

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592096

研究課題名(和文) 脳動脈壁検体プロテオミクス解析を中心としたもやもや病の病因解析研究

研究課題名(英文) Paho-physiological study for moyamoya disease : proteomix and neuroimaging analysis

研究代表者

森岡 基浩 (MORIOKA, Motohiro)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：20295140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：もやもや病の血管病理については研究が困難な領域である。我々はこの問題についていくつかのアプローチを行った。1)患者および家族の了解を得てバイパス手術中に明らかに閉塞している血管がある場合のみ完全閉塞を確認後採取し病理学的に検討した。3例の検体が得られ従来の内頸動脈の報告と同様に内弾性板が肥厚蛇行重層化していた。2)MRI-CISS画像により内頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈の外径を測定したところ正常成人、動脈硬化性疾患の患者に比べ有為差をもって外径の狭窄が見られた。以上の結果からもやもや病の血管病変は収縮性変化が病態の初期と考えられる(Constrictive remodeling)

研究成果の概要(英文)：We studied the arterial pathophysiology of moyamoya disease. We evaluated 3D-CISS MRI studies of 16 patients with MMD, 8 with atherosclerotic middle cerebral artery stenosis, and 27 control subjects. We compared the outside diameter of the intracranial arteries in these 3 groups. The outside diameter of the internal carotid- and the middle cerebral artery (ICA, M1) in the MMD group was significantly smaller than in the other 2 groups ($p < 0.05$). Furthermore, the outside diameter was unrelated to the progression of internal canal stenosis grade evaluated from digital subtraction angiography. Ours is the first 3D-CISS MRI documentation that in MMD patients, a decrease in the outer diameter of the ICA and M1 precedes the decrease in the inside stenotic change of these vessels. We suggest that changes in the ICA and M1 precede the manifestation of interior pathological stenosis and may constitute the first step in MMD progression.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：もやもや病 MRI 血管病理

1. 研究開始当初の背景

もやもや病は、頭蓋内の両側内頸動脈の終末部に慢性進行性の狭窄と周囲に側副血行路として新生血管網を生じる疾患である。本疾患は1) 若年者梗塞の主要原因の一つでありながら、2) 中年以降脳出血を惹起する。

その原因は全く不明であるが、その治療法については多くの研究がなされ、診断が確定した本疾患に対しては脳虚血発作の予防に関してはある程度確立されてきている。

しかしながら、我々のもやもや病の機能予後に関わる因子の検討結果からは、

- 1) 初発時から機能障害が強いものは、その後の治療でも改善は少なく、
- 2) 脳出血は重篤な障害をのこす傾向が強い (図-1: 脳出血例の長期予後)。

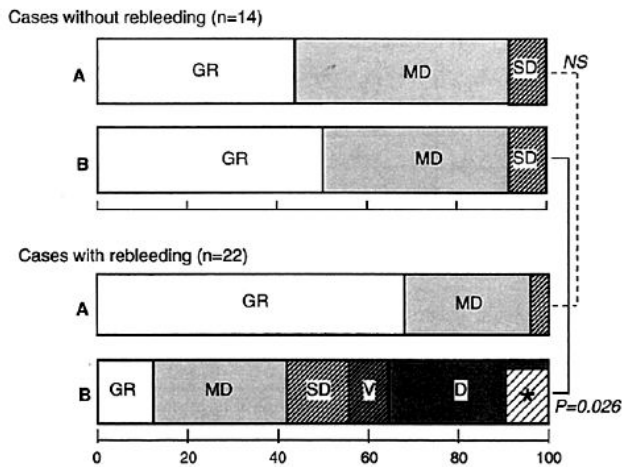


図-1

以上の事からもやもや病の根本的な病因を明らかにし、根本的治療・予防法の確立が必要であることを痛感するがその病因は全く不明である。

2. 研究の目的

もやもや病は頭蓋内の血管病変が主体であり、その病理は1) 平滑筋の変性細胞死による中膜の菲薄化、2) 内弾性板の彎曲多層化、3) 血管平滑筋増殖による内膜肥厚とされている (Surg.Cereb.Stroke37;321-337,2009)。本来これらの血管の病変を詳細に検討できれば病因が明らかになると考えられるがこ

れらのデータはすべて剖検から得られたものであり、もやもや病の病因研究を困難としている主な点は病変の主体が頭蓋内の血管であり生検が不可能(困難)なことである。今回我々はこれらの血管自体の病理を何らかの方法で検討しもやもや病の病因を明らかにする目的で本研究を行った。

