

平成 22 年 4 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（S）
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17109007
 研究課題名（和文）遺伝的負荷の高い脳血管疾患の遺伝疫学と高リスク者戦略による2次予防
 研究課題名（英文）The genetic epidemiology of cerebrovascular disease with high risk genetic factors to establish the secondary prevention program targeting high risk subjects
 研究代表者 小泉 昭夫 (KOIZUMI AKIO)
 京都大学・医学研究科・教授
 研究者番号：50124574

研究成果の概要（和文）：本研究は、脳動脈瘤およびMoyamoya病、脳動静脈奇形の感受性遺伝子の同定を目指した。脳動脈瘤に関しては、17qcentの解析で*TNFRSF13B*を感受性遺伝子として同定した。また、脳動静脈奇形については、遺伝要因の関与は小さいものと結論された。もやもや病については新規遺伝子 *mysterin* を感受性遺伝子として同定した。もやもや病に関する以上の知見を用いて、治療および早期診断の導入が可能となった。

研究成果の概要（英文）：The major goal of the present study is to isolate the susceptibility genes for intracranial aneurysms (IA), cerebral arteriovenous malformation (AVM) and moyamoya disease (MMD). We identified *TNFRSF13B* as a susceptibility gene for IA. We concluded that any discernible genetic factor is not involved in AVM. The intensive sequencing in IBD revealed a novel gene named “mytserin” as a susceptibility gene for MMD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	17,100,000	5,130,000	22,230,000
2006年度	15,200,000	4,560,000	19,760,000
2007年度	12,800,000	3,840,000	16,640,000
2008年度	12,800,000	3,840,000	16,640,000
2009年度	9,400,000	2,820,000	12,220,000
総計	67,300,000	20,190,000	87,490,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：(1)遺伝子 (2)ゲノム (3)脳・神経 (4)遺伝学 (5)社会医学

1. 研究開始当初の背景

くも膜下出血は、脳動脈瘤と脳動静脈奇形を原因として生じ、全死亡の2%を占める。一方、Moyamoya病の罹患率は10万人年あたり3名であり、若年性脳出血の原因となる。これら疾患の原因は不明である。

近年脳血管疾患を理解する上で非常に有用な病態の解明がなされた。

CADASIL (Cerebral autosomal dominant

arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) は、全身の血管に発現する遺伝子*Notch3*の突然変異が原因であるが、症状が主に脳に限られる理由として①脳血液関門を形成する連続型毛細血管、②astrocytesの機能的特性、が関与することが明らかになった。即ち、脳血管から神経細胞への物質輸送は、内皮細胞が内部を密におおう連続血管では、主に拡散で行われ、血管

を取り巻く pericytes (astrocytes) と平滑筋細胞から分泌される VEGF により調節される。Notch3 の突然変異により VEGF 分泌の減少を来すと内皮細胞の透過性が低下し、物質輸送は低下し栄養不全から毛細血管の閉塞と神経細胞の脱落をきたす。このように、脳に特異的に障害をきたすのは、遺伝子の異常と、脳血管構築の機能・構造上の特性の 2 条件が必要であることが理解される。

我々が対象とする 3 疾患は CADASIL 同様に、脳血管に特有な細胞構築と Willis 輪の形成という血行動態の特性を“場”として、遺伝子異常のため破綻が生じた病態と考える。

2. 研究の目的

我々は、以下に述べるように、脳血管疾患として脳動脈瘤、脳動静脈奇形、もやもや病を対象とし、感受性遺伝子の同定、動物モデルの作成および予防施策の確立の 3 つを目指す。

(1) 感受性遺伝子の同定：脳動脈瘤については、17 番染色体、19 番染色体、X 染色体連鎖領域を走査し、感受性遺伝子を特定する。もやもや病については、既に我々が研究協力を得ている家系と本研究期間内に参加協力を得る家系を用い連鎖解析をもとに Positional cloning を完了し責任遺伝子を得る。脳動静脈奇形については、家系を見出し連鎖解析および相関研究により遺伝子を特定する。

