

令和 2 年 5 月 5 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10815

研究課題名(和文)重症型もやもや病に対する多能性幹細胞Museを用いた血管新生療法の開発

研究課題名(英文)Neo-angiogenesis induction by pluripotent stem cell Muse as a new therapeutic strategy for severer form of moyamoya disease

研究代表者

藤村 幹 (Miki, Fujimura)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：00361098

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：マウス/ラットに対する慢性脳虚血モデルを確立し、間接血行再建術を追加することにより側頭筋から脳表に向かう血管新生と免疫担当細胞の集積を確認した。もやもや病患者におけるM2マクロファージ関連因子sCD163・自己免疫関連マーカーCXCL5の発現上昇を見出し、もやもや病における免疫異常を報告した(Fujimura et al. Brain Res 2018)。もやもや病患者クモ膜に免疫組織染色を行い内因性多能性幹細胞の顕著な遊走を見出した。一方、実際の慢性虚血脳に対する間接血行再建術におけるMuse細胞移植実験からは予想された有意な結果が得られず今後の検証が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

厚生省指定難病で原因不明の脳血管障害であるもやもや病における、得意な免疫反応、遺伝子変異の病態に及ぼす影響について新たな知見が得られた。さらに患者クモ膜における内因性多能性幹細胞の発現上昇を見出し、本疾患特有の血管新生のメカニズムを解き明かし、重症例に対する血管新生療法の確立に新たな道を開いた。

研究成果の概要(英文)：In the laboratory research, we established a reproducible chronic hypoperfusion model using mice and rat, and found significant neo-angiogenesis and the migration of immune cells to the brain surface after indirect pial synangiosis. Using moyamoya disease patients' sample, we found increased serum levels of sCD163 (M2 macrophage-associated factor) and CXCL5, suggesting the contribution of intrinsic immune reaction in its pathophysiology (Fujimura et al. Brain Res 2018). Finally, we found marked expression of endogenous pluripotent stem cells in the arachnoid membrane of moyamoya disease patients, indicating the possible role of endogenous stem cells in the intrinsic angiogenesis in moyamoya disease (Fujimura et al. submitted).

研究分野：脳神経外科学、脳卒中学

キーワード：もやもや病 血管新生 再生医療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

もやもや病は両側内頸動脈終末部が進行性に狭窄・閉塞し、付近に異常血管網の発達を認める原因不明の疾患として知られる。治療法としては浅側頭動脈・中大脳動脈吻合術(直接血行再建術)や側頭筋や硬膜からの血管新生を期待した pial synangiosis (間接血行再建術)の有効性が確立しているが、予後不良群である重症脳梗塞発症例や、繰り返す脳出血により広範な脳損傷を呈する症例に対しては現行の術式では治療困難なのが実情であった。特に成人例に対する間接血行再建術単独を施行する場合には血管新生不良例が見られる点が臨床上大きな問題であり、間接血行再建術時に血管新生因子を自家側頭筋フラップに遺伝子導入することで血管新生能を高める試みが過去になされたが (Kusaka N, et al, J Neurosurg, 2005)、その効果は限定的で臨床応用には至っていなかった。間接血行再建術からの血管新生を確実に誘導する手法の開発によりもやもや病の治療成績の飛躍的な向上が期待されていた。

研究期間に先立ち、我々はもやもや病患者の多くが 17 番染色体長腕に局在する RING finger protein (RNF)213 遺伝子の一塩基多型 (p.R4810K) を有することを世界に先駆けて発見し (Kamada, Fujimura (研究代表者), et al. J Hum Genet 2011) もやもや病の病態解明目的に RNF213 遺伝子変異マウスを作成し研究を推進してきた (Fujimura (研究代表者), et al. Brain Res 2014, 2015, 2016)。特に、重症型もやもや病患者に見られるホモ型 RNF213 遺伝子多型に相当する遺伝子変異をもつ RNF213 ノックインマウスの作成に成功した (Kanoke, Fujimura (研究代表者), et al. Brain Res 2015)。

