

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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。本研究では、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、もやもや病診断基準・重症度基準・診療ガイドラインの適正化と関連学会における承認、疾患レジストリ構築、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、今後も本研究班を中心とし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
鈴木則宏 慶應義塾大学・医学部・教授
(2017.4.1～2018.3.31)
中原 仁 慶應義塾大学・医学部・教授
(2018.4.1～.4.1)
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
(2017.4.1～2019.3.31 主任研究者)
(2019.4.1～分担研究者)
佐藤典宏 北海道大学・北海道大学病院・教授
中山若樹 北海道大学・北海道大学病院・講師
(2017.4.1～2017.6.30)
数又 研 北海道大学・北海道大学病院・講師
(2017.7.1～)

A. 研究目的

もやもや病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稀少疾患である。本邦では脳神経外科医が主体となり診療を行っている。旧特定疾患ウイルス動脈輪閉塞症研究班の時代から、本研究班を基盤として、多数のもやもや病基礎、臨床研究が行われてきた。平成

28年度までの3年間では、臨床個人調査票の修正、疾患概要の修正等を行った。新診断基準の改定と、補助金制度の変更に伴い重症度基準の策定を行った。本研究では、(1)診断基準、重症度基準、ガイドラインの改訂と関連学会での承認、(2)疾患レジストリの構築、(3)無症候性もやもや病 (AMORE study)、高次脳機能研究 (COSMO japan study)、出血に関するバイパスの予防効果に関する研究 (JAM trial)、高齢者の自然歴に関する研究 (MODEST study)など、診療に関する科学的根拠の集積を目的とする多施設共同臨床研究、実用化研究との連携と支援を大きな三つの目的とした。

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年間で11度の班員全体会議を開催した。そのほかに、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

[テキストを入力]

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。

C. 結果

平成29年度からの3年間で取り組んだ上述の重点課題[1]診断基準、重症度基準、ガイドラインの改訂と関連学会での承認、[2]疾患レジストリの構築、[3]診療に関する科学的根拠の集積を目的とする多施設共同臨床研究、実用化研究との連携と支援、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、重症度基準、ガイドラインの改訂と関連学会での承認

もやもや病診療ガイドラインは平成29年度に改訂作業が完了し(参考資料1)、日本脳卒中学会及び日本脳卒中の外科学会理事会において承認されるとともに、日本脳卒中の外科学会誌に掲載された。平成30年度は、5th International Moyamoya Meeting(韓国)において、本研究班班員が成果発表を行い、本邦発のもやもや病診断基準を国際的なものとして認知させる学術広報活動に取り組んだ。令和元年度は、診断基準を改訂し(参考資料2)、各関連学会での承認を受けるために、学会に提出した。

[2] 疾患レジストリの構築

もやもや病々期の進行や、脳卒中をはじめとする臨床イベントの発生に関する前向き登録データを研究班で一次利用し、本研究班の研究

目的達成に資することを主たる目的として疾患レジストリの構築を推進した。平成29年度には、AMED・難治性疾患実用化研究事業の支援を受けて、臨床情報のweb登録システム(疾患レジストリ)が完成し(参考資料3)、各研究機関の生体試料バンキングと連携して登録事業を推進するための準備が行われた。平成30年度から令和元年度にかけて、127症例の登録を行った。

[3] 診療に関する科学的根拠の集積を目的とする多施設共同臨床研究、実用化研究との連携と支援

AMED「診療の質の向上に寄与する科学的根拠を構築する難治性疾患実用化研究事業」と連携して以下の多施設共同臨床研究の支援を行った。

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。そのデータ解析により、帯状回における著明なIMZの集積低下と前頭葉機能の相関が明らかになった。

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)

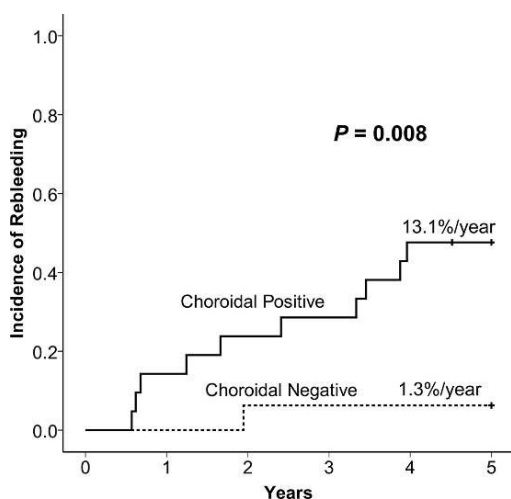
[テキストを入力]