(2) 遺伝子異常から推測される脳血管の特異性解明：見出された感受性（原因）遺伝子について病態モデルを立てる。この検証は、動物モデルの病理的検索で行う。以上を通じて我々の仮説を検証する。

(3) ハイリスク者に対する公衆衛生学的予防対策の確立：3 疾患について、わが国における感受性（原因）遺伝子の寄与率を弧発例の解析で推測し、ハイリスク者を抽出する最適な方法を見出す。また脳動脈瘤においては、研究期間内に Follow up を行い喫煙、高血圧と感受性遺伝子との相互作用について定量的解析を行い、1 次予防のエビデンスも得る。

現在に至るまで、3 疾患の感受性（原因）遺伝子は不明であり、見出すことは病態の解明に有用である。さらに、本研究を通じて、病態にもとづく公衆衛生学的予防戦略の構築が期待される。

3. 研究の方法

其々に疾患に対して以下の方法を用いる。

(1) 脳動脈瘤：既に我々が見出している 3 つの染色体の候補領域の 3cM において連鎖不

平衡解析を継続して行う。連鎖不平衡解析には、TaqMan Probe による SNPs (Single nucleotide polymorphisms) を行い、既に協力を得ている症例、対照それぞれ 250 名 [脳動脈瘤 (約 40%) + くも膜下出血 (約 60%)] にさらに 50 名ずつの症例、対照の協力を得て合計、対照、症例 300 名ずつの間でアリル頻度の差の検出を行いオッズ比を求める。以上、連鎖不平衡解析は TaqMan probe を用いて行う。

また、脳動脈瘤多発家系の 3 1 家系について 5 年後の追跡を行う。

(2) 脳動静脈奇形：既に協力を得ている 8 家系について既に 10 cM の解像度で連鎖解析を行った。全染色体領域のスクリーニングの結果、5ヶ所の染色体の領域 (6q24-6q27、7p22-7p15、13q21-13q31、16p11.2-16p11.1、20q12-20q13.1) に連鎖が確認された ($p < 0.05$)。我々の予備調査では、飛騨地方では、脳動静脈奇形の罹患率は一般人口に比較し、約 3 倍高いことが判明した。飛騨地方では、家族性の脳動脈奇形の 3 家系の協力を得ている。この地域における罹患率が高いことから創始者変異の存在が予想される。このことから、飛騨高山地域の 30 人の協力者における IBD (Identical by descent) を 1cM の密度で連鎖領域全般に渡り検索する (アリルの頻度は対照群 30 名から推測する)。

(3) Moyamoya 病：3 世代にわたる Moyamoya 病家系に注目し、遺伝解析を行う。家系の拡大を図り、ご協力を頂いている家系から寄贈される DNA を得て、連鎖解析、Fine mapping の一連の遺伝子座の同定を行う。Moyamoya 病の本体である血管の閉塞は、頭蓋内の内頸動脈以遠の末梢に生じやすく、本疾患の予測される病態に基づき、Bioinformatics の手法を用いて、候補遺伝子の Positional Cloning を行う。日中韓の 3 各国で多いことから、国際的に患者の参加を募る。

4. 研究成果

(1) 脳動脈瘤：17p11.2-17q11.2 の 3cM において感受性遺伝子の検索を 29 家系をもとに行った。この領域には 99 個の遺伝子が存在し、これらの中から、偽遺伝子、機能が十分わからない遺伝子、また機能がよく分かっており脳動脈瘤に関わらないことが明確な遺伝子を除いた 9 遺伝子の配列決定を行った。これらの遺伝子は、*TNFRSF13B*, *M-RIP*, *COPS3*, *RAI1*, *SREBF1*, *GRAP*, *MAPK7*, *MFAR4* および *AKAP10* であり、これら遺伝子において全エクソン領域の配列決定を行った。まず脳動脈瘤多発 29 家系のプロバンドと脳動脈瘤

