

染色体8qにおけるモヤモヤ病の病因遺伝子に関する研究

池田秀敏¹、有波忠雄²、櫻井 薫²、吉本高志¹

研究要旨

第8染色体のモヤモヤ病連鎖領域について連鎖不平衡を手がかりに病因遺伝子の位置をより狭める研究を行った。家族性のモヤモヤ病の発端者23人を対象に8q22の7.7Mbの間に存在する31遺伝子について各遺伝子につき1～5個のSNP、計41のSNPをJ SNPおよびdbSNPより選び、遺伝子型を決定した。その結果、MATN2遺伝子、PABPC1遺伝子、YWHAZ遺伝子に存在する遺伝子において関連が示唆された。さらにこの領域において広範囲の連鎖不平衡が検出され、家族性のモヤモヤ病の祖先遺伝子の存在が示唆された。

A. 研究目的

昨年までの研究において、ゲノム情報に基づいてモヤモヤ病の発症に関わる遺伝子を同定するために全ゲノムにわたる連鎖解析を行い、新たに、8qと12pにおいて連鎖を示唆する結果を得た。とくに8qにおいては有意な連鎖の結果を得た。8qに存在していると予想される病因遺伝子を同定するためには病因遺伝子の位置をより狭めることが必要である。8qにおける病因遺伝子の位置をより狭めることを目的として連鎖不平衡解析を行った。

B. 研究方法

家族性のモヤモヤ病の発端者23人を対象にした。8q22の7.7 Mbの領域に存在する31遺伝子について各遺伝子につき1～5個のSNPをJ SNPおよびdbSNPより選び計41のSNPについて遺伝子型を決定した。遺伝子頻度に関して日本人の一般集団約700人のデータと比較することにより関連を検討し、連鎖不平衡の有無を判定した。SNP間の連鎖不平衡はGOLDプログラムを用いて解析した。

C. 研究結果

MATN2遺伝子、PABPC1遺伝子、YWHAZ遺伝子に存在するSNPにおいて、関連が示唆された。

SNP間の連鎖不平衡の状態は一様ではなかったが、比較的広範囲に連鎖不平衡が広がっており、5 Mb離れたSNP間でも平均のD'は0.4であり、日本人においてはほとんどの領域でこの程度の連鎖不平衡は100 kb以上になるとほとんどなくなることが知られているが、本研究で見られた家族性モヤモヤ病の発端者における8q領域はそれとは対照的であった。

D. 考 察

本研究での最大の欠点は家族性のモヤモヤ病の発端者の少なさであろう。それにもかかわらず、8qにおいて病因遺伝子の可能性のある遺伝子が同定された。まだ、遺伝子そのものの変異検索は完了していないが、関連が示唆された遺伝子の変異解析は価値があると予想される。

本研究において8q22領域で複数の遺伝子において関連が示唆された理由は比較的離れた領域でも連鎖不平衡が観察されたからである。その理由として家族性のモヤモヤ病においては比較的少数の祖先染色体がかかわっており、8qの領域においてまだ組換えが十分に進んでいないことが考えられた。この点に関する結論はより多くのSNPの遺伝子型を判定してハプロタイプ解析をすることにより得られると期待される。

E. 結 論

連鎖解析、連鎖不平衡解析により8qにおけるモヤモヤ病の病因遺伝子の候補が同定された。

¹ 東北大学医学部脳神経外科

² 筑波大学基礎医学系

Key Words : 染色体8q, モヤモヤ病, 連鎖不平衡, MATN2, PABPC1, YWHAZ

ABSTRACT

Linkage disequilibrium mapping of moyamoya disease on chromosome 8q

Hidetoshi Ikeda, Tadao Arinami, Kaoru Sakurai, Takashi Yoshimoto

Department of Medical Genetics, Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba

Chromosome 8q22 is one of the regions genetically linked to moyamoya disease. To narrow down the 8q region linked to moyamoya region, we genotyped 41 SNPs in 31 genes within 7.7 Mb on 8q22 in 23 probands of families with multiplex patients. Significant association was suggested in SNPs in *MATN2*, *PABPC1*, and *YWHAZ*, by comparisons with the allele frequencies in Japanese control samples. In addition, wider linkage disequilibrium was observed in this region compared with average range of linkage disequilibrium in Japanese, indicating founder chromosome(s) involving in the etiology of familial moyamoya disease.

家族性モヤモヤ病遺伝子CAGリピート伸長のローカス同定： 3番染色体短腕における検討

池田秀敏¹、近藤健男²、吉本高志¹

1. はじめに

Trinucleotide repeat diseaseは特殊な3塩基の繰り返し配列が異常に伸長することか病因となる遺伝病の総称で、近年様々な病態にその関与が指摘されている。特にCAGリピートの伸長はハンチントン病や遺伝性の脊髄小脳変性症の原因として、この10年間、様々な検討が行われている。CAGリピートの特徴は、この塩基配列はタンパク質の最終産物としてグルタミンをコードしているため、CAGリピートの伸長は、タンパクの最終産物にpolyglutamineを形成することになる。このpolyglutamineが神経細胞核内封入体の形成に関与して、神経細胞に特異的な変性を起こすが、それ以外にもSCDの12型ではCAGのリピート伸長はイントロン領域に存在し、polyglutamineの形成なしに遺伝的異常が起こるとされており、その病態、病因については未だ不明な点が多い。

これらCAGリピート病の臨床上的特徴として、リピートの伸長に関して不安定性が認められること、特に世代を経るごとにCAGリピートが伸長し、それに伴い、症状の重症化や低年齢化が起こるclinical anticipationがあげられる。モヤモヤ病においてもこのclinical anticipationはしばしば認められる現象であり、これまで我々は家族性モヤモヤ病においてCAGリピート伸長の関与を検討してきた。

昨年までの検討で家族性モヤモヤ病においては、4家系(27名)中に2家系の5名にCAGリピートの伸長を認めた。これに対し、孤発性モヤモヤ病患者では30名について検討を行ったがCAGリピート伸長者は認められなかった。統計学的に検討を行うと χ^2 検定で $p < 0.05$ で有意に家族性モヤモヤ病においてCAGリピート伸長者を多数認める結果となった。しかしながら家族性モヤモヤ病におけるCAG

リピート伸長者はモヤモヤ病の発症とは関連を認めず、CAGリピートの伸長が家族性モヤモヤ病においてどのような役割を演じているかは現時点では不明である。

これらの結果を背景に、本年は家族性モヤモヤ病におけるCAGリピート伸長者のCAGリピート伸長部位を同定することを目的に検討を行った。特に今回はこれまで我々が連鎖解析により明らかにしてきた家族性モヤモヤ病責任遺伝子座としての3番染色体短腕上のCAGリピートについて、その伸長の有無を検討した。

2. 対象と方法

家族性モヤモヤ病2家系のうちでCAGリピートの伸長を認めた5名の血液から採取したgenomic DNAを用い3番染色体短腕上のCAGリピート伸長の有無を検討した。遺伝子としては3p14.1に存在するBAI1-associated protein 1 (BAIAP1)、3p24.3に存在するFLJ12565、3p25.1に存在するFLJ22389を対象にした。それぞれの遺伝子のCAGリピート部位の前後約20塩基をプライマー (BAIAP1では5'-TTGCCTTCTTCGTCGAAGCTC-3'および5'-CGTCGTCGTCGTCGTCTGTCTTC-3')としてPCRを行った。20ulの反応液中にgenomic DNAが200ng、10mM Tris-HCl pH8.0)、50mM KCl、1.5mM MgCl₂、0.001% gelatin、200uM dNTP、1uM primer、0.5 U Taq polymeraseを含むもので行った。増幅方法は94°Cで脱変性を5分間行った後、94°Cで1分間、52°Cで1分間、74°Cで1分間、これを1サイクルとして計35サイクル施行した。増幅後、カラムでprimerを可及的に除去した後、Gene Scan analyserにて電気泳動を施行し、CAGリピートの伸長を検討した。Negative controlとしてRED法でCAGリピートの伸長をgenomic DNA上に持たないサンプルを同様の方法でPCRを行い比較検討した。

