

Current trends and issues of moyamoya disease

宮脇哲

Miyawaki Satoru

東京大学医学部 脳神経外科

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

Key words: moyamoya disease, negative remodeling, Japan Adult Moyamoya (JAM) Trail, ring finger protein 213, RNF213, intracranial major artery stenosis

【はじめに】

もやもや病の主たる病態は、両側の内頸動脈終末部の慢性進行性狭窄であり、側副路として脳底部に発達・形成される異常血管網（もやもや血管）を特徴とする疾患である。近年の遺伝子解析研究や画像解析技術の発展に伴い、もやもや病の診断技術や疾患概念そのものが変容を遂げようとしている。今回、もやもや病の近年の最新の研究の動向について概説する。

【もやもや病の診断基準の変容】

もやもや病は本邦よりその概念が成立した疾患である¹⁻³。診断基準として画文化されたものはこれまで本邦より報告されてきた⁴⁻⁶。また2015年に、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）における病態・治療に関する研究班により診断基準が若干修正された（表1）。

もやもや病の診断基準を簡潔にまとめると以下の通りとなる。

1. 内頸動脈の終末部の進行性の狭窄病変と側副血行路として的大脑基底核におけるもやもや血管の発達を認めること
2. 動脈狭窄を来す基礎疾患（①動脈硬化、②自己免疫疾患、③髄膜炎、④脳腫瘍、⑤ダウン症候群、⑥レックリングハウゼン病、⑦頭部外傷、⑧頭部放射線照射後の脳血管病変、⑨その他）が存在しないこと

片側にのみ狭窄所見が見られるものはこれまでの診断基準においては、もやもや病確実例とは区別されてきた（表2, 3）⁴⁻⁶。しかしながら2015年の診断基準の改訂において、「片側病変の場合、特に成人例では、動脈硬化性病変等との鑑別を目的に診断基準では脳血管造影を要するとした」という記載され、脳血管造影にてもやもや血管が証明されることを条件に「片側もやもや病」も、もやもや病確実例に含まれることとなった。その背景には、もやもや病感受性遺伝子変異であるRNF213 c.14576G>Aがもやもや病のみならず、片側もやもや病を含めた様々な程度の頭蓋内主幹動脈狭窄に認められ、有意な関連を持つことが証明されてきたことがある^{7, 8}。ただし、現在の診断基準には遺伝子診断は含まれず、あくまで脳血管の形態学的変化に基づいて行われている。画像、血液検体等からなる各種バイオマーカーにより発症要因に基づいた客観的な診断方法の確立が望まれる。

【動脈の外径・血管壁に着目した画像解析研究の現況】

昨今の画像解析技術の発展により、動脈の外径・血管壁に着目した研究が増えてきている。MRI 3D CISS imagingによるもやもや病の血管評価の有用性は古くはKomiyamaらが報告している⁹。最近では、もやもや病においては狭窄血管の外径が縮小するリモデリング、いわゆるnegative remodelingが生じているという報告が相次いでいる¹⁰⁻¹³。Wall imagingに着目した報告も散見されるようになってきている

13. もやもや病の特徴的な外径・血管壁の画像解析手法の確立が正確なもやもや病の診断につながる可能性がある。

もやもや病の対比として、一般的な動脈硬化による頭蓋内血管狭窄のremodelingのパターンがpositive remodelingであるとする報告が多い。一方で留意しなければならないのは、血管のremodeling pattern・血管壁の性状の多様性である。頸部頸動脈狭窄や冠動脈における動脈硬化像には、安定/不安定プラークという概念や、positive/negative remodeling, concentric/eccentric remodelingという形態の違いが存在することが明らかとなっている。我々は、もやもや病関連遺伝子変異であるRNF213 c.14576G>A変異を有する動脈硬化性の中大脳動脈狭窄においてnegative remodelingを生じていることを報告した¹⁴。