近年、中枢神経疾患に対する新規治療法として幹細胞移植治療が注目され、パーキンソン病、脳梗塞を始め様々の中枢神経疾患において臨床応用がなされ、実験的脳虚血においては幹細胞移植による血管新生療法の有効性が報告されてきた。一方、幹細胞移植治療は課題も多く、iPS 細胞の腫瘍化の危険性、ES 細胞や神経幹細胞の倫理的問題など、中枢神経疾患に対する臨床応用には更なる検討が必要な段階であった。そのような中で、Muse 細胞は間葉系幹細胞内に存在する多能性幹細胞の一集団であり、連携研究者である Dezawa M らが世界に先駆けて発見した (Dezawa M (連携研究者), et al, Proc Natl Acad Sci USA, 2010)。SSEA-3/CD105 で標識した間葉系幹細胞に対して MACS または FACS 法を用いることで、簡便にヒト培養細胞から Muse 細胞を分離することが可能であり、iPS 細胞のように人工的な遺伝子導入を行う必要がなく、腫瘍化の危険性が低いという利点を持つことが知られていた。さらに、Muse 細胞は、神経系細胞や血管内皮細胞への分化能を有するのみならず、移植した臓器の血管新生を促進することが明らかになってきていた。実際我々は Muse 細胞を白質脳梗塞モデルに対する Muse 細胞移植療法の有効性を最近報告し (Niizuma (分担研究者), et al. Stem Cell 2015) 今後の臨床試験を経ての脳梗塞患者への応用を目指してきた。

以上のことから、もやもや病間接血行再建術時に側頭筋下・脳表に Muse 細胞を導入することにより、外頸動脈系から虚血脳への豊富な血管新生を誘導することが可能ではないか

と着想するに至り本研究課題に取り組んだ。

2．研究の目的

本研究の目的は、標準治療が困難な重症型もやもや病に対する Muse 細胞を導入した間接血行再建術の有効性及び安全性について、疾患感受性遺伝子 RING finger protein (RNF)-213 多型に着目し動物実験で検証し、非臨床レベルで「重症型もやもや病における Muse 細胞の血管新生促進」の概念実証を確立することである。

3．研究の方法

はじめに、もやもや病に対する間接血行再建術による血管新生誘導モデルを確立する目的で、マウス/ラットに対して片側総頸動脈閉塞と二期的対側内頸動脈閉塞による慢性脳虚血を誘導した。その後間接血行再建術を施行し側頭筋から脳表に向かう血管新生と免疫担当細胞の集積について検証した。

もやもや病疾患感受性遺伝子 RNF213 遺伝子欠損マウスにおいて免疫能異常が示唆されたことを踏まえて (Kanoke, Fujimura et al. Brain Res 2016)、M2 マクロファージ関連因子 sCD163 ならびに自己免疫関連マーカー CXCL5 について患者血清における発現、ならびに RNF213 遺伝子多型との関連について検証した。

実際のもやもや病病態における血管新生の動態を検証する目的で、手術時にもやもや病患者より採取したクモ膜を用いて SSEA-3 を標的とした免疫組織染色を行い、患者クモ膜における内因性多能性幹細胞の発現動態について検証した。

4．研究成果

マウス/ラットに対する片側総頸動脈閉塞と二期的対側内頸動脈閉塞モデルにおいては再現性高く慢性脳虚血の誘導が可能であった。その後間接血行再建術を追加施行することにより側頭筋から脳表に向かう血管新生と免疫担当細胞の集積を確認した。

M2マクロファージ関連因子sCD163ならびに自己免疫関連マーカーCXCL5について患者血清における発現動態については、もやもや病患者におけるsCD163, CXCL5の健常人と比較した有意な発現上昇を見出し、もやもや病病態における自己免疫をはじめとする免疫異常を初めて報告した (Fujimura et al. Brain Res 2018)。一方、RNF213遺伝子多型のタイプとsCD163, CXCL5の発現の関連は認めなかった。