¹東北大学大学院神経外科学分野

²同肢体不自由学

Key Words : モヤモヤ病、CAGリピート、3番染色体短腕

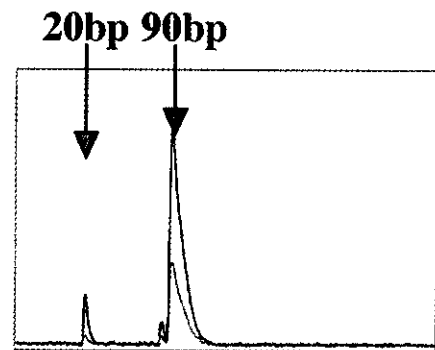
3. 結 果

Negative controlにおいて図1に示すごとくBAIAP1では20 bp付近のprimer peakと90bp付近のproduct peakを認めた。これはBAIAP1におけるCAGリピート60塩基中、一部primerに含まれる13塩基を除いた48塩基をコードする長さに一致した。FLJ12565、FLJ22389についても同様の結果であった(図1)。家族性モヤモヤ病家系のCAGリピートの伸長の5名においてもnegative controlと同様の結果で、BAIAP1、FLJ12565、FLJ22389においてはCAGリピートの伸長は認められなかった。

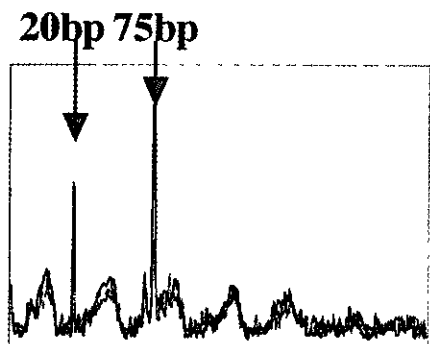
4. 考 察

今回、家族性モヤモヤ病家系内のCAGリピート伸長を認めた5例において、3番染色体短腕上の遺伝子についてCAGリピート伸長の検討を行った。3番染色体短腕(3p24.2-p26)は、これまでの我々の連鎖解析の結果、責任遺伝子座の可能性が示唆されたが、この部位のCAGリピートの伸長は認められなかった。これまでの検討から家族性モヤモヤ病におけるCAGリピートの伸長はモヤモヤ病の遺伝的背景になんらかの関与をしている可能性が示唆されるものの、CAGリピート伸長者の検討ではモヤモヤ病の発症と因果関係が認められなかったことから、モヤモヤ病発症の直接的な因子となっている可能性は低いと考えられる。今後、さらに他のCAGリピート遺伝子についてCAGリピート伸長の部位の特定などを行い、モヤモヤ病遺伝的背景との検討が重要であると考えられる。

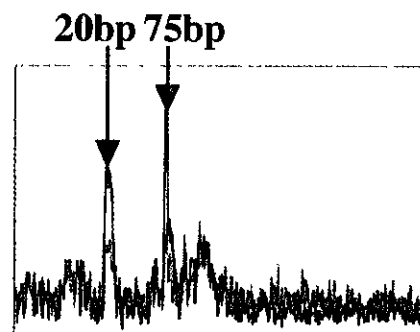
図1



BAIAP1



FLJ22389



FLJ12565

ABSTRACT

Analysis of CAG repeat expansion on chromosome 3p in members of familial moyamoya disease.

Hidetoshi Ikeda, Takeo Kondo, Takashi Yoshimoto.

Division of Neurosurgery, Tohoku Graduate School of Medicine

We have examined CAG repeat expansion in familial and sporadic moyamoya diseases. CAG repeat expansion in genomic DNA was found 5 of 27 cases of familial moyamoya family (12 cases with moyamoya disease, 15 cases without moyamoya disease), but none of 30 cases of sporadic moyamoya disease patients. The persons with CAG repeat expansion in familial cases were all female, but no correlation with or without moyamoya diseases.

To determine the pathogenesis of CAG repeat expansion for familial moyamoya disease, we examined the CAG repeat expansion locus on chromosome 3p. In the present study, 3 CAG repeat locus on chromosome 3p (BAIAP1 at 3p14.1, FLJ12565 at 3p24.3, and FLJ22389 at 3p25.1) were focused. CAG repeat expansion of individual gene was screened in 5 cases of CAG repeat expansion of genomic DNA by polymerase chain reaction method

The CAG repeat was not expanded in BAIAP1, FLJ12565, and FLJ22389 genes in all 5 cases. Further investigation for the locus determination of CAG repeat expansion should be considered to elucidate the pathogenesis for familial moyamoya diseases.

家族性モヤモヤ病におけるN-グリカナーゼ遺伝子 (Ngly1) の関与についての検討

池田秀敏¹、鈴木 匡²、吉本高志¹

A. 研究目的

タンパク質の分泌は、全ての細胞に必須の生物学的素過程であり、真核細胞において、分泌タンパク質や膜タンパク質は、その翻訳と同時にタンパク質のチャンネルを通じて小胞体 (ER) 内に取り込まれる。その際、殆どのタンパク質はN型糖鎖の付加等の共翻訳／翻訳後修飾をうける。その後、正常なタンパク質は小胞輸送によって小胞体を離れ、それぞれの最終目的地に輸送される。一方、正しい高次構造 (折り畳み／正常なサブユニット構造) をとれない異常タンパク質はER内のいわゆるシャペロンタンパク質によって正しい高次構造を取る助けを受ける。それでも正常な状態になれないようなタンパク質は、ERから細胞質に逆輸送され、主にプロテアソームの作用によって分解、除去されることが最近明らかにされてきた。このように、生成物 (ここではタンパク質) の品質を一定に保とうとする仕組みを一般に“品質管理機構”と呼ぶ。細胞質に糖鎖を脱離する酵素、N-グリカナーゼ (ペプチド: N-グリカナーゼ: PNGase) の存在が最初に報告されたのは、1993年のことである。以来、本酵素活性が品質管理機構に関与する可能性が示唆されてきた。この酵素をコードする遺伝子が最近明らかにされ、構造、機能と機能の研究は格段の進歩を遂げてきている。本遺伝子は酵母からヒトにいたるまで広く保存されており、基本的な生物学的重要性を有することが示唆されてきている。本酵素の変異は、単細胞生物である出芽酵母および分裂酵母においては実験条件下で顕著な表現型を示さないのに対し、最近線虫において遺伝子の変異が神経の過分岐を引き起こすことが明らかにされてきている。最近、動脈の分岐パターンは感覚神経の誘導によって起こるこ

