

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ウイリス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究

The Research Committee on Spontaneous Occlusion of
the Circle of Willis (Moyamoya Disease)

by

Science Research Grants of Ministry of Health, Labour
and Welfare, Japan

平成 25 年度 研究報告書

平成 26 年 (2014 年) 5 月

主任研究者 橋 本 信 夫 国立

循環器病研究センター 理事長

目次

- I. 主任研究者 研究報告
主任研究者 国立循環器病研究センター 橋本 信夫
- II. 分担研究報告
- III. 平成 25 年度研究成果の刊行に関する一覧
- IV. 研究班構成員名簿

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

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 よりは大規模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。

表現促進現象を有する家族性もやもや病のCNV解析 —研究デザインと進捗報告—

北海道大学病院 1) 脳神経外科、2) 神経内科
伊東 雅基¹⁾、宝金 清博¹⁾、佐々木秀直²⁾、濱 結香²⁾、数又 研¹⁾

研究要旨

平成 25 年度は、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。疾患感受性遺伝子を探索する方法論の一つである Extreme Trait Design を参考に、臨床的表現促進現象を有するもやもや病親子という、もやもや病の中では比較的特異と思われるが、臨床遺伝学的な意義の高い表現型に着目して、ゲノムワイドに CNV profile を解析し、新たなもやもや病感受性遺伝多型を探索する。網羅的 CNV 探索にはマイクロアレイを用い、日本人健常対照を使用。現在までに 8 症例の試料収集と CNV profiling を終え、全体で 38 カ所の CNV 変異領域が同定された。

A. 研究目的

もやもや病は、本研究班が発足した当初から、長きに渡り精力的に検討されてきた病因探索の歴史の中で、遺伝的背景に何らかの環境要因が作用して発症する多因子疾患と考えられてきた^{1,2,3)}。2011 年には、RNF213 遺伝子が本邦をはじめとする東アジアにおけるもやもや病の感受性遺伝子であることが確認された^{4,5)}。

これは、ゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study : GWAS) や連鎖解析の手法を端緒に確認された成果である。一連の研究成果で RNF213 遺伝子上の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) が p.R4810K というミスセンス変異をもたらし、東アジアにおけるもやもや病の創始者変異と確認されたものの、どのような機序でもやもや病を発病させ

るのか不明で、現時点で RNF213 遺伝子変異単独では疾患の発症を説明できていない^{6,7)}。しかしながら RNF213 の同定は、本研究班が遺伝学的観点からもやもや病の病因探索を継続してきたマイルストーンとして重要な意義を与えた。遺伝学的見地から今後も病因探索を継続することは意義深い。

こうした観点から、本研究では、病因/病態研究のための新たな試みとして、これまでとは全く異なる新しい疾患ゲノムマーカーを用いたもやもや病の病因探索研究を提案する。これまでのもやもや病の遺伝子探索は、マイクロサテライト多型や SNP あるいは HLA などの特定の gene family を遺伝指標 (ゲノムマーカー) として、もやもや病家系を対象とした連鎖解析、孤発例や家族例を対象とした候補遺伝子との

関連分析あるいはGWAS を主たる方法論としてきた³⁾。今回我々が注目した新たなゲノムマーカーは、遺伝子コピー数多型 (Copy Number Variation) である。CNV は、従来の鏡顕などによる染色体構造異常探索では見つからない程度の微細なゲノム構造多型として知られ、50 base - 30 x 10⁶ base までのDNA 配列の重複・挿入または欠失と定義される⁸⁾。ヒト常染色体では、通常は2 コピーであるが、0 - 数十コピーまでの多様性の存在が知られている。2013年7月までにヒトゲノム上に240万箇所弱のCNVが確認されデータベース化されている⁸⁾。CNVは比較的広い領域の塩基配列がまとまって増幅したり欠失したりするため、単純に遺伝子発現に影響し得るばかりでなく、クロマチン構造が変化したり、隣接領域の遺伝子制御に影響を及ぼすことにより、疾患や体質 (表現型) の原因となりうる⁸⁾。たとえば、唾液アミラーゼ遺伝子コピー数多型の人種差を検討した報告では、狩猟民族であるエスキモーでは農耕民族に比べてアミラーゼ遺伝子コピー数がきわめて少ない。このことは肉を主食とする集団では、穀物を主食とする集団より唾液中のアミラーゼ含有量が少ないという体質にCNVが関与している事例の1つと考えられている⁹⁾。CNVと疾患の関わりでは、自閉症・統合失調症・筋萎縮性側索硬化症の一部・特発性正常圧水頭症の一部などいくつかの疾患との関連が知られている¹⁰⁾。もやもや病とCNVの関係については、KamadaらやLiuらのもやもや病感受性遺伝子探索研究のなかで検討されているが関連が認められなかったとされ^{5,6)}、韓国のグループから少数のもやもや病集団でCNVが確認されているが¹¹⁾、まだ不明な点が多い。

本研究では、疾患感受性遺伝子を探索するためのExtreme Trait Design¹²⁾を参考にして、もやもや病のなかでも特異と考えられる表現型とCNVの関連を調べることで、もやもや病のバイオマーカー発見や病因解明に貢献できるの

ではないかと仮説をたてた。すなわち、これまでとは全く別の新たなアプローチでもやもや病感受性遺伝子/遺伝的多型探索を試みる。

B. 研究のデザイン

もやもや病では、親より子の方が若くして発症する臨床的表現促進現象が確認されている^{13,14)}。本論文執筆に先立ち、Liuらの研究論文で対象とされた47家系のデータからも⁵⁾、18組の親子15家系、もやもや病確定診断症例34名で臨床的表現促進現象(親世代平均48.2歳、子世代平均17.1歳)を確認した(小泉昭夫先生ご提供データを基に検討)。そこで本研究では臨床的表現促進現象を示したもやもや病親子例を対象として、DNAマイクロアレイによる全ゲノム網羅的CNVプロファイリングを実施する。

親世代と子世代の2群で、CNVプロファイルをゲノムワイドに比較して、その差異を検索する。また健常対照者群との比較も行い、もやもや病の臨床的表現促進現象の遺伝的背景をさぐり、発病を促進するバイオマーカーの発見や、発病機序の解明につながるCNV変異領域の同定とそこに含まれる遺伝子の機能解析を行う。

C. 対象と方法

対象は、北海道大学病院脳神経外科に通院歴があるか、研究期間中に新たに通院を開始するもやもや病確定診断例のうち、親子例でかつ臨床的表現促進現象を確認できた者である。表現促進現象の定義は、症候性もやもや病の親子例で、発症あるいは診断時の年齢が親より子の方が1歳以上若い場合とする。無症候性もやもや病についても、clinically un-affected individualsとして対象に含める。なお、想定している年齢差は成人発症(18歳以上)と小児期発症(18歳未満)である。両者とも無症候性という場合も理論上はあり得る。

研究期間は、平成25年8月～平成28年3月までとし、被験者または代諾者から文書による同意の上、末梢血10-15mlと臨床情報の提供を受け、個人情報連結可能匿名化処理のうえ、保護する。本研究は、北海道大学医学部医の倫理委員会の承認を得て実施される。

CNV解析 (whole genome CNV analysis)

