

割り付けは行っておらず，手術群に重症例が含まれる等のバイアスが生じる可能性もあり，単純に脳出血再発予防に対するバイパス手術の効果を論じることはできないが，本邦におけるもやもや病治療の代表的施設における手術後の再発率が得られたことは，重要な知見であると考えられる．また手術後の長期経過観察時の脳出血の再発についても，今後着目すべきであると考えられた．

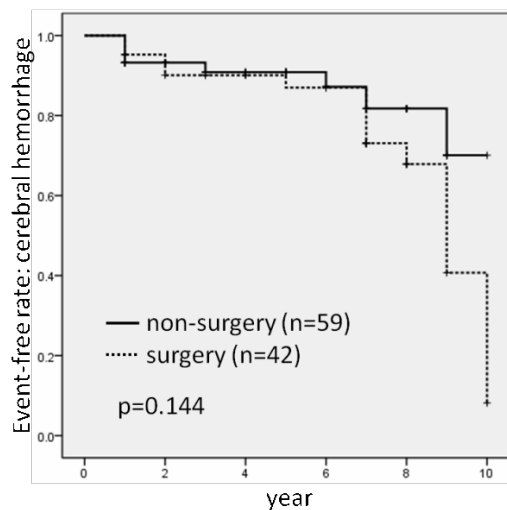


図10 手術の有無による出血発症群の脳出血再発

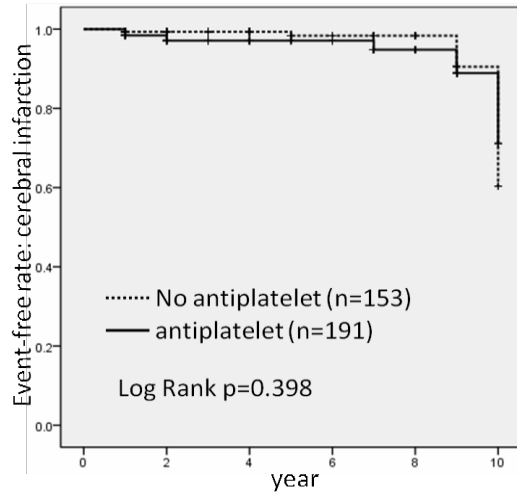
抗血小板剤による脳梗塞再発率の検討 初

発が虚血発症の344例を，データベース登録時の抗血小板剤投与の有無により2群に分け，その後の脳梗塞及び脳出血の再発率を検討した．

脳梗塞の再発に関しては2群間に有意差は認めず，また投与群の方が常に再発率が高かった(図11)．脳梗塞再発率は抗血小板剤投与群： $2.9 \pm 1.3\%/5$ 年，非投与群： $1.6 \pm 1.2\%/5$ 年であった．

一方脳出血の再発に関しては，投与群： $0\%/5$ 年，非投与群： $4.2\% \pm 1.9\%/5$ 年であり，有意に非投与群において脳出血再発が多かった(図12)．

みに抗血小板剤投与が行われ、また出血の可



脳梗塞再発

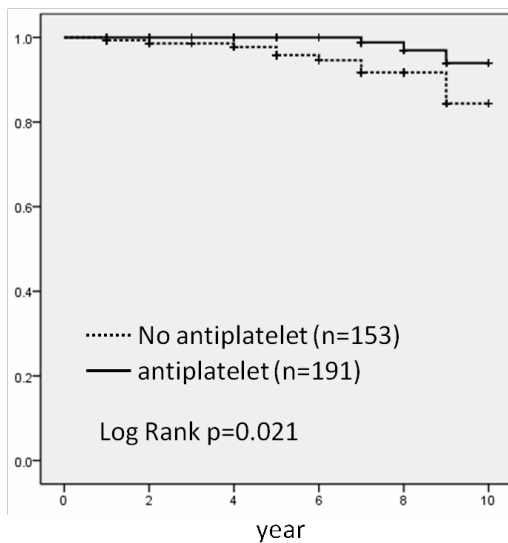


図12 抗血小板剤投与の有無による虚血発症例での脳出血再発

表1に示すような患者背景について2群間で有意差が認められたのは「発症年齢」「登録時年齢」のみで、抗血小板剤投与群において年齢が有意に高く、通常は出血再発が多いと考えられる年齢が高い症例に対して抗血小板剤投与が行われている結果が得られた。このように通常予想されるものとは反対の結果が得られたことの原因としては、主治医により梗塞再発の可能性が高いと判断された症例の

率の比較を行うことができた。本検討が可能性が高いと判断された症例に抗血小板剤投与が控えられたというように症例毎の判断が影響し得る可能性が考えられる。また抗血小板剤投与群の年齢が非投与群より高い原因についても、動脈硬化性病変の併存に対してその投与が行われているとも考えられるが、今回のデータベースからの情報では、それ以上の理由を類推することは不可能であった。

表1 抗血小板剤投与の有無に関する患者背景
(虚血発症症例のみ)

| | Antiplatelet | No antiplatelet | |
|---------------------------|--------------|-----------------|---------|
| 図11 抗血小板剤投与の有無による虚血発症症例での | | | |
| Male (%) | 36.6 | 28.1 | p=0.087 |
| Age at onset | 32.2±18.5 | 25.8±19.1 | p=0.002 |
| Age at enrollment | 34.9±18.2 | 30.3±18.5 | p=0.022 |
| Family history (%) | 12.1 | 15.7 | p=0.337 |
| Surgery (%) | 74.2 | 77.8 | p=0.443 |
| Initial attack: TIA(%) | 66.0 | 63.4 | p=0.619 |
| Re-attack: infarction | 5.2% | 3.3% | p=0.398 |
| Re-attack: hemorrhage | 1.6% | 6.5% | p=0.021 |

D. 考察

本年度の調査において新規登録された症例は77例であり、2003年度から2013年度ま

での総計では、計30施設より1348症例が本

データベースに登録された。一方本年度の調査期間中に経過観察が行われた症例は379例で、既存登録症例の30%程度であった。今後、本データベースを用いた経時的な解析を行っていくうえで既存登録症例の更新は非常に重要であり、各施設に対する益々の協力を仰ぎつつ、また同時に経過観察が可能な症例のみに絞った解析も行っていく必要があると考えられる。

