

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）の診断、治療に関する研究

研究代表者 宮本享 京都大学・医学研究科・教授

研究要旨

もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）は日本人が疾患概念を構築した脳血管形成不全を呈する原因不明の稀少疾患である。本研究班は、国内よりもやもや病の臨床、基礎研究分野に精通する研究者からなる組織を編成しており、今年度はもやもや病診断基準の改訂、疾患レジストリの推進、診療の質の向上を目指す難治性疾患実用化研究事業と連携した多施設共同研究の取りまとめ及び支援を行った。もやもや病に関する臨床、基礎研究は日本が世界をリードしており、今後も本研究班が中心となって、国内で創出された新たなエビデンスを医療行政に反映させていくとともに、国際的な情報発信を行っていく。

研究分担者

富永悌二 東北大学・医学系研究科・教授
中原 仁 慶應義塾大学・医学部・教授
黒田 敏 富山大学・医学薬学研究部・教授
小泉昭夫 京都大学・医学研究科・名誉教授
高橋 淳 国立循環器病研究センター・脳神経外科・部長
實金清博 北海道大学・北海道大学病院・客員教授
佐藤典宏 北海道大学・北海道大学病院・教授
数又 研 北海道大学・北海道大学病院・講師

[3] 临床上重要性が高い事項に対する科学的根拠創出を目指した多施設共同研究の取りまとめと支援を目的とした。

B. 研究方法

もやもや病(ウイルス動脈輪閉塞症)の診断、治療に関する政策研究課題を達成するため、重点課題と複数の多施設共同研究支援を効率的に実施、総括するために、3度の班員全体会議を開催した。そのほか、各作業グループを組織し、その活動を総括支援した。

（倫理面への配慮）

本研究は研究の総括支援なので、それ自体に倫理面での問題はない。個々の多施設共同研究においては、我が国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成29年2月28日一部改正）及びヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成29年2月28日一部改正）に則り、研究計画の作成及び承認取得の下、各施設に設置された倫理委員会の承認を得て実施している。個人情報保護に関しては、個人情報保護法に基づき、当該研究に関わる個人情報の安全管理が図られるように必要かつ適切な管理を行った。

A. 研究目的

もやもや病(ウイルス動脈輪閉塞症)の診断・治療に関する政策研究班は、もやもや病診断基準の適正化、重症度基準に関するエビデンス構築、QOL 調査、診療ガイドラインの適宜改訂を主な課題とする。これまで過去2年間にガイドライン改訂、重症度基準の策定、疾患レジストリの構築を行ってきた。また、本研究班を構成する研究者により、現在、5つの多施設共同臨床研究が実施されている。令和元年度は、平成29年度より開始された3年計画の3年目に当たり、[1] 診断基準の改訂、[2] 疾患レジストリの症例登録継続と生体資料バンクの構築、

C. 結果

本年度取り組んだ上述の重点課題 [1] 診断基準の改訂、[2] 疾患レジストリの症例登録継続と生体資料バンクの構築、[3] 臨床上重要性が高い事項に対する科学的根拠創出を目指した多施設共同研究、それぞれについて、以下に述べる通り研究の進展が見られた。

[1] 診断基準の改訂 (参考資料 1)

これまでの診断基準は 2015 年に改訂されたものであり、その後の知見の積み重ねにより現状にそぐわない部分がでてきたため、本研究班内で議論を行い、改訂した。改訂のポイントは、以下の 5 項目である。

1. 片側例でも登録できることを強調した。
2. 「類もやもや病の除外項目」を見直し、3 項目を削除した。
3. 甲状腺機能亢進症の頻度は以前よりも高いことが知られてきており、単なる合併も多いと考えられるため、「甲状腺機能亢進症合併例はもやもや病として診断してよい」と明記した。
4. 画像診断において、脳血管撮影の必要性を強調し、特に片側例病変・動脈硬化を合併する病変では必須とした。
5. 画像診断法の 1 項と 2 項に齟齬があったため、MRI による診断についての 2 項を改訂した。また Heavy T2 強調画像による血管外径縮小の評価について新たに記載した。

[2] 疾患レジストリの症例登録継続と生体資料バンクの構築

昨年度までに、北海道大学脳神経外科と北海道大学臨床研究開発センターで構成されるワーキンググループにより Web 登録システムは完成し、患者登録が開始されている。今年度は他施設も含めて症例の登録作業を行った。令和 2 年 3 月末の時点で、127 名の患者が登録され

た。

[3] 臨床上重要性が高い事項に対する科学的根拠創出を目指した多施設共同研究の取りまとめと支援

1. 無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究 (AMORE)

無症候性もやもや病の自然歴を明らかにする多施設共同研究 (AMORE) は、平成 24 年 1 月 1 日 ~ 平成 27 年 12 月 31 日の期間に 109 症例を集積し脳卒中イベントの発生率を観察中である。令和元年度は、本研究の 8 年目を迎え、計画通り、登録された 109 例を注意深く経過観察中で、2020 年 12 月 31 日まで全ての症例を 5 年間経過観察する予定である。

2. もやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study

COSMO-JAPAN study は平成 28 年 12 月 31 日で登録が終了し、36 症例の登録が行われた。その後のデータ解析をにより、帯状回における著名な IMZ の集積低下と前頭葉機能の相関を明らかにした。

3. 片側性もやもや病の進行と遺伝的要因に関する患者登録研究 (SUPRA Japan Registry)

