もやもや病の病態解析

菱川 朋人, 平松 匡文, 徳永 浩司, 杉生 憲志, 伊達 勲

岡山大学大学院脳神経外科

Pathophysiology of Moyamoya Disease

Tomohito Hishikawa, M.D., Masafumi Hiramatsu, M.D., Koji Tokunaga, M.D., Kenji Sugiu, M.D., and Isao Date, M.D.

Department of Neurological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine

In this article, we introduce cutting-edge knowledge pertaining to the pathophysiology of moyamoya disease from the viewpoint of angioarchitecture and genetic analysis. A complementary relationship among the anterior circulation (AC), the posterior circulation (PC) and the external carotid artery (ECA) system is involved in the pathophysiology of moyamoya disease. Suzuki's grading is representative of the interaction between the AC and ECA, and it has traditionally played a leading role in evaluating disease progression. The interaction between the AC and PC is related to hemodynamic ischemia. There is a difference between pediatric and adult moyamoya patients in the interaction between the AC and PC. The analysis of the RNF213 gene is noteworthy as a new approach to understanding the pathophysiology of moyamoya disease. The prognosis and responsiveness to revascularization surgery can be predicted on the basis of genetic analysis. Although gene therapy for moyamoya disease is only now just in the basic experimental studies stage, it can be expected to emerge as an assisting modality for indirect revascularization surgery.

(Received October 14, 2014; accepted October 24, 2014)

Key words : angioarchitecture, genetic factor, moyamoya disease, pathophysiology

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 24 : 239-243, 2015

はじめに

「両側内頸動脈終末部の慢性進行性狭窄とそれに伴う側副路として発達した脳底部の異常血管網の形成」というもやもや病の疾患概念が1960年代に本邦から世界に向けて発信されて約半世紀が過ぎた²³⁾²⁵⁾。この半世紀は本邦を中心に、疫学¹¹⁾、症候学⁴⁾¹⁰⁾、血管構築⁵⁾¹⁷⁾²⁰⁾、脳循環代謝²⁶⁾、遺伝子¹⁸⁾²⁴⁾を対象とした病態解析と効率的な血行再建を行うための外科手技の開発⁷⁾⁹⁾¹³⁾がなされてきた。本疾患ははまだ原因の究明には至っておらず、病態解析の点で知識を絶えずアップデートすることは臨床重要と考えられる。本論文では病態解析の中でも血

管構築と遺伝子に焦点を当て最新の知見を紹介する。

もやもや病の血管構築

① 血管構築における2つのinteraction (Fig. 1)

ここでは内頸動脈系 (internal carotid artery: ICA) と外頸動脈系 (external carotid artery: ECA) に分け、さらに内頸動脈系を前方循環 (anterior circulation: AC) と後方循環 (posterior circulation: PC) に分けて論ずる。前方循環は内頸動脈 (ICA)、中大脳動脈 (MCA)、前大脳動脈 (ACA) を、後方循環は後大脳動脈 (PCA) を示す。もやもや病の血管構築においては2つのinteractionが

連絡先: 菱川朋人, 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 岡山大学大学院脳神経外科

Address reprint requests to: Tomohito Hishikawa, M.D., Department of Neurological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama-shi, Okayama 700-8558, Japan

Fig. 1 A schematic illustration showing the interactions in moyamoya disease from the viewpoint of angioarchitecture

存在することを理解することが重要となる。「鈴木分類」はもやもや病の病期の指標として頻用され、伝統的に病態解析の中心的な役割を担ってきた²⁵⁾。この「鈴木分類」は内頸動脈系の病期の進行を外頸動脈系が補完するという本疾患の特徴的な内頸動脈系、特に前方循環と外頸動脈系の interaction を経時的に分類しており、IC-EC conversion と称される²⁾。2 つ目の interaction は前方循環と後方循環に間に存在する。本論文ではこの前方循環と後方循環の interaction を AC-PC interaction と呼ぶ。前方循環の病期の進行に対して後方循環 (PCA) は posterior basal moya, posterior pericallosal artery, leptomeningeal anastomosis など側副路として機能させ、前方循環の循環代謝を維持する役割を担っている。PCA の狭窄・閉塞性病変の出現は側副路機能不全をもたらす、虚血重症化を誘発する¹⁷⁾²⁰⁾。脳血流 SPECT を用いた検討では、「鈴木分類」を用いた前方循環の病期と前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、基底核の脳血流には相関が認められない、すなわち「鈴木分類」で進行した stage であっても各領域の脳血流低下を認めないが、PCA の狭窄・閉塞性変化は全領域において有意な血流低下をもたらすことが報告されている²⁶⁾。また後方循環の狭窄性変化は独立して発生するのではなく、前方循環の病期と相関しながら出現する⁵⁾¹⁷⁾²⁰⁾。その機序として leptomeningeal anastomosis の負荷による PCA 内皮へのストレスや、ICA と PCA はいずれもアドレナリン系ニューロンに支配されているが、ICA への過緊張が PCA に波及することなどが挙げられている²¹⁾。