孤発症例 29 名 (First cohort) において、*TNFRSF13B* 中に G76C, K154X, C585insA, P251L, S277S の変異をエクソン内部に見出した。29 家系中 3 家系 (それぞれ G76C, K154X, c585insA) において 脳動脈瘤を形質とした場合、分離した。他にプロモーターとイントロンに SNPs (rs4985754, rs2274892) を見出した。続いて、304 名の脳動脈瘤孤発症例 (Second cohort) において First cohort で見出した変異以外に S70N, E74G, G76S, C177R, Splicing acceptor site change (IVS3-1) の変異を見出した。さらに 332 名の対照症例 (Third cohort) においても配列決定を行ったところ、S70N, E74G, G76C, K154X, Splicing acceptor site change の変化は、対照群中に見いだされなかった。また、Second cohort と Third cohort を比較したところ、Second cohort では、304 例中 14 例 (2.3%) で変異を認めたのに対し、Third cohort では、332 例中の 5 例 (0.75%) にしか認められなかつた、変異アリル頻度は、有意に孤発脳動脈瘤例で高かった。以上から、*TNFRSF13B* は、脳動脈瘤の感受性遺伝子であると結論された。これは、多発家系における世界で初めての脳動脈瘤の感受性遺伝子の同定であり、*Stroke* の「2006 年までに明らかにされた脳血管疾患」の総説 (38:216-218;2007) にもとりあげられている。

次いで、29 家系中に、3 世代以上にわたる脳動脈瘤多発家系が 9 家系認められたので、常染色体優性遺伝形式による parametric analysis を全ゲノムにわたって行った。その結果 19q13.3 に LOD Score 4.10 の連鎖領域を見出した。

3 人以上脳動脈瘤あるいはくも膜下出血の症例の認められる家系は、現在 36 家系を追跡している。2001 年参加者 77 名 (男性 35 名、女性 42 名)、2002 年参加者男性 96 名 (男性 40 名、女性 56 名) を追跡した。2001 年および 2002 年に初回 MRA を受けた 102 名を対象に 5 年後の MRA の追跡を行った。その結果 102 名が MRA を受け、脳動脈瘤を有しない 91 名のうち 1 名が期間中に死亡し、5 年後に MRA を受けた 60 名中 4 名に (7%) に脳動脈瘤が見出された。平成 21 年度には 2 家系の追跡を行い、5 年後の追跡を終了した。

(2) 脳動脈瘤奇形: 8 家系について既に 10cM の解像度で連鎖解析を行った。全ゲノム領域のスクリーニングの結果、5 領域 (6q24-q27, 7p22-p15, 13q21-q31, 16p11.2-p11.1, 20q12-q13.1) に連鎖が確認された ($p < 0.05$)。高山市では、脳動脈瘤奇

形の罹患率は日本の他の地域に比較し、約 3 倍高いことが判明したため、当該地域に先祖代々生活してきたことが明らかな孤発例 26 名、対照例 30 名の相関解析を行った。

さらに、検索の過程で、この地域で脳動脈瘤奇形の形質が一致しない一卵性双生児 2 組を見出し、高密度の SNPs 解析を全ゲノムにわたって行った。

連鎖解析で見出された領域と相関解析で見出された領域とは一致せず、Discordant 一卵性双生児 2 組の高密度 SNPs を用いた解析の結果は、モザイクや micro deletion の可能性を否定した。以上から、本疾患においては遺伝要因の関与は少ないと結論される。

(3) Moyamoya 病: 平成 17 年度には 3 世代にわたる Moyamoya 病の 2 家系 25 名のご協力をいただき、さらに 4 世代まで拡大して MRA 検査を行い phenotype の確認を行った。また、平成 17 年度から平成 18 年度にかけて新たに 6 家 (これらの 8 家系は A Group) の参加協力を得た。その後、平成 18 年度には新たに 7 家系 (B Group)、さらに 2 家系 (C Group) の計 17 家系の参加を得た。A Group においてゲノムワイドの連鎖解析を行い、17q25.5 に LOD score 4.2 の領域を見出した。その後、独立して、B Group の連鎖解析を行ったところ、同じく 17q25.5 に LOD score 3.3 を得た。両グループを統合したところ、LOD score 8.07 となった。さらに C Group を加えたところ LOD Score は 10.3 まで上昇した。また、各家系での乗換えの位置をハプロタイプ解析したところ、D17S1806-ter が特定された。この領域に候補遺伝子が存在すると考えられる。領域内にある約 90 の遺伝子について、精力的に配列決定を進めたところ、raptor のプロモーター領域に IBD を見出した。その後、IBD に注目し配列決定を続けたところ、原因遺伝子として myesterin を見出した。また、zebra fish を用いて、myesterin の相同な遺伝子を破壊したところ頭蓋内血管において高頻度に Guidance の異常を見出した。以上から、新規遺伝子 myesterin がもやもや病の感受性遺伝子であると結論された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 24 件)

