象とした遺伝学的検査	20
9.1	対象となりうる未発症者	20
9.2	検査のメリット	20
9.3	検査のデメリット	20

9.4	推奨される対応.....	20
9.5	家族への情報共有	21
9.6	研究への参加	21
10	終わりに	22
	参考文献.....	23

1. はじめに

1.1 *RNF213* バリエントの概要

もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症，指定難病 22）は，進行性の両側内頸動脈終末部狭窄による脳虚血と，脳底部を中心に側副血行路として形成される異常血管網を特徴とする疾患である¹。もやもや病は日本や韓国など東アジアでの頻度が高く，欧米では稀なことから，遺伝要因の関与が想定されていた。2011 年，*RNF213* (ring finger protein 213, myosin) をコードする *RNF213* がもやもや病の疾患感受性遺伝子として同定され，特に同遺伝子の p.R4810K バリエント (c.14429G>A) がもやもや病発症リスクを高める創始者バリエントであることが明らかにされた^{2,3}。p.R4810K バリエントは日本や韓国のもやもや病で頻度が高い一方，欧米人では認められない，東アジア特有のバリエントである⁴。また，日本の一般人口の約 1.4-2.5% が保有するコモンバリエントである^{2,5}。p.R4810K バリエント保有者のうち，もやもや病を発症するのは一部であり不完全浸透を示す^{6,7}。さらに，p.R4810K バリエントは脳梗塞，特に大血管アテローム硬化に伴う脳梗塞や頭蓋内動脈狭窄症^{8,9,10}，頸部血管狭小や頸動脈狭窄症^{11,12}，冠動脈疾患^{13,14,15}，肺高血圧症¹⁶ など多彩な血管疾患とも関連し，*RNF213* 関連血管症という新疾患概念が提唱されている⁷。一方，p.R4810K 以外の希少バリエントは，欧米のもやもや病でも 8% 程度で認められ，地域によらず確認されている³。本提言では，p.R4810K バリエントに焦点を当て，*RNF213* バリエントの包括的知見を整理する。

1.2 疾患感受性遺伝子としての *RNF213* の位置づけ

もやもや病をはじめとする *RNF213* 関連血管症の理解において，*RNF213* 遺伝子は「疾患原因遺伝子 (disease causing gene)」ではなく，「疾患感受性遺伝子 (disease susceptibility gene)」として位置づけられる点を明確に認識する必要がある。疾患原因遺伝子とは，その病的バリエントを保有すること自体が疾患発症の主要因となり，高い再現性をもって疾患が出現する遺伝子を指す。一方，疾患感受性遺伝子とは，疾患発症の確率を上昇させるものの，単独では発症を規定せず，不完全浸透を示し，環境要因や他の遺伝的因子との相互作用を必要とする遺伝子である。*RNF213* p.R4810K バリエントは，東アジアにおけるもやもや病発症リスクを著明に上昇させることが確立しているが，バリエント保有者のうちほとんどを占めるヘテロ接合の場合は生涯にわたり無症候であり，バリエント保有のみをもって疾患を診断することはできない。すなわち，*RNF213* はもやもや病の発症に「関与」するが，「決定」する遺伝子ではない。この特性は，診断，遺伝学的検査の適応判断，患者・家族への説明，さらには遺伝カウンセリングのいずれにおいても，慎重な配慮を要する重要な前提条件となる。実臨床においては，「遺伝子変異があるか否か」という二分的な理解がなされやすく，*RNF213* バリエント保有が，あたかも疾患の確定診断や将来発症の予測を意味するような誤解を生じることがある。このような誤解は，過剰な不安の増幅や，不適切な検査・管理につながる可能性がある。本提言が必要とされる最大の理由は，*RNF213* が疾患感受性遺伝子であるという事実が，必ずしも医療者・患者の双方に十分共有されていない点にある。

1.3 本提言の目的

本提言では，*RNF213* バリエントを「診断の決定因子」ではなく，「臨床像や経過を理解するための補助的情報」として位置づけ，その適切な解釈と情報提供のあり方を整理することを目的とする。この前提のもと，*RNF213* 遺伝子とタンパク質の基礎，関連疾患の分類，遺伝学的検査の位置づけ，治療・管理への影響，遺伝子カウンセリングの方法，妊娠・出産への影響，未発症者に対する検査などについて，現時点で得られているエビデンスに基づき，実臨床で活用可能な指針を提示する。患者・家族向けの指針は別に提供される。

2 RNF213 遺伝子とタンパク質

要点

- 17 番染色体長腕に位置する *RNF213* 遺伝子の p.R4810K バリエントは、もやもや病の東アジア特異的な疾患感受性バリエントである。
- p.R4810K は日本人のもやもや病患者の約 80%，健常者の約 2%が保有する創始者バリエントである。
- RNF213 タンパク質は巨大な E3 リガーゼ／AAA+ ATPase であり，ユビキチン化と代謝制御を介して炎症・血管恒常性に関与する。

2.1 RNF213 遺伝子

もやもや病の原因遺伝子に関して 2000 年前後より本格的な遺伝子の探索が行われ，連鎖解析により 17 番染色体長腕 (17q25.3) を含む複数の責任遺伝子座が報告された¹⁷⁻²²。2011 年，東北大学のグループは東アジア系集団のもやもや病の発症頻度が他地域に比べて高いことに着目し，ゲノムワイド関連解析を通じて *RNF213* c.14576G>A, p.Arg4859Lys をもやもや病の創始者バリエントとして同定した²。一方，京都大学のグループはもやもや病家系の連鎖解析を基盤として同一の *RNF213* バリエント (c.14429G>A, p.R4810K, rs112735431) を同定した (p.R4810K と前出の p.R4859K は参照の RefSeq accession number が異なる [NM_001256071.3 vs. NM_020914.4] だけで同一バリエントである)。さらに，*RNF213* knock-down zebrafish で頭部の顕著な異常血管を確認し，*RNF213* を疾患感受性遺伝子として報告した³。これらの結果から，*RNF213* は東アジア人におけるもやもや病の主要な疾患感受性遺伝子であることが明らかとなった。

RNF213 の数多くのバリエントの中でも，p.R4810K が日本を始めとした東アジア系集団において，もやもや病 (家族性，孤発性の両方) に強い関連がある^{2, 3, 23-25}。この一塩基置換により *RNF213* の 4810 番目のアミノ酸のアルギニンがリジンに変わる。日本人のもやもや病発症者の約 80%が p.R4810K バリエントを有する。

p.R4810K バリエントは日本人健常者の約 2%が保有するが⁵，ヨーロッパ系集団では認められないという地域差が報告されている^{3, 5}。すなわち，p.R4810K バリエントの頻度の地域差が，アジア系集団にもやもや病の発症が多いという地域差を説明しうる遺伝的要因と考えられている。

2.2 RNF213 タンパク質の構造と機能

RNF213 (別名: Mysterin) は約 5000 アミノ酸から成る分子量の大きなタンパク質であり，RING ドメイン・RZ ドメインという E3 リガーゼ部位と，AAA+ATPase という力学的駆動部から構成されている²⁶。*RNF213* の機能は一部しか明らかにされていないが，特に重要とされるのはユビキチン化を行う E3 リガーゼの機能であり，標的タンパク質やリポ多糖の修飾による分解や，炎症反応の誘導を担う²⁷。標的タンパク質として Caveolin-1 や CYLD/SPATA2 があり，Caveolin-1 の抑制により一酸化窒素の産生を促進し²⁸，CYLD/SPATA2 の分解を通じて低酸素下での炎症性細胞死を誘導する²⁹。もやもや病患者で認められるバリエントが NF- κ B を介した炎症を誘導することも報告されている。リポ多糖は細胞内寄生するグラム陰性菌の外壁として機能するが，*RNF213* はそれをユビキチン化し，寄生体の排除に貢献する³⁰。その際，*RNF213* は脂肪滴内の脂質の構成をコントロールし，エネルギー代謝を通じて寄生体排除を含めた細胞内の恒常性維持に関与する。