真の病態の解明のためにはもやもや病および一般的な動脈硬化による血管狭窄像の詳細な病理組織学的解析検討が待たれる。

【Japan Adult Moyamoya Trial関連の研究の現況】

Japan Adult Moyamoya Trial (JAM Trial)は、「出血型もやもや病にバイパス手術は有効か」というclinical questionを明らかにするための前向き多施設共同研究である¹⁵。JAM Trialにおいては、基底核出血に代表される前方出血群と視床出血や側脳室三角部に代表される後方出血群が手術群と非手術群で均等なるようにrandomizeされそれに基づいて層別化解析もなされていることから、前方出血群と後方出血群の自然歴やバイパス術の治療効果という点に関して新しい知見をもたらしている。JAM Trialの結果は、再出血を不良イベントの発症率が手術群で有意に低いことを示したと同時に、後方出血群では前方出血群に比べ非手術群の予後が有意に不良であること、さらにはバイパス術の効果も後方出血群で有意に高いことが示された^{16, 17}。またさらなる解析により、もやもや血管を lenticulostriate anastomosis, thalamic anastomosis, and choroidal anastomosisに分類したところ後方出血群においてはchoroidal anastomosisの関与が大きいことが示された¹⁸。この結果は後方出血群がバイパス術により適した群である可能性を示唆しており、また出血発症のもやもや病の多様性を示している結果である。

また、もやもや病において、basalなもやもや血管が、髄質動脈と「Periventricular anastomosis」と呼ばれるanastomosisを介して吻合をもつことが示され、そうした吻合を持つものにおいて有意に出血の発症を多いことが示され、さらなる解析が期待される^{19, 20}。

【遺伝的背景に関する研究の現況】

近年、もやもや病の疾患感受性遺伝子としてring finger protein 213 (RNF213)が同定された。RNF213上の単一のミスセンス変異 (c.14576G>A, p. R4859K, rs112735431) が日本人のもやもや病の発症者の80%が有するという結果であった^{21, 22}。我々はさらにRNF213 c.14576G>Aがもやもや病のみならず、片側もやもや病を含めた様々な程度の頭蓋内主幹動脈狭窄に認められ、有意な関連を持つことを示してきた^{7, 8}。

もやもや病の遺伝子解析研究においていまだ明らかとなっていない問題点の1つとしては、RNF213 c.14576G>Aを有しない20%のもやもや病発症者において、別の遺伝的背景が存在するかという点が挙げられる。

多く行われている研究は、RNF213上のc.14576G>A以外の変異でもやもや病と関連があるもの探索である。日本人をはじめとしたアジア系集団だけではなく、欧米系集団においても同様の研究が行われているが、関連解析において有意な関連をもつ変異はc.14576G>A以外には存在しない²¹⁻³⁴。いわゆるrareなvariantは数多く存在しているもの、そのいずれかがもやもや病の発症との強く関連していると考えられるいわゆるcausativeな変異であるということを証明するためには、変異によってもたらされるRNF213の機能の解析やさらに大規模なcohortにおけるvalidationが必要である。

また別な遺伝子探索研究としては、MukawaraがRNF213 c.14576G>Aを有しない家族性発症を認める2つもやもや病の家系において、whole exome sequenceを用いた解析によってCCER2という遺伝子を同定した³⁵。これもまたさらに大規模なcohortにおける解析が望まれる。