3. 研究の方法

(1) もやもや病に対するバイパス手術時に採取可能な中大脳動脈の血管壁を採取し病理学、生化学、分子生物学的な解析を行う。

(2) もやもや病の基本的な病変は両側の内頸動脈先端部から両側の前大脳動脈/中大脳動脈への分岐部に存在している。これらの血管の狭窄がどのように進行するかが本疾患を解明する基本となる問題である。我々は3.0 TeslaのMRIのCISS画像を用いてこの部分の詳細な構造、外径の太さを解析した(図-2A:正常、図-2B:もやもや病)。更に血管の外径を評価するために脳血管撮影(DSA)正面像にてC1/C5部の内径比(図-2C)を同時に計算した。

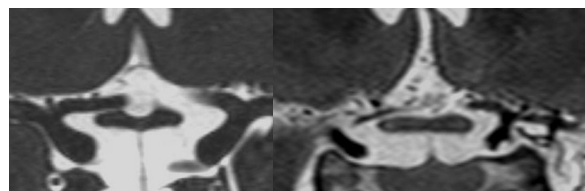


図-2A 正常

図-2B もやもや病

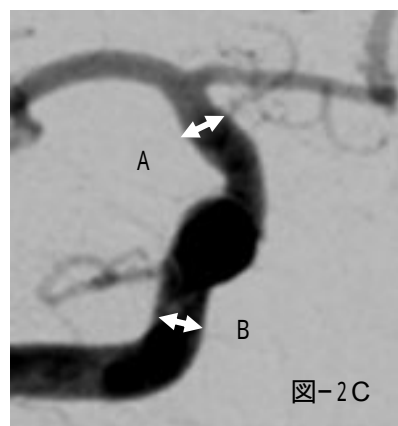
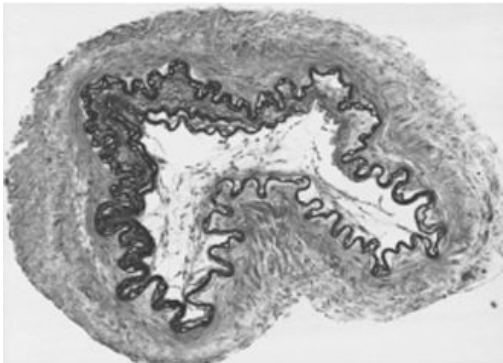


図-2C

4. 研究成果

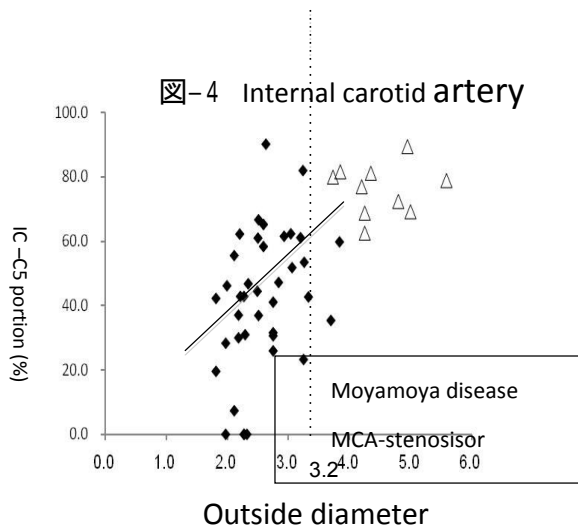
(1)術中に中大脳動脈の壁を採取し組織を検討したが現在のところ正常（動脈硬化性疾患）との明らかに差が生じた分子には至っていないが現在も研究は継続中である。興味深い事に研究期間中に手術を行った患者のうち3例に末梢中大脳動脈が明らかに閉塞している所見が見られ血管を採取した。(図-3:EVG染色)

図-3



すなわち従来の内頸動脈に見られる変化が中大脳動脈の末梢にも起こっている事をこれらの症例は示している事になる。

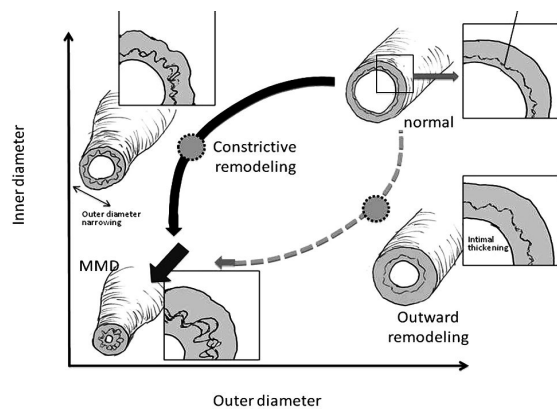
(2)先述のCISS画像により測定した動脈の外径と内径の比率をプロットすると大変興味深い結果が得られた。(図-4)



