

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（ウイルス動脈輪閉塞症）の診断、治療に関する研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮本 享

令和2（2020）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
宮本 享 （資料）	
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抗血栓療法 -----	9
中原 仁	
3 . 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 -----	14
黒田 敏	
4 . 家族性モヤモヤ病の遺伝解析 -----	18
小泉 昭夫	
5 . もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究-----	22
高橋 淳	
6 . 日本もやもやレジストリ構築の進捗状況 -----	26
寶金 清博、数又 研、佐藤 典宏	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	31

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）の診断、治療に関する研究

研究代表者 宮本享 京都大学・医学研究科・教授

**研究要旨**

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

**研究分担者**

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

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

**B. 研究方法**

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

(倫理面への配慮)

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

**A. 研究目的**

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

### C. 結果

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

#### [1] 診断基準の改訂 (参考資料1)

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

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

#### [2] 疾患レジストリの症例登録継続と生体資料バンクの構築

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

た。

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

1. 無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究 (AMORE)

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

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

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

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

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

4. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

成人の再出血に対する外科的血管再建術の

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

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

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

6. もやもや病における抗血小板療法

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

7. RNF213 遺伝子の遺伝解析

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

#### D. 考察

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

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

## 総括研究報告書

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

## 2. 学会発表

該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 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 勝木将人

### 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）を施行し登録期間を終了したので登録状況（登録症例 51 名）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頭蓋内主幹動脈が進行性に狭窄し、周囲に異常血管網の発達を認める原因不明の疾患である[1,2]。発症分布は小児と若年成人の二峰性を呈することが知られてきたが[3]、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ことを背景に[2]、60歳以上の年齢でもやもや病と初めて診断される患者は近年増加傾向にある。また最近の magnetic resonance imaging (MRI) vessel wall imaging の進歩により[4]、もやもや病と動脈硬化性頭蓋内動脈狭窄の鑑別が可能となりつつあり、今後さらに高年齢でもやもや病と診断される患者は増加す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

に関しても本研究班で推進した 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しており[5,6]、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[2]。しかしながら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については未だ議論の余地があるところである。さらに、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ことが推測される。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、4年間の登録期間を終了したので登録状況について報告する。

### 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 症例で施行した。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 ; TIA、無症候性脳梗塞の出現、病期の進行( MRA で不確かな場合は DSA を実施して確認する )、無症候性出血病変の出現、全死亡。(2) 以下の周術期合併症の発生割合 ; 手術側の新規脳梗塞、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 )、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) ~ 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

令和 1 年 8 月 31 日の登録締切まで 51 例の患者が登録された。年齢は 60~83 歳 (平均 68.1 歳) で男女比は 10:41 であった。発症形式は脳梗塞 7 例、TIA 13 例、頭蓋内出血 12 例、頭痛 4 例、その他 (未記入含める) が 15 例であった。無症候 (頭重感のみ) にて診断された 68 歳女性ならびに出血発症 (登録時日常生活自立) の 65 歳女性の計 2 例において、観察期間中にいずれも脳出血を認めた。その他エンドポイントに至った症例の報告はなかった。

### 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。本研究においては4年間で51例の症例登録が得られたが2例において、観察期間中に脳出血を認めた。

最近の国外の施設における後方視的検討においては高齢もやもや病患者に対する頭蓋外内バイパス術は若年成人に対するものと同様に有効と報告されている[7-9]。本研究においても、当該施設からの登録症例を含めてバイパス術の結果は概ね良好であり、高齢もやもや病に対する頭蓋外内バイパス術は、若年成人同様の効果をもたらす可能性が考えられた。今後、登録症例51例の観察研究により、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) に関して4年間で51例の症例登録を完了した。観察期間中に2例で脳出血を認めた。今後、登録症例の追跡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) Ryoo S, Cha J, Kim SJ et al. High-resolution magnetic resonance wall imaging findings of Moyamoya disease. Stroke 45: 2457-2460, 2014
- (5) 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
- (6) 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
- (7) 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.
- (8) Williamson RW, Abla AA, Zabramski JM et al. Revascularization of moyamoya angiopathy in older adults. World Neurosurg 99:37-40, 2017.
- (9) 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抗血栓療法

慶應義塾大学 医学部 神経内科  
（\*東京都済生会中央病院 脳神経内科・脳卒中センター）

伊澤良兼，大木宏一\*，勝又雅裕，中原仁

### 研究要旨

本年度は，昨年と同様にもやもや病における抗血栓療法の効果，および使用実態に関する報告について論文を渉猟し，現時点における抗血栓療法の位置づけを明らかにするとともに，今後の観察研究のデザインを考慮する上で必要な事項について検討した．

過去 1 年間の報告では，岩手医科大学から抗血小板薬に関する重要な論文が 3 件報告されている。コホート研究であるが，希少疾患である当疾患の研究としては比較的多くの症例を登録・追跡しており，また論文内では今後の研究デザインについても言及がなされており，きわめて示唆に富む内容となっている。

