

平成 29 年 5 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

(研究代表者)

| | |
|-------|------------------------|
| 所在地 | 〒114-0024 北区西ヶ原 1-17-5 |
| 機関名 | 東京大学 |
| 部署・職名 | 医学部附属病院・准教授 |
| 氏名 | 中富 浩文 印 |

交付決定日及び文書番号：平成 27 年 12 月 15 日科学院発第 447 号

補助事業名：平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

研究課題名（課題番号）: Dolichoectasia の疾患概念確立並びに病態解明・診断基準作成に関する研究（H27-難治等(難)-一般-38）

研究実施期間：平成 27 年 11 月 9 日から平成 29 年 3 月 31 日まで

国庫補助金精算所要額：金 1,000,000 円也（うち間接経費 230000 円）

上記補助事業について、厚生労働科学研究費補助金等取扱規程（平成 10 年 4 月 9 日厚生省告示第 130 号）第 16 条第 2 項の規定に基づき下記のとおり研究成果を報告します。

記

1. 研究概要の説明

(1) 研究者別の概要

| 所属機関・部局・職名 | 氏名 | 分担した研究項目及び研究成果の概要 | 研究実施期間 | 配分を受けた研究費 | 間接経費 |
|------------------|---------------|---|------------------------------------|-----------|---------|
| 東京大学・医学部附属病院・准教授 | 研究代表者 中富浩文 | 研究総括・関連遺伝子の同定、マウス脳動脈瘤モデルの確立 慢性紡錘状解離性脳動脈瘤の症例の蓄積、急性から慢性紡錘状解離性脳動脈瘤への移行例の収集、及びマウス脳底動脈の拡張モデルの解析を行った | 平成 27 年 11 月 9 日から平成 29 年 3 月 31 日 | 770,000 | 230,000 |
| 東京大学・医学部附属病院・助教 | 研究分担者 宮脇哲 | Dolichoectasia の疾患関連遺伝子の同定 収集した急性解離性脳動脈瘤、慢性紡錘状解離性脳動脈瘤の症例の疾患関連遺伝子解析 | 平成 27 年 11 月 9 日から平成 29 年 3 月 31 日 | 研究代表者へ計上 | |

| | | | | | |
|----------------------|-------|--|------------------------|----------|--|
| 東京大学・医学部附属病院・助教 | 小野秀明 | Dolichoectasiaの臨床症例データ収集と解析 急性解離性脳動脈瘤から慢性紡錘状解離性脳動脈瘤への転化症例と、慢性紡錘状解離性脳動脈瘤の症例を収集した | 平成27年11月9日から平成28年9月15日 | 研究代表者へ計上 | |
| 東京大学・大学院医学系研究科・教授 | 栗原裕基 | マウス脳動脈瘤モデルの確立と病態解析 マウス脳底動脈に拡張性病変を来すモデルを作成・確立し、その組織病理学的、遺伝子解析を行った | 平成27年11月9日から平成29年3月31日 | 250,000 | |
| 東京大学・アイソトープ総合センター・教授 | 和田洋一郎 | ゲノム解析、エピゲノム解析、単一細胞解析 マウス脳底動脈拡張モデルの解析を行い、MAPKカスケードやNF-κB、MMP9の発現亢進を認めることを見出した | 平成27年11月9日から平成29年3月31日 | 250,000 | |

(2) 研究実施日程

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 (2015年11月-2016年3月) | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| 中富浩文 ・ 関連遺伝子の同定 ・ マウス脳動脈瘤モデルの確立 | | | | | | | | | ← | | | → |
| 宮脇哲 ・ Dolichoectasiaの疾患関連遺伝子の同定 | | | | | | | | | ← | | | → |
| 小野秀明 ・ Dolichoectasiaの臨床症例データ収集と解析 | | | | | | | | | ← | | | → |
| 栗原裕基 ・ マウス脳動脈瘤モデルの確立と病態解析 | | | | | | | | | ← | | | → |
| 和田洋一郎 ・ ゲノム解析 ・ エピゲノム解析 ・ 単一細胞解析 | | | | | | | | | ← | | | → |

| 実 施 日 程 (2016年4月-2017年3月) | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | |

| 研究実施内容 | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
|--|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|----|----|
| 中富浩文 ・関連遺伝子の同定 ・マウス脳動脈瘤モデルの 確立 | | | | | | | | | | | | |
| 宮脇哲 ・Dolichoectasiaの疾患関 連遺伝子の同定 | | | | | | | | | | | | |
| 小野秀明 ・Dolichoectasiaの臨床症 例データ収集と解析 | | | | | | | | | | | | |
| 栗原裕基 ・マウス脳動脈瘤モデルの 確立と病態解析 | | | | | | | | | | | | |
| 和田洋一郎 ・ゲノム解析 ・エピゲノム解析 ・単一細胞解析 | | | | | | | | | | | | |

(注) 研究代表者、研究分担者別に作成すること

(3). 研究成果の説明

(研究課題名) Dolichoectasia の疾患概念確立並びに病態解明・診断基準作成に関する研究 (H27 - 難治等 (難) - 一般 - 38)

研究の目的: Dolichoectasia は脳卒中を引き起こす脳血管異常であるが、疾患概念も確立しておらず、診断時には予後も悪い。臨床・基礎研究の両面から疾患概念の確立と病態解明を行い、それに基づいた診断基準を確立することを目的とした。

研究結果の概要: Dolichoectasia は脳血管が異常に拡張・延長・蛇行する疾患であるが、その病態生理は全く解明されておらず、疾患概念や診断基準も確立されていない。そこで、臨床データ・検体収集、適切な動物モデル作成およびこれらの解析により、疾患関連遺伝子等のキーとなる因子を特定し、臨床・基礎両面からの病態生理解明を目指す。結果、疾患概念や診断基準を確立されると共に、今後の治療法開発へと繋がっていくことが期待される。

研究の実施経過: 臨床面では、急性解離性脳動脈瘤の追跡調査にて急性解離から慢性紡錘状解離性脳動脈瘤への転化4症例を収集し、急性解離はいわば pre-dolichoectasia 状態であると考えられる事を見いだした。また、慢性紡錘状解離性脳動脈瘤74症例を収集し、これこそが、dolichoectasia と同義であると考えられた。基礎研究では、マウス脳底動脈の露出手技を開発し、塩化カルシウムパッチにより dolichoectasia の病理所見に類似するモデルを作製した。このモデルに対し、マイクロアレイの結果に基づき各種免疫組織化学を行なったところ、MMP (特に MMP9) が病態形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。当モデルは dolichoectasia と類似しており、病態形成過程における細胞動態とその分子機構の更なる解析により、新たな治療法開発への貢献が期待出来るものと考えられる。

研究成果の刊行に関する一覧表: 無し

研究成果による知的財産権の出願・取得状況: 無し

研究により得られた成果の今後の活用・提供: 慢性紡錘状解離性脳動脈瘤こそが dolichoectasia と同義であると考えられ、急性解離は pre-dolichoectasia 状態であると考えられる事を見いだした。マウス脳底動脈に拡張性病変を来すモデルは、dolichoectasia と類似しており、MMP9 が病態形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。病態形成過程における細胞動態とその分子機構の更なる解析により、新たな治療法開発への貢献が期待出来るものと考えられる。