

脳血流SPECT統計解析法による小児モヤモヤ病の病期 (重症度) 分類 — 健常小児脳表血流データベースの構築 —

中川原譲二

A. 研究目的

モヤモヤ病の病期分類には、脳血管造影検査による脳血管病変の進行度に基づく形態的分類と、脳血流SPECT検査による血行力学的脳虚血の重症度に基づく機能的分類とがある。後者は、脳血行再建術の適応を判定する場合において特に必要であるが、モヤモヤ病小児例では、脳血流を定量するための動脈採血が困難な場合が多く、健側患側比などの半定量評価法が用いられてきた。しかし、半定量評価法では関心領域 (ROI) の設定が恣意的になり易く、全脳に占める脳虚血域の定量的評価が十分できないことが問題点である¹⁾。これに対して、脳血流SPECT統計解析法の一つである3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP)解析法²⁾は、被検者の全脳表における脳血流の分布を正常脳表血流データベースとの間で統計学的に処理し、脳血流が有意に低下している領域を定量的に描出することが出来る。3D-SSP解析法による血行力学的脳虚血の重症度スクリーニングは、脳血流SPECT定量解析を補完し、半定量評価法の問題点を克服する方法として注目されている。そこで、今回は、小児モヤモヤ病の脳血流SPECTに対する3D-SSP解析と重症度評価基準の作成を進めるために、健常小児の脳血流SPECTから正常脳表血流データベースの構築し、その有用性を検証した。

B. 研究方法

若年発症モヤモヤ病患者の脳血流SPECTを3D-SSP解析するためには、健常小児から得られた脳表血流データベースが必要となる。そこで、健常小児ボランティア11名 (男児：3、女児：8、平均年齢は 11.5 ± 2.9 歳) の脳血流SPECTから正常脳表血流データベースを構築した。健常小児の脳血流SPECTデータは、中村記念病院において行われた『脳血流SPECTとCT/MRI画像の重ね合わせソフトウェアの精度を検討する研究課題 (平成14年8月7日、

中村記念病院倫理委員会承認)』において登録収集されたデータファイルから抽出された。本研究課題では、検査対象者に対してあらかじめ、検討の目的と施行内容、検査の安全性、プライバシーの保護、承諾の自由、費用の負担、などを文書で説明し、対象者から署名にて同意を得た。対象者が20歳未満の場合は、保護者からの同意署名を得た。脳血流SPECT検査に用いる脳血流トレーサーは、I-123 IMP (111MBq) とした。脳血流データの収集には汎用のSPECT機器を用い、通常の収集条件が用いられた。

構築された健常小児脳表血流データベースについては、未破裂脳動脈瘤患者12症例 (男性：4、女性：8、平均年齢 58.7 ± 9.2 歳) から得られた健常成人脳表血流データベースおよび健常若年成人12症例 (男性：4、女性：8、平均年齢 20.7 ± 2.6 歳) から得られた健常若年成人脳表血流データベースと比較して、全脳を規定値とした場合に、脳血流分布にどのような違いがあるかを3D-SSP解析 (Z-score解析) により群間比較した。

C. 研究結果

全脳を規定値として健常小児脳表血流データベースを健常若年成人脳表血流データベースと比較したところ、前頭葉円蓋部および内側部、頭頂葉円蓋部および内側部、側頭葉外側後半部などの前方循環においてZ-scoreが有意に変動する脳血流の増加領域が認められ、小脳、側頭葉前半部、後頭葉などの後方循環においてZ-scoreが有意に変動する脳血流の低下領域が認められた (図1)。しかし、脳血流の変動幅の示標となるZ-scoreの変動幅は全般的に低値であった。一方、健常小児脳表血流データベースを健常成人脳表血流データベースにと比較したところ、前頭葉円蓋部および内側部、頭頂葉円蓋部、側頭葉前半部、頭頂葉外側などの前方循環においてZ-scoreが有意に変動する脳血流の増加領域が見られ、後頭葉外側部及び内側部、頭頂葉内側部、小脳などの後方循環においてZ-scoreが有意に変動する脳血

Young adult 群 (n=12) vs. Adult control 群 (n=12)

20.7±2.6

58.7±9.2

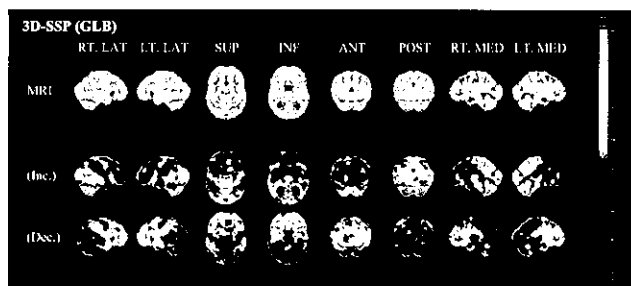


図1 健常小児脳表血流データベースと健常若年成人脳表血流データベースとの比較

Young adult 群 (n=12) vs. Adult control 群 (n=12)

20.7±2.6

58.7±9.2

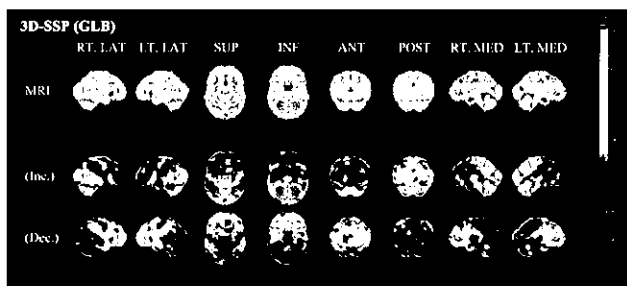


図2 健常小児脳表血流データベースと健常成人脳表血流データベースとの比較

Child 群 (n=11) vs. Young adult 群 (n=12)

11.5±2.9

20.7±2.6

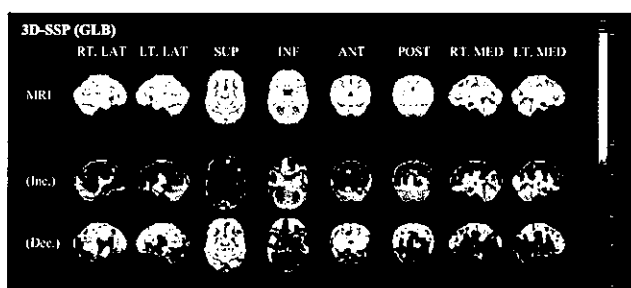


図3 健常若年成人脳表血流データベースと健常成人脳表血流データベースとの比較

小児モヤモヤ病群 (n=10) vs. Child control 群 (n=11)

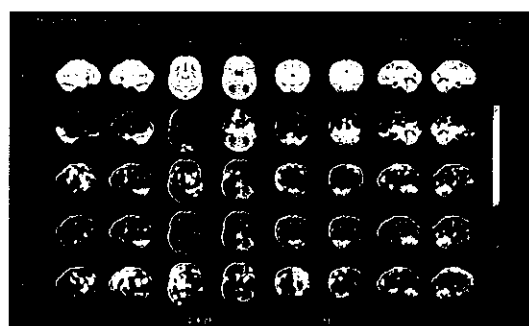


図4 健常小児脳表血流データベースと小児モヤモヤ病群10例との比較

流の低下領域が見られた。また、Z-scoreの変動幅は高値であった(図2)。更に、健常若年成人脳表血流データベースを健常成人脳表血流データベースと比較したところ、シルビウス裂近傍、前頭葉円蓋部及び内側部、運動領などの前方循環においてZ-scoreが有意に変動する脳血流の増加領域が見られ、後頭葉外側部及び内側部、頭頂葉外側部及び内側部、小脳などの後方循環においてZ-scoreが有意に変動する脳血流の低下領域が見られた。Z-scoreの変動幅も比較的高値であった(図3)。健常小児の脳血流データベースに対して小児もやもや病群10例との間で群間比較(Z-score解析)を行った結果、小児もやもや病群では前方循環の大脳皮質に広汎で多様な脳虚血領域が捉えられた(図4)。