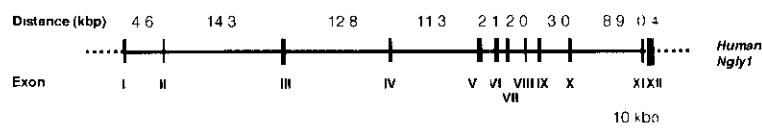


図1

とも報告されてきており、モヤモヤ病の病理学的特徴と線虫の表現型との関連を考えると大変興味深い。折しも先に報告された家族性モヤモヤ病の病因遺伝子のうち、3番染色体短腕 (3p24-26) にマップされている部位にPNGase遺伝子 (Ngly1) が含まれることが分かっている。以上のことから、家族性モヤモヤ病患者においてNgly 1に変異が存在するかどうかについての検討を試み、その手始めとして遺伝子のエクソンおよびエクソン-イントロンの境界領域の配列を決定することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

ヒトNgly1遺伝子は全長約64kbの中に12個のエクソンを持つ (図1)。ヒトのゲノムドラフトより、Ngly1遺伝子を含む遺伝子断片 (NT_005762) の配列情報を元に、そのエクソンおよびその近傍をカバーする形で約250-830bpの反応産物が出来るように12対のプライマーを設計し、家族性モヤモヤ病患者のDNAを鋳型としてPCRを行った。得られた反応産物についてはExoSAP処理でプライマーを分解した後、(断片増幅に用いた) 同じプライマーを用いて両側から直接シーケンス反応を行うことによって産物の配列を決定し、ゲノムドラフトとの相違を検討した。

C. 研究結果

現在7患者について上記の解析を続行中であり、そのうち1患者は全ての設計プライマーに関しては解析がほぼ完了している。その患者において決定されたゲノム配列において、まずアレル間の違いがないか解析したところ、exon6直前105-90bpに存在するポリA配列の長さにdiscrepancy (15 vs 16) が存在した (ゲノムドラフトは16)。また、ヒトゲノ

¹ 東北大学医学部 脳神経外科

² 東京大学大学院理学系研究科 生物化学 (生物情報科学) / さきがけ研究21 科学技術振興事業団

Key Words: PNGase、モヤモヤ病、神経分岐

ムドラフトとの比較を行ったところ、exon8直後（ジャンクションのgt配列から5残基後）にg⇌tの変異が存在した。これらのdiscrepancy、あるいはSNPは、独立した複数のPCR反応からも同一の結果が得られることから、反応のエラーではないことが判明した。また、exon7のPCR反応産物については、ゲノムドラフトと同一の反応産物の他に、約100残基大きい断片の増幅が見られた。この副産物のシーケンスは成功していないものの、アリル間の違いである可能性も考えられ、今後の更なる解析が待たれるところである。

D. 考 察

本研究ではモヤモヤ病患者のDNA配列について *NglyI* 遺伝子のエクソン領域およびエクソン-イントロンの境界領域に焦点を絞って解析を行った。その解析はまだ端緒についたばかりだが、一患者の解析を終えた段階で一つのヘテロ、そして（ゲノムドラフトと比べて）一つの変異を同定した。そのそれぞれの変異は調べた範囲でSNPデータベースに登録されていない新規なアリルであり、特にホモの変異はエクソン-イントロンの境界にその変異があることから、この変異と家族性モヤモヤ病患者との関連性があるかは興味を持たれるところである。特に今回違いが見だされたExon6-8は酵素の活性部位（トランスグルタミナーゼ様ドメイン）を含み、種間で最も保存されている領域であることから、これらの検出された変異が酵素活性に重篤な影響を

もたらす可能性は十分に考えられる。

また、exon7において断片のサイズが異なる2つの反応産物が得られたことは興味深い。片方の断片についてはゲノムドラフトと比して変異が見られなかったことから、長さの違う断片が真にアリルの違いを反映しているとしてもその違いはヘテロであり、この違いが直接の病因となるかは不明である。しかし、トリプレットリピートのようなDNAの特定配列の伸長は遺伝的疾患と関連することは多くの例から知られており、そのような例ではアリルがヘテロでも優性な変異として発症に関わりうると考えられる。特に、家族性モヤモヤ病は世代が進むと症状が重症化する、というトリプレットリピート病に特徴的な傾向を示すこともあり、このようなPCR産物の長さの違いは慎重な解析が必要であると考えられる。今後はこの断片がPCRによる人為的産物なのか、それとも真にアリル差なのかをもう一つの断片の配列解析を通じて明らかにしたい。

E. 結 論

現在までのところ、*NglyI* 遺伝子の変異と家族性モヤモヤ病との明確な関連性は明らかではない。今後は、正常個体を含めて解析する検体数を増やし、今回検出されたような変異がゲノムドラフトのミスによるものではないことを確認するとともに、それらの変異と家族性モヤモヤ病との関連性についての更なる解析、検討が必要と考えられる。

ABSTRACT

Examination of peptide:N-glycanase gene (*Ngly1*) in patients of familial Moyamoya disease

Hidetoshi Ikeda¹, Tadashi Suzuki², Takashi Yoshimoto¹

Department of Neurosurgery, Tohoku University School of Medicine¹,
PRESTO, JST; UPBSB, Department of Biophysics and Biochemistry
Graduate School of Science, University of Tokyo²

Peptide: *N*-glycanase (PNGase) releases *N*-linked glycan chains from glycoproteins. The cytoplasmic PNGase occurs widely in eukaryotic cells, and recent studies show that this ubiquitous enzyme is implicated in quality control system for newly synthesized glycoproteins in the ER, presumably by allowing the defective glycoproteins more susceptible to the proteasome, a central proteolytic enzyme complex responsible for their clearance. Studies using *C. elegans* shows that defect in this gene resulted in abnormal axon branching, letting us to hypothesize that defect in human orthologue might also have a detrimental consequence. The human orthologue of the cytosolic PNGase, *Ngly1*, is located in chromosome 3p24, where the familial Moyamoya disease gene was mapped. This result prompted us to investigate the possible link between familial Moyamoya disease and *Ngly1* gene. When the sequence of the genome around the *Ngly1* exon was analyzed, one heterozygosity as well as a possible homozygotic SNP to human genome draft was found in the exon-intron junction regions of *Ngly1* gene from a patient of familial Moyamoya disease. These allelic polymorphisms were novel ones, and have not been deposited in SNP database. Further extensive examination will clarify the relationship of *Ngly1* gene and the familial Moyamoya disease.

家族性もやもや病の原因遺伝子の検索

黒田 敏¹、難波理奈¹、多田光宏²、寶金清博³

A. 研究目的

もやもや病の発生には何らかの遺伝的要因が関与すると考えられてはいるものの、その原因遺伝子はいまだに同定されておらず、分子生物学的な発症の機序も明らかとはなっていない。しかし、最近、ゲノム遺伝学や分子生物学についての知見が急速に高まるのに従い、原因遺伝子へのアプローチにも新しい手法が適応できるようになってきている。

われわれは、もやもや病の原因遺伝子が17q25に位置するD17S785からD17S836の9cMの領域に存在するというmicrosatellite連鎖解析の結果をもとに、この領域にて本症の原因遺伝子の検索を行っている。本研究の目的は、もやもや病の原因遺伝子を明らかにして、その病態を分子生物学的に解明することである。

B. 研究方法

I) bioinformaticsの手法を用いた遺伝子検索

ゲノムプロジェクトにより17q25の関心領域も解析が進み、その塩基配列も次第に明らかになってきているものの、未だに完成されてはいない。また、現在この領域には約70の遺伝子が同定されているが、ESTの分布から考えると、存在する遺伝子すべてが解明されているわけではない。そのため、ESTを元にこの領域に存在する遺伝子を予測する試みを行った。NCBI Entrez Genomeよりこの領域と相同性のあるESTをすべて抽出し、NCBI UniGene Clusterによってcluster分類を行った。その結果約250のUnigene Clusterに分けることができた。それらをアミノ酸に翻訳して、ドメイン検索や他の機能タンパクとの相同性解析を行い、本症との関連する可能性を検討した。