② AC-PC interaction における小児例と成人例の比較

われわれは、もやもや病自験例 120 例、240 側を対象に AC-PC interaction の意義において小児例と成人例の比較を行った⁵⁾。PCA 病変は PCA の狭窄・閉塞性変化と定義した。PCA 病変の発生頻度は小児例 26%、成人例 33% で有意差を認めなかった。PCA 病変は小児例、成人例ともに出血型には関与せず、虚血型の中でも脳梗塞の発生に有意に関与した。ICA の重症度を stage 1: ICA 終末部の軽度狭窄、stage 2: ICA 高度狭窄ともやもや血管の増生、stage 3: ICA 閉塞ともやもや血管の増生、stage 4: ICA 閉塞ともやもや血管の消退に分類し²¹⁾、PCA 病変との相関を検討した。PCA 病変と同側 ICA stage において、小児例では成人例と比較し有意に軽症の ICA stage であることが示された (Fig. 2)。この結果は換言すれば、AC-PC interaction は小児例と成人例で異なり、小児例でより早期に開始されることを意味する。特に小児例の中でも 4 歳未満の乳幼児で軽症 ICA stage で PCA 病変を合併することが報告されている²²⁾。仮に AC-PC interaction が小児期から開始され、一定のスピードで進行するならば成人例で PCA 病変の発生率が高いはずである。ところが自験例では PCA 病変の発生頻度は小児例と成人例はほぼ同じであり、AC-PC interaction には小児例と成人例で異なったパターンが存在することが推定され、もやもや病の小児発症、成人発症の機序を解明する手掛かりとなる可能性がある。

③ AC-PC interaction と長期予後

次に AC-PC interaction が外科治療介入後の長期予後

Fig. 2 A bar graph showing the distribution of ICA stages ipsilateral to PCA steno-occlusive lesions in pediatric and adult patients with moyamoya disease

Lesions in ICAs ipsilateral to PCAs with lesions in pediatric cases were significantly less advanced than those in ICAs ipsilateral to PCAs with lesions in adult cases ($p<0.05$).

にどのように関与しているかを虚血型もやもや病成人例 32 例を対象に検討した⁶⁾。PCA 病変合併例 12 例、PCA 病変非合併例 20 例をおおの 60.5 カ月、40.5 カ月間 (中央値) フォローし、modified Rankin Scale (mRS) で評価を行った。全例に MCA 領域への血行再建術を施行した。術前の mRS score は PCA 病変合併例で非合併例と比較して有意に高く [median 1 (interquartile range: IQR 0~2.25) vs 0 (IQR 0~0), $p=0.0004$]、術後の mRS score も同様に PCA 病変合併例で非合併例より有意に高い値を示した [median 1 (IQR 0~2) vs 0 (IQR 0~1), $p=0.04$] (Table 1)。Kaplan-Meier 法を用いて 5 年間の周術期以降同側脳卒中の累積発生率を計算すると PCA 病変合併例で 0%、非合併例で 3.7%であった。小児例の長期予後に関しては、虚血型もやもや病 61 例に血行再建術を施行し平均 15.8 年フォローしたシリーズによれば、予後不良の因子として術前の脳梗塞と PCA 病変の合併が報告されている³⁾。まとめると、小児例、成人例ともに発症時の PCA 病変の存在が虚血型もやもや病の予後に関与するといえる。また MCA 領域への血行再建術は再発抑止や機能予後維持の点で有効と考えられる。無症候性もやもや患者では 1 年間に 3.2%の stroke risk を有している¹²⁾ことを考えると、これらの結果は無症候性患

者における PCA 病変の早期検出の重要性を示唆しているものと思われる。現在、「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 (Asymptomatic Moyamoya Registry: AMORE 研究)¹⁾」が進行中であり、前向き研究による AC-PC interaction の予後への関与が明らかにされることが期待される。

