

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

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

平成30年度 総括研究報告書

研究代表者 寶金 清博

令和元（2019）年 5月

目 次

I. 総括研究報告		
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	-----	1
寶金 清博		
II. 分担研究報告		
1. 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 (multicenter survey of moyamoya disease over the age of sixty)	-----	6
富永 悌二		
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 (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya) 進捗状況と新規研究 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 Study of unilater al moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry)	-----	9
宮本 享		
3. もやもや病における抗血小板療法	-----	17
中原 仁 (資料) もやもや病における抗血小板療法について症例データを用いて検討し		
た研究		
4. 無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究(AMORE)について	-----	24
黒田 敏		
5. 家族性モヤモヤ病の遺伝解析	-----	28
小泉 昭夫		
6. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究	-----	31
高橋 淳		
7. 新規患者レジストリーの構築	-----	36
佐藤 典宏		
8. 日本もやもやレジストリ構築の進捗状況	-----	37
数又 研		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	41

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総括）研究報告書

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

研究代表者 寶金 清博

A 研究の目的：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、難病法が改正された平成 26 年度からの当初 3 年間に、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改訂を達成するとともに、行政機関、関連学会、患者会（もやの会）の組織間コミュニケーションを図れる国内で唯一の組織としての活動を継続してきた。平成 30 年度は、こうした研究成果をもとに昨年度より開始された 3 年計画の 2 年目に当たる。2 点の重点課題 [1] 診断基準・重症度基準・診療ガイドラインの国際標準化、[2] 疾患レジストリ構築のほか、未だ十分とはいえないもやもや病の発症機序、発症リスク評価等、診療に関する科学的根拠を明らかにするため、[3] 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」と連携して複数の多施設共同臨床研究を支援に取り組むことを目的とした。

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、4 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。

C 研究結果の概要：本年度取り組んだ上述の重点課題 [1] 診断基準・重症度基準・

診療ガイドラインの国際標準化、[2] 疾患レジストリ構築、[3] 複数の多施設共同臨床研究支援、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・診療ガイドラインの国際標準化

平成 29 年度に国内関連学会で承認を受けた改訂もやもや病診療ガイドラインの出版（日本脳卒中の外科学会誌）を経て、本邦発のもやもや病診断基準を国際的に認知させる学術広報活動に取り組んだ。研究代表者である寶金（北海道大学脳神経外科）は、本邦および米国・欧州・韓国・中国の代表的もやもや病研究者を招集するもやもや病国際会議の代表世話人として、第 5 回国際もやもや病会議（韓国、2018 年 7 月 13, 14 日）の主管国支援を行った。また、我々研究班班員が、我が国のもやもや病研究に関して、成果発表を行った。

[2] 疾患レジストリ構築と登録事業の推進

寶金、数又（北海道大学脳神経外科）らは、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、本レジストリを計画・推進し、主導してきた。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

り)が完成し、広く脳神経外科学会研修認定施設を参加施設とし、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完了した。もやもや病に限らない、他の難治性・希少性疾患との横断的疾患レジストリ・解析基盤である、難病プラットフォーム (RADDER-J) との連携を検討した。情報共有には、まだ班員全体の共通理解・コンセンサス形成と実務的準備に時間を要することも確認した。本年度は、完成した web 登録システムへの症例登録を、パイロット的に北海道大学病院脳神経外科で開始し、100 症例の登録を行った。難病プラットフォーム (RADDER-J) の担当者に、本疾患班会議での講演を依頼し、疾患横断的なデータシェアの意義や、レジストリ支援に関する説明が行われた。

[3] 「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」と連携した多施設共同臨床研究の支援

1. 無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究 (AMORE)

黒田 (富山大学脳神経外科) らは、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) を計画推進し、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。平成 30 年度は、本研究の 7 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

高木 (徳島大学脳神経外科)、菊池、宮本ら (京都大学脳神経外科) は、COSMO-JAPAN study に 36 症例の登録を行い、平成 28 年 12 月 31 日で登録を終了した。登録された高次脳機能検査データ、脳 MRI 画像および SPECT 画像データを元に解析作業が現在進行中である。

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。菊池、峰晴、宮本 (京都大学脳神経外科) らは、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遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry) を計画した。現在までに 133 例が登録され、詳細な解析を進めている。

4. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

高橋 (国立循環器病センター脳神経外科)、

舟木、宮本（京都大学脳神経外科）らは、出血発症成人もやもや病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研究 **Randomized control study (Japan Adult Moyamoya Trial ; JAM tria)**の層別解析を実施した。すなわち、出血に関与する画像診断マーカーが明らかにし、リスク層別化解析を行った。その結果、脈絡叢型側副路が出血ハイリスク血管である可能性が示され、今までに出血したことのない非出血半球でも、自然歴で年間 **2.0%**の新規出血率があり、脈絡叢型側副路が存在する場合には有意に出血率が高い (**5.8%/年 vs 0%/年、 $p=0.017$**) ことが明らかにされた。さらに、脳血流 **SPECT** で測定される血行力学的重症度別のサブ解析を実施し、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傾向 (**$p=0.056$**) を示し、血行力学的重症度が再出血の独立危険因子であることが明らかになった。

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)

富永、藤村（東北大学脳神経外科）らは、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** 研究の患者登録を継続している。現在までに、**45例**の登録があり、観察期間中に**1例**で出血転化を認めた。今後、本研究により高齢もやもや病患者の疫学・病態・予後が明らかとなるものと考えられる。

6. もやもや病における抗血小板療法

大木（慶應義塾大学神経内科）らは、昨年度までに、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。本年度は、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。現時点において、抗血小板薬に関する無作為化試験は行われておらず、多くが非介入の後ろ向き研究であるため、その有効性・安全性に関するエビデンスは明らかではない。その為医師の治療方針を問う質問票調査も複数行われているが、その中では虚血型もやもや病の治療として抗血小板療法も半数以上の施設・医師によって支持されている。一方でその使用は永続的ではなく、一定期間のみに限定するという意見が多い。希少疾患であるもやもや病での抗血小板療法に関する無作為化試験は今後も困難である可能性が高いが、各症例の経過を詳細に観察できるレジストリー試験を構築し検討を行うことが、今後の課題と考えられる。

7. 家族性モヤモヤ病の遺伝解析

RNF213 遺伝子 p.R4810K 多型は東アジアにおいてもやもや病と非常に強い相関を示し、また近年は他の血管狭窄性疾患のリスクを上昇させることも報告されている。小泉（京都大学環境衛生学分野）ら

は本年度、1) 患者遺伝子スクリーニングおよび RNF213 遺伝子改変マウスを用いた肺高血圧症モデル実験により、RNF213 p.R4810K が肺高血圧症に重要な役割を果たすこと、2) 日本人 46,958 名 (脳梗塞 17752 名、対照 29206 名) を対象とした患者対照研究により、RNF213 p.R4810K がアテローム性脳梗塞のリスクを高めること (オッズ比=3.58) を示した。

C. 考察

本邦で関連学会承認のもと改訂した診断基準、重症度基準、診療ガイドラインと、本邦発のクリニカルエビデンスを国際もやもや病会議で発表することで、診断基準の国際標準化のための情報発信を行った。疾患レジストリの構築をへて、順調に登録作業が進行している。まずはパイロット的に北海道大学で実施しているので、問題点を洗い出し、オールジャパンでもやもや病レジストリ・バイオバンク構築を進め、疾患の病態メカニズムと根本的治療法が開発されることが期待される。本邦の新たな難病医療体制の方向性を踏まえた上で、難病プラットフォーム (RADDER—J) と疾患横断的な希少性難治性疾患のデータシェアリングや、レジストリ構築支援に関しての討議・情報共有は重要である。日本が世界をリードする、診断基準と治療指針の国際標準化の達成が、引き続き来年度の本研究班の重

要な課題の一つとなる見込みである。

D. 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との連携協力も模索しながら、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る。

E. 研究発表

1. 論文発表：分担研究報告に各論として記載
2. 学会発表：Houkin K. Risk and incidence of post-operative complication in MMD. 5th International Moyamoya meeting, Seoul, Korea. 2018.July 14th.

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

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 (multicenter survey of moyamoya disease over the age of sixty)

東北大学 大学院 神経外科学分野
富永悌二 藤村幹 遠藤英徳 新妻邦泰

研究要旨

もやもや病患者に対する血行再建術は有効であり、特に虚血発症例に対しては年齢を問わず本患者群への血行再建は推奨されている。一方、高齢者に対しても若年者と同等に血行再建術が有効であるかは不明な点が多く、自然歴も明らかでない。60 歳以上もやもや病患者の病態を検証する目的で多施設共同前向き観察研究（Multi-center survey of Moyamoya disease over the age of 60: MODEST）を施行している。今回はその登録状況と中間結果について報告する。

A. 研究目的

もやもや病は内頸動脈終末部とその周囲の血管が進行性に狭窄し、周囲に異常血管網を認める原因不明の疾患である[1,2]。発症年齢は小児と若年成人の二峰性を呈することがわが国における最近の疫学調査でも再確認されているが[3]、近年における画像診断の進歩により 60 歳以上で初めてもやもや病と診断される患者も増加傾向にある。さらに 2015 年の厚生労働省診断基準改訂により、従来は類もやもや病に分類されていた動脈硬化を伴う症例も、脳血管撮影を施行した上で、もやもや病と確定診断可能となった[2]。以上より、今後さらに高齢もやもや病患者は増加をたどることが推測される。治療に関しては、虚血発症もやもや病患者に対する血行再建術の有効性は確立しており、患者年齢に関係なく本患者群への血行再建はガイドラインにおいて推奨されている[2]。また出血例に関しても Japan Adult Moyamoya trial の結果を受けて 65 歳以下の後方出血例に対する直接バイパス術の有効性

が確立されており[4,5]、最新のガイドラインでも直接バイパス術が推奨されているが[2]、高齢もやもや病患者に対しても若年成人同様にバイパス手術が有効な否かは未だ不明である。また、高齢もやもや病患者の自然歴、予後が不明な点も手術適応決定を困難にしているのが現状である。以上を明らかにする目的で、多施設における 60 歳以上もやもや病患者の病態を検証する目的で多施設共同前向き観察研究（Multi-center survey of Moyamoya disease over the age of 60: MODEST）を施行しており、その中間結果について報告する。

B. 研究方法

60 歳以上の高齢もやもや病の疫学・病態・予後を明らかとすることを目的に多施設共同前向き観察研究（multi-center prospective observation study）を目標登録症例数 50 症例で施行している。平成 27 年 9 月 1 日より登録期間 3 年、観察期間 5 年の予定で開始した。本研究の対象は、60 歳以上で新たに神経放射線学

的に両側あるいは片側ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）と確定診断された患者である。類もやもや病である患者、体内の金属などにより MRI の実施が困難である患者は除外した。観察期間中は年一度の MRI/MRA による十分な注意深い観察を行なうが、観察期間中の頭蓋外内バイパス術の施行ならびに抗血小板剤の使用は研究責任医師あるいは研究分担医師の方針に委ねた。

診断は MRI/MRA または脳血管撮影にて行い、発症形式、既往症、もやもや病の家族歴、日常生活自立度（modified Rankin scale）、登録時内服薬、頭痛の有無ならびに採血データについて登録した。1年毎に MRI/MRA を施行し、患者転帰について追跡した。

主要評価項目は、全ての脳梗塞および頭蓋内出血の5年間の発生割合とした。尚、24時間以内に神経症状が消失して症候学的に TIA と考えられても、MRI (DWI)にて脳梗塞が認められれば「脳梗塞」と診断した。副次的評価項目は次のとおりである。(1) 以下の項目の5年間の発生割合；①TIA、②無症候性脳梗塞の出現、③病期の進行(MRA で不確かな場合は DSA を実施して確認する)、④無症候性出血病変の出現、⑤全死亡。(2) 以下の周術期合併症の発生割合；①手術側の新規脳梗塞、②過灌流症候群（過灌流による局所神経症状、症候性頭蓋内出血）、③周術期合併症による ADL 低下。(3) 追跡期間中の、全ての脳梗塞および頭蓋内出血および上記 1) ①～④の更なる発生割合。

