

総括

主任研究者

国立循環器病研究センター 理事長

橋本 信夫

2013 年度 総括

まとめ

平成 25 年度は、もやもや病に関する新規研究である無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究 (AMORE) が進行している。また、Japan Adult Moyamoya trial (JAM trial) は 2001 年度から行われてきたがついに最終結果が報告された。そして、昨今社会問題となっている、高次脳機能障害に対する臨床研究についても Cognitive functional survey of Moyamoya (COSMO) JAPAN study が開始された。また、高齢者のもやもや病に対する MODEST 研究も開始されている。以上のように、これまで通り、日本のみならず世界において、この研究班がもやもや病の臨床および研究をリードしていくことが期待できる。

平成 25 年度 研究成果

寶金らはこれまでとは別の新たな遺伝マーカーによるもやもや病の病因探索を行うことを計画した。従来の構造解析法で見いだされる染色体構造多型や繰り返し配列多型よりはミクロなゲノム構造多型で、DNA sequencing 法で見いだされる SNP よりはマクロなゲノム多型の遺伝子コピー数多型 (Copy Number Variation CNV) が、もやもや病の疾患ゲノムマーカーになりうるか検証する。富永らは 60 歳以上のもやもや病患者に対する血行再建術の治療成績を検証し、60 歳未満の患者と周術期合併症を含めた治療成績について比較検討した。

宮本らは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に、2001 年度から無作為振分け試験 (JAM trial) を行っている。平成 20 年 6 月に目標登録症例数 80 例 (手術群 42 例、非手術群 38 例) に到達し、新規登録を停止した。平成 25 年 4 月現在、手術群 6 例、非手術群 13 例が primary end point に達した (到達率: 手術群 3.2%/年、非手術群 8.2%/年)。多くの登録症例で登録から 5 年 (観察期間) を経過し、現在観察期間内で追跡しているのは 1 例 (手術群) である。平成 25 年 6 月に全症例観察期間満了し、その結果を報告した。

鈴木らは 2003 年度から 2013 年度までのもやもや病データベースを集計し、解析を行った。2013 年度に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 症例が登録された。また既存登録症例で今年度調査期間内に診

察があり経過観察が行われている症例は、379 例（既存登録症例中 30%）であった。

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 統計画像の標準化が求められている。中川原らはそこで、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脳血流 SPECT 統計画像解析のための NDB を作成し、平均画像や標準偏差 SD 画像に対して、空間解像度を統一するための画像フィルタ追加の影響や年齢階層別の影響について検討した。その結果、QSPECT 画像再構成により脳血流 SPECT 統計画像解析の標準化が可能と結論した。

小泉ら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。

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いる。

以上の様に、平成 24 年度の研究は進展した。今後、引き続いて重要な研究成果がこの研究班より報告されていくことが期待される。

2012 年度 総括

まとめ

平成 24 年度は、もやもや病に関する新規研究である無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究 (AMORE) が開始された。また、Japan Adult Moyamoya trial (JAM trial) は 2001 年度から行われてきたがついに 2013 年 6 月に結果が出ることとなった。そして、昨今社会問題となっている、高次脳機能障害に対する臨床研究についても Cognitive functional survey of Moyamoya (COSMO) JAPAN study として開始する予定である。また、もやもや病における原因遺伝子であることが示唆されている RNF213 に関しては、この変異を持つ患者より採取した fibroblast より iPS 細胞を樹立することができた。以上のように、これまで通り、日本のみならず世界において、この研究班がもやもや病の臨床および研究をリードしていくことが期待できる。

平成 24 年度 研究成果 寶金らはもやもや病に対する血行再建術の周術期合併症に関して、自験 199 手術例の review と、すでに論文発表された high volume center からの治療成績を Systematic Review する形で、本治療の現状と周術期の問題点を探ることを計画した。自験例からはその発生要因を詳細に分析し、Systematic Review では世界的な治療実施状況と術式別の合併症頻度をメタ解析した。また、もやもや病患者から血行再建術前後に採血し、血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell, EPC) を測定した。成人、小児とも患者群の術前で EPC の有意な低下が示された。また術前後では EPC の低下がみられた。これらは病変部での EPC 消費亢進を示唆する所見と考えられると報告した。