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。その結果、choroidal anastomosis 陽性群で有意に再出血率が高い (13.1%/年 vs 1.3%/年、 $p=0.008$) ことが明らかとなった (図 1)。

図 1 choroidal anastomosis 陽性群の出血リスク (Kaplan-Meier 法)



また、非出血半球解析により、choroidal anastomosis 陽性半球でその後の出血率が有意に高い (5.8%/年 vs 0%/年、 $p=0.017$) こと

が明らかとなった。この結果は、虚血性もしくは無症候性のもやもや病の出血一次予防につながる知見である。また、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 ($p=0.056$) も報告した。さらに AMORE 研究との協力により、虚血型や無症候型と出血型との血管撮影所見の比較研究も行われた。

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 研究を行い、令和元年 8 月 31 日までに 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 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

平成 29 年度に、本邦におけるもやもや病での抗血小板薬の使用実態調査の結果を報告した。平成 30 年度および令和元年度は、現在までに報告されている、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 遺伝子の機能解析

RNF213 遺伝子のもやもや病感受性遺伝子として同定されたが、その機能は大部分未解明である。小泉らは、RNF213 遺伝子の機能解析を行い、1) RNF213 遺伝子ノックアウトマウス及び変異マウスで脳低灌流モデルにおける脳血流量が正常マウスより低下すること、2) RNF213 p.R4810K が肺高血圧症に重要な役割を果たすこと、3) RNF213 p.R4810K がアテローム性脳梗塞のリスクを高めること 4) もやもや病でみられる RNF213 変異でアポトーシス関連分子の機能低下がみられることを示した。

D. 考察

もやもや病は本邦で命名された疾患で、以前より我が国が研究・臨床において世界をリードしてきた。特に最近では、JAM trail の成功を皮切りに、本研究班の構成メンバーを核とする多施設共同研究が数多く推進されており、毎年もやもや病の病態解明・予後向上につながるエビデンスが本邦から発信されている。そのため、診断基準・重症度基準・診療ガイドラインも数年おきに改訂していく必要がある。平成 29 年度から始まった本研究では、診療ガイドラインの改訂と関連諸学会での承認をまず行い、現在は診断基準の改訂と学会での承認作業を進めている。このことにより、もやもや病診療の質向上と均てん化がなされ、同疾患のさらなる予後向上につながる事が期待される。またこのような診断基準や診療ガイドラインを国際標準化するための情報発信も国際学会や英文誌で積極的に行ってきた。本研究では、もやもや病の疾患レジストリの構築も行った。疾患レジストリは平成 30 年度に北海道大学で構築し、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、治療に関する平成 29 年度から 3 年間の研究班の研究成果について総括した。多施設共同研究との連携、各関連学会との連携、研究成果の誌政策医療への反映という点で、大きな成果をあげることができた。疾患レジストリについては、疾患横断的な難病プラットフォームとの連携協力や学会の登録事業との連携も模索しながら、登録症例を増やし悉皆性を高めていくことが必要である。また、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今後継続していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 富永悌二、鈴木則宏、宮本享、小泉昭夫、黒田敏、高橋淳、藤村幹、宝金清博. もやもや病診断治療ガイドライン. 脳卒中の外科 46:1-24, 2018
2. Tu XK, Fujimura M, Rashad S, Mugikura S, Sakata H, Niizuma K, Tominaga T. Uneven cerebral hemodynamic change as a cause of neurological deterioration in the acute stage after direct revascularization for moyamoya disease: Cerebral hyperperfusion and remote ischemia caused by the 'watershed shift'. Neurosurg. Rev. 40: 507-512, 2017
3. Aburakawa D, Fujimura M, Niizuma K, Sakata H, Endo H, Tominaga T. Navigation-guided clipping of a de novo aneurysm associated with superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass combined with indirect pial synangiosis in a patient with moyamoya disease. Neurosurg. Rev. 40: 517-521, 2017
4. Uchida H, Endo H, Fujimura M, Endo T, Niizuma K, Tominaga T. Intra-operative hemorrhage due to hyperperfusion during direct revascularization surgery in an adult patient with moyamoya disease: a case report. Neurosurg. Rev. 40: 679-684, 2017
5. Sato-Maeda M, Fujimura M, Rashad S, Morita-Fujimura Y, Niizuma K, Sakata H, Ikawa S, Tominaga T. Transient global cerebral ischemia induces RNF213, a moyamoya disease susceptibility gene, in vulnerable neurons of the rat hippocampus CA1 sub-region and ischemic cortex. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 26: 1904-1911, 2017