（倫理面への配慮）

インフォームド・コンセントについては、同意文書を用いて患者と家族に十分説明した上で、同意文書に患者と研究責任医師が自筆による署名し、原本を医療機関が保管するとともにコピーを患者に渡している。

プライバシーの保護と症例識別について

は、患者の個人情報の保護に最大限の努力を払っている。具体的には症例登録票や放射線学的データを研究事務局に送付する場合、各医療機関における識別番号を新たに付し、患者を特定できる情報を記載しないこととしている。研究事務局が医療機関へ照会する場合には研究責任医師が管理する患者識別番号を用いて行なう。

C. 結果

平成31年3月までで45例の患者が登録された。年齢は61~83歳（平均67.3歳）で男女比は6:38であった。発症形式は脳梗塞4例、TIA 13例、頭蓋内出血10例、その他が18例であった。無症候（頭重感のみ）にて診断された68歳女性の1例において、登録1年後に脳出血を認めた。その他エンドポイントに至った症例は認めなかった。

D. 考察

もやもや病は小児や若年成人に多い原因不明の脳血管障害である[3]。2015年の厚生労働省診断基準改訂により、従来は疑診例または類もやもや病と診断された片側症例や動脈硬化合併症例も、脳血管撮影を行った上でもやもや病と確定診断可能となったことにより[2]、高齢もやもや病患者は今後も増加することが予想される。しかしながら高齢もやもや病患者の自然歴については不明な点が多い。もやもや病に対する頭蓋外内バイパス術の有効性は確立されているが、高齢もやもや病患者に対しても若年成人例と同等に血行再建術が有効であるかについても詳細は不明な点も多い。これまでの45例の登録症例中では登録時無症候であった1例において、観察期間中に出血転化を認めた。また当該施設から登録しバイパス術を施行した10症例については周術期合併症も見られず術後の脳血管イベントも認めていない。最近

の米国ならびに中国における単一施設からの後方視的検討でも若年成人同様にバイパス術は有効と報告されており[6-8]、若年成人同様の効果が期待できるかもしれない。今後、本研究により60歳以上のもやもや病患者の疫学・病態・予後が明らかとなるものと考えられる。

E. 結論

多施設における60歳以上もやもや病患者の病態を検証する目的で多施設共同前向き観察研究(Multi-center survey of Moyamoya disease over the age of 60: MODEST)の中間結果を報告した。45例の登録があり、観察期間中に1例で出血転化を認めた。今後、本研究により高齢もやもや病患者の疫学・病態・予後が明らかとなるものと考えられる。

F. 文献

- (1) Suzuki J and Takaku A. Cerebrovascular 'moyamoya' disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Arch Neurol 20: 288-299, 1969
- (2) 富永悌二、鈴木則宏、宮本享、他. 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
- (3) Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M et al. Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. Stroke 39, 42-7, 2008
- (4) Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N et al. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya trial. Stroke 45:1415-1421, 2014
- (5) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, et al. JAM Trial Investigators. Significance of the hemorrhagic site for recurrent bleeding:

Prespecified analysis in the Japan Adult Moyamoya trial. Stroke 47:37-43, 2016

- (6) Gupta R, M Moore J, Adeeb N et al. Clinical presentation, progression, and treatment outcomes of moyamoya disease in the elderly. Acta Neurochir (Wien). 158:2409-2414, 2016.
- (7) Williamson RW, Abla AA, Zabramski JM et al. Revascularization of moyamoya angiopathy in older adults. World Neurosurg 99:37-40, 2017.
- (8) Ge P, Zhang Q, Ye X et al. Clinical Features, Surgical Treatment, and Long-Term Outcome in Elderly Patients with Moyamoya Disease. World Neurosurg 100:459-466, 2017.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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 (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya) 進捗状況と新規研究 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 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry)

京都大学 脳神経外科
菊池隆幸、峰晴陽平、舟木健史、片岡大治、高木康志、宮本 享

研究要旨

もやもや病において高次脳機能障害は社会活動を行う上で重要な問題となっている。そこで日本全国で、これまでの conventional な画像診断による器質障害の軽度な症例において、前頭葉機能に focus した神経心理学的検査を行うとともに、Iomazenil SPECT と MRI による新たな診断法の確立を目指した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 (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya) が計画された。登録証例数は参加施設に対する症例予備調査に基づき 60 症例 (小児発症 30 例、成人発症 30 例) とした。

RNF213 遺伝子か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遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry) が計画された。これまでに 133 例が登録され、詳細な解析を進めている。

A. 研究目的

もやもや病において高次脳機能障害の原因となるような器質的病変が明らかでないかあっても軽微な症例における画像診断法と神経心理学的検査を確立することが本研究の目的である。また、新規研究の目的は片側もやもや病における血管狭窄進行の頻度と、遺伝因子を含めたリスク要因を特定することである。

B. 研究方法

COSMO-JAPAN study (Cognitive

dysfunction Survey of Moyamoya)

以下の全てを満たす患者を本研究の対象とする

- (1) 本研究への参加に同意した日に年齢が 18 歳以上 60 歳未満である患者
- (2) 神経放射線学的に両側または片側ウィリス動脈輪閉塞症(もやもや病)と確定診断された患者
- (3) 確定診断までに頭蓋内出血(脳出血、脳室内出血あるいはクモ膜下出血)のエピソードを有していない患者(ただし微少出血および脳実質に影響のない脳室内出

血は除く)

- (4) 画像診断にて大きな器質的病変(1 cortical arteryの支配領域以上の病変)を指摘できない患者
- (5) 神経心理学的検査に大きな影響を与える神経所見(失語症、半盲、失認等)を有していない患者
- (6) 日常生活がほぼ自立している(modified Rankin scale 0~3)患者
- (7) 自覚あるいは他覚症状、日常生活状況から高度な高次脳機能障害の存在が疑われる患者(片麻痺等の神経学的脱落症状が原因の場合は除く)
- (8) 十分なインフォームド・コンセントによる研究参加への同意が得られている患者(未成年の場合は親権者)

* 確定診断までに脳虚血症状のエピソードを有しているかどうかは問わない。

* 血行再建術の既往の有無は問わない。

除外基準

以下の基準のいずれかを満たす患者は本研究の対象としない

- (1) 類もやもや病である患者
- (2) 体内の金属などにより MRI の実施が困難である患者
- (3) 画像判定委員会にて、もやもや病ではないと判定された患者
- (4) そのほか、研究担当医師が不適格と判断した患者

脳血流検査

IMP-SPECT

a) 脳血流量(CBF)の定量方法

原則として ^{123}I -IMP-SPECT(Dual table ARG*)により、安静時及び diamox 負荷後の CBF を定量測定する。Q-SPECT による定量化を必須とする。

CBF 定量測定は、重度の血行力学的脳

虚血における安全性を考慮して two day method も可能とするが、two day method では、安静時と diamox 負荷後の CBF 定量測定を一週間以内に行うものとする。

b) SPECT scan の方法(Dual table ARG*)
安静閉眼にて、安静時及び diamox 負荷後に等量の ^{123}I -IMP(111~167MBq)を肘静脈から投与し、以下の条件下で、各々28 分間のダイナミック SPECT 収集を連続して行う。diamox 負荷のタイミングと投与量は別途定める。

c) SPECT 画像解析法

① 定量画像解析

i) 関心領域による評価(施設解析のみ)

側脳室前角、大脳基底核のスライスおよび側脳室体部のスライスに対して両側中大脳動脈、前大脳動脈および後大脳動脈の灌流域領域に関心領域を設定し、各領域について平均 CBF を測定する。参考として両側小脳にも関心領域を設定し、平均 CBF を測定する。各領域について血行力学的脳虚血の重症度評価(Stage 分類)を行う。

血行力学的脳虚血の判定基準:

Stage 0 : 脳循環予備能: >30%

Stage I : 脳循環予備能: 10%<, ≤30% あるいは脳循環予備能: ≤10%、かつ安静時脳血流量: >正常平均値の80%

Stage II : 脳循環予備能: ≤10%、かつ安静時脳血流量: ≤正常平均値の80%

脳循環予備能: [(Diamox 負荷後 CBF-安静時 CBF)/安静時 CBF]×100%

正常平均値は Q-SPECT 解析で得られた値を各施設共通の値として用いる。

IMZ-SPECT

a) SPECT scan の方法

安静閉眼にて ^{123}I -IMZ 167MBq を肘静脈から投与し、以下の条件により、投与後 3 時間をスキャン中心とする 28 分間 (14 分間×2リポート) の SPECT データ収集を行う。

Energy window: 159KeV \pm 10%

マトリックスサイズ:128×128

収集モード:continuous

Fanbeam コリメータの場合は、Fanpara 変換する。

MRI

MRI の撮像プロトコールは J-ADNI1/2 に準拠しておこなう。

a) 研究に使用する MRI 装置

本研究で使用する MRI 装置は 1.5T もしくは 3T の装置とする。MRI 撮像撮像の項目

撮像パラメータは J-ADNI2 用として各 MRI 装置メーカーから提供されたものを使用する。概算を下記に例示する。

MPRAGE/IR-SPGR	約 10 分
FLAIR	約 5 分
T2WI (Dual Echo)	約 5 分
T2*WI	約 5 分
TOF-MRA	約 6 分

病変や出血の検索目的として FLAIR、T2WI、T2*WI の撮像を行う。さらに volume data による詳細な検討と脳容積計測による SPECT データ補正の可能性も考慮して

MPRAGE/IR-SPGR 撮像も実施する。なお TOF-MRA は当研究では脳血管撮影が必須とされていないため診断確定、確認のため撮像する。ただし脳血管撮影が施行されている場合は省略可能である。なお J-ADNI-2 に規定

のない TOF-MRA 撮像は下記パラメータとする。

頭部用 8 チャンネル以上の頭部コイルを使用。TR 21-23ms, TE 3-4ms, FA 18-22°。

FOV 220×220mm (折り返しがなく頭皮が欠けない範囲であれば PE 方向に reduced FOV 可), マトリックス 320×320, スライス厚 0.7mm, スライス数/スラブ 48 以上で 3 スラブ以上 (重なり 15-20%)。撮像範囲は AC-PC 線に平行で大後頭孔から脳梁までを含むものとする。

Parallel factor 1 - 2 (位相エンコーディング方向のみ), Tone ramp: 60 - 70%, MTC pulse: none。

b) MRI データの中央解析

- ① MRI 画像撮像規定に合致しているかを確認する。
- ② モヤモヤ病の診断基準に合致するかを確認する。可能であれば脳血管撮影データも参照する。
- ③ 脳出血を T2*WI で 0 - 4 段階で評価する (森ら、Invest Radiol 43:574, 2008)。
- ④ 大きな器質的病変 (1 皮質動脈枝支配領域以上の病変や奇形、腫瘍など) の評価。
- ⑤ 脳ドックのガイドライン 2008 の基準に従い、虚血性病変を側脳室周囲病変 (PVH) と深部皮質下白質病変 (DSWMH) を 0 - 4 段階で評価する。

神経心理学的検査

a) バックグラウンドデータ

- i. 利き手
- ii. 教育年数
中退は期間に含めない。複数の高等教育を受けている場合もあるので、最終学歴だけでなく、卒業・終了した

学校を全て聞いて年数を
 足す。(記録シートを準備し
 ます)