末梢白血球から、ゲノムDNAを抽出する。抽出したゲノムDNAの精製と品質チェックののち、マイクロアレイplatformによる全ゲノムコピー数多型検出を実施する。マイクロアレイplatformは、CytoScan HD™ array (Affymetrix社製、CNV解析用に2.67 x 10⁶ マーカーが含まれる)を使用する。コピー数多型の検出には、コピー数多型検出マーカーが50以上含まれ、400kbp以上のサイズ領域を変異箇所検出条件として、Chromosome Analysis Suite (ChAS) Software (Affymetrix提供)を用いる。対照群はAffymetrix社が保有するnormal healthy control data (N = 43、日本人男女)とした。研究の進捗により検出される関心CNV変異領域に含まれる遺伝子産物の検証が可能ないように、末梢血採血後、血漿を分離分注し、-80℃で保存する。

なお、DNA抽出・精製・CNV解析にあたっては、連結可能匿名化処理により各試料に通し番号を付し、個人情報が特定できないようにしてから試料(末梢血2-5ml)を受託研究機関に送付してCNV解析実験に供す。抽出したDNA量、DNA精度情報、マイクロアレイによる全ゲノムCNV解析結果をCD-Rにまとめて電子データとして受け取る。

D. 結果

1980年から研究計画立案時(2013年5月)までに、北海道大学病院脳神経外科で診療を行ったもやもや病全273例のうち、親より子の発症年齢が若い臨床的表現促進現象が確認されたのは、17家系・21親子・39症例(14.3%)であった(表)。その内訳は、母-娘10組、母-息

子7組、父-娘3組、父-息子1組であった。発症時の年齢(平均±標準偏差)は、親世代41.6±10.8歳(29-61歳、N=18)、子世代13.0±10.8歳(1-34歳、N=20)で、成人発症もやもや病(発症年齢18歳以上)が23例、小児発症もやもや病(発症年齢18歳未満)5例であった。また、発症年齢の組み合わせ(親世代-子世代)は、成人発症-成人発症が5親子、成人発症-小児発症が16組であった。病型の組み合わせ(親世代-子世代)は、脳梗塞型-TIA型1組、脳梗塞型-頭痛型1組、TIA型-TIA型1組、出血型-脳梗塞型1組、出血型-TIA型5組、出血型-出血型1組、出血型-頭痛型1組、不随意運動型-不随意運動型1組、無症候性-脳梗塞型3組、無症候性-TIA型5組、不明(要詳細確認)-TIA1組であった。

表. 対象患者の内訳

Pair	Pedigree	Parents			Offsprings		
		Disease Type	Age at Onset or Diagnosis	Sex	Disease Type	Age at Onset or Diagnosis	Sex
1	1	Asymptomatic	36	F	Infarct	1	F
2	2	Asymptomatic	44	F	TIA	11	F
3					TIA	5	F
4	3	Asymptomatic	61	F	Infarct	34	M
5					TIA	10	M
6	4	Hemorrhage	35	F	Headache	30	M
7					TIA	11	M
8	5	Hemorrhage	34	F	TIA	11	F
9		TIA	47	F	TIA	6	F
10	6	Hemorrhage	48	M	TIA	7	F
11	7	Asymptomatic	35	F	TIA	8	F
12	8	Hemorrhage	23	F	TIA	6	F
13	9	Asymptomatic	46	F	Infarct	6	M
14	10	Hemorrhage	52	F	TIA	31	F
15	11	Hemorrhage	29	F	Infarct	1	M
16	12	Asymptomatic	55	F	TIA	34	M
17	13	Hemorrhage	37	F	Hemorrhage	25	F
18	14	Infarct	39	M	Headache	9	M
19	15	Involuntary movement	57	M	Involuntary movement	14	F
20	16	Infarct	29	F	TIA	9	F
21	17	Unconfirmed	Unconfirmed	M	TIA	3	F

2013年12月末までに、12名の被験者から文書による同意を得て、末梢血採血を実施し、白血球の分離、ゲノムDNA抽出と品質チェック、血漿分離分注保存を実施した。マイクロアレイCNV解析は、8例8試料で実施した。その内訳は、親世代群6試料、子世代群2試料である。実際の親子両方から採血したのは現時点で、1組である。検出されたCNV変異領域は、全部で38カ所(常染色体では20カ所:7・14・16・18・22番染色体;X染色体では16カ所;Y染

染色体では2か所)に検出された。1人あたりのCNV変異箇所は1~8カ所であった。変異領域のサイズは 4546.5 ± 6224.1 kbpで、実際のCNVは、常染色体ではコピー数loss(Copy Number = 1)が2カ所、コピー数gain(全てCopy Number = 3)が18カ所であった。またX染色体では、コピー数gain(Copy Number = 3)を1カ所で認め、ほか15カ所でGain mosaic(Copy Number = 2.232 ± 0.041)を認めた。Y染色体ではコピー数gain(Copy Number = 2)を1カ所、Gain mosaicを1カ所(Copy Number = 1.060)で認めた。現時点で、親子間でのCNV変異領域の位置やサイズ、コピー数変異パターンのクラスター分析といった比較検討はまだ実施していない。

E. 考察

本報告では、遺伝学的なもやもや病原因探索の新たな試みを提案した。現時点で考え得る問題点はいくつかある。第1に、本疾患で臨床的表現促進を定義することの困難性が挙げられる。臨床的表現促進現象は、発症年齢や症状の重篤度が親子間で促進される場合と定義され、歴史的にはascertainment biasと考えられていた時代もあったが、遺伝性神経筋疾患で分子遺伝学的メカニズム(trinucleotide expansion mechanism)が明らかになって以来、単なるバイアスではないと認知されるようになった¹⁵⁾。本研究班においても、過去にもやもや病における臨床的表現促進とtriplet repeat伸長との関連性を検討した経緯はあるが、遺伝的表現促進の確認には至っていない¹⁶⁻²⁰⁾。もやもや病がいつ発生したのか?という問題は、過去にも先天性か後天性かで議論された歴史があり、かなり根源的な問題である。したがって本疾患の発症年齢を定義する必要の臨床的表現促進については必然的に難しい問題を孕むことになる。両側内頸動脈終末部の特異的な狭窄性変化がいつはじまったのか現時点で特定することは困難で、脳虚血症状をはじめとする臨床的な発症は、

狭窄病変のはじまりやもやもや血管の発生と時期がずれている可能性は十分あり得る。したがって本研究のように発症年齢をもとに臨床的表現促進を定義してしまうと、実際の血管病変発生時期を見誤る可能性を残す。無症候性例については診断時(発見時)の年齢であり、より一層両側内頸動脈終末部病変などの発生時との差がある可能性が潜在するため、最終的な解析段階でこの点も考慮にいった様々な角度からの解析が重要かもしれない。しかしながら、歴史的に表現促進現象自体がascertainment biasとされ19世紀には無視され続け、20世紀に入りハンチントン舞蹈病で分子遺伝学的な背景が証明された史実をよりどころとして¹⁵⁾、臨床的な曖昧性を残したとしても、本研究を試みる価値があるだろう。さらに言えば、現在の診断基準の曖昧さ、疾患概念は確立していても、その診断結果はどうしても症候群的要素が強くなるを得ない現状の問題点も改めて示唆された。第2に、本研究デザインでは、疾患感受性遺伝子探索の方法論として、Extreme Trait Designを採用した。本手法は本来、common diseaseの背景にあり表現型への寄与は高いがrare variantであるためにGWASで発見されなかった、失われたheritabilityを探索するための新たな手法である¹²⁾。糖尿病などのcommon diseaseの集団のなかから、特異な表現型を有する個体だけを集めて次世代シーケンス技術を応用し特異な表現型への寄与度が高いrare genetic variantを洗い出し、最終的にcommon diseaseで臨床的意義の高いgenetic variantを探しだそうとする。もやもや病はおそらくcommon diseaseではないし、次世代シーケンスを応用してrare variantを探索しようとする研究デザインを本研究のように当てはめることが妥当なのか不明である。第3に、RNF213発見後の経緯と同様と思われるが、表現促進の背景となるCNV変異箇所が様々な角度での解析の結果明らかになったとしても、そ