RNF213 遺伝子がもやもや病の発症と関連することが報告されたが、その臨床における意義は不明な点が残されている。遺伝子多型ともやもや病の進展との関連を明らかにするために片側性もやもや病の進行と RNF213 遺伝子多型の相関を解析した。昨年度までに 133 例が登録され、今年度はデータ解析を行った。その結果、片側もやもや病においては、約 4 分の 1 の症例が対側進行を示し、RNF213 遺伝子の R4810K 変異が対側進行と有意に関わっていることを示した。

4. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

成人の再出血に対する外科的血行再建術の

予防効果に関する Randomized control study (Japan Adult Moyamoya Trial ; JAM trial) では、出血に關与する画像診断マーカーを明らかにし、リスク層別化解析を行った。今年度は、血行力学的重症度によりバイパス術の再出血予防効果が異なる(手術効果が高い)傾向があること ($p=0.056$) を報告し、また登録時の血行力学的障害の存在が「再出血の独立危険因子」であることを示した。

5. 60歳以上の高齢発症もやもや病に関する多施設共同調査 (MODEST)

高齢者のもやもや病患者 (60歳以上) の自然歴、治療合併症を検討する MODEST 研究は現在患者登録を継続している。令和元年 8 月 31 日まで 51 例の患者が登録され、登録を終了した。現在、経過観察中で、これまでに 2 例で出血転化を認めた。

6. もやもや病における抗血小板療法

もやもや病での抗血小板療法の使用実態や効果についての記載がなされた論文を検索し、現時点における同治療の総括を行った。

7. RNF213 遺伝子の遺伝解析

本年度は、RNF213 遺伝子の機能解析を行い、もやもや病でみられる RNF213 変異で蛋白の分解や蛋白間のシグナル伝達の機能を有する E3 ユビキチンリガーゼドメインの機能低下がみられ、その機能喪失変異は、NF- κ B の活性化、Caspase3 の分解により Apoptosis を引き起こすことを見出した。

D. 考察

本年度改訂した診断基準は各関連学会からの承認を得るため、各学会に提出して現在審議中である。また今後、難病認定医向けのガイドブックの作成、脳卒中診療医に広く周知するための和文誌、英文誌への投稿、診断基準の変遷の歴史を含めて国際的に認知を受けるための論文の投稿を進めていく。昨年度までに行っ

た重症度基準、診療ガイドラインとともに我が国で作成した診断・治療の指針を国際標準化するため情報発信を行っていくことが重要である。疾患レジストリは昨年度までに北海道大学で構築され、順調に登録作業が進行しているが、令和 2 年 3 月末の時点で、127 名の登録にとどまっている。参加登録施設を増やし、より悉皆性の高いレジストリとしていくためには、本研究班のみで登録を行うのではなく、学会が行っている登録事業と連携する必要がある。多施設共同研究については、JAM trial をはじめとして順調に成果を上げることができている。多施設共同研究を主導本研究班のメンバーであり、各関連学会とのつながりも深い。今後もこのフレームワークを維持して、もやもや病の病態解明や治療法開発を推進するとともに、各研究から得られた成果を政策研究に反映させやすい状況を継続させることが必要である。

E. 結論

もやもや病(ウイリス動脈輪閉塞症)の診断、治療に関する研究班の研究成果について総括した。疾患横断的な難病プラットフォームや学会の登録事業との連携を模索しながら、従来から継続している診療エビデンスの構築を軸足として、多施設共同臨床研究からより高い成果をあげることを目標としていく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Funaki T, Kataoka H, Yoshida K, Kikuchi T, Mineharu Y, Okawa M, Yamao Y, Miyamoto S: The Targeted Bypass Strategy for Preventing Hemorrhage in Moyamoya Disease: Technical Note. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 59: 517-522, 2019

総括研究報告書

2. Yamao Y, Takahashi JC, Funaki T, Mineharu Y, Kikuchi T, Okada T, Togashi K, Miyamoto S: Revascularization Surgery in Childhood Associated with a Low Incidence of Microbleeds in Adult Patients with Moyamoya. *World Neurosurg.* 133: e716-e721, 2020
3. Miyakoshi A, Funaki T, Fushimi Y, Kikuchi T, Kataoka H, Yoshida K, Mineharu Y, Takahashi JC, Miyamoto S: Identification of the Bleeding Point in Hemorrhagic Moyamoya Disease Using Fusion Images of Susceptibility-Weighted Imaging and Time-of-Flight MRA. *AJNR Am J Neuroradiol.* 40:1674-1680, 2019
4. Sasagasako T, Funaki T, Tanji M, Arakawa Y, Suzuki H, Miyakoshi A, Miyamoto S: Intractable Medial Anastomotic Branches from the Lenticulostriate Artery Causing Recurrent Hemorrhages in Moyamoya Disease. *World Neurosurg.* 127: 279-283, 2019
5. Miyakoshi A, Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Kikuchi T, Yoshida K, Kataoka H, Mineharu Y, Okawa M, Yamao Y, Fushimi Y, Okada T, Togashi K, Miyamoto S: Restoration of periventricular vasculature after direct bypass for moyamoya disease: intra-individual comparison. *Acta Neurochir (Wien).* 161: 947-954, 2019
6. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S: Effect of choroidal collateral vessels on de novo hemorrhage in moyamoya disease: analysis of nonhemorrhagic hemispheres in the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg.* 132: 408-414, 2019

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし