

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22249020

研究課題名（和文） もやもや病の感受性遺伝子の機能解明と 1 次予防の展開

研究課題名（英文） The elucidation of mechanisms for myseterin and its susceptibility variant and development of prevention program for moyamoya disease.

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）：

Myseterin の R4810K 変異は、家族性もやもや病の感受性変異である。本研究では、もやもや病患者から iPS を樹立し、内皮細胞に分化させたところ患者に特異的な遺伝子発現パターンが認められた。また強制発現系では、増殖速度の抑制が認められた。また、ノックアウトマウスでは、Akita mouse との交配において糖尿病の進展の抑制が認められた。また遺伝疫学的検討により東アジアに約 1500 万人の保因者と 5 万人患者が存在すると推定された。

研究成果の概要（英文）：

Myseterin R4810K variant is a specific susceptibility polymorphisms for familial moyamoya disease. In the present study, we have established iPS cells from from patients. Endothelial cells differentiated from iPS cells had a unique gene expression profile and over expression in Huvec cells inhibited cell proliferation. In the KO mouse, ablation of myseterin delays diabetic phenotype. The genetic epidemiology studies revealed that the total umbers of carriers and patinets in East Asia accounted 15million and 50,000, respectively.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	25,100,000	7,530,000	32,630,000
2011 年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2012 年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
総計	38,400,000	11,520,000	49,920,000

研究分野：衛生学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：予防医学・遺伝疫学・社会医学・衛生学・医歯薬学

1. 研究開始当初の背景

(1) 本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ：もやもや病は、内頸動脈終末部に慢性進行性の狭窄病変を生じ、医療受給者は、2005 年段階で約 11,000 人に上り、MRA/MRI の導入により近年増加している。本疾患においては、家族集積性が認められることから遺伝的素因の関与が考えられた。ま

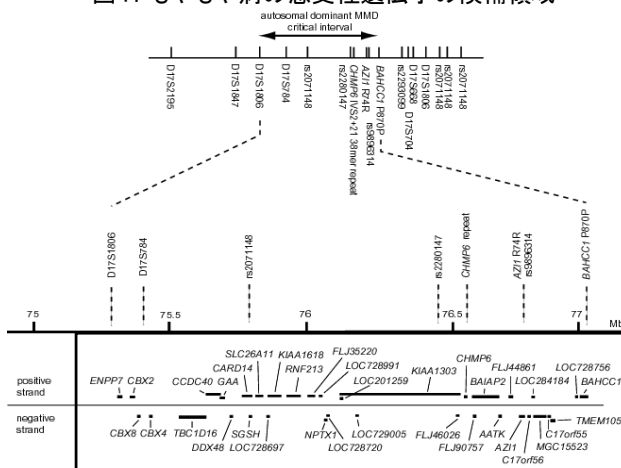
た、もやもや病の患者に脳梗塞、心筋梗塞が多発することから、動脈硬化と共通の機転が想定されており、血管閉塞性病変の病因解明に向け、もやもや病の原因の解明は注目されている。

(2) これまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯：我々により開発された Akita diabetic mouse は、小胞体ストレスのモデル

として確立されるのみならず、糖尿病の合併症のモデルマウスとして Jackson Laboratory から市販され、関連論文はすでに 1000 件を超えている。全身性カルニチン欠損症の遺伝子座の同定(被引用件数:381 件)、Hartnup 病(約 150 件)、脳動脈瘤に関する一連の検討(約 120 件)、その他、我が国での Osler-Rendu Weber 病の初めての遺伝疫学(98 件)、リジン尿症蛋白不耐症の遺伝疫学とマスキング(Genetic Testing. 2003;7:29-35.)について、遺伝疫学研究を行ってきた。

既にもやもや病の原因遺伝子座として、3p24-p26、8q23、6q25、17q25 が報告されてきた。このうち 17q25 は、全ゲノム解析ではなく 17 番染色体長腕のみの解析であった。そこで、我々は、常染色体優性遺伝形式を仮定し、3 世代家系に焦点を当て遺伝子座を探索することにした。我々は、このプロトコルに基づき、国内 17 家系の協力を得てゲノムワイドで連鎖解析を行い、17q25.3 に強い連鎖を認めた。遺伝子の存在部位として、図 1 の様に、おおよそ物理地図上の 75-77.5Mb に存在することが判明した。