昨年度より行っている従来のデータベースからの経時的な結果の解析により、本年度はバイパス手術施行の有無、及び抗血小板剤投与の有無による脳梗塞・脳出血再発

稀な疾患であるもやもや病において無作為割り付け試験を行うことは、多大な労力、時間、そして費用を費やす必要があり、上記の制約も鑑みながら本データベースから得られた知見を臨床や今後の研究に役立てていくことは非常に重要であると考えられる。また経時的なデータ解析を行うことで、データベース上の調査項目に追加や変更を行うべき点があることが判明してきており、今後この点についても検討を行う必要がある。

広南病院
福島県立医科大学

脳神経外科
脳神経外科

E. 結論

2013年度のもやもや病データベースの結果につき報告した。昨年度におけるデータベース改訂により経時的变化を解析することが可能になり、新たな角度からの貴重なデータが得られてきている。毎年更新が可能で、詳細な項目まで網羅した「もやもや病データベース」は世界的にも類をみないと考えられ、今後も本邦からの新たな知見を発信できるよう解析を進めていく。

F. 知的財産権の出願・登録状況 なし

謝辞 お忙しい中、データベースにご入力いただきました、以下の御施設に深謝いたします。

北海道大学 脳神経外科
札幌医科大学 脳神経外科
中村記念病院 脳神経外科
東北大学 脳神経外科
国立病院機構仙台医療センター
 脳神経外科

君津中央病院 脳神経外科
千葉大学 脳神経外科
千葉労災病院 脳神経外科 東
京女子医科大学 小児科 北里
大学 脳神経外科 東
京歯科大学市川総合病院 内科 聖マリア
ンナ医科大学 脳神経外科 静
岡市立静岡病院 脳神経外科
岐阜大学 脳神経外科 岐阜県総合医療セン
ター 脳神経外科 岐阜市民病院 脳神経
外科 福井大学 脳脊髄神経外科 高山赤十
字病院 脳神経外科
名古屋市立大学 脳神経外科
富山大学 脳神経外科
犬山中央病院 脳神経外科
京都大学 脳神経外科
大阪大学 神経内科・脳卒中科 大阪労災
病院 脳神経外科 国立循環器病センター
脳神経外科 岡山大学 脳神経外科 国立病院
九州医療センター
脳血管内科
長崎大学 脳神経外科

QSPECT 画像再構成を用いた脳血流SPECT 統計画像解析の標準化 —COSMO-JAPAN study に向けた検討 第2報—

国立循環器病研究センター 脳卒中統合イメージングセンター部長
中川原譲二

研究要旨 もやもや病における高次脳機能障害例の画像診断法に関する多施設共同研究 COSMO-JAPAN study では、IMZ SPECT 統計画像に加えて脳血流SPECT 統計画像解析についても標準化と統合的解析が求められている。そこで、脳血流SPECT 定量画像解析のために開発されたQSPECT 画像再構成ソフトを用いて、SPECT 機種ごとに設定されている脳血流SPECT 統計画像解析のための既存のNDB のプロジェクションデータから、異なるSPECT 機種にも搭載可能なNDB を作成し、年齢階層別のNDB の必要性について検討した。QSPECT 画像再構成によって作成されたNDB を用いた脳血流SPECT 統計画像解析では、年齢階層別のNDB の作成は必要なく、今後の多施設臨床研究でも脳血流SPECT 統計画像解析の標準化と統合的解析が可能となる。

A. 研究目的

これまでに探索的研究として行われてきたもやもや病に起因する高次脳機能障害例の¹²³I-Iomazenil (IMZ) SPECT 統計画像解析(3D-SSP)では、前方循環の長期にわたる血行力学的脳虚血(不完全脳梗塞)を機序として、両側内側前頭回(MFG)や前方帯状回(ACG)の皮質神経細胞の脱落が生じることが判明し、同領域(ターゲット領域)における皮質神経細胞の脱落が高次脳機能障害の責任病巣であることが推察されている^{1,2)}。しかし、これまでのIMZ-SPECT 統計画像解析では、異なるSPECT 機種ごとに健常者のデータベース(NDB)が必要となり、多施設での統合的解析が出来ないことが問題点であった。そこで、脳血流定量画像解析の標準化のために開発されたQSPECT 画像再構成ソフト(国循研究所画像

診断医学部 飯田秀博らが開発)を用いて、IMZ-SPECT 統計画像解析のためのNDB が作成され、異なる SPECT 機種を用いた IMZ-SPECT 統計画像解析の標準化と統合的解析が可能となっている。現在、本研究班では、もやもや病における高次脳機能障害例の画像診断法に関する多施設共同研究 COSMO-JAPAN study を開始しているが、この共同研究では IMZ-SPECT 統計画像解析とともに脳血流(IMP)SPECT についても定量画像解析と統計画像解析が予定され、いずれも標準化と統合的解析が求められている。そこで、本研究では QSPECT 画像再構成ソフトを用いて、SPECT 機種ごとに設定されている脳血流SPECT 統計画像解析のための既存のNDB のプロジェクションデータから、異なる SPECT 機種にも搭載可能なNDB の作成を行い、年齢階層別NDB の作成の必要性について検討した。

B. 研究方法

現在、IMP-SPECT 統計画像解析のために、国内の各施設では、機種別のNDB が用いられているが、これらのNDB のプロジェクションデータ (IMP 画像研究会が所有) を用いて、QSPECT 画像再構成を行い、新たにNDB を作成した。

QSPECT 画像再構成が可能となるプロジェクションデータの採用条件は、加算データであること、または加算されていない場合でも QSPECT パッケージにより加算できること、

すべての検出器データが合算されていること、Iodine-123 のエネルギーメインピークのみであること、またはサブピークが含まれている場合は QSPECT パッケージによりメインピークが取り出せること、ファンビームコリメータ収集では、パラレルデータである (ファン-パラ変換済みである) こととし、既存の機種別NDB 142 例から129 例を採用した。

また、各症例と年齢階層別NDB (n=129) との比較 (N 対 1) から、ターゲット領域 (内側前頭回および前方帯状回、図 1 に示す) の Z-score 2 の低下を示す画素の割合 (Extent Ratio%) が 5% を超える (2 領域左右平均のどちらか) 症例を除外した。