II) 既知遺伝子に対する変異解析

関心領域に同定されている既知遺伝子をUCSC Genome Browserにて検索すると、約70の遺伝子が得られる。このうち、機能や発現のパターンなどから本症との関連が疑われる遺伝子を選択し、エクソンごとに変異解析を行った。

用いたサンプルは、家族性もやもや病家系の、患者とその非患者同胞の白血球より得られたDNAである。それぞれの遺伝子のエクソンごとにプライマーを設計し、PCRにて増幅したのち、クローニングし、シーケンスにて塩基配列を解析した。

III) SNPs解析

遺伝子絞込みの一環として、SNPs解析を行った。関心領域に存在する遺伝子であるTIMP2には、JSNPによると8つのSNPが存在する。これらのSNPに対して、ダイレクトシーケンスを行い、患者特異的なSNPsの検出を試みた。

C. 研究結果

I) bioinformaticsの手法を用いた遺伝子検索

約250のUnigene Clusterをアミノ酸に翻訳して、ドメイン検索や他の機能タンパクとの相同性解析を行ったが、既知遺伝子の他には、明らかに原因遺伝子として適当なUnigene Clusterを検出することはできなかった。

II) 既知遺伝子に対する変異解析

これまでに、DNAI2、AANAT、PSR、HCNGP、HN1、SGSH、SYNGR2、EVPL、TIMP2などの変異解析を行っているが、本症に特異的な遺伝子変異は認められていない。

III) SNPs解析

TIMP2の8つのSNPについては、患者特異的なSNPは認められなかった。

¹北海道大学大学院 神経病態学講座脳神経外科

²北海道大学遺伝子制御研究所

³札幌医科大学 脳神経外科

Key Words：もやもや病、遺伝子、家系内発症

D. 考 察

I) bioinformaticsの手法を用いた遺伝子検索

未知の遺伝子が原因遺伝子であった場合を考慮して、ESTを利用した遺伝子発掘の試みも行ったが、原因遺伝子として適当な遺伝子を発見するにはいたらなかった。今後、ゲノムプロジェクトの完成に伴い、ゲノム配列から遺伝子を予測する手法や塩基配列からコードされるタンパクの機能を予測する手法が発達することで、原因遺伝子を絞り込むことが可能となるものと考えられる。

II) 既知遺伝子に対する変異解析

これまでmicrosatellite連鎖解析にて存在領域を絞り込み、原因遺伝子を同定し得た例は、その領域の既知遺伝子の中に機能的に関連が疑われる遺伝子があり、その遺伝子の変異解析により、変異が確認された例がほとんどである。

われわれが遺伝子変異を検出できなかった理由としては、まず関心領域のゲノムシーケンスが完全には決定されていない上に、すべての遺伝子が同定されているわけではないことが挙げられる。また、この変異解析の手法は、あくまでもゲノムのエクソン部分の塩基配列の変異を検出する手法であるために、遺伝子の機能異常がエクソン部分の塩基配列の変化に由来しない場合には、この手法での原因同定は不可能であるという可能性が考えられる。

III) SNPs解析

microsatellite markerを用いた原因遺伝子の存在領域の絞込みは、markerの分布密度から数Mb程度が限度である。これ以上の絞込みを行うためには、より高密度に存在するmarkerを用いる必要がある。SNPsは数百から数千bpに一つ程度の割合で存在するため、positional cloningのmarkerとして用いれば、さらに絞込みが可能であることが考えられる。また、SNPsはmarkerとしての有用性のほかにも、疾患や薬剤に対する感受性などの様々な個人差の原因となっているとも考えられるため、本症の原因にも関与する可能性も否定できない。

今回、SNPsについて検討したところ、解析の手段として用いることが困難であることが予想された。問題点としては、まずSNPsは1%以上の多型であるという定義であり、実際に変異している場合が少ないということ、次に高密度で存在するがゆえに、広範囲での解析を行うには膨大な労力を必要とするということ、そして1塩基の変化は実験上のエラーでも起こりうる変化であるため、真のSNPsかエラーなのかの判別がつきにくいことが挙げられる。

IV) 今後の展望

ヒトゲノムのドラフト配列が完成し、ゲノムの塩基配列そのものから、遺伝子の構造や発現機構に研究の関心が移り、新しい知見が得られている。最近CpG islandのメチル化が、様々な疾患に関与することが知られるようになってきており、塩基配列の変化以外にもメチル化の変化なども検討する必要があると考えられる。

また、家族性もやもや病にも表現促進現象が存在することが示唆されるため、繰り返し配列の伸長についても検討する必要がある。

E. 結 論

家族性もやもや病の原因遺伝子を検索する試みを行っているが、現在のところ原因遺伝子の同定には至っていない。しかし、変異解析を行っていない遺伝子も数多く存在するため、今後、膨大に得られるゲノム情報などの新しい知見を効率よく利用しながら、研究を進める必要がある。

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（予定を含む）

なし

ABSTRACT

Analysis of gene responsible for familial moyamoya disease on chromosome 17q25

Satoshi Kuroda, Rina Nanba, Mitsuhiro Tada, Kiyohiro Houkin

Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

There is increasing evidence that some genetic factors are closely related to familial moyamoya disease. Previous microsatellite analysis studies have suggested that related genes may be located on chromosomes 3, 8, 12, and 17. However, the responsible gene has not been identified yet.

This study aimed to identify the gene responsible for familial moyamoya disease on chromosome 17q25, using various techniques. Of 70 genes previously identified at this locus, the authors sequenced 9 candidate genes, including DNAI2, AANAT, PSR, HCNGP, HN1, SGSH, SYNGR2, EVPL and TIMP2, using DNA samples obtained from familial moyamoya pedigrees. The results showed that all 9 genes had no mutation related to familial moyamoya disease. As the next step, the authors analyzed 8 SNPs (single nucleotide polymorphisms) in the coding region of TIMP2, but the specific SNP associated with moyamoya disease could not be found.

Furthermore, the authors utilized information derived from Genome Project, and analyzed ESTs (Expression Sequence Tag) and Unigene Clusters related to 17q25 on the Internet. However, EST or Unigene Cluster associated with moyamoya disease has not been found.

As the results, gene responsible for familial moyamoya disease has not been found on chromosome 17q25. Further studies using increasing store of genetic knowledge would be necessary to identify the gene, elucidate the pathogenesis, and prevent the onset.