RNF213 は血管内皮細胞と免疫細胞における機能が盛んに研究されている。血管内皮細胞において，*RNF213* は NFAT1 を分解することで血

管網の退縮を誘導する³¹。免疫細胞においては、FOXO1 を介した制御性 T 細胞の分化に関与し、炎症を抑制する³²。RNF213 以外にも、可溶性グアニルサイクレースや mDia1 といった分子の異常が、もやもや病や類似した血管障害を引き起こすことが知られている³³。RNF213 が制御する Caveolin-1 を含めて、いずれも細胞骨格の制御因子であり、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞の形

状や周囲の支持組織の変化が、もやもや病を含めた血管障害を引き起こす可能性が示唆される。また、もやもや病では自己抗体ができやすくなる傾向があるが³⁴、アレルギーとの関連も報告されており、RNF213 の制御性 T 細胞分化における役割から、炎症が前述の細胞形状や周囲の構造の変化と密接に関わっていると想定される。

3 もやもや病における *RNF213* バリエントの臨床的意義

要点

- *RNF213* p.R4810K バリエントは東アジアのもやもや病の発症リスクを増大させるが、不完全浸透を示す (p.R4810K バリエント保有者の 1/150–1/100 がもやもや病を発症)。
- p.R4810K バリエントを保有するもやもや病は、脳梗塞や後大脳動脈病変を呈する例が多いなどの特徴を示し、特にホモ接合体の p.R4810K バリエント保有は重症化や乳幼児発症と関連する。

もやもや病の約 10%で家族内発症がみられ遺伝的素因が示唆されていたが、p.R4810K バリエントの発見によりその一端が明らかとなった^{2,3}。東アジアのもやもや病患者は p.R4810K バリエントの保有率が高いが (日本人で約 90%, 韓国人で約 80%, 中国人で約 20%), p.R4810K バリエントは家族性もやもや病の発症リスクを著明に増大させ (オッズ比: 日本 約 1800 倍, 韓国 約 500 倍, 中国 約 1100 倍), 孤発例でも強い関連が示されている (日本 約 130 倍, 韓国 約 100 倍, 中国 約 30 倍)^{23,35}。臨床的に, p.R4810K バリエント保有例は典型的な両側内頸動脈終末部狭窄を示し, 脳梗塞発症例や後大脳動脈病変 (posterior cerebral artery [PCA] involvement) を有する症例が多いなどの特徴を持つ³⁶。また, ホモ接合体の p.R4810K バリエントは重症化や乳幼児での発症に関連する²⁴。ただし, 1 歳未満の

乳児もやもや病では p.R4810K バリエント非保有が重症化リスクとして報告されており³⁷, 1 歳以上と病態が異なる可能性がある。p.R4810K バリエントは不完全浸透を示し, 保有者の 1/150–1/100 がもやもや病を発症する⁶。p.R4810K バリエント保有者に限定した解析で, 血管リモデリングに参与する *FLNA* 遺伝子バリエント (p.G1623Vfs*41) がもやもや病様の血管構築と関連することや³⁸, 細胞外マトリックス維持機能を持つ *HAPLN3* の p.T34A バリエントがもやもや病の罹患と関連することから³⁹, 他の遺伝的要因がバリエント保有者の発症に寄与する (p.R4810K バリエントの浸透率上昇に寄与する) 可能性がある。一方, p.R4810K バリエントを保有する一卵性双生児で異なる表現型を示すことも知られ, 環境要因やエピゲノム変化など非遺伝的要因も発症に関連すると考えられる⁶。

4 RNF213 バリエントと関連するその他の疾患

要点

- *RNF213* p.R4810K バリエントは非もやもや病の症候性・無症候性頭蓋内動脈狭窄／閉塞と関連し、狭窄進行や脳卒中再発リスクが高く、もやもや病にも移行しうる。
- p.R4810K バリエントは頸動脈狭小、冠動脈疾患（特に冠攣縮性狭心症）、肺高血圧症（末梢肺動脈狭窄、遠位型慢性血栓塞栓性肺高血圧症）など全身の血管疾患と関連する。
- p.R4810K バリエントは頭蓋内血管を中心とした全身の多彩な血管病変と関連し、包括的に捉える概念「*RNF213* 関連血管症」が提唱されている。

4.1 脳梗塞・一過性脳虚血発作

RNF213 バリエントは、もやもや病以外の脳血管障害のリスク因子としても注目されている。2019 年、*RNF213* p.R4810K バリエントは脳梗塞、特に大血管アテローム硬化に伴う脳梗塞と関連することが報告された⁸。20–60 歳の若年発症の頭蓋内動脈狭窄を有する脳梗塞・一過性脳虚血発作例は、高頻度（24%）に p.R4810K バリエントを保有する⁴⁰。さらに、頭蓋内動脈狭窄を有する p.R4810K バリエント保有者は、長期的に脳卒中再発率が上昇することが示されている（64% vs. 27%）⁴¹。原因不明の頭蓋内動脈狭窄を有する脳梗塞・一過性脳虚血発作例では、p.R4810K バリエントの関与を念頭に置き、適切な検査や経過観察が考慮される。

4.2 頭蓋内動脈狭窄・閉塞症

頭蓋内動脈狭窄・閉塞症は、アテローム硬化、高安動脈炎、もやもや病など様々な原因により生じる⁴²。*RNF213* p.R4810K バリエントは、典型的な異常血管網を伴わない非もやもや病性の頭蓋内動脈狭窄・閉塞症と関連する^{8,9,10}。日本人を含む東アジア人において、p.R4810K バリエントは頭蓋内動脈狭窄・閉塞症全般の 20～50% 程度に検出される^{9,43}。また、p.R4810K バリエント保有者は非保有者に比べ頭蓋内動脈狭窄が進行する割合が高く、将来的にもやもや病に移行しうる^{41,43,44}。

4.3 頭蓋外動脈疾患

RNF213 バリエントの影響は脳血管に留まらず、頭蓋外の全身血管にも及ぶことが明らかになりつつある。以下に主な関連疾患を挙げる。

• 頸動脈疾患

もやもや病で、頸部内頸動脈近位部の血管径が急激に狭小化するボトルネックサインが知られている⁴⁵。同所見はもやもや病の進行や臨床症状⁴⁶、同側脳卒中の発症リスクとの関連が示されている⁴⁷。*RNF213* p.R4810K バリエント保有者は非保有者と比較して、頸動脈超音波検査における頸部内頸動脈や外頸動脈の血管径が小さい¹¹。また、p.R4810K バリエントは頭蓋内のみならず、頭蓋外内頸動脈や総頸動脈狭窄に起因する脳梗塞との関連が示されている¹²。