- iii. 職業
- iv. ADL(包含基準とも関連)
 mRS(modified rankin scale)
- v. 諸検査の実施を困難とする
 粗大な神経心理症状(失語
 症、視覚失認、視空間認知
 障害、など)、および、神経
 学的症状(半盲、麻痺など)
 の有無(包含基準とも関連)
 粗大なものを担当医師が臨
 床的に判断。加えて、
 WAIS-III, WMS-R の所見
 から、粗大な神経心理学的
 障害が想定される症例がみ
 られた場合、事後的に基準
 を設けて、対象から除外。

b) 神経心理検査
 検査バッテリーの所要時間

	所要時間 (分)
WAIS-III	95
WMS-R	60
FAB(スクリーニング)	10
WCST(カード版)	30
Stroop test	5
Word Fluency	10
Trail making test	10
BDI II(抑うつ)	10
STAI(不安)	10
FrSBe(本人・介護者)	10
WHOQOL26	10
合計	260分

(注1) 所用時間は約5時間。

(注2) 上記のうち、WAIS-III、WMS-Rは、通常
 の臨床でも年金・手帳診断書の作成に必要。
 エントリー前にすでに実施済のものがある場合
 は、3か月以内のものであれば、そのデータで
 可とする。

小児期ウイルス動脈輪閉塞症と診断された患者のうち18歳以上60歳以下のもやも
 や病患者、成人後もやもや病と診断された患者のうち60歳以下の患者

- ・ 日常生活(ADL)自立(mRS ≤ 3)
- ・ CTやMRIで高次脳機能障害の原因となるような器質的病変が明らかでないか
 あっても軽微である
- ・ 神経心理学的検査に影響を与える神経所見(失語症、半盲、失認等)がない

60症例(小児発症30例、成人発症30例)
 研究期間:平成25年12月1日-平成27年12月31日(予定)
 登録期間:2年(登録締切:平成27年12月31日)

基本情報	登録時
採血データ	○
MRI/MRA	○
DSA	△
IMP-SPECT	○
Iomazenil SPECT	○
神経心理学的検査	○
転帰	-

登録完了後、データ解析

Study of unilateral moyamoya disease
 progression and associated-gene in
 Japan(SUPRA Japan Registry)

1. 適格基準
 - 1.1. 登録基準
 - 1) SURPA Japan Registry 参加施設を受診した患者で、厚生労働省診断基準で片側もやもや病と診断された患者
 - 2) 成人患者については、本人または家族の同意、未成年患者については、保護者の同意が得られること
 - 3) 共同研究機関に登録された施設の症例であること(施設名は別途記載)
 - 1.2. 除外基準
 画像・イベント評価委員会で片側もやもや病でない判断された場合は除外する
2. 患者登録
 - 2.1. 同意取得
 各参加施設にて、文書で(参考資料:同意書)該当患者から同意取得を行う。意識障害などの理由で本人から同意取得が困難な場合、家族からの同意を得る。20歳未満の未成年に

については、保護者の同意を得る。

3. 評価項目の定義

下記の評価項目は、各施設における臨床判断で決定されるが、データクリーニングの際に、研究主任施設から疑問点が生じた場合には、イベント評価委員会での評価・判定後に確定されるものとする。すべての症例の画像上の進行の有無、診断に苦慮する症例については、後述の画像・イベント評価委員（16. 研究組織を参照）の合議で確定する。

3.1. 主要評価項目

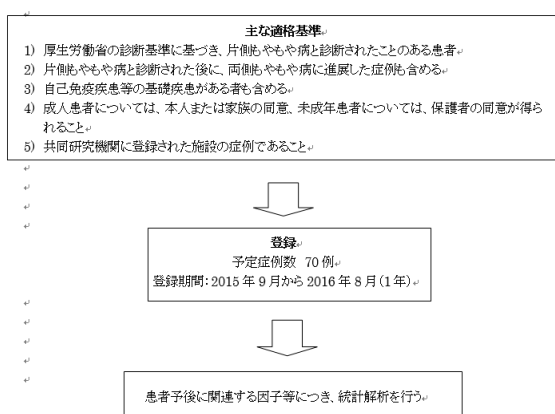
- 両側もやもや病への進行

3.2. 副次評価項目

- 画像上の同側（片側もやもや病罹患側）の血管狭窄進行
- 画像上の対側（片側もやもや病罹患側）の血管狭窄進行
- 脳卒中の発症（一過性脳虚血発作を含む）

3.3. 画像・イベント評価

- 片側もやもや病の確定診断と適格の判断、画像上の進行の有無については、画像を事務局に集めて画像・イベント評価委員で再評価を行う。



C. 研究結果

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。

現在、登録データを元に解析を行っている。また、SUPRA Japan Registry はこれまでに 135 例が登録された。M1 閉塞等を除外した 95 例を解析したところ、もやもや病以外の片側性血管閉塞性病変と比べて、片側もやもや病では、RN213 変異陽性例で対側への進行が認められやすいことが示された。今後、より詳細なデータ解析を行う予定としている。

D. 考察

ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病、以下本疾患）は 1960 年代にわが国で発見されて概念が確立された疾患である。本疾患は両側内頸動脈終末部を中心に進行性の閉塞が生じる原因不明の疾患である。東アジアを中心に小児、成人両者に発生するのが特徴で、一部には家系内発生も認められる。大部分の小児は脳虚血発作（一過性脳虚血発作および脳梗塞）で発症するが、成人では脳虚血発作に加えて頭蓋内出血で発症することが特徴である。これまでの研究によって、脳血行再建術は脳虚血発作の再発を予防して長期予後を改善させることが判明している。

一方、高次脳機能障害の定義は高次脳機能障害診断基準によると「脳の器質的病変の原因となる事故による受傷や疾病の発症により、日常生活または社会生活に制約が生じ、その主たる要因が、記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動、障害などの高次の認知障害」とあり、その原因として外傷、脳血管障害、その他と記載されている。高次脳機能障害の症状は多種多様で、記憶・注意力の低下、言語障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知障害などが一般的で、脳の損傷箇所や程度によって大きく異なる。また、感情や行動の抑制力が低下するなどの精神・心理的症状も現れ、正しい判断ができなくなる症例もあり社会問題となっ

ている。特に前頭葉に起因する症状は、専門家による神経心理テストにより診断する必要があり、診断に苦慮することが多いことが報告されている。本疾患においては、これまでに前頭葉内側面の神経細胞の脱落が SPECT を用いた解析で示唆され (Neurol Med Chir (Tokyo). 2012)、また成人例で Stroke の既往のない症例においても 23% に神経心理学的検査で異常を認めたとの報告がある (Neurosurgery. 2012)。しかし、いずれも少数例での報告であり、まとまった症例数の解析ではない。また、精神障害者保健福祉手帳の取得には原則として脳器質性障害を示す画像診断が必要であり、新たな画像診断法の確立は社会的にも急務である。そこでこの度、日本全国で、これまでの conventional な画像診断による器質障害の軽度な症例において、前頭葉機能に focus した神経心理学的検査を行うとともに、Iomazenil SPECT と MRI による新たな診断法の確立を目指した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 (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya) が計画された。登録証例数は参加施設に対する症例予備調査に基づき 60 症例 (小児発症 30 例、成人発症 30 例) とした。

また、SURPA Japan Registry の目的は、片側もやもや病における血管狭窄進行の頻度と、遺伝因子を含めたリスク要因を特定することである。血管狭窄の進展が予測できれば、早期診断と早期治療が可能になると期待される。また、進行を確認するための適切な MRI 検査の頻度が明確になり、MRI スクリーニングにかかる費用を軽減しうる。また、進行低リスク者の精神的な負担を軽減する効果も期待できる。

E. 結論

もやもや病における前頭葉機能に focus した神経心理学的検査と Iomazenil SPECT と MRI に

よる新たな診断法の確立を目指した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 (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya) が現在進行中である。また、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 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry) が進行中で、遺伝因子の臨床的意義が明らかになると期待される。

F. 文献

- 1) 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)*. 2019, epub ahead of print
- 2) 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*. 2018 Feb 26;8(1):3607
- 3) Matsuda Y, Mineharu Y, Kimura M, Takagi Y, Kobayashi H, Hitomi T, Harada KH, Uchihashi Y, Funaki T, Miyamoto S, Koizumi A; RNF213 p.R4810K Variant and Intracranial Arterial Stenosis or Occlusion in Relatives of Patients with

- Moyamoya Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Aug;26(8):1841-1847
- 4) Araki Y, Takagi Y, Mineharu Y, Kobayashi H, Miyamoto S, Wakabayashi T; Rapid contralateral progression of focal cerebral arteriopathy distinguished from RNF213-related moyamoya disease and fibromuscular dysplasia. *Childs Nerv Syst.* 2017 Aug;33(8):1405-1409.
- 5) Morimoto T, Mineharu Y, Ono K, Nakatochi M, Ichihara S, Kabata R, Takagi Y, Cao Y, Zhao L, Kobayashi H, Harada KH, Takenaka K, Funaki T, Yokota M, Matsubara T, Yamamoto K, Izawa H, Kimura T, Miyamoto S, Koizumi A; Significant association of RNF213 p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease. *PLoS One.* 2017 Apr 17;12(4):e0175649
- 6) Morimoto T, Mineharu Y, Kobayashi H, Harada KH, Funaki T, Takagi Y, Sakai N, Miyamoto S, Koizumi A; Significant Association of the RNF213 p.R4810K Polymorphism with Quasi-Moyamoya Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Nov;25(11):2632-2636.
- 7) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Inoue T, Ogasawara K, Nakagawara J, Kuroda S, Yamada K, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke.* 2016 Jan;47(1):37-43.
- 8) Fushimi Y, Okada T, Takagi Y, Funaki T, Takahashi JC, Miyamoto S, Togashi K. Voxel Based Analysis of Surgical Revascularization for Moyamoya Disease: Pre- and Postoperative SPECT Studies. *PLoS One.* 2016 Feb 11;11(2):e0148925.
- 9) Funaki T, Takahashi JC, Yoshida K, Takagi Y, Fushimi Y, Kikuchi T, Mineharu Y, Okada T, Morimoto T, Miyamoto S. Periventricular anastomosis in moyamoya disease: detecting fragile collateral vessels with MR angiography. *J Neurosurg.* 2015 Nov 27:1-7.
- 10) Takagi Y, Miyamoto S; COSMO-Japan Study Group. Cognitive Dysfunction Survey of the Japanese Patients with Moyamoya Disease (COSMO-JAPAN Study): Study Protocol. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015 Mar 15;55(3):199-203
- 11) Funaki T, Fushimi Y, Takahashi JC, Takagi Y, Araki Y, Yoshida K, Kikuchi T, Miyamoto S. Visualization of Periventricular Collaterals in Moyamoya Disease with Flow-sensitive Black-blood Magnetic Resonance Angiography: Preliminary Experience. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015 Mar 15;55(3):204-9
- 12) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Kikuchi T, Yoshida K, Mitsuhashi T, Kataoka H, Okada T, Fushimi Y, Miyamoto S. Unstable moyamoya disease: clinical features and

- impact on perioperative ischemic complications. J Neurosurg. 2015 Feb;122(2):400-7
- 13) Araki Y, Takagi Y, Ueda K, Ubukata S, Ishida J, Funaki T, Kikuchi T, Takahashi JC, Murai T, Miyamoto S. Cognitive function of patients with adult moyamoya disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 Aug;23(7):1789-94
- 14) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Sano N, Miyamoto S. Incidence of late cerebrovascular events after direct bypass among children with moyamoya disease: a descriptive longitudinal study at a single center. Acta Neurochir (Wien). 2014 Mar;156(3):551-9
- 15) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Miyamoto S. Impact of posterior cerebral artery involvement on long-term clinical and social outcome of pediatric moyamoya disease. J Neurosurg Pediatr. 2013 Dec;12(6):626-32
- 16) Mineharu Y, Takagi Y, Takahashi JC, Hashikata H, Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Koizumi A, Miyamoto S. Rapid progression of unilateral moyamoya disease in a patient with a family history and an RNF213 risk variant. Cerebrovasc Dis. 2013;36(2):155-7