もやもや病の遺伝子関連の最新の知見

① もやもや病の遺伝子解析

従来もやもや病の遺伝的要因に関して、家族性もやもや病の遺伝形式として常染色体優性遺伝が報告されてきた¹⁶⁾が、近年のもやもや病の遺伝子解析の発展は目覚ましく、その原動力となったのは感受性遺伝子として RNF213 が同定されたことである¹⁵⁾。RNF213 の c.14576G>A variant のホモ接合体は 4 歳未満での発症、脳梗塞発症、PCA 病変の合併との有意な相関が報告された¹⁸⁾。このように遺伝的因子が臨床的重症度や血管構築を規定していることが証明されたことは注目に値し、上述の AC-PC interaction における小児例と成人例のパターンの相違は遺伝的相違に起因する可能性が示唆される。RNF213 の c. 14576 G>A variant のホモ接合体はも

Table 1 Modified Rankin scale (mRS) distribution in the preoperative and postoperative follow-up periods

mRS	Preoperative period		Postoperative period	
	Patients with PCA lesions	Patients without PCA lesions	Patients with PCA lesions	Patients without PCA lesions
0	4 (33)	17 (85)	4 (33)	13 (65)
1	4 (33)	1 (5)	4 (33)	6 (30)
2	1 (9)	2 (10)	2 (17)	1 (5)
3	3 (25)	0 (0)	2 (17)	0 (0)
Total	12 (100)	20 (100)	12 (100)	20 (100)

Values represent the raw numbers and percentages in parentheses. PCA indicates posterior cerebral artery.

やもや病のみならずほかの頭蓋内動脈狭窄・閉塞にも認められることが報告された¹⁹⁾。また vascular endothelial growth factor (VEGF) とその受容体の多型性に注目し、genotype によって間接血行再建術による側副路形成に差が存在することも証明された²⁴⁾。このように遺伝子解析の発展により遺伝子レベルでの疾患単位の整理が行われ、予後や手術効果が予測でき、ひいては genotype によるテーラーメイド治療につながる可能性がある。

② もやもや病の実験的遺伝子治療

当科では脳虚血モデルに対する遺伝子治療の基礎研究を精力的に行っており、その一環としてもやもや病を遺伝子治療の対象と考えている。ラット総頸動脈結紮モデルをもやもや病モデルとして採用し、VEGF を用いた遺伝子治療を行った¹⁴⁾。Plasmid を vector として VEGF を側頭筋に注入し、もやもや病モデルに対して encephalo-myo-synangiosis (EMS) を施行した。治療 14 日後に VEGF 群とコントロール群 (生食注入) で側頭筋および脳表の新生血管の数を比較すると有意に VEGF 群で両者ともに多い結果であった。VEGF 遺伝子投与により側頭筋内で VEGF タンパクが過剰発現し側頭筋内の新生血管が低灌流状態の脳実質に向けて側副路を形成したもののと思われる。現在は血管安定化作用や血管拡張作用を有する apelin⁸⁾ を VEGF と併用することで新生血管の成熟化を目指した遺伝子治療を行っている。

おわりに

もやもや病は複雑な血管構築のもとで発症形態として虚血型と出血型が存在し、発症年齢として小児発症と成人発症が存在する。この「多様性」こそがもやもや病の最大の特徴であり、長らく病態解析を困難にしてきた主因でもある。一方で RNF213 を中心とした遺伝子解析に

よりもやもや病の病態解析は新たな展開を迎え、疾患克服に向けさらなる発展が期待される。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文の発表に関して開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) 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.
- 2) Fujimura M, Tominaga T: Lessons learned from moyamoya disease: outcome of direct/indirect revascularization surgery for 150 affected hemispheres. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **52**: 327-332, 2012.
- 3) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Miyamoto S: Impact of posterior cerebral artery involvement on long-term clinical and social outcome of pediatric moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatr* **12**: 626-632, 2013.
- 4) Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Date I: Clinical and radiographic features of moyamoya disease in patients with both cerebral ischaemia and haemorrhage. *Br J Neurosurg* **27**: 198-201, 2013.
- 5) Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Date I: Assessment of the difference in posterior circulation involvement between pediatric and adult patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* **119**: 961-965, 2013.
- 6) Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Date I: Long-term outcomes in adult patients with ischemic-type moyamoya disease involving posterior circulation. *Acta Neurochir (Wien)* **156**: 1745-1751, 2014.
- 7) Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, Kawamura J, Sakaki T: Treatment of moyamoya disease with STA-MCA anastomosis. *J Neurosurg* **49**: 679-688, 1978.
- 8) Kidoya H, Ueno M, Yamada Y, Mochizuki N, Nakata M, Yano T, Fujii R, Takakura N: Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis. *EMBO J* **27**: 522-534, 2008.
- 9) Kinugasa K, Mandai S, Tokunaga K, Kamata I, Sugiu K, Handa A, Ohmoto T: Ribbon encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis for moyamoya disease. *Surg Neurol* **41**: 455-461, 1994.