もやもや病患者血清中に認められた α -fodrin に対する自己抗体に関する検討

小川浩一¹、永廣信治¹、林良夫²

A. 研究目的

もやもや病の病因として以前から自己免疫との関連等が議論されてきたが、今回、我々はもやもや病患者血清における血管内皮細胞に対する自己抗体に関する検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象

もやもや病 (MMD)患者 32 人、健常者 32 人および positive control として強皮症 (SSc)患者 16 人の血清を用いた。

2. 抗内皮細胞抗体 (AECA)

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に TNF- α (100ng/ml, 24 時間)で apoptosis 刺激を加えた場合と無刺激の場合とで患者血清中の抗内皮細胞抗体の有無を ELISA 及び FACS にて検索した。HUVEC は 2% formaldehyde in PBS で 45 分間固定した後、0.2% saponin in PBS で処理した。結果は Maximum % index で表した。

$$\text{Maximum \% index} = 100 \times (\text{S}-\text{N}) / (\text{P}-\text{N})$$

ここで S は被検者血清の OD 値 (ELISA)もしくは positive% (FACS)を表し、P は positive control の、N は negative control のそれを表す。

3. Western blot analysis

HUVEC に上記の apoptosis 刺激を加え分断化されるタンパクを Western Blot 法で検討した。さらに 3 種類のヒト α -fodrin cDNA を用いて、 α -fodrin のほぼ全長をカバーするべく、3 種類のリコンビナント蛋白 (JS-1:1-1784bp, 2.7A:2258-4884bp, 3'DA:3963-7083bp)を作製した⁽¹⁾。患者および健常者、各々 32 血清のこれら α -fodrin フラグメント蛋白に対する反応性

を Western Blot 法で検討した。次にラットの脳から α -fodrin を精製し⁽²⁾、それをリコンビナント caspase 3 (Biovision)と incubate することにより α -fodrin を分断化し、その生成物に対する血清の反応性を Western Blot 法で検討した。

4. 統計学的解析

Mann-Whitney の U test を用いた。

C. 研究結果

もやもや病患者血清は無刺激の HUVEC に対しては高い抗体価を示さなかった。しかし apoptotic HUVEC に対しては健常者と比較して有意に高い抗体価を示した。強皮症の患者血清は以前から報告されているように高い抗体価を示した。

次に患者血清と 3 種類のリコンビナント α -fodrin 蛋白 (JS-1, 2.7A, 3'DA) との反応性を Western Blot 法で検討したところ、健常者 (13%) と比較して有意に高い反応性 (72%) を示し、特に C 末部 (3'DA) に高い反応性を示した。

HUVEC を TNF- α で刺激すると、細胞は apoptosis をおこしそれに伴って、 α -fodrin は 120kDa と 150kDa に分断化される。そこで我々はラットの脳より α -fodrin を精製し、caspase 3 によってこれを分断化した cleavage products と患者血清との反応性を検討したところ、患者血清は 120、150kDa の cleavage products とは反応するが、240kDa の mature form とは反応しなかった。

D. 考察

以前からもやもや病の病因に関しては、細菌やウイルスの感染⁽³⁻⁵⁾や自己免疫⁽⁶⁻⁸⁾を示唆する報告があるが詳細は不明である。また血管内皮細胞の障害は血管内膜の肥

¹ 徳島大学医学部脳神経外科

² 徳島大学歯学部病理学教室

key words、もやもや病、自己抗体、 α -fodrin

厚を生じる原因の一つであり、血管炎を起こす自己免疫疾患の中には強皮症のように抗内皮細胞抗体が病因の一つとして報告されているものもある⁽⁹⁾。今回の実験結果より、もやもや病患者血清中には apoptosis をおこした血管内皮細胞に対する自己抗体が存在し、その対応抗原は、apoptosis に伴って分断化された α -fodrin である可能性が示唆された。今回の知見はもやもや病の発症機序になんらかの関連をしている可能性があり、現在さらに検討中である。

文献

1. Moon RT, McMahon AP. Generation of diversity in nonerythroid spectrins. Multiple polypeptides are predicted by sequence analysis of cDNAs encompassing the coding region of human nonerythroid alpha-spectrin. *J Biol Chem.* 1990 Mar 15;265(8):4427-33.
2. Cheney R, Levine J, Willard M.. Purification of fodrin from mammalian brain. *Methods Enzymol.* 1986;134:42-54.
3. Yamada H, Deguchi K, Tanigawara T, Takenaka K, Nishimura Y, Shinoda J, Hattori T, Andoh T, Sakai N. The relationship between moyamoya disease and bacterial infection. *Clin Neurol Neurosurg.* 1997 Oct;99 Suppl 2:S221-4.
4. Tanigawara T, Yamada H, Sakai N, Andoh T, Deguchi K, Iwamura M. Studies on cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1997 Oct;99 Suppl 2:S225-8.
5. Morgello S, Laufer H. Quaternary neurosyphilis in a Haitian man with human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol.* 1989 Aug;20(8):808-11.
6. Leno C, Mateo I, Cid C, Berciano J, Sedano C. Autoimmunity in Down's syndrome: another possible mechanism of Moyamoya disease. *Stroke.* 1998 Apr;29(4):868-9.
7. Nagahiro S, Mantani A, Yamada K, Ushio Y. Multiple cerebral arterial occlusions in a young patient with Sjogren's syndrome: case report. *Neurosurgery.* 1996 Mar;38(3):592-5
8. Fujiwara S, Miyazono M, Tsuda H, Fukui M. Intraventricular hemorrhage and cerebral ischemic attacks in the presence of lupus anticoagulant mimicking moyamoya disease. *J Neurosurg Sci.* 1993 Sep;37(3):161-4.
9. Bordron A, Dueymes M, Levy Y, Jamin C, Leroy JP, Piette JC, Shoefeld Y, Youinou PY. The binding of some human antiendothelial cell antibodies induces endothelial cell apoptosis. *J Clin Invest.* 1998 May 15;101(10):2029-35.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

投稿中

学会発表

第 32 回日本免疫学会総会・学術集会 2002.12 東京

小川浩一、新垣理恵子、石丸直澄、柳久美子、斉藤一郎、永廣信治、林良夫

もやもや病患者血清中に認められた α -fodrin に対する自己抗体に関する検討

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ABSTRACT

Anti- α -fodrin autoantibodies in Moyamoya disease

Kouichi Ogawa¹, Shinji Nagahiro¹, Yoshio Hayashi²

Department of Neurosurgery, Tokushima University School of Medicine¹

Department of Pathology, Tokushima University School of Dentistry²

The purpose of our study was to seek evidence for autoantibodies in patients with Moyamoya disease (MMD). MMD (n=32) sera were tested for anti-endothelial antibodies (AECA) by enzyme-linked immunoassays (ELISA), and flow cytometric analysis. Apoptosis was induced in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) by TNF- α . We found that a high proportion of MMD patients had AECA with apoptotic stimuli. On Western blotting, prominent reactivities of MMD sera (72%) with recombinant human α -fodrin were observed. Proteolysis of α -fodrin to 150kDa and 120kDa breakdown products was detected in apoptotic HUVEC. MMD sera reacted with either 150kDa or 120kDa breakdown products. These data suggest that MMD patients have autoantibodies to cleavage products of α -fodrin derived from apoptotic HUVEC. Anti- α -fodrin autoantibodies may play an important role on the development of vascular lesion in patients with MMD.

