

ABSTRACT

Anti-alpha-fodrin autoantibodies in patients with moyamoya disease and Outcome of moyamoya patients with cerebral hemorrhage

Masaaki Uno, Koichi Ogawa, Shinji Nagahiro

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

We report here two studies about moyamoya disease. One is about Anti-alpha-fodrin autoantibodies in Moyamoya disease and another is about the outcome in moyamoya disease (typical, atypical and moyamoya-like) with cerebral hemorrhage.

1) MMD sera (n=32) were tested for anti-endothelial cell antibodies by enzyme-linked immunoassays and flow cytometric analysis. Apoptosis was induced in human umbilical vein endothelial cells by tumor necrosis factor-alpha. We found that a high proportion of MMD sera had anti-endothelial cell antibodies with apoptotic stimuli. Prominent reactivities of MMD sera (72%) with recombinant human alpha-fodrin were observed. Our study demonstrates that MMD sera contain a high incidence of anti-alpha-fodrin autoantibodies, providing new insight into the mechanisms of occlusion of MMD arteries.

2) There were 24 cases and 25 sides between 1976 and 2004 ; 15 typical, 5 atypical and 4 moyamoya-like diseases. In typical moyamoya disease, only 7 cases (46.7%) admitted to our hospital as the first time bleeding. On the other hand, in atypical moyamoya disease, all cases admitted as the first time bleeding. In typical and atypical moyamoya disease, bleeding in the basal ganglia and intraventricular perforation was the most common CT finding. In 7 patients with typical moyamoya disease, combination of direct and indirect bypass surgery was performed, and indirect bypass was performed in 4. Outcome of these patients was good, however, 2 patients (13%) had rebleeding and 2 (13%) had sudden death during follow-up period (6 and 11 years after operation). In 4 patients with atypical moyamoya disease, combination of direct and indirect bypass surgery was performed, and none of them had rebleeding during follow-up. In conclusion, although we have to wait a result of JAM trial, we need a long-term follow-up of patients with cerebral hemorrhage to evaluate the effect of bypass surgery.

家族性もよ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¹、石川達哉¹、寶金清博²、岩崎喜信¹

A. 研究目的

もよ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はおらず、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、もよ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 misrosatellite 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。

平成14年度から16年度にかけて実施した本研究の目的は、もよ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 EST をもとに、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。

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、家族性もよもや病家系の患者と非患者同胞の白血球より得られた DNA を用いて、エクソンごとに変異解析を行った。

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

1. 北海道大学脳神経外科
2. 札幌医科大学脳神経外科

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。

IV) 表現促進現象と triplet repeat の検索

1969年から2002年まで当施設および関連施設にて経験した、155例のもよもや病症例を母集団とし、発症年齢について統計学的解析を行った。

伸長の有無を検討する17q25の繰り返し配列は、以下の手順により同定した。UCSC の Genome Bioinformatics より17q25のゲノム塩基配列と同定されている遺伝子の配列をダウンロードしてゲノム配列に対応させ、その上でゲノム配列を解析して遺伝子のコード領域のうち三塩基配列が6つ以上繰り返す配列を抽出した。一方、繰り返し配列の慎重を検討するサンプルは、17q25に責任遺伝子の存在が示唆されている家系の末梢血白血球由来の DNA を用いた。それぞれの繰り返し配列について繰り返し配列の有無を検討した。

V) DNA マイクロアレイ解析

成人もよもや病3例(45~55歳女性)を対象とした。対照として、未破裂脳動脈瘤2例(49歳女性、63歳男性)を用いた。手術の際に頭皮を1×0.5cm採取して培養を開始した。培養された線維芽細胞の RNA を抽出した。抽出した RNA をクラボウ DNA マイクロアレイ (COdeLink™) 受託解析サービスに解析を依頼した。この解析に使用される probe 数は54,841である。

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たが、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

DNAI2、AANAT、PSR、HCNGP、HN1、SGSH、SYNGR2、EVPL、TIMP2などの変異解析を行ったが、本症に特異的な遺伝子変異は認められなかった。

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。

IV) 表現促進現象と triplet repeat の検索

155例のもやもや病患者のうち、家族歴が認められる家族発症例は10家系24症例であった。家族発症例は有意に発症年齢が若かった。次に家族発症例について解析を行ったところ、発症年齢は明らかに子供のほうが若いことが判明した。