もやもや病患者より採取したクモ膜を用いた免疫組織染色による内因性多能性幹細胞の発現動態の検証においては、もやもや病患者クモ膜における内因性多能性幹細胞の著明な遊走が認められ、特に病期進行例においてその発現が顕著であることを見出した (Fujimura et al. 投稿中)。

一方、実際の慢性虚血脳に対する間接血行再建術におけるMUSE細胞移植実験からは予

想された有意な結果がまだ得られず今後の検証が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fujimura M, Funaki T, Houkin K, Takahashi JC, Kuroda S, Tomata Y, Tominaga T, Miyamoto S	4. 巻 130
2. 論文標題 Intrinsic development of choroidal and thalamic collaterals in hemorrhagic-onset moyamoya disease: Case control study of the Japan Adult Moyamoya trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurosurg	6. 最初と最後の頁 1453-1459
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3171/2017.11.JNS171990.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujimura M, Tominaga T	4. 巻 62
2. 論文標題 Hemorrhagic Moyamoya Disease: A Recent Update	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Korean Neurosurg Soc	6. 最初と最後の頁 136-143
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3340/jkns.2018.0101.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tashiro R, Fujimura M, Mugikura S, Niizuma K, Endo H, Endo T, Tominaga T	4. 巻 27
2. 論文標題 Paradoxical association of symptomatic local vasogenic edema with global cerebral hypoperfusion after direct revascularization surgery for adult moyamoya disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 e172-176
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.03.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tashiro R, Fujimura M, Endo H, Endo T, Niizuma K, Tominaga T	4. 巻 27
2. 論文標題 Biphasic development of focal cerebral hyperperfusion after revascularization surgery for adult moyamoya disease associated with autosomal dominant polycystic kidney disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 3256-3260
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.024.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Y, Fujimura M, Sato K, Endo H, Tominaga T	4. 巻 28
2. 論文標題 Efficacy of direct revascularization surgery for hemorrhagic moyamoya syndrome as a late complication of cranial irradiation for childhood craniopharyngioma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 e46-e50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.033.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S	4. 巻 132
2. 論文標題 Effect of Choroidal Collateral Vessels on De Novo Hemorrhage in Moyamoya Disease: Analysis of Nonhemorrhagic Hemispheres in the Japan Adult Moyamoya Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurosurg	6. 最初と最後の頁 408-414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2018.10.JNS181139.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mishima E, Umezawa, Suzuki T, Fujimura M, Abe M, Hashimoto J, Abe T, Ito S	4. 巻 22
2. 論文標題 Low frequency of cervicocranial artery involvement in Japanese with renal artery fibromuscular dysplasia compared with that of Caucasians based on previous data	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 1294-1299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1575-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 藤村幹、富永悌二	4. 巻 46
2. 論文標題 もやもや病に対する血行再建術：術式選択と周術期管理の現状と課題	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 脳卒中の外科	6. 最初と最後の頁 249-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 富永悌二、鈴木則宏、宮本享、小泉明夫、黒田敏、高橋淳、藤村幹、寶金清博	4. 巻 46
2. 論文標題 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（改訂版）	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 脳卒中の外科	6. 最初と最後の頁 1-24
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujimura M, Fujimura T, Kakizaki A, Sato-Maeda M, Niizuma K, Tomata Y, Aiba S, Tominaga T	4. 巻 1679
2. 論文標題 Increased serum production of soluble CD163 and CXCL5 in patients with moyamoya disease: Involvement of intrinsic immune reaction in its pathogenesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Res	6. 最初と最後の頁 39-44
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2017.11.013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tu XK, Fujimura M, Rashad S, Mugikura S, Sakata H, Niizuma K, Tominaga T	4. 巻 40
2. 論文標題 Uneven cerebral hemodynamic change as a cause of neurological deterioration in the acute stage after direct revascularization for moyamoya disease: Cerebral hyperperfusion and remote ischemia caused by the 'watershed shift'	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurosurg Rev	6. 最初と最後の頁 507-512
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10143-017-0845-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mugikura S, Fujimura M, Takahashi S, Takase K	4. 巻 284
2. 論文標題 The Sequel of Implications of Off-Label Use of Acetazolamide in the Management of Moyamoya Disease in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiology	6. 最初と最後の頁 301-303
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1148/radiol.2017170252.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aburakawa D, Fujimura M, Niizuma K, Sakata H, Endo H, Tominaga T	4. 巻 40
2. 論文標題 Navigation-guided clipping of a de novo aneurysm associated with superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass combined with indirect pial synangiosis in a patient with moyamoya disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurosurg Rev	6. 最初と最後の頁 517-521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10143-017-0866-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato-Maeda M, Fujimura M, Endo H, Endo T, Niizuma K, Tominaga T	4. 巻 26