富永らは 60 歳以上のもやもや病患者に対する血行再建術の治療成績を検証し、60 歳未満の患者と周術期合併症を含めた治療成績について比較検討した。

宮本らは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に、2001 年度から無作為振分け試験 (JAM trial) を行っている。平成 20 年 6 月に目標登録症例数 80 例 (手術群 42 例、非手術群 38 例) に到達し、新規登録を停止した。平成 25 年 4 月現在、手術群 6 例、非手術群 13 例が primary end point に達した (到達率: 手術群 3.2%/年、非手術群 8.2%/年)。多くの登録症例で登録から 5 年 (観察期間) を経過し、現在観察期間内で追跡しているのは 1 例 (手術群) である。平成 25 年 6 月に全症例観察期間満了の予定であるとしている。

鈴木らは 2003 年度から 2012 年度までのモヤモヤ病データベースを集計し解析を行った。2003 年度～2012 年度までに、総登録施設 30 施設より、総計 1265 症例が登録された。2010 年 10 月 1 日から 2012 年 9 月 30 日までの 1 年間に新規登録された症例は 73 例となり、また同期間中に診察、あるいは画像検査によるフォローが行われた症例は、新規症例を含め 384 例 (総症例中 36%) であった。

今年度はデータベースを改訂し従来困難であった経時的なデータ解析を試み、データ移行が不十分な中での解析ではあるが興味深い結果を得ることができたとしている。

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 統計画像の標準化が求められている。中川原らはそこで、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脳血流 SPECT 統計画像解析のための NDB を作成し、平均画像や標準偏差 SD 画像に対して、空間解像度を統一するための画像フィルタ追加の影響や年齢階層別の影響について検討した。その結果、QSPECT 画像再構成により脳血流 SPECT 統計画像解析の標準化が可能と結論した。

小泉らはもやもや病の感受性遺伝子として RNF213 を同定した。しかし RNF213 の生理的機能および疾患に果たす役割は未解明な部分が多い。本年度は、もやもや病に対する新規の試験管内疾患モデル開発を目的に、もやもや病患者より iPS 細胞の樹立と血管内皮細胞への分化を行った。また RNF213 の機能を明らかにするために、Rnf213 ノックアウトマウスを作成して糖尿病モデルマウスと交配を行い、Rnf213 欠損が糖尿病に与える影響について検討した。

平成 24 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 1 年間で 13 例が登録されている。

以上の様に、平成 24 年度の研究は進展した。今後、引き続いて重要な研究成果がこの研究班より報告されていくことが期待される。

2012 年度 総括

まとめ

平成 23 年度は、もやもや病治療ガイドラインの英語版が日本脳神経外科学会の学会誌に採択され、5 月に *Neurologia medico-chirurgica* 誌に掲載された (*Neurologia medico-chirurgica* Vol. 52 (2012) No. 5)、日本発のこのガイドラインが、世界のもやもや病治療のエビデンスに基づいた標準化に役立つことが考えられる。また、当研究班が主催した Asian Neurosurgical Conference on Moyamoya disease が 2011 年 5 月に京都にて開催された。韓国、中国、台湾および日本からもやもや病の専門家が集まり最新の情報交換が行われた。また、新規研究である無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究 (AMORE) が開始された。以上のように、これまで通り、日本のみならず世界において、この研究班がもやもや病の臨床および研究をリードしていくことが期待できる。

平成 23 年度 研究成果

富永らはもやもや病に対する直接血行再建術における周術期管理指針の確立を目的に、積極的血压管理 (降圧) による症候性過灌流の予防を行ってきたが、降圧時の遠隔部脳虚血の潜在的リスクなどの問題点があることを報告してきた。今回血液脳関門透過性に関与するマトリックス分解酵素 MMP-9 の抑制効果・脳保護効果が知られているミノサイクリンを周術期に併用することにより、より重層的な過灌流予防・合併症回避戦略の構築を試み、報告した。

永田らは全国調査結果を解析し、もやもや病、片側型もやもや病および類もやもや病患者数を推計し、有病率と発症率を算出した。もやもや病患者は 6670.9 人存在していると推計され、人口 10 万人あたりの有病率はもやもや病 5.22 人、片側型もやもや病 0.66 人、類もやもや病 0.34 人であり、発症率は人口 10 万人に対して 1 年間にもやもや病 1.13 人、片側型もやもや病 0.23 人、類もやもや病 0.11 人と算出し、報告した。