17q25の領域に同定されている遺伝子領域について検討したところ、繰り返し数が6以上の三塩基繰り返し配列は12あった。それぞれにおいてダイレクトシーケンスを実施したが、疾患に特異的な変化は認められなかった。

V) DNA マイクロアレイ解析

DNA マイクロアレイ解析の結果、21遺伝子をもやもや群3例で対照群よりも優位に発現が増加しており、31遺伝子が減少していることが判明した。発現に相違が認められる52遺伝子のうち、過去に連鎖解析で相関が報告されている locus に一致するものは6q25に存在する AKAP12 と TIAM2の2つであった。

D. 考 察

この3年間の研究により、もやもや病の原因遺伝子を同定することはできなかった。これには、いくつかの理由が考えられる。すなわち、連鎖解析で相関が認められた17q25の部分に未知の遺伝子が存在していることが考えられる。また、現在の遺伝子解析法では、多因子遺伝と考えられる本疾患の遺伝子を同定することの限界を示しているのかもしれない。したがって、今後も急速に解明が進んで遺伝子配列の全容が明らかとなったり、新たな遺伝子解析の手法が開発されれば、新たな研究の突破口が得られる可能性は多分に残されている。さらに、過去の連鎖

解析で相関が報告されたほかの染色体における研究も必要であると考えられる。

しかしながら、一連の研究により、統計学的に家族例では表現促進現象が存在していること、マイクロアレイ解析により、これまで抽出されていなかった遺伝子の発現が対照と異なっていることが判明した。今後の研究での展開を予定している。

E. 結 論

家族性もやもや病の原因遺伝子を検索するためにこの3年間に実施してきた研究について総括した。今後の研究の進むべき方向性についても言及した。

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（予定を含む）

なし

平成14年度の刊行物一覧

- 1) 黒田 敏、宝金清博、石川達哉、中山若樹、難波理奈、上山博康、中川 翼、岩崎喜信、阿部弘：小児および成人もやもや病に対する脳血行再建術の長期効果。脳卒中の外科30：369-374、2002
- 2) 宝金清博、難波理奈、黒田 敏、多田光宏：もやもや病の遺伝子異常—もやもや病病因研究の展望—。脳と循環7：301-305、2002
- 3) 黒田 敏、石川達哉、宝金清博、岩崎喜信：もやもや病における後大脳動脈狭窄性病変の臨床的意義。脳外30：1295-1302、2002

ABSTRACT

Analysis of gene responsible for familial moyamoya disease

Satoshi Kuroda¹, Rina Nanba¹, Mitsuhiro Tada¹, Tatsuya Ishikawa¹
Kiyohiro Houkin², Yoshinobu Iwasaki¹

1. Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine
2. Department of Neurosurgery, Sapporo Medical University

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. However, present analysis techniques could not clarify it. Statistical analysis of clinical data obtained from familial moyamoya patients strongly suggested the involvement of genetic anticipation. Furthermore, using the cultured fibroblasts prepared from the patients' scalp, DNA microarray analysis revealed the different gene expression profiles in moyamoya disease. Further investigations would contribute to the search on the gene responsible for moyamoya disease.

家族性もやもや病の分子遺伝学

池田秀敏

A. 研究目的

家族性もやもや病の病態、原因を遺伝子レベルで、以下の2つの局面の解明を目的とした。

1) 家族性もやもや病の原因遺伝子の解明を目的とする。

2) 家族性もやもや病の民族特異性、すなわち、特異的な遺伝背景があるか否かの解明を目的とする。これにより、家族性もやもや病のリスクファクターを明らかとし、早期発見早期治療への道を開く。

B. 研究方法

a) もやもや病は、多因子遺伝である、という認識に基づき、これまで、我々がスクリーニングした3p、8q、12p^{1, 2)}に着目し、原因遺伝子を決定すべく、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、及び、推定遺伝子座上に存在する遺伝子候補をピックアップし、polymorphic marker レベル、及び、遺伝子レベルで疾患との関連性を検討した。

b) 3P24-26上に存在することが報告されている PNGase 遺伝子 (*Ngly1*) につき、家族性モヤモヤ病患者において変異が存在するかについての検討を試みた³⁾。ヒト *Ngly1* 遺伝子は全長約64kbの中に12個のエクソンを持つ。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り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) 8q22上の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JSNP

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。

d) 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検討するために、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⁴⁾。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。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。

e) もやもや病の遺伝子的な背景特異性を解決すべく、ミトコンドリアDNAの塩基配列の変異の程度を解析した。ミトコンドリアDNAが、主に母系遺伝をするがために、母系のルーツを探ることが出来るため、民族の進化の跡を追跡する手段として採用されるようになってきたからである。対象は、本研究を開始して以来、10年間に蓄積した症例である家族性もやもや病家系43家系(うち、外国より収集した家系は3家系)、及び、もやもや病がないことを確認した健康人46名を対象として検討した。これで、家族性モヤモヤ家系の居住地は、ほぼ日本全国に及び、偏りは見られなくなった。ミトコンドリアD-loop内のMT-3部分を増幅し、sequenceを行った。これらの塩基配列の決定後、100塩基当たり異なる塩基数を average sequence divergence (ASD) を求め、各集団間で有意差があるか否か、Mann-whitney 検定を行い有意差の検定を行った。また、この結果を用いて家族性もやもや病家系の系統樹を作成した。

C. 研究結果

3p24に存在するヒト Ngly1遺伝子の exon8の exon-intron junction : (ジャンクションの gt 配列から5残基後) に $g \leftrightarrow t$ の (homo) 変異(SNP)が存在した。これは、SNP の dbSNP に登録されていない新たなものであるが、健康な日本人にも見られることから、もやもや病の病因的変化というよりは、家族性もやもや患者の持つリスクファクターの1つであると考えた方が良いと思われた。また、3p26における連鎖不平衡をさがす過程で、polymorphic marker (D3S3706) の 265 b.p. の allele がもやもや病患者に高頻度 (100%) で見られたこと、8q23における polymorphic marker (D8S546) の 160b.p. の allele もまた、高頻度 (85%) で家族性もやもや病患者に見られたことは、家族性もやもや病の特殊な遺伝的背景を示しているものと考えられ、リスクファクターの中に含めても良いと考えられた。

家族性モヤモヤ病家系の CAG リピートの伸長の5名で、検索した 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。従って、家族性もやもや病患者のみに見られた CAG repeat は、もやもや病の原因というよりは、遺伝背景の一端をしめし、リスクファクターの一つと思われた。

average pairwise divergence は、家族性モヤモヤ病では、0.63%、コントロール日本人では、1.2%であり、家族性もやもや病患者とコントロールの日本人の間では、average pairwise divergence に有意差があった ($p < 0.0001$ 、Mann-Whitney's U test)。また、家族性モヤモヤ病とコントロール日本人の mtDNA (MT3) の塩基配列の多様性の検討では、この2群間では、有意に異なっていることが明らかとなった ($p = 0.003$)。

D. 考察

これまで、家族性もやもや病の遺伝子解明、そして、家族性もやもや病の遺伝的背景を研究してきたわけであるが、図らずも、両研究には接点が存在することとなった。即ち、3p26領域で連鎖不平衡をさがす過程において、polymorphic marker (D3S3706) における、家族性もやもや家系に高頻度で見られる allele を見出し、8q23領域で連鎖不平衡を捜す過程において、polymorphic marker

(D8S 546)における、家族性もやもや家系に高頻度で見られる allele を見出した。また、3p24-26上にある Ngly1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の遺伝子解析により、家族性もやもや家系に共通してみられる、これまで記載のない SNP を exon 8に見出した。また、clinical anticipation から原因遺伝子を追求していく過程で、CAG repeat と原因遺伝子の相関は見られなかったものの、家族例のみに CAG repeat が見られたことは、家族性もやもや病の遺伝背景の一端を見出したものと考えられる。これらは、病因とは関連がないものの、家族性もやもや患者に共通した遺伝子変異であり、遺伝的バックグラウンドと見なすことができると考える。

最近海外からのもやもや家系の報告が増加しつつある。その中でも注目されるのは、3世代に渡るもやもや家系がスコットランドから報告されているが、その遺伝子解析により、患者のミトコンドリア DNA の CoII-tRNA の遺伝子に 9 base pair の欠損が見つかったことである。この現象は、最近までは、アジア人に特有の遺伝子変異と考えられていたものである。筆者らも、ギリシャ人の2家系において、やはり、ミトコンドリア DNA の D-loop の MT-3 portion においてモンゴロイド特有の塩基置換が見られたことを報告している。このように、ヨーロッパで見られる家族性もやもや家系もやはり、日本人のもやもや病とルーツをおなじするもの、と考えることを可能とする強力な evidence と考えることができる。こう考えると、アジアのみならず、世界中に、ルーツを同じくする家系が分布していることが予想され、世界レベルで家族性もやもや病の発見が増加するものと予想される。