① Hashikata H. Koizumi A, et al. Confirmation of an association of SNP rs1333040 on 9p21 with familial and sporadic intracranial aneurysms in Japanese patients. *Stroke*. Accepted on Feb

15, 2010 査読有

②小泉昭夫・より合理的なフィールド遺伝疫学をめざして・日本衛生学雑誌 65 巻 1号:37-47. 2010年1月 査読有

③Lei X, Zhang S, Barbour SE, Bohrer A, Ford EL, Koizumi A, Papa FR, Ramanadham S. Spontaneous development of endoplasmic reticulum stress that can lead to diabetes mellitus is associated with higher calcium-independent phospholipase A2 expression: a role for regulation by SREBP-1. *J Biol Chem*. 2009;285(9):6693-705. 査読有

④Mineharu Y, Koizumi A, et al. JACC Study Group. Coffee, green tea, black tea and oolong tea consumption and risk of mortality from cardiovascular disease in Japanese men and women. *J Epidemiol Community Health*. Accepted 20 Nov, 2009. 査読有

⑤Liu W, Hashikata H, Inoue K, Matsuura N, Mineharu Y, Kobayashi H, Kikuta K, Takagi Y, Hitomi T, Krischek B, Zou L, Fang F, Herzig R, Kim J, Kang H, Oh C, Tregouet D, Hashimoto N, Koizumi A. A rare Asian founder polymorphism in Raptor may explain the high prevalence of moyamoya disease in East Asian and low prevalence in Caucasian. *Environ. Health Prev Med*. 2009;15(2):94-104. 査読有

⑥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, 中川原讓二, 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・もやもや病(ウイリス動脈輪閉塞症)診断・治療ガイドライン・脳卒中の外科 37 巻 5号:321-37. 2009年9月 査読有

⑦箸方宏州, 劉万洋, 峰晴陽平, 井上佳代子, 竹中勝信, 池田秀敏, 寶金清博, 黒田敏, 菊池頭次, 木村充, 瀧塚有, 園部眞, 伴貞彦, 野垣秀和, 半田明, 菊田健一郎, 高木康志, 野崎和彦, 橋本信夫, 小泉昭夫

もやもや病の遺伝要因の探索の現状
BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 60 巻 11号:1261-1269. 2008年11月 査読有

⑧峰晴陽平, 菊田健一郎, 高木康志, 野崎和彦, 橋本信夫, 小泉昭夫・専門医に求められる最新の知識 脳血管障害 家族性もやもや病・脳神経外科速報 18 巻 7号:868-87. 2008年7月 査読有

⑨Mineharu Y, Inoue K, Inoue S, Kikuchi K, Ohishi H, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Locus-wide association study confirms chromosome 14q23 as a susceptibility locus for intracranial aneurysm. *Journal of Human Genetics*. 2008;53(4):325-332. 査読有

有

⑩Mineharu Y, Liu W, Inoue K, Matsuura N, Inoue S, Takenaka K, Ikeda H, Houkin K, Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3 *NEUROLOGY*. 2008;70:2357-2363. 査読有

⑪Tsukamoto T, Tanaka M, Komiya T, Ueda S, Takasu K, Takahara S, Koizumi A, Muso E. Nephronophthisis complicated with hepatic fibrosis: an autopsy case with rupture of the splenic artery after renal transplantation. *Clin Exp Nephrol*. 2008;12(1):82-8. 査読有