【もやもや病関連遺伝子RNF213の機能解析】

もやもや病関連遺伝子RNF213の発見により、もやもや病の分子病態解析は飛躍的に発展を遂げており、RNF213の様々な機能解析研究が進められている。

RNF213は17番染色体長腕に存在し5256のアミノ酸からなるタンパク質をcodeする遺伝子である²¹⁻²³。RNF213のタンパク質はreally interesting new gene (RING) finger ドメインとAAA ATPaseドメインを有しており、E3ユビキチンリガーゼとATP分解機能を有する新しいタイプのタンパク質である^{21, 22}。E3ユビキチンリガーゼは、いくつかのサブタイプがあるがタンパク質をユビキチン化しプロテアソームによる分解を促す酵素である。ユビキチンプロテアソーム系によるタンパク質分解は細胞周期やシグナル伝達、DNA修復、転写制御などに関わることが知られている³⁶。AAA ATPaseはunfoldaseとしての機能を有し、タンパク質の修飾に関わる酵素である³⁷。RNF213はユビキチンに全身の組織に発現していることが報告されているが、その中でも脾臓やリンパ球などの免疫担当細胞に多く発現していることが知られている²¹。ゼブラフィッシュのノックアウト実験では、頭頸部の血管発生に異常をきたすことが報告されているおり血管発生に関わる機能を有することが示唆される²²。一方でマウスでのノックアウト実験やc.14576G>A変異に相当する変異のノックイン実験では頭蓋内の血管発生を生じることなく、またもやもや病に相当する狭窄病変を生じないことが報告されており、RNF213の異常単独では血管病変を生じることなく、血管病変発症には別の因子が必要であることが示唆される^{38, 39}。またもやもや病患者から樹立したiPS細胞から分化させた血管内皮細胞における血管新生能のアッセイの実験では、正常な血管内皮細胞より血管新生能が低下していることが報告されており、RNF213変異は血管内皮細胞に何かしらの機能障害を生じることが示唆される^{40, 41}。RNF213の発現調節や細胞活性に関連する既知の分子カスケード (INFβやWNT signal) も徐々に明らかとなってきた^{42, 43}。しかしながらRNF213およびその変異が人の頭蓋内の動脈狭窄を生じる正確なメカニズムは明らかとなっておらず、さらなる解析が求められる。

【もやもや病関連遺伝子RNF213の臨床的意義】

我々はさらにRNF213 c.14576G>Aがもやもや病のみならず、片側もやもや病を含めた様々な程度の頭蓋内主幹動脈狭窄に認められ、有意な関連を持つことを示してきた^{7, 8}。もやもや病と診断されない、通常は動脈硬化と考えられる中大脳動脈などの頭蓋内主幹動脈狭窄においてもRNF213 c.14576G>Aが有意に関連していること示したわけだが、同様の結果が他のcohortにおいても証明されてきている^{44, 45}。さらにはRNF213 c.14576G>Aが日本人のコホートにおいて冠動脈疾患とも有意な関連を持つことが示された⁴⁶。RNF213 c.14576G>Aは日本人をはじめとした東アジア系集団において2%程度認められることが知られており、この集団においてRNF213 c.14576G>Aは脳血管障害のみならず、広く心血管障害に関与している重要な遺伝子変異であることが示唆される結果であると考えられる。

【結語】

近年の遺伝子解析研究や画像解析技術の発展に伴い、もやもや病関連の研究は飛躍的な発展を遂げている。もやもや病の病態や遺伝的背景を含めた背景因子は多様であり、さらなるevidenceの蓄積が望まれる。

1. 竹内一夫, 清水健太郎. 両側内頸動脈形成不全症. No to shinkei = Brain and nerve. 1957;9:37-43
2. Sano K. [cerebral juxta-basal telangiectasis]. No to shinkei = Brain and nerve. 1965;17:748-750
3. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Archives of neurology. 1969;20:288-299
4. 橋本信夫, 富永悌二, 宮本享, 永田泉, 寶金清博, 鈴木則宏, 小泉昭夫, 野川茂, 中川原譲二, 北川一夫, 黒田敏, 菊田健一郎, 藤村幹, 高橋淳, 林健太郎, 大木宏一, 星野晴彦, 高木康志, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾

患克服事業ウイルス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究班. もやもや病(ウイルス動脈輪閉塞症) 診断・治療ガイドライン. 脳卒中の外科. 2009;37:321-337

5. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of willis). *Neurologia medico-chirurgica*. 2012;52:245-266
6. Fukui M. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of willis ('moyamoya' disease). Research committee on spontaneous occlusion of the circle of willis (moyamoya disease) of the ministry of health and welfare, japan. *Clinical neurology and neurosurgery*. 1997;99 Suppl 2:S238-240
7. Miyawaki S, Imai H, Takayanagi S, Mukasa A, Nakatomi H, Saito N. Identification of a genetic variant common to moyamoya disease and intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43:3371-3374
8. Miyawaki S, Imai H, Shimizu M, Yagi S, Ono H, Mukasa A, Nakatomi H, Shimizu T, Saito N. Genetic variant rnf213 c.14576g>a in various phenotypes of intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44:2894-2897
9. Komiyama M, Ishiguro T, Nishikawa M, Yasui T, Morikawa T, Kitano S, Sakamoto H. Constructive interference in steady state imaging of moyamoya disease. *Neurologia medico-chirurgica*. 2002;42:11-16; discussion 17
10. Kaku Y, Morioka M, Ohmori Y, Kawano T, Kai Y, Fukuoka H, Hirai T, Yamashita Y, Kuratsu J. Outer-diameter narrowing of the internal carotid and middle cerebral arteries in moyamoya disease detected on 3d constructive interference in steady-state mr image: Is arterial constrictive remodeling a major pathogenesis? *Acta neurochirurgica*. 2012;154:2151-2157
11. Kim YJ, Lee DH, Kwon JY, Kang DW, Suh DC, Kim JS, Kwon SU. High resolution mri difference between moyamoya disease and intracranial atherosclerosis. *European journal of neurology*. 2013;20:1311-1318
12. Kuroda S, Kashiwazaki D, Akioka N, Koh M, Hori E, Nishikata M, Umemura K, Horie Y, Noguchi K, Kuwayama N. Specific shrinkage of carotid forks in moyamoya disease: A novel key finding for diagnosis. *Neurologia medico-chirurgica*. 2015;55:796-804
13. Yuan M, Liu ZQ, Wang ZQ, Li B, Xu LJ, Xiao XL. High-resolution mr imaging of the arterial wall in moyamoya disease. *Neuroscience letters*. 2015;584:77-82
14. Hongo H, Miyawaki S, Imai H, Shinya Y, Hideaki O, Mori H, Nakatomi H, Kunimatsu A, Saito N. Smaller outer diameter of atherosclerotic middle cerebral artery associated with rnf213 c.14576g>a variant (rs112735431). *Surgical neurology international*. In press
15. Miyamoto S. Study design for a prospective randomized trial of extracranial-intracranial bypass surgery for adults with moyamoya disease and hemorrhagic onset--the japan adult moyamoya trial group. *Neurologia medico-chirurgica*. 2004;44:218-219
16. Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, Nakagawara J, Takahashi JC, Investigators JAMT. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: Results of the japan adult moyamoya trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45:1415-1421
17. Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Inoue T, Ogasawara K, Nakagawara J, Kuroda S, Yamada K, Miyamoto S. Significance of the hemorrhagic site for recurrent bleeding: Prespecified analysis in the japan adult moyamoya trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2016;47:37-43
18. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S. Angiographic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk: A supplementary analysis of the japan adult moyamoya trial. *Journal of neurosurgery*. 2017:1-8
19. 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. *Neurologia medico-chirurgica*. 2015;55:204-209

