

Restenosis is more frequent after carotid stenting than after endarterectomy: the EVA-3S study

Arquizon C, Trinquart L, Touboul PJ, Long A, Feasson S, Terriat B, Gobin-Metteil MP, Guidolin B, Cohen S, Mas JL; EVA-3S Investigators
Stroke 42: 1015-1020, 2011

EVA-3S study に基づく症候性頸動脈狭窄症例において、治療後の再狭窄、そのリスクファクター、脳梗塞の再発について解析した論文である。120 日以内に TIA もしくは脳梗塞（もしくは網膜梗塞）を来した 18 歳以上の患者で、NASCET 法による測定で 60～99% の頸動脈狭窄をもつものを登録の対象とし、CAS 群 242 例と、CEA 群 265 例とに振り分けて治療を行った。治療後 1, 6, 12, 18, 24, 36 カ月において頸動脈エコーを施行して評価した。

追跡できた計 507 例中治療後 3 年間に 50% 以上の再狭窄を来したものは 39 例あり CAS 群において 27 例（giving cumulative rates 12.5%）、CEA 群 12 例（同 5%）であった。そのうち 70% 以上の高度再狭窄もしくは閉塞を来したものは CAS 群 5 例（内 1 例は閉塞）、CEA 群 7 例（内 2 例は閉塞）であった。再狭窄は CAS 群に多い傾向が認められたが、高度再狭窄に関しては各群間における有意な差は認められなかった。再狭窄を来したものにおいては、年齢

のみが独立した予測因子とされた。

治療後 31 日目から 36 か月までの間に 17 例が脳梗塞再発を来している（10 例が CAS 群、7 例が CEA 群）。うち 6 例が治療を行った側の脳梗塞であった（CAS 群 3 例、CEA 群 3 例）。再狭窄を認め、脳梗塞再発を来したものは 39 例中 1 例（2.6%）であり、再狭窄を来さずに脳梗塞再発を来したものは 468 例中 16 例（3.4%）であった。

以前の randomized clinical trial においても CEA に比べ CAS は再狭窄率が高いという報告がなされている。SPACE trial においては、2 年の高度再狭窄もしくは閉塞の cumulative risk は CAS 11%、CEA 4.6% となっており、CAVATAS study においても 70% 以上の再狭窄の 5 年間の cumulative risk は endovascular treatment 30.7%（stent 使用例は 16.5%）であり、CEA の 11% と比べ高い再狭窄率が報告されている。

今回の報告では CEA に比べ CAS において高い再狭窄率が示された。しかし、再狭窄と脳梗塞再発との間の因果関係は必ずしも相関しておらず、さらなる症例の蓄積が必要と考えられる。

【コメント】高度再狭窄および、再狭窄と脳梗塞再発との関連性については、今後の分析が必要になるものの、その他の報告においても CEA に比べ CAS において再狭窄率が高いことが示されている。それぞれの症例に応じた適切な治療選択が求められる。

（堀川弘史 東京大学医学部脳神経外科）

Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development

Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda A, 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
PLoS ONE 6: e22542, 2011 [Epub 2011 Jul 20]

この study では、もやもや病の原因となる遺伝子変異を特定するために、3 世代にわたり家族内に複数の発症者を認める 8 家系より 1 人ずつ合計 8 人の次世代シーケンサーを用いた全エクソンシーケンスを行い、全員に共通する変異を探索した。その結果、染色体 17q25 に存在する遺伝子 *RNF213* のミスセンス変異 p.R4810K (G>A) が同定され、8 家系の発症者全員が同じ変異を共有していることが判明した。孤発例を含めた解析では、発症者でこの変異をもつ割合は日本人で 90%、韓国人で 79%、中国人で 23% であった。東アジアの人種全体の関連解析の結果は odds 比が 111.8 (251 cases and 707 controls) であった。ただ一方で、この変異は control 群でも 2～3% 程度みられ、

欧米人の発症者では認められなかった。遺伝子 *RNF213* をクローニングした従来の報告より塩基数が大きいことが判明し、著者らは新たに *mysterin* と命名した。この遺伝子がコードするタンパクは、*in vitro* での機能解析にてタンパクのユビキチン化機能と ATP 分解機能を有するユビキチンリガーゼの 1 種であることが判明した。ただ p.R4810K により、いかなる生理学的機能変異を来すかは明らかにされていない。この遺伝子を knock down した zebrafish において、眼動脈や脊椎動脈の形成に異常を来すことを認め、血管形成に関わる遺伝子であることが推測された。

【コメント】もやもや病は日本を中心とした東アジアに多く発生し、15% 程度の家族内発症を認めることから、発症に遺伝的要因が関わっていると推測されている。従来の遺伝性疾患の原因遺伝子の解析手法であるポジショナルクローニングでは、責任遺伝子の存在する染色体座の十分な絞り込みを行うことができず、これまでに候補となる染色体座が複数報告されてきた。この研究は、近年発達・革新した技術である次世代シーケンサーを用いた全ゲノムにわたる網羅的な解析により、疾患感受性の極めて高い 1 つの遺伝子変異の特定に至ったという報告である。一方で control 群にも 2～3% 程度認められる変異であることから、もやもや病の発症にはこの遺伝子変異以外の要因（環境要因あるいは別の遺伝的要因）の存在が示唆され、さらなる解析が期待される。

（宮脇 哲 東京大学医学部脳神経外科）