D. 考 察

一般に使用されている3D-SSP解析のための正常脳表血流データベースは、痴呆症や脳血管障害の患者を対象にしているため、平均年齢60歳前後の健常成人から得られたものであるため、若年発症のモヤモヤ病患者を対象とする解析には適さないとされてきた。今回、年齢層別の脳血流データベースを構

築し、3D-SSP解析により群間比較したところ、これまでの脳循環研究でも明らかにされてきたように、若年群ほど前頭葉などの前方循環の脳血流が相対的に高いことが明らかとなった。若年発症のモヤモヤ病患者の脳血流SPECTを健常成人の正常脳表血流データベース(平均年齢60歳前後)を用いて3D-SSP解析すると、前方循環における脳血流低下の過少評価と後方循環における脳血流低下の過大評価が生じることが示唆された。主として前方循環が障害されるモヤモヤ病の3D-SSPによる病期(重症度)分類では、被検者の年齢に応じた正常脳表血流データベースを用いることが必要であると考えられた。脳血流SPECTの3D-SSP解析法によるモヤモヤ病の病期(重症度)分類では、安静時脳表血流におけるZ-scoreの変動幅とacetazolamide負荷時脳表血流におけるZ-scoreの変動幅により重症度判定の基準を作成することが必要となる。成人のアテローム血栓性脳梗塞を対象とした研究では、脳血流SPECT定量解析にて血行再建術の適応とされる血行力学的脳虚血Stage IIの領域は、安静時脳表血流の3D-SSP解析ではZ-scoreが有意(2<)に増大する低灌流領域として捉えられ、さらにacetazolamide負荷時脳

	Resting CBF	DMX-activated CBF
Normal	Z (Rest) < 2	Z (DMX) < 2
Mild	Z (Rest) < 2	Z (DMX) > Z (Rest)+2
Severe	Z (Rest) > 2	Z (DMX) > Z (Rest)+2

表1 3D-SSP (Z-score) 解析によるモヤモヤ病の病期 (重症度) 解析

表血流の3D-SSP解析では同領域のZ-scoreが安静時の値よりも更に増大することが明らかとなっている。小児モヤモヤ病でも血行力学的脳虚血Stage IIの領域は同様の所見として捉えられ、健常小児の脳表血流データベースの構築により、3D-SSP解析による血行力学的脳虚血の重症度判定基準 (正常、軽症、重症の3段階程度) (表1) を、小児モヤモヤ病に対しても臨床応用する道が開けたことから、脳血流SPECTによる低侵襲で客観性の高い重症度スクリーニング判定が確立するものと考えられる。

E. 結 論

健常小児ボランティア11名から得られた脳血流SPECTから正常脳表血流データベースを構築した。健常小児脳表血流データベースは健常若年成人脳表血流データベースに比較しても、前方循環における脳血流の相対的増加領域と後方循環における脳血流の相対的低下領域が見られた。健常小児の脳表血流データベースを構築することにより脳血流SPECTの3D-SSP解析法による小児モヤモヤ病の病期 (重症度) 分類が可能になると結論された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saitou N, Nakagawara J, Nakamura H, Teramoto A: Assessment of cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease using a quantitative and a semiquantitative IMP-SPECT study. Annals of Nucl Med18, 323-331, 2004

2. 学会発表

- 1) 黒川 徹、中川原譲二、ほか：脳血流SPECT

による血行力学的脳虚血の重症度評価に関する新たな画像解析法の検討. 第29回日本脳卒中学会総会. 名古屋. 2004.3.18

- 2) 中川原譲二：脳血流SPECTによる血行力学的脳虚血の重症度分類の精度改善と標準化. 第28回日本脳神経CI学会. 愛知. 2004.4.1
- 3) Nakagawara J, et al: New CBF-SPECT imagings on severity of hemodynamic cerebral ischemia. 第5回世界脳卒中学会. バンクーバー. 2004.6.23
- 4) 渡部寿一、中川原譲二、ほか：脳血流SPECT統計画像3D-SSP解析のための年齢別脳表血流データベースの構築. 第36回北海道脳卒中研究会. 札幌. 2004.7.24
- 5) 中川原譲二、ほか. 脳血流SPECTによる血行力学的脳虚血の定量的重症度評価の標準化について. 第63回日本脳神経外科学会総会. 名古屋. 2004.10.6
- 6) 渡部寿一、中川原譲二、ほか：中村博彦小児もやもや病の病期診断のための健常小児脳表血流データベースの構築. 第63回日本脳神経外科学会総会. 名古屋. 2004.10.6
- 7) 中川原譲二、ほか：JET studyの結果と血行力学的脳虚血の定量的重症度評価の標準化について. 第44回日本核医学会総会. 京都. 2004.11.4

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) Saitou N, Nakagawara J, Teramoto A, et al: Assessment of cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease using a quantitative and a semiquantitative IMP-SPECT study. Annals of Nucl Med18, 13-21, 2004
- 2) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 36: 1238-1248, 1995

ABSTRACT

Construction of normal CBF database from child volunteer for stratification of cerebral hemodynamics of child moyamoya disease using 3-dimensional stereotactic surface projections of CBF SPECT

Jyoji Nakagawara

Department of Neurosurgery, Nakamura memorial Hospital

Recent analysis of CBF SPECT using 3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) could be a non-invasive method for the stratification of cerebral hemodynamics in child moyamoya disease. However, there was not any normal CBF database from children. For this reason, normal CBF database from children volunteer was constructed under the code of ethics of Nakamura Memorial Hospital (2002.8.7). I-123 IMP-CBF SPECT was performed in 11 children volunteer (average age: 11.5+/-2.9) after the conformation of informed consent from their parents. Normal CBF database from these children volunteer was compared with both normal CBF database from 12 young adults volunteer (average age: 20.7+/-2.6) and 12 adults (average age: 58.7+/-9.2) with unruptured cerebral aneurysm that pointed out in brain dock.

In 3D-SSP (Z-score) analysis using whole brain reference, normal CBF database from children volunteer showed significant changes of Z-score in the anterior circulation (an increase of CBF) and in the posterior circulation (a decrease of CBF), in comparison with both normal CBF database from young adults volunteer and adults with unruptured cerebral aneurysm. Changes of Z-score were more remarkable using normal CBF database from adults with unruptured cerebral aneurysm than using normal CBF database from young adults volunteer. In 3D-SSP (Z-score) analysis of child moyamoya disease, change of Z-score (hypoperfusion) in the anterior circulation was markedly observed using normal CBF database from children volunteer or young adults volunteer, however, change of Z-score (hypoperfusion) in the anterior circulation was underestimated using normal CBF database from adults with unruptured cerebral aneurysm.

3D-SSP (Z-score) analyses using normal CBF database from children volunteer could be improved the accuracy of a non-invasive stratification of cerebral hemodynamics in child moyamoya disease.

Key words: hemodynamic cerebral ischemia, moyamoya disease, CBF-SPECT, 3D-SSP

モヤモヤ病の統計学的脳血流SPECT 画像解析による病態評価

山田 勝、湯沢 泉、藤井清孝

A. 研究目的

モヤモヤ病は小児に脳虚血発症が多い一方、成人では約半数が出血で発症する。その発症にかかる病態についてはいまだ未解明である。今回、病態の評価を目的としてインターフェースソフトウェアを用いて統計学的な脳血流SPECT画像解析を行った。

B. 研究方法

モヤモヤ病の21症例（虚血発症14、出血6、無症状1）（11才から63才、平均31才）を対象に1回の動脈採血によって入力関数を決定するIMP-ARG法¹⁾で¹²⁵I-IMP SPECT定量画像を安静時と2日法によるacetazolamide負荷(17 mg/kg静注)後に撮像した。統計学的解析は、ソフトウェアライブラリNEUROSTAT²⁾とSEE JET³⁾を使用して3D-SSP (Stereotactic Surface Projections) 法で以下の項目を解析した。

