

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 3 疾患について

主任研究者； 橋本信夫

疾 患 名； モヤモヤ病（ウイルス動脈輪閉塞症）

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（ 1 ）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	平成 6 年度 福井仁士班長	モヤモヤ病の発症にヒト主要組織適合性抗原（HLA）クラス II 遺伝子が関連することを明らかにした（笹月健彦ら）	
2	平成 1 0 年度 福内靖男班長	モヤモヤ病家族発症例の全染色体スクリーニングを行い原因遺伝子座が第 3 番染色体 p24.2-p26 に存在することを明らかにした（吉本高志ら）	
3	平成 1 0 年度 福内靖男班長	Micro-satellite 解析によるモヤモヤ病原因遺伝子のポジショナルクローニングにより第 1 7 番染色体 17q24 における連鎖を明らかにした（山内亨ら）	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（ 2 ）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	昭和 5 8 年度	モヤモヤ病剖検例の検討により本疾患における脳内主幹動脈閉塞・狭窄の本態が平滑筋細胞の遊走・増殖による内膜肥厚であることを明らかにした（細田泰弘ら）	
2	平成 4 年度 米川泰弘班長	モヤモヤ病患者由来血管平滑筋細胞の血小板由来成長因子（PDGF）受容体の動態を検討することにより、本疾患にみられる平滑筋細胞の遊走・増殖による内膜肥厚の機序を明らかにした（青柳傑ら）	
3	平成 1 0 年度 福内靖男班長	モヤモヤ病患者の血管平滑筋培養細胞ならびに血清中での成長因子（transforming growth factor）の発現を検討し、本疾患の本態である側副血管の新生との関与の可能性を明らかにした（橋本信夫ら）	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1		なし	
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和54年度 後藤文男班長	モヤモヤ病患者に対する直接血行再建術、間接血行再建術の有用性を明らかにした(半田肇ら)	
2	昭和62年度	小児モヤモヤ病患者に対する間接血行再建術(EDAS)の有用性を明らかにした(松島善治ら)	
3	平成9年度 福内靖男班長	小児モヤモヤ病患者に対する直接・間接血行再建術の併用の有用性を明らかにした(石川達哉ら)	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成14年 吉本高志班長	側頭筋への血管内皮成長因子(VEGF)の遺伝子導入により慢性脳低灌流ラットに対する間接血行再建術後の血管新生促進効果を明らかにした(大本堯史ら)	
2	平成16年 吉本高志班長	間葉系幹細胞に胎盤由来成長因子(PLGF)を遺伝子導入した細胞を用いた基礎的実験により、強力な血管新生が誘導できることを示した(宝金清博ら)	
3		以上	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	平成 18 年	家族性モヤモヤ病原因遺伝子の解析にて連鎖領域を明らかにした (Mineharu ら)	JNeurolNeurosurgPsychiatry. 2006 Sep;77(9):1025-9. Epub 2006 Jun 20.
2			
3			

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	昭和 55 年	モヤモヤ病の出血発症機序として microaneurysm と lipohyalinosis の存在を病理学的に明らかにした (Mauro ら)	Stroke 11:405-412, 1980
2	平成 17 年	モヤモヤ病患者において高率に脳内微小出血巣が存在することを示した (Kikuta ら)	J Neurosurg 102:470-475, 2005.
3	平成 19 年	モヤモヤ病患者において高率に脳内微小出血巣が脳出血のリスクファクターとなりうることを証明した (Kikuta ら) モヤモヤ病患者において頭蓋内中大脳動脈に内皮肥厚と、中膜被薄化が見られ転写因子の関与を証明した (Takagi ら)	Neurosurgery. in press Neurosurgery. 2007Feb;60(2):33 8-45 NeurolMedChir(Tokyo). 2007Jan;47(1):1-4 Neurosurgery. 2006Oct;59(4):89 4-900

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1		なし	
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	平成 9 年	モヤモヤ病に対する間接血行再建術 (dural inversion procedure) の開発 (症例報告 : Dauser ら)	J Neurosurg. 86:719-23,1997
2	平成 11 年	小児モヤモヤ病患者に対する直接・間接血行再建術の併用の有用性を明らかにした(臨床研究 : Golby ら)	Neurosurgery. 45:50-8, 1999
3	平成 12 年	出血発症成人もやもや病に対する直接血行再建術の脳卒中再発予防効果について明らかにした (臨床研究 : Kawaguchi ら)	J Neurosurg. 93:397-401, 2000

ウ その他根本治療の開発についても

	時期	内容	文献
1		なし	
2			
3			

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	3 世代以上に渡る高浸透率の家族性モヤモヤ病における SNIP 解析を行い、原因遺伝子の特定を行う	あり	
2	モヤモヤ病患者の動脈内皮細胞での遺伝子発現から原因物質の候補を選定する	あり	
3	候補遺伝子の操作により動物実験 (knockout mouse) でモヤモヤ病の原因物質を特定する	あり	

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	血管新生に関連する各種栄養因子の発現とモヤモヤ血管新生との関連についての検討	あり	
2	主幹動脈狭窄・閉塞に関連する内膜肥厚の分子生物学的機序の解明	あり	
3	微小出血巣とモヤモヤ病の出血発症との関連を prospective MRI 研究で施行する	あり	

(3) 治療法（予防法を含む）の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	吉本研究班で行っている JAM trial の継続による出血発症成人モヤモヤ病の治療指針の決定	あり	
2	モヤモヤ病発症に関与する遺伝子の解明を前提に、遺伝子スクリーニングによる予後不良な小児早期発症例の早期発見・治療を実現	あり	
3	モヤモヤ病発症に関与する因子の解明を前提に、遺伝子療法による血管新生誘導の開発ならびにその臨床応用	あり	

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	より簡便な患者脳循環動態評価法の開発と再発予防(特に小児例に対して)	あり		
2	モヤモヤ病治療ガイドラインの策定	あり		
3				
4				