• 冠動脈疾患

日本人を対象とした症例対照研究やゲノムワイド関連解析で *RNF213* p.R4810K バリエントと冠動脈疾患の関連が示された^{13,14}。もやもや病は時に冠攣縮を合併するが、p.R4810K バリエントは冠攣縮性狭心症と特異的に関連する¹⁵。同結果は、大規模なゲノムワイド関連解析でも再現され、p.R4810K バリエント保有者は、非保有者と比較して心筋梗塞による死亡率が高いことも示された⁴⁸。

• 肺高血圧症

RNF213 p.R4810K バリエントをホモ接合性に有するもやもや病患者で、重度肺高血圧症の合併が報告され、関連遺伝子として注目された⁴⁹。その後、非もやもや病の末梢肺動脈狭窄（pulmonary artery stenosis: PPS）と p.R4810K バリエントの関連が相次いで報告された^{16,50,51}。遠位型慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH）は本邦で欧米に比較して頻度が高く、p.R4810K

バリエーションとの関連が明らかにされ、PPS と共通した背景病態が想定されている⁵²。さらに、p.R4810K バリエーション保有例の心エコー図で右室流出路加速時間延長が示され、肺高血圧症の前臨床段階が考慮された⁵³。p.R4810K バリエーションを保有する特発性肺高血圧例は、治療反応性が乏しく、早期の肺移植も考慮され¹⁶、バリエーションの情報が、治療選択に重要な可能性がある。

● 末梢動脈疾患

もやもや病では8%に腎動脈狭窄を認め、一般人口と比較して頻度が高い⁵⁴。また、経過観察中に腎動脈狭窄が出現した *RNF213* p.R4810K バリエーション保有例が報告されている⁵⁵。p.R4810K バリエーションを保有する腎動脈狭窄例は、線維筋形成不全に見られる string of beads sign や局所的狭窄と異なり、入口部からのびまん性狭窄を示す⁵⁶。また、p.R4810K バリエーション保有者は、上腸管膜動脈や腹腔動脈の入口部狭窄も示すが、下腸管膜動脈からの側副血行により血流が保たれ、腸管膜虚血や腹部アンギーナを呈しないとされる⁵⁶。さらに、p.R4810K バリエーションは腎動脈以遠の下行大動脈から連続した腸骨・大腿動脈の狭小化を示す⁵⁶。

4.4 その他の関連疾患

● 頭蓋内動脈瘤

RNF213 のレアバリエーションと頭蓋内動脈瘤の関連が欧米や東アジアにおいて報告されているが^{57,58}、p.R4810K バリエーションとの関連は示されておらず^{58,59}、バリエーションに応じた異なる機序が動脈瘤の発症に寄与する可能性がある。

● 脳動静脈奇形

少数例の報告であるが、*RNF213* p.M3666T バリエーションと脳動静脈奇形の関連が示されている⁶⁰。p.R4810K バリエーションについては、保有する脳動静脈奇形の報告にとどまり、関連は明らかではない⁶¹。

● 脳海綿状血管奇形

孤発性海綿状血管奇形において、全エクソーム解析で約16% (5/31 例) に p.R4810K とは異なる *RNF213* レアバリエーションが報告され、動物モデルでも *RNF213* 欠損により海綿状血管奇形様病変が示されている⁶²。しかし、p.R4810K バリエーションと脳海綿状血管奇形との関連は明らかではない。

これらの疾患との関連は未確立であるが、*RNF213* バリエーションが血管狭窄のみならず、多彩な血管機能異常や血管形成異常と関連する可能性を示唆している。

4.5 *RNF213* 関連血管症

上述の通り、*RNF213* のバリエーションは頭蓋内外の多彩な血管病変と関連する。このようなスペクトラムを包括的に捉える概念として、「*RNF213* 関連血管症」が提唱されている⁷。もやもや病患者の同胞で p.R4810K バリエーションの保有者が、頭蓋内動脈病変を伴わず冠動脈疾患を発症したと報告されている⁶³。p.R4810K バリエーションのホモ接合体では、肺高血圧症の合併リスクが高いことも考慮すると、全身血管の評価が必要となる集団が存在する可能性がある。

5 RNF213 関連血管症の診断と遺伝学的検査

5.1 診断

要点

- RNF213 バリエントに関連する疾患は各ガイドラインに基づいて診断し、p.R4810K バリエント情報は診断の補助として用いる。
- 若年性の頭蓋内動脈狭窄・閉塞例において、p.R4810K バリエント情報を従来の検査と組み合わせることで、血管炎など他の原因との鑑別に有用な可能性がある。

もやもや病: もやもや病はその特徴的な血管所見に基づき診断されるが、詳細は「もやもや病診断基準—2021 年改訂版—」を参照されたい⁶⁴。RNF213 の遺伝学的検査は、現時点では診断基準に含まれておらず、RNF213 バリエント保有のみをもってもやもや病と診断することはできない。一方、p.R4810K バリエントを保有する頭蓋内動脈狭窄症はもやもや病への進展リスクが高いこと⁴³、p.R4810K バリエントは他の頭蓋内動脈狭窄性疾患と比較してもやもや病でより高頻度に認められることから、診断に迷う症例において、総合的に判断する際の参考情報となりうる。例えば、内頸動脈終末部狭窄の評価に判断を要する症例や、もやもや血管の発達が乏しい症例では、p.R4810K バリエント保有がもやもや病の診断を支持する補助的情報となりうる。

非もやもや病の RNF213 関連血管症: もやもや病を除く RNF213 関連血管症に関しても、疾患

ごとのガイドラインに基づく診断基準（例：TOAST 分類に基づいた大血管アテローム硬化に伴う脳梗塞の診断⁶⁵など）が適用される。頭蓋内動脈狭窄・閉塞例では、若年発症例や多発血管病変例や、もやもや病の家族歴がある場合は p.R4810K バリエントの関与が疑われる。特に、若年者の頭蓋内動脈狭窄では血管炎の病態の鑑別がしばしば必要となるが、p.R4810K バリエント保有は、併発の可能性はあるものの、病態を考慮する上で有用と考えられる。また、もやもや病に進行しない場合でも、狭窄の進行が起りやすいことから⁴¹、経過を予測するうえで参考になる情報を得ることができる。さらに、冠動脈疾患では冠攣縮性狭心症、肺高血圧症であれば末梢肺動脈狭窄や CTEPH など、特異的な疾患サブタイプで関連が強いことを念頭におき、頭蓋内疾患と合併する場合は各疾患の専門家に相談する。

5.2 遺伝学的検査実施にあたる考え方（発症者）

要点

- *RNF213* p.R4810K バリエントは、確立された遺伝子解析法により評価する。
- もやもや病において、*RNF213* 遺伝学的検査は、そのみで診断確定の根拠にできないが、非典型例の診断の参考情報や、片側病変の対側への進展などリスク層別、血行再建術後の経過予測を目的として考慮される。
- もやもや病を除く頭蓋内動脈狭窄・閉塞症例において、*RNF213* 遺伝学的検査は、そのみで診断確定の根拠にできないが、若年発症や血管危険因子が乏しい例、原因不明例における病態鑑別、もやもや病発症のリスク層別を目的として考慮される。
- 頭蓋外動脈疾患の診療において、*RNF213* 遺伝子検査を考慮するエビデンスは現時点で十分でない。

RNF213 p.R4810K バリエントの遺伝学的検査は、確立された遺伝子解析法によって行い、診療の用に供するためには登録衛生検査所または医療機関の検査室において、適切な精度管理体制のもとで実施されることが前提となる。*RNF213* バリエントは、そのみで診断確定に用いることはできないが、特定の臨床状況において診断の補助やリスク層別化に有用であり、遺伝学的検査が考慮される（図1）。本項では発症者（もやもや病や頭蓋内動脈病変、脳卒中など*RNF213* バリエントに関連した表現型を認める患者）のみを対象とし、未発症者（*RNF213* バリエントに関連した表現型が確認されていない患者）に対する検査については9章で後述する。