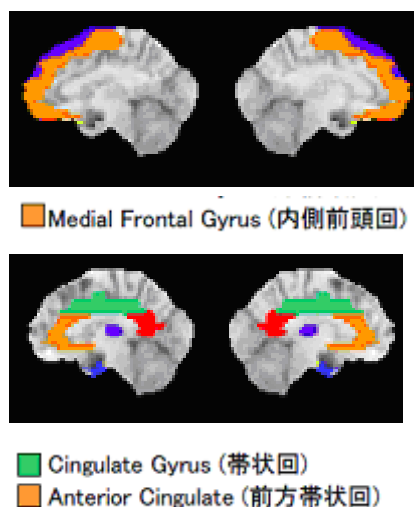


図 1

これにより、既存の機種別NDB142 例のうち、上記のプロジェクションデータの採用条件とターゲット領域の条件を満たすデータは、合計5 機種、18 施設、103 例となり、内訳は、GE 社製 Infinia/VG : 12 例、シーメンス社製 ecom : 23 例、東芝 ECAM : 23 例、東芝 GCA 9300N1 ファンビームコリメータ : 18 例、東芝 GCA9300N2 ファンビームコリメータ : 27 例、となった。なお、Philips BrightView については機種別NDB が存在せず、また、島津 AXIS、IRIX についても存在しない (島津 PRISM3000 NDB はファンビームコリメータであり、パラレルコリメータは存在しない)。

プロジェクションデータの採用条件とターゲット領域の条件を満たす 103 例の NDB (50-79 歳) のデータを用いて、年齢階層を3 段階 (50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳) に分け、年齢階層別 NDB の平均画像および標準偏差 SD 画像をそれぞれ作成し、年齢の影響の程度を比較し、年齢階層別の NDB の必要性について検討した。年齢階層別データの内訳は、50 ~ 59 歳 : 38 症例 (GE 3、シーメンス 8、東芝 ECAM 8、東芝 N1 ファン 6、東芝 N2 ファン 13)、60 ~ 69 歳 : 36 症例 (GE 5、シーメンス 8、東芝 ECAM 10、東芝 N1 ファン 7、東芝 N2 ファン 6)、70 ~ 79 歳 : 29 症例 (GE 4、シーメンス 7、東芝 ECAM 5、東芝 N1 ファン 5、東芝 N2 ファン 8) であった。QSPECT 画像再構成では、空間解像度を統一するための Gauss フィルタの追加が必要であるが、今回の検討では Gauss フィルタ 7mm を追加した画像を用いた。

C. 研究結果

1. 年齢階層別 NDB の平均画像および標準偏差 SD 画像 :

QSPECT 画像再構成を用いて作成された年

年齢階層別NDBの平均画像を図2に示す(上段: 50~59歳: 38症例、中段: 60~69歳: 36症例、下段: 70~79歳: 29症例で、いずれもQSPECT Gauss フィルタ7mmを追加した)

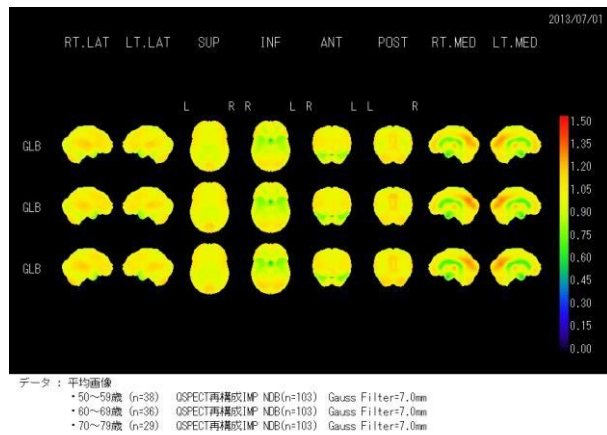


図2 年齢階層別に見たNDBの平均画像

NDBの平均画像は3種類とも同等と判定され、50~80歳の健常者では、年齢階層別に見ても全脳表の脳血流の平均的分布には大差がないことが明らかとなった。

QSPECT画像再構成を用いて作成された年齢階層別NDBのSD画像を図3に示す(上段: 50~59歳: 38症例、中段: 60~69歳: 36症例、下段: 70~79歳: 29症例で、いずれもQSPECT Gauss フィルタ7mmを追加した)。

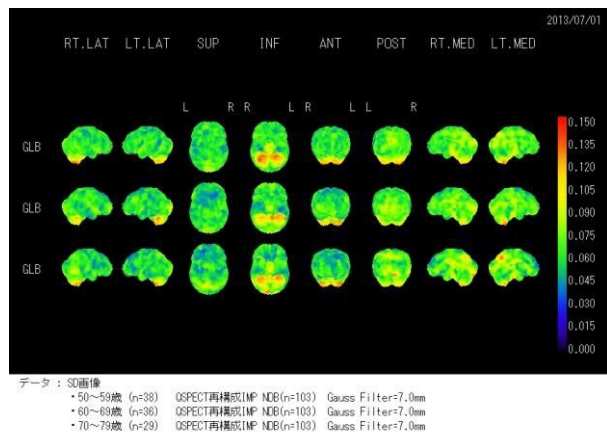


図3 年齢階層別に見たNDBのSD画像

NDBのSD画像では、70~79歳の高齢者群において、前頭葉の内側外側頭におけるSDがやや小さく、頂葉内側や後頭葉内側のSDがやや大きく表現されているが、概して大きな差はないことが明らかとなった。

以上の結果から、QSPECT画像再構成を用いた脳血流IMP-SPECT統計画像解析では、50歳代以降に関しては年齢階層別NDBの作成は必要ではなく、50~79歳までの103例のデータを統合したNDBが、どのSPECT機種にも搭載可能な標準的なNDBとして用いることが出来ると判定された。

D. 考察

これまでの探索研究により、高次脳機能障害の診断におけるIMZ-SPECT統計画像解析の有用性が確認されたが、この診断法を普遍化するためには多施設共同研究による検証が欠かせない。そこで、もやもや病における高次脳機能障害例の画像診断法に関する多施設共同研究COSMO-JAPAN studyが計画され、平成25年から症例の登録が開始されている。この研究では、もやもや病における高次脳機能障害例の診断方法を確立するために、皮質神経細胞の脱落を評価するIMZ-SPECTとともに、皮質の脳血流障害を評価するIMP-SPECTについても統計画像解析を行い、両者の解析の解離の程度についても検討することが予定されている。

IMZ-SPECT統計画像解析については、QSPECT画像再構成ソフトを用いたNDBの作成により、データ解析の標準化が検討され、多施設で実施可能であることが確認されている。一方、脳血流SPECTについては、QSPECTを用いた脳血流(IMP)SPECT定量画像解析はすでに標準化しているが、SPECT機種間差を補正できることが証明されているQSPECTを用いた脳血流(IMP)SPECT統計画像解析に