図 1. もやもや病の感受性遺伝子の候補領域



免疫・炎症・Apoptosis をキーワードに、4 つの遺伝子を候補と定め、配列決定を網羅的に遂行し未登録 SNPs ss161110142(既に位置および Quality の審査を受け、NCBI での登録を完了している。)を見出し、その minor allele 2(major allele を 1 とする)が家族性もやもや 32 家系で完全分離し(Lod Score 14.2, $p=3.82 \times 10^{-12}$)、日中韓で、患者対照研究で、ss161110142 の allele 2 に強い相関 ($OR=52.20$, $p=10^{-48}$) を認めた。この allele 2 は、我が国では一般人口中に 1%、韓国でも 1% を認めたが、中国および Caucasian には認めない。ss161110142 は、raptor 遺伝子の promoter に存在しており、真の感受性遺伝子が近傍に存在することおよび、変異は日韓

に共通する創始者変異である可能性を示した(Liu et al. EHPM)。我々はさらに解析を進め、感受性遺伝子として近傍の遺伝子 X を同定した。

(3) この研究課題で発展させるべき内容: 遺伝子 *mysterin* は、NCBI の Genome View では漏れている遺伝子であり、新規の 550KD の巨大蛋白である。すでにクローニングも完了し、特異抗体を用いた検討で腎・血管・肺で発現していることを確認している。Bioinformatics を用いた予測によれば、物質輸送に係る機能が推測される。しかし、本蛋白の機能、もやもや病に至るまでの病的プロセス、本蛋白の機能同定および病理プロセスの解明の結果明らかにされる治療・予防への糸口等については未解明である。本研究では、これら未解明の点について研究を行う。

2. 研究の目的

本研究では、以下の 4 点を行う。

(1) 遺伝子 *mysterin* の細胞生物学的機能の解明: この蛋白の局在が、核であるのか細胞質であるのか、また細胞質中の endoplasmic reticulum や Golgi などの細胞小器官であるのかが不明であり、高解像度の免疫染色を用いて、種々の細胞小器官マーカーを用いて局在と動態を解明する。

(2) ウィリス輪終末部位の閉塞性病変の成因: 血管構成因子である平滑筋細胞および内皮細胞の機能異常を in Vitro で解明する。

(3) 遺伝子破壊によるマウスでの病態の検討: 遺伝子 *mysterin* の破壊マウスを Gene target 法を用い開発する。得られた遺伝子破壊マウスについて、病理検索をおこない、もやもや病のモデルとなりうるものか検討を行う。

(4) 遺伝疫学的検討による予防手法の確立: 罹患に影響を与える環境要因を解明することで、一次予防の手法の確立を目指す。日中韓の遺伝的負荷の少ない孤発例を中心に症例を収集し、遺伝子 *mysterin* の人口寄与危険度を見出し、東アジアの人口での発症を予測する。

以上をもって、もやもや病の病態の解明から治療・予防の策定に資する。

3. 研究の方法

4 つの課題を効率的に行うため、小泉を研究代表者として 1 年目には、分子生物学的手法により、遺伝子 *mysterin* の機能解析、病理組織標本を用いて閉塞病変の病的特徴付けおよび培養細胞を用いた血管のバイオロジー、遺伝子改変マウスの作成による個体形質の観察、日中韓の連携による 3 カ国遺伝疫学の着手を開始する。2 年目には、遺伝子改

変マウスの作成完了により1年目に得られた知見をもとに病理解析を行う。遺伝疫学により得られた知見に基づき、予防医学的知見をまとめる。3年目には、前年度までの成果に基づき、もやもや病の病態の解明と予防手段の糸口をつかむ。

(1) 細胞生物学的機能の解明：

遺伝子 **mysterin** について主として分子レベルでの機能の解析を行う。

① 分子生物学的特徴付け：特異的抗体を用いて以下の細胞内輸送系にかかわる蛋白群との関係を明確にする。既にクローニングを完了しており、得られたcDNAを用いて強制発現による影響を検討する。

② 血管内皮細胞に着目した検討：In vitroで成長因子が、遺伝子 **mysterin** の誘導、増殖速度に与える影響について、RNAiによる遺伝子サイレンシングを用いて検討する。また、内皮細胞で活発に行われる物質輸送について、遺伝子 **mysterin** のRNAiを用いて輸送の抑制が見られるか、コルヒチン等の輸送系阻害薬を用いて検討を行う。