6. Fujimura M, Fujimura T, Kakizaki A, Sato-Maeda M, Niizuma K, Tomata Y, Aiba S, Tominaga T. Increased serum production of soluble CD163 and CXCL5 in patients with moyamoya disease: Involvement of intrinsic immune reaction in its pathogenesis. *Brain Res.* 1679: 39-44, 2018
7. Fujimura M, Funaki T, Houkin K, Takahashi JC, Kuroda S, Tomata Y, Tominaga T, Miyamoto S. Intrinsic development of choroidal and thalamic collaterals in hemorrhagic-onset moyamoya disease: Case control study of the Japan Adult Moyamoya trial. *J. Neurosurg.* 2018 May 4:1-7. [Epub ahead of print]
8. 藤村幹、遠藤英徳、新妻邦泰、富永悌二. 出血発症もやもや病の治療戦略. *脳神経外科ジャーナル* 26: 112-116, 2017
9. 藤村幹、富永悌二. 脳血管疾患 もやもや病治療 *日本臨床* 75: 699-701, 2017
10. 藤村幹、富永悌二. もやもや病に対する血行再建術: 術式選択と周術期管理の現状と課題. *脳卒中の外科* 46: 249-253, 2018
11. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S: Angiographic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk: a supplementary analysis of Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* 128:777-784, 2017
12. Kuroda S: Strategy and tactics of bypass surgery for moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 159:1495-1496, 2017
13. Yamamoto S, Kuroda S: Long-term effects of surgical revascularization on silent microbleeds in adult moyamoya disease. *Surg Neurol Int* 8:99. eCollection 2017
14. Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Houkin K, Czabanka M, Vajkoczy P, Kuroda S; Validity of Berlin grading system to stratify for onset and perioperative complications in adult moyamoya disease. *Neurosurgery* 81:986-991, 2017
15. Kashiwazaki D, Uchino H, Kuroda S: Downregulation of apolipoprotein-E (ApoE) and ApoJ in moyamoya disease - A proteome analysis of cerebrospinal fluid. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 26:2981-2987, 2017
16. Kazumata K, Kamiyama H, Saito H, Maruichi K, Ito M, Uchino H, Nakayama N, Kuroda S, Houkin K: Direct anastomosis using occipital artery for additional revascularization in moyamoya disease after combined superficial temporal artery-middle cerebral artery and indirect bypass. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 13:213-223, 2017
17. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S on behalf of the JAM Trial Investigators: High rebleeding risk associated with choroidal collaterals – Analysis of nonsurgical cohort in Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* 2018 Mar 2:1-8 [Epub ahead of print]
18. Tatlisumak T, Cucchiara B, Kuroda S, Kasner SE, Putaala J: Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults. *Nat Rev Neurol* 14:237-250, 2018
19. Yamamoto S, Hori S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S: Longitudinal anterior to posterior shift of collateral channels in moyamoya disease – An implication for its hemorrhagic onset. *J Neurosurg* 130(3):884-890, 2018
20. Shinya Y, Miyawaki S, Imai H, Hongo H, Ono H, Takenobu A, Nakatomi H, Teraoka A and Saito N. Genetic Analysis of RNF213 c.14576G>A in Intracranial Atherosclerosis of the Anterior and Posterior Circulation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 26:2638-2644, 2017
21. Hongo H, Miyawaki S, Imai H, Shinya Y, Hideaki O, Mori H, Nakatomi H, Kunimatsu A, Saito N. Smaller Outer Diameter of Atherosclerotic Middle Cerebral Artery Associated with RNF213 c.14576G>A Variant (rs112735431). *Surg Neurol Int.* 8:104, 2017
22. Miyawaki S, Imai H, Saito N. Vascular Diseases Attributable to RNF213 Other Than Moyamoya Disease. (ed. Koizumi A, Nagata K, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Kure S, Tournier-Lasserre E.) *Moyamoya Disease Explored Through RNF213, Japan*; Springer, pp169-176, 2017
23. 宮脇哲、今井英明、斉藤延人. 頭蓋内主幹動脈狭窄の遺伝子解析研究 もやもや病関連遺伝子 RNF213 の解析. *脳循環代謝* 28: 341-345, 2017
24. Kazumata K, Uchino H, Tokairin K, Ito M, Shiga T, Osanai T, Kawabori M. Cerebral Hyperperfusion Syndrome After Revascularization Surgery in Moyamoya Disease: Region-Symptom Mapping and Estimating a Critical Threshold. *World Neurosurg.* 114:e388-e395, 2018
25. Uchino H, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Houkin K. Novel insights into symptomatology of moyamoya disease in pediatric patients: survey of symptoms suggestive of orthostatic intolerance. *J Neurosurg Pediatr.* 20:485-488, 2017
26. Kazumata K, Tha KK, Uchino H, Ito M, Nakayama N, Abumiya T. Mapping altered brain connectivity and its clinical associations in adult moyamoya disease: A resting-state functional MRI study. *PLoS One.* 12: e0182759, 2017
27. Uchino H, Kim JH, Fujima N, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Kuroda S, Houkin K. Synergistic Interactions Between Direct and Indirect Bypasses in Combined Procedures: The Significance of Indirect Bypasses in Moyamoya Disease. *Neurosurgery.* 80:201-209, 2017