については標準化の検討が遅れている。今回、IMP 画像研究会の協力を得て、QSPECT 画像再構成によって脳血流 (IMP) SPECT 統計画像解析のための NDB を作成し、年齢階層別の NDB の必要性について検討したところ、50～59 歳、60～69 歳、70～79 歳の年齢階層 NDB については、平均画像、SD 画像ともほぼ同等であることが判明した。この結果により、脳血流 (IMP) SPECT 統計画像解析では、年齢階層別の NDB を作成する必要のないことが明確となった。

QSPECT 画像再構成により作成された脳血流 (IMP) SPECT 統計画像解析のための NDB は、QSPECT 画像収集が可能な全ての SPECT 機種に対して使用できることから、SPECT 機種ごとに NDB を作成する必要がない。また、QSPECT 再構成を用いた統計画像解析については、データ収集した SPECT の機種に関わらず統合的に解析が可能である。

IMP-SPECT 統計画像解析の標準化は、COSMO-JAPAN study を進める上で極めて重要な役割を果たすばかりでなく、本解析方法が有用な病態に関する他の多施設共同研究を推進する上でも、極めて重要な成果であると考えられる。

E. 結論

脳血流 SPECT 統計画像解析を標準化するために、既存の NDB に対して QSPECT 画像再構成ソフトを用いて新たな NDB を作成し、年齢階層別の NDB の必要性について検討したところ、平均画像、SD 画像ともほぼ同等の画像が得られ、年齢階層別の NDB を作成する必要のないことが明確となった。新たに作成された NDB により SPECT 機種間差、年齢差を超えた SPECT 統計画像解析の統合的解析が可能であると結論された。

共同研究者

飯田秀博 国立循環器病研究センター研究所
画像診断医学部 部長

F. 文献

- 1) Nakagawara J: Iomazenil SPECT (BZP-Receptor). Moyamoya Disease Update, Springer, Tokyo, pp. 189-196, 2010
- 2) Nakagawara J, Osato T, Kamiyama K, et al: Diagnostic imaging of higher brain dysfunction in patients with adult moyamoya disease using statistical imaging analysis for ¹²³I-IMZ SPECT. Neurologia medico-chirurgica 52: 318-326 2012

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

家族性モヤモヤ病の遺伝解析

京都大学大学院医学研究科・環境衛生学分野

小泉 昭夫

研究要旨 近年、我々はもやもや病の感受性多型として RNF213 遺伝子の p.R4810K を同定したが、病態に果たす役割は未解明な部分が多い。本年度は、もやもや病疾患 iPS 細胞を血管内皮細胞(iPSEC) に分化して解析を行い、p.R4810K を有するもやもや病患者由来の iPSEC で血管形成能が低下することを明らかにした。さらに、p.R4810K が有糸分裂異常を引き起こし、ゲノム不安定性を誘導することを証明した。

A. 研究目的 最近我々は、もやもや病の感受性遺伝子として RNF213 遺伝子を同定し、東アジアの患者が共有する創始者多型 p.R4810K が東アジアのもやもや病多発の原因であることを報告した。現在まで RNF213 は E3-ligase 活性と ATPase 活性を併せ持つ非常にユニークなタンパク質であることが示され、RNF213 欠損動物モデルの解析により血管発生や小胞体関連分解に関与する可能性が示されたが、RNF213 および p.R4810K がもやもや病発症に関与する機序はいまだ明らかではない。

本年度は、RNF213 R4810K が病態に果たす役割を明らかにするために、p.R4810K を有するもやもや病患者から樹立した iPS 細胞を血管内皮細胞 (iPSEC) に分化し細胞機能の解析を行った。さらに、p.R4810K が細胞分裂機能に与える影響の検討を行った。

B. 研究方法 1) もやもや病患者由来の iPSEC の解析 p.R4810K を有さない健常人 2 名、p.R4810K をヘテロあるいは

ホモで有する遺伝子キャ

リアー1 名およびもやもや病患者 3 名から iPS 細胞を樹立し、iPSEC に分化した後、Tube formation assay により血管形成能を、マイクロアレイ解析により発現プロファイルを解析した。さらに、ヒト臍静脈内皮細胞

(HUVEC)にRNF213 R4810K を強制発現し、血管形成能、細胞増殖能および Securin 発現を検討した。

2) **R4810K** の細胞周期に対する影響の検討
RNF213 R4810K を強制発現したヒト子宮頸癌細胞 HeLa 細胞を用い、細胞増殖能および live imaging による細胞周期 M 期の評価を行った。また、RNF213 と M 期制御に主要な役割を果たす MAD2 (Mitotic arrest deficiency2) について、免疫染色による M 期の局在および免疫沈降による複合体形成を解析した。さらに RNF213 R4810K の ex vivo での影響を評価するために、p.R4810K を有するもやもや病患者由来の線維芽細胞をノコダゾール処理して M 期停止を誘導後、MAD2 局在および核型の解析を行った。また患者由来 iPSECs での M 期の評価を行った。

C. 研究結果 1) もやもや病患者由来の iPSEC における Securin 低下を介した血管形成能低下 もやもや病患者および遺伝子キャリアー由来の iPSEC では血管形成能が低下していることが示された(図1)。また、もやもや病患者および遺伝子キャリアー由来の iPSEC では健常者と比較して発現プロファイルに顕著な違いを認め、特に細胞分裂に關与する多数の遺伝子群の低下を認めた。RNF213 R4810K を強制発現した HUVEC は野生型 RNF213 強制発現に比べ血管形成能が低下した。興味深いことに血管形成能の低下は siRNA による RNF213 抑制では引き起こされず、RNF213 R4810K は gain of function の形式で細胞機能に影響を与えることが示唆された。また HUVEC における RNF213 R4810K 強制発現は細胞増殖の抑制をもたらした。我々は iPSEC で低下していた細胞分裂関連遺伝子群のうち、細胞の遊走機能に關与し血管形成に重要な役割を果たす Securin に着目した。RNF213 R4810K 強制発現 HUVEC においては Securin が低下していることが明らかになった。また siRNA による Securin 抑制は HUVEC および iPSEC において細胞増殖には影響を与えないが、血管形成を低下させることが示された。