(2) 閉塞病変の病理プロセスの解明：in Vitroで観察するためにiPS細胞の樹立を行う。また、病理標本を用い染色を行う。

(3) 遺伝子改変マウスを用いた検討

① 改変動物の作成：標的とする遺伝子 **mysterin** のジェノミックDNAをもとに、相同組み換えのためのベクターを構築し、相同組み換えES細胞を得て、キメラ個体を作成し、KO個体を生産する。この手技については共同研究者の山崎が多くの経験を有しており、山崎の指導のもとに実施する。

② 血管病変の検索：本KOマウス個体における血管病変部位の検索を系統的に行う。検索部位については、Zebra fishで認められた異常に注目する。また、内頸動脈分岐部の異常については病理組織を用いて検討する。

③ 改変マウスを用いた検討：改変マウスから、血管平滑筋および内皮細胞を分離し、In vitroでの検討を行う。検討すべき項目は、(1) - ①、②、③に準じる。

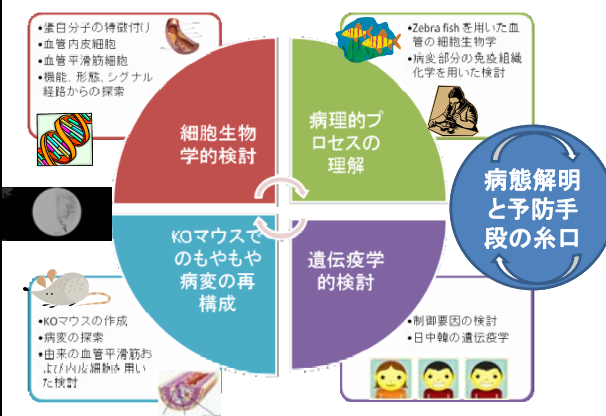
(4) 遺伝疫学的検討

① 制御要因の解明：遺伝子 **mysterin** の創始者変異は、コホートは38家系を有しており、孤発例として100名以上の国内参加者を得ている。今後も患者会の協力を得て、引き続きコホートとして拡大していく。

② 日中韓の遺伝疫学：もやもや病の頻度は、従来 日>韓>中と考えられてきたが、現在の遺伝疫学的知見では、日=韓>中と考えられる。さらに症例を増やし、日中韓のコホートを形成する。

以上、研究の進捗は図2の如くまとめられる。

図2. もやもや病の病態解明と予防手段の糸口の解明



4. 研究成果

(1) 細胞生物学的機能の解明：

遺伝子 **RNF213(mysterin)** について主として分子レベルでの機能の解析を行った。

① 分子生物学的特徴付け：作成した産物を用い、高解像度の蛍光顕微鏡を用いて、細胞内局在についての免疫染色を行い、細胞内輸送系のうち tubulin の近傍に存在した。

② iPS細胞の樹立：2011年度、患者3名の皮膚生検組織の提供を受けた。この組織を用いてiPS細胞の樹立を行った。その後、血管内皮細胞に分化させ、In vitroで影響について遺伝子発現を検討した。その結果、患者に特異的な発現パターンが認められた。

③ RNAiによる遺伝子サイレンシングを用いてiPS由来の血管内皮細胞あるいはHuvecで検討を行った。その結果、RNAiにより血管内皮細胞では増殖抑制は認められなかったが、Huvecでは抑制が認められた。

(2) 閉塞病変の病理プロセスの解明：過去に得られた病理標本を用い、種々のマーカーと上記で得た遺伝子 **RNF213(mysterin)** の特異抗体で染色を行い、観察した。その結果、細胞内および核内に存在することが明らかになった。また、患者由来のiPS細胞の樹立を行い、血管内皮細胞への分化に成功した。

(3) 遺伝子改変マウスを用いた検討：①改変動物の繁殖：ホモ個体を既に得ているので、交配により増殖させた。②機能の検索：本KOマウス個体における血管病変部位の検索を系統的に行ったが、有意な所見は得られず、糖尿病マウスであるAkita mouseと交配し、糖尿病の改善を見た。その結果、分解系に関わる遺伝子である可能性が示唆された。