もやもや病：本邦のもやもや病患者の大部分がp.R4810K バリエントを保有しており、動脈硬化や血管炎などを疑う非典型例において診断を行う際に、p.R4810K バリエントの有無が判断の参考情報となる。また、p.R4810K バリエント保有例では、後大脳動脈病変（PCA involvement）や脳室周囲吻合（periventricular anastomosis）など解剖学的特徴との関連や片側病変の対側への進展などリスク層別の有用性が考慮される^{36,66,67}。ホモ接合体では重症化リスクが高いとされていることに加え²⁴、同胞のp.R4810K バリエント保有やホモ接合体である可能性も考慮され、患者本人のみならず家族への対応や説明においても有用な情報となる。さらに、直接血行再建術後

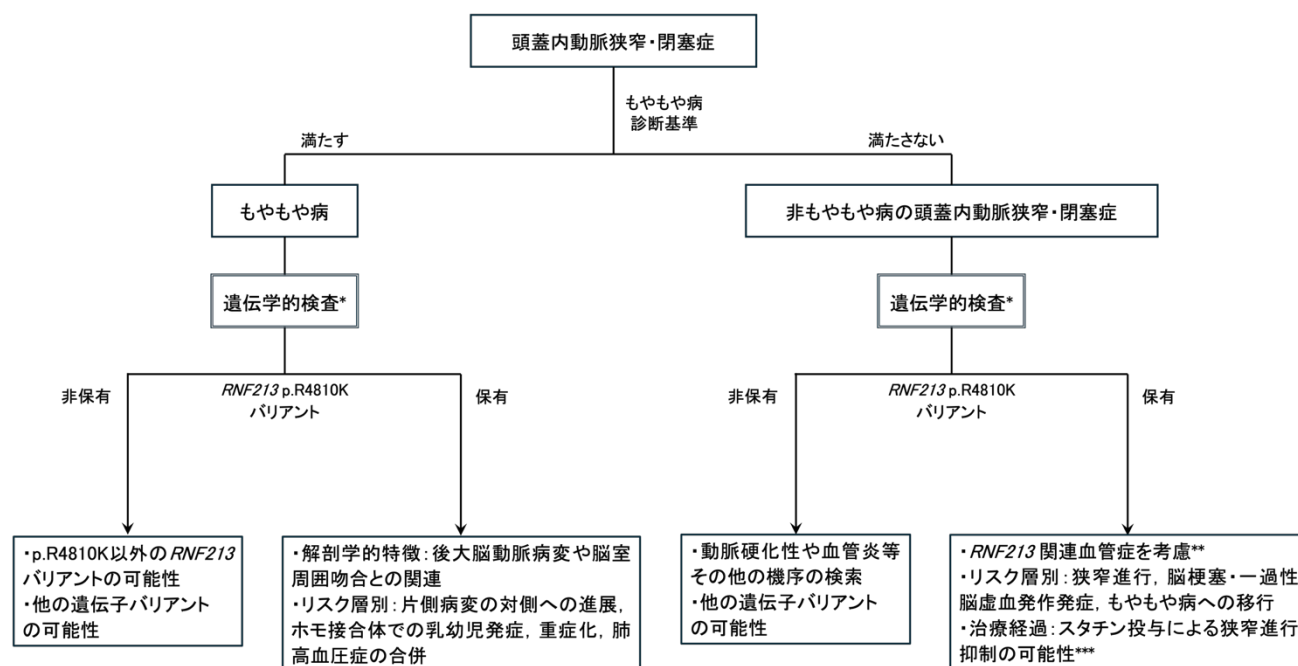
の遷延する過灌流や複合バイパス術後の間接血行再建からの側副血行路の発達など、手術成績に関連した報告もある⁶⁸⁻⁷¹。以上、もやもや病におけるp.R4810K バリエントの判定は、診断の補助や自然歴から術後経過に至る多岐に渡る因子と関連する点で、臨床的意義がある。

非もやもや病の脳梗塞・一過性脳虚血発作、頭蓋内動脈狭窄・閉塞症：脳梗塞や一過性脳虚血発作について、p.R4810K バリエント検査の適応は前方循環の頭蓋内動脈狭窄・閉塞症に起因する症例が主体となり、特に若年発症や血管危険因子が乏しい症例で適応が検討される。また、無症候性頭蓋内動脈狭窄・閉塞例でも、p.R4810K バリエントを有する頭蓋内動脈病変は狭窄進行が早いことや、将来的にもやもや病へ進行する可能性があることから、遺伝学的検査によるリスク層別は有用と考えられる^{41,43,44}。若年性の頭蓋内動脈病変では血管炎や感染症が鑑別となるが、生検や髄液検査などの侵襲的検査や副作用の多い免疫学的治療を要する可能性がある⁷²。一方、もやもや病の家族歴を有する頭蓋内動脈狭窄症など*RNF213* バリエントの関連が強いと考えられる症例や、急性・亜急性の進行のない若年性の無症候性頭蓋内動脈狭窄症などでは、p.R4810K バリエントを保有している場合は病態への関与が考慮され、総合的に判断して過剰な検査や治療を控えることができる可能性がある。

頭蓋外動脈疾患：p.R4810K バリアントは冠攣縮性狭心症や肺高血圧症など多岐に渡る頭蓋外疾患と関連するが、現時点ではエビデンスが十分ではなく単独で遺伝学的検査は推奨されず、あくまで p.R4810K バリアントと関連する頭蓋内動脈疾患の併発症として捉える。

以上、 *RNF213* バリアントの評価はもやもや病や症候性・無症候性の前方循環頭蓋内動脈狭窄・閉塞症においてのみ適応を検討すべきである。一方、後方視研究のエビデンスに限られ、いずれの場合も臨床的メリットを慎重に検討し、患者に十分な情報提供を行い同意が得られた場合に行う（7章に詳述）。

図 1. *RNF213* 遺伝子検査に当たる患者・家族の決定を助ける医師の説明フロー



* 臨床的メリットを慎重に検討し、カウンセリング体制が整備された状況で、患者に十分な情報提供を行い同意が得られた場合に施行

** 若年例やもやもや病家族歴がある場合にバリアントの関連がより疑われる。その他の機序の場合や併発の可能性も念頭に置く。

*** 現時点で、後方視的研究でのみ確認されたエビデンス(本文p.14参照)

6 治療と管理

要点

- もやもや病において、*RNF213* バリエントの有無によって標準的治療・管理を変更するかは今後の症例蓄積やエビデンスが必要であり、現時点では治療方針決定には使用できない。
- 頭蓋内動脈狭窄・閉塞症において、*p.R4810K* バリエント保有者では虚血イベント、狭窄進行やもやもや病への移行リスクが上昇しうるため、それらのエビデンスを勘案した上でのフォローアップが考慮される。

6.1 もやもや病の治療概要

詳細な治療方針（外科的血行再建，内科的管理）は，日本脳卒中学会の脳卒中治療ガイドラインおよびもやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドラインを参照されたい⁷³⁻⁷⁵。*RNF213* バリエントの有無で手術適応や術式を変更することは提案しないが，5.2 に記載のように画像所見（後大脳動脈病変，脳室周囲吻合等）と組み合わせたリスク層別やバイパス術後の側副血行路の発達の予測など，術後フォロー時に*RNF213* バリエントの情報は有用となりうる。