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

もやもや病における抗血小板療法

慶應義塾大学 医学部 神経内科
大木宏一, 南和志, 伊澤良兼, 中原仁

研究要旨

昨年度までは、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。本年度は、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。

現時点において、抗血小板薬に関する無作為化試験は行われておらず、多くが非介入の後ろ向き研究であるため、その有効性・安全性に関するエビデンスは明らかではない。その為医師の治療方針を問う質問票調査も複数行われているが、その中では虚血症もやもや病の治療として抗血小板療法も半数以上の施設・医師によって支持されている。一方でその使用は永続的ではなく、一定期間のみに限定するという意見が多い。希少疾患であるもやもや病での抗血小板療法に関する無作為化試験は今後も困難である可能性が高いが、各症例の経過を詳細に観察できるレジストリー試験を構築し検討を行うことが、今後の課題と考えられる。

A. 研究目的及び背景

虚血症もやもや病の病態としては、内頸動脈終末部の進行性狭窄による血行力学的虚血が主体と考えられている。従って、この血行力学的虚血を改善させる外科的な頭蓋内外バイパス術が、理論的には最も適した治療法と考えられ、実際にその有効性が証明されている[1-5]。また本邦で行われた JAM trial では、出血型もやもや病に対する頭蓋内外バイパス術の再出血予防効果も証明されている[6]。

一方で、もやもや病における抗血小板療法に関しては、同疾患の虚血機序が動脈硬化性脳梗塞とは異なるため、また脳虚血とともに脳出血も起こし得る疾患であるため、その有用性・安全性を確認する必要があるが、現時点では明確なエビデンスは示されていない。昨年度まで本研究では、本邦における抗血小板療法の実状を明らかにしエビデンス構築のための基礎データを得るために、「もやもや病の抗血小板療法

に関する全国実態調査」を行い、報告を行った。本年度は、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。

B. 研究方法

PubMedにて、「moyamoya disease」及び「antiplatelet」をキーワードとして2018年以前に発行された文献を検索し、その中でももやもや病における抗血小板療法について検討されているものを抽出した。またそれらの文献の引用文献の中からも重要と思われるものについても抽出を行った。

C. 研究結果

PubMedでのキーワード検索から6文献を抽出し、またその引用文献からさらに2文献を追加し、合計8文献の検討を行った。そのうち5

文献(表1)は、実際のもやもや病症例における抗血小板薬の使用について検討を行ったもので、他の3文献(表2)は、医師や医療機関に対して治療方針を問う質問票形式の調査であった。

症例データを用いた研究

もやもや病症例における抗血小板薬使用について調査を行った5報告は、すべて非介入の後ろ向きまたは前向き観察研究であった。

Kraemerら[7]は、ドイツの単施設の21例、Yamadaら[5]は日本の29施設が参加したレジストリーデータにおける344例の虚血型もやもや病症例を対象として、内科的治療と外科的治療、または抗血小板薬使用群と非使用群を比較検討し、双方とも脳卒中・脳梗塞の発症に差異はなかったとしているが、非介入での結果であり、selection bias (misery perfusionがなく手術を必要としない症例が内科的治療群に入るなど)が大きく影響していると考えられる。従って、これだけで抗血小板薬の有用性を考察することはできない。Onozukaら[8]は、日本の327施設が参加した脳卒中入院レジストリーデータから、非出血発症でかつ「もやもや病の診断基準」に合致した1925症例(虚血型と無症候性)を抽出し、入院前における抗血小板薬使用群と非使用群を比較したところ、抗血小板薬使用群の方がmRSで評価した入院時の機能障害が良好であったと報告している。この研究においては、抗血小板薬の使用は非介入であるが、傾向スコア(プロペンシティスコア)を用いた解析によって両群間の患者背景を可能な限りマッチさせた上での結果であり、前述の2つの研究に比しselection biasが軽減されていると考えられるが、一方で傾向スコアでは補正できない各種因子が治療の選択に影響している可能性は常にあり、その結果の解釈には注意を要する。

Zhaoら[9]は中国の単施設での虚血型もやもや病のバイパス術施行症例を対象として、術後1か月間アスピリンを投与した群と投与しなかった群を比較する後ろ向き研究を行い、虚血性・出血性イベントの発症やバイパスグラフトの開存率に両群間で有意な差を認めないが、

予後はアスピリン投与群で良好であることを報告した。アスピリン投与の有無は主治医の判断によるためselection biasが多分に含まれると考えられるが、出血性イベントに明らかな差異は認められなかった点からは、術後のアスピリン使用を否定する結果ではなく、むしろ今後の更なる研究の必要性が一層強調されたと捉えるべきであろう。

Chibaら[10]は、日本の単施設でのmisery perfusionを認めない虚血型もやもや病を対象として、シロスタゾール投与群とクロピドグレル投与群(主治医の判断による選択、2年間の観察期間)を比較し、2年間の投与前後でのPETによる脳血流量評価において、シロスタゾール群の方が有意に血流増加を認めたと報告している。シロスタゾールによる血管拡張作用等を介しての効果と考えられるが、もやもや病における高次機能障害は重要な問題として認識されつつあり[11]、虚血イベント予防効果以外を目的とした新たな抗血小板療法の側面を提示した報告と考えられる。

質問票形式による研究

Andaluzら[12]は、アメリカ合衆国内のもやもや病診療を行っているエキスパート医師46人を対象に質問票を用いた調査を行い、32人から回答を得た。本研究においては、もやもや病における診断、検査、治療等の全てについての方針を問う質問を行っており、抗血小板薬に関する記載は無症候性もやもや病についてのみであった(症候性もやもや病に関する質問では、抗血小板療法の記載なし)。この報告においては、無症候性もやもや病において55%の医師が抗血小板薬を使用すると回答した。

Kraemerら[13]は、世界中の全ての地域のもやもや病エキスパート医師77人を対象に質問票を用いた調査を行い、32人(アジア系医師21人、非アジア系医師11人)から回答を得た。この研究においては、多くの医師が「長期的な抗血小板治療は必ずしも必須ではない」の意見に賛同した。またアジア系医師の方が非アジア系医師より抗血小板療法に慎重である傾向が認められた。

昨年度までに施行したわれわれの研究[14]

では、全国の「日本脳卒中学会認定研修教育病院」765施設に質問票を送付し、330診療科からの回答を得た。本研究では、218診療科(67%)が、虚血型もやもや病の場合には「原則として」抗血小板療法を考慮すると回答した。また周術期においては、「術後の一定期間、抗血小板薬を使用する」との回答を一番多く認めた(74診療科(53%))。無症候性もやもや病に関しては、256診療科(79%)が「原則として」抗血小板薬を使用しないと回答し、より多くの症例を診療している施設ほどこの傾向が強かった。使用する抗血小板薬の種類としては、アルピリンが最多であり、それに次いでシロスタゾール、クロピドグレルの順であった。

D. 考察

もやもや病は、①希少疾患である、②病態・病状が進行・変化するため、その都度治療方針を検討する必要がある、③長期的な観察が必要である、等の理由から無作為化試験が行いにくく、症例データを用いる研究は非介入試験がほとんどである。また抗血小板治療に関する検討では(手術療法と違い)、永続的に行うのか、一定期間のみ行うのかという選択肢も加わるため、詳細な投薬状況を把握しないと間違った結論を導いてしまう可能性がある。このような現状から、質問票にて専門医師・医療機関の治療方針を問う研究が行われていることも、もやもや病の抗血小板療法に関する研究の特徴と考えられる。

前述の症例データを用いた研究は全て非介入のものであり、selection biasを考えるとそれだけで抗血小板薬の有用性や安全性を議論することはできない。特に、出血リスクの高い症例と主治医が判断した場合には抗血小板療法を避けている可能性が十分考えられる。一方でZhaoらの報告[9]は、そのような主治医による判断が行われた非介入の研究であるが、そのような状況では術後の一定期間のアスピリン投与では明らかな出血性イベントの増加はないとされており、術後のアスピリン使用を否定する結果ではないと考えられる。今後はその効果・有用性について、さらなる研究を行っていく必要があると考えられる。

アジア系医師と非アジア系医師間での抗血小板療法に関する治療方針の差異は大きく、特に無症候性もやもや病に対しても過半数以上の医師が抗血小板薬を「使用する」と回答したアメリカの報告[12]と、過半数以上の診療科が「使用しないと」と回答した本邦からの報告[14]は対照的である。この結果には、出血型もやもや病も多く認めるアジア人種と、それらをほとんど認めないコーカソイド人種という人種間の違いが影響していると考えられる。

一方虚血型のもやもや病においては、本邦でも過半数以上の症例または診療科で抗血小板薬が使用されている実態が報告されているが[5, 14]、もやもや病の長い経過の中で、どの時期に、どれぐらいの期間使用すべきかについては明確な回答はない。現時点での複数の報告から言えることは、必ずしも永続的ではなく、また周術期に関しては術後の一定期間に使用するというような状況が多いのではと推測される。

もやもや病における抗血小板薬の使用目的は、①微小循環の改善作用、②微小塞栓の予防、③バイパス術後の血流維持等であるが[13]、Chibaら[10]が報告したシロスタゾールによる脳血流増加作用の可能性については、今後も十分検討すべき点と考えられる。われわれの研究[14]においても、一般的に使用されるアスピリンに次いで多く使用されている抗血小板薬はシロスタゾールであり、臨床の場では、出血性副作用の少なさとともにこれらの機序も期待して、シロスタゾールが処方されている可能性もあると考えられる。

E. 結論

もやもや病における抗血小板療法に関しては、非介入の後ろ向きまたは観察研究、もしくは質問票を用いた治療方針を問う研究のみが行われており、疾患の希少性を鑑みると無作為化介入試験は困難であると考えられる。今後は、非介入の観察研究であっても、抗血小板薬の投薬時期や投薬期間を詳細に把握し、かつどのような目的で抗血小板薬が投与されたかを検討することにより、新たな知見が得られる可能性があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし.

G. 研究発表

Oki K, Katsumata M, Izawa Y, Takahashi S, Suzuki N, Houkin K, Research Committee on Spontaneous Occlusion of Circle of W: Trends of Antiplatelet Therapy for the Management of Moyamoya Disease in Japan: Results of a Nationwide Survey. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:3605-3612.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. Houkin, K., et al., *Direct and indirect revascularization for moyamoya disease surgical techniques and peri-operative complications*. *Clin Neurol Neurosurg*, 1997. **99 Suppl 2**: p. S142-5.
2. Ishikawa, T., et al., *Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease*. *Stroke*, 1997. **28**(6): p. 1170-3.
3. Miyamoto, S., et al., *Long-term outcome after STA-MCA anastomosis for moyamoya disease*. *Neurosurg Focus*, 1998. **5**(5): p. e5.
4. Research Committee on the, P., W. Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of, and D. Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable, *Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis)*. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012. **52**(5): p. 245-66.
5. Yamada, S., et al., *Effects of Surgery and Antiplatelet Therapy in Ten-Year Follow-Up from the Registry Study of Research Committee on Moyamoya Disease in Japan*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016. **25**(2): p. 340-9.
6. Miyamoto, S., et al., *Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial*. *Stroke*, 2014. **45**(5): p. 1415-21.
7. Kraemer, M., W. Heienbrok, and P. Berlit, *Moyamoya disease in Europeans*. *Stroke*, 2008. **39**(12): p. 3193-200.
8. Onozuka, D., et al., *Prehospital antiplatelet use and functional status on admission of patients with non-haemorrhagic moyamoya disease: a nationwide retrospective cohort study (J-ASPECT study)*. *BMJ Open*, 2016. **6**(3): p. e009942.
9. Zhao, Y., et al., *Effect of aspirin in postoperative management of adult ischemic moyamoya disease*. *World Neurosurg*, 2017. **105**: p. 728-731.
10. Chiba, T., et al., *Comparison of Effects between Clopidogrel and Cilostazol on Cerebral Perfusion in Nonsurgical Adult Patients with Symptomatically Ischemic Moyamoya Disease: Subanalysis of a Prospective Cohort*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018. **27**(11): p. 3373-3379.
11. Takagi, Y., S. Miyamoto, and C.O.-J.S. Group, *Cognitive Dysfunction Survey of the Japanese Patients with Moyamoya Disease (COSMO-JAPAN Study): study protocol*. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2015. **55**(3): p. 199-203.
12. Andaluz, N., O. Choutka, and M. Zuccarello, *Trends in the management of adult moyamoya disease in the United States: results of a nationwide survey*. *World Neurosurg*, 2010. **73**(4):

- p. 361-4.
13. Kraemer, M., et al., *What is the expert's option on antiplatelet therapy in moyamoya disease? Results of a worldwide Survey*. Eur J Neurol, 2012. **19**(1): p. 163-7.
 14. Oki, K., et al., *Trends of Antiplatelet Therapy for the Management of Moyamoya Disease in Japan: Results of a Nationwide Survey*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018. **27**(12): p. 3605-3612.