20. 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. *Journal of neurosurgery*. 2016;124:1766-1772
21. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. A genome-wide association study identifies rnf213 as the first moyamoya disease gene. *Journal of human genetics*. 2011;56:34-40
22. Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda A, Kikuta K, Takagi Y, Harada KH, Fujiyama A, Herzig R, Kricshek B, Zou L, Kim JE, Kitakaze M, Miyamoto S, Nagata K, Hashimoto N, Koizumi A. Identification of rnf213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PloS one*. 2011;6:e22542
23. Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576g>a variant of rnf213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology*. 2012;78:803-810
24. Wu Z, Jiang H, Zhang L, Xu X, Zhang X, Kang Z, Song D, Zhang J, Guan M, Gu Y. Molecular analysis of rnf213 gene for moyamoya disease in the chinese han population. *PloS one*. 2012;7:e48179
25. Wang X, Zhang Z, Liu W, Xiong Y, Sun W, Huang X, Jiang Y, Ni G, Sun W, Zhou L, Wu L, Zhu W, Li H, Liu X, Xu G. Impacts and interactions of pdgfrb, mmp-3, timp-2, and rnf213 polymorphisms on the risk of moyamoya disease in han chinese human subjects. *Gene*. 2013;526:437-442
26. Cecchi AC, Guo D, Ren Z, Flynn K, Santos-Cortez RL, Leal SM, Wang GT, Regalado ES, Steinberg GK, Shendure J, Bamshad MJ, Grotta JC, Nickerson DA, Pannu H, Milewicz DM. Rnf213 rare variants in an ethnically diverse population with moyamoya disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45:3200-3207
27. Harel T, Posey JE, Graham BH, Walkiewicz M, Yang Y, Lalani SR, Belmont JW. Atypical presentation of moyamoya disease in an infant with a de novo rnf213 variant. *American journal of medical genetics. Part A*. 2015;167a:2742-2747
28. Lee MJ, Chen YF, Fan PC, Wang KC, Wang K, Wang J, Kuo MF. Mutation genotypes of rnf213 gene from moyamoya patients in taiwan. *Journal of the neurological sciences*. 2015;353:161-165
29. Moteki Y, Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Okada Y, Hirota K, Mukawa M, Nariai T, Mitani S, Akagawa H. Systematic validation of rnf213 coding variants in japanese patients with moyamoya disease. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4
30. Shoemaker LD, Clark MJ, Patwardhan A, Chandratillake G, Garcia S, Chen R, Morgan AA, Leng N, Kirk S, Chen R, Cook DJ, Snyder M, Steinberg GK. Disease variant landscape of a large multi-ethnic population of moyamoya patients by exome sequencing. *G3 (Bethesda, Md.)*. 2015;6:41-49
31. Kobayashi H, Brozman M, Kyselova K, Vizlayova D, Morimoto T, Roubec M, Skoloudik D, Petrovicova A, Juskanic D, Strauss J, Halaj M, Kurray P, Hranai M, Harada KH, Inoue S, Yoshida Y, Habu T, Herzig R, Youssefian S, Koizumi A. Rnf213 rare variants in slovakian and czech moyamoya disease patients. *PloS one*. 2016;11:e0164759
32. Koizumi A, Kobayashi H, Hitomi T, Harada KH, Habu T, Youssefian S. A new horizon of moyamoya disease and associated health risks explored through rnf213. *Environmental health and preventive medicine*. 2016;21:55-70
33. Sun XS, Wen J, Li JX, Lai R, Wang YF, Liu HJ, Sheng WL. The association between the ring finger protein 213 (rnf213) polymorphisms and moyamoya disease susceptibility: A meta-analysis based on case-control studies. *Molecular genetics and genomics : MGG*. 2016;291:1193-1203