E. 結論

ミトコンドリア DNA の D-loop の塩基配列の変異がコントロール日本人よりも有為に少ない、ことより、もやもや家系は独特の親密な関係を有する集団の流れであることが判明した。また、これを裏づけけるが如く、家族性もやもや病に共通する遺伝子変異が、常染色体3p24-26上、及び、8q24上、Y染色体上、及び mtDNA の D-loop 上に存在することが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 池田秀敏

専門医に求められる最新の知識、
Neuroscience；遺伝子解析。
脳神経外科速報、13：175-182、2003

2) 池田秀敏、吉本高志

家族性モヤモヤ病の民族偏在に関する分子生物学的検討（続報）厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班、平成14年度研究報告書 P37-40、2003

3) 池田秀敏、有波忠雄、櫻井薫、吉本高志

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。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班、平成14年度研究報告書 P41-42、2003

4) 池田秀敏、近藤健男、吉本高志

家族性モヤモヤ病遺伝子CAGリピート伸長のlocus同定：3番染色体単腕に於ける検討。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班、平成14年度研究報告書P43-46、2003

5) 池田秀敏、鈴木匡、吉本高志

家族性モヤモヤ病におけるN-glycanase遺伝子(Ngly1)の関与についての検討。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班、平成14年度研究報告書 P47-50、2003

6) Ikeda K, Kashihara H, Hosozawa, K, Anan K, Iwasaki Y, Kuwajima A, Tamura M, Satoyoshi E, Ikeda H. Current Incidence and Clinicoradiological Features of Asymptomatic Adult Moyamoya Disease on Brain Check-Up in Japan. *Ann Neurol*, 54 (Suppl 7), S 64, 2003.

7) 池田秀敏、他。

モヤモヤ病と遺伝子一モヤモヤ病の民族的偏在に関する分子生物学的検討一、分子脳血管病、1：45-48、2002.

8) Zafeiriou, D, Ikeda, H, Anastasiou, A, Vargiami, E et al : Familial moyamoya

disease in a Greek family. *Brain and Development* 25 : 288-290, 2003.

9) 池田秀敏

モヤモヤ病の遺伝学と分子病態、分子脳血管病、2：447-450、2003.

10) Sakurai K, Horiuchi Y, Ikeda H, et al. A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23. *J Hum Genet.* 49:278-281, 2004.

11) 池田秀敏、池田憲

モヤモヤ病と遺伝子一脳ドックによるマスキューニングの結果を加味して一分子脳血管病。3：173-176、2004.

2. 学会発表

1) Papavasiliou A, Bazigou-Fotopoulou H, Ikeda H. Familial Moyamoya Disease in two European Children. The 9th International Child Neurology Congress, The 7th Asian and Oceanian Congress Beijing, China, September 20-25, 2002,

2) 池田秀敏、もやもや病の分子遺伝学。第13回脳血管シンポジウム、大阪、2003年9月6日。

文 献

1) Ikeda H, Sasaki T, et al. Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2 - p26. *Am. J. Hum. Genet.* 64 : 533-537, 1999

2) Sakurai K, Horiuchi Y, Ikeda H, et al. A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23. *J Hum Genet.* 49 : 278-281, 2004.

3) 池田秀敏*、鈴木匡**、吉本高志*。家族性モヤモヤ病におけるN-グリカナゼ遺伝子(Ngly1)の関与についての検討。厚生科学研究特定疾患対策研究事業、ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究、2003、pp47-49.

4) 池田秀敏、近藤健男、吉本高志、家族性モヤモヤ病遺伝子CAGリピート伸長ローカス同定：3番染色体短腕における検討。厚生科学研究特定疾患対策研究事業、ウィリス動脈輪閉塞症の病因病態に関する研究、2003、pp.43-45.

ABSTRACT

Molecular genetics of familial moyamoya disease

Hidetoshi Ikeda

Department of Neurosurgery, Kohnan Hospital

We attempted both to identify the responsible genes for familial moyamoya disease and to clarify the genetic background (i.e. genetic risk) of familial moyamoya disease. In the course of studying linkage disequilibrium at 3p26 locus and 8q24 locus, we found a certain polymorphic markers (D3S3706 and D8S134, respectively) showing the same allele (265 b.p. and 160 b.p., respectively) in higher frequencies in familial moyamoya patients than Caucasian controls. In addition, Ngly 1 gene on 3p24 showed the same SNP genotype at exon 8 in familial moyamoya patients. CAG repeat expansion were found only in familial moyamoya patients. These specific genotype of familial moyamoya patients were regarded as a risk factors of being taken ill of moyamoya disease.