表1 もやもや病における抗血小板療法について症例データを用いて検討した研究

著者 (発行年)	地域	研究方法	対象病型 比較対象	症例数	参加 施設数	結果
Kraemer ら [7] (2008)	ドイツ	後方視及び前向き観察研究 (非介入)	虚血型もやもや病 手術群 vs 内科的治療群	21	1	<ul style="list-style-type: none"> 手術群と内科的治療群間で脳卒中の発症に有意差なし 治療の選択に selection bias が影響している(論文自体に考察あり)
Onozuka ら [8] (2016)	日本	レジストリーデータを用いた 後方視研究(非介入) (傾向スコア補正あり)	非出血型もやもや病 (虚血型+無症候性) 抗血小板薬投与群 vs 非投与群	1925	327	<ul style="list-style-type: none"> 入院時(前)に抗血小板薬を服用していた症例は 702 例(36.5%) 入院時(前)に抗血小板薬を服用していた群の方が、入院時の機能障害が良好
Yamada ら [5] (2016)	日本	レジストリーデータを用いた 後方視研究 (非介入)	虚血型もやもや病 抗血小板薬投与群 vs 非投与群	344	29	<ul style="list-style-type: none"> 344 例の虚血型もやもや病症例のうち、191 例(55.5%)において抗血小板薬投与あり 抗血小板薬投与群と非投与群間で、脳梗塞の発症に有意差なし 抗血小板薬投与群に比し非投与群の方に脳出血発症が多い
Zhao ら [9] (2017)	中国	後方視研究 (非介入)	虚血型もやもや病 バイパス術後 1 か月間の アスピリン投与群 vs 非投与群	184	1	<ul style="list-style-type: none"> 両群間で虚血・出血イベントの発生に有意差なし 両群間でグラフトの開存率に有意差なし アスピリン投与群の方が予後良好.
Chiba ら [10] (2018)	日本	前向き観察研究 (非介入)	misery perfusion のない 虚血型もやもや病 クロピドグレル群 vs シロスタゾール群	68	1	<ul style="list-style-type: none"> 抗血小板薬投与期間 2 年間の前後において PET で脳血流を測定 シロスタゾール群では脳血流増加, クロピドグレル群では不変

表2 もやもや病における抗血小板療法について質問票を用いて検討した研究

著者 (発行年)	地域	研究目的	質問票送付先数	回答数	結果
Andaluz ら [12] (2010)	アメリカ 合衆国	もやもや病の疫学と管理方針 についての調査	46 人のもやもや病診療 の専門医師	32 人	<ul style="list-style-type: none"> 55%の医師が、無症候性もやもや病に対する抗血小板薬の使用に賛同
Kraemer ら [13] (2012)	全世界	もやもや病における 抗血小板療法に関しての 専門医師の治療方針の調査	77 人のもやもや病診療 の専門医師	32 人 (アジア系 21 人, 非アジア系 11 人)	<ul style="list-style-type: none"> 多くの医師が長期間の抗血小板療法は必須ではないと回答（一方で 31%の医師は長期間の抗血小板療法に賛同） 非アジア系医師の多くが抗血小板薬使用を推奨したが、アジア系医師は同治療に慎重な意見が多い
Oki K ら [14] (2018)	日本	もやもや病における 抗血小板療法に関しての 実態解明・治療方針の調査	765 のもやもや病診療の 専門施設	330 診療科	<ul style="list-style-type: none"> 67%の診療科が虚血型もやもや病に対して「原則として」抗血小板薬を考慮すると回答 虚血型もやもや病に対するバイパス術周術期では、術後の一定期間に抗血小板薬を使用する意見が最も一般的（53%の診療科） 使用する抗血小板薬の種類では、アスピリンが最も多く、次いでシロスタゾール、クロピドグレルの順

無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究(AMORE)について

富山大学 脳神経外科
黒田 敏

研究要旨

平成 30 年度は、無症候性もやもや病の治療指針を確立すべく計画してきた、新たな多施設共同研究（Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE）が本格的に開始されて 7 年目を迎えた。本研究は無症候性もやもや病の予後を改善するための方策を明らかにすることを目的としており、4 年間に登録された 109 例を注意深く経過観察中である。

A. 研究目的

近年の非侵襲的画像診断法の普及にともなう、もやもや病が発症以前に発見される機会は確実に増加している。しかしながら、その治療方針は未だに確立されておらず、各施設によって異なるのが現状である。当研究班では過去に、無症候性もやもや病の自然歴を明らかにする目的で観察型の多施設共同研究を実施した。その結果、集積された 40 例の無症候性もやもや病では、①40%で脳循環動態の異常が、20%で脳梗塞が存在していること、②加齢とともに病期が進行すること、③平均 43.7 ヶ月間の経過観察期間中、年間 3.2%の脳卒中の発症リスクがあること、④脳循環動態の異常が脳梗塞発症と密接に関連していること、⑤約 20%で病期の進行や脳梗塞の新たな出現が認められることが判明した[1]。結論として、無症候性もやもや病は決して安定した病態ではなく、脳卒中の発症リスクは、脳動脈瘤の破裂や脳動静脈奇形の再出血リスクよりもはるかに高いことが判明した。一方、脳血管再建術が実施された無症候性もやもや病 6 例は経過観察期間中、脳血管イベントをきたさなかったことも明らか

となったが、症例数が少ないため、その効果に関しては明らかにはできなかった[1]。一方で、ごく最近、経過観察期間中に病期が進行して脳循環動態が悪化した無症候性もやもや病 2 例に対して、STA-MCA バイパスを含む脳血管再建術を実施したところ、脳血管イベントの発生を予防することができたとの報告もなされている[2]。以上の経緯から、本年度は無症候性もやもや病の予後をさらに改善することを目的として、新たな介入型の多施設共同研究として、無症候性もやもや病レジストリー（Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE）を計画・立案した[3, 4]。

B. 研究方法

本研究は前方視的な非介入型の多施設共同研究である。本研究が開始された当初の主任研究者は橋本信夫（国立循環器病研究センター理事長・総長）で、平成 27 年度からは宝金清博（北海道大学脳神経外科）に引き継がれている。平成 24 年 1 月以降、参加施設で新たに確定診断がなされた無症候性もやもや病を、インフォームド・コンセントを得た上で悉皆的に登録す

る。4年間にわたって200例の症例を目標に登録を行ない、5年間の経過観察を行なう予定である。各症例の臨床データ、神経放射線学的データ(DSA, MRI/MRA, PET/SPECT)を電子データとして中央委員会に集積する。12ヶ月ごとに参加施設において脳血管イベントの有無、MRI/MRAによる画像評価を繰り返す。本研究における主要評価項目は「全ての脳梗塞および頭蓋内出血の5年間の発生割合」である。副次的評価項目としては、

- 1) 以下の項目の5年間の発生割合
 - ① TIA
 - ② 無症候性脳梗塞の出現
 - ③ 病期の進行
 - ④ 無症候性出血病変の出現
 - ⑤ 全死亡
- 2) 追跡期間中の、全ての脳梗塞および頭蓋内出血および上記①～⑤のさらなる発生割合

参加施設は、北海道大学、中村記念病院、岩手医科大学、東北大学、東京女子医科大学、慶応義塾大学、東京歯科大学市川総合大学、東京医科歯科大学、千葉県循環器病センター、北里大学、名古屋市立大学、福井大学、京都大学、国立循環器病研究センター、大阪大学、長崎大学、東京大学、岡山大学、富山大学、九州大学である。

C. 研究結果

平成24年1月1日～平成27年12月31日の4年間に、全国の参加施設から計109例の登録がなされた。平成31年3月現在、これまでに6例が頭蓋内出血をきたしたほか、10例11側が一過性脳虚血発作、2例が無症候性の病期進行を経験している。今後、全症例の5年間の予後が判明した時点で最終結果を報告する予定である。

D. 考察

本研究によって無症候性もやもや病の自然経過が明らかになるとともに、将来、無症候性もやもや病の治療指針を確立する際にきわめて重要な基礎資料になることが期待される。

E. 結論

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。この時点で学会や英文誌に結果を報告して、今後の無症候性もやもや病におけるリスク評価スコアの確立、治療指針の策定に発展させる予定である。

F. 研究発表

論文発表

1. 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]
2. Tatlisumak T, Cucchiara B, Kuroda S, Kasner SE, Putaala J: Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults. *Nat Rev Neurol* 14:237-250, 2018
3. 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* 2018 Mar 23:1-7 [Epub ahead of print]
4. Fujimura M, Funaki T, Houkin K, Takahashi JC, Kuroda S, Takeuchi S, Tomata Y, Tominaga T, Miyamoto S on behalf of the JAM Trial Investigators: Intrinsic development of choroidal and thalamic collaterals in

- hemorrhagic-type moyamoya disease – Case control study of the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* 2018 May 4:1-7 [Epub ahead of print]
5. 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* 2018 Jun 8 [Epub ahead of print]
 6. 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
 7. Russin JJ, Dehdashti AR, Vajkoczy P, Kuroda S, Mao Y: Introduction. The unrealized gain of cerebral revascularization. *Neurosurg Focus*. 2019 Feb 1;46(2):E1. doi: 10.3171/2018.11.FOCUS18620
 8. 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 Neurosurgery* 122:e253-e261, 2019
 9. 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* 2019 Feb 1; 46(2) E1 [Epub ahead of print]
 10. Yamamoto S, Kashiwazaki D, Uchino H, Saito H, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S: Senosis severity-dependent shrinkage of posterior cerebral artery in moyamoya disease. *World Neurosurg* 2019 Mar 4 [Epub ahead of print]
 11. 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 (in press)*

学会発表

1. Kuroda S. History and perspective of bypass surgery for Moyamoya disease. World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) Educational Course, 2018 Apr 19-21, Moscow.
2. Kuroda S, Nakayama N, Yamamoto S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kazumata K, Kuwayama N, Houkin K. 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.
3. Kuroda S, Nakayama N, Yamamoto S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kazumata K, Kuwayama N, Houkin K. 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
4. 黒田 敏、もやもや病の病態・診断・治療の現況と展望、第 21 回日本臨床脳神経外科学会、2018 7.14-15、金沢市
5. 黒田 敏、寶金清博. 無症候性もやもや病の自然歴—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、横浜市