⑫Inoue S, Liu W, Inoue K, Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, Abe M, Jafar J. Jafar, Herzig R, Koizumi A. Combination of linkage and association studies for brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 2007;38:1368-1370. 査読有

⑬Mineharu Y, Inoue K, Inoue S, Yamada S, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Model-Based Linkage Analyses Confirm Chromosome 19q13.3 as a Susceptibility Locus for Intracranial Aneurysm. *Stroke*. 2007;38:1174-1178. 査読有

⑭Mizobuchi N, Hoseki J, Kubota H, Toyokuni S, Nozaki J, Naitoh M, Koizumi A, Nagata K. ARMET is a soluble ER protein induced by the unfolded protein response via ERSE-II element. *Cell Struct Funct*. 2007;32(1):41-50. 査読有

⑮Gout AM; ADPKD Gene Variant Consortium, Ravine D, Harris PC, Rossetti S, Peters D, Breuning M, Henske EP, Koizumi A, Inoue S, Shimizu Y, Thongnoppakhun W, Yenchitsomanus PT, Deltas C, Sandford R, Torra R, Turco AE, Jeffery S, Fontes M, Somlo S, Furu LM, Smulders YM, Mercier B, Ferec C, Burtey S, Pei Y, Kalaydjieva L, Bogdanova N, McCluskey M, Geon LJ, Wouters CH, Reiterova J, Stekrova J, San Millan JL, Aguiari G, Del Senno L. Analysis of published PKD1 gene sequence variants. *Nat Genet*. 2007;39(4):427-8. 査読有

⑯Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, Inoue K, Ikeda H, Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1025-1029. 査読有

⑰Takahashi I, Utsunomiya M, Inoue K, Takahashi T, Nozaki J, Wada Y, Takada G, Koizumi A. A PTPN11 gene mutation (Y63C) causing Noonan syndrome is not associated with short stature in general population.

Tohoku J Exp Med. 2006;208(3):255-9. 査読有

⑱峰晴陽平、小泉昭夫・脳神経外科領域疾患の遺伝子解析 脳神経外科速報. 2006年5月号・May 16(5):416-425 査読有

⑲Inoue K, Mineharu Y, Inoue S, Yamada S, Matsuda F, Nozaki K, Takenaka K, Hashimoto N, Koizumi A. Search on Chromosome 17 Centromere Reveals TNFRSF13B as a Susceptibility Gene for Intracranial Aneurysm. A Preliminary Study. Circulation. 2006;113(13):2002-2010. 査読有

⑳Mineharu Y, Inoue K, Inoue S, Yamada S, Nozaki K, Takenaka K, Hashimoto N, Koizumi A. Association Analysis of Common Variants of ELN, NOS2A, APOE, and ACE2 to Intracranial Aneurysm. Stroke. 2006;37:1189-1194. 査読有

21. 峰晴陽平 小泉昭夫・脳神経外科領域疾患の遺伝子解析 脳神経外科速報 Vol.16 no.5 416-425, 2005 査読有

22. Ueda K, Kawano J, Takeda K, Yujiri T, Tanabe K, Anno T, Akiyama M, Nozaki J, Yoshinaga T, Koizumi A, Shinoda K, Oka Y, Tanizawa Y. Endoplasmic reticulum stress induces Wfs1 gene expression in pancreatic beta-cells via transcriptional activation. Eur J Endocrinol. 2005 Jul;153(1):167-76. 査読有

23. Yamada S, Koizumi A, Iso H, Wada Y, Watanabe Y, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Inaba Y, Kondo T, Toyoshima H, Tamakoshi A. ; JACC Study Group. History of blood transfusion before 1990 is a risk factor for stroke and cardiovascular diseases: the Japan collaborative cohort study (JACC study). Cerebrovasc. Dis. 2005;20(3):164-71. 査読有

24. Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Inoue S, Nozaki K, Takenaka K, Hashimoto N, Koizumi A. A genome-wide scan for Japanese familial intracranial aneurysms; linkage to several chromosomal regions. Circulation. 2004;110(24):3727-3733 査読有

[学会発表] (計 22 件)