This study disclosed that Moyamoya patients had close relationship each other, and on the basis of the above evidence we can now undertake to promote preventive medicine especially for young children of the moyamoya family.

研究成果の刊行に関する一覧表

| | 著者名 | 題名 | 書名(編集者名) | 発行者名 (発行地名) | 巻:頁 (西暦年号) |
|-----|---|--|---|---------------------------------------|----------------------------------|
| 1. | 日下康子 吉本高志 | モヤモヤ病 | 脳卒中ナビゲーター (小林祥泰、田中耕太郎、 中川原諒二、橋本洋一郎 編) | メディカル レビュー社 (東京) | P268-269 2002 |
| 2. | 日下康子 吉本高志 | もやもや病:手術 | 脳神経外科手術と麻酔 (坂部武史 編) | 真興貿易(株) 医書出版部 (東京) | P318-329 2002 |
| 3. | Mugikura S Takahashi S Higano S Shirane R Sakurai Y Yamada S | Predominant Involvement of Ipsilateral Anterior and Posterior Circulations in Moyamoya Disease | Stroke | | P1497-1500 2002 |
| 4. | 日下康子 | モヤモヤ病について | 宮城県対脳卒中協会会報 | | Vol 62 P6-7 |
| 5. | 野川 茂 | ウィリス動脈輪閉塞症 | 神経内科 | | 2003 |
| 6. | 小堺有史 野川 茂 棚橋紀夫 傳法倫久 福内靖男 | Persistent primitive trigeminal artery および内頸動脈閉塞を伴った血管性ヘミ ヒョレアの1例—低灌流による皮質下白質 病変の病的意義について— | 運動障害 | | 12(2): P93-100 2002 |
| 7. | 野川 茂 福内靖男 | ウィリス動脈輪閉塞症- (もやもや病) | II. 日本人の貢献. 創立100周年記念号 特集: 内科-100年のあゆみ (神経)、日内会誌 | | 91(8): P65-71 2002 |
| 8. | Houkin K Kuroda S | Moyamoya Disease | Textbook of Neurological Surgery: Batjer and Loftus | Lippincott Williams and Wilkins | Vol 1: P1149-4459 2003 |
| 9. | 宝金清博 | 脳画像におけるアポトーシス検出の展望 | 分子脳血管病 | | Vol 1: P277-283 2002 |
| 10. | 宝金清博 難波理奈 黒田 敏 多田光宏 | もやもや病の遺伝子異常 —もやもや病病因研究の展望— | 脳と循環 | | Vol 7, No 4: P301-305 2002 |
| 11. | 宝金清博 | もやもや病の画像診断 | 菊池晴彦監修、先端医療 シリーズ17・脳神経外科 脳血管障害の最新医療 | 株式会社寺田 国際事務所/ 先端医療技術 研究所(東京) | P292-297 2002 |
| 12. | 宝金清博 | もやもや病に対する血行再建術 | 脳神経外科速報 | | 2003 |
| 13. | 宝金清博 | もやもや病 | 臨床医 | | 2003 |
| 14. | 中川原諒二 | もやもや病の最新の診断と治療 | 難病と在宅ケア 7 | | P61-64 2002 |