一方，無作為化試験の新たな報告はなく，もやもや病の抗血栓薬関連の報告は，そのほとんどが非介入・後ろ向き研究であるため，その抗血栓薬の有効性・安全性に関するエビデンスはいまだ明確ではない。このほか，もやもや病治療に携わる専門医を対象とした，実臨床での治療方針に関する質問票調査も複数認められる。虚血性もやもや病の治療として抗血小板療法が支持される一方で，背景，虚血性イベント・出血性イベントのリスク，投薬期間，抗血小板薬の種類を考慮し，症例ごとに投薬の有無が判断されている現状も浮かびあがった。希少疾患であるもやもや病での抗血栓療法に関する無作為化試験は，今後も困難と予測され，上記症例ごとの背景のほか，頭部 MR，SPECT，神経機能評価などの時間経過を，抗血栓薬の内容とともに詳細に記録・追跡できるレジストリー試験を構築し検討を行うことが必要と考えられた。

## A. 研究目的及び背景

もやもや病は、頭蓋内内頸動脈、中大脳動脈近位部などの進行性狭窄による慢性閉塞性動脈疾患であり、主に血行力学的虚血がその病態の主体と考えられているほか、最近では動脈原性塞栓症の関与も指摘されている[1]。これまでに、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による虚血性イベント減少の有効性が証明されており[2-6]、また、本邦で行われたJAM trialでは、血行動態に基づいた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[7]。

もやもや病患者における、成人発症の急性期脳梗塞の治療として、一般的にはアスピリンを中心とした抗血小板療法が考えうるが、一方で虚血性イベントの再発予防を目的とした長期の抗血小板療法は出血を助長する可能性がある。また、同疾患が希少疾患であることも、多症例を対象とした randomized controlled trial を行うことを困難にしており、現時点ではエビデンスレベルの高い抗血栓療法に関する指針は示されていない。

2018年度の本研究では、本邦における抗血小板療法の実状について「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、エビデンス構築に必要な基礎データ収集を行い、論文として報告した[8]。本年度は、昨年度に引き続き2020年3月までに報告された、もやもや病における抗血栓療法に関する論文、抗血栓療法の有効性を規定する可能性がある因子に関する論文など、今後のレジストリー作成において必要な情報に関する文献を渉猟し、抗血栓療法の総括を行った。

## B. 方法

PubMed を用い「moyamoya disease」「antiplatelet」および「antithrombotic therapy」をキーワードとして、2020年3月以前に報告された文献を渉猟し、もやもや病における抗血栓療法、および抗血栓療法以外

の治療方針の決定にかかわる文献報告について検索を行った。

## C. 結果

2019年3月から2020年3月までの1年間に報告された、もやもや病における抗血栓薬関連の論文はそれほど多くないが、そのなかに岩手医科大学から報告されたシロスタゾールに関するデータがある。

Chibaら[9]は、misery perfusionを認めない虚血型もやもや病を対象としたコホート研究[10]において、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薬剤選択、2年間の観察期間）の脳血流量改善効果について報告を行っている。この報告では、71名のもやもや病症例のうち、30歳から60歳未満の患者で、受診から遡って過去3か月以内に前方循環系の虚血症状を来した modified Rankin Scale 0-1 の患者、かつ  $^{15}\text{O}$  gas PET で misery perfusion を認めない症例が組み込まれた。抗血小板薬は、50歳以上の患者ではクロピドグレル 75 mg、50歳未満の患者ではシロスタゾール 200 mg が投与され、副作用が出現した場合には他方の薬に変更するという手法がとられた。結果、シロスタゾール投与群では、2年のインターバルをおいた2回の  $^{15}\text{O}$  gas PET において有意な血流増加を認めとことが報告された。これは主に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。

さらに、このコホート研究のサブ解析が新たに報告され、シロスタゾール投与群はクロピドグレル投与群と比較し、一部の神経心理学テストにおいてスコアの有意な改善を認めたことが報告された[11]。

この一連の報告により、もやもや病成人症例の一部において、シロスタゾールの虚血イベントに対する予防効果以外に、脳血流や高次機能の改善効果の可能性が示された。今後のもやもや病レジストリーにおいて、抗血栓療法に関する重要な評価項目を示した論文といえる。

一方、上記の研究以外では、抗血栓薬使用

についての新たな進展は見られていない。

Kraemer ら[12]によるドイツにおける単施設 21 症例, Yamada ら[6]は日本における多施設レジストリー344 例の虚血型もやもや病症例を対象とした報告がある。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。しかし, 非介入での結果であり, 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バイアスが大きいと想定される。

Onozuka ら[13]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を用いて, 傾向スコア(プロペンシティスコア)を用いた解析を報告している。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軽度であった。

Zhao ら[14]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た後ろ向き研究を報告している。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し, 虚血性・出血性イベントの発症, バイパスグラフトの開存率には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った。

Jeon ら[15]は, もやもや病における一過性脳虚血発作や虚血性脳卒中の機序として, 一般には血行力学的な問題, すなわち低灌流が主な原因と考えられているが, 動脈原性塞栓も重要であることを, microembolic signal(MES)の観察結果に基づき報告している。計 48 名の 20 歳から 60 歳までの新たにもやもや病と診断された患者について, 両側の中大脳動脈の MES を経頭蓋ドプラーで 30 分間測定したところ, MES は 48 人中 11 人で観察され, 平均の MES 検出回数は 2 回であった。また, MES の検出は, 過去 3 か月以内の虚血性イベント, および中大脳動脈における高い平均血流速度(>80cm/s)と相関する

ことが示された。一方で, 抗血小板薬の事前内服の有無と MES の検出については有意な相関は示されていない。なお, MES が観察された 11 例のうち 10 例において抗血小板薬が投与され, うち 1 例において周術期の一時的なアスピリン中断に伴い虚血性脳卒中を発症したと報告されている。