まず第一にもやもや病においては主要脳動脈の外径は明らかに縮小していることが明らかになった。この結果は中大脳動脈におい

ても同様であった。更に興味深いのは動脈内径がまだそれほど狭窄が見みられない時期からすでに外径が狭窄していることが明らかになった。すなわちこの現象（外径狭窄）は病初期から見られる現象であり動脈の狭窄性変化が本疾患の本態である可能性が示唆されたことになる。今回の結果から得られた本疾患の仮説を図-5に示す。この変化を我々は Constrictive remodeling と呼んでいる。

図-5



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計10件)

Noguchi K, Aoki T, Komaki S, Takeuchi Y, Hirohata M, Morioka M: Unusual hemodynamic stroke related to an accessory middle cerebral artery: The usefulness of fusion images from three-dimensional angiography. Surg Neurol Int. 査読有 2014;5:26 DOI:10.4103/2152-7806.127890.

Kaku Y, Morioka M, Ohmori Y, Kawano T, Kai Y, Fukuoka H, Hirai T, Yamashita Y, Kuratsu J: Outer-diameter narrowing of the internal carotid and middle cerebral arteries in moyamoya disease detected on 3D constructive interference in steady-state MR image: is arterial constrictive remodeling a major pathogenesis? 査読有 Acta Neurochir(Wien) 2012: 154(12):2151-2157. DOI: 10.1007/s00701-012-1472-4

Takemoto Y, Morioka M, Nakagawa T, Hasegawa Y, Ohmori Y, Kawano T, Kai Y, Kuratsu J: Prolonged and regionally

progressive symptomatic cerebral hyperperfusion syndrome after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in a patient with moyamoya disease. 査読有 Surg Neurol Int. 2012;3:106. DOI: 10.4103/2152-7806.100867.

Hirai T, Kitajima M, Nakamura H, Okuda T, Sasao A, Shigematsu Y, Utsunomiya D, Oda S, Uetani H, Morioka M, Yamashita Y: Quantitative blood flow measurements in gliomas using arterial spin-labeling at 3T: intermodality agreement and inter- and intraobserver reproducibility study. 査読有 AJNR Am J Neuroradiol. 2011;32(11):2073-2079 DOI: 10.3174/ajnr.A2725

Ohmori Y, Morioka M, Kaku Y, Kawano T, Kuratsu J: Granulocyte-colony stimulating factor enhances the angiogenic effect of indirect bypass surgery for chronic cerebral hypoperfusion in a rat model. 査読有 Neurosurgery 2011;68:1372-1379 DOI:10.1227/NEU.0b013e31820c0289

[学会発表](計12件)

Morioka M: Surgical approach for cerebrovascular lesion located in the frontal aspect of cervico-medullary junction. 15th World Congress of Neurosurgery (WFNS) 2013.9.8-13 (Seoul)

Morioka M, Kaku Y, Aoki T, Ohmori Y, Kawano T, Kuratsu J: Outer-diameter narrowing of the internal carotid and middle cerebral arteries in moyamoya disease: Arterial constrictive remodeling is a major pathogenesis? 3rd International Moyamoya Meeting 2013.7.12-13 (Sapporo)

Morioka M: Microsurgical treatment of cerebral arteriovenous malformation. (Special Lecture) The 31th Annual Spring Meeting of the Korean Neurosurgical Society 2013.4.11-13 (Daegu)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森岡 基浩(MORIOKA, Motohiro)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号: 20295140

(2) 研究分担者

倉津 純一(KURATSU, Junichi)

熊本大学・生命科学研究部・教授

研究者番号: 20145296

矢野 茂敏(YANO, Shigetoshi)

熊本大学・生命科学研究部・准教授

研究者番号: 60332871

秀 拓一郎(HIDE, Takuichiro)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 40421820

河野 隆幸(KAWANO, Takayuki)

熊本大学・生命科学研究部・助教

研究者番号: 50448536

長谷川 雄(HASEGAWA, Yu)

熊本大学・生命科学研究部・助教

研究者番号: 40599114