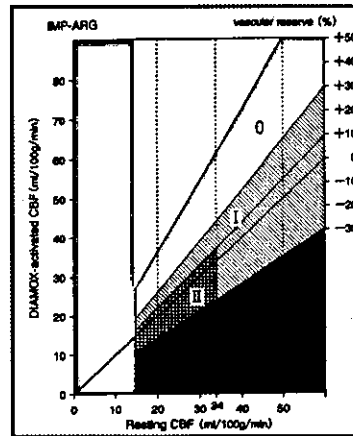
- ・循環予備能

一脳表抽出画像による血行力学的脳虚血stage image (SEE JET)
一循環予備能断層像

- ・発症形式による脳表血流平均値の比較
- ・acetazolamide負荷による反応性の術後変化、経時的变化

3D-SSP法の原理は、被験者データの解剖学的標準化と脳表へのデータ抽出である。個々のデータと正常データベース（平均値とSD）とPixel毎の比較をおこない、脳血流上昇/低下部位をZ-score表示する（ $Z\text{-score} = (\text{平均} - \text{被検者データ}) / \text{SD}$ ）。SEE JETによる血行力学的脳虚血表示は、安静時と負荷時の3D-SSP解析結果データを使用して脳表各pixelの血流量を抽出して標準脳の脳表上に定位的に投影し、各pixelごとに血行力学的脳虚血ステージ分類（図1）にあてはめ色分けを行い画像化する⁴⁾。

北里大学 医学部 脳神経外科



血行力学的脳虚血の重症度分類(中川原)

図1 血行力学的脳虚血重症度のstage

正常脳血流値として42ml/100g/minを使用した。

比較対照とする正常脳血流データベース（北里大学病院版）を健常成人30人（男性14人女性16人）のデータより作成した。その年齢分布は、20-29才が5人、30-39才6人、40-49才6人、50-59才7人、60-69才6人であった。これを4階層（20-39才、30-49才、40-59才、50-69才）として患者年齢にあわせて使用した。20才未満の患者4人には20-39才の階層の正常データベースを用いた。

C. 研究結果

3D-SSP法の脳表抽出画像による統計解析では、安静時脳表血流、acetazolamide負荷による血流変化に発症形式ごとの特徴が見られた。即ち、虚血発症群では出血群に比較して前頭葉脳表血流平均値の低下が認められた（図2）が、Z-scoreは4.53には達せず統計学的な有意差ではなかった。また、acetazolamide負荷による有意な血流減少は、虚血発症群で出血発症群より広範囲に認められた（図3、4）。血行力学的脳虚血stage imageは、TIAの責任病巣の解剖学的位置関係とよく相関した（図5）。一方、不随意運動症例の脳深部（大脳基底核）の血流低下は断層像がよく表した。またバイパス術後の血流改善をよく表し（図6）、虚血部位の直感的把握や経時的評価に有用であった。

脳表血流平均値 虚血群<出血群

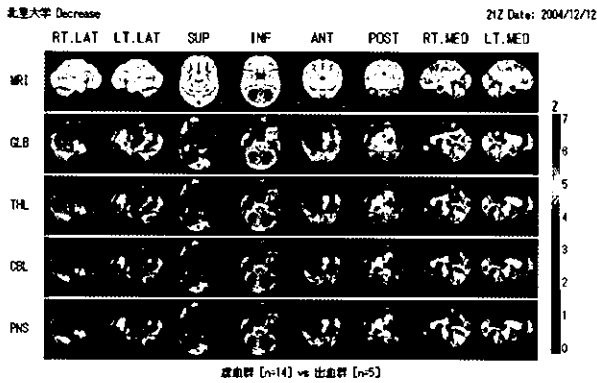


図2 安静時脳表血流平均値 虚血発症群と出血発症群の比較

安静時脳血流量について虚血発症群（14例）と出血発症群（5例）を比較した結果を示す（iSSP3.5_2tZによる対応のないt検定）。上段から、標準脳MRI、全脳カウントでピクセル値を正規化したZ-score画像、視床カウントでピクセル値を正規化したZ-score画像、全脳カウントでピクセル値を正規化したZ-score画像、小脳カウントでピクセル値を正規化したZ-score画像、橋カウントでピクセル値を正規化したZ-score画像を示す。虚血発症群では、出血群に比較して前頭葉脳表血流平均値の低下が認められた。

虚血群:acetazolamide負荷後の脳表血流減少部位 (Z>1.64, n=14)

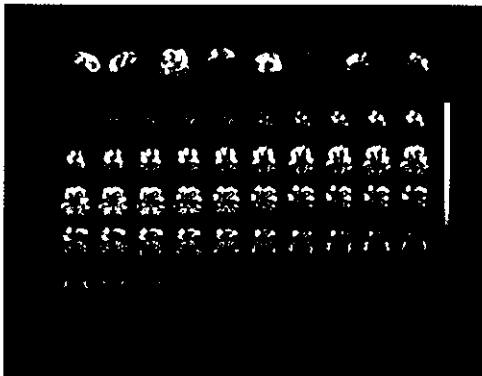


図3 acetazolamide負荷前後の脳血流変化 虚血発症群

D. 考察

今回、病態の評価を目的として3D-SSP法のソフトウェアを用いて統計学的な脳血流SPECT 画像解析を行った。3D-SSPは、大脳神経線維の方向に準拠した脳画像の解剖学的標準化に引き続き、灰白質の放射能を抽出し定位脳座標系で全脳を取り囲む一定の画素に投射することによって脳萎縮や解剖学的標準化のみでは除去しきれない個人の脳解剖の相違を補償し、精度の良い被験者間比較を可能とする解析方法である。正常被験者から抽出した画像をデー

出血群: acetazolamide負荷後の脳表血流減少部位 (Z>1.64, n=5)

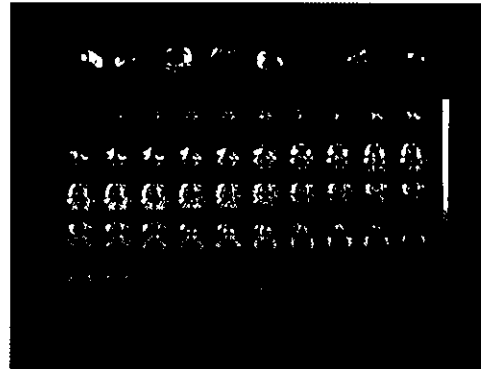


図4 acetazolamide負荷前後の脳血流変化 出血発症群

acetazolamide負荷前後の脳血流変化を虚血発症群（14例）と出血発症群（5例）でそれぞれ比較した（Stat_1tZによる対応のあるt検定）。虚血発症群では、出血群に比較してacetazolamide負荷による有意な血流減少（Z>1.64）がより広範囲に認められた。

代表症例 26才女性、左上肢と右下肢のTIA

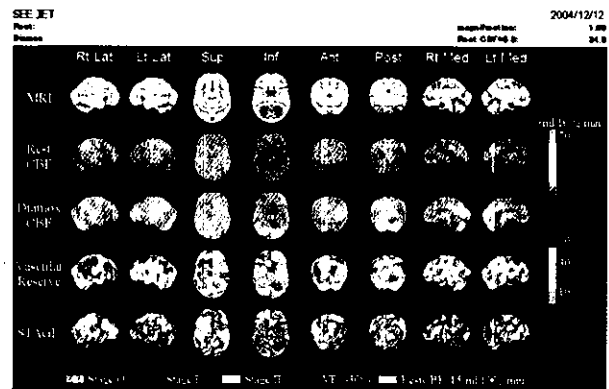


図5 代表症例のSEE JET解析

上段から標準脳MRI、安静時脳血流量投影像、Diamox負荷時脳血流量投影像、脳循環予備能投影像、血行力学的脳虚血の重症度投影像を示す。

最下段の血行力学的脳虚血の重症度投影像では、右半球運動野と左半球運動野にstage2が認められ、この分布は臨床症状の左上肢と右下肢のTIAの責任病巣を極めて明瞭に示した。