アンケート調査として, Kraemer[16]らは, 専門医の大半は, もやもや病における長期の抗血小板薬投与に対して確信を持っていないことを報告しているほか, 我々も[6]虚血性イベントを伴うもやもや病症例で抗血小板薬の投薬の有無によって脳梗塞の発症リスクに有意差が認められなかったことを報告している。しかし, 出血例や偶発的に見つかったもやもや病症例を除き, 最近の虚血性イベントを認めた症例については, MES の有無や回数などによってリスクを層別化することで, 抗血小板薬の投薬を考慮しても良い集団が同定されるかもしれない[15]。また, 抗血小板薬の中でも急性期に有利な薬剤と慢性期に有利な薬剤は異なる可能性がある。今後のもやもや病レジストリーにおいては, MES, 虚血イベント発症後からの経過時間との関連性についてもデータ収集を行うことが望ましいと考えられる。

レジストリー以外の質問票ベースでの研究報告は, ここ 1 年間新たな展開はない。

Andaluz ら[17]は, アメリカ合衆国内のもやもや病診療に携わるエキスパート医師 46 人を対象にした質問票式での調査報告を行っている。このなかで, 抗血栓薬に関連する項目として, 55%の医師が無症候性もやもや病に対して抗血小板薬を使用すると回答している。

Kraemer ら[16]は同様にもやもや病エキスパート医師 77 人を対象に調査を行い, 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。この中で多くの医師が「長期的な抗血小板治療は必ずしも必須ではない」との意見に肯定的であった。

2018 年度に施行したわれわれの研究[8]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、虚血型もやもや病については「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」との回答が最も多かった (74 診療科 (53%))。

一方、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ている。使用する抗血小板薬の種類として、アルピリンが最多で、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、希少疾患であるうえに、各症例によって病状が多様であり、治療方針が個々の症例ごとに検討されることが多い。そのため、無作為化試験を行うことは難しく、ここまで述べてきたように非介入試験がほとんどである。

出血性・虚血性の病型、外科的治療の有無、急性期と慢性期、人種差、側副路の発達状態や主幹動脈の狭窄状況、MES の有無、使用する抗血栓薬の違いなど、様々な条件により、抗血栓薬の使用の有無、使用する場合はその選択肢、さらには投与期間に違いが生まれるものと推測される。

もやもや病における抗血小板薬の使用目的は、微小循環の改善作用、微小塞栓の予防、バイパス術後の血流維持などである。また、Chiba ら [9]、Ando ら [11] の一連の報告は、シロスタゾールによる脳血流増加作用、神経機能回復の可能性を示唆している。

これらの観点は、今後のレジストリー登録、データベース作成において、注意、検討すべき点といえる。

#### E. 結論

もやもや病における抗血栓療法に関して、ここ1年ほどでシロスタゾールの様々な治療効果が示唆される報告が確認された。今後は、症例数の多い観察研究を通じて、抗血栓薬、

とくにシロスタゾールなどの抗血小板薬により有益な効果が得られる患者群を特定することが、今後の研究をデザインする上で重要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 参考文献

1. Chiman J, et al. Clinical role microembolic signals in adult moyamoya disease with ischemic stroke. *Stroke*, 2019; 50: 1130-1135.
2. 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.
3. Ishikawa, T., et al., Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke*, 1997. 28(6): p. 1170-3.
4. Miyamoto, S., et al., Long-term outcome after STA-MCA anastomosis for moyamoya disease. *Neurosurg Focus*, 1998. 5(5): p. e5.
5. 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.
6. 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.
  7. 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.
  8. 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.
  9. 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.
  10. Miyoshi K, et al. Two-Year Clinical, Cerebral Hemodynamic, and Cognitive Outcomes of Adult Patients Undergoing Medication Alone for Symptomatically Ischemic Moyamoya Disease Without Cerebral Mismatch Perfusion: A Prospective Cohort Study. *Neurosurgery*. 2019 Jun 1;84(6):1233-1241.
  11. Ando S, et al. Cilostazol may improve cognition better than clopidogrel in non-surgical adult patients with ischemic moyamoya disease: subanalysis of a prospective cohort. *Neurol Res*. 2019; 41(5): 480-487.
  12. Kraemer, M., W. Heienbrok, and P. Berlit, Moyamoya disease in Europeans. *Stroke*, 2008. 39(12): p. 3193-200.
  13. 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.
  14. Zhao, Y., et al., Effect of aspirin in postoperative management of adult ischemic moyamoya disease. *World Neurosurg*, 2017. 105: p. 728-731.
  15. Jeon C, et al. Clinical Role of Micro-embolic Signals in Adult Moyamoya Disease With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019; 50(5): 1130-1135.
  16. 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.
  17. 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.