れが単純に分子生物学的に表現型の説明可能な発見に至る可能性は極めて低い可能性がある。すなわち、遺伝学的な研究の難しさともいえるのかもしれないが、疾患特異的な genomic susceptibility を発見したとしてもその結果は、そのままバイオマーカーとして利用可能かもしれないが、本来の目的である疾患発生メカニズムの決定に至るにはほど遠い。in vitro, in vivo, 画像診断も含めた ex vivo での研究継続と発展が必要不可欠である。それには研究費獲得はもちろんのこと、この領域の basic researcher や translational research に精通する臨床医の育成と carrier path、よりどころとなる研究班の継続なしには、単純なひとつの研究計画ではなしえないのだろう。

しかしながら、もやもや病感受性遺伝子 RNF213 発見を端緒に、本疾患の遺伝学的な原因解明の方向性に間違いがないことが確認された現在、本疾患の genetic heterogeneity, locus heterogeneity, disease heterogeneity を考慮すれば²¹⁾、RNF213 以外の疾患感受性遺伝多型をこれまでとは異なる新たな手法で探索していくことには意義があると思われる。さらに試料収集と解析を進めていく予定である。

F. 結論

表現促進現象を有する家族性もやもや病の CNV 解析について、研究デザインと進捗状況を報告した。現時点で 8 症例の全ゲノム CNV 解析を終了しているが、まだ親子間での差異は判明していない。今後、平成 28 年 3 月までの予定で、試料収集と解析を継続していく。

G. 文献

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. Neurol 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, 2012
- 15) McInnis MG. Anticipation: an old idea in new genes. Am J Hum Genet 59(5):973-979, 1996
- 16) 池田栄二、加藤真吾 . ウィリス動脈輪閉塞症剖検例を用いたトリプレットリピート病候補遺伝子異常の検索 . 1997 年度総括・分担研究報告書 35-37, 1998
- 17) 池田秀敏、吉本高志、近藤健男ら . 家族性モヤモヤ病に於ける clinical anticipation の検討-RED method に適する家系の選択- 2000 年度総括・分担研究報告書:63-68, 2001
- 18) 近藤健男、池田秀敏、吉本高志 . モヤモヤ病患者遺伝子における CAG リピート伸長の検討 . 2001 年度総括・分担研究報告書 69-70, 2002
- 19) 池田秀敏、近藤健男、吉本高志 . 家族性モヤモヤ病遺伝子 CAG リピート伸長のローカス同定 : 3 番染色体短腕における検討 . 2002 年度総括・分担研究報告書:43-46, 2003
- 20) 難波理奈、黒田敏、宝金清博ら . もやもや病家系における 17q25 の triplet repeat の伸長に関する研究 . 2003 年度総括・分担研究報告書:47-50, 2004
- 21) Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, et al: Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting. J Neurol Neurosurg Psychiatry 77:1025-1029, 2006

知的財産権の出願・登録状況

なし

60 歳以上の高齢発症もやもや病に関する多施設共同調査： MODEST (multicenter survey of moyamoya disease over the age of sixty)

東北大学 大学院 神経外科学分野
富永悌二 藤村幹

研究要旨

脳虚血症状を有するもやもや病患者に対する血行再建術の有効性は確立しており、患者年齢に関係なく本患者群への血行再建は推奨されている。一方、高齢患者に対しても若年者と同等に血行再建術が有効であるかは不明な点も多い。本研究では、多施設における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。

A. 研究目的

多くのもやもや病患者は小児例と若年成人例に大別されるが、近年においては60歳以上で初めてもやもや病と診断される患者も稀ではない。脳虚血症状を有するもやもや病患者に対する血行再建術の有効性は確立しており、患者年齢に関係なく本患者群への血行再建はガイドラインにおいて推奨されているが、高齢もやもや病患者に対しても若年成人同様にバイパス手術が有効な否かは不明である。実際、手術時の患者年齢が高いほどバイパス術後の症候性過灌流のリスクが高いことが報告されているため、小児例や若年成人例同様の血再建術のbenefitが期待できない可能性も推測された。本報告では多施設における60歳以上の高齢もやもや病患者手術例について、特に周術期合併症の頻度を中心に後方視的に検討した。

B. 研究方法

2013年1月に、本研究班参加施設を対象に

60歳以上のもやもや病患者の診療状況について一次調査を行った。5施設より回答が得られ、該当診療患者数は82症例、手術患者数は20症例（23半球側）であった。血行再建術症例20例につき、以下の項目についての二次調査を行った。(1) 発症年齢、性別、(2) 発症形式、(3) 術前日常生活自立度(ADL) : (Modified Rankin Scale: mRS)、(4) 手術側・手術術式、(5) 周術期合併症、(6) 術後慢性期のADL(mRS)。

C. 研究結果

20例の60歳以上のもやもや病患者の発症年齢は61~75歳（平均64.9歳）であった。男女比は5:15と女性に多かった。発症形式は10例が脳梗塞、7例が一過性脳虚血発作、3例が脳出血であった。血行再建術・術前のADLはmRS=0~4（平均0.83）、術後慢性期のADLは0~4（平均0.57）であり、血行再建術後にADLの低下をきたした症例はなかった。23手術における術式は、直接間接複合血行再建術が19例

(82.6%)、直接血行再建術が4例(17.4%)、間接血行再建術単独が1例(4.3%)に対して施行されていた。周術期合併症の頻度は、脳梗塞を4.3%(1/23)に認めた。症候性過灌流は17.4%(4/23)と高頻度であったが過灌流による永久的神経脱落症状をきたしたものはなかった。周術期の症候性の頭蓋内出血を8.7%(2/23)に認めた。硬膜下血腫が4.3%(1/23)、髄液漏が4.3%(1/23)で認められた。

D. 考察

脳虚血症状を呈するもやもや病に対する血行再建術の有効性は確立されており、長期的な脳卒中予防効果が期待できる。一方、高齢もやもや病患者に対しても若年成人例と同等に血行再建術が有効であるかは不明な点も多い。本研究では、最終的予後については高齢群においても術後、日常生活自立度の低下をきたした症例はなく、術後慢性期のADLも平均mRS=0.57と比較的良好な結果であった。一方、60歳以上の高齢もやもや病患者においては周術期過灌流による症候性出血の頻度が17.4%と比較的高頻度であった。さらに周術期の頭蓋内出血も8.7%で認めており、周術期の出血性合併症には十分な留意が必要と考えられた。

以上、多施設における20例23半球側手術の後方視的な検討結果からは、高齢もやもや病患者に対する血行再建術の治療成績は概ね良好であった。一方、本患者群では血行再建術後の過灌流、頭蓋内出血のリスクが高い可能性も示唆されたため、血行再建術に当たっては慎重な手術適応の決定・厳格な周術期管理が必要と考えられた。今後は多施設から前向きに症例の集積を行うことにより、高齢もやもや病患者の周術期病態、血行再建術の治療効果をより明らかにできることが期待される。