タベースとして、個々の例のデータをZ統計値として表現することができる。また通常用いられるROI法の関心領域（ROI）設定の恣意性を排除できる長所がある。その結果、虚血発症群では出血群に比較して前頭葉脳表血流平均値の低下が認められた（図2）。またacetazolamide負荷による有意な血流減少は、虚血発症群において出血発症群より広範囲に認められた（図3、4）。これらは、「虚血発症群において血行力学的脳虚血が出血群より重篤である」こ

脳循環予備能 術前後変化

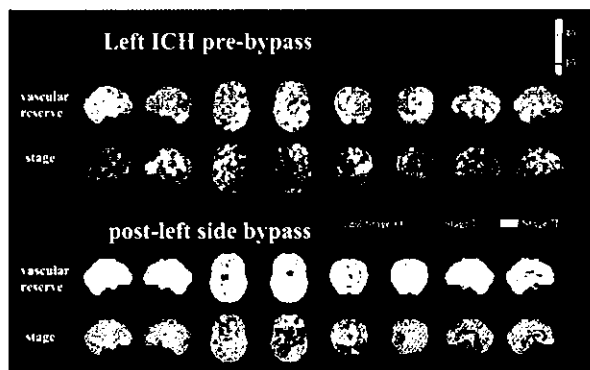


図6 脳循環予備能 術前後変化

48才、左基底核出血の症例。上2段は術前の、下2段は左側STA-MCA double bypass術後の、それぞれ脳循環予備能投影像と血行力学的脳虚血の重症度投影像である。術前の脳循環予備能低下が術後には大幅に改善し、重症度はほとんどの部でstage 0となっている。

とを示しており、当然予想された結果ではあるが、今回使用した1回動脈採血によるIMP-ARG法定量画像と2日法による acetazolamide 負荷後の撮像方法が一定の信頼できる方法であることを示している。さらに安静時と負荷時の3D-SSP解析結果データを使用して作成された血行力学的脳虚血ステージ画像は、TIAの責任病巣の解剖学的位置関係とよく相関し（図5）、バイパス術後の血流改善をよく表し（図6）、虚血部位の直感的把握や経時的評価に有用であると考えられた。

今回用いた方法の限界として、1) 3D-SSP法では原理的に脳深部の血流評価はできない点、2) それぞれの施設で年代ごとの正常データベースを作成する必要があり、小児の正常データベースは作成されていないため小児例では正確に解析できない点、3) 個々の例の梗塞部、出血部の血流低下を考慮していない点などがあげられる。今後は各患者ごとにMRI像との重ね合わせを行って梗塞部や出血部を除いた部分の血流と反応性を検討する必要がある。また、血行力学的脳虚血ステージ分類を行う正常脳血流値としてどの値を用いるかや、2日法の入力関数の測定誤差なども今後の検討課題である。

E. 結 論

安静時脳表血流、acetazolamide負荷による血流変化に発症形式ごとの特徴が見られた。虚血発症群に対しては、前頭葉の広範な血流改善を図る必要があることが示唆された。血行力学的脳虚血stage

imageは、虚血部位の直感的把握や経時的評価に有用であった。統計学的情報や群間解析は出血のメカニズムなどの今後の病態解明に有効な手段と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

山田 勝、湯沢 泉、藤井清孝. モヤモヤ病の統計学的脳血流SPECT 画像解析による病態評価. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業. モヤモヤ病（ウィリス動脈輪閉塞症）に関する調査研究班. 平成16年度研究発表会. 東京. 平成16年12月16日

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

参考文献

- 1) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, et al. Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. J Nucl Med 35: 2019-30, 1994
- 2) Minoshima S, Fey KA, Koeppe RA, et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 36:1238-1248, 1995
- 3) Mizushima S, Nakagawara J, Takahashi M, et al: Three-dimensional display in staging hemodynamic brain ischemia for JET study: objective evaluation using SEE analysis and 3D-SSP display. Ann Nucl Med 18:13-21, 2004
- 4) 中川原譲二：脳血流SPECT によるモヤモヤ病の病期（重症度）分類に関する新たな画像解析法の検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. モヤモヤ病（ウィリス動脈輪閉塞症）に関する調査研究. 平成15年度総括・分担研究報告書、2003. pp23-27

ABSTRACT

Statistical evaluation of brain SPECT image in moyamoya disease.

Masaru Yamada, Izumi Yuzawa, Kiyotaka Fujii

Department of Neurosurgery, Kitasato University School of Medicine

To investigate pathophysiology of moyamoya disease, we analyzed brain SPECT image of the patients with this disease by using interface software for a 3-dimensional (3D) data extraction format. Presenting symptoms were TIA in 14 patients, hemorrhage in 6 and asymptomatic in 1. All the patients underwent brain SPECT scan of ^{123}I -IMP at rest and after acetazolamide challenge (17 mg/kg iv). Cerebral blood flow (CBF) was quantitatively measured using arterial blood sampling and an autoradiography model. For normal data base in our institution we collected scan images from 30 normal adults, which were layered into 4 different age classes (20-39, 30-49, 40-59, and 50-69). Group of the patients presented with TIAs showed decreased CBF in the frontal lobe at rest compared to that of patients with hemorrhage, but Z-score ((mean - patient data)/SD) did not reach statistical significance. Significant CBF decrease after acetazolamide challenge was observed in wider cerebral cortical area in the TIA group than hemorrhagic group. Brain region of hemodynamic ischemia (stage 2) correlated well with the responsible cortical area for clinical symptoms of TIA. Hemodynamic ischemia stage image clearly represented recovery of reserve capacity after bypass surgery. Statistical evaluation of SPECT may be useful to understand and clarify pathophysiology of this disease.

マルチスライスCTによるモヤモヤ病・EC-ICバイパスの評価の試み

片野広之、谷川元紀、相原徳孝、梅村 淳、間瀬光人、山田和雄

A. 緒 言

現在、モヤモヤ病の診断はDSAとMRAによってなされている。3D-CTAは初期の頃に描出が試みられた^{2,4)}が今ひとつ画像がわかりにくいのに加え、X線の被爆があり、造影剤を使用しなければならぬのに対し、MRAの方の画像が飛躍的によくなったことから、モヤモヤ病の診断・評価にはあまり用いられなかった。しかし、マルチスライスとなり、検出器の数が増えて画像も改善され、動脈瘤の診断などではDSAを凌駕するほどになった。我々の施設でも新病院の開設に伴い、16列マルチスライスCT(MDCT)が導入され種々の診断に活用されている¹⁾。本研究では、この高性能のMDCTを用いてモヤモヤ病とEC-ICバイパス(S TA-MCA吻合術)に関する描出を試みた。

B. 症例及び方法

3D-CTAは、4列マルチスライスCTがSiemens社製のSOMATOM Volume Zoom、16列マルチスライスCTはPhilips社製のIDT16で撮像し、TeraRecon社もしくはZiosoft社製3D-WorkstationでVR、MIP像へ画像再構成を行った。入院および外来通院のモヤモヤ病患者5例と、STA-MCA吻合術を施行したのべ8例について、術前、術後の3D-CTAを撮像し、DSA、MRA像と比較、検討した。

C. 結 果

53才女性、虚血発症例、病期分類第3、4期でDSAにて①内頸動脈終末部狭窄、②中大脳動脈狭窄・閉塞、③基底核部モヤモヤ血管など典型的な所見がみられた。MRAでは①、②は明瞭に観察され③はある程度描出されていた。3D-CTA VR像ではルーチンの撮影像で静脈も共に描出されており①、②は観察可能ながら③は判別は困難であった。MIP像ではよりDSAに近い像が得られ、モヤモ

ヤ血管も描出可能であった(図1)。さらに、MIP像をslabの動画として観察することによりより理解しやすい画像が得られた。

47才女性、出血発症、病期分類4、5期でも上記と同様な所見の他、④leptomeningeal anastomosisもVR像、MIP像で確認可能で、また併存病変としてのAcoAおよびbasilar top aneurysmsの描出は優れていた。

51才男性、出血発症、両側第6期で、⑤後方循環からの前方へのsupply、⑥外頸系を主とするsupplyはMRAでは⑤が観察され、3D-CTA VR像では全体が描出され⑤、⑥は捉えにくく、やはり動画のslab MIPで後方からの循環が確認し得た。