Key words: Moyamoya disease, autoantibodies, α -fodrin

もやもや病患者髄液中サイトカインの測定

宝金清博、本望 修、備前明子

A. 研究目的

疾患の病態研究においては、1) 疾患モデルの開発、2) 疾患原因になっている物質の確定、3) 遺伝子の同定が重要である。この点、もやもや病では、疾患概念が確立した1970年から1980年代にかけて、疾患モデルの確立、疾患起因物質(細菌、ウィルスも含めて)に関する多くの研究が行われてきた。いくつかの有望な研究もあったが、この頃の研究で、本疾患の本質に迫るものは、なかった。

もやもや病では、特異的な検査値といったものはないが、脳脊髄液中にbasic Fibroblast Growth Factor(以下、b-FGF)が出現することをわれわれは報告してきた。しかし、その後、血管新生に関わるその他のサイトカインの発見があった。また、北海道大学のグループが報告した脳脊髄液中サイトカインの高値は、その他の施設では再検されていない。そこで、本研究では、全く別の施設で異なる測定キットを用いた測定を行い、b-FGFとVascular Endothelial Growth Factor(以下、VEGF)、Hepatic Growth Factor(以下、HGF)を測定した。

B. 研究方法

対象患者は、2002年1月から2002年12月までに札幌医科大学と帯広協会病院で外科治療(間接血行再建術と直接血行再建術の併用)を行ったもやもや病5名(成人出血例1例、小児虚血例3例、成人虚血例1例)で、測定は計9側である。また、対照は、この間に未破裂脳動脈瘤の手術を行った4名の患者である。脳脊髄液の採取は、従来の方法と同様で、開頭、硬膜開放後、脳表(もやもや病では、recipientとなる皮質動脈周囲のくも膜切開部位、動脈瘤では、シルビウス裂より)の脳脊髄液を採取した。血液の混入が全くないように、十分に注意して行った。測定に必要な脳脊髄液は、5ml程度であり、手術に全く影響を与えない。採取後、直ちに凍結保管した。

札幌医科大学 脳神経外科

Key Words : もやもや病、サイトカイン、FGF

測定は、ELISA法(Mitsubishi BCL)で行った。測定対象として、b-FGF、VEGF、HGFの3つのサイトカインを選んだ。当初は、angiopoietinの測定も予定していたが、測定が困難であり、施行しなかった。現時点で、本症の病態(新生血管と血管閉塞)に深く関与するサイトカインとしては、上記の4種類が候補にあげられた。これは、これらのサイトカインが脳における血管新生(angio genesis)に深く関係しているとされていること、北海道大学脳神経外科での検討の結果、患者脳脊髄液中のb-FGFの高値が確認されたこと、高値が予想されたがVEGFの値が低値であり再検の必要性が高いこと、また、最近、HGFやangiopoietinの血管新生への関与が強く示唆されていることなどが、その理由としてあげられる。

C. 結果

C.1) b-FGF

結果としては、図1に示したように、やはり、今回の測定でも、b-FGFのみが、もやもや病において高値を示した。

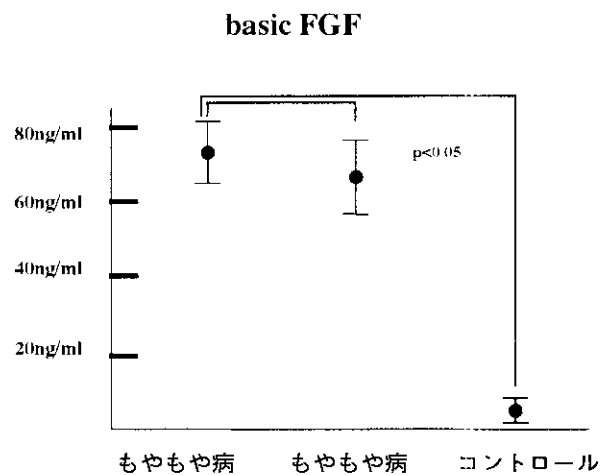


図1

まず、今回の測定で、もやもや病患者では、脳脊髄液中で、61.4pg/ml(平均)のb-FGFが測定された。これに対して、コントロール群では、4.9pg/ml

であった。もやもや病患者において、有意なb-FGFの増加が見られた。これは、Stroke誌上に発表した北海道大学での検査結果によく一致していた。

C.2) VEGF (図2)

今回の測定においても、VEGFは、もやもや病患者での異常を認めなかった。

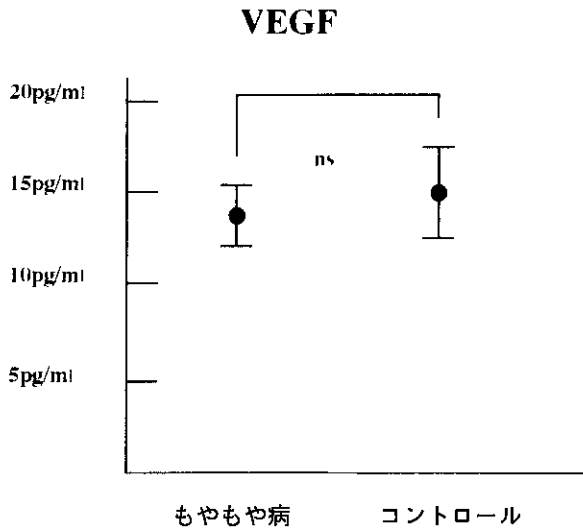


図2

C.3) HGF (図3)

HGFにおいても、予想されたようなもやもや病における高い値は、認められなかった。

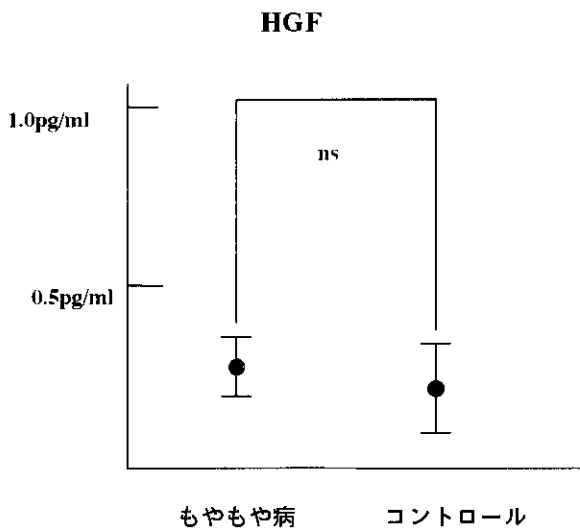


図3

D. 考 察

今回のもやもや病における脳脊髄液のサイトカイン測定は、過去の報告とよく一致した。測定方法、対象患者さんで、過去の報告と異なるのは、測定キットであるが、結果がよく一致したことは、もやもや病患者の脳脊髄液中にb-FGFが高い値で存在していることが、確実な事実として、再現性が再確認された。

一方、今回の検査においても、VEGFの値はコントロールと比べて、明らかな差はなく、もやもや病におけるVEGFの関与は否定的となった。最近、血管新生誘導が注目されているHGFも、もやもや病患者では、正常範囲であった。

以上より、もやもや病では、血管新生に関与しているサイトカインが全て高いわけではないこと、しかし、b-FGFは高値であることが、明らかにされた。われわれは、過去の論文で、b-FGFを基軸とした、もやもや病の発生機構の仮説を提案している(図4)。基本的に、最初、何らかの遺伝子異常により、ウィリス動脈輪動脈の内皮細胞のapoptosisに障害が起こり、そのために、動脈内腔の狭窄、閉塞が一次的に生ずることが、本疾患の本態ではないかと考えている。すでに報告したように、もやもや病の患者のウィリス動脈輪では、内皮細胞のapoptosisが障害されていることが、免疫染色で認められている。この原因として、われわれは、FGFによるapoptosis障害を考察し、報告した。この後のもやもや病に見られる複雑な病態の進展は、比較的、整合的に説明される。ただ、最初の遺伝子異常の本態とそれとb-FGFの関連は、明らかにされていない。