結論

60歳以上の高齢もやもや病患者に対する血

行再建術(23半球側)の治療成績はおおむね良好であり、ADLの低下をきたした症例はなかった。一方、高齢患者においては血行再建術後の過灌流症候群、頭蓋内出血の頻度は若年者と比較して高い可能性もあり、より慎重な手術適応の決定・厳格な周術期管理が必要なものと考えられた。

E. 文献

2013年度発表論文

1. Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, Nishijima Y, Ito A, Shimizu H, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Kure S, Tominaga T: Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-tesla magnetic resonance angiography and histopathological analysis in mice lacking RNF213; a susceptibility gene for moyamoya disease. **Brain Res** 1552: 64-71, 2014. (査読あり)
2. Fujimura M, Niizuma K, Inoue T, Sato K, Endo H, Shimizu H, Tominaga T: Minocycline prevents focal neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after extracranial-intracranial bypass for moyamoya disease. **Neurosurgery** 74: 163-170, 2014. (査読あり)
3. Fujimura M, Kimura N, Ezura M, Niizuma K, Uenohara H, Tominaga T. Development of de novo arteriovenous malformation after bilateral revascularization surgery in a child with moyamoya disease -Case report-. **J Neurosurg Pediatr** 2014 [Epub ahead of print] (査読あり)
4. Fujimura M, Akagi K, Uenohara H, Tominaga T: Moyamoya Disease in Pregnancy: A Single Institute Experience. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 53: 561-564, 2013 (査読あり)
5. 藤村幹、清水宏明、井上敬、新妻邦泰、富永悌二: 60歳以上の高齢もやもや病患者に

対する血行再建術：周術期過灌流に注目して. 脳卒中の外科 42:37-41, 2014 (査読あり)

6. 藤村幹、上之原広司、富永悌二: もやもや病に対する頭蓋外内血行再建術における生体吸収性プレート/チタンプレートのハイブリッド使用による頭蓋骨形成. 脳神経外科ジャーナル 23: 418-422, 2014 (査読あり)
7. 藤村幹、富永悌二: もやもや病の研究課題. 脳神経外科ジャーナル 22: 695-698, 2013 (査読あり)

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2013年度 もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）調査研究班 データベース集計

慶應義塾大学 神経内科 大木宏一，伊
藤義彰，山田哲，鈴木則宏

研究要旨

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．

今年度も昨年度に引き続き，従来までのデータベースで得られた情報を経時的なデータとして再統合し，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・脳出血再発率の比較を行った．観察研究であるため結果の解釈には注意を要するが，もやもや病における数少ない貴重な経時的データであり，今後の臨床や研究における基礎データとして非常に重要な知見が得られたと考えられる．

A. 研究目的

録とフォローアップ調査を依頼した．この結

本研究班ではもやもや病の疫学，病態，治療，予後などを明らかにするために，毎年班員およびその協力施設による全国調査を行ってきた．本年度も従来と同様に，各施設に症例の調査を依頼しデータベースを更新するとともに，経時的なデータの解析によって，もやもや病における外科的・内科的治療と予後との関連を検討した．

B. 研究方法

班員ならびに協力施設に対して，今年度調査期間（2012年10月1日から2013年9月30日まで）におけるもやもや病症例の新規登

ページ数は不要

果を当施設で集計し、2003 年度から 2012 年度までのデータベースと統合し、全登録症例を用いて本年度における横断的な疫学的解析を行った。また昨年度に集計を行った 2003

年度から 2011 年度までの経時的な統合データベースを用いて、さらに詳細な検討を行った。

c. 研究結果

1. 2013 年度データベース集計結果 本年度

のデータベース作成にあたり、全国 17 施設より返答が得られた。この結果、2003 年から 2013 年度までの総登録症例数は 1348 例となり、そのうち男性は 447 例、女性は 894 例で男女比は 1 : 2.00 であった。今年度調査期間中に、新規登録された症例は 77 例であった。

た．また既存登録症例のなかで同期間中に診察があり，現在も経過観察が行われている症例は 379 例で，既存登録症例の 30%（全症例の 28%）であった（図 1）．

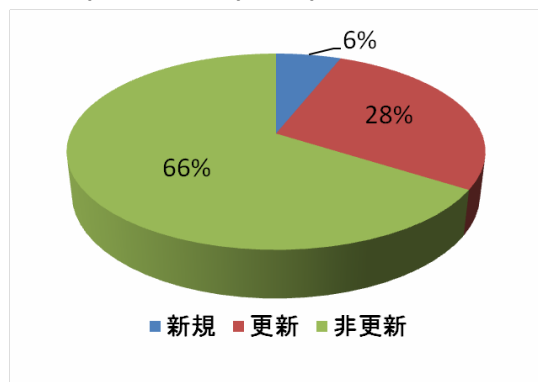


図1 全登録例のデータ更新・追跡状況

総登録症例 1348 例の初発年齢を図 2 に示す．従来の報告と同様に，5 - 9 歳頃を中心とする高いピークと，30 - 40 歳代を中心とする低いピークを認める二峰性を示した．

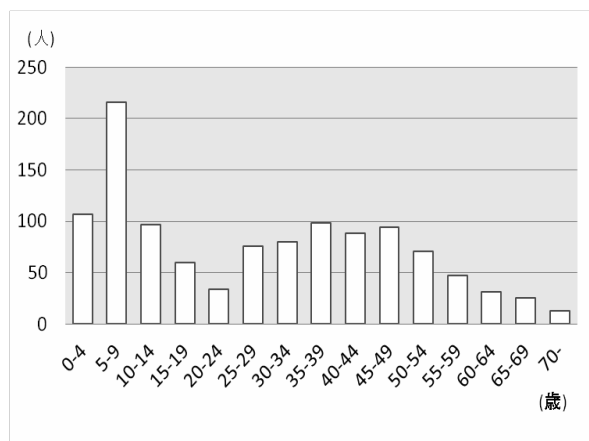


図2 全登録症例における初発年齢分布

総登録症例 1348 例の男女別初発年齢を図 3 に示す．男性に関しては 5-9 歳頃及び 35 - 39 歳頃にピークのある二峰性であった．女性に関しては 5 - 9 歳頃に高いピークを認めるのは同様であるが，成人期に関しては男性よりやや年齢の高い 45-49 歳頃にピークを認めた．