2. 論文標題 Transient global cerebral ischemia induces RNF213, a moyamoya disease susceptibility gene, in vulnerable neurons of the rat hippocampus CA1 sub-region and ischemic cortex	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 1904-1911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.032.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tashiro R, Fujimura M, Sakata H, Endo H, Tomata Y, Sato-Maeda M, Niizuma K, Tominaga T	4. 巻 41
2. 論文標題 Genetic analysis of Ring Finger Protein 213 (RNF213) c.14576G>A polymorphism in patients with vertebral artery dissection: a comparative study with moyamoya disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurol Res	6. 最初と最後の頁 811-816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01616412.2019.1615726	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mino M, Fujimura M, Endo H, Endo T, Sato K, Tominaga T	4. 巻 41
2. 論文標題 Neuro-endoscopic management of hemorrhagic moyamoya disease in the acute stage: single institute experience.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurol Res	6. 最初と最後の頁 1097-1103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01616412.2019.1674006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kameyama M, Fujimura M, Tashiro R, Sato K, Endo H, Niizuma K, Mugikura S, Tominaga T	4. 巻 48
2. 論文標題 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.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 217-225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000504835.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawamura K, Fujimura M, Tashiro R, Kanoke A, Saito A, Tominaga T	4. 巻 29
2. 論文標題 Persistent local vasogenic edema with dynamic change in the regional cerebral blood flow after STA-MCA bypass for adult moyamoya disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 104625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104625.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rashad S, Saqr K, Fujimura M, Niizuma K, Tominaga T	4. 巻 10
2. 論文標題 The hemodynamic complexities underlying transient ischemic attacks in early-stage Moyamoya disease: an exploratory CFD study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 3700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60683-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhang JJ, Li S, Fujimura M, Lau TY, Wu X, Hu M, Zheng H, Xu H, Zhao W, Li X, Chen JC.	4. 巻 -
2. 論文標題 Hemodynamic analysis of the recipient parasylvian cortical arteries for predicting postoperative hyperperfusion during STA-MCA bypass in adult patients with moyamoya disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurosurg	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2019.10.JNS191207.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tashiro R, Niizuma K, Khor SS, Tokunaga K, Fujimura M, Sakata H, Endo H, Inoko H, Ogasawara K, Tominaga T.	4. 巻 14
2. 論文標題 Identification of HLA-DRB1*04:10 allele as risk allele for Japanese moyamoya disease and its association with autoimmune thyroid disease: A case-control study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0220858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0220858. eCollection 2019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tashiro R, Fujimura M, Kameyama M, Mugikura S, Endo H, Takeuchi Y, Tomata Y, Niizuma K, Tominaga T.	4. 巻 47
2. 論文標題 Incidence and risk factors of the watershed shift phenomenon after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis for adult moyamoya disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 178-187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000500802.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 藤村幹、遠藤英徳、新妻邦泰、富永悌二	4. 巻 26
2. 論文標題 出血発症もやもや病の治療戦略	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 脳神経外科ジャーナル	6. 最初と最後の頁 112-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 藤村幹、富永悌二	4. 巻 28
2. 論文標題 もやもや病：診断基準改定と外科治療に関する最新知見	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 脳神経外科ジャーナル	6. 最初と最後の頁 789-795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 藤村幹	4. 巻 38
2. 論文標題 もやもや病	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 638-639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of cortical hemodynamic failure on subsequent hemorrhagic stroke and beneficial effect of bypass surgery in hemorrhagic moyamoya disease: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurosurg	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2020.1.JNS192392.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeushi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S	4. 巻 130
2. 論文標題 High rebleeding risk associated with choroidal collaterals in hemorrhagic moyamoya disease: Analyses of nonsurgical cohort in Japan Adult Moyamoya trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurosurg	6. 最初と最後の頁 525-530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2017.9.JNS17576.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeushi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S	4. 巻 128
2. 論文標題 Angiographic Features of Hemorrhagic Moyamoya Disease with High Recurrence Risk: A Supplementary Analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurosurg	6. 最初と最後の頁 777-784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2016.11.JNS161650.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計29件（うち招待講演 23件 / うち国際学会 16件）