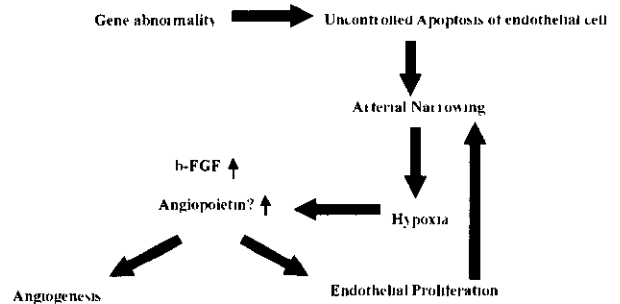


図4

E. 結 論

もやもや病患者の脳脊髄液中では、正常例と比べ、b-FGFの有意な上昇が認められた。一方、VEGF、HGFの増加は、認められなかった。b-FGFの上昇

はすでに報告されているが、異なるシリーズ、異なる測定法での結果であり、その再現性が確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

教育講演 もやもや病と血管新生

第12回脳血管シンポジウム（大阪、2002/9/7）

特別講演 血管新生と脳血行再建

第1回北海道ストロークフロンティア（札幌、2002/9/27）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ABSTRACT

Measurement of cytokines in cerebrospinal fluid in moyamoya patients

Kiyohiro Houkin, Osamu Honmou, Akiko Bizen

Department of Neurosurgery Sapporo Medical University

In our past study on the same measurement of cytokines in cerebrospinal fluid, we have revealed that basic fibroblast growth factor (b-FGF) is significantly elevated in patients with moyamoya disease. In this study, we have re-measured these cytokines including other newly known cytokines which has been closely related to angiogenesis. Several cytokines in the cerebrospinal fluid of patients with moyamoya disease were measured, b-FGF, vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatic growth factor (HGF) were measured since these three cytokines are supposed to be closely involved in the angiogenesis of the central nervous system. Angiopoietin was not measured since the commercial measurement kit was not available although angiopoietin is also a promising candidate to be involved in the pathogenesis of moyamoya disease. In this study, newly registered patients with moyamoya disease were investigated in terms of cytokine level in cerebrospinal fluid.

As result, basic FGF was high in cerebrospinal fluid of patient with moyamoya disease compared to control group. However, VEGF and HGF was normal in moyamoya patient.

As conclusion, basic FGF is confirmed as a main cytokine involved in moyamoya Disease. It is conceivable that b-FGF play an important role in the pathogenesis of moyamoya disease.

3歳以下発症乳幼児モヤモヤ病の病態

中川敦寛、日下康子、白根礼造、吉本高志

A. 研究目的

これまで小児モヤモヤ病について様々な研究が行われ、その病態は次第に明確なものになり、治療成績も向上してきている。しかし、小児発症例の中でも3歳以下で発症するものに関しては以前より予後が悪いことが指摘されてきたが^(1, 3)、これらの症例は早期発見が困難で、自然経過を含めて不明な点が多い。本研究では3歳以下で発症したモヤモヤ病の自然経過（臨床病型および病態、手術効果、転帰・予後）を明らかにすることを目的として検討を行った。

B. 研究方法

本研究ではこれまでにモヤモヤ病に関する調査研究班に登録されてきた症例をretrospectiveに検討した。対象はこれまでに登録された3歳以下で発症したモヤモヤ病176例（初診期間 1966年～2000年）で、モヤモヤ病登録カードの記載に基づき病態（初発時発作病型と症状、発症から初診までの期間および発作回数）、治療（内科的治療方法を含めた治療方法）、転帰（手術前後におけるけいれん・脳梗塞・TIAの発生状況、発作回数の変化）を検討した。最終転帰はモヤモヤ病follow-upカードの記載とmodified Rankin scale (mRS)を対比させ、術前後で比較が可能であった133例を用いて評価し、初発時病型別の予後についても比較・検討を行った。

統計学的処理に際しては市販の統計ソフトウェアを用いchi-square testもしくはWilcoxon ranked-sign testを行った。なお、 $p < 0.05$ を以って統計学的有意差とした。

C. 研究結果

1. 病態

男女比 男児57例、女児119例（男女比 1:2.1）
発症年齢 0.2～3.9歳（平均 2.4 ± 0.9 歳）

東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野

Key Words : モヤモヤ病、乳幼児、病態

家族内発生 11例（6.3%）

合併疾患 3例（2.3%）（重複尿管・水腎症・大理石病を合併した1例 ヒルシュシュプルング病1例 遺伝性球状赤血球症1例）

発症から初診までの期間 0～21年（平均4.2年）

経過観察期間 0.3～24年（平均6.7年）

初発時病型

初発時の病型としてはTIA型が95例（54%）と最も多く、てんかん型は36例（20.5%）、梗塞型は32例（18.2%）に認められた。今回の176例の検討では出血発症した症例の記載は認められなかった（図1）。

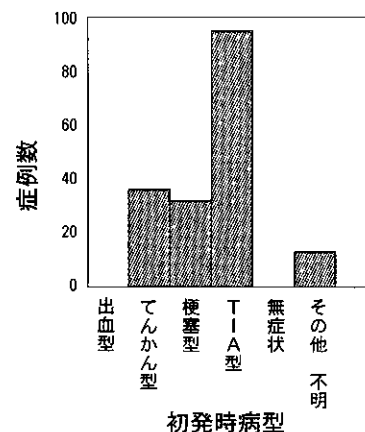


図1 初発時発作病型

初発症状

初発症状は運動障害が最も多く82例（46.6%）、次いでけいれん、知能低下の順で記載が多かった（図2）。

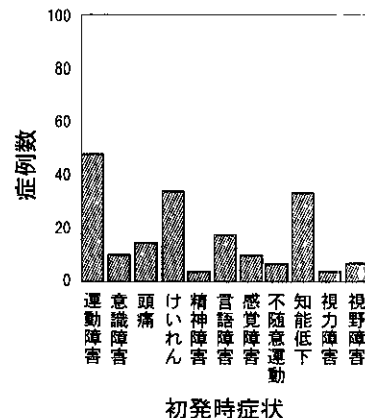


図2 初発時症状

初発から初診までの期間

初発から初診までの期間はてんかん型、梗塞型が平均37ヶ月、32ヶ月といずれも3年程度であったのに対してTIA型は平均55ヶ月と長い傾向にあった(図3)。

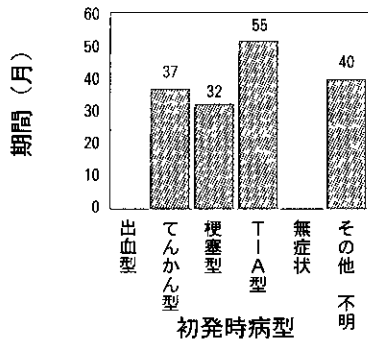


図3 初診までの期間

術前の発作回数

初回発作以降の術前のけいれん、脳梗塞、TIAを併せた発作回数は平均で2.1回で、4割の症例で複数回の発作を認め、5回以上の発作を認めた症例も全体の25%程度で認められた(図4左)。

II. 治療

内科的治療の記載のみであった症例は17例(12.1%)で、血小板凝固阻止薬の投与が7例、抗けいれん剤の投与が8例で行われていた(表1)。一方、外科的治療の記載があった症例は159例(87.9%)で、直接吻合術は右側49例、左側48例で行われ、間接吻合術は左右それぞれ112例で行われており、間接血行再建術が多く行われている傾向が認められた(表2)。