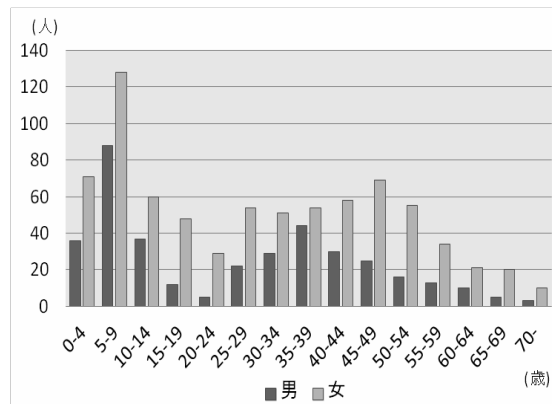


図3 全登録症例の男女別初発年齢分布

図 4 に男女別の初発症病型を示す．男女間に有意な差は認められなかった．

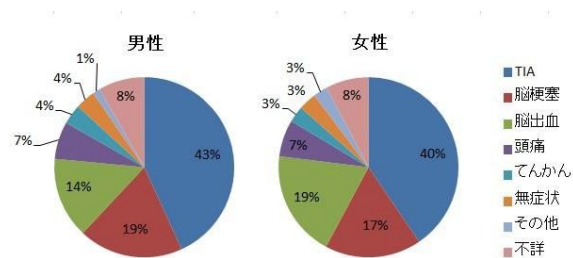


図4 男女別の初発時病型分類

2. 2003 年度から 2011 年度までの統合データの解析

昨年度も報告したように，従来のデータベースの最大の問題点は，経時的なデータ解析が非常に困難ということであった．そこで昨年度は，データベースを各記入項目の変更は行わないまま，「経時的なデータ統合が容易に行える形式」に変更した．今年度はこの新形式のデータベースを用いて各施設に調査依頼を行い，前述のデータベースの集計を行った．一方昨年度より，2003 年度から 2011 年度までに蓄積された症例のデータを統合して経時的な解析を開始していたが，本年度はそれに関する更なる詳細な検討を行ったため，併せて報告する．

登録までの罹病期間に対する検討

図5 に発症・診断がなされてからデータベースに登録するまでの罹病期間を示す。罹病期間が短い症例の方が多く登録されているが、一方で登録までの罹病期間が10年以上の症例が半数以上存在した。発症・診断から登録までの期間が10年未満のRecent onset 群は541例、登録までの期間が10年以上のRemote onset 群は605例であった。

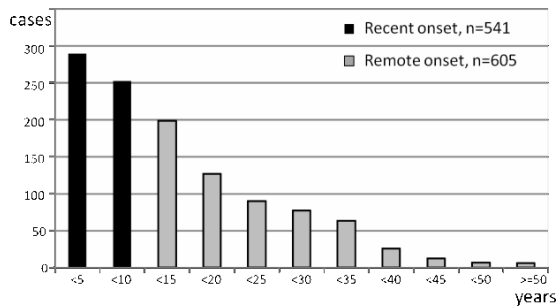


図5 登録症例の罹病期間

図6 に罹病期間別の初発年齢を示す。

Recent onset 群, Remote onset 群双方とも二峰性の発症年齢のピークを認めるが、1990年代半ば以降の発症例が大部分を占めると考えられるRecent onset 群では、小児期発症数が減少し、成人期発症数が増加する傾向を認められた。

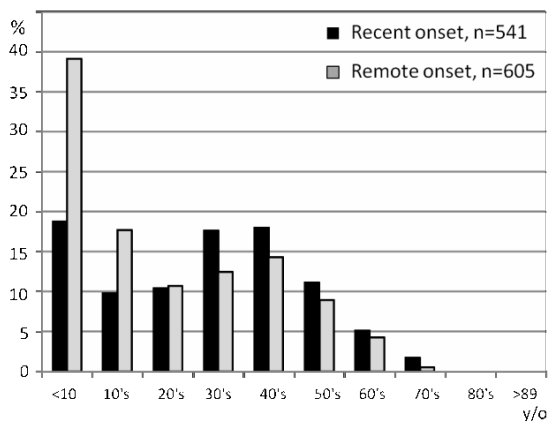


図6 罹病期間別初発年齢

脳卒中再発率の検討 次に初発病型が虚血型

(TIA+脳梗塞)と出

梗塞再発率（図8）を検討した。（最近発症した症例の方がより再発率が高いため，recent onset 群のみを対象とした。）

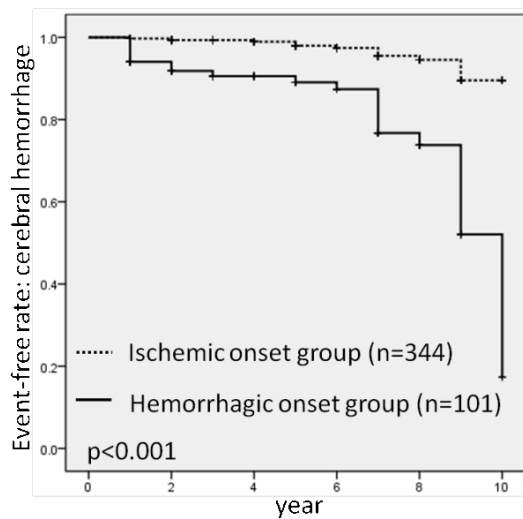


図7 虚血・出血発症群における脳出血再発

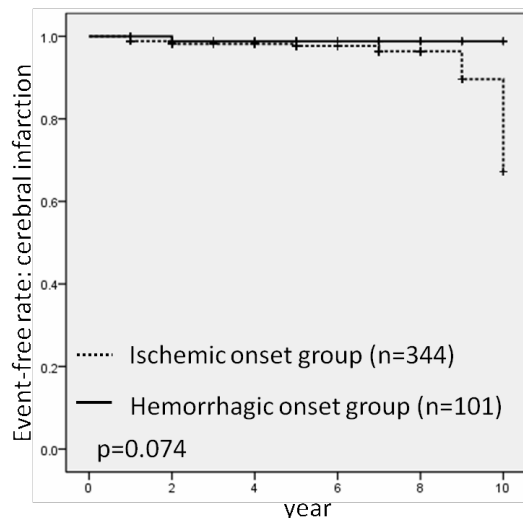


図8 虚血・出血発症群における脳梗塞再発

初発病型が虚血発症の群においても脳出血の再発を認めるが($0.6 \pm 0.5\%$ / 3 年 , $2.0 \pm 0.9\%$ / 5 年) , 初発が出血発症の群の方が有意に ($p < 0.001$) 脳出血の再発が多かった($9.4 \pm 3.0\%$ / 3 年 , $10.9 \pm 3.3\%$ / 5 年). また両群間における差異は時間が経過するほど大きくなる傾向が認められ , 出血発症群での脳出血再発に対する治療法の確立が非常に重要であると考えられた .

一方 , 脳梗塞再発率はどちらの群でも脳出
ページ数は不要

血再発に比し少なく（虚血発症群： $2.3 \pm 0.9\%/5$ 年 出血発症群： $1.2 \pm 1.2\%/5$ 年），また虚血発症群の脳梗塞再発率の方が，出血発症群に比して多い傾向があるが，統計学的有意差は認めなかった（ $p = 0.074$ ）。

バイパス手術と脳卒中再発率の検討 次にバ

イパス手術の有無による脳卒中再発率の検討を行った．バイパス手術群には直接手術・間接手術の双方を含み，また本検討はデータベースを用いた観察研究であるため，手術施行の有無は各施設の主治医が症例毎に判断したものである．

虚血発症群における脳梗塞の再発は，手術施行群において有意に少なく，無作為割り付けがなされた2群間ではないものの，脳梗塞再発予防に対するバイパス手術の一定の有用性が示されたと考えられる（図9）。