鈴木らは 2003 年度から 2011 年度までのモヤモヤ病データベースを集計し解析を行った。2003 年度～2011 年度までに、総登録施設 30 施設より、総計 1139 症例が登録された。2010 年 10 月 1 日から 2011 年 9 月 30 日までの 1 年間に新規登録された症例は 53 例となり、また同期間中に診察、あるいは画像検査によるフォローが行われた症例は、新規症例を含め 295 例 (総症例中 32%) であり、この 295 例の解析からは、STA-MCA バイパス術後に梗塞・出血イベントが、術前に比較し大幅に減少する傾向することが確認された。今後、モヤモヤ病の診断基準の改訂にあわせ、本データベースにおける解析・調査事項の大幅な改訂を検討する予定であるとしている。

野川らはもやもや病の臨床症状としては、虚血性脳卒中あるいは脳出血による運動障害が多いが、「頭痛」(7.4%)あるいは「けいれん」(3.3%)といった本疾患に特異な症状で発症する患者もいるとして、本疾患の「けいれん発作」あるいは「不随意運動」の特徴 (種類、

誘因，持続時間）を，PubMed を用いて文献的に検討した．その結果，本疾患の不随意運動には，chorea, choreoathetosis, ballism(us)をはじめ数種類の表現型があり，誘因，持続時間は異なっており、また，短い持続時間の不随意運動は，TIA の亜型である“limb shaking”として捉えられていたと報告した。また今後，その発症機序や影響を及ぼす因子，治療方法に関して検討する必要があるとした。

北川らは甲状腺機能異常や抗甲状腺抗体陽性例の脳血管所見の特徴について検討した。脳血管造影検査または脳MRA検査を施行した患者のうち、頭蓋内脳血管閉塞・狭窄を認めた60歳未満の成人で甲状腺機能検査を施行している19例(もやもや病を除く)を対象として、脳血管の狭窄部やもやもや血管の有無と甲状腺機能・抗甲状腺抗体の関連を調べたところ、内頸動脈終末部の血管病変を有する例で抗甲状腺抗体陽性率が高かった。甲状腺機能異常と狭窄部位の明らかな関連はみられなかった。内頸動脈終末部病変に免疫学的機序が関与している可能性を報告した。

小泉らは、本年度は、感受性遺伝子の特定を行うとともに、日中韓での感受性遺伝子のキャリアの推定を行い、それに基づき患者の数を推定した。

寶金らはもやもや病患者から血行再建術前、術後における血液中の血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell, EPC)を測定した。EPCは患者群で低率の傾向がみられ、また血行再建術前後で比較すると、多くの症例で術後にEPCの低下がみられたと報告した。

黒田らは平成23年度は、無症候性もやもや病の治療指針を確立すべく、新たな介入型の多施設共同研究(Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE)を開始した。過去の当研究班での研究を前進させて、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としている。

菊田らはくも膜下出血で発症した、破裂脳動脈瘤合併もやもや病3症例の治療経験を報告した。動脈瘤が主幹動脈に存在した2例は、瘤内塞栓術により完全閉塞、穿通枝に動脈瘤を認めた他の1例は、保存的加療にて発症1年後に自然閉塞した。もやもや病に合併する動脈瘤は、その発生部位から、主幹動脈に発生する真性動脈瘤と、もやもや血管や穿通枝に発生する仮性動脈瘤に分かれる。前者では直達手術に比べて低侵襲である血管内治療が安全で効果的と考えられ、後者ではどちらの治療も困難な場合、保存的加療も一つの選択枝となりうると考察している。宮本らは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 を目的に、2001年度から無作為振分け試験(JAM trial)を行っている。平成20年6月に目標登録症例数80例(手術群42例、非手術群38例)に到達し、新規登録を停止した。平

成24年4月現在、手術群6例、非手術群13例がprimary end pointに達した(到達率:手術群3.2%/年、非手術群8.3%/年)。多くの登録症例で登録から5年(観察期間)を経過し、現在観察期間内で追跡しているのは3例である。全症例が観察期間を満了するのは平成25年6月の予定である。

以上の様に、平成23年度の研究は進展した。今後、引き続いて重要な研究成果がこの研究

班より報告されていくことが期待される