表1 内科的治療症例の内容

内科的治療	17例	12.1%
血小板凝固阻止薬	7例	4.0%
抗けいれん剤	8例	4.5%
血管拡張薬	4例	2.3%
その他	2例	1.1%

手術症例 159例 (78.9%)
 直接吻合術 右49例 左48例
 間接吻合術 各112例

表2 外科的治療の内容
 間接吻合術の内訳

手術手技(右)	症例数	手術手技(左)	症例数
EDMS	64例	EDMS	59例
EMAS	31例	EMAS	32例
EMS	19例	EMS	21例
EDAMS	7例	EDAMS	9例
その他	12例	その他	12例

III. 転帰

術前後の発作回数の比較

術前は初回以降のけいれん、脳梗塞、TIAを併せた発作回数の平均が2.1回であったのに対して術後は発作の記載が認められない症例が大半で、発作回数も平均で0.5回と統計学的に有意な低下を認めた($p < 0.0001$)(図4)。

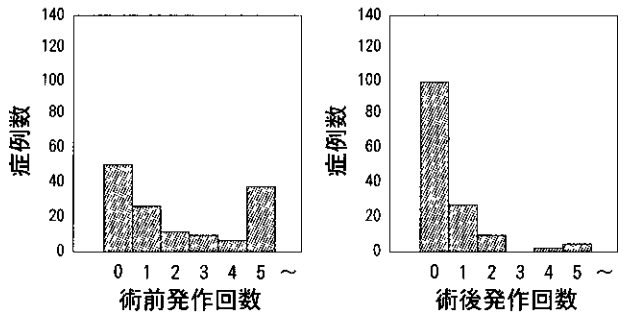


図4 左:術前の初回以降の発作回数/右:術後の発作回数

術前後の病型の推移

てんかん型と記載されていた症例は術前の36例から術後8例(術前の22%)へと有意な減少を認めた($p < 0.0001$)。梗塞型と記載されていたものも術前の32例から術後7例(術前の22%)へと有意な減少を認めた($p < 0.0001$)。TIA型も術前の95例から術後35例(術前の37%)へと有意な減少を示した($p < 0.0001$)(図5)。

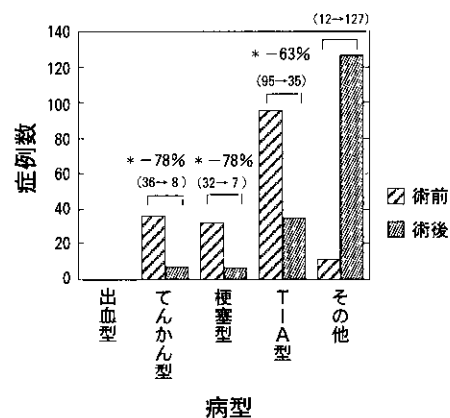


図5 病型別の頻度の推移

最終転帰

日常生活には支障がないとされるmRS 0および1はそれぞれ47.4%、34.6%であった。また、日常生活で不自由を感じ、ある程度の制限を受けるとされるmRS 2および3は計12%、重度の障害を呈し、介助を常時必要とされるmRS 4および5、および死亡を示すmRS 6は計6%であった(図6)。

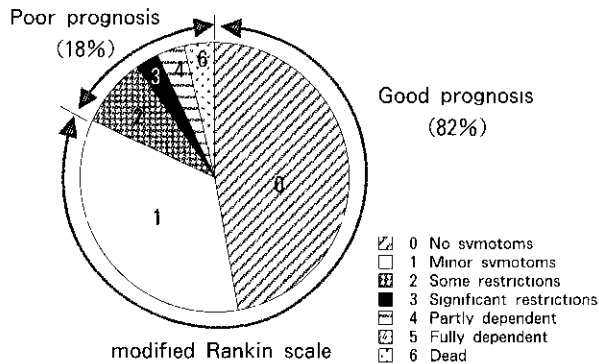


図6 Modified Rankin scaleによる最終転帰の内訳

初発時病型と予後との関係

便宜的にmRS 0および1をGood prognosis群、2以下をPoor prognosis群とし、各初発病型と予後との関係を検討したところ、TIA型におけるPoor prognosisの割合は12.0%であったのに対して、てんかん型、脳梗塞型におけるPoor prognosisの割合はそれぞれ22.2%、23.1%で、てんかん型、脳梗塞型において統計学的に有意にPoor prognosisの割合が高かった ($p < 0.0001$) (図7)。

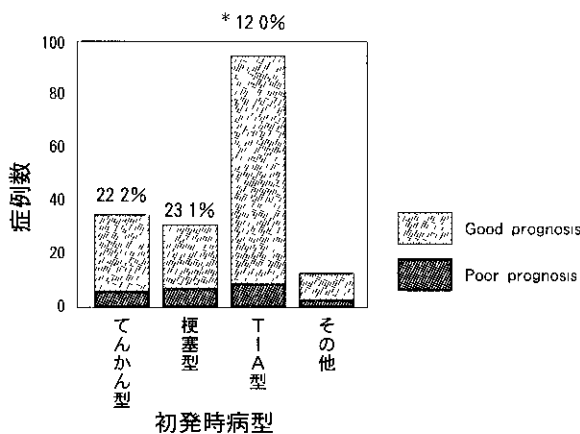


図7 初発時病型別の転帰

D. 考察

今回の検討では以前の報告に比較してTIA型で発症する症例が多く、脳梗塞型で発症する症例が少ない傾向にあった。これはこれまでのモヤモヤ病に関する啓蒙活動やMRIの導入による診断率の向上などにより、症状を訴えられない3歳以下でも発見される割合が上昇したことによるものと考えられた。

治療に関しては9割程度の症例で血行再建術が施行され、手術によりけいれん、脳梗塞、TIAの各発作頻度は有意に減少していた。このことはこれまでの報告と一致して小児モヤモヤ病における血行再建

術の有効性^(1,1)を裏付ける結果となった。

小児発症したモヤモヤ病症例における長期予後についての報告は極めて少ないが、Karasawaらの報告ではmoderateおよびsevere disabledであった症例は16歳以前に発症したモヤモヤ病全体では計22.5%であったのに対して3歳以下で発症した症例に限ると36.5%で3歳以前に発症した症例の予後が不良であることを指摘している⁽¹⁾。我々の検討では追跡期間の違いもあり単純には比較できないが、Karasawaらの報告中のmoderate disabled以下に相当する予後不良群は18%と低く、この理由としては早期発見がなされていることはもとより、モヤモヤ病の病態生理の解明に伴い、手術手技及び周術期管理が向上し、治療成績の改善につながったのではないかと考えられる。

また、予後不良因子として従来から術前の脳梗塞の有無が指摘されてきたが⁽¹⁾、今回の検討でも同様の結果が示された。更に本検討では予後不良因子として“けいれん発作の有無”が示されたか、この原因としてはけいれん発作が脳梗塞と合併することが多いこと、けいれん発作の原因である脳虚血はTIAによる脳虚血より虚血障害の程度が強く、虚血耐性が乏しい小児期脳組織では重篤なinsultを与えるため^(2,1)と思われる。このため、このような症例に対しては早期の血行再建術を施行することにより脳虚血による脳障害を予防することで予後を改善できるものと推察される。

E. 結論

3歳以下で発症したモヤモヤ病176例における病態を検討した。その発症形式は従来の報告に比較して脳梗塞型での発症が少なく、TIA型での発症が多かった。治療は約90%において血行再建術が行われており、手術によりTIA・けいれん発作・脳梗塞の合併は有意に減少し、転帰は従来報告されているほどは不良ではなかった。予後不良因子として術前の脳梗塞の有無だけでなくけいれん発作の有無も重要であることが示された。

F. 健康危険情報

なし