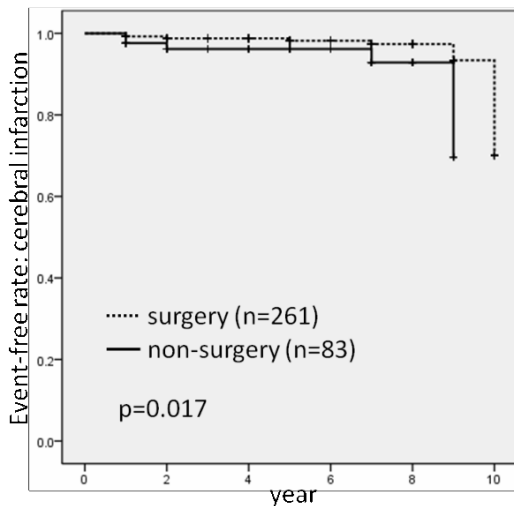


図9 手術の有無による虚血発症群の脳梗塞再発

一方出血発症群における脳出血の再発率については，手術施行群・未施行群間で統計学的に有意差は認めなかった（図10）．また時間経過とともに，手術群において脳出血再発が多くなる傾向が認められた．各群での脳出血再発率は，手術群： $13.0 \pm 5.5\%/5$ 年，未施行群： $9.2 \pm 4.0\%/5$ 年であった．

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．

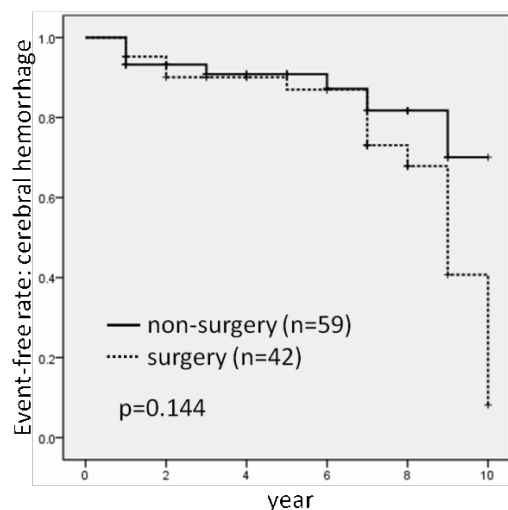


図10 手術の有無による出血発症群の脳出血再発

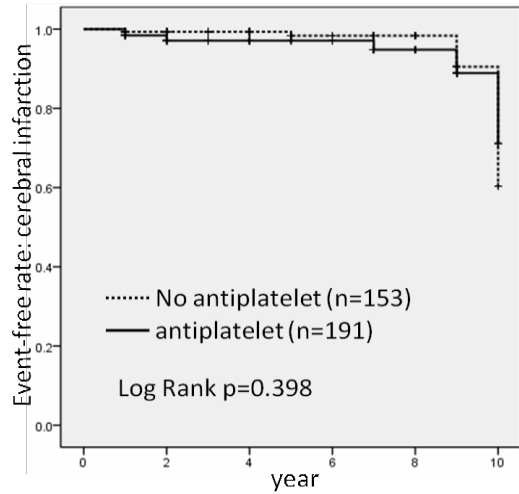
抗血小板剤による脳梗塞再発率の検討 初

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

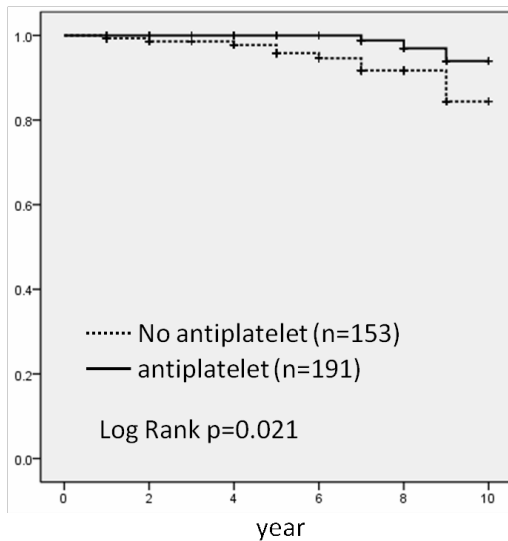


図12 抗血小板剤投与の有無による虚血発症例での
脳出血再発

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関す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。

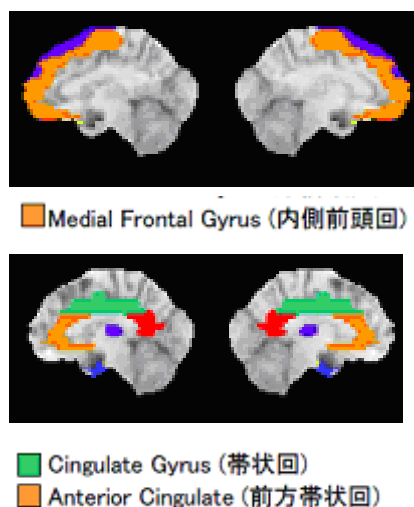


図 1

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)