## 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

令和元年度は、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8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、40%で脳循環動態の異常が、20%で脳梗塞が存在していること、加齢とともに病期が進行すること、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、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、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。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、脳血行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行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。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。

#### 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）そして令和元年からは宮本 享（京都大学脳神経外科）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した。4年間にわたって200例の

症例を目標に登録を行なった。当初は5年間の経過観察を行なう予定であったが、その後10年間の経過観察に変更した。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している。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して、経過観察中である。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  
TIA  
無症候性脳梗塞の出現  
病期の進行  
無症候性出血病変の出現  
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

### 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。令和2年1月31日現在、109例のうち4例が転居などで脱落しているが、105例の経過観察が継続されている。これまでの平均53.8ヶ月間に脳卒中7例、TIA1例、無症候の病期進行2例が確認されている。現時点でのイベント発生リスクは脳卒中が年間1.5%、脳卒中+TIAが年間3.6%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

今後はまず全症例の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。

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. 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
2. 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
3. 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
4. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Muiyamoto 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]
5. 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]
6. 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. doi: 10.3171/2019.3.JNS181979. [Epub ahead of print]
  7. 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
  8. 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]
  9. 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
  10. 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
  11. 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]
  12. 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]
  13. 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]
  14. Hayashi T, Yamamoto S, Hamashima T, Mori H, Sasahara M, Kuroda S: Critical role of platelet-derived factor- $\alpha$  in angiogenesis after indirect bypass in murine moyamoya disease model. *J Neurosurg* (*in press*)

#### 学会発表

1. Kuroda S. Bypass surgery for moyamoya disease. World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) Educational Course in conjunction with INCONESON , 2019 Apr 4, Kathmandu.
2. 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, 松江市.
3. Kuroda S. Long-term (5-20 years) outcome after bypass for moyamoya. Bypass 2020 - Anniversary Symposium. 2020 Jan 8-10, Zurich
4. 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

**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。RNF213 は、機能的には ATP のリン酸の化学結合のエネルギーを物理的エネルギーに変換する AAA+ドメインと、蛋白の分解や蛋白間のシグナル伝達の機能を有する E3 コピキチンリガーゼドメインを有する。もやもや病発症における RNF213 の変異の役割は不明である。そこで、本研究では、RNF213 の AAA+および E3ligase 活性に注目し、RNF213 の機能と変異の影響の検討を行った。まず、12 種類の E2 について探索したところ、RNF213 は Ubc13 を E2 として E3ligase 機能を発揮することを見出した。さらに、RNF213 の E3Ligase は K63 残基を ubiquitin 化することを見出した。E3ligase の活性中心に存在するもやもや病患者で報告されている 9 変異のうち、3 変異は E3 の活性低下を示さず、残りの 6 変異では、E3 の活性の低下を示した。この 6 つの E3ligase の機能喪失変異では、NF $\kappa$ B の活性化し、引き続き Caspase3 の分解、Apoptosis を引き起こすことを見出した。一方、E3ligase の活性低下を起こさない 3 つの変異では、NF $\kappa$ B の活性化を起こさず、Apoptosis も誘導させないことが見いだされた。さらに、NF $\kappa$ B の活性化は、AAA+の喪失により大きく減少することが明らかとなり、AAA+依存性であることが判明した。

### A. 研究目的

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。さらに、脳梗塞、肺高血圧や心筋梗塞の発症との相関も報告され、RNF213 は、頭蓋内血管病変に関わらず多くの循環器系疾患の発症に関与することから RNF213 vasculopathy ( Bang et.al .2019 ) の概念が提唱されるに至った。

RNF213 は、機能的には ATP を使い物理的

にエネルギーに変換する AAA+ドメインと、蛋白の分解や蛋白間のシグナル伝達の機能を有する E3 コピキチンリガーゼドメインを有する。もやもや病発症における RNF213 の変異の役割は不明である。もやもや病の発症と相関を有する変異の一部は、Bioinformatics の予測によれば E3 コピキチンリガーゼの機能喪失変異を有することが予測される。

本研究においては、RNF213 の機能に注目し、1) 現在未知である E2 を明らかにし Ubiquitin Ligase の性格の解明、2) もやもや

病の発症との相関が報告されている変異体のうち E3ligase ドメインに存在する変異に関して Ubiquitin ligase の活性を評価、3) E3ligase によって制御を受け RNF213 との関連が示唆される NF k B 活性化による Apoptosis シグナル系に注目し、E3ligase の変異体の影響の評価および E3 以外の機能ドメインである AAA+ の役割の解明、の 3 点にわたり解明することを目指す。以上をもって、RNF213 による機能及び関与するシグナル系を解明し RNF213 vasculopathy の解明に資する。

## B. 研究方法

本研究においては、研究対象は Human embryonic kidney 293 (HEK293T) cells を用いた。E3ligase の生化学的特徴付けにおいては、DNA constructs として、12 種類の E2, GST-RNF213 RNG WT (野生型) および変異体を用いた。また、NF k B の活性化に関しては、NF k B の応答エレメントにルシフェラーゼを接合した Plasmid を用い、ルシフェラーゼ活性で評価した。Full length の RNF213 WT および、AAA+ を喪失した変異体、E3ligase の変異体を用いて HEK293T に transfection を行い、Apoptosis を検討した。尚 Apoptosis の評価は、FACS を用いて行った。詳細は論文に記載した (Takeda et al. 2020)。上記研究は、京都大学遺伝子組み換え実験委員会の承認のもとに実験を行った。

## C. 研究結果

1) E3 Ligase の特徴付け : 12 の E2 を検討した結果、Ubc13 のみが RNF213 と complex を形成し、RNF213 を autoubiquitin 化することを見した。次いで、Ubiquitin 鎖の特定を試みたところ、K48 を ubiquitin 化せず、K63 を選択的に ubiquitin 化することを見した。以上の結果から、RNF213 は、Ubc13 を E2 として、K63 の lysine 残基を polyubiquitin 化