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

家族性モヤモヤ病の遺伝解析

京都大学大学院医学研究科・環境衛生学分野

小泉 昭夫

研究要旨

RNF213 遺伝子 p.R4810K 多型は東アジアにおいてももやもや病と非常に強い相関を示し、また近年は他の血管狭窄性疾患のリスクを上昇させることも報告されている。本年度は、1) 患者遺伝子スクリーニングおよび *RNF213* 遺伝子改変マウスを用いた肺高血圧症モデル実験により、*RNF213* p.R4810K が肺高血圧症に重要な役割を果たすこと、2) 日本人 46,958 名（脳梗塞 17752 名、対照 29206 名）を対象とした患者対照研究により、*RNF213* p.R4810K がアテローム性脳梗塞のリスクを高めること（オッズ比=3.58）を示した。

A. 研究目的

RNF213 遺伝子 はもやもや病の感受性遺伝子として同定され、p.R4810K 多型が東アジアにおいて疾患と非常に強い相関を示すことが証明されている。また近年では肺高血圧症、非もやもや病脳血管狭窄、冠動脈疾患などももやもや病以外の血管狭窄性疾患への関連を示唆する症例研究・遺伝疫学研究が報告されている。

本年度は、1) 肺高血圧症における *RNF213* の役割の検討を目的とした、患者遺伝子スクリーニングとマウスモデルでの機能解析、2) *RNF213* p.R4810K が脳梗塞のリスクファクターであるか検討することを目的とした、大規模日本人集団を対象とした患者対照研究を行った。

B. 研究方法

1) 肺高血圧患者の *RNF213* 遺伝子スクリーニングおよび遺伝子改変マウスによる肺高血圧モデルでの機能解析

27名の日本人肺高血圧症患者に対してダイレクトシーケンスによる *RNF213* 遺伝子 C

末端領域（もやもや病関連変異が集積する領域）の塩基配列決定を行った。

また血管内皮特異的 *Rnf213* トランスジェニック (Tg) マウス、ノックアウト (KO) マウスおよび野生型 (WT) マウスを用いて低酸素下飼育による肺高血圧モデルを作成し、肺高血圧表現型の評価（右心室圧上昇・右室肥大、肺血管の平滑筋層肥厚）、肺血管電子顕微鏡観察、Western Blotting 法による肺 Caveolin-1 の定量を行った。

2) 脳梗塞患者を対象とした *RNF213* p.R4810K 患者対照研究

3つの独立した日本人集団データを用いて2段階での解析を行った。第1段階では、国立循環器病センターバイオバンク (NCVC biobank) から脳梗塞患者 383 名、対照 1011 名の DNA を用いて Taqman 法で *RNF213* p.R4810K の遺伝子型決定を行った。第2段階では、Replication study として2つの GWAS データ：BioBank Japan（脳梗塞患者 16256 名、対照 27294 名）および久山町研究+福岡脳卒中

データベース研究 (Hisayama-FSR) (脳梗塞患者 1113 名、対照 901 名) を用いて、*RNF213* p.R4810K 遺伝型の imputation を行った。*RNF213* p.R4810K と脳梗塞の相関は、additive genetic model でのロジスティック回帰分析により行った。さらにメタアナリシスを inverse variance 法、固定効果モデルで行った。

C. 研究結果

1) 肺高血圧患者におけるもやもや病関連

RNF213 多型の同定および p.R4810K 相当変異によるマウスモデル肺高血圧表現型の増悪

肺高血圧患者 27 名中 2 名 (7.4%) からもやもや病との相関が報告されている 2 つの *RNF213* 多型 (p.R4810K および p.A4399T) が見いだされた。血管内皮特異的 *Rnf213* 変異体 (p.R4810K に相当) Tg マウスにおいては、低酸素暴露により引き起こされた右心室圧の上昇 (図 1)、右心室肥大、肺血管平滑筋層の肥厚といった肺高血圧表現型が野生型マウスと比較して有意に増悪していることが示されたが、*Rnf213* KO および血管内皮特異的野生型 *Rnf213* Tg マウスでは認めなかった。さらに、低酸素暴露した血管内皮特異的 *Rnf213* 変異体 Tg マウスの肺血管において、特徴的な内皮細胞の剥離が電顕観察により観察され、また Caveolin-1 (肺高血圧症の原因遺伝子の 1 つ、血管内皮機能に重要な役割を果たす) が肺において有意に低下していた。

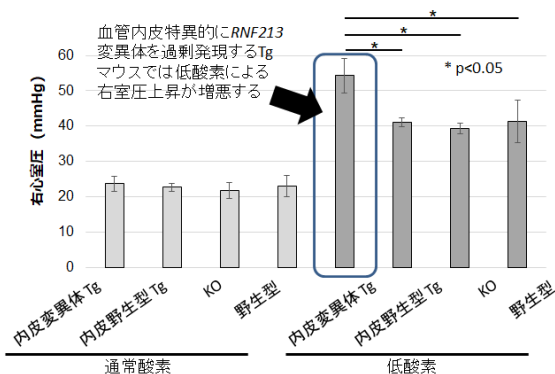


図 1: 血管内皮特異的 *Rnf213* 変異体 Tg マウスにおける低酸素暴露による右心室圧上昇の増悪

2) *RNF213* p.R4810K によるアテローム性脳梗塞リスクの増加

第 1 段階の NCVC biobank データの解析では、脳梗塞患者の 5.2%、対照の 2.1% に *RNF213* p.R4810K が見いだされ有意なリスク上昇を認め (オッズ比=2.60 [95%信頼区間 1.39-4.85]、 $p=0.0019$)、また脳梗塞の種類による層別解析ではアテローム性脳梗塞のみが有意な相関を示した (オッズ比=5.19 [95%信頼区間 2.53-10.64]、 $p=2.6 \times 10^{-6}$)。

第 2 段階の Replication study においても同様の有意な相関が確認された。脳梗塞全体では Biobank-Japan でオッズ比=1.77 [95%信頼区間 1.40-2.24]、 $p=1.6 \times 10^{-7}$ 、Hisayama-FSR でオッズ比=2.90 [95%信頼区間 1.39-6.04]、 $p=0.0045$ の結果が得られた。アテローム性脳梗塞では Biobank-Japan でオッズ比=3.10 [95%信頼区間 1.98-4.84]、 $p=6.9 \times 10^{-7}$ 、Hisayama-FSR でオッズ比=4.20 [95%信頼区間 1.90-9.28]、 $p=3.8 \times 10^{-4}$ であった。

さらに 3 集団でのメタアナリシスも同様の結果を示した (脳梗塞全体: オッズ比=1.91 [95%信頼区間 1.55-2.36]、 $p=1.5 \times 10^{-9}$ 、アテローム性脳梗塞: オッズ比=3.58 [95%信頼区間 2.55-5.03]、 $p=2.0 \times 10^{-13}$) (図 2)。さらに、*RNF213* p.R4810K 保有者は、女性で発症リスクがより高く (オッズ比: 男性 1.50、女性 2.69)、非保有者より発症が 4 歳以上若いことも明らかとなった。

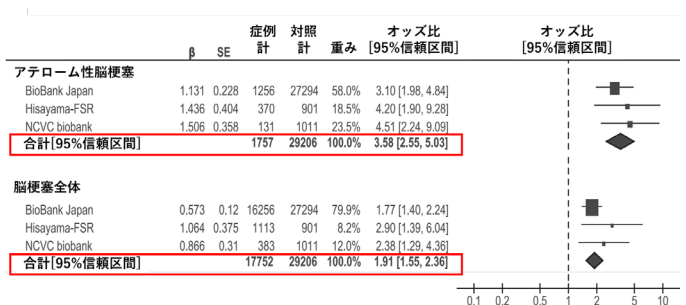


図 2: *RNF213* p.R4810K の脳梗塞への相関のメタアナリシス結果

D. 結論

本研究により、*RNF213* p.R4810K が血管内皮障害を介して肺高血圧症において重要な役割を果たすことが示唆された。さらに、我々の論文報告後に、別の研究グループから日本人肺高血圧患者の9.4%に*RNF213* p.R4810K を認めたとの報告もなされた（一般人口集団では2-3%）。以上から、*RNF213* p.R4810K がももや病と肺高血圧症に双方の遺伝的リスクファクターである可能性は高く、さらに、肺高血圧症の病態に着眼することが*RNF213* によるももや病発症機構解明の糸口となりうると考えられる。

また本年度は*RNF213* p.R4810K がアテローム性脳梗塞のリスクを高めることを、独立した日本人3集団で計46958名（脳梗塞17752名、対照29206名）を解析して証明した。*RNF213* p.R4810K が女性・若年という動脈硬化リスクが低い集団でより脳梗塞リスクを高めるという結果から、*RNF213* p.R4810K は動脈硬化とは異なる機序で比較的大きな脳血管の狭窄を引き起こす可能性が示唆され、ももや病で小児発症が多い点とも整合する。

E. 文献

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(2):295-298, 2019

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(3):2045894018778155, 2018

もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

国立循環器病研究センター脳神経外科¹
京都大学大学院医学研究科脳神経外科²
高橋 淳¹、舟木健史²、宮本 享²

研究要旨

出血型もやもや病に関する RCT である JAM trial の追加解析では、脈絡叢型側副路が出血ハイリスク血管である可能性が示されてきた。昨年度は非出血半球の解析結果を公表し、今までに出血したことの無い非出血半球でも、自然歴で年間 2.0% の新規出血率があり、脈絡叢型側副路が存在する場合には有意に出血率が高い (5.8%/年 vs 0%/年、 $p=0.017$) ことが明らかにされた。さらに、SPECT で測定される血行力学的重症度によるサブ解析が行われた。交互検定では有意ではないものの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傾向が示唆され ($p=0.056$)、また血行力学的重症度が再出血の独立危険因子であることが示された。(投稿準備中)

A. 研究目的

出血発症もやもや病の非出血半球 (出血型もやもや病患者における過去に出血をしたことがない半球) において、脈絡叢型側副路 (choroidal anastomosis) が再出血の予測因子かどうかを検証する。

【研究の背景】

JAM Trial は、出血型もやもや病に対する直接バイパス術の再出血予防効果を検証する多施設共同 randomized controlled trial として実施された (2001~2013 年)。登録基準を満たす 80 例が内科治療群および外科治療群に割付けられ、5 年間観察された。統計学的に境界域ではあるものの、全有害事象 (primary endpoint)、再出血発作 (secondary endpoint) いずれにおいても、直接バイパスの再出血予防効果が強く示唆された⁽¹⁾。

JAM Trial では出血部位の偏りを排除する目的で、①前方出血群、②後方出血群の各々において内科治療-外科治療への無作為割付けを採用した (stratified randomization)。出血部位に基づいた prespecified subgroup analysis の結果、後方出血は前方出血に比べ

自然予後不良かつ、直接バイパスの再出血予防効果の高いサブグループであることが明らかとなった (交互作用検定 $p=0.013$)⁽²⁾。

ハイリスクである後方出血に関わる脳血管撮影上の要因を調べるため、JAM Trial Group では、本症の側副路を 3 型 (lenticulostriate, thalamic, choroidal) に分類する基準を確立し (JAM angiographic definition of collateral)、登録時脳血管撮影で認められた各側副路と出血部位との関連を解析した。多変量解析の結果、choroidal anastomosis (OR 2.66 [95%CI 1.00-7.07]) と、PCA involvement (OR 2.92 [95%CI 1.01-8.46]) が、後方出血と有意に関連していた⁽³⁾。すなわち、choroidal anastomosis は、ハイリスク後方出血の責任血管である可能性が示唆された。さらに、JAM Trial 保存的治療群のコホート解析⁽⁴⁾や、虚血発症例との case-control study では⁽⁵⁾、choroidal anastomosis の存在が再出血の独立予測因子であることが示された。

B. 研究 1: 方法・結果

【方法】JAM Trial 保存的治療群 38 例のうち、登録時脳血管撮影が存在し過去に出血を来した

ことのない 36 半球を対象としたコホート解析を行った⁶⁾。主たる要因を choroidal anastomosis 陽性と定義し、アウトカムを対象半球における新規出血 (de novo hemorrhage) と定義した。