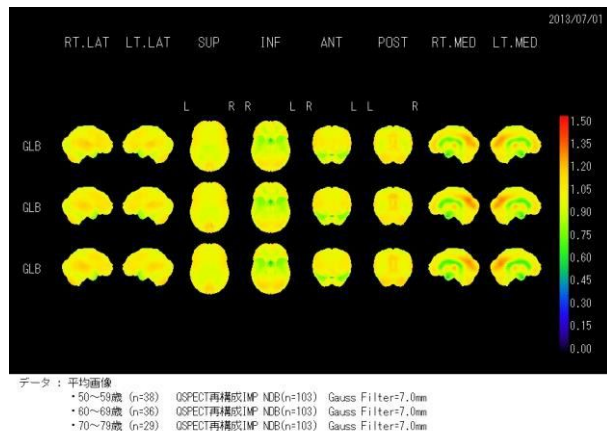


図2 年齢階層別に見たNDBの平均画像

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)。

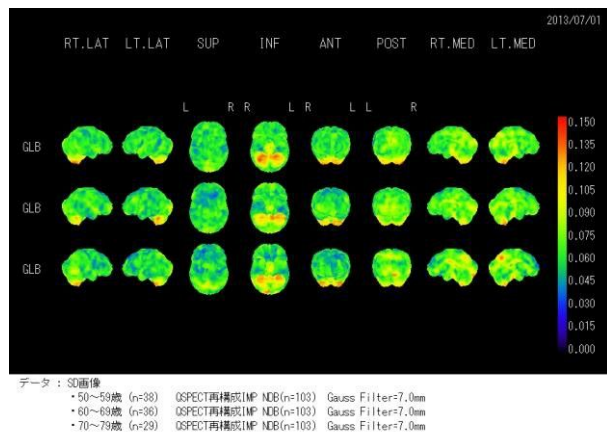


図3 年齢階層別に見たNDBのSD画像

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。

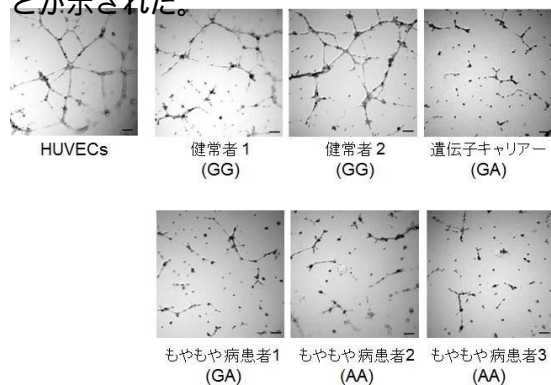


図1 もやもや病特異的 iPSEC における血管形成能の評価。
○内は R4810K の遺伝子型。 HUVECs: ヒト臍静脈内皮細胞(陽性対照)。

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。

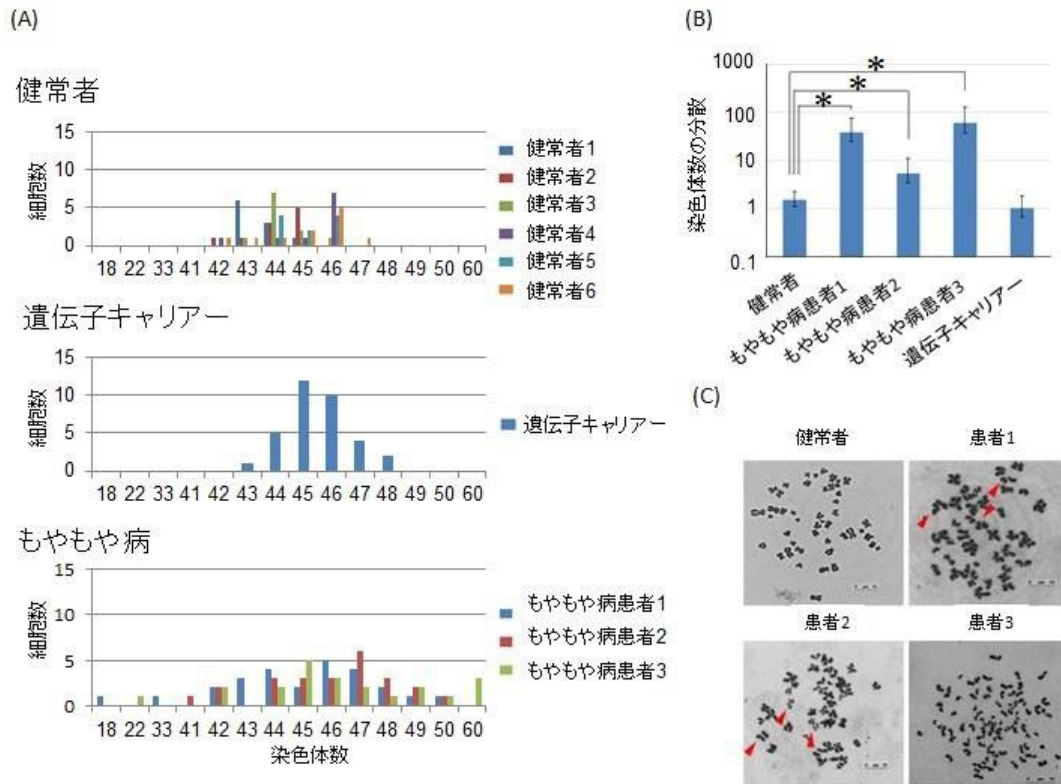


図2 ノコタゾール処理を行ったもやもや病患者由来線維芽細胞の染色体異数性の評価。(A)ノコタゾール処理線維芽細胞の染色体数。(B)染色体数の分散、* $p < 0.001$ (F検定)。(C)代表的な染色体像。正常な形態を示す健常者に対し、患者1、2では姉妹染色体の大きく分離した異常な染色体(矢頭)を認める。患者3ではすべての染色体が異常な分離を示している。

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 卷 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う、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。

F. 文献

1. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y: Radiological findings, clinical course and outcome in asymptomatic moyamoya disease: Results of multi-center survey in Japan. Stroke 38:1430-1435, 2007
2. 川合かがり、黒田 敏、川堀真人、中山若樹、寺坂俊介、岩崎喜信：病期が進行した無症候性成人もやもや病に対する脳血管再建術—2例報告。脳外 38:825-830, 2010
3. AMORE Study Group：無症候性もやもや病の予後と治療法の確立をめざした多施設共同研究—AMORE研究について。脳卒中の外科41:235-239, 2013

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2012年8月16日



AMORE NEWSを定期発刊します！

AMORE研究の周知・促進を主な目的として定期的にAMORE NEWSをお届けいたします！今後とも、ご協力をよろしくお願いたします！

■中お見舞い申し上げます。
 本年1月、これまで事務局を設置していた北海道大学病院の倫理委員会がAMORE研究のプロトコルが承認されてから、いよいよAMORE研究が本格的に開始となりました。今後半年間に200例の無症候性もやもや病の患者さんを登録して、5年間の追跡調査を行なう予定で、研究の終了は現時点では2018年となります。やや気の遠くなるような話ですが、10年前に開始されたJAM Trialが気がついてみれば、まもなく終了しようとしていることを考えると、まさに「少年老い易く学成り難し、一寸の光陰軽んずべからず」の精神で研究を進めていきたいと感じます。

本日、記念すべき「2012.0001」のコード番号が付けられた第一例が千葉県循環器病センターの小野純一先生・町田利生先生から正式に登録されました。現在、福井大学の塚田健一先生・磯崎 誠先生から第二例、第三例の仮登録がなされており、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する次第です。また、先日のEメールにも書かせていただきましたが、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。

■本学の参加施設として、先日の総会議で新たに東京大学、岡山大学が承認されました。齊藤延人先生、伊達 勲先生からも本研究への参加をご快諾いただきました。現在、岡大学において倫理審査が実施されているところであります。次回は10月の日本脳神経外科学会総会の際に連絡会議を開催させていただきますので、よろしくお願いたします。

ロゴマーク、決定！



どんな多施設臨床研究にも共通して言えることとは思いますが、本AMORE研究も、ご参加いただいている先生方、全国の脳神経外科および神経内科の先生方に広く認知していただくべく、症例登録を促進するために、シンボリックなロゴマークが必要と考えました。橋本信夫先生のご助言もあり、上記のロゴマークを本AMORE研究のシンボルとしたいと考えます。先生方のご意見を頂戴できれば幸いです。よろしくお願いたします！

—黒田 敏

AMORE NEWS • AMORE STUDY GROUP 2012-2018

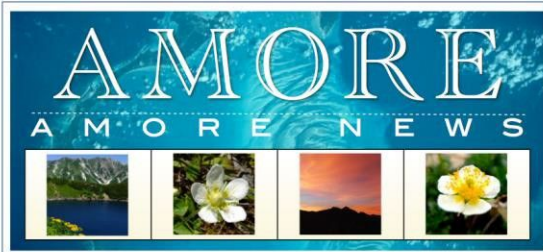
2012年8月16日



AMORE研究参加施設 (登録症例数)

北海道大学脳神経外科	北里大学脳神経外科
中村記念病院脳神経外科	名古屋市立大学脳神経外科
岩手医科大学脳神経外科	富山大学脳神経外科
東北大学脳神経外科	福井大学脳神経外科 (n=2・仮登録)
東京女子医科大学脳神経外科	京都大学脳神経外科
東京医科歯科大学脳神経外科	国立循環器病研究センター脳神経外科
慶応義塾大学神経内科	岡山大学脳神経外科
東京医科大学市川総合病院神経内科	長崎大学脳神経外科
東京大学脳神経外科
千葉県循環器病センター脳神経外科 (n=1)	18施設、本登録 1例、仮登録 2例 (2012.08.16現在)

AMORE NEWS VOL.1
 〒930-0194
 富山市杉谷2630
 富山大学医学部薬学部脳神経外科
 黒田 敏



AMORE NEWS VOL.2をお届けします！

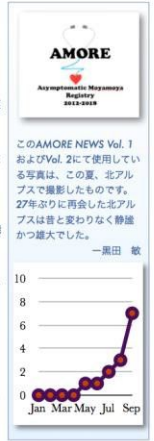
AMORE研究の症例登録が7例となりました！今後とも先生方のご協力をよろしくお願いたします！

