

## もやもや病の血管内皮細胞に関するポストゲノム研究

宝金清博

北海道大学大学院医学研究科

脳神経外科

歴史的には、もやもや病の原因として感染症・自己免疫疾患・環境因子・遺伝子異常などが研究対象とされてきた。そして、近年は、家族発症例のゲノム解析がその中心的な研究課題となってきた。その結果、**Microsatellite** 解析や **SNP** 解析によって 17 番染色体短腕に遺伝子異常の存在が示唆され、最近、原因遺伝子である可能性が高いとして **RNF213** が特定された。しかし、**RNF213** 以外の多因子遺伝が関与していることも明らかであり、遺伝子異常がこの複雑な疾患の発症に関与するメカニズムを明らかにするには、他視点からの研究が必須である。例えば、もやもや病の主病変が内頸動脈終末部に限局した狭窄病変であることなどはゲノム研究だけでは必ずしも解決を見ない。

近年、末梢血中に存在する **EPC** は骨髄に存在する多能性幹細胞に由来し、さまざまな臓器における **vasculogenesis** や動脈硬化の進展に重要な役割を演じていることが明らかとなった。従来、内膜病変に存在する平滑筋類似細胞は中膜筋層由来と考えられてきたが、最近の研究で、循環血中に存在する **EPC** に由来することが示された。もやもや病においても、我々を含め **preliminary** なデータが報告され、その病態に **EPC** が重要な役割を果たしていることが示唆された。我々はもやもや病患者の内頸動脈終末部の病理標本をもとに、内頸動脈終末部の肥厚内膜には **EPC** が多数存在していることを世界で初めて明らかにし、もやもや病の病因究明に新たな視点を見出した。

また、もやもや病には現時点で有効な疾患モデルが存在せず、このことが病因解明や、外科的血管再建術以外の有効な治療法の開発を阻んでいる。**iPS** 細胞は、成熟・分化した体細胞から人為的に誘導された自己増殖能および多分化能を示す未分化細胞である。技術的にはヒトの皮膚表皮細胞や白血球などから作成可能であり、血管内皮細胞に分化させることも可能になっている。もやもや病患者からの **iPS** 細胞作成と血管内皮細胞への分化、そしてその培養細胞を用いた機能解析には、全く新しい疾患モデルとしての可能性が開かれている。

本研究では、主病変である内頸動脈終末部狭窄を構成する血管内皮細胞に着目し、病態への関与に関する研究を行う。すなわちもやもや病患者の術前後に末梢血中の **EPC** を測定し、また関連する血漿中の **biomarker** を測定することで、**EPC** がもやもや病の発生と進展に関与する機構を解明する。さらに、もやもや病患者の体細胞から **iPS** 細胞を作成し血管内皮細胞へ分化させ、培養細胞の機能解析などを通じもやもや病の原因究明や、治療法開発の基盤研究を行うことを目的とする。