- 10) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業ウイル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（ウイルス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン. 脳卒中の外科 **37**: 321-337, 2009.
- 11) Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, Wakai K, Tamakoshi A, Hashimoto S, Tsuji I, Inaba Y, Yoshimoto T: Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke* **39**: 42-47, 2008.
- 12) Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y: Research Committee on Moyamoya Disease in Japan: Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. *Stroke* **38**: 1430-1435, 2007.
- 13) Kuroda S, Houkin K, Ishikawa T, Nakayama N, Iwasaki Y: Novel bypass surgery for moyamoya disease using pericranial flap: its impacts on cerebral hemodynamics and long-term outcome. *Neurosurgery* **66**: 1093-1101, 2010.
- 14) Kusaka N, Sugiu K, Tokunaga K, Katsumata A, Nishida A, Namba K, Hamada H, Nakashima H, Date I: Enhanced brain angiogenesis in chronic cerebral hypoperfusion after administration of plasmid human vascular endothelial growth factor in combination with indirect vasoconstructive surgery. *J Neurosurg* **103**: 882-890, 2005.
- 15) Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda S, Kikuta K, Takagi Y, Harada KH, Fujiyama A, Herzig R, Krischek B, Zou L, Kim JE, Kitakaze M, Miyamoto S, Nagata K, Hashimoto N, Koizumi A: Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One* **6**: e22542, 2011.
- 16) Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, Inoue K, Ikeda H, Kikuta K-I, Takagi Y, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A: Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genetic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77**: 1025-1029, 2006.
- 17) Miyamoto S, Kikuchi H, Karasawa J, Nagata I, Ikota T, Takeuchi S: Study of the posterior circulation in moyamoya disease. Clinical and neuroradiological evaluation. *J Neurosurg* **61**: 1032-1037, 1984.
- 18) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N: Homozygous c. 14576 G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* **78**: 803-810, 2012.
- 19) Miyawaki S, Imai H, Shimizu M, Yagi S, Ono H, Mukasa A, Nakatomi H, Shimizu T, Saito N: Genetic variant RNF213 c. 14576 G>A in various phenotypes of intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke* **44**: 2894-2897, 2013.
- 20) Mugikura S, Takahashi S, Higano S, Shirane R, Kurihara N, Furuta S, Ezura M, Takahashi A: The relationship between cerebral infarction and angiographic characteristics in childhood moyamoya disease. *AJNR Am J Neuroradiol* **20**: 336-343, 1999.
- 21) Mugikura S, Takahashi S, Higano S, Shirane R, Sakurai Y, Yamada S: Predominant involvement of ipsilateral anterior and posterior circulations in moyamoya disease. *Stroke* **33**: 1497-1500, 2002.
- 22) Mugikura S, Higano S, Shirane R, Fujimura M, Shimanuki Y, Takahashi S: Posterior circulation and high prevalence of ischemic stroke among young pediatric patients with moyamoya disease: evidence of angiography-based differences by age at diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* **32**: 192-198, 2011.
- 23) Nishimoto A, Takeuchi S: Abnormal cerebrovascular network related to the internal carotid arteries. *J Neurosurg* **29**: 255-260, 1968.
- 24) Park YS, Jeon YJ, Kim HS, Chae KY, Oh SH, Han IB, Kim HS, Kim WC, Kim OJ, Kim TG, Choi JU, Kim DS, Kim NK: The role of VEGF and KDR polymorphisms in moyamoya disease and collateral revascularization. *PLoS ONE* **7**: e47158, 2012.
- 25) Suzuki J, Takaku A: Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* **20**: 288-299, 1969.
- 26) Yamada I, Murata Y, Umehara I, Suzuki S, Matsushima Y: SPECT and MRI evaluations of the posterior circulation in moyamoya disease. *J Nucl Med* **37**: 1613-1617, 1996.

要 旨

もやもや病の病態解析

菱川 朋人 平松 匡文 徳永 浩司 杉生 憲志 伊達 勲

もやもや病の病態解析において血管構築と遺伝子の観点から最新の知見を紹介する。血管構築においては前方循環と外頸動脈系、前方循環と後方循環の間にそれぞれ interaction が存在する。前者の interaction は「鈴木分類」に代表され、病態解析の中心的役割を担ってきた。後者の interaction は虚血重症化に関与し、小児と成人で異なるパターンが存在する。遺伝的要因においては RNF213 を中心とした遺伝子解析はもやもや病の病態解析に新たな局面を提供しており、予後や治療効果の予測に応用できる可能性がある。遺伝子治療は基礎実験の段階であるが、血行再建術を補助する方法として期待される。

脳外誌 **24**: 239-243, 2015