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、北海道大学の宝山清博先生・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「無意識性もやもや病」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。



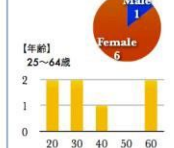
AMORE NEWS 第二号



AMORE Case Study

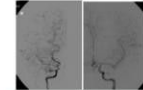
本日までにご登録いただいた7例の臨床像を簡単にまとめてみました。ご参考になれば幸いです。

【性別】
男性1例、女性6例



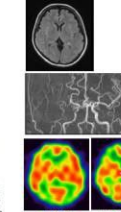
【確定診断のきっかけ】
 家系内発症のスクリーニング 1
 頭部外傷 1
 めまい感 1
 頭痛 4
 脳ドッグ 2
 その他 2
 (データはのべ数です)

【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 43:216-2016, 2012

AMORE研究参加施設 (登録症例数)	AMORE研究参加施設 (登録症例数)	国立循環器病研究センター脳神経外科
北海道大学脳神経外科 (n=1)	東京大学脳神経外科 (n=1)	[n=2]
中村記念病院脳神経外科 (n=1)	千葉医科歯科大学脳神経外科 (n=1)	岡山大学脳神経外科
岩手医科大学脳神経外科 (n=1)	北里大学脳神経外科 (n=1)	長崎大学脳神経外科 (n=1)
東北大学脳神経外科 (n=1)	名古屋大学脳神経外科 (n=1)	
東京女子医科大学脳神経外科 (n=1)	富山大学脳神経外科 (n=1)	
東京医科歯科大学脳神経外科 (n=2)	福井大学脳神経外科 (n=2)	
慶応義塾大学神経内科 (n=1)	京都大学脳神経外科 (n=1)	
東京農科大学市川総合病院神経内科 (n=1)	大阪大学神経内科 (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 敬) 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「INI-N5」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。

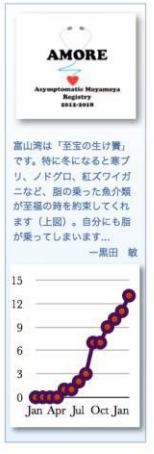


AMORE研究では先生方に大変お世話になっております。あらためて感謝申し上げます。昨年1月にAMORE研究が本格的に開始となってから1年が過ぎました。昨年5月に第一例が正式に登録されたのち、先生方のおかげでほぼ毎月のペースで症例が登録されております。昨年10月に「AMORE NEWS Vol. 2」を発刊したのも慶応義塾大学神経内科 (伊藤義彰先生、高橋貴一先生、鈴木則宏先生)、東京大学脳神経外科 (宮崎 哲先生、今井美明先生、斎藤隆人先生) から1例ずつ、中村記念病院 (本庄華純先生、大里俊明先生) から2例が正式に登録されました (n=11)。今月に入ってから、北里大学脳神経外科 (佐藤公俊先生)、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 敬) 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「INI-N5」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。



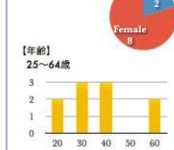
AMORE NEWS 第三号



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 1
 その他 2

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

2012

15. McInnis MG. Anticipation: an old idea in new genes. *Am J Hum Genet* 59(5):973-979, 1996
16. 池田栄二、加藤真吾．ウィリス動脈輪閉塞症剖検例を用いたトリプレットリピート病候補遺伝子異常の検索．1997年度総括・分担研究報告書 35-37, 1998
17. 池田秀敏、吉本高志、近藤健男ら．家族性モヤモヤ病に於けるclinical anticipationの検討-RED methodに適する家系の選択- 2000年度総括・分担研究報告書:63-68, 2001
18. 近藤健男、池田秀敏、吉本高志．モヤモヤ病患者遺伝子におけるCAGリピート伸長の検討．2001年度総括・分担研究報告書 69-70, 2002
19. 池田秀敏、近藤健男、吉本高志．家族性モヤモヤ病遺伝子CAGリピート伸長のローカス同定：3番染色体短腕における検討．2002年度総括・分担研究報告書:43-46, 2003
20. 難波理奈、黒田敏、宝金清博ら．もやもや病家系における17q25のtriplet repeatの伸長に関する研究．2003年度総括・分担研究報告書:47-50, 2004
21. Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, et al: Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:1025-1029, 2006
22. Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, Nishijima Y, Ito A, Shimizu H, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Kure S, Tominaga T: Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-tesla magnetic resonance angiography and histopathological analysis in mice lacking RNF213; a susceptibility gene for moyamoya disease. **Brain Res** 1552: 64-71, 2014. (査読あり)
23. Fujimura M, Niizuma K, Inoue T, Sato K, Endo H, Shimizu H, Tominaga T: Minocycline prevents focal neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after extracranial- intracranial bypass for moyamoya disease. **Neurosurgery** 74: 163-170, 2014. (査読あり)
24. Fujimura M, Kimura N, Ezura M, Niizuma K, Uenohara H, Tominaga T. Development of de novo arteriovenous malformation after bilateral revascularization surgery in a child with moyamoya disease -Case report-. **J Neurosurg Pediatr** 2014 [Epub ahead of print] (査読あり)
25. Fujimura M, Akagi K, Uenohara H, Tominaga T: Moyamoya Disease in Pregnancy: A Single Institute Experience. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 53: 561-564, 2013 (査読あり)
26. 藤村幹、清水宏明、井上敬、新妻邦泰、富永悌二: 60歳以上の高齢もやもや病患者に対する血行再建術：周術期過灌流に注目して. *脳卒中の外科* 42:37-41, 2014 (査読あり)
27. 藤村幹、上之原広司、富永悌二: もやもや病に対する頭蓋外内血行再建術における生体吸収性プレート/チタンプレートのハイブリッド使用による頭蓋骨形成. *脳神経外科ジャーナル* 23: 418-422, 2014 (査読あり)

28. 藤村幹、富永悌二: もやもや病の研究課題. 脳神経外科ジャーナル 22: 695-698, 2013
(査読あり)
29. 中川原譲二: 血行力学的脳虚血とmisery perfusion に関するPET/SPECT診断再考. 循環器病研究の進歩 34, 21-29,2013
30. 中川原譲二: 神経細胞特異的イメージング. 高次脳機能障害の核医学イメージング. PET journal 21: 41-43, 2013
31. Jyoji Nakagawara, Kenji Kamiyama, Masaaki Takahashi, and Hirohiko Nakamura: Cortical neuron loss in post-traumatic higher brain dysfunction using 123I-Iomazenil SPECT. In Brain Edema XV, Yoichi katayama, Toshihiko Kuroiwa (eds). Acta Neurochirurgica Supplement 118, Springer-Verlag, Wien, pp245-250, 2013
32. 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,
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y: Radiological findings, clinical course and outcome in asymptomatic moyamoya disease: Results of multi-center survey in Japan. *Stroke* 38:1430-1435, 2007
40. 川合かがり、黒田 敏、川堀真人、中山若樹、寺坂俊介、岩崎喜信: 病期が進行した無

症候性成人もやもや病に対する脳血行再建術—2例報告。脳外 38:825-830, 2010

41. AMORE Study Group : 無症候性もやもや病の予後と治療法の確立をめざした多施設共同研究—AMORE研究について。脳卒中の外科41:235-239, 2013