28. Kazumata K, Ito M, Uchino H, Nishihara H, Houkin K. Proposal for a Prospective Registry for Moyamoya Disease in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 57: 66-72, 2017.
29. 数又 研、寶金清博 脳神経外科診療と難病行政 *脳神経外科* 45: 443-449, 2017
30. Mansour A, Niizuma K, Rashad S, Sumiyoshi A, Ryoike R, Endo H, Endo T, Sato K, Kawashima R, Tominaga T. A refined model of chronic cerebral hypoperfusion resulting in cognitive impairment and a low mortality rate in rats. *J Neurosurg* 131:892-902, 2018
31. Kimiwada T, Hayashi T, Shirane R, Tominaga T. Posterior cerebral artery stenosis and posterior circulation revascularization surgery in pediatric patients with moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatr* 21:632-638, 2018
32. Tashiro R, Fujimura M, Mugikura S, Niizuma K, Endo H, Endo T, Tominaga T. Paradoxical association of symptomatic local vasogenic edema with global cerebral hypoperfusion after direct revascularization surgery for adult moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27:e172-176, 2018
33. Tashiro R, Fujimura M, Endo H, Endo T, Niizuma K, Tominaga T. Biphasic development of focal cerebral hyperperfusion after revascularization surgery for adult moyamoya disease associated with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27:3256-3260, 2018
34. Kato Y, Fujimura M, Sato K, Endo H, Tominaga T. Efficacy of Direct Revascularization Surgery for Hemorrhagic Moyamoya Syndrome As a Late Complication of Cranial Irradiation for Childhood Craniopharyngioma. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28:e46-e50, 2019
35. Oki K, Katsumata M, Izawa Y, Takahashi S, Suzuki N, Houkin K. Research Committee on Spontaneous Occlusion of Circle of Willis (Moyamoya disease). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 27: 3605-3612, 2018
36. Mineharu Y, Takagi Y and Miyamoto S. Significance of RNF213 in Clinical Management in Japan: Koizumi A, Nagata K, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Kure S, Tournier-Lasserre E. *Moyamoya Disease Explored Through RNF213 : Genetics, Molecular Pathology, and Clinical Sciences*. Springer, 137-150, 2017
37. Morimoto T, Enmi JI, Hattori Y, Iguchi S, Saito S, Harada KH, Okuda H, Mineharu Y, Takagi Y, Youssefian S, Iida H, Miyamoto S, Ihara M, Kobayashi H, Koizumi A. Dysregulation of RNF213 promotes cerebral hypoperfusion. *Sci.Rep*8:3607, 2018
38. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. 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
39. Okazaki S, Morimoto T, Kamatani Y, Kamimura T, Kobayashi H, Harada K, Tomita T, Higashiyama A, Takahashi JC, Nakagawara J, Koga M, Toyoda K, Washida K, Saito S, Takahashi A, Hirata M, Matsuda K, Mochizuki H, Chong M, Paré G, O'Donnell M, Ago T, Hata J, Ninomiya T, Dichgans M, DeBette S, Kubo M, Koizumi A, Ihara M. Moyamoya Disease Susceptibility Variant RNF213 p.R4810K Increases the Risk of Ischemic Stroke Attributable to Large-Artery Atherosclerosis. *Circulation*.139:295-298, 2019
40. Kobayashi H, Kabata R, Kinoshita H, Morimoto T, Ono K, Takeda M, Choi J, Okuda H, Liu W, Harada KH, Kimura T, Youssefian S, Koizumi A. Rare variants in RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease, are found in patients with pulmonary hypertension and aggravate hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Pulm Circ* 8: 2045894018778155, 2018
41. Hori S, Kashiwazaki D, Yamamoto S, Acker G, Czabanka M, Akioka N, Kuwayama N, Vajkoczy P, Kuroda S. Impact of interethnic difference of collateral angioarchitectures on prevalence of hemorrhagic stroke in moyamoya disease. *Neurosurgery* 85:134-146, 2019
42. Kamo T, Uchino H, Saito H, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S. Persistent primitive olfactory artery as novel collateral channel to anterior cerebral artery in moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.28:392-398, 2019
43. Russin JJ, Dehdashti AR, Vajkoczy P, Kuroda S, Mao Y. Introduction. The unrealized gain of cerebral revascularization. *Neurosurg Focus*.46:E1, 2019
44. Yamamoto S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S. Progressive shrinkage of involved arteries in parallel to disease progression in moyamoya disease. *World Neurosurg*.122: e253-e261, 2019
45. Yamamoto S, Kashiwazaki D, Uchino H, Saito H, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S. Stenosis severity-dependent shrinkage of posterior cerebral artery in moyamoya disease. *World Neurosurg*. 126:e661-e670,2019
46. Uchino H, Kashiwazaki D, Akioka N, Koh M, Kuwayama N, Houkin K, Kuroda S. Strategy and effect of repeat bypass surgery for anterior/posterior circulation in refractory moyamoya disease. *J Neurosurg*. 2019 May 31:1-11. [Epub ahead of print]
47. Uchino H, Ito M, Kazumata K, Hama Y, Hamauchi S, Terasaka S, Sasaki H, Houkin K.