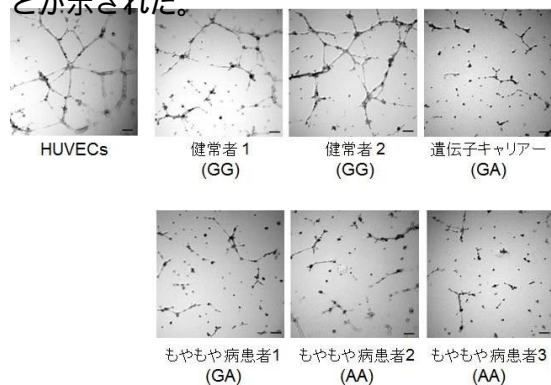


図1 もやもや病特異的 iPSEC における血管形成能の評価。
○内は R4810K の遺伝子型。 HUVECs: ヒト臍静脈内皮細胞(陽性対照)。

2) R4810K による有糸分裂異常およびゲノム不安定性

RNF213 R4810K を過剰発現させた HeLa 細胞では、細胞増殖が大きく低下した。また M 期は約 4 倍に延長し、mitotic failure の頻度が上昇していた。こうした形質は siRNA による RNF213 抑制では認めなかった。野生型(WT) RNF213 発現細胞では M 期前中期において、MAD2 が染色体の動原体に存在するという正常な局在を示したのに対し、RNF213 R4810K 発現細胞では MAD2 は動原体には存在せず、RNF213 R4810K と共局在を示した。また、免疫沈降法により RNF213 は MAD2 と複合体を形成すること、さらに、RNF213 R4810K は WT と比較してより強い複合体形成を示すことが明らかになり、RNF213 R4810K が MAD2 への吸着により正常な局在を阻害することが示唆された。また、ノコタゾール処理した MMD 患者由来線維芽細胞においては、健常者由来細胞と比較して、MAD2 の異常な局在が示された。さらに染色体異数性が有意に増加していることが明らかになり(図2)、R4810K がゲノム不安定性を導くことが示唆された。また患者由来 iPSECs では M 期の延長および mitotic failure の増加が観察され、MMD 患者血管内皮細胞における有糸分裂異常が示された。

D. 結論 本研究により、

RNF213 R4810K は Securin の発現低下を通じて血管内皮細胞の血管形成能を低下させること、MAD2 機能阻害を通じて有糸分裂異常およびゲノム不安定性を引き起こすことが示された。RNF213 R4810K はもやもや病において血管内皮細胞の機能異常、有糸分裂異常・ゲノム不安定性を通じた血管内皮細胞死を引き起こし、脳血管の狭窄につながると考えられる。

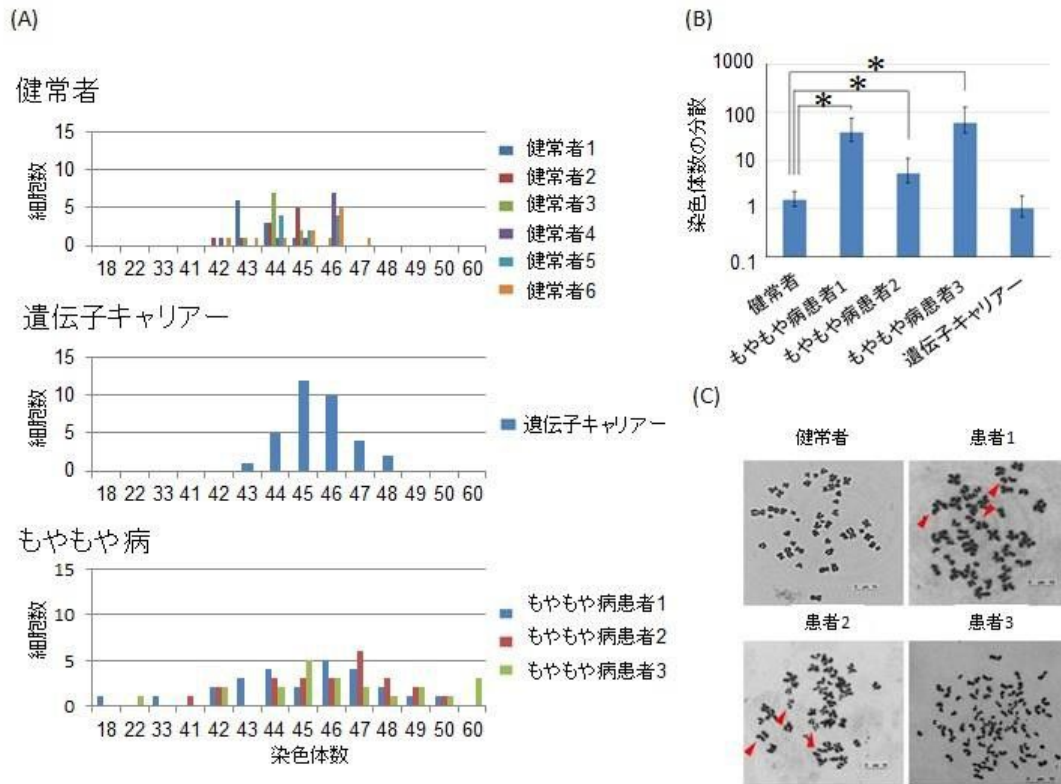


図2 ノコタゾール処理を行ったもやもや病患者由来線維芽細胞の染色体異数性の評価。(A)ノコタゾール処理線維芽細胞の染色体数。(B)染色体数の分散、* $p < 0.001$ (F検定)。(C)代表的な染色体像。正常な形態を示す健常者に対し、患者1、2では姉妹染色体の大きく分離した異常な染色体(矢頭)を認める。患者3ではすべての染色体が異常な分離を示している。

E. 文献

Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, Taura D, Sone M, Asaka I, Ameku T, Watanabe A, Kasahara T, Sudo T, Shiota F, Hashikata H, Takagi Y, Morito D, Miyamoto S, Nakao K, Koizumi A, Downregulation of Securin by the variant RNF213 R4810K reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients *Biochem Biophys Res Commun.* 438(1):13-19, 2013

Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, Taura D, Sone M, Asaka I, Ameku T, Watanabe A, Kasahara T, Sudo T, Shiota F, Hashikata H, Takagi Y, Morito D, Miyamoto S, Nakao K, Koizumi A, The moyamoya disease susceptibility variant

RNF213 R4810K induces genomic instability by mitotic abnormality *Biochem Biophys Res Commun.* 439(4): 419-426, 2013