37才女性、脳ドックMRAで①、②と一部③がみられ、片側モヤモヤ病が疑われた。3D-CTAではVR像、MIP像ともに①、②、③いずれも描出良好であった。

浅側頭動脈(STA)の走行はVR像で明瞭に描出され、骨構造との関係が術前にDSAより把握しやすいと思われた。また、骨を透過させることにより中大脳動脈のrecipientの候補をSTAとの関係から術前に類推することが可能な場合があった。術後の吻合部は、VR像で骨内面からの観察や骨透過像で閾値の調節などやや工夫が必要であった(図2)。また、MIP像のステレオ画像での立体視でも吻合部が把握しやすい。

D. 考 察

3D-CTAによるモヤモヤ病の診断について、過去のsingle sliceの時代の報告のVR像をみると、明瞭な描出が成されているとは言い難く⁴⁾、何か異常(IC狭窄、閉塞、モヤモヤ血管など)³⁾や側副血行(leptomeningeal anastomosis)²⁾があるらしいことはわかって、それにより明確な診断を下すのはやや困難と思われるレベルであった。

本研究において、16列MDCTによる評価では、ICやMCAの狭窄、閉塞、モヤモヤ血管、側副血

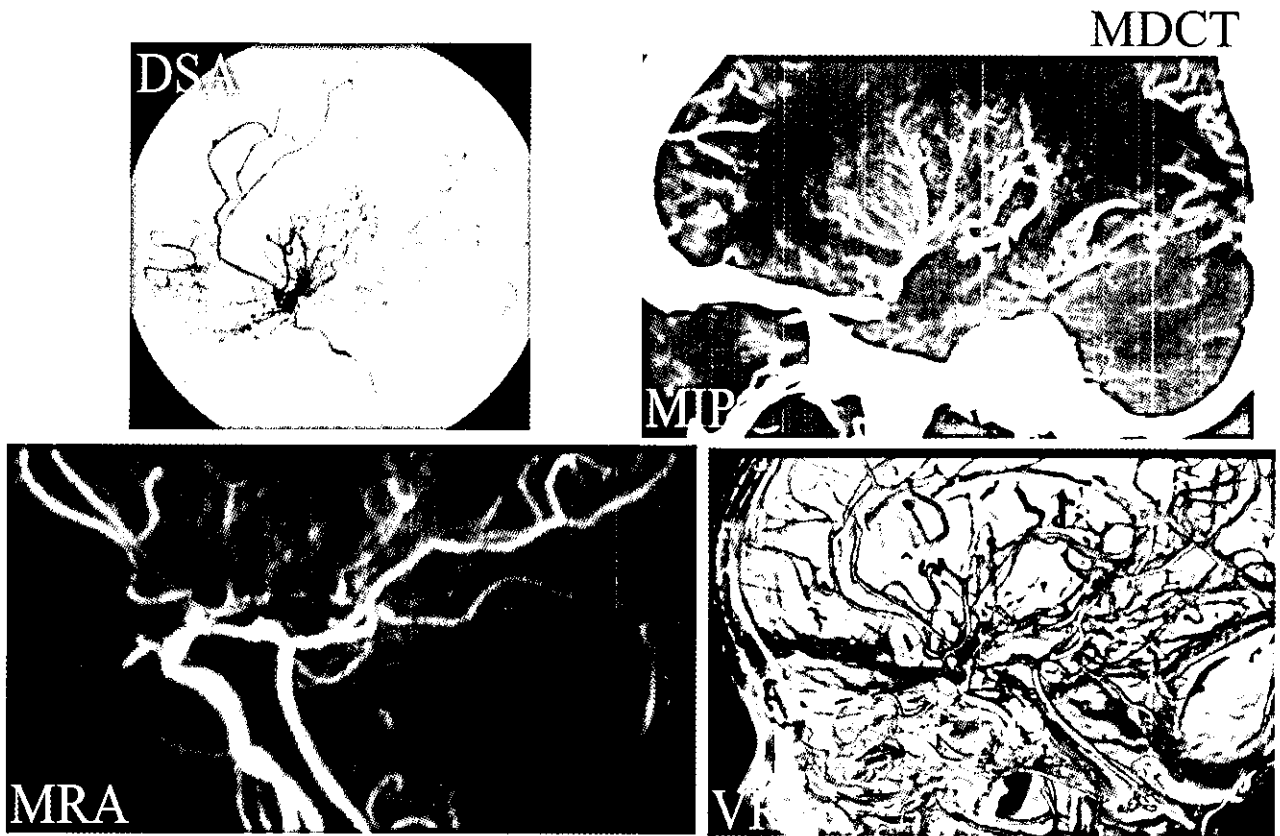


図1 Stage 3

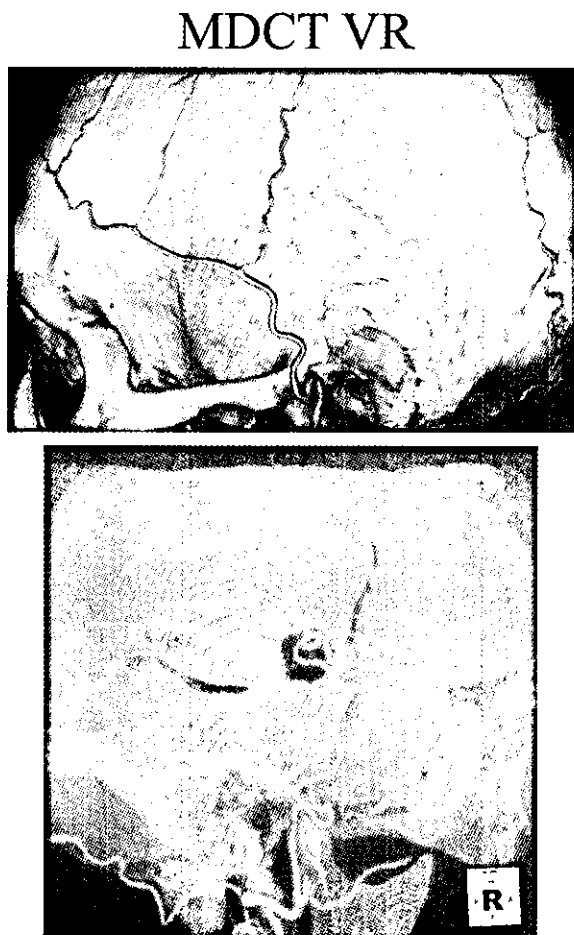


図2 Stage 3

行、付随する他病変の描出はほぼ良好であった。VR像の画像も向上し、ある程度描出診断が可能であったが、特にMIP像、動画の活用でモヤモヤ血管や側副血行の描出力は向上した。総合的にはMRAと同程度には診断可能と思われたが、X線被爆や造影剤のdemeritがある割に、DSAほどの細かな血管の描出力は未だないと言わざるを得ない。ただ、STAの走行は明瞭に描出され骨構造などと同時に把握可能で有用であった。EC-ICバイパスについての描出はTsuchiyaら⁹⁾の主にIC, MCA閉塞例に対する4列MDCTによる評価の報告があり、VR像、MIP像での吻合部描出の可能性が指摘されているが、モヤモヤ病におけるより狭細化した血管の吻合描出の呈示はない。今回の16列MDCTでの評価をふまえても、recipientの候補の選択や術後の吻合の状態の評価については今後の工夫、検討が必要と考えられた。

E. 結 論

- 1) マルチスライスCTにより、モヤモヤ病における狭窄、閉塞、モヤモヤ血管、側副血行、付随する他病変の描出はほぼ良好であった。
- 2) STAの走行は明瞭に描出され有用であるが、

recipientの候補の選択、術後の吻合の状態の評価は今後のさらなる工夫、検討が必要と思われた。

- 3) 総合的にはMRAと同程度には診断可能と思われたが、X線被爆や造影剤を使うdemeritがあり、DSAほどの描出力は未だない。しかし、MDCTの進歩に伴い画像は改善しており、とくにMIP像、動画の活用で診断能は向上すると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 研究発表