- Circulating miRNome profiling in Moyamoya disease-discordant monozygotic twins and endothelial microRNA expression analysis using iPS cell line. *BMC medical genomics* 11: 72, 2018
48. Tokairin K, Kazumata K, Uchino H, Ito M, Ono K, Tatezawa R, Shindo T, Kawabori M, Nakayama N, Houkin K: Postoperative Intracerebral Hemorrhage After Combined Revascularization Surgery in Moyamoya Disease: Profiles and Clinical Associations. *World neurosurg.* 120:e593-e600, 2018
49. Yamamoto S, Fukaki K, Fujimura M, Takahashi JC, Uchino H, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Kuroda S: Development of hemorrhagic-prone anastomoses in asymptomatic moyamoya disease – A comparative study with Japan Adult Moyamoya Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28:104328, 2019
50. Uchino H, Yamamoto S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S: Using postoperative remodeling of donor arteries on MR angiography to predict development of surgical collaterals in moyamoya disease. *J Neurosurg* 2019 Nov 8: 1-9 [Epub ahead of print]
51. Kuroda S: General principles of indirect bypass surgery. Vajkoczy P (ed) *Surgical Techniques in Moyamoya Vasculopathy – Tricks of the Trade.* Thieme, Stuttgart, Germany, pp14-19, 2019
52. Kuroda S: STA-MCA Bypass and EDMAPS. Vajkoczy P (ed) *Surgical Techniques in Moyamoya Vasculopathy – Tricks of the Trade.* Thieme, Stuttgart, Germany, pp116-125, 2019
53. Uchino H, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Kuroda S, Houkin K: Crossed cerebellar diaschisis as an indicator of severe cerebral hyperperfusion after direct bypass for moyamoya disease. *Neurosurg Rev* 2020 Feb 9 [Epub ahead of print]
54. Kuroda S, Nalayama N, Yamamoto S, Kashiwazaki D, Uchino H, Saito H, Hori E, Akioka N, Houkin K, Kuwayama N: Late (5-20 years) Outcome after STA-MCA anastomosis and encephalo-duro-myo-arterio-pericranial synangiosis (EDMAPS) in patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* 2020 March 13 [Epub ahead of print]
55. Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S, on behalf of the JAM Trial Investigators: Impact of cortical hemodynamic failure on subsequent bleeding attacks and preventive effect of bypass surgery in hemorrhagic moyamoya disease: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* 2020 March 13 [Epub ahead of print]
56. Hayashi T, Yamamoto S, Hamashima T, Mori H, Sasahara M, Kuroda S: Critical role of platelet-derived factor- α in angiogenesis after indirect bypass in murine moyamoya disease model. *J Neurosurg* (in press)