Mineharu Y, Takagi Y, Takahashi JC, Hashikata H, Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Koizumi A, Miyamoto S. Rapid Progression of Unilateral Moyamoya Disease in a Patient with a Family History and an RNF213 Risk Variant *Cerebrovasc Dis.* 36(2): 155-157, 2013

Liu W, Senevirathna STMLD, Hitomi T, Kobayashi H, Roder C, Herzig R, Kraemer M, Voormolen HJM, Cahova P, Kriscsek B Koizumi A Genome-wide association study identifies no major founder variant in Caucasian moyamoya disease *J Genet.* 92(3): 605-609, 2013 小林果、人見敏明、小泉昭夫、もやもや病の遺伝子変異 *Clinical Neuroscience* 31 巻 12 号:1147-1150. 2013 年

小泉昭夫、小林果、もやもや病感受性遺伝子 *mysterin* における日中韓で共通な創始者多型 と人類学的考察 DNA 多型. 21 巻 1-7, 2013 年

無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究(AMORE)について

富山大学 脳神経外科
黒田 敏

研究要旨

平成 25 年度は、無症候性もやもや病の治療指針を確立すべく計画してきた、新たな多施設共同研究（Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE）が本格的に開始されて 3 年目を迎えた。本研究は無症候性もやもや病の予後を改善するための方策を明らかにすることを目的としており、これまでの約 3 年間で 50 例あまりが登録されている。

A. 研究目的

近年の非侵襲的画像診断法の普及にともなって、もやもや病が発症以前に発見される機会は確実に増加している。しかしながら、その治療方針は未だに確立されておらず、各施設によって異なるのが現状である。

当研究班では過去に、無症候性もやもや病の自然歴を明らかにする目的で観察型の多施設共同研究を実施した。その結果、集積された 40 例の無症候性もやもや病では、40%で脳循環動態の異常が、20%で脳梗塞が存在していること、加齢とともに病期が進行すること、

平均 43.7 ヶ月間の経過観察期間中、年間 3.2%の脳卒中の発症リスクがあること、脳循環動態の異常が脳梗塞発症と密接に関連していること、約 20%で病期の進行や脳梗塞の新たな出現が認められることが判明した[1]。結論として、無症候性もやもや病は決して安定した病態ではなく、脳卒中の発症リスクは、脳動脈瘤の破裂や脳動静脈奇形の再出血リスクよりもはるかに高いことが判明した。一方、脳血管再建術が実施された無症候性もやもや病 6 例は経過観察期間中、脳血管イベントをきた

さなかつたことも明らかとなったが、症例数が少ないため、その効果に関しては明らかにはできなかった[1]。

一方で、ごく最近、経過観察期間中に病期が進行して脳循環動態が悪化した無症候性もやもや病 2 例に対して、STA-MCA パイパスを含む脳血行再建術を実施したところ、脳血管イベントの発生を予防することができたとの報告もなされている[2]。

以上の経緯から、本年度は無症候性もやもや病の予後をさらに改善することを目的として、新たな介入型の多施設共同研究として、無症候性もやもや病レジストリー（Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE）を計画・立案した。

B. 研究方法

本研究は前方視的な非介入型の多施設共同研究である。本研究の主任研究者は橋本信夫（国立循環器病研究センター理事長・総長）で、画像判定委員は小笠原邦昭（岩手医科大学）、飯原弘二（国立循環器病研究センター）、菊田健一郎（福井大学）、黒田 敏（富山大学）で

ある。画像判定委員会での判定は、省力化を目的にオンラインでの作業法を導入した。

平成24年1月以降、参加施設で新たに確定診断がなされた無症候性もやもや病を、インフォームド・コンセントを得た上で悉皆的に登録する。4年間にわたって200例の症例を目標に登録を行ない、5年間の経過観察を行なう予定である。各症例の臨床データ、神経放射線学的データ(DSA, MRI/MRA, PET/SPECT)を電子データとして中央委員会に集積する。12ヶ月ごとに参加施設において脳血管イベントの有無、MRI/MRAによる画像評価を繰り返す。

本研究における主要評価項目は「全ての脳梗塞および頭蓋内出血の5年間の発生割合」である。

副次的評価項目としては、

- 1) 以下の項目の5年間の発生割合
 - TIA
 - 無症候性脳梗塞の出現
 - 病期の進行
 - 無症候性出血病変の出現
 - 全死亡
- 2) 追跡期間中の、全ての脳梗塞および頭蓋内出血および上記 ～ のさらなる発生割合

参加施設は、北海道大学、中村記念病院、岩手医科大学、東北大学、東京女子医科大学、慶応義塾大学、東京歯科大学市川総合大学、東京医科歯科大学、千葉県循環器病センター、北里大学、名古屋市立大学、福井大学、京都大学、国立循環器病研究センター、大阪大学、長崎大学、東京大学、岡山大学、富山大学の計20施設であったが、今年度、九州大学脳神経外科(飯原弘二教授)を新たな参加施設として迎えた。また、当該症例の登録終了を平成26年12月31日から平成27年12月31日まで一年間延長することが了承された。

C. 研究結果

平成24年1月1日～平成26年1月31日の2年1ヶ月間に、全国の参加施設から計53例の登録がなされた。既に登録から1年が経過した10症例のうち2例が一過性脳虚血発作を経験しているが、現在のところ、脳梗塞や頭蓋内出血は発生していない。

本研究の進捗状況を参加施設に周知するとともに症例登録を促進する目的で、今年度は日本脳卒中の外科学会の機関誌「脳卒中の外科」に本研究の背景、目的、方法、研究デザインなどを報告した[3]。また、昨年度に引き続いて、定期的に『AMORE NEWS』を発刊して参加施設に配信した。これまでに平成24年8月・10月、平成25年2月・7月・11月の計5回にわたって発刊した。また、本研究の周知を目的に、富山大学脳神経外科のホームページ、および、Facebookページにも本研究の概要を掲載した。

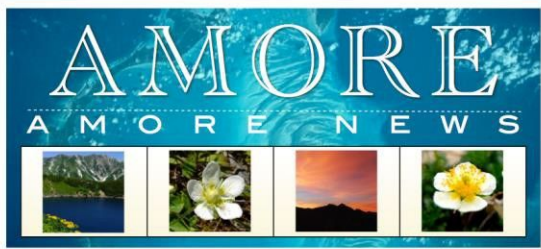
D. 考察

本研究によって無症候性もやもや病の自然経過が明らかになることが期待される。

また、今後は「無症候性」もやもや病の用語についても検討が必要である。もし、本当に「無症候性」もやもや病に年間3%以上もの脳卒中発症リスクが存在するとすれば、それは年間1%未満の破裂リスクを有するとされる「未破裂」脳動脈瘤よりも明らかに発症リスクが高い疾患である。患者さんへの説明に用いる際は、「無症候性」もやもや病というよりも「未発症型」もやもや病と呼称すべきなのかもしれない。今後、広く議論すべき問題であろう。