(4) 遺伝疫学的検討：①日中韓の遺伝疫学：もやもや病の頻度は、従来 日>韓>中と考えられてきたが、現在の遺伝疫学的知見では、日=韓>中と考えられた。また、保因者は、日本・韓国では人口の3%、中国では、0.8%の保因者が認められ、東アジアでの保因者の人口は、1500万人と推定された。

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 17 件)

(1) Yan JX, Takahashi T, Ohura T, Adachi A, Takahashi I, Ogawa E, Okuda H, Kobayashi H, Hitomi T, Liu WY, Harada KH, Koizumi A. **Combined linkage analysis and exome sequencing identifies novel genes for familial goiter** *J Hum Genet*. 2013 in press. 査読有
doi: 10.1038/jhg.2013.20

(2) Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Funakoshi S, Kondo Y, Yasuda K, Koizumi A, Inagaki N. **Exome sequencing identifies a new candidate mutation for susceptibility to diabetes in a family with highly aggregated type 2 diabetes** *Mol. Genet. Metabol*. 2013; 109(1): 112-117
査読有 doi: 10.1016/j.ymgme.2013.02.010

(3) Kobayashi H, Yamazaki S, Takashima S, Liu W, Okuda H, Yan J, Fujii Y, Hitomi T, Harada KH, Habu T, Koizumi A. **Ablation of Rnf213 retards progression of diabetes in the Akita mouse** *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 432(3):519-525 査読有
doi:10.1016/j.bbrc.2013.02.015

(4) Koizumi A, Kobayashi H, Liu W, Fujii Y, Senevirathna ST, Nanayakkara S, Okuda H, Hitomi T, Harada KH, Takenaka K, Watanabe T, Shimbo S. **P.R4810K, a polymorphism of RNF213, the susceptibility gene for moyamoya disease, is associated with blood pressure.** *Environ. Health Prev. Med*. 2013; 18(2):121-129
査読有 doi: 10.1007/s12199-012-0299-1

(5) 小林果、人見敏明、小泉昭夫 **もやもや病感受性遺伝子の特定** *BioClinica*. 28巻1号 87-91, 2013 査読無

(6) Oshima M, Torii R, Tokuda S, Yamada S, Koizumi A. **Patient-Specific Modeling and Multi-Scale Blood Simulation for Computational Hemodynamic Study on the Human Cerebrovascular System** *Curr Pharm Biotechnol*. 2012; 13(11):2153-65
査読有 doi: 10.2174/138920112802502105

(7) Ikeda Y, Ohta Y, Kobayashi H, Okamoto M, Takamatsu K, Ota T, Manabe Y, Okamoto K, Koizumi A, Abe K. **Clinical features of SCA36: A novel spinocerebellar ataxia with motor neuron involvement (Asidan)** *Neurology*. 2012;79(4):333-341 査読有
doi:10.1212/WNL.0b013e318260436f

(8) Abe K, Ikeda Y, Kurata T, Ohta Y, Manabe Y, Okamoto M, Takamatsu K,

Ohta T, Takao Y, Shiro Y, Shoji M, Kamiya T, Kobayashi H, Koizumi A. **Cognitive and affective impairments of a novel SCAMND crossroad mutation Asidan** *Eur J Neurol*. 2012; 19(8): 1070-1078 査読有
doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03669.x

(9) Nanayakkara S, Komiya T, Ratnatunga N, Senevirathna STMLD, Harada KH, Hitomi T, Gobe G, Muso E, Abeysekera T, Koizumi A, Chronic Kidney Disease of Uncertain Aetiology Consortium. **Tubulointerstitial damage as the major pathological lesion in endemic chronic kidney disease among farmers in North Central Province of Sri Lanka.** *Environ. Health Prev. Med*. 2012; 17(3): 213-221
査読有 doi: 10.1007/s12199-011-0243-9

(10) 峰晴陽平、小泉昭夫 **Mysterin 遺伝子ともやもや病** *医学のあゆみ*. 242 巻 12 号 948, 2012 査読無

(11) 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, Krischek B, Zou L, Kim J, 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(7): e22542 査読有
doi: 10.1371/journal.pone.0022542