34. Zhang Q, Liu Y, Zhang D, Wang R, Zhang Y, Wang S, Yu L, Lu C, Liu F, Zhou J, Zhang X, Zhao J. Rnf213 as the major susceptibility gene for chinese patients with moyamoya disease and its clinical relevance. *Journal of neurosurgery*. 2016;1-8
35. Mukawa M, Nariai T, Onda H, Yoneyama T, Aihara Y, Hirota K, Kudo T, Sumita K, Maehara T, Kawamata T, Kasuya H, Akagawa H. Exome sequencing identified ccer2 as a novel candidate gene for moyamoya disease. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2017;26:150-161
36. Deshaies RJ, Joazeiro CA. Ring domain e3 ubiquitin ligases. *Annual review of biochemistry*. 2009;78:399-434
37. Lupas AN, Martin J. Aaa proteins. *Current opinion in structural biology*. 2002;12:746-753
38. Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, Nishijima Y, Ito A, Shimizu H, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Kure S, Tominaga T. Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-t magnetic resonance angiography and histopathological analysis in mice lacking rnf213: A susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain research*. 2014;1552:64-71
39. Kanoke A, Fujimura M, Niizuma K, Ito A, Sakata H, Sato-Maeda M, Morita-Fujimura Y, Kure S, Tominaga T. Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-tesla magnetic resonance angiography and histological analysis in mice with the r4859k mutation of rnf213, the susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain research*. 2015
40. Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, Taura D, Sone M, Asaka I, Ameku T, Watanabe A, Kasahara T, Sudo T, Shiota F, Hashikata H, Takagi Y, Morito D, Miyamoto S, Nakao K, Koizumi A. The moyamoya disease susceptibility variant rnf213 r4810k (rs112735431) induces genomic instability by mitotic abnormality. *Biochemical and biophysical research communications*. 2013;439:419-426
41. Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, Taura D, Sone M, Asaka I, Ameku T, Watanabe A, Kasahara T, Sudo T, Shiota F, Hashikata H, Takagi Y, Morito D, Miyamoto S, Nakao K, Koizumi A. Downregulation of securin by the variant rnf213 r4810k (rs112735431, g>a) reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients. *Biochemical and biophysical research communications*. 2013;438:13-19
42. Scholz B, Korn C, Wojtarowicz J, Mogler C, Augustin I, Boutros M, Niehrs C, Augustin HG. Endothelial rspo3 controls vascular stability and pruning through non-canonical wnt/ca(2+)/nfat signaling. *Developmental cell*. 2016;36:79-93
43. Kobayashi H, Matsuda Y, Hitomi T, Okuda H, Shioi H, Matsuda T, Imai H, Sone M, Taura D, Harada KH, Habu T, Takagi Y, Miyamoto S, Koizumi A. Biochemical and functional characterization of rnf213 (mysterin) r4810k, a susceptibility mutation of moyamoya disease, in angiogenesis in vitro and in vivo. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4
44. Bang OY, Chung JW, Cha J, Lee MJ, Yeon JY, Ki CS, Jeon P, Kim JS, Hong SC. A polymorphism in rnf213 is a susceptibility gene for intracranial atherosclerosis. *PloS one*. 2016;11:e0156607
45. Park MG, Shin JH, Lee SW, Park HR, Park KP. Rnf213 rs112735431 polymorphism in intracranial artery steno-occlusive disease and moyamoya disease in koreans. *Journal of the neurological sciences*. 2017;375:331-334
46. 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;12:e0175649

表1. もやもや病の新診断基準（難病情報センターホームページより<http://www.nanbyou.or.jp/>）

<診断基準>

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。

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除外する。

- （1）動脈硬化が原因と考えられる内頸動脈閉塞性病変
- （2）自己免疫疾患
- （3）髄膜炎
- （4）脳腫瘍
- （5）ダウン症候群
- （6）フォンレックリングハウゼン病
- （7）頭部外傷
- （8）頭部放射線照射の既往
- （9）その他

【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うことが必須である。

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TOF（Time of Flight）法により、以下の所見を見た場合には、Definite（確定診断）としてよい。

- （1）MRAで頭蓋内内頸動脈終末部に狭窄又は閉塞がみられる。
- （2）MRAで大脳基底核部に異常血管網がみられる。

注：MRI上、大脳基底核部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。

注釈

現在、もやもや病の診断は脳血管の形態学的変化に基づいて行われている。片側性病変の場合、特に成人例では、動脈硬化性病変等との鑑別を目的に診断基準では脳血管造影を要するとした。一方、もやもや病の家族内発症が多い患者に診断基準に合致しない脳血管変化を有する症例をしばしば経験する。今後、画像、血液検体等からなる各種バイオマーカーにより発症要因に基づいた客観的分類ができる可能性はある。これらの点を考慮し、臨床個人調査票には診断として「1. 両側型 2. 片側型 3. 疑われるが診断基準に該当しない例」の3項目を設けた。