6.2 頭蓋内動脈狭窄・閉塞症

詳細な治療方針は，日本脳卒中学会の脳卒中治療ガイドラインを参照されたい。後方視研究ではあるが，*p.R4810K* バリエントを保有するスタチン投与例で非投与例と比較して狭窄進行が有意に少なく，*p.R4810K* バリエント非保有例よりもスタチンが有効な可能性がある⁴¹。また，*p.R4810K* バリエント保有者は非保有者に比べ

て狭窄進行や脳卒中/TIA の発症リスクが高いことや，もやもや病への移行例が存在することから，定期的な画像評価が望ましい。*RNF213* バリエントの有無によりバイパス手術や血管内治療（血管形成術・ステント留置）の適応を変更する根拠はない。

6.3 頭蓋外動脈疾患

RNF213 バリエントと関連する頭蓋外動脈疾患の治療に関連したエビデンスは未だ乏しい。一方，*p.R4810K* バリエントを保有する冠攣縮性狭心症例では，心筋梗塞発症リスクが高いと報告されているなど⁴⁸，今後のエビデンス蓄積によりバリエント保有に応じた管理方針が検討される可能性がある。

以上，*RNF213* 関連血管症では基本的に疾患ごとの標準治療を行い，*RNF213* バリエント保有による，特有の進行リスクや多臓器病変の可能性を念頭に置く。

7 遺伝カウンセリング

要点

- *RNF213* バリアントに関する遺伝カウンセリングでは、疾患感受性遺伝子で不完全浸透を示すことや表現型の多様性などの特徴を踏まえる。
- 診断補助、リスク予測としての意義と同時に不完全浸透による不確実性、心理的影響などの特徴について説明する。
- *RNF213* バリアントを保有する場合、遺伝子治療などの特異的な治療・管理方法は現時点でないことを伝え、定期的な経過観察や生活習慣改善を提案する。

7.1 目的

RNF213 バリアントに関する遺伝カウンセリングの目的は、患者および家族が遺伝情報に基づいた自律的な意思決定を行えるよう支援することにある。*RNF213* バリアントは遺伝性素因として注目度が高まりつつあり、特に患者の子どもや兄弟姉妹への遺伝について不安を抱く方も多い。そのため、遺伝カウンセリングを通じて正しい知識の理解・共有と不安の軽減を図り、本人あるいは血縁者にとって必要な検査や健康管理・対策につなげることが期待される。

7.2 *RNF213* バリアントを対象とした遺伝カウンセリング

本節では発症者について述べ、未発症者については9章を参照されたい。遺伝カウンセリングでは、病歴・臨床経過、家族歴に基づき家系図作成を行い、遺伝形式の評価を行う⁷⁶。その上で、*RNF213* 遺伝子と関連疾患について説明し、常染色体顕性遺伝であり、第一度近親者が*RNF213* バリアントを保有する可能性は50%であるが、不完全浸透であることを強調する³。ホモ接合体保有者の子は当該バリアントを原則的にヘテロ接

合性に受け継ぐが、同様に不完全浸透であることを伝える。また、患者に対して遺伝学的検査の選択肢（目的：診断補助、リスク予測、将来の管理方針の補助）と、その特徴（心理的影響、結果の不確実性など）を説明する。*RNF213* バリアントを保有する患者に対する遺伝子治療や分子標的治療薬など特異的な治療法はなく、疾患に応じたガイドラインに基づいて管理を行うことを伝え、定期的な経過観察や生活習慣改善など予防策を提案する。非保有時は、狭窄進行やもやもや病への移行、血縁者への遺伝などのリスクは相対的に低いことを伝え、p.R4810K 以外や他の遺伝子バリアントの存在、環境要因の可能性にも触れる。また、システマティックレビュー等で妥当性の高い内容を中心に、最新知見をアップデートし共有する。患者・家族に有用と思われる情報は積極的に提供し、研究参加に興味がある場合は適切な紹介を行う。以上のプロセスを、多職種（主治医、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーなど）で協力して行い、有益な遺伝カウンセリングになるよう努める。

8 妊娠・出産における *RNF213* バリアントの影響

要点

- *RNF213* バリアント保有者であること自体は妊娠出産を制限するものではない。
- *RNF213* バリアントはヘテロ接合体の親から 50%の確率で次世代に受け継がれるが、浸透率が低い (p.R4810K バリアント保有者の 1/150–1/100 がもやもや病を発症) ことや重篤性を鑑みたときに、原則として出生前遺伝学的検査や着床前遺伝学的検査の対象にはならない。
- *RNF213* バリアント保有妊婦に対しては、必要に応じ臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー等による遺伝カウンセリングを受けられる体制を整える。
- *RNF213* バリアントを有するもやもや病および非もやもや病患者と有さない患者での妊娠中・周産期の合併症を比較した報告は乏しく、バリアント有無によらず各疾患に対する管理を行う。

8.1 *RNF213* バリアント保有者の妊娠・出産

RNF213 バリアント保有者であることを理由に妊娠出産を制限する根拠はない。前述のとおり、*RNF213* バリアント保有者（ヘテロ接合体）の妊婦から生まれる子は（父親がバリアント非保有の場合）50%の確率でバリアントを受け継ぐが、実際にもやもや病を発症するのは1%に満たない（低浸透率）⁷⁷。また、発症した場合の重篤性についても表現型にはばらつきがあり、必ずしも着床前・出生前診断の基準を満たすとは言えない。以上から、*RNF213* バリアントは原則として出生前遺伝学的検査や着床前遺伝学的検査の対象にはならないと考えられる。*RNF213* バリアントを保有する妊婦に対しては、「遺伝のことなど心配があれば専門家（臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー等）に相談できる」体制を整え、適切な支援が得られるよう配慮する。浸透率が低いことや、発症した際にもその表現型の程度は多様であることからバリアントの影響を考慮して育児を行う必要はなく、過度に心配して画像検査を行う必要はない旨を伝える。特に乳幼児期の画像検査は鎮静という侵襲を要し、無症状での画像検査を推奨するエビデンスもないため推奨されない。ただし成長過程でもやもや病の初発症状（早朝の頭痛、TIA 様の脱力発作、一過性の失神やけいれんなど）が見ら

れれば早めに受診するよう指導することが望ましい。

8.2 *RNF213* バリアントを保有するもやもや病患者の妊娠・出産

RNF213 バリアントの有無にかかわらず、もやもや病患者が妊娠・出産を迎える際には、母体・胎児の安全確保のため、血圧管理、貧血／脱水予防、分娩時過換気・疼痛予防などへの特別な配慮が必要とされる。一方で、産科・脳神経外科・脳卒中科・麻酔科・新生児科等が連携して対応することで、もやもや病合併妊娠も多くの場合安全に分娩が可能である。もやもや病の妊娠・出産管理の詳細については本研究班の別ワーキンググループが作成した「もやもや病患者のための妊娠・出産管理マニュアル」を参照されたい。*RNF213* バリアントを有するもやもや病患者と有さない患者での妊娠中・周産期の合併症を比較した報告は乏しいが、p.R4810K バリアント保有者では妊娠高血圧症候群の合併率が高い可能性が示唆されている⁷⁸。

8.3 *RNF213* バリアントを保有する非もやもや病症例の妊娠・出産

非もやもや病症例における *RNF213* バリアント保有に基づく特異的な妊娠・出産管理方法のエビデンスは乏しく、バリアントの有無によらず疾患ごとの適切な対応が望まれる。例えば、頭蓋内動脈狭窄・閉塞例では、もやもや病のよ

うな脳出血リスクは高くないと考えられるが、
虚血性脳卒中リスクは非罹患妊婦より高いと予
想され、もやもや病に準じた脳灌流低下予防を
考慮した管理が望ましい。p.R4810K バリエント

は非妊娠時の血圧上昇との関連が示されている
ため⁷⁹、もやもや病同様に妊娠高血圧症候群の
合併率が高い可能性はある。

9 未発症者を対象とした遺伝学的検査

要点

- *RNF213* バリエントを保有する患者の近親者で、未発症の者を対象とした遺伝学的検査を施行する根拠はないが、近親者が強く希望する場合、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」に準じ、遺伝カウンセリングを提供の上で考慮する。
- 未成年の近親者の検査は原則行わない。

RNF213 バリエントは発症リスクに関与するが、不完全浸透で他の発症因子を含めて発症機序が明らかでなく、予防法も確立しておらず、発症前遺伝学的検査を施行する根拠はない。一般に、発症が不確実な疾患の予測目的での遺伝学的検査は、倫理的・心理的配慮から消極的に考えられることが多いが⁸⁰、p.R4810K バリエントは本邦での保有率が高く、効果の期待できる予防法や、治療可能性に関する報告もあり、遺伝学的検査が検討される場合もある。「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（日本医学会，2022 年改訂）の「3-2）非発症保因者遺伝学的検査，発症前遺伝学的検査，新生児マススクリーニング検査，出生前遺伝学的検査，着床前遺伝学的検査」及び「3-4）多因子疾患の遺伝学的検査（易罹患性診断）」に準じた対応が望まれる。以下に未発症者への遺伝学的検査に関する考え方を示す。

9.1 対象となりうる未発症者

RNF213 バリエントを保有する患者の第一度近親者（子，兄弟姉妹，両親）が対象となりうる。特に家族内にもやもや病患者がいる場合、家族が検査を希望することがある。また、バリエントを保有する患者は、子供のバリエントの保有の有無を知りたいと希望する場合もある。

9.2 検査のメリット

未発症者で *RNF213* バリエントの保有状態が分かれば、将来のリスク管理計画に繋がる可能性がある。例えば、脳ドック等で定期的に脳 MRI/MRA や頸部エコーを行い早期の血管変化を捉える試みが考えられる。実際、孤発性もやもや病患者の第一度親族 285 名を経頭蓋超音波でスクリーニングすると、新たに 21 名（約 7%）

の無症候性もやもや病患者が発見されることや⁸¹、もやもや病患者の血縁者の 23.5% にもやもや病を含む脳血管障害が同定されることから⁸²、早期発見に繋がる可能性がある。無症候性もやもや病に対する血行再建術は死亡リスク低下と関連することから⁸³、発症前診断は重要で、*RNF213* バリエント判定は補助的な役割を果たしうる。また、もやもや病の血縁者で p.R4810K バリエント非保有の場合、頭蓋内動脈病変出現の頻度は高くないことから⁸²、検査でバリエント非保有がわかれば不安を解消できる可能性がある。

9.3 検査のデメリット

RNF213 バリエント保有者に対して有効な発症予防介入が確立しておらず、生活習慣指導や定期経過観察に留まる。そのため、バリエント保有が分かっても、不安だけが増すリスクがある。また、遺伝的な烙印により、将来的に生命保険加入などで不利益を被る可能性（遺伝差別の問題）も考慮すべきである^{84,85}。また、親の判断での小児期の検査は、子の自己決定権の侵害につながりうるため、無症状未成年者への発症前遺伝学的検査は原則行わないのが国際的な共通認識である⁸⁶。

9.4 推奨される対応

未発症血縁者に対しては、まず遺伝カウンセリングを提供し、検査のメリット・デメリットについて十分話し合う。近親者が強く希望する場合、成人であればインフォームドコンセントを得ての検査は選択肢となる。その際、検査でバリエントを認めなくても絶対に疾患を発症しないとは限らないことを説明する。一方、未発症未成年者については、原則的に遺伝学的検査

は見合わせ、頭部 MRI など非侵襲的な経過観察を検討する。また、家庭内では極端な過呼吸や脱水を避け、スポーツ時も適宜休息・水分補給をとるなど、一般的な生活上の注意を共有するに留める。

9.5 家族への情報共有

RNF213 バリエント保有が判明した場合、カスケード検査として近親者に結果を知らせることが検討されるが、本人の同意のもとで情報提供する。近親者が検査を希望する場合は専門医を紹介し、遺伝カウンセリングが受けられる体制を整える。近親者が検査を望まなくても、知らないでいる権利を尊重し、無理に勧めるべきではない。

9.6 研究への参加

未発症者への対応に関してエビデンスはまだ不十分であり、臨床研究が進められている段階である。家族が希望すれば、*RNF213* バリエント保有者の自然経過を追跡調査するコホート研究等を紹介し、参加を検討してもらうのも一つの選択である。研究参加は本人たちの利益には直結しないかもしれないが、将来的な医療発展に貢献することで間接的なメリットが得られる可能性もある。

以上、未発症の家族に対する *RNF213* 遺伝学的検査は慎重に個別判断すべき事項である。検査の有無に関わらず家族全体で疾患への理解を深め、症状が出現した場合に適切に対処できるよう備えておくことが重要である。

10 おわりに

RNF213 p.R4810K バリアントの同定以来、もやもや病をはじめとする関連疾患の理解は飛躍的に進んだ。本提言では、その最新知見を盛り込みつつ、臨床現場に応用するべく診断・治療・カウンセリングのポイントを述べた。現状はバリアント保有者の疾患発症の加速要因は徐々に明らかになってきており^{39,87,88}、今後さらに分子機能解明や創薬研究が進めば、バリアント保有者に対する発症予防策や新規治療法の開発も期待できる。なお、本提言で記載した情報は、現時点で得られている研究成果に基づいたものであり、世界的にコンセンサスが得られているものではなく、今後の研究の進展によって大きく変わりうる情報を含んでいる。従って、本提言はあくまで現時点での臨床的判断の参考として活用されるべきものであり、将来の知見の蓄積に伴って適宜更新される必要がある。本提言が患者・家族と医療従事者の橋渡しとなり、良質な診療の一助となれば幸いである。

参考文献

1. Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2008;7:1056-1066.
2. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, et al. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* 2011;56:34-40.
3. Liu W, Morito D, Takashima S, et al. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One* 2011;6:e22542.
4. Cecchi AC, Guo D, Ren Z, et al. *RNF213* Rare Variants in an Ethnically Diverse Population With Moyamoya Disease. *Stroke* 2014;45:3200-3207.
5. 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)* 2012;52:299-303.
6. 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* 2016;21:55-70.
7. Ihara M, Yamamoto Y, Hattori Y, et al. Moyamoya disease: diagnosis and interventions. *Lancet Neurol* 2022;21:747-758.
8. Okazaki S, Morimoto T, Kamatani Y, et al. Moyamoya Disease Susceptibility Variant RNF213 p.R4810K Increases the Risk of Ischemic Stroke Attributable to Large-Artery Atherosclerosis. *Circulation* 2019;139:295-298.
9. Miyawaki S, Imai H, Shimizu M, et al. Genetic Variant RNF213 c.14576G>A in Various Phenotypes of Intracranial Major Artery Stenosis/Occlusion. *Stroke* 2013;44:2894-2897.
10. Bang OY, Chung JW, Kim DH, et al. Moyamoya Disease and Spectrums of RNF213 Vasculopathy. *Transl Stroke Res* 2020;11:580-589.
11. Yamaguchi E, Yoshimoto T, Ogura S, et al. Association of the *RNF213* p.R4810K Variant With the Outer Diameter of Cervical Arteries in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology* 2022;2:e000298.
12. Shimada D, Miyawaki S, Nakanishi K, et al. RNF213 p.Arg4810Lys (c.14429G>A) is associated with extracranial arterial stenosis. *Brain Commun* 2025;7:fcaf049.
13. Morimoto T, Mineharu Y, Ono K, et al. Significant association of RNF213 p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease. *PLoS One* 2017;12:e0175649.
14. Koyama S, Ito K, Terao C, et al. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2020;52:1169-1177.
15. Ishiyama H, Tanaka T, Yoshimoto T, et al. RNF213 p.R4810K Variant Increases the Risk of Vasospastic Angina. *JACC Asia* 2023;3:821-823.
16. Hiraide T, Kataoka M, Suzuki H, et al. Poor outcomes in carriers of the RNF213 variant (p.Arg4810Lys) with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:103-112.
17. Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T, Fukui M, Arinami T. Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Hum Genet* 1999;64:533-537.

18. Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Matsushima T, Fukui M. Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *J Child Neurol* 2000;15:179-182.
19. Yamauchi T, Tada M, Houkin K, et al. Linkage of familial moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) to chromosome 17q25. *Stroke* 2000;31:930-935.
20. Sakurai K, Horiuchi Y, Ikeda H, et al. A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23. *J Hum Genet* 2004;49:278-281.
21. Mineharu Y, Liu W, Inoue K, et al. Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3. *Neurology* 2008;70:2357-2363.
22. Liu W, Hashikata H, Inoue K, et al. A rare Asian founder polymorphism of Raptor may explain the high prevalence of Moyamoya disease among East Asians and its low prevalence among Caucasians. *Environ Health Prev Med* 2010;15:94-104.
23. Wu Z, Jiang H, Zhang L, et al. Molecular analysis of RNF213 gene for moyamoya disease in the Chinese Han population. *PLoS One* 2012;7:e48179.
24. Miyatake S, Miyake N, Touho H, et al. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* 2012;78:803-810.
25. Wang X, Zhang Z, Liu W, et al. Impacts and interactions of PDGFRB, MMP-3, TIMP-2, and RNF213 polymorphisms on the risk of Moyamoya disease in Han Chinese human subjects. *Gene* 2013;526:437-442.
26. Ahel J, Lehner A, Vogel A, et al. Moyamoya disease factor RNF213 is a giant E3 ligase with a dynein-like core and a distinct ubiquitin-transfer mechanism. *Elife* 2020;9.
27. Morito D. Molecular structure and function of mysterin/RNF213. *J Biochem* 2024;175:495-505.
28. Choi J, Inoue R, Masuo Y, et al. RNF213 Acts as a Molecular Switch for Cav-1 Ubiquitination and Phosphorylation in Human Cells. *Cells* 2025;14.
29. Bhardwaj A, Panepinto MC, Ueberheide B, Neel BG. A mechanism for hypoxia-induced inflammatory cell death in cancer. *Nature* 2025;637:470-477.
30. Otten EG, Werner E, Crespillo-Casado A, et al. Ubiquitylation of lipopolysaccharide by RNF213 during bacterial infection. *Nature* 2021;594:111-116.
31. Scholz B, Korn C, Wojtarowicz J, et al. Endothelial RSPO3 Controls Vascular Stability and Pruning through Non-canonical WNT/Ca(2+)/NFAT Signaling. *Dev Cell* 2016;36:79-93.
32. Yang X, Zhu X, Sheng J, et al. RNF213 promotes Treg cell differentiation by facilitating K63-linked ubiquitination and nuclear translocation of FOXO1. *Nat Commun* 2024;15:5961.
33. Mineharu Y, Miyamoto S. RNF213 and GUCY1A3 in Moyamoya Disease: Key Regulators of Metabolism, Inflammation, and Vascular Stability. *Front Neurol* 2021;12:687088.
34. Sigdel TK, Shoemaker LD, Chen R, et al. Immune response profiling identifies autoantibodies specific to Moyamoya patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:45.
35. 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* 2017;22:75.

36. Wang Y, Zhang Z, Wei L, et al. Predictive role of heterozygous p.R4810K of RNF213 in the phenotype of Chinese moyamoya disease. *Neurology* 2020;94:e678-e686.
37. Hara S, Mukawa M, Akagawa H, et al. Absence of the RNF213 p.R4810K variant may indicate a severe form of pediatric moyamoya disease in Japanese patients. *J Neurosurg Pediatr* 2022;29:48-56.
38. Ikeuchi Y, Kitayama J, Sahara N, et al. Filamin A Variant as a Possible Second-Hit Gene Promoting Moyamoya Disease-like Vascular Formation Associated With RNF213 p.R4810K Variant. *Neurol Genet* 2022;8:e200017.
39. Xu J, Zou Z, Liu W, et al. HAPLN3 p.T34A contributes to incomplete penetrance of moyamoya disease in Chinese carrying RNF213 p.R4810K. *Eur J Neurol* 2024;31:e16473.
40. Kamimura T, Okazaki S, Morimoto T, et al. Prevalence of RNF213 p.R4810K Variant in Early-Onset Stroke With Intracranial Arterial Stenosis. *Stroke* 2019;50:1561-1563.
41. Okazaki S, Yoshimoto T, Ohara M, et al. Effect of the *RNF213* p.R4810K Variant on the Progression of Intracranial Artery Stenosis. *Neurology Genetics* 2022;8:e200029.
42. Bang OY. Intracranial atherosclerosis: current understanding and perspectives. *J Stroke* 2014;16:27-35.
43. Dofuku S, Miyawaki S, Imai H, et al. RNF213 p.Arg4810Lys Variant Is Associated with Higher Stenosis Progression in Asymptomatic Intracranial Artery Stenosis. *Translational Stroke Research* 2024.
44. Sasagasako T, Mineharu Y, Funaki T, et al. RNF213 Mutation Associated with the Progression from Middle Cerebral Artery Steno-Occlusive Disease to Moyamoya Disease. *Transl Stroke Res* 2024.
45. Takemoto K, Atagi K. Champagne bottle neck sign with Moyamoya disease. *QJM: An International Journal of Medicine* 2022;115:314-315.
46. Yasuda C, Arakawa S, Shimogawa T, et al. Clinical Significance of the Champagne Bottle Neck Sign in the Extracranial Carotid Arteries of Patients with Moyamoya Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:1898-1902.
47. Zheng S, Wang F, Cheng L, et al. Ultrasound parameters associated with stroke in patients with moyamoya disease: a logistic regression analysis. *Chin Neurosurg J* 2022;8:32.
48. Hikino K, Koyama S, Ito K, et al. RNF213 Variants, Vasospastic Angina, and Risk of Fatal Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol* 2024;9:723-731.
49. 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* 2016;170:2453-2456.
50. Chang S-A, Song JS, Park TK, et al. Nonsyndromic peripheral pulmonary artery stenosis is associated with homozygosity of RNF213 p. Arg4810Lys regardless of co-occurrence of moyamoya disease. *Chest* 2018;153:404-413.
51. Kanezawa M, Shimokawahara H, Tsuji M, et al. The results of genetic analysis and clinical outcomes after stent deployment in adult patients with isolated peripheral pulmonary artery stenosis. *Eur Respir J* 2023;62.
52. Kiko T, Asano R, Ishibashi T, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Heterozygous *RNF213*

p.Arg4810Lys Variant Carriers Diagnosed With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of the American Heart Association* 2024;13:e035009.