【結果】 choroidal anastomosis は 36 半球中 15 半球 (41.7%) で陽性であり、choroidal anastomosis 陽性・陰性群の間に、有意なベースライン要因の差異は認められなかった。Kaplan-Meier 法では、非出血半球全体での自然再出血率は 2.0%であり (図 1)、choroidal 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 (図 2)。

図 1: 非出血半球の Kaplan-Meier 曲線

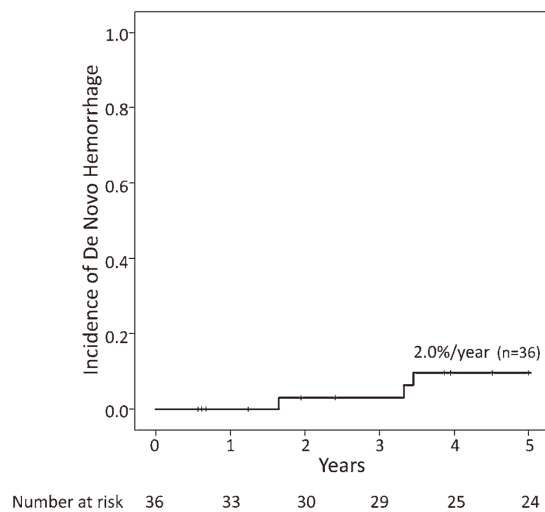
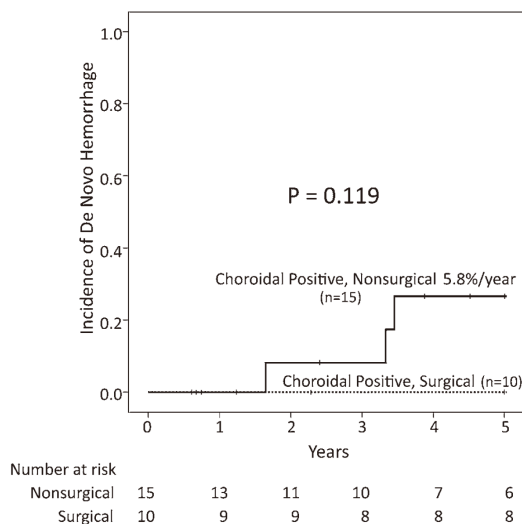


図 2: choroidal anastomosis 陽性・陰性比較



C. 研究 2: 方法・結果

【方法】登録時に全例で施行された脳血流検査である single-photon emission tomography (SPECT) の結果を用いて、ベースラインの血行力学的重症度を画像判定委員会において stage 0 (正常)、stage 1 (脳血管反応性のみ低下)、stage 2 (安静時脳血流と脳血管反応性のいずれも低下) の 3 段階に分類し、半球ごとに解析を行った。エンドポイントを対象半球における出血と定義し、バイパス手術による再出血予防効果が血行力学的重症度により異なるかどうかを交互作用検定により調べるサブグループ解析を行った。さらに、保存的治療を受けた半球のみを抽出し、血行力学的重症度が出血率に与える影響を調べた。

【結果】 SPECT の結果が異常低値であった 1 例 2 半球を除く 158 半球における各血行力学的重症度の割合は、stage 0: 37.3%、stage 1: 55.1%、stage 2: 7.6%であった。血行力学的障害群 (stage 1+2) ではバイパス術の再出血予防効果がみられた (HR 0.16 [95%CI, 0.04-0.57]) が認められたが (図 3)、血行力学的正常群 (stage 0) ではその差は明らかではなかった (図 4)。しかし、血行力学的重症度による交互作用検定は有意ではなく ($p=0.056$)、SPECT 重症度によって手術効果が有意に異なるとまではいえなかった。

図 3. 血行力学的障害群 (stage 1+2)

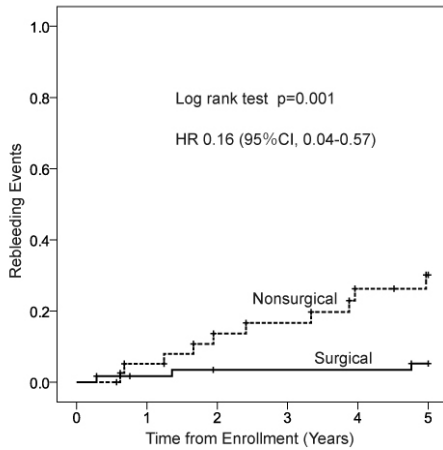


図 4. 血行力学的正常群 (stage 0)

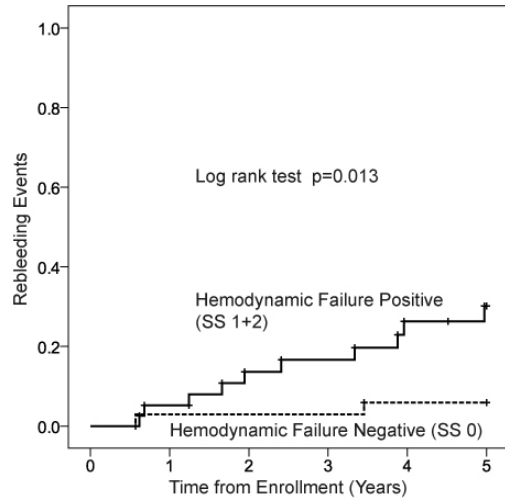
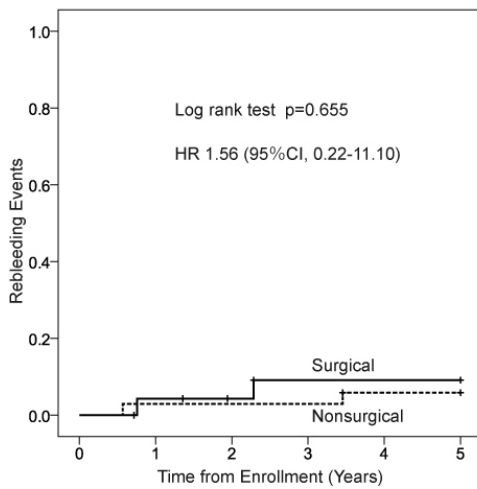


図 6. Cox 比例ハザードモデル

Variables	Multivariate		
	HR	95%CI	p value
Age	1.060	(1.002-1.121)	0.042
Gender	1.008	(0.191-5.305)	0.993
Choroidal	6.255	(1.429-27.385)	0.015
PCA involvement	0.889	(0.234-3.383)	0.863
Hemodynamic failure positive (SS1+2)	5.371	(1.068-27.023)	0.041

D. 考察

興味深いことに、本研究で示された非出血半球の新規出血率 (2%/年) は、従来報告されてきた無症候性もやもや病の新規出血率とほぼ一致している。さらに、choroidal anastomosis 陽性であった場合の新規出血率 (5.8%/年) は、脳動脈瘤や脳動静脈奇形などの他の出血性脳血管疾患と比べても高い。もし、脳出血を今まで来したことのないもやもや病患者においても、choroidal anastomosis の増生が明確であった場合に同程度の新規出血リスクがあるとするならば、出血の一次予防についての真剣な議論が必要であり、今後の多施設共同研究が必要で



さらに、保存的治療 (非手術群) 半球 (n=72) の解析では、再出血率は stage 1+2 では 6.9%/年に対し、stage 0 では 1.2%/年であった (p=0.013、図 5)。

年齢、性別、choroidal anastomosis、後大脳動脈病変を含めた多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) では、年齢、choroidal anastomosis、血行力学的障害の存在 (stage 1+2) が独立した再出血予測因子であった (図 6)。

図 5. 保存的治療半球の K-M 曲線

ある。

SPECT 解析の結果、出血型もやもや病においては、「血行力学的障害 (=脳虚血) が存在する群」でバイパス手術の有意な再出血予防効果がみられた。また、保存的治療半球の解析では「血行力学的障害の存在がその後の出血の有意な予測因子である」ことが明らかとなった。これまでの一連の研究で示された「後方出血群であること」「Choroidal anastomosis 増生があること」という要素に加え、再出血予防のための外科的治療介入を勘案する際には、「血行力学的障害の存在」を考慮する必要があることが示唆された。

E. 結論

出血型もやもや病における非出血半球の解析では、新規出血率は 2.0%であり、choroidal anastomosis 陽性半球では有意に再出血率が高い (5.8%/年)。血行力学的重症度によるサブグループ解析では、血行力学的障害を有する群で手術効果がより高い傾向がみられた (交互作用検定は有意ではなく、血行力学的障害の有無で手術効果が有意に異なるとまではいえない)。また保存的治療半球の解析では、血行力学的障害を有することがその後の出血の有意な予測因子であることが示された。

文献

(1) Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, Nakagawara J, Takahashi JC; JAM Trial Investigators. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke*. 45:1415-21, 2014

(2) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Inoue T, Ogasawara K, Nakagawara J, Kuroda S, Yamada K, Miyamoto S; JAM Trial

Investigators.

Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke*. 47(1):37-43, 2016

(3) Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Angiographic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* 128:777-784, 2018

(4) Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. High rebleeding risk associated with choroidal collateral vessels in hemorrhagic moyamoya disease: analysis of a nonsurgical cohort in the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* 2018 [epub ahead of print ; DOI: 10.3171/2017.9.jns17576]

(5) Fujimura M, Funaki T, Houkin K, Takahashi JC, Kuroda S, Tomata Y, Teiji Tominaga, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Intrinsic development of choroidal and thalamic collaterals in hemorrhagic-onset moyamoya disease: Case control study of the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* [epub ahead of print ; doi: 10.3171/2017.11.JNS171990]

(6) 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 [epub ahead of print 2019 Feb 8; doi: 10.3171/2018.10.JNS181139]

学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学附属病院、天理よろず相談所病院、国立循環器病センター、徳島大学医学部附属病院、中国労災病院、倉敷中央病院、国立病院九州医療センター、長崎大学医学部附属病院

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 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 [epub ahead of print 2019 Feb 8; doi: 10.3171/2018.10.JNS181139]

2. 学会発表

舟木健史、高橋淳、宮本享、JAM Trial Group
「出血型もやもや病治療の新たな展開」
第38回日本脳神経外科コンgres総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

[JAM Trial 症例登録22施設]

中村記念病院、北海道大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、長岡中央総合病院、岩手医科大学附属病院、秋田県立脳血管研究センター、東京女子医科大学病院、北里大学病院、千葉大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、名古屋市立大学医学部附属病院、岐阜大

新規患者レジストリーの構築

北海道大学北海道大学病院・臨床研究開発センター
佐藤 典宏

研究要旨

成人もやもや病に関する診断および治療法を確立するため、新規患者レジストリー（患者家族を含む）の構築を行った。北海道内での研究開始・支援のため新規患者登録を開始した。また難病プラットフォームとのデータシェアに必要な研究計画案の修正を行った。

A. 研究目的

成人もやもや病に関する診断および治療法を確立するため、新規患者レジストリー（患者家族を含む）の構築する。

B. 研究方法

新規レジストリーの構築に際し、研究データの収集に使用するシステムについて、運用上の課題の解決方法について検討を行った。

C. 研究結果

研究データ収集システムについて、将来的に多領域指定難病とのデータシェアを見越し合併疾患の記録の部分で修正した。昨年度の検討時と同様に、北海道大学病院と企業で共同開発した EDC システムを使用することとした。しかし、当該 EDC の基本機能だけでは、転院が起り得る本疾患での患者追跡を適切に行えないことが判明したため、患者追跡を含む運用上の懸念点については、企業に EDC のカスタマイズを依頼し、解消した。また、EDC の操作性についても、選択肢の多い項目をラジオボタンではなくプルダウン形式にする等、研究者との協議により合わせてカスタマイズを行った。システムの継続可能性につ

いては、昨年度の報告書の理由と同様に、特に問題が発生することはない。現時点で約 100 名程の臨床データが登録され、血液データバンクの検体資料と紐付けられている。また登録患者において 1 例新たな出血例が生じ縦断的データ登録として機能している。