すると結論された。

2) RNF213 の変異体の E3 活性 : 現在まで、9 種類 (C3997Y CY, P400R PR, D4013N DN, H4014N HN, C4017S CS, R4019C RC, W4024R WR, C4032R CR, P4033L PL) の E3 ドメイン内部の変異が、もやもや病患者および家族で報告されている。そこで、これらの変異を用いて、CA 変異を喪失変異の対照として、E3ligase 活性を見た。DN、CR、WR の 3 変異を除いて残り 6 変異で CY, PR, HN, CS, RC, PL の何れも E3 の活性は低下していた。

3) NF k B の活性化 : K63 の Ubiquitination は、NF k B を含む多くの細胞内でのシグナル経路にかかわることが示唆されてきた。そこで、NF k B の活性化と E3ligase の関係を見たところ、E3ligase の活性がある WT, DN, CR, WR では、NF k B の活性化はなかったが、E3ligase の活性を喪失する 7 変異 (CA, CY, PR, HN, CS, CR, PL) では、NF k B を強く活性化していた。

4) E3ligase 活性の喪失による AAA+ 依存性 Apoptosis の誘導 : 最近、RNF213 のノックダウンにより palmitate による NF k B 活性化による Apoptosis の抑制が起こることが報告されている。そこで、CA を陰性対照として E3 の活性喪失型変異が、Apoptosis を誘導するか検討してみた。その結果、E3ligase の活性を喪失させる 6 変異 (CY, PR, HN, CS, CR, PL) で、Apoptosis は増加していた。一方、E3 活性を喪失させない 3 変異では、apoptosis の誘導は見られなかった。NF k B 活性化との関連を見るために、NF k B の抑制剤 (QNZ) で処理したところ CY, NH とともに apoptosis の誘導は QNZ 処理で抑制された。また、Apoptosis の誘導に介在する Caspase3 の分解を見たところ、WT で認められなかった分解が CY, HN では検出され、Apoptosis は caspase3

を介するシグナルによって仲介されていることが分かった。さらに、AAA+の影響を、CY, HN を用い検討したところ、AAA+を喪失させた変異体では、NFkB の活性化が認められず、同時に Apoptosis の誘導も抑制されていた。以上の結果から、E3ligase の機能喪失は、NFkB の活性化に引き続く Caspase3 の分解を介して Apoptosis を誘導することが明らかになった。さらに、このシグナル系の活性化には、AAA+ドメインが必要なことが判明した。

#### D. 考察

本研究では、RNF213 は Ubc13 を E2 として complex を形成して E3ligase 活性を発現させることが見いだされた。E3ligase による ubiquitin 化は、K48 に関わるタンパク分解系の経路あるいは K63 を介するシグナル伝達系など細胞機能制御に関わる経路の 2 つが知られているが、RNF213 では K63 の ubiquitin 化することから後者の細胞機能制御に関わることが判明した。さらに本研究では、そのシグナル系の一つとして NFkB-Caspase3-Apoptosis の経路を見た。

RNF213 は、既に 2011 に我々が証明したように ubiquitin 活性を有するが、もう一つの機能性ドメインとして AAA+がある。AAA+は、ATPase 活性を有するが、その活性は 6 量体など高次構造の形成に必要である。本研究において、高次構造を形成できない場合、E3ligase 活性を喪失する変異を有していても NFkB も誘導せず、Apoptosis を誘導しないことが明らかになった。このことは、RNF213 が NFkB-Caspase3-Apoptosis を活性化させるためには、RNF213 の高次構造の形成が必要なことを意味している。多くの AAA+では、高次構造をとることで、物理的な運動などの機能が付与され、細胞内輸送などを通じて機能を発現することが知られている。以上から、RNF213 の変異のうち、E3ligase の活性中心の変異では、

Gain of function あるいは Dominant negative 機序により NFkB-Caspase3-Apoptosis の経路を活性化されている可能性が強く推測される。

一方、活性中心に変異を有する DN, RC, WR に関しては、E3ligase 活性は有していた。しかし、これらの変異は患者で証明されていた。このうち DN 変異は、ヨーロッパにおける創始者変異であり、浸透率が低いことと関連する可能性がある。このような allelic heterogeneity に関しては今後さらに検討が必要である。

最後に、本研究で明らかにされたように、AAA+の喪失変異は、E3ligase ドメインの変異や他の部位の変異を null 化する可能性が示唆された。また RNF213 機能をロックアウトされたマウスで特異的な形質上の異常が確認されないという事実から AAA+の Null の健康への機能障害は少ないものと考えられる。この点は創薬上重要であり、AAA+の拮抗剤は、RNF213 の変異体による vasculopathy に対して創薬の候補となる可能性を示唆する。また、本研究で明らかにされた事実から、RNF213 vasculopathy は、NFkB-Caspase3-Apoptosis 経路の活性による内皮細胞の apoptosis の可能性が示唆される。今後さらなる検証が待たれる。

#### D. 結論

RNF213 は、Ubc13 を E2 として Complex を形成し E3ligase 機能を発揮する。この E3Ligase は K63 残基を ubiquitin 化し、E3ligase の機能喪失は、NFkB の活性化を引き起こす。この NFkB の活性化は、AAA+依存性であり高次構造の形成を前提とすることが明らかとなった。

#### E. 文献

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 NFκB activation and apoptosis in an AAA+ domain-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Mar 2. pii: S0006-291X(20)30290-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.024.