E. 結論

無症候性もやもや病を対象とした多施設共同研究(AMORE)について本年度の活動を中心に報告した。



AMORE NEWS VOL.2をお届けします！

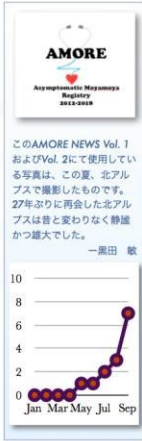
AMORE研究の症例登録が7例となりました！今後とも先生方のご協力をよろしくお願いたします！

暑かった夏も終わり、いつの間にか爽やかな秋となりました。前回は本年4月に福岡でミーティングを開催させていただきました。その後、本年5月に記念すべき第一例が千葉医科歯科大学の小林裕一先生、町田利生先生から正式に登録されました。本年7～8月には福井大学の菊田健一郎先生、磯崎 誠先生から第二例、第三例の登録がなされました。本年8月、この研究の周知・促進をめざしてAMORE NEWS Vol. 1を発行いたしました。その後、国立循環器病研究センターの飯原弘二先生・森田健一先生から2例、長崎大学の永田 泉先生・堀江信貴先生から1例、北海道大学の宝清博先生・中山若樹先生から1例を次々と登録していただき、登録症例数が7例となりました。現在、お送りいただいた登録時のデータを整理し、画像判定委員の先生方へデータをお送りする準備をしております。高山大学でも「無意識性もやも病」と考えられる1例がいらっしゃるようですが、その後の精密にて甲状腺機能亢進症を有していることが判明しました。



先生方におかれましては、日々の診療や研究でご多忙とは存じますが、該当する患者さんがいらっしゃった際には、本研究へのご登録を切にお願いする次第です。また、先日来、ご依頼申し上げておりますように、先生方の関連病院にもこのAMORE研究についてご周知いただき、症例登録の促進をお願いできれば幸いです。

10月17日(水) 13:30～14:00、リーガロイヤルホテル・タワーウィング2階「牡丹の間」にてAMORE研究の連絡会議を開催させていただきますので、万障お繰り合わせの上、ご出席のほど、よろしくお願いたします。



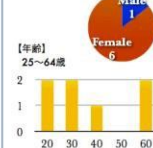
AMORE NEWS 第二号



AMORE Case Study

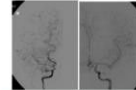
本日までにご登録いただいた7例の臨床像を簡単にまとめてみました。ご参考になれば幸いです。

【性別】
男性1例、女性6例



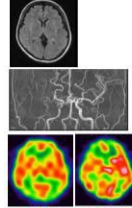
【確定診断のきっかけ】
家系内発症のスクリーニング 1
頭部外傷 1
めまい感 1
頭痛 4
脳ドッグ 2
その他 2
(データはのべ数です)

【もやもや病の家族歴】
あり 1
なし 6
【日常生活自立度】
mRS 0 7



Case Presentation

2012-0004 (47F)



Recent Article To Be Read...

- Mukawa M et al. Long-term follow-up of surgically treated juvenile patients with moyamoya disease. J Neurosurg Pediatr 2012 Sep 7 [Epub ahead of print]
- Kaku Y et al. Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease. J Cereb Blood Flow Metab 2012 Aug 1 [Epub ahead of print]
- Uchino et al. Predictors and clinical course of postoperative hyperperfusion after surgical revascularization for moyamoya disease. Stroke 43:2610-2616, 2012

AMORE研究参加施設 (登録症例数)
東京大学脳神経外科
北海道大学脳神経外科 (n=1)
中村記念病院脳神経外科
岩手医科大学脳神経外科
東北大学脳神経外科
東京女子医科大学脳神経外科
東京医科歯科大学脳神経外科
慶応義塾大学神経内科
東京義塾大学市川総合病院神経内科
東京大学脳神経外科
千葉医科歯科大学脳神経外科 (n=1)
北里大学脳神経外科
名古屋大学脳神経外科
富山大学脳神経外科
福井大学脳神経外科 (n=2)
京都大学脳神経外科
大阪大学神経内科
国立循環器病研究センター脳神経外科 (n=2)
岡山大学脳神経外科
長崎大学脳神経外科 (n=1)
19施設、本登録 7例 (2012.10.01現在)



AMORE NEWS VOL.3をお届けします！

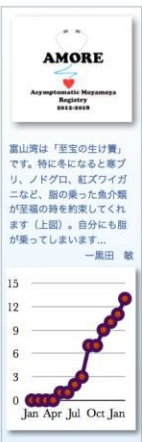
AMORE研究の症例登録が13例となりました！今後とも先生方のご協力をよろしくお願いたします！

AMORE研究では先生方に大変お世話になっております。あらためて感謝申し上げます。昨年1月にAMORE研究が本格的に開始となってから1年が過ぎました。昨年5月に第一例が正式に登録されたのち、先生方のおかげでほぼ毎月のペースで症例が登録されております。昨年10月に「AMORE NEWS Vol. 2」を発刊したのも慶応義塾大学神経内科 (伊藤義彰先生、高橋貴一先生、鈴木則宏先生)、東京大学脳神経外科 (宮崎 哲先生、今井美明先生、斎藤隆人先生) から1例ずつ、中村記念病院 (本庄華純先生、大里俊明先生) から2例が正式に登録されました (n=11)。今月に入ってから、北里大学脳神経外科 (佐藤公俊先生)、京都大学脳神経外科 (吉田和道先生、宮本 尊先生) から1例ずつ登録がなされました (n=13)。日常のお忙しい診療・研究の中、ご協力いただき本当にありがとうございます！先生方からお送りいただいた登録時のデータを、画像判定委員 (小笠原邦昭先生、飯原弘二先生、菊田健一郎先生、黒田 敏) にお送りして、File Makerを使用したオンライン判定作業を開始しております。われわれ事務局も、ようやく徐々に慣れてきたのが現状であります。



