

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）