2. 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 Oct 24. doi: 10.1007/s12975-019-00743-6. PMID: 31650369

3. 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.* 2019 Jun;50(6):1561-1563. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024712. Epub 2019 May 7.

## 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<sup>1</sup>  
京都大学大学院医学研究科脳神経外科<sup>2</sup>  
高橋 淳<sup>1</sup>、舟木健史<sup>2</sup>、宮本 享<sup>2</sup>

### 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発表し、過去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、 $p=0.017$ ) ことを明らかにした。本年度は、SPECT で測定される血行力学的重症度によるサブ解析の結果を論文投稿し、採択・掲載された。ここでは、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 (手術効果が高い) 傾向が明らかとなり ( $p=0.056$ )、また登録時の血行力学的障害の存在が「再出血の独立危険因子」であることが示された。

### A. 研究目的 (2019 年度)

【目的】出血発症もやもや病において、血行力学的障害 (脳灌流圧低下) の存在が その後の出血発作を予測するか、直接バイパス手術の出血予防効果に関連するか、を明らかにすること。

#### 【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<sup>(1)</sup>。

JAM Trial では出血部位の偏りを排除する目的で、前方出血群、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  $p=0.013$ )<sup>(2)</sup>。

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<sup>(3)</sup>。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<sup>(4)</sup>や、虚血発症例との case-control study では<sup>(5)</sup>、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。

また JAM Trial 保存的治療群のうち、過去に

出血を来したことの無い36半球を対象としたコホート解析を行い、非出血半球全体での自然再出血率は2.0%/年であること、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、 $p=0.017$ )ことを明らかにした。(6)

### B. 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認められたが (HR 0.16 [95%CI, 0.04-0.57]) (図3) 血行力学的正常群 (stage 0) では効果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(7)。

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、choroidal anastomosis と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)(7)。

図3. 血行力学的障害群 (stage 1+2)

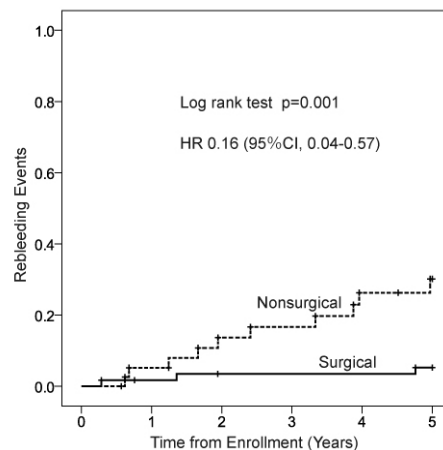


図4. 血行力学的正常群 (stage 0)

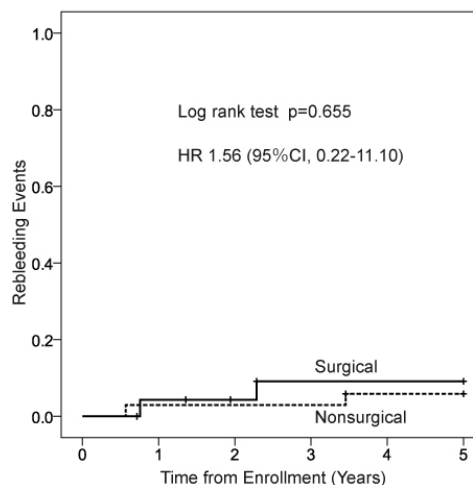


図5. 保存的治療半球の K-M 曲線

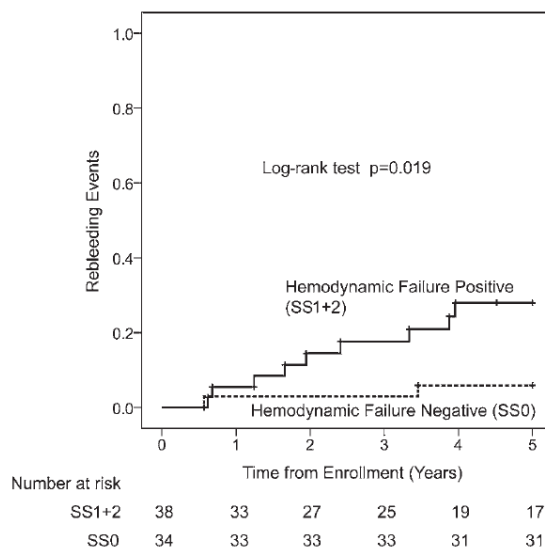




図 6. Cox 比例ハザードモデル

Analysis	Crude		Multivariate Adjustment*	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Hemodynamic status				
SS0	1.00	Reference	1.00	Reference
SS1+2	5.19	1.12–24.12	5.37	1.07–27.02
Choroidal anastomosis				
Negative	1.00	Reference	1.00	Reference
Positive	4.21	1.12–15.92	6.26	1.43–27.39

\* Cox proportional hazards model including the following five factors: hemodynamic status (SS1+2/SS0), choroidal anastomosis (positive/negative), age (continuous variable), sex (female/male), and PCA involvement (positive/negative).