| | 著者名 | 題名 | 書名(編集者名) | 発行者名 (発行地名) | 巻:頁 (西暦年号) |
|-----|--|--|---|---------------------------------------|--|
| 15. | 中川原譲二 | 脳血行再建術における血行力学的脳虚血の定量的重症度評価 | 脳卒中の外科 | | Vol 30 : P7-14, 2002 |
| 16. | 中川原譲二 | 脳梗塞急性期の画像診断-病態と診断 | Progress in Medicine | | Vol 22 : P1127-1131 2002 |
| 17. | 中川原譲二 | 急性期脳梗塞におけるischemic coreとpenumbraの同定 | 脳神経外科ジャーナル | | Vol 11 : P567-573 2002 |
| 18. | 中川原譲二 | SPECTによる新しい脳機能画像解析法 | 脳と神経 | | Vol 54 : P959-966 2002 |
| 19. | 宮本 享 (JAM trial Group) | Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial in 2002 | 脳卒中の外科 | | Vol 31, No1: P13-17 2003 |
| 20. | 山田和雄 | モヤモヤ病への分子生物学的アプローチ | 脳神経外科医に必要な分子生物学 (生塩之敬 編) | 三輪書店 | P113-116 2002 |
| 21. | 池田秀敏 吉本高志 | モヤモヤ病と遺伝子 | 菊池晴彦監修、先端医療シリーズ17・脳神経外科脳血管障害の最新医療 | 株式会社寺田 国際事務所/ 先端医療技術 研究所(東京) | P287-291 2002 |
| 22. | 池田秀敏 | 家族性モヤモヤ病 clinical anticipationの 原因の究明-トリプレットリピート疾患 の可能性の有無の検討- | 平成12~13年度科学研究費 補助金(基盤研究(B)) 研究成果報告書 | | 2002 |
| 23. | 池田秀敏 吉本高志 | もやもや病と遺伝子 -もやもや病の民族的偏在に関する分子 生物学的検討- | 分子脳血管病 | | Vol 1 : P45-48 2002 |
| 24. | 黒田 敏 宝金清博 石川達哉 中山若樹 難波理奈 上山博康 中川 翼 岩崎喜信 阿部 弘 | 小児および成人もやもや病に対する脳血 行再建術の長期効果 | 脳卒中の外科 | | Vol 30 : P369-374 2002 |
| 25. | 黒田 敏 石川達哉 宝金清博 岩崎喜信 | もやもや病における後大脳動脈狭窄性病 変の臨床的意義 | 脳神経外科 | | Vol 30 : No12 P1295-1302 2002 |
| 26. | Kusaka Y Shirane R Yoshimoto T | Surgical strategy for moyamoya disease | Child's Nervous System | | Vol 19, No7 P616-617 2003 |
| 27. | 日下康子 | モヤモヤ病について | 宮城県対脳卒中協会会報 | | P6-7 2003 |
| 28. | 日下康子 | モヤモヤ病の治療 | 脳血管障害の画像診断 | 中外医学社 | P286-288 2003 |

| | 著者名 | 題名 | 書名(編集者名) | 発行者名 (発行地名) | 巻:頁 (西暦年号) |
|-----|--|--|--|--|---------------------------------------|
| 29. | 野川 茂 | ウイルス動脈輪閉塞症 脳血管障害のすべて | 厚東篤生、棚橋紀夫 編 神経内科 | 科学評論社 (東京) | Vol 58 suppl 3 P355-366 2003 |
| 30. | 宝金清博 | モヤモヤ病 | 臨床医 —これだけは知っておきたい 臨床医の画像診断— | | Vol 29 増刊号 P710-711 2003 |
| 31. | 宝金清博 | もやもや病に対する直接的血行再建術 | 脳外誌 | | Vol 12 P 301 2003 |
| 32. | 宝金清博 | モヤモヤ病に対する血行再建術 | 脳神経外科速報 | | Vol 13 P247-252 2003 |
| 33. | Houkin K Kuroda S | Moyamoya disease | Textbook of Neurological Surgery 1 (Batjer HH,Loftus CM eds) | Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia, U.S.A. | P1149-1159 2003 |
| 34. | Qiao F Kuroda S Kamada K Houkin K Iwasaki Y | Source localization of the re-build up phenomenon in pediatric moyamoya disease a dipole distribution analysis using MEG and SPECT | Childs Nerv Syst | | Vol 19 P760-764 2003 |
| 35. | Kuroda S Shiga T Ishikawa T Houkin K Narita T Kato C Tamaki N Iwasaki Y | Reduced blood flow and preserved vasoreactivity characterize oxygen hypometabolism due to incomplete infarction in occlusive carotid artery diseases | J Nucl Med | | (in press) 2004 |
| 36. | 黒田 敏 難波理奈 石川達哉 宝金清博 上山博康 岩崎喜信 | 乳幼児もやもや病の臨床像 | 脳神経外科 | | Vol 31 P1073-1078 2003 |
| 37. | 黒田 敏 中山若樹 難波理奈 七戸秀夫 石川達哉 鈴木明文 西野晶子 宝金清博 峰松一夫 | 総説「もやもや病の診断・治療に関する 現状と今後の展望」 | 脳卒中 | | Vol 25 P215-229 2003 |
| 38. | 中川原譲二 | STA-MCAバイパス術のガイドライン | 分子脳血管病 | | Vol 2 P115-120 2003 |