①箸方宏州、山田茂樹、峰晴陽平、井上佳代子、松浦範夫、高木康志、野崎和彦、橋本信夫、小泉昭夫、宮本享・家族性脳動脈家系の追跡調査および全ゲノム連鎖解析・第 68 回日本脳神経外科学会総会・2009年10月14-16日・京王プラザホテル

②小泉昭夫、箸方宏州、劉万洋、井上佳代子、峰晴陽平、山田茂樹、松浦範夫、井上純子、竹中勝信、人見敏明、原田浩二・家族性脳動

脈家系の追跡調査および、全ゲノム連鎖解析・日本人類遺伝学会 第 54 回大会・2009年9月23-26日 川崎医療福祉大学

③小泉昭夫、劉万洋、箸方宏州、峰晴陽平、井上佳代子、松浦範夫、皆田睦子、井上純子、廣澤倫、Shanika Nanayakkara、小林果、竹中勝信、原田浩二、人見敏明・常染色体優性モヤモヤ病の候補領域の詳細なマッピングとアジアやヨーロッパにおける症例拡大・日本人類遺伝学会 第 54 回大会・2009年9月23-26日・川崎医療福祉大学

④Akio Koizumi, Special Lecture: Genetic dissection of intracranial aneurysm, International Intracranial Stent Meeting 2009, 2009年8月5-7日 仙台

⑤箸方宏州、松浦範夫、小泉昭夫・脳動脈瘤家系の追跡調査・第 79 回 日本衛生学会総会・2009年3月29-31日・北里大学

⑥人見敏明、劉万洋、箸方宏州、峰晴陽平、松浦範夫、廣澤倫、井上純子、皆田睦子、原田浩二、井上佳代子、小泉昭夫・Moyamoya 病感受性遺伝子同定のための in vitro 実験系での検討・第 79 回 日本衛生学会総会・2009年3月29-31日・北里大学

⑦劉万洋、峰晴陽平、井上佳代子、松浦範夫、井上純子、人見敏明、箸方宏州、小泉昭夫・常染色体優性モヤモヤ病に対する候補領域の絞り込みとアジア、ヨーロッパの症例の収集・第 79 回 日本衛生学会総会・2009年3月29-31日・北里大学

⑧箸方宏州、井上佳代子、峰晴陽平、劉万洋、井上純子、松浦範夫、野崎和彦、橋本信夫、小泉昭夫・脳動脈瘤家系の追跡調査・第 78 回 日本衛生学会総会・2008年3月28-31日・熊本市市民会館

⑨人見敏明、劉万洋、峰晴陽平、松浦範夫、廣澤倫、箸方宏州、井上純子、皆田睦子、原田浩二、井上佳代子、小泉昭夫・Moyamoya 病の遺伝子単離のロードマップ・第 78 回 日本衛生学会総会・2008年3月28-31日・熊本市市民会館

⑩劉万洋、峰晴陽平、井上佳代子、松浦範夫、井上純子、小泉昭夫・常染色体優性遺伝形式のもやもや病の責任遺伝子座は 17q25.3 に存在する・第 78 回 日本衛生学会総会・2008年3月28-31日・熊本市市民会館

⑪峰晴陽平、高木康志、菊田健一郎、野崎和彦、橋本信夫、劉万洋、松浦範夫、井上純子、井上佳代子、小泉昭夫・片側もやもや病はもやもや病と異なる疾患か？ 家系を用いた遺伝学的検証・第 33 回 日本脳卒中学会総会・2008年3月20-22日・京都国際会館

⑫峰晴陽平、箸方宏州、高木康志、菊田健一郎、野崎和彦、橋本信夫、劉万洋、井上佳代子、井上純子、松浦範夫、廣澤倫、人見敏明、皆田睦子、小泉昭夫・遺伝子診断による脳血管障害の分類：中大脳動脈閉塞症、片側もや