#### D. 考察

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勧告する際には、「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

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。

なお、本研究結果は 2020 年 3 月に Journal of Neurosurgery に掲載された<sup>(7)</sup>。

#### 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 132:408-414,2019

(7) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S. Impact of cortical hemodynamic failure on both subsequent hemorrhagic stroke and effect of bypass surgery in hemorrhagic moyamoya disease: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg. 2020 Mar 13:1-6.  
doi:10.3171/2020.1.JNS192392. Online ahead of print

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S. Impact of cortical hemodynamic failure on both subsequent hemorrhagic stroke and effect of bypass surgery in hemorrhagic moyamoya disease: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg. 2020 Mar 13:1-6.  
doi:10.3171/2020.1.JNS192392. Online ahead of print

### 2. 学会発表

Jun C. Takahashi, Takeshi Funaki and Susumu Miyamoto, on behalf of the Japan Adult Moyamoya Trial investigators. Prevention of rebleeding in Adult Hemorrhagic Moyamoya Disease.  
The 14<sup>th</sup> Korea-Japan Joint Conference on Surgery for Cerebral Stroke. (2019.4 Sapporo)

## 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、岩手医科大学付属病院、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、岐阜大学医学部付属病院、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学付属病院、天理よろず相談所病院、国立循環器病センター、徳島大学医学部付属病院、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

## 日本もやもやレジストリ構築の進捗状況

研究分担者 寶金 清博、数又 研、佐藤 典宏

北海道大学 脳神経外科

### 研究要旨

難治性疾患政策研究事業「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」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。本研究の主目的は、病期進行に関する環境因子等のリスク解析であり、複数の因子による層別化と縦断的な前向き臨床データ登録を可能にしている。しかし、現在、多施設からの登録は進捗しておらず協力体制を阻む根本的課題への取り組みが必要である。

### A. 研究目的

本研究の主目的は、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(難治性疾患政策研究事業)もやもや病の診断、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

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。

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。

### (4) 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)

### (5) 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。

### (6) 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

平成 27 年 10 月～平成 28 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。

平成 28 年 8 月、研究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<sup>1</sup>。

平成 28 年 11 月、集積データ項目の最終決定を行い Web 入力可能なシステム構築の外部委託を行った。平成 29 年 3 月、登録システムの試用版が完成した。平成 29 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。他施設患者を含め令和 2 年 3 月末の時点で、127 名の患者が登録された。内訳は、北海道大学 125 名、富山大学 2 名、慶應義塾大学 4 名である。

#### 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。

もやもや病に関しては、発症よりも病期の進行を的確に予測する事の方が患者、医師にとって恩恵が大きい。特に関与が推測されるウイルス感染、甲状腺機能異常、貧血、血液凝固を促進する薬剤等、対応が可能なリスク因子の評価はこれまでに行われていない。また、ゲノム・エピゲノムマーカーの役割についての検証は未だ不十分である。データベースの層別化により group based analysis でリスク因子を明らかにする事、また、それらが patient based の予測に使えるか検証を行っていく事がレジストリ

研究の最終的な目標である。無症候の脳血管撮影(MRA)による変化も捉えられるようにすること、或いは長期間の前向きデータ集積なども重要な点である<sup>1,2</sup>。

片側から両側へ移行する患者は約 30%存在する。この進行に、RNF213 が関係することがわかっている。しかし、日本におけるもやもや病患者には少なくとも 80%程度に RNF213 の変異が存在する。従って、大多数の患者での patient based の予測は困難である。また、同側の初期病変の進行や後大脳動脈の変化は片側から両側への変化よりさらに少ないことが経験的に予想される。有効な解析に必要な症例数の集積にはさらに困難を伴う事が予測される。また、入力やデータの信頼性を担保するためのデータクリーニングに必要な人手の確保に課題がある。

最近、国立保健医療科学院との共同研究により、2500 名の臨床個人調査票のデータを使用した疫学研究を行った<sup>3</sup>。比較的簡便に得る事ができる clinical data から数年以内の ADL 悪化に関する因子が明らかになった。小児では高次脳機能障害、成人では脳梗塞が ADL 悪化に関係していた。このように、ゲノム、エピゲノムデータ等の血液マーカーに限らなくても患者のマネジメント、医療関係者への啓蒙、福祉制度への情報提供に貢献できる研究は十分可能である。しかし医療助成を目的とした臨床個人調査票を利用する研究では軽症例が解析から脱落しやすい。より全体像を反映するデータベース構築は、医学研究や医療政策等の発展に寄与する。

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あまり行われておらず、他の難治性病態へのアプローチにも応用可能な貴重な経験となると考えられる。

## E . 結論

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」分担研究の令和元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

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

2. 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

3. Sato Y, Kazumata K, Nakatani E, Houkin K, Kanatani Y. Characteristics of Moyamoya Disease Based on National Registry Data in Japan. *Stroke*. 2019 Aug;50(8):1973-1980.