表2. もやもや病の旧診断基準（文献4、5より引用）

<p>1. もやもや病の診断基準</p> <p>(1) 診断上、脳血管撮影は必須であり、少なくとも次の所見がある。</p> <p>① 頭蓋内内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞がみられる。</p> <p>② その付近に異常血管網が動脈相においてみられる。</p> <p>③ ①と②の所見が両側性にある。</p> <p>(2) ただし、磁気共鳴画像（MRI）と磁気共鳴血管撮影（MRA）の所見が下記のすべての項目を満たしうる場合は脳血管撮影は省いてもよい。</p> <p>① MRA で頭蓋内内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞がみられる。</p> <p>② MRA で大脳基底核部に異常血管網がみられる。</p> <p>注：MRI 上、大脳基底核部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、異常血管網と判定してよい。</p> <p>③ ①と②の所見が両側性にある。</p> <p>(3) もやもや病は原因不明の疾患であり、下記の基礎疾患に伴う類似の脳血管病変は除外する。</p> <p>①動脈硬化、②自己免疫疾患、③髄膜炎、④脳腫瘍、⑤ダウン症候群、⑥レックリングハウゼン病、⑦頭部外傷、⑧頭部放射線照射後の脳血管病変、⑨その他</p> <p>(4) 診断の参考となる病理学的所見</p> <p>① 内頸動脈終末部を中心とする動脈の内膜肥厚と、それによる内腔狭窄ないし閉塞が通常両側性に認められる。ときに肥厚内膜内に脂質沈着を伴うこともある。</p> <p>② 前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈などウイリス動脈輪を構成する動脈に、しばしば内膜の線維性肥厚、内弾性板の屈曲、中膜の菲薄化を伴う種々の程度の狭窄ないし閉塞が認められる。</p> <p>③ ウイリス動脈輪を中心として多数の小血管（穿通枝および吻合枝）がみられる。</p> <p>④ しばしば軟膜内に小血管の網状集合がみられる。</p> <p>2. 診断の判定</p> <p>1. (1) ~ (4) を参考として、下記のごとく分類する。なお脳血管撮影を行わず剖検を行ったものについては、(4) を参考として別途に検討する。</p> <p>確実例：(1) あるいは(2) のすべての条件および(3) を満たすもの。ただし、小児では一側に(1) あるいは(2) の①、②を満たし、他側の内頸動脈終末部付近にも狭窄の所見が明らかにあるものを含む。</p> <p>疑い例：(1) あるいは(2) および(3) のうち、(1) の③あるいは(2) の③の条件のみを満たさないもの。</p>

表3. 片側もやもや病および類もやもや病の旧診断基準（文献4、5より引用）

1. 片側もやもや病の定義

もやもや病疑診例 (probable moyamoya disease) は、片側型もやもや病 (unilateral moyamoya disease) とも呼ばれ、片側の内頸動脈終末部に狭窄ないし閉塞をきたし、その周囲にもやもや血管の形成を伴うものを指す。

このような片側性変化は、甲状腺機能亢進症、脳動静脈奇形、Down 症候群、Apert 症候群、von Recklinghausen 病、頭部放射線治療後、SLE、Sjögren 症候群など、もやもや病診断除外項目疾患にも合併することがあるため、これらの基礎疾患を有する場合は類もやもや病に分類し、片側型もやもや病には含めない。また小児例においては反対側内頸動脈終末部に狭窄性病変を認めた場合もやもや病確診例に含め、片側型もやもや病には含めない。

2. 類もやもや病の定義

類もやもや病とは基礎疾患に合併して内頸動脈終末部、前大脳動脈および中大脳動脈の近位部に狭窄または閉塞がみられ、異常血管網を伴うものをいう。片側性の病変であっても基礎疾患があれば、類もやもや病に含める。日本語名は「類もやもや病」とし、英語名は「quasimoyamoya disease」（「moyamoya syndrome」「akin moyamoya disease」と同義）とする。基礎疾患がない片側性のものはもやもや病疑診例とし、類もやもや病とは区別する。

附記

基礎疾患としては下記のような疾患が報告されている。動脈硬化、自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、結節性動脈周囲炎、Sjögren 症候群）、髄膜炎、von Recklinghausen 病、脳腫瘍、Down 症候群、頭部外傷、放射線照射、甲状腺機能亢進症、狭頭症、Turner 症候群、Alagille 症候群、Williams 症候群、Noonan 症候群、Marfan 症候群、結節性硬化症、Hirschsprung 病、糖原病Ⅰ型、Prader-Willi 症候群、Wilms 腫瘍、一次性シュウ酸症、鎌状赤血球症、Fanconi貧血、球状赤血球症、好酸球肉芽腫、2型プラスミノーゲン異常症、レプトスピラ症、ピルビン酸キナーゼ欠損症、プロテインS 欠乏症、プロテインC 欠乏症、線維筋性過形成症、骨形成不全症、多発性嚢胞腎、経口避妊薬、薬物中毒（コカインなど）