片野広之、山田和雄. マルチスライスCTによるモヤモヤ病・EC-ICバイパスの評価の試み モヤモヤ病（ウィリス動脈輪閉塞症）に関する調査研究班研究発表会
平成16年12月16日 東京

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

文 献

1. Katano H, Kato K, Umemura A, Yamada K. Perioperative evaluation of carotid endarterectomy by 3D-CT angiography with refined reconstruction: preliminary experience of CEA without conventional angiography. *Br J Neurosurg* 18: 137-147, 2004
2. Kikuchi M, Asato M, Sugahara S, Nakajima K, Sato M, Nagao K, Kumagai N, Muraosa Y, Ito K, Hoshino H. Evaluation of surgically formed collateral circulation in moyamoya disease with 3D-CT angiography: Comparison with MR angiography and X-ray angiography. *Neuropediatrics* 27: 45-49, 1996
3. Murai Y, Takagi R, Ikeda Y, Yamamoto Y, Teramoto A. Three-dimensional computerized tomography angiography in patients with hyperacute intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 91: 424-431, 1999
4. Tsuchiya K, Makita K, Furui S. Moyamoya disease: diagnosis with three-dimensional CT angiography. *Neuroradiology* 36: 432-434, 1994
5. Tsuchiya K, Aoki C, Katase S, Hachiya J, Shiokawa Y. Visualization of extracranial-intracranial bypass using multidetector-row helical computed tomography angiography. *J Comput Assist Tomo* 27: 231-234, 2003

ABSTRACT

Trial for evaluation of Moyamoya disease and EC-IC bypass with MDCT

Katano H, Tanikawa M, Aihara N, Umemura A, Mase M, Yamada K.

Department of Neurosurgery and Restorative Neuroscience,
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Diagnosis for moyamoya disease is now mainly done with DSA and MR angiography. Three-dimensional CT angiography has not been used with problems such as poor images, X-ray exposure and usage of contrast media. In this study, we tried to depict Moyamoya diseases and EC-IC bypasses with recently developed multidetector CT made images improved. With patients in Stage 3 to 5, stenosis at IC terminal, stenosis and occlusion of MCA and leptomeningeal anastomosis were observed with VR images. Basal moyamoya vessels were well-depicted with MIP images, especially in movie of slab images. With patients in Stage 6, blood supply from posterior circulation and external carotid artery were recognized with only slab MIP movies. Though the course of STAs was clearly demonstrated and comprehensive with surrounding bony structures, evaluation of STA-MCA anastomosis sites and choice for recipients with 3D-CTA need contrivance.

もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

宮本 享、高橋 淳

A. 研究目的

出血発症もやもや病に対するバイパス手術の再出血予防効果を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

多施設間共同臨床試験として登録5年・追跡5年のprospective randomized trialを行う。[倫理面への配慮] 参加各施設の医の倫理委員会の審議と登録前のinformed consentを必須とする。

頭蓋内出血発作を1年以内に認めたモヤモヤ病確定診断例で、ADLがmodified Rankin disability scale 0～2のものを対象とし、事務局による登録条件のチェックの後、保存的治療を行う「非手術群」とSTA-MCA anastomosisを行う「手術群」へのrandomizationを行う。登録時、登録6ヶ月後、1年後、その後1年毎に規定の諸検査（脳循環測定を含む）を行いながら臨床経過を観察する。「再出血発作」、「ADLを悪化させる虚血発作」、「その他の死亡ならびに重篤なADL悪化」、「内科医の判断による手術への移行（虚血発作頻発等）」が研究のend pointである。目標症例数は160例（手術群、非手術群各80例）であり、これに満たない場合は必要に応じて研究期間を延長する。

C. 研究結果

平成13年1月より11の症例登録施設により症例登録を開始し、本症の呼称としてJapan Adult Moyamoya (JAM) trialを採択した。登録施設数はその後増加し平成17年1月1日現在23施設となった。これまで合計54症例（手術群33例、非手術群21例）の登録が行われ、手術群2例、非手術群3例が再出血発作を来としend pointとなった。観察期間を加味して算出された再出血率は手術群3.5%/年、非手術群7.4%/年である。非手術群3例はいずれも初回出血と同部位からの再出血であり、手術群2例では初回出血と異なる部位からの再出血と考えられた。

国立循環器病センター脳神経外科

Key Words: もやもや病、多施設間共同臨床試験

登録状況を表1に、また再出血症例を表2に示す。

表1. JAM trial登録状況

	A群	P群	計
手術群	18	15	33
非手術群	11	10	21
計	29	25	54

A群：前方循環からの出血

P群：後方循環からの出血

表2. End point (再出血症例)

(1) 手術群

	出血部位	登録～再出血	再出血部位
39y.F	左A	3ヶ月	左PCA側副血行路内動脈瘤新生・破裂
56y.F	右A	16ヶ月	左A

(2) 非手術群

	出血部位	登録～再出血	再出血部位
31y.F	左P	29ヶ月	初回と同部位
53y.F	左P	15ヶ月	初回と同部位
51y.F	右P	7ヶ月	初回と同部位

Mean follow-up period: 1.82年

再出血

手術群 : 0.035/patient-year

非手術群 : 0.074/patient-year

また、平成14年度からは副次研究であるJAM (supplement)およびnon-randomized data baseの登録が開始されている。さらに今後片側性モヤモヤ病出血発症例を対象としたnon-randomized data baseへの登録も開始されることになっている。

1) JAM(supplement)

JAM(supplement)はより重篤な出血発症例において再出血予防に関するbypassの効果を検明するための、補完的な別立てのprospective randomized controlled trialである。study designはJAM trialとほぼ同一であるが、対象はmodified Rankin disability scale 3のみを対象として同様に

randomizationを行い、再出血発作とそれよる morbidity/mortalityだけをend pointとする研究である。

なお、統計学的な解析にあたってはJAMtrialおよびJAM(supplement)を独立して個別に検討するが、再出血率については両者を加えて解析することとした。

JAM(supplement)は各施設医の倫理委員会での承認が得られた施設から登録可能となり、平成17年1月1日現在3症例が登録されている。

3) non-randomized data base

modified Rankin disability scale 4ないし5は本人の意思確認が難しくrandomized trialの実施には問題があり、またexclusionを含めてJAM trialのpreallocation biasを少しでも少なくするために、本data baseを作りinformed consentを得て登録後、神経症状、再発作などについての年次報告を行うこととした。平成17年1月1日現在21症例が登録されている。

4) Unilateral moyamoya non-randomized data base

片側性モヤモヤ病においても出血発症例があり上記のnon-randomized data baseに準じて臨床経過を観察する。

[研究参加施設]

平成17年1月現在の研究参加施設は以下の23施設である。

中村記念病院、北海道大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、長岡中央総合病院、岩手医科大学付属病院、秋田県立脳血管研究センター、東京女子医科大学病院、北里大学病院、千葉大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、名古屋第二赤十字病院、名古屋市立大学医学部附属病院、岐阜大学医学部付属病院、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学付属病院、天理よろず相談所病院、国立循環器病センター、徳島大学医学部付属病院、中国労災病院、倉敷中央病院、国立病院九州医療センター、長崎大学医学部附属病院

D. 考 察

もやもや病は日本で多く報告されてきたが、出血発症例に対するバイパス手術の再出血予防効果を科

学的に立証した研究は国際的にもなく、本研究によりその治療指針を明らかにすることは学術的に有意義であると共に社会的責務である。

これまでの登録数は当初の試算(年間30人)を下回っているものの、症例登録は順調に進行しており、安全監視委員会からも研究続行に支障をきたす問題点は指摘されていない。現在までに5例の再出血発作が確認され、観察期間を加味した年間出血率は前述の如く非手術群のほうが手術群よりも高い傾向にある。今後統計学的有意差が証明されるか否かが注目される。