| | 著者名 | 題名 | 書名(編集者名) | 発行者名 (発行地名) | 巻:頁 (西暦年号) |
|-----|--|---|---|-----------------|---------------------------------|
| 39. | 黒田 敏 | もやもや病の診断・治療に関する現状と今後の展望 | 峰松一夫(編)若年者脳卒中診療の手引き循環器病研究委託費12指一2若年世代の脳卒中の診断,治療,予防戦略に関する全国多施設共同研究 | | P123-130 2003 |
| 40. | 難波理奈 黒田 敏 竹田 誠 七戸秀夫 中山若樹 石川達哉 宝金清博 岩崎喜信 | 成人無症候性もやもや病の臨床像と予後 | 脳神経外科 | | Vol 31 P1291-1295 2003 |
| 41. | 中川原譲二 | 脳循環代謝障害～血栓溶解療法・脳血行再建術の適応基準は変化したか? | 脳と循環 | | Vol 8 P137-141 2003 |
| 42. | 中川原譲二 斎藤寛浩 大里俊明 上山憲司 武田利兵衛 中村博彦 | 小児モヤモヤ病の脳血流SPECTによる病期(重症度)分類 | 脳卒中 | | Vol 34 P491-495 2003 |
| 43. | 中川原譲二 | 脳梗塞の臨床と脳塞栓症 | Therapeutic Research | | Vol 24 P1764-1767 2003 |
| 44. | 中川原譲二 | 選択的経動脈性血管溶解療法の適応判定のための脳循環評価 | 峰松一夫編 脳卒中診療のコツと落とし穴 | 中山書店 | P116-117 2003 |
| 45. | 中川原譲二 | 進行性脳卒中に対する血行再建術の適応判定のための脳循環評価 | 峰松一夫編 脳卒中診療のコツと落とし穴 | 中山書店 | P130-131 2003 |
| 46. | 宮本 享 | 出血発症成人もやもや病に関するJapan Adult Moyamoya (JAM) trial | 脳卒中 | | Vol 24, No4 P480-484 2003 |
| 47. | 宮本 享 | もやもや病 | 小児内科 | | Vol 35, 増刊号 P692-699 2003 |
| 48. | 宮本 享 | もやもや病 | 改訂第2版 脳神経外科 周術期管理のすべて | メジカルビュー社(東京) | P56-68 2003 |
| 49. | 片野広之 梅村 淳 相原徳孝 間瀬光人 金井秀樹 山田和雄 | モヤモヤ病に対する外科的治療 | Modern Physician | 新興医学出版社 (東京) | P1645-1650 2003 |
| 50. | 池田秀敏 | 専門医に求められる最新の知識、Neuroscience ; 遺伝子解析 | 脳神経外科速報 | | Vol 13 P175-182 2003 |

| | 著者名 | 題名 | 書名(編集者名) | 発行者名 (発行地名) | 巻:頁 (西暦年号) |
|-----|--|--|---|----------------|----------------------------------|
| 51. | Ikeda K Kashihara H Hosozawa K Anan K Iwasaki Y Ku wajima A Tamura M Satoyoshi E Ikeda H | Current Incidence and Clinicoradiological Features of Asymptomatic Adult Moyamoya Disease on Brain Check-Up in Japan | Ann Neurol | | Vol 54 (Suppl 7) P64, 2003 |
| 52. | 池田秀敏 | モヤモヤ病の遺伝学と分子病態 | 分子脳血管病 | | Vol 2 P447-450 2003 |
| 53. | 日下康子 白根礼造 | もやもや病の疫学 | 脳神経外科学大系 出血性脳血管障害 総編集・山浦 晶 編集・児玉南海雄、河瀬 斌 吉田 純、橋本信夫 | 中山書店 (東京) | P390-396 2004 |
| 54. | 仁村太郎 白根礼造 | もやもや病に対する外科的治療 | 脳神経外科学大系 出血性脳血管障害 総編集・山浦 晶 編集・児玉南海雄、河瀬 斌 吉田 純、橋本信夫 | 中山書店 (東京) | P406-416 2004 |
| 55. | 野川 茂 福内靖男 | Willis動脈輪閉塞症(もやもや病) | Clin Neurosci | | Vol 22, No4 P448-452 2004 |
| 56. | 難波理奈 黒田 敏 石川達哉 多田光宏 宝金清博 岩崎喜信 | 家族性もやもや病の臨床像と最近の研究の動向 | 脳外誌 | | Vol 32 P7-16 2004 |
| 57. | 宝金清博 | もやもや病 | 脳神経外科学大系13 小児脳神経外科 総編集・山浦 晶 編集・児玉南海雄、河瀬 斌 吉田 純、橋本信夫 | 中山書店 (東京) | P251-260 2004 |
| 58. | 宝金清博 | もやもや病-1.疾患の概略, 2.疫学および病因, 3.臨床症状, 4.画像診断, 5.治療 | 脳神経外科学 I 改訂9版 編集・太田富雄, 松谷雅生 | 金芳堂 (京都) | P567-588 2004 |
| 59. | Zheng W Houkin K | A case of moyamoya disease presenting with chorea | Childs Nerv Syst | | 2004 (in press) |
| 60. | Houkin K | Pitfalls in cerebral revascularization surgery | International Congress Series 1259 | | P313-320 2004 |
| 61. | Houkin K Nakayama N Kuroda S Ishikawa T Nonaka T | How does angiogenesis develop in pediatric moyamoya disease after surgery? A prospective study with MR angiography | Childs Nerv Syst | | Vol 20 P734-741 2004 |