もや病、もやもや病は異なる疾患か?・第33回 日本脳卒中学会総会・2008年3月20-22日・京都国際会館

⑬井上佳代子、小泉昭夫・くも膜下出血の遺伝要因の探索と脳動脈瘤高集積性家系の追跡調査・第80回 日本産業衛生学会・2007年4月25-27日・大阪国際会議場

⑭井上佳代子、峰晴陽平、劉万洋、井上純子、小泉昭夫・脳動脈瘤高集積性家系の追跡調査・第77回 日本衛生学会総会・2007年3月25-28日・大阪国際交流センター

⑮井上純子、劉万洋、峰晴陽平、井上佳代子、竹中勝信、小泉昭夫・連鎖解析および相関解析による脳動脈奇形(AVM)の遺伝子検索・第77回 日本衛生学会総会・2007年3月25-28日・大阪国際交流センター

⑯劉万洋、峰晴陽平、井上佳代子、井上純子、小泉昭夫・家族性もやもや病の遺伝解析・第77回 日本衛生学会総会・2007年3月25-28日・大阪国際交流センター

⑰Liu Wanyang, Kayoko Inoue, Youhei Mineharu, Sumiko Inoue, Akio Koizumi, Genetic Analysis of familial moyamoya disease, 第6回 分子予防環境医学研究会・2006年12月1-2日・京大会館

⑱峰晴陽平、山田茂樹、井上佳代子、井上純子、小泉昭夫、野崎和彦、橋本信夫・脳動脈瘤とTNF受容体の遺伝子多型~突然変異の同定~・第65回日本脳神経外科学会総会・2006年10月18-20日・国立京都国際会館

⑲山田茂樹、峰晴陽平、高木康志、野崎和彦、井上佳代子、小泉昭夫、橋本信夫・脳動脈瘤の遺伝要因・第7回 日本分子脳神経外科学会・2006年9月2-3日・東京女子医科大学

⑳井上佳代子、峰晴陽平、井上純子、小泉昭夫・くも膜下出血および脳動脈瘤の遺伝要因の探索・第79回 日本産業衛生学会・2006年5月9-12日・仙台国際センター

21. 井上佳代子、峰晴陽平、井上純子、小泉昭夫・脳動脈瘤の遺伝要因の探索・第76回 日本衛生学会総会・2006年3月25-28日・山口大学

22. 井上純子、井上佳代子、峰晴陽平、竹中勝信、小泉昭夫・同祖性を仮定できる地域における脳動脈奇形およびモヤモヤ病のマイクロアレイを用いた相関解析・第76回 日本衛生学会総会・2006年3月25-28日・山口大学

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称:モヤモヤ病関連遺伝子及びその利用
発明者:小泉昭夫、永田和宏、森戸大介、高島成二、山崎悟、橋本信夫、松浦範夫、人見敏明

権利者:京都大学、小泉昭夫、永田和宏、森戸大介、高島成二、山崎悟、橋本信夫、松浦範夫、人見敏明

番号:特願2009-244938

出願年月日:平成21年10月23日

国内外の別:国内

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://130.54.180.142/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小泉 昭夫 (KOIZUMI AKIO)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号:50124574

(2) 研究分担者

橋本 信夫 (HASHIMOTO NOBUO)
国立循環器病センター・総長
研究者番号:40135570
鈴木 倫保 (SUZUKI MICHIIYASU)
山口大学・医学部・教授
研究者番号:80196873
野崎 和彦 (NOZAKI KAZUHIKO)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号:90252452
松田 文彦 (MATSUDA FUMIHIKO)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号:50212220
豊國 伸哉 (TOYOKUNI SHINYA)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号:90252460
(H20→H21:連携研究者)
井上 佳代子 (INOUE KAYOKO)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号:30402829
豊島 めぐみ (TOYOSHIMA MEGUMI)
広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教
研究者番号:80423052
原田 浩二 (HARADA KOUJI)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号:80452340

(3) 連携研究者

皆田 睦子 (MINATA MUTSUKO)
瀬戸内徳洲会病院・内科
研究者番号:00456857
人見 敏明 (HITOMI TOSHIKI)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号:90405275
小林 果 (KOBAYASHI HATASU)
京都大学・医学研究科・研究員
研究者番号:70542091