### 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



別紙 4

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
Kuroda S:	STA-MCA Bypass and EDMAPS	Vajkoczy P	Surgical Techniques in Moyamoya Vasculopathy – Tricks of the Trade.	Thieme	Stuttgart	2019	116-125
Kuroda S	General principles of indirect bypass s	Vajkoczy P	Surgical Techniques in Moyamoya Vasculopathy	Thieme	Stuttgart	2019	14-19

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
Kamo T, Uchino H, Saito H, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S	ersistent 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, Mao Y	Introduction. The unrealized gain of cerebral revascularization	Neurosurg Focus	46	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 Neurosurgery	122	e253-e261	2019
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 Neurosurgery	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	31	1-11	2019
Yamamoto S, Fukumaki 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
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	8	1-9	2019
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	Epub ahead of print		2020
Kuroda S, Nalayauma 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 encephaloduro-myelo-arterio-pericranial synangiosis (EDMAPS) in patients with moyamoya disease.	J Neurosurg	Epub ahead of print		2020
Takahashi JC, Fukumaki T, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S, 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	Epub ahead of print]		2020
Hayashi T, Yamamoto S, Hamashima T, Mori H, Sahahara M, Kuroda S	Critical role of platelet-derived factor- $\alpha$ in angiogenesis after indirect bypass in murine moyamoya disease model	J Neurosurg	In press		2020

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
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
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
Tashiro R, Niizuma K, Khor SS, Tokunaga K, Fujimura M, Sakata H, Endo H, Inoko H, Ogasawara K, Tominaga T	Identification of HLA-DQB1*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
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
Kawamura K, Fujimura M, Tashiro R, Kanoke A, Saitho 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

Rashad S, Saqr K, Fujimura M, Niizuma K, Tomioka T	The hemodynamic complexities underlying transient ischemic attacks in early-stage Moyamoya disease: an exploratory CFD study	Sci Rep	28	10	2020
Zhang JJ, Li S, Fujimura M, Lau T, Y, 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	Epub ahead of print]	1-7	2019
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
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	10549	2019
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
Kazumata K, Thakur 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
Takeda M, Tezuka T, Kim M, Chonji J, Oichi Y, Kobayashi H, Harada KH, Mizushima T, Taketani S, Koizumi A, Youssefi	Moyamoya disease patient mutations in the RING domain of RNF213 reduce its ubiquitin ligase activity and enhance NF- $\kappa$ B activation and apoptosis in an AAA+	Biochem Biophys Res Commun	In press		2020
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	In press		2019

<p>Kamimura T, Okazaki S, Morimoto T, Kobayashi H, Harada K, Tomita T, Higashiyama A, Yoshimoto T, Takahashi JC, Na</p>	<p>Prevalence of RNF213 p.R4810K Variant in Early-Onset Stroke With Intracranial Arterial Stenosis.</p>	<p>Stroke</p>	<p>50</p>	<p>1561-1563</p>	<p>2019</p>

<診断基準> 厚生労働省もやもや病研究班・改訂案

1. 診断上、脳血管造影などの画像診断は必須であり、少なくとも次の所見がある。

(1) 頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした領域に狭窄又は閉塞がみられる。

(2) もやもや血管(異常血管網)が動脈相においてみられる。

注: 両側性、片側性を問わない。

2. もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)は原因不明の疾患であり、下記に伴う類似の脳血管病変は、「類もやもや病」として除外する。

(1) 自己免疫疾患

(2) 髄膜炎

(3) 脳腫瘍

(4) ダウン症候群

(5) フォンレックリングハウゼン病

(6) 頭部放射線照射の既往

注: 甲状腺機能亢進症合併例は、もやもや病として診断してよい。

#### 【画像診断法】

1. もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)の確定診断に脳血管造影は必須である。特に、片側性病変や動脈硬化を合併する病変の場合には脳血管造影を行なって、その他の疾患を除外することが必須である。

2. ただし、MRIでは1.5テスラ(T)以上(3.0Tでは更に有用)の静磁場強度の機種を用いたMRIおよびMRA(Time of Flight; TOF)法により、以下の全ての所見を見た場合には、もやもや病と診断してよい。

(1) MRAで両側の頭蓋内内頸動脈終末部に狭窄又は閉塞がみられる。

(2) Heavy T2強調画像にて、両側の内頸動脈終末部や中大脳動脈水平部に血管外径縮小がみられる。

(3) MRAで脳底部、脳室周囲などに異常血管網がみられる。

注: MRI上、脳底部、脳室周囲などに少なくとも一側で2つ以上の明らかなflow voidを認める場合、もやもや血管(異常血管網)と判定してよい。

注: 動脈硬化病変との鑑別に際しては、heavy T2強調画像による罹患動脈の外径縮小の有無を確認する。



令和2年3月31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 宏



次の職員の令和元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  
(H29-難治等(難)一般-032)
- 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<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) 未審査の場合は、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: )



令和2年3月 25 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



次の職員の令和元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（H29-難治等（難）-一般-032）
- 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。



令和2年3月11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 学長

氏名 齋藤 滋 印



次の職員の令和元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  
(H29-難治等（難）-一般-032)
- 研究者名 (所属部局・職名) 学術研究部医学系・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) 未審査の場合は、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。

令和2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

次の職員の令和元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) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 中原 仁・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□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。

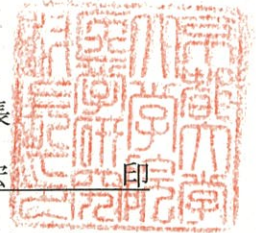


国立保健医療科学院長 殿

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



次の職員の令和元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  
(H29-難治等（難）一般-032)
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。



令和2年 3月 9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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 印



次の職員の令和元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  
(H29-難治等（難）-一般-032)
- 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) 未審査の場合は、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



次の職員の令和元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（H29 難治等（難） - 一般 - 032）
3. 研究者名 （所属部局・職名） 保健科学研究所・特任教授  
（氏名・フリガナ） 實金 清博・ホウキン キヨヒロ

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）未審査の場合は、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



次の職員の令和元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□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



次の職員の令和元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) 未審査の場合は、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。