| | 著者名 | 題名 | 書名(編集者名) | 発行者名 (発行地名) | 巻:頁 (西暦年号) |
|-----|---|---|--|----------------|----------------------------|
| 62. | Nanba R Tada M Kuroda S Houkin K Iwasaki Y | Sequence analysis and bioinformatics analysis of chromosome 17q25 in familial moyamoya disease | Childs Nerv Syst | | 2004 (in press) |
| 63. | Nanba R Kuroda S Ishikawa T Houkin K Iwasaki Y | Increased expression of hepatocyte growth factor in cerebrospinal fluid and intracranial artery in moyamoya disease | Stroke | | Vol 35 P2837-42 2004 |
| 64. | Kuroda S Houkin K Ishikawa T Nakayama N Ikeda J Ishii N Kamiyama H Iwasaki Y | Determinants of intellectual outcome after surgical revascularization in pediatric moyamoya disease: a multivariate analysis | Childs Nerv Syst | | Vol 20 P302-308 2004 |
| 65. | 黒田 敏 中山若樹 難波里奈 七戸秀夫 石川達哉 鈴木明文 西野晶子 宝金清博 峰松一夫 | もやもや病の診断・治療に関する現状と今後の展望 | 脳卒中 | | Vol 25 P215-229 2003 |
| 66. | Saitou N Nakagawara J Teramoto A et al | Assessment of cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease using a quantitative and a semiquantitative IMP-SPECT study | Annals of Nucl Med | | Vol 18 P13-21 2004 |
| 67. | JAM Trial Group | Japan Adult Moyamoya Trial in 2003 | The 22nd Meeting of the Mt. Fuji Workshop on CVD | | Vol 22 P27-29 |
| 68. | 藤井清孝 山田 勝 | もやもや病 | 脳神経外科学大系 8 出血性脳血管障害 総編集・山浦 晶 編集・児玉南海雄、河瀬 斌 吉田 純、橋本信夫 | 中山書店 (東京) | P397-405 2004 |
| 69. | K.Ogawa S.Nagahiro et al | Anti- α -Fodrin autoantibodies in moyamoya disease | Stroke | | Vol 34 P244-246 2003 |
| 70. | Sakurai K Horiuchi Y Ikeda H Ikezaki K Yoshimoto T Fukui M Arinami T | A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23 | J Human Genet | | Vol 49 P278-81 2004 |
| 71. | 池田秀敏 池田 憲 | モヤモヤ病と遺伝子一脳ドックによるマススクリーニングの結果を踏まえて一 | 分子血管病 | | Vol 3 P173-176 2004 |

厚生労働科学研究研究費補助金難治性疾患克服研究事業
モヤモヤ病(ウィリス動脈輪閉塞症)に関する調査研究
平成14年度～16年度総合研究報告書

発 行 平成17年(2005年)3月24日

発 行 所 厚生労働省難治性疾患克服研究事業
モヤモヤ病(ウィリス動脈輪閉塞症)に関する研究班
仙台市青葉区星陵町1-1(〒980-8574)
東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野

主任研究者 吉本高志

印 刷 所 東北大学生協印刷出版事業部プリントコープ