今後は地域ごとの症例集約促進を目的に、各種学会における本研究の紹介やA項C項施設長宛に協力依頼書の送付を繰り返し行っていくとともに、症例登録施設を適宜追加する。また同時に前述の3つの副次的研究についても出来るだけ多くの登録を呼びかけ、成人出血発症型もやもや病に対する悉皆性の高い情報蓄積を目指す。

E. 結 論

平成17年1月現在、JAM trialに54症例(手術群33例、非手術群21例)の登録が行われ、手術群2例、非手術群3例が再出血発作を来しend pointとなった。現時点での再出血率は手術群3.5%/年、非手術群7.4%/年である。またJAM(supplement)に2症例、non-randomized data baseに21例が登録され、研究全体は順調に進行している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

The Japan Adult Moyamoya Trial Group Study Design for a Prospective Randomized Trial of Extracranial-Intracranial Bypass Surgery for Adults with Moyamoya Disease and Hemorrhagic Onset
Neurologia medico-chirurgica 44, No4:218-219, 2004

2. 学会発表

JAM Trial Group
Japan Adult Moyamoya Trial in 2003

ABSTRACT

Study on the management of adult moyamoya disease with hemorrhagic onset

Susumu Miyamoto, Jun C. Takahashi

Department of Neurosurgery, National Cardiovascular Center

The preventive effect of bypass surgery against recurrent bleedings has not been statistically evaluated. To establish the treatment guidelines for moyamoya disease with hemorrhagic onset, 23 Japanese centers have combined to evaluate the benefit of direct anastomotic bypass surgery in randomized patients who have experienced hemorrhagic episodes related to moyamoya disease and who have received either best medical treatment alone or best medical treatment plus extracranial-intracranial bypass surgery. This prospective study (Japan Adult Moyamoya < JAM> Trial) was initiated in January, 2001, and 54 patients have been already enrolled in this study. Five patients (medical group: 3, surgical group:2) have experienced re-bleeding attacks until December, 2004.

To clarify the clinical features and to evaluate the benefit of surgery in the patients who suffer severer deficits (Modified Rankin's scale III) due to hemorrhage, another randomized controlled trial (JAM supplement) was initiated in July,2002. Three patients have been enrolled in this study.

To eliminate preallocation bias as much as possible, non-randomized data base was established. Twenty-one patients have been registered.

出血発症のもやもや病の治療成績

宇野昌明、永廣信治

A. 研究目的

当科で経験した出血発症のもやもや病について retrospective に検討し、その発症年齢、治療方法、予後を中心に分析したので報告する。

B. 研究方法

対象は徳島大学脳神経外科で1976年1月から2004年11月までに経験した出血発症のもやもや病24例（男性2例、女性22例）、25病変側である。その内訳は typical moyamoya が15症例（16病変側） atypical moyamoya（片側もやもや病）5例、類もやもや4例であった。

C. 研究結果

発症時の年齢と当科受診時の年齢を各病型別に検討した。Typical moyamoya の発症時の平均年齢は31.6歳であったが受診時の平均年齢は40.1歳であった。初回発作のために当科に受診した症例はわずか7例(46.7%)であった。Atypical moyamoya はすべての症例が初回発作のために受診し、その平均年齢は50.8歳であった。類 moyamoya は初回発作のために受診した症例は3症例であり、初回発作時の平均年齢は33.3歳、受診時の平均年齢は37.3歳であった。発症時の年齢分布と受診時の年齢分布を図1に示す。

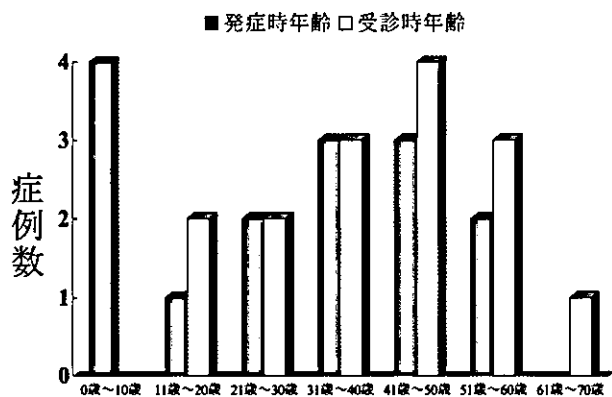


図1 Atypical moyamoya症例の発症時および受診時の年齢分布

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
脳神経外科学分野

出血部位について各病型で検討した結果を図2に示す。Typical moyamoya と Atypical moyamoya は基底核と脳室内出血を来した症例が最も多く、次いで脳室内出血のみであった。類もやもや病は基底核出血のみが2例と多かった。

各群の治療方法を検討した。Typical moyamoya の16病変に対して STA-MCA bypass+EDAS/EMS が7例、EDAS/EMS が4例、脳室ドレナージ術のみ3例、血腫除去術のみ1例、保存療法1例であった。退院時の modified Rankin Scale (mRS) と最終追跡時の mRS を図3に示す。退院時、mRS 0-2 が11例(73%)であったが、その後2例(13%)で突然死（詳細は不明だが、脳出血の可能性も否定できない）が STA-MCA bypass 6年後と EMS 11年後にみられた。また2例(13%)で再出血が起きた（1例は保存的加療の3年後、1例は bypass 術後3日目）。最

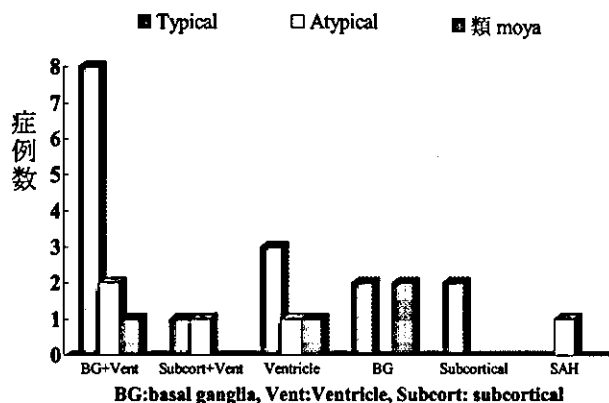


図2 各群の出血部位

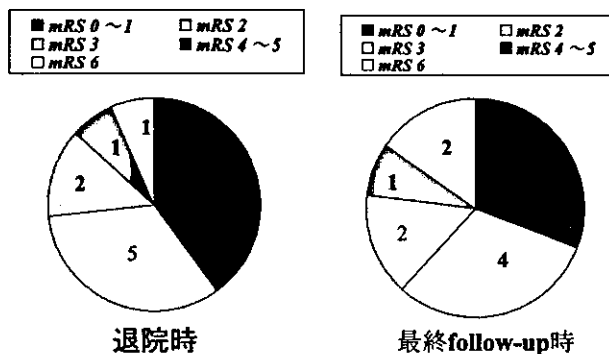


図3 Typical moyamoya disease の治療成績と予後

最終的なmRS 0-2は8例(53%)であった。Atypical moyamoya 5例に対して4例でSTA-MCA bypass+EDAS/EMSを施行し、1例で血腫除去術のみを施行した。再発作は現在までなく、3例がmRS 0-1で自立生活を送っている。類もやもや病4例に対してSTA-MCA bypassを施行した症例はなく、EDASを施行した1例のみ自立生活を送れている。

D. 考 察

Moyamoya 病で再出血がおこると予後が不良となることは以前から報告されているが、⁴⁾ 今回の我々の検討でTypical moyamoya diseaseの出血発症から受診までに時間がかかった症例が半数以上あった。この治療開始の遅れが脳血管への負荷や再出血の可能性を拡大することが考えられ、もやもや病のさらなる啓蒙と、正しい診断が重要であると考えられた。治療方法として以前は間接的血管再建術が中心であったが、近年は直接的血管再建術と間接的血管再建術のcombined therapyを中心とした治療が施行されている。^{2,3)} 我々の症例では退院時の治療成績は良好であったが、長期追跡中には再出血や突然死を来す率が高くなった。Kobayashiら⁴⁾は42例の出血症例での自然経過を観察し、14例(33.3%)で再出血が起き、年間再出血率は7.09%であったと報告している。またMoriokaら⁶⁾は長期間追跡の報告では61.1%に再出血が起きたとしており、もやもや病では長期の観察が必要としている。現在、出血発症のもやもや病に対して血管再建術が有効であるかどうかのprospective studyが進行であり、長期予後を含めての結果が待たれる。⁵⁾