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Hemorrhagic Moyamoya disease; Current management strategy based on its intrinsic angio-architecture.
3. 学会等名 The 6th Emirates International Neurosurgical Conference. 2018 (Dubai, United Arab Emirates) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Quantitative cerebral blood flow analysis to predict cerebral hyperperfusion syndrome after direct revascularization surgery for moyamoya disease.
3. 学会等名 The 5th International Moyamoya Meeting, 2018 (Seoul, Korea) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Long term outcome after combined bypass revascularization surgery for pediatric moyamoya disease.
3. 学会等名 The 5th International Moyamoya Meeting, 2018 (Seoul, Korea) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Hemorrhagic Moyamoya disease; Current management strategy based on its intrinsic angio-architecture.
3. 学会等名 2018 Donghu Neurosurgery Forum. 2018 (Wuhan, China) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Efficacy and safety of combined revascularization surgery for Moyamoya disease.
3. 学会等名 The 9th European Japanes Cerebrovascular Congress. 2018 (Milan, Italy) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 藤村幹、富永悌二.
2. 発表標題 もやもや病：診断基準改訂と病因・病態・外科治療の最新知見.
3. 学会等名 第38回日本脳神経外科コンgres総会. 2018 (大阪) (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 藤村幹、富永悌二.
2. 発表標題 もやもや病におけるM2型マクロファージ関連因子sCD163の発現動態に関する検討.
3. 学会等名 第37回 The Mt. Fuji Workshop on CVD. 2018 (名古屋)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 藤村幹、富永悌二.
2. 発表標題 頭蓋内狭窄の外科治療：もやもや病とその周辺.
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第77回学術総会. 2018 (仙台) (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 藤村幹、林俊哲、富永悌二.
2. 発表標題 乳幼児もやもや病に対する外科治療の現状と課題.
3. 学会等名 第48回日本脳卒中の外科学会. 2019 (横浜) (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 藤村幹、富永悌二.
2. 発表標題 出血発症もやもや病の病態と治療.
3. 学会等名 第44回 日本脳卒中学会. 2019 (横浜) (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 藤村幹, 遠藤英徳, 新妻邦泰, 坂田洋之, 富永悌二
2. 発表標題 もやもや病に対する直接間接複合血行再建術: 頭蓋形成における生体性吸収性プレート併用法の長期成績
3. 学会等名 第9回日本整容脳神経外科研究会 (甲府)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Genetics and basic pathology of Moyamoya disease: Update
3. 学会等名 WFNS Foundation/Beijing Live Surgery Seminar (Beijing, China) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Role of EC-IC bypass for Moyamoya disease
3. 学会等名 The 17th Annual Meeting of Cerebrovascular Society in India (New Dehli, India) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Fujimura M, Niizuma K, Kanoke A, Fujimura T, Kure S, Tominaga T
2. 発表標題 Current status and limitation of the basic research of moyamoya disease using RNF213 mutant mice; Prospect for the future clinical application
3. 学会等名 第76回日本脳神経外科学会 学術総会 (名古屋)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Efficacy of direct/indirect combined revascularization surgery for adult moyamoya disease: Significance of perioperative management based on hemodynamic study
3. 学会等名 International Conference of Cerebrovascular Surgery 2017 (Nagoya) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Current status of revascularization surgery for Moyamoya disease: Special consideration for surgical technique and peri-operative care
3. 学会等名 Donghu Neurosurgical Forum. 2019 (Wuhan, China) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Current status of revascularization surgery for Moyamoya disease
3. 学会等名 University of Utah 2019 【Grand Round Lecture】(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Current status of EC-IC bypass; new evidence in Moyamoya disease
3. 学会等名 Congress of Neurological Surgeons 2019 (San Francisco, USA)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Current status of revascularization surgery for moyamoya disease
3. 学会等名 The First Moyamoya Disease Meeting in Central China Area. 2019 (Wuhan, China)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Current status of EC-IC bypass for Moyamoya disease: Surgical procedure and peri-operative management
3. 学会等名 The 18th ASEAN Neurosurgical Meeting, 2019 (Hanoi, Vietnam)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Current status of revascularization surgery for moyamoya disease; Significance of surgical technique and peri-operative care
3. 学会等名 The 11th Conference of Chinese-Japanese Neurosurgery Committee 2019 (Urumqi, China) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Indirect and combined bypass technique for moyamoya disease
3. 学会等名 Bypass 2020 (Zurich, Switzerland) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Fujimura M, Tominaga T
2. 発表標題 Post-operative hyperperfusion after bypass; diagnosis and management; special consideration for Moyamoya disease
3. 学会等名 Bypass 2020 (Zurich, Switzerland) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤村幹、富永悌二
2. 発表標題 本邦におけるもやもや病研究：その変遷と叡智について
3. 学会等名 第78回日本脳神経外科学会総会（大阪）（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤村幹
2. 発表標題 もやもや病に対する頭蓋外内バイパス術 基本手技とpitfall回避の工夫
3. 学会等名 第39回日本脳神経外科コンgres総会 (横浜) (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤村幹、田代亮介、亀山昌幸、佐藤健一、遠藤英徳、新妻邦泰、富永悌二
2. 発表標題 成人もやもや病に対するSTA-MCAバイパス術後急性期の脳循環動態と臨床像についての検討
3. 学会等名 第62回 日本脳循環代謝学会総会 (仙台) (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤村幹
2. 発表標題 もやもや病に対する複合頭蓋外内バイパス術-周術期における血圧管理と抗血小板剤の役割
3. 学会等名 第62回 日本脳循環代謝学会総会 (仙台) (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤村幹、富永悌二
2. 発表標題 もやもや病に対する複合血行再建術におけるチタン製・生体性吸収性プレート併用・頭蓋形成の長期成績
3. 学会等名 第12回日本整容脳神経外科学会総会 (岡山)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤村幹、富永悌二
2. 発表標題 頭蓋内動脈狭窄症の診断：もやもや病との鑑別の重要性について
3. 学会等名 第38回The Mt. Fuji Workshop on CVD (横浜)(招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 FUJIMURA M, Kure S, Tominaga T	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 185
3. 書名 Moyamoya disease explored th. RNF213	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	富永 悌二 (Tominaga Teiji) (00217548)	東北大学・大学病院・教授 (11301)	
研究分担者	新妻 邦泰 (Niizuma Kuniyasu) (10643330)	東北大学・医工学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	坂田 洋之 (Hiroyuki Sakata) (80722305)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師 (11301)	