57. Kameyama M, Fujimura M, Tashiro R, Sato K, Endo H, Niizuma K, Mugikura S, Tominaga T: Significance of quantitative cerebral blood flow measurement in the acute stage after revascularization surgery for adult moyamoya disease: Implication for the pathological threshold of local cerebral hyperperfusion. *Cerebrovasc Dis* 48: 217-225, 2019
58. Tashiro R, Fujimura M, Kameyama M, Mugikura S, Endo H, Takeuchi Y, Tomata Y, Niizuma K, Tominaga T: Incidence and risk factors of the watershed shift phenomenon after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis for adult moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis* 47: 178-187, 2019
59. Tashiro R, Fujimura M, Sakata H, Endo H, Tomata Y, Sato-Maeda M, Niizuma K, Tominaga T: Genetic analysis of Ring Finger Protein 213 (RNF213) c.14576G>A polymorphism in patients with vertebral artery dissection: a comparative study with moyamoya disease. *Neurol Res* 41: 811-816, 2019
60. Tashiro R, Niizuma K, Khor SS, Tokunaga K, Fujimura M, Sakata H, Endo H, Inoko H, Ogasawara K, Tominaga T: Identification of HLA-DRB1*04:10 allele as risk allele for Japanese moyamoya disease and its association with autoimmune thyroid disease: A case-control study. *PLoS One* 14: e0220858, 2019
61. Kawamura K, Fujimura M, Tashiro R, Kanoke A, Saito A, and Tominaga T: Persistent local vasogenic edema with dynamic change in the regional cerebral blood flow after STA-MCA bypass for adult moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 29: 104625, 2020
62. Rashad S, Saqr KM, Fujimura M, Niizuma K, Tominaga T: The hemodynamic complexities underlying transient ischemic attacks in early-stage Moyamoya disease: an exploratory CFD study. *Sci Rep* 28: 10, 2020
63. Zhang JJ, Li S, Fujimura M, Lau TY, Wu X, Hu M, Zheng H, Xu H, Zhao W, Li X, Chen JC: Hemodynamic analysis of the recipient parasylvian cortical arteries for predicting postoperative hyperperfusion during STA-MCA bypass in adult patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* Dec27 [Epub ahead of print]1-7, 2019
64. 藤村 幹、富永悌二: もやもや病: 診断基準改定と外科治療に関する最新知見. *脳神経外科ジャーナル* 28: 789-795, 2019
65. Echizenya I, Tokairin K, Kawabori M, Kazumata K, Houkin K: Reversible Cerebral Angiopathy after Viral Infection in a Pediatric Patient with Genetic Variant of RNF213. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 29: 104549, 2019
66. Kazumata K, Tokairin K, Sugiyama T, Ito M, Uchino H, Osanai T, Kawabori M, Nakayama N, Houkin K: Association of cognitive function with