53. Noda K, Hattori Y, Nishii T, et al. Relationship Between RNF213 p.R4810K and Echocardiographic Findings in Patients with Cerebrovascular Diseases: A Multicenter Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2025;14:e036333.

54. Yamada I, Himeno Y, Matsushima Y, Shibuya H. Renal Artery Lesions in Patients With Moyamoya Disease. *Stroke* 2000;31:733-737.

55. Hara S, Shimizu K, Nariai T, et al. 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* 2020;29:104786.

56. Kim D-K, Jang SY, Chang S-A, Park TK. Systemic vasculopathy associated with an RNF213 p.Arg4810Lys variant in moyamoya disease: a review. *Precision and Future Medicine* 2022;6:155-160.

57. Zhou S, Ambalavanan A, Rochefort D, et al. RNF213 Is Associated with Intracranial Aneurysms in the French-Canadian Population. *Am J Hum Genet* 2016;99:1072-1085.

58. Li Y, Liu J, Hu C, et al. Association of rare RNF213 variants and intracranial aneurysm risk in a Chinese population. *Ann Transl Med* 2022;10:1336.

59. 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* 2012;43:3371-3374.

60. Liu J, Hu C, Zhou J, et al. RNF213 rare variants and cerebral arteriovenous malformation in a Chinese population. *Clin Neurol Neurosurg* 2021;203:106582.

61. Torazawa S, Miyawaki S, Shinya Y, et al. De Novo Development of Moyamoya Disease after Stereotactic Radiosurgery for Brain Arteriovenous Malformation in a Patient With RNF213 p.Arg4810Lys (rs112735431). *World Neurosurg* 2020;140:276-282.

62. Lin J, Liang J, Wen J, et al. Mutations of RNF213 are responsible for sporadic cerebral cavernous malformation and lead to a mulberry-like cluster in zebrafish. *J Cereb Blood Flow Metab* 2021;41:1251-1263.

63. Lim SS, Park S, Oh BH, Jung K, Bae JW, Bae DH. RNF213 vasculopathy manifested in various forms within a family: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2023;102:e36627.

64. 黒田 敏, 藤村 幹, 高橋 淳, et al. もやもや病診断基準 —2021 年改訂版—. *脳卒中の外科* 2022;50:1-7.

65. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. 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* 1993;24:35-41.

66. Xue Y, Zeng C, Ge P, et al. Association of RNF213 Variants With Periventricular Anastomosis in Moyamoya Disease. *Stroke* 2022;53:2906-2916.

67. Mineharu Y, Takagi Y, Koizumi A, et al. Genetic and nongenetic factors for contralateral progression of unilateral moyamoya disease: the first report from the SUPRA Japan Study Group. *J Neurosurg* 2022;136:1005-1014.

68. Tashiro R, Fujimura M, Katsuki M, et al. Prolonged/delayed cerebral hyperperfusion in adult patients with moyamoya disease with RNF213 gene polymorphism c.14576G>A (rs112735431) after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis. *J Neurosurg* 2021;135:417-424.
69. Ito M, Kawabori M, Sugiyama T, et al. Impact of RNF213 founder polymorphism (p.R4810K) on the postoperative development of indirect pial synangiosis after direct/indirect combined revascularization surgery for adult Moyamoya disease. *Neurosurg Rev* 2022;45:2305-2313.
70. Kawabori M, Ito M, Kazumata K, et al. Impact of RNF213 c.14576G>A Variant on the Development of Direct and Indirect Revascularization in Pediatric Moyamoya Disease. *Cerebrovasc Dis* 2023;52:171-176.
71. Torazawa S, Miyawaki S, Imai H, et al. Association of Genetic Variants with Postoperative Donor Artery Development in Moyamoya Disease: RNF213 and Other Moyamoya Angiopathy-Related Gene Analysis. *Transl Stroke Res* 2025;16:679-689.
72. 日本神経治療学会治療指針作成委員会. 標準的神経治療：中枢神経の血管炎. 2017;34:553-571.
73. 脳卒中ガイドライン委員会 日. 脳卒中ガイドライン 2021 [改訂 2025].
74. 富永 悌, 鈴木 則, 宮本 享, et al. もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン（改訂版）. 脳卒中の外科 2018;46:1-24.
75. Kuroda S, Fujimura M, Takahashi J, et al. Diagnostic Criteria for Moyamoya Disease - 2021 Revised Version. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2022;62:307-312.
76. Counselors NSoG. Practice-Based Competencies for Genetic Counselors. 2025.
77. Sun LR MJ, Lim M, Davila-Williams D, Harrar D, Bertamino M, Hausman-Kedem M, Chung MG, Pergami P, Kossorotoff M. MEDICAL MANAGEMENT OF PEDIATRIC PATIENTS WITH MOYAMOYA ANGIOPATHY: Proceedings from the Pediatric Moyamoya Summit, Nov 7th, 2023 *Pediatr Stroke* 2025;11:216-226.
78. Yajima H, Miyawaki S, Sayama S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy in moyamoya disease: A single institution experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2023;32:107377.
79. Tabara Y, Yamada H, Setoh K, et al. The association between the Moyamoya disease susceptible gene RNF213 variant and incident cardiovascular disease in a general population: the Nagahama study. *Journal of Hypertension* 2021;39:2521-2526.
80. Botkin JR, Belmont JW, Berg JS, et al. Points to Consider: Ethical, Legal, and Psychosocial Implications of Genetic Testing in Children and Adolescents. *Am J Hum Genet* 2015;97:6-21.
81. Han C, Feng H, Han YQ, et al. Prospective screening of family members with moyamoya disease patients. *PLoS One* 2014;9:e88765.
82. Matsuda Y, Mineharu Y, Kimura M, et al. RNF213 p.R4810K Variant and Intracranial Arterial Stenosis or Occlusion in Relatives of Patients with Moyamoya Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:1841-1847.
83. Lim YC, Lee E, Song J. Outcomes of Bypass Surgery in Adult Moyamoya Disease by Onset Type. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2415102.
84. Tiller J, Bakshi A, Dowling G, et al. Community concerns about genetic discrimination in life insurance persist in Australia: A survey of consumers offered genetic testing. *Eur J Hum Genet* 2024;32:286-

294.

85. Muller C, Gallacher L, Keogh L, et al. "Uninsurable because of a genetic test": a qualitative study of consumer views about the use of genetic test results in Australian life insurance. *European Journal of Human Genetics* 2024;32:827-836.

86. Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2009;17:720-721.

87. Mineharu Y, Kamata T, Tomoto M, et al. Peripheral blood GATA2 expression impacts RNF213 mutation penetrance and clinical severity in moyamoya disease. *Stroke Vasc Neurol* 2025;10:752-763.

88. Ishigami D, Namba S, Miyawaki S, et al. Delineating the Genetic Basis of RNF213-related vasculopathies: The association of PKHD1 variants with bilateral cerebral vasculopathy. *European Journal of Human Genetics* 2026.