先生方におかれましては、日々の診療や研究でご多忙とは存じますが、該当する患者さんがいらっしゃった際には、本研究へのご登録を切にお願いする次第です。また、先日来、ご依頼申し上げておりますように、先生方の関連病院にもこのAMORE研究についてご周知いただき、症例登録の促進をお願いできれば幸いです。

来たる3月21日(水) 13:30～14:00、ザ・プリンスさくらタワー東京2階「1145」にて、AMORE研究の連絡会議を開催させていただきますので、万障お繰り合わせの上、ご出席のほど、よろしくお願いたします。



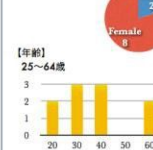
AMORE NEWS 第三号



AMORE Case Study

本年1月までにご登録いただいた10例の臨床像を簡単にまとめてみました。ご参考になれば幸いです。

【性別】
男性2例、女性8例



【確定診断のきっかけ】
家系内発症のスクリーニング 1
頭部外傷 1
めまい感 2
頭痛 5
脳ドッグ 2
その他 1

【もやもや病の家族歴】
あり 2
なし 8
【日常生活自立度】
mRS 0 10



Recent Article To Be Read...

- Kim JM et al. High-resolution MR technique can distinguish moyamoya disease from atherosclerotic occlusion. Neurology 80: 775-776, 2013
- Goetti R et al. Arterial spin labeling MRI for assessment of cerebral perfusion in children with moyamoya disease: Comparison with dynamic susceptibility contrast MRI. Neurodiagnosis 2013 Feb 13
- Koss M et al. Moyamoya syndrome associated with neurofibromatosis type 1: perioperative and long-term outcome after surgical revascularization. J Neurosurg Pediatr 2013 Feb 1
- Hwang JW et al. Predictive factors of symptomatic cerebral hyperperfusion after superficial artery anastomosis in adult patients with moyamoya disease. Br J Anaesth 2012 Dec 28

AMORE研究参加施設 (登録症例数)
東京大学脳神経外科
北海道大学脳神経外科 (n=1)
中村記念病院脳神経外科 (n=2)
岩手医科大学脳神経外科
東北大学脳神経外科
東京女子医科大学脳神経外科
東京医科歯科大学脳神経外科
慶応義塾大学神経内科
東京義塾大学市川総合病院神経内科
東京大学脳神経外科
千葉医科歯科大学脳神経外科 (n=1)
北里大学脳神経外科 (n=1)
名古屋大学脳神経外科
富山大学脳神経外科
福井大学脳神経外科 (n=2)
京都大学脳神経外科 (n=1)
大阪大学神経内科
国立循環器病研究センター脳神経外科 (n=2)
岡山大学脳神経外科
長崎大学脳神経外科 (n=1)
19施設、本登録 11例、仮登録 2例 (2013.02.25現在)

III. 研究班構成員名簿

| 研究者名 | 分担する研究項目 | 最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目 | 所属研究機関及び現在の専門（研究実施場所） | 所属研究機関における職名 |
|-------|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------|--------------|
| 橋本信夫 | 総括 | 京都大学医学部、昭和48年卒、医学博士、脳神経外科学 | 国立循環器病研究センター | 総長 |
| 寶金清博 | 小児もやもや病に対する急性期治療およびもやもや病に対する再生治療の検討 | 北海道大学医学部、昭和54年卒、医学博士、脳神経外科学 | 北海道大学医学研究科脳神経外科 | 教授 |
| 富永悌二 | もやもや病ガイドラインの出版と更新 | 東北大学医学部、昭和57年卒、医学博士、脳神経外科学 | 東北大学大学院医学系研究科神経外科学神経科学 | 教授 |
| 宮本享 | JAM trial およびもやもや病の妊娠出産管理 | 京都大学医学部、昭和57年卒、医学博士、脳神経外科学 | 京都大学医学研究科脳神経外科 | 教授 |
| 鈴木則宏 | もやもや病疫学画像データベース作成と更新 | 慶応義塾大学医学部、昭和52年卒、医学博士、神経内科 | 慶応義塾大学医学部神経内科学 | 教授 |
| 中川原譲二 | もやもや病における高次脳機能診断とIMZ-SPECT | 札幌医科大学、昭和53年卒、脳神経外科 | 中村記念病院脳神経外科 | 診療本部長 |
| 小泉昭夫 | 家族性もやもや病の遺伝子解析と原因遺伝子解析 | 東北大学医学部、昭和53年卒、医学博士、公衆衛生学 | 京都大学医学研究科社会医学系環境衛生学分野 | 教授 |
| 黒田敏 | 無症候性もやもや病 | 北海道医学部、昭和61年卒、医学博士、脳神経外科 | 富山大学医学研究科脳神経外科 | 教授 |

1. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究班：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．脳卒中の外科 37:321-337, 2009
2. Kuroda S, Houkin K: Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 7:1056-1066, 2008
3. Houkin K, Ito M, Sugiyama T, et al: Review of past research and current concepts on the etiology of moyamoya disease. *Neruol Med Chir (Tokyo)*52:267-277, 2012
4. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A et al: A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J. Hum. Genet* 56: 34-40, 2011
5. 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* 6: e22542, 2011
6. Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, et al: Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-T magnetic resonance angiography and histopathological analysis in mice lacking RNF213: A susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain research*, in press
7. Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, et al: Downregulation of securing by the variant RNF213 R4810K (rs112735431, G>A) reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients. *BBRC* 438:13-19, 2013
8. MacDonald JR, Ziman R, Yuen RK, et al: The database of genomic variants: a curated collection of structural variation in the human genome. *Nucleic Acids Res* 42:D986-992, 2014
9. Perry GH, Dominy NJ, Claw KG, et al: Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet* 39(10):1256-1260, 2007.
10. 佐藤秀則, 江見充．ゲノムコピー数多型解析(CNV)と疾患研究．ホルモンと臨床59:17-22, 2011
11. Joo SP, Kim TS, Lee IK, et al: A genome-wide study of moyamoya-type cerebrovascular disease in the Korean population. *J Korean Neurosurg Soc* 50(6):486-491, 2011
12. Cirulli ET, Goldstein DB: Uncovering the roles of rare variants in common disease through whole-genome sequencing. *Nature Rev Genet*, 11:415-425, 2010
13. Nanba R, Kuroda S, Tada M, et al. Clinical features of familial moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* 22:258-262, 2006
14. 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* 78:803-810,