[テキストを入力]

- cerebral blood flow in children with moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatr.* 11: 1-7, 2019
67. Sato Y, Kazumata K, Nakatani E, Houkin K, Kanatani Y: Characteristics of Moyamoya Disease Based on National Registry Data in Japan. *Stroke* 50: 1973-1980, 2019
68. Kazumata K, Tha KK, Tokairin K, Ito M, Uchino H, Kawabori M, Sugiyama T: Brain Structure, Connectivity, and Cognitive Changes Following Revascularization Surgery in Adult Moyamoya Disease. *Neurosurgery* 85: E943-E952, 2019
69. Takeda M, Tezuka T, Kim M, Choi J, Oichi Y, Kobayashi H, Harada KH, Mizushima T, Taketani S, Koizumi A, Youssefian S. Moyamoya disease patient mutations in the RING domain of RNF213 reduce its ubiquitin ligase activity and enhance NF- κ B activation and apoptosis in an AAA+ domain-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 in press
70. Bang OY, Chung JW, Kim DH, Won HH, Yeon JY, Ki CS, Shin HJ, Kim JS, Hong SC, Kim DK, Koizumi A. Moyamoya Disease and Spectrums of RNF213 Vasculopathy. *Transl Stroke Res.* 2019 in press
71. Kamimura T, Okazaki S, Morimoto T, Kobayashi H, Harada K, Tomita T, Higashiyama A, Yoshimoto T, Takahashi JC, Nakagawara J, Koga M, Toyoda K, Maruyama H, Koizumi A, Ihara M. Prevalence of RNF213 p.R4810K Variant in Early-Onset Stroke With Intracranial Arterial Stenosis. *Stroke.* 50:1561-1563, 2019

2. 学会発表

1. Miyamoto S. Angiographic features of high risk of bleeding and surgical role in hemorrhagic MMD. International Moyamoya Meeting 2018. Seoul, 2018.July 14, Seoul
2. 宮本享. Recent advances in the research of Moyamoya disease in Japan. 第8回韓日合同ストロークカンファレンス. 2017.10.20, 新潟
3. 高橋淳. もやもや病における頭蓋内出血の原因解明と出血防止のための戦略. 第47回日本脳卒中の外科学会学術集会. 2018.3.15-18, 福岡
4. Houkin K. Risk and incidence of post-operative complication in MMD. 5th International Moyamoya meeting, 2018.July 14, Seoul
5. Kuroda S. History and perspective of bypass surgery for Moyamoya disease. World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) Educational Course. 2018 Apr 19-21, Moscow.
6. Kuroda S. Long-term (5-20 years) outcome after STA-MCA anastomosis and ultimate indirect bypass for moyamoya disease. 4th European

- Stroke Organisation Conference (ESOC 2018). 2018 May 16-18, Sweden.
7. Kuroda S. Long-term outcome up to 20 years after STA-MCA anastomosis and ultimate indirect bypass for moyamoya disease. 5th International Moyamoya Meeting. 2018 Jul 13-14, Seoul
 8. 黒田敏. もやもや病の病態・診断・治療の現状と展望, 第21回日本臨床脳神経外科学会. 2018 7.14-15, 金沢
 9. 黒田敏. 無症候性もやもや病の自然暦—AMORE 研究の中間解析. 第44回日本脳卒中学会学術集会. 2019 3.21-23, 横浜
 10. Kuroda S. Bypass surgery for moyamoya disease. World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) Educational Course in conjunction with INCONESON. 2019 Apr 4, Kathmandu
 11. 黒田敏. AMORE Investigators. 無症候性もやもや病—AMORE 研究. 第28回日本脳ドック学会総会. 2019 6.21-22, 松江
 12. Kuroda S. Long-term (5-20 years) outcome after bypass for moyamoya disease. Bypass 2020 - Anniversary Symposium. 2020 Jan 8-10, Zurich
 13. Kuroda S. Repeat bypass surgery for contralateral ACA territory after combined bypass surgery in unilateral moyamoya disease - report of two cases. Bypass 2020 - Anniversary Symposium. 2020 Jan 8-10, Zurich
 14. Takahashi JC. Prevention of rebleeding in Adult Hemorrhagic Moyamoya Disease. The 14th Korea-Japan Joint Conference on Surgery for Cerebral Stroke. 2019 Apr 26-28, Sapporo

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
小泉昭夫、永田和宏、森戸大介、橋本信夫、高島成二、山崎悟、松浦範夫、人見敏明「モヤモヤ病関連遺伝子及びその利用」特許第5854423号 出願：平成22年10月22日、登録：平成27年12月18日