Atypical moyamoya症例ではすべての症例が初回発作で来院し、1例をのぞき直接的血管再建術が施行でき、治療成績は良好であった。Typical moyamoyaとatypical moyamoyaの相同性については議論のあるところであるが¹⁾、出血例に関してはatypical moyamoyaの予後は良さそうである。この症例について血管再建術が有効であるかどうかについて科学的根拠がないのが実状であり、今後はこの病態についてもprospectiveな検討が必要であろう。我々が経験した類moyamoya症例では積極的な血管再建術を施行できたものはなく、予後は不良であったが、この病態はいろいろな基礎疾患を含んでおり、現状としては個々の症例で治療法を検討しているのが実状であろう。

E. 結 論

出血発症のもやもや病について我々の症例を検討し、文献的考察を加えた。JAM trialにより治療法の科学的データが出るよう、今後も努力が必要であろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

文 献

- 1) Cultrera F, Giuffrida M, Alberio N, Chiaramonte I: Hemorrhagic unilateral moyamoya: report of one case. *Neurologia*. 2004 ;19: 277-9
- 2) Houkin K, Kamiyama H, Abe H, Takahashi A, Kuroda S: Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage? *Stroke*. 1996 ;27:1342-6.
- 3) 上之郷眞木雄、永田泉：もやもや病に対する外科治療。脳神経56:143-152,2004
- 4) Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, Hirai S, Yamaura A : Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg*. 2000 ;93:976-80.
- 5) Miyamoto S; Japan Adult Moyamoya Trial Group: Study design for a prospective randomized trial of extracranial-intracranial bypass surgery for adults with moyamoya disease and hemorrhagic onset--the Japan Adult Moyamoya Trial Group. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2004 ;44:218-9
- 6) Morioka M, Hamada J, Todaka T, Yano S, Kai Y, Ushio Y.: High-risk age for rebleeding in patients with hemorrhagic moyamoya disease: long-term follow-up study. *Neurosurgery*. 2003 ;52:1049-54.

ABSTRACT

Outcome of moyamoya patients with cerebral hemorrhage

Masaaki Uno and Shinji Nagahiro

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, The University of Tokushima

The best treatment for moyamoya patients with cerebral hemorrhage is still unknown. We analyzed our cases of moyamoya disease (typical, atypical and moyamoya-like) with cerebral hemorrhage.

There were 24 cases and 25 sides between 1976 and 2004; 15 typical, 5 atypical and 4 moyamoya-like diseases. In typical moyamoya disease, only 7 cases (46.7%) admitted to our hospital as the first time bleeding. On the other hand, in atypical moyamoya disease, all cases admitted as the first time bleeding. In typical and atypical moyamoya disease, bleeding in the basal ganglia and intraventricular perforation was the most common CT finding. In 7 patients with typical moyamoya disease, combination of direct and indirect bypass surgery was performed, and indirect bypass was performed in 4. Outcome of these patients was good, however, 2 patients (13%) had rebleeding and 2 (13%) had sudden death during follow-up period (6 and 11 years after operation). In 4 patients with atypical moyamoya disease, combination of direct and indirect bypass surgery was performed, and none of them had rebleeding during follow-up. In conclusion, although we have to wait a result of JAM trial, we need a long-term follow-up of patients with cerebral hemorrhage to evaluate the effect of bypass surgery.

もよもや病の遺伝子解析

—頭皮由来培養線維芽細胞を用いたDNAマイクロアレイ解析—

難波理奈、黒田 敏、小林浩之、石川達哉、岩崎喜信

A. 研究目的

家族性もよもや病（特発性ウィリス動脈輪閉塞症）は、遺伝病のひとつであると考えられ、その遺伝形式は多因子遺伝あるいは浸透率の低い常染色体優性遺伝が想定されている。これまで家族性もよもや病の原因遺伝子を検索する試みを実施されてきた。特に、マイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析では特定の染色体に強い相関を得たと報告されている。しかし、その後の研究では原因遺伝子の同定は未だになされていないのが現状である。

そこで、今回、われわれは、DNAマイクロアレイ解析を用いて、もよもや病における遺伝子発現プロファイルの相違を検討したので報告する。

B. 研究方法

成人もよもや病3例(45～55歳女性)を対象とした。対照として、未破裂脳動脈瘤2例(49歳女性、63歳男性)を用いた。手術前に本研究に関する十分な説明を行ない、了解を得た。手術の際に頭皮を1×0.5 cm採取した。ただちに1 mm角の小片として毛髪、脂肪、血液などを可及的に除去した。その後、DMEM、10% FBS、100 units/ml PCGにて培養を開始した。継代培養をP2まで実施したのち、RNeasy Mini Kit (Qiagen, Chatsworth, CA)を用いて、培養された線維芽細胞のRNAを抽出した。抽出したRNAをクラボウDNAマイクロアレイ(COdeLink™)受託解析サービスに解析を依頼した。この解析に使用されるprobe数は54,841である。

まず、全アレイデータを以下の手順で解析した。すなわち、quality flagがG (good)のものを抽出し、もよもや群、対照群におけるnormalized intensityの両側検定を実施して、p値が0.05以下のものを抽出した。さらに、もよもや群、対照群の平均値が2倍以上異なるものも、あわせて抽出した。

C. 研究結果

DNAマイクロアレイ解析の結果、21遺伝子かもよもや群3例で対照群よりも優位に発現が増加しており、31遺伝子が減少していることが判明した。発現に相違が認められる52遺伝子のうち、過去に連鎖解析で相関が報告されているlocusに一致するものは6q25に存在するAKAP12 とTIAM2の2つであった。

D. 考 察

今回、実施したごく初期の解析では、これまでに連鎖解析において有意な相関が示唆された染色体に、2つの候補遺伝子が検出された。AKAP12は、A kinase (PKA) anchor protein (gravin) 12 (LocusLink ID : 9590)をコードする遺伝子で、ratにおいて脳の血管新生とtight junctionの形成に関与し、blood-brain barrierの調整を行っている可能性が示唆されている。また、TIAM2は、T-cell lymphoma invasion and metastasis 2 (Locus Link ID : 26230)をコードする遺伝子で、哺乳類の大脳皮質においてneuronal migrationへの関連している可能性が示唆されている。そのほかにも、連鎖解析で有意な相関が報告されていない領域ではあるものの、50遺伝子が、対照群に比べてもよもや群で有意に増加あるいは減少していることが判明した。今回の研究では、対照群として未破裂脳動脈瘤の患者を用いていること、対象とした成人もよもや病患者がいずれも孤発例であることなど、いくつかの問題を有しているが、今後、上記の遺伝子を含めて詳細な検討を実施する予定である。

E. 結 論

もよもや病の原因遺伝子を検索する目的で、頭皮に由来する培養線維芽細胞からRNAを抽出し、DNAマイクロアレイをおそらく初めて実施した。ごく初期の解析の結果、52遺伝子で、対照群と比べると、発現が増加あるいは減少していることが判明した。今後、解析を継続して実施する予定である。

F. 健康危険情報
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

G. 研究発表

1. 論文発表なし
2. 学会発表なし

ABSTRACT

DNA Microarray Analysis in Adult Moyamoya Disease

Rina Nanba, Satoshi Kuroda, Hiroyuki Kobayashi, Tatsuya Ishikawa, Yoshinobu Iwasaki

Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

This study was aimed to clarify the gene responsible for moyamoya disease. The fibroblasts were obtained from the scalp of 3 patients with moyamoya disease and 2 control patients with non-ruptured cerebral aneurysm and were cultured. Subsequently, using microarray technique, we evaluated the differences in gene expression profile between moyamoya patients and control patients. As the results, we found that the expression of 52 genes was significantly altered in moyamoya patients, compared with control patients. Further evaluations of gene expression profile in moyamoya disease may determine the gene responsible for moyamoya disease.