D. 結論

昨年度に作成した統一的な収集項目の再検討によって、より研究に必要な情報が精緻化されたと考えられた。また、研究データ収集システムについては、システムの運用と継続可能性を含め問題はないものと考えられた。北海道内での研究開始とシステム稼働を継続する。

日本もやもやレジストリ構築の進捗状況

北海道大学 脳神経外科

数又 研、寶金清博

研究要旨

難治性克服研究政策研究事業、「もやもやの診断、治療に関する研究」分担研究、レジストリ構築に関して年度報告を行った。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た。現在、他施設登録の準備、難病プラットフォームにおけるデータシェアに関する倫理申請手続きなどを進めている。しかし、研究目的、参加規模に関する根本的課題は解消されておらず継続した取り組みが必要な状況である。

A. 研究目的

本研究の主な目的は、既存の多施設共同研究でカバーしきれない様々な臨床型を同時に縦断的に観察し、病状の進行に関わる病態の解明、リスク層別化、及び適確な治療指針を確立する事にある。

平成 26 年 5 月 30 日に公示された新たな「難病患者に対する医療等に関する法律」は平成 27 年 1 月 1 日から施行が開始されたが難病に対する調査、研究に関し、データベースを作成し医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発に活用できる体制を整備することが推奨されている。また、医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発に関するいわゆる実用化研究において臨床研究を促進するため疾患レジストリの構築が特に重要視されている。

現在、国内外を含め、もやもや病に関して質の高い臨床情報と連携した生体試料（血液、髄液等）バンキングを行って

いる組織はない。患者登録を国内で一元化し、病態解明のための基礎研究に要する血液サンプルを保管する生体試料バンキングと臨床情報を連結させることにより病態に関するゲノム研究の促進が図れる。本レジストリは臨床表現型のみならず神経放射線画像、ゲノム情報を元にした中間表現型により multiple な層別化解析を可能としている。したがって、現在行なわれている、厳密なクライテリアにより集積された患者群から導かれた多施設共同研究により得られた臨床エビデンスを補完することが可能と思われる。最終的には、患者、患者支援者、医療関係者、行政の本疾患に対する知識を深めることに寄与し、質の高い疾患情報の提供につながることを期待される。

B. 研究方法

もやもや病の疾患レジストリ構築は北海道大学脳神経外科がシステム構築を行い、同

施設の臨床研究開発センターにおいてデータの管理を行っている。初期における参加施設は、厚生労働省科学研究費補助金(難治性克服研究事業)政策研究事業、もやもやの診断、治療に関する研究(もやもや病研究班)共同研究者及び多施設共同研究への参加歴のある全国の主要脳神経外科施設を想定している。データ収集は縦断的に行い、臨床症状の悪化や主幹動脈病変の進行に関わるデータの収集を行う。

(1) 研究の種類・デザイン

前向きおよび後ろ向き観察研究(臨床情報、既存試料および新たに取得する試料によるレジストリ研究)

(2) 対象者

もやもや病確定診断例及び本症が疑われるが厳密には診断基準を満たさない例、およびこれら患者の家族でスクリーニングのため医療機関を受診した者も対象にする。登録は医療施設に所属する医師により行われる。

(3) 生体試料の収集とその測定項目

①利用する試料

【採取する試料】(レジストリ登録患者のうち、さらに採取の同意が得られた患者より採取する)

患者血液、等

血液に関しては、末梢血最大 15ml より血漿、DNA 抽出用白血球を保存する。

検体試料の保管場所は北海道大学病院臨床研究開発センター研究開発推進部門生体試料管理室を含む研究参加施設内である。

② 想定される測定項目

末梢血白血球中に含まれる whole genome または exome sequence
ゲノム DNA 構造多型

疾患感受性遺伝子の遺伝子多型

ゲノム DNA における DNA メチル化プロファイル

末梢血で測定可能な microRNA プロファイル

核家族をもとにした候補領域のハプロタイプ解析

血漿中の候補遺伝子産物量

将来の技術革新により、これら以外の解析を行う可能性もある。

(3) 利用する研究対象者の診療情報

基本情報：検体採取日と採取時年齢・性別・生年月日・出生地・既往歴・家族歴

疾患情報：神経症状・転帰・実施手術名・治療内容

画像検査所見：CT・MRI・脳血管撮影・核医学検査(SPECT・PET)

(4) 研究対象者の研究参加予定期間

長期観察を主な目的としているため本研究は終了時点を設定しない。

(5) 症例登録

研究責任者又は研究分担者(以下、研究担当者)は、研究責任者が保管する研究対象者識別コードリストに必要な事項を記載する。研究担当者は、研究対象者識別コード等の情報をEDC上に入力し、適格性の確認を受け、EDC上で登録作業を行う。登録後、EDCから登録番号が発番される。

C. 研究結果

2015年10月～2016年7月の期間に北海道大学臨床研究開発センターとワーキンググループを編成してデータ項目選定を行った。2016年8月、研究班会議において共同研究者、研究協力者とデータ項目に関する意見集約を行った。

2016年11月、集積データ項目の最終決定を行いWeb入力が可能なシステム構築の外部委託を行った。2017年3月、登録システムの試用版が完成した。2017年11月、北海道大学の学内倫理申請が承認され、患者登録が開始された。他施設患者を含め2019年3月末の時点で、100名の患者が登録された。

また、現在、日本医療研究開発機構(AMED)では包括的遺伝子解析の研究基盤としての難病プラットフォームの構築によるデータシェアを推進している。本研究班も積極的な関与が好ましく、現在データシェアに関する標準的枠組みを共有するために研究計画書を修正し中央倫理審査委員会に審査を依頼している。

D. 考察

本研究の主な目的は、a) レジストリ研究を行う事により、これまでに行った多施設共同研究では得られなかった診療に関する科学的根拠を補完する、b) 質の高い臨床情報と生体試料を連結し、病因解明、診断マーカー開発のための遺伝子解析研究を促進する、c) 初期病変に対する薬剤治療を視野に、クリニカルトライアルの適正を評価するために必要な情報を収集する、等である。本疾患は比較的、患者数が多く(1万6千名以上) 悉皆登録は非現実的である。基幹施設からの医師による登録を募り、既に多施設臨床研究に参加した事のある施設から精度の高い臨床情報を集積することでより精緻な層別化が可能となると考えられる。

生体試料の収集は各参加施設において行い、データの所在をカタログ化する。これには血液検体のみならず次世代シーケンサー

のより re-sequencing を行ったファイルなども含まれる。

レジストリ継続のためにはデータ収集の目的をより明確にする必要がある。研究方法は今後、さらに進歩すると予測されるが正確な臨床データと連結する生体試料を、患者のプライバシーを確実に保ちながら組織的に行う試みは脳神経外科領域では初の試みであり、他の難治性病態へのアプローチに有益な経験となると考えられる。

E. 結論

政策研究事業、もやもやの診断、治療に関する研究、分担研究の平成30年度の活動を報告した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文

Proposal for a Prospective Registry for Moyamoya Disease in Japan. Kazumata K, Ito M, Uchino H, Nishihara H, Houkin K. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Jan 6. doi: 10.2176/nmc.st.2016-0153.

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(5): 443-449, 2017

2. 学会発表

該当なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Mineharu Y, Takagi Y and Miyamoto S	Significance of RNF213 in Clinical Management in Japan	Koizumi A, Nagata K, Houki K, Tominaga T, Miyamoto S, Kure S, Toumner-Lasserre E.	Moyamoya Disease Explored Through RNF213: Genetics, Molecular Pathology, and Clinical Sciences.	Springer		2017	137-150

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	26;8(1)	3607	2018
Mansour A, Niizuma K, Rashad S, Sumiyoshi A, Ryoke 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	[Epub ahead of print]		2018
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(6)	632-638	2018
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

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
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	[Epub ahead of print]		2010
Okii K, Katsumata M, Izawa Y, Takahashi S, Suzuki N, Houkin K; Research Committee on Spontaneous Occlusion of Circle of Willis (Moyamoya disease).	Trends of Antiplatelet Therapy for the Management of Moyamoya Disease in Japan: Results of a Nationwide Survey.	J Stroke Cerebrovasc Dis	27(12)	3605-3612	2018
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	[Epub ahead of print]		2018
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	Moyamoya Disease Susceptibility Variant RNF213 p.R4810K Increases the Risk of Ischemic Stroke Attributable to Large-Artery Atherosclerosis.	Circulation	139(2)	295-298	2019
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(3)	2045894018778155	2018
Hori S, Kashiwazaki D, Yamamoto S, Acker G, Czabanka M, Akioka N, Kuwayama N, Vajkoczy P, Kuroda S	Impact of interethnic difference of collateral angioarchitecture on prevalence of hemorrhagic stroke in moyamoya disease	Neurosurgery	[Epub ahead of print]		2018

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
Russin JJ, Dehdashti AR, Vajkoczy P, Kuroda S, Maeno Y	Introduction. The unrealized gain of cerebral revascularization.	Neurosurg Focus	46(2)	E1	2019
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
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	[Epub ahead of print]		2019
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	[Epub ahead of print]		2019
Uchino H, Ito M, Kazumata K, Hama Y, Hamauchi S, Terasaka S, Sasaki H, Houkin K.	Circulating miRNAome profiling in Moyamoya disease-discordant monozygotic twins and endothelial microRNA expression analysis using iPS cell line.	BMC medical genomics	11(1)	72	2018
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

平成31年 3 月 29 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職 名 総長職務代理

氏 名 笠原正典



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 北海道大学病院・教授
(氏名・フリガナ) 寶金 清博・ホウキン キョヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 4月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学
所属研究機関長 職名 総長
氏名 大野 英男 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 大学病院・教授
（氏名・フリガナ） 富永 悌二 ・ トミナガ テイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （有の場合はその内容： 研究実施の際の留意点を示した ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井 一宏



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学研究科・教授
（氏名・フリガナ） 宮本 享・ミヤモト ススム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

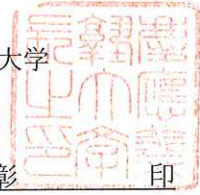
平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 彰 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名） 慶應義塾大学医学部・教授
（氏名・フリガナ） 中原 仁・ナカハラ ジン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月14日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人富山大学

所属研究機関長 職名 国立大学法人富山大学長

氏名 遠藤 俊郎



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 大学院医学薬学研究部・教授
（氏名・フリガナ） 黒田 敏・クロダ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	富山大学臨床・疫学等に関する倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

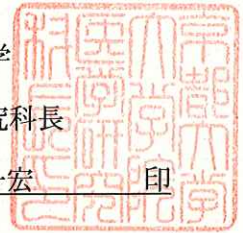
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学
 所属研究機関長 職名 医学研究科長
 氏名 岩井 一宏 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 京都大学大学院医学研究科 名誉教授
（氏名・フリガナ） 小泉 昭夫・コイズミ アキオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学 医の倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 小川 久雄



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 脳神経外科・部長
（氏名・フリガナ） 高橋 淳・タカハシ ジュン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

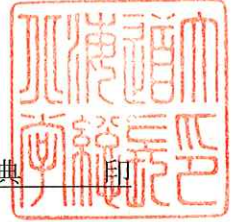
（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職 名 総長職務代理

氏 名 笠原正典



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 北海道大学病院・教授
(氏名・フリガナ) 佐藤 典宏・サトウ ノリヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

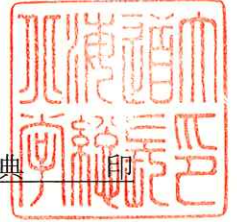
平成31年 3 月 29 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職 名 総長職務代理

氏 名 笠原 正典



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 北海道大学病院・講師
(氏名・フリガナ) 数又 研・カズマタ ケン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。