(12) 小泉昭夫、小林果、人見敏明 **もやもや病関連遺伝子** *脳神経外科* 40 巻 2 号:105-118, 2012 査読無

(13) Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Harada KH, Koizumi A. **Distribution of Moyamoya Disease Susceptibility Polymorphism p.R4810K in RNF213 in East and Southeast Asian Populations** *Neurol. Med. Chir*. 2012; 52(5): 299-303
査読有 doi:10.2176/nmc.52.299

(14) Liu W, Hashikata H, Inoue K, Matsuura N, Mineharu Y, Kobayashi H, Kikuta KI, Takagi Y, Hitomi T, Krischek B, Zou LP, Fang F, Herzig R, Kim JE, Kang HS, Oh CW, Tregouet DA, 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*. 2010; 15(2):94-104 査読有
doi: 10.1007/s12199-009-0116-7

(15) Koizumi A. **A Commentary on genome-wide association study to identify genetic variants present in Japanese patients harboring intracranial aneurysms**

J Hum Genet 2010; 55:635-636 査読有
doi: 10.1038/jhg.2010.93

(16) Mineharu Y, Koizumi A, Wada Y, Iso H, Watanabe Y, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Inaba Y, Toyoshima H, Kondo T, Tamakoshi A, 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*. 2011; 65(3):230-240 査読有
doi: 10.1136/jech.2009.097311

(17) Yuki T, Koizumi A. **Subarachnoid hemorrhage among employees: problems in Japanese social security law** *J. Soc. Sec. Law*. 2011; 18(2): 87-101 査読有

[学会発表] (計 28 件)

(1) 劉万洋、STMLD Senevirathna、人見敏明、小林果、原田浩二、小泉昭夫
「白人人口のもやもや病のゲノムワイド関連研究」第 83 回日本衛生学会総会 2013 年 3 月 24-26 日 金沢大学

(2) 人見敏明、小林果、奥田裕子、劉万洋、原田浩二、長船健二、浅香勲、曾根正勝、中尾一和、小泉昭夫「もやもや病特異的 iPS 細胞の血管内皮細胞への分化誘導」第 83 回日本衛生学会総会 2013 年 3 月 24-26 日 金沢大学

(3) 小林果、劉万洋、巖俊霞、藤井由希子、奥田裕子、人見敏明、原田浩二、小泉昭夫
「Mysterin 遺伝子欠損による Akita マウス糖尿病進行の遅延」第 83 回日本衛生学会総会 2013 年 3 月 24-26 日 金沢大学

(4) 巖俊霞、高橋勉、大浦敏博、奥田裕子、小林果、人見敏明、劉万洋、原田浩二、小泉昭夫「Exome 解析による家族性甲状腺種に関連する新規遺伝子の同定」第 83 回日本衛生学会総会 2013 年 3 月 24-26 日 金沢大学

(5) 阿部康二、倉田智子、池田佳生、森本展年、宮崎一徳、小泉昭夫「新しい ALS/SCA crossroad mutation Asidan の認知機能障害」第 53 回日本神経学会総会 2012 年 5 月 22-25 日 東京国際フォーラム

(6) 松浦徹、明地雄司、池田佳生、森本展年、宮崎一徳、小林果、小泉昭夫、阿部康二
「新しい ALS/SCA crossroad mutation Asidan の RNA 病態メカニズム」第 53 回日本神経学会総会 2012 年 5 月 22-25 日 東京国際フォーラム

(7) 池田佳生、太田康之、小林果、岡本美由紀、高松和弘、大田泰正、真邊泰宏、岡本幸市、小泉昭夫、阿部康二「新しい ALS/SCA crossroad mutation Asidan の臨床病理学的特徴」第 53 回日本神経学会総会 2012 年 5 月 22-25 日 東京国際フォーラム

(8) 峰晴陽平、小泉昭夫、箸方宏州、Wanyang Liu、小林果、人見敏明、菊田健一郎、高木康志、橋本信夫、宮本享「東アジアに共通するもやもや病の感受性遺伝子 Mysterin」第 37 回日本脳卒中学会総会 2012 年 4 月 26-28 日 福岡国際会議場

(9) 劉万洋、小林果、人見敏明、原田浩二、小泉昭夫「もやもや病に対する感受性遺伝子として Mysterin の同定」第 82 回日本衛生学会学術総会 2012 年 3 月 24-26 日 京都大学

(10) 人見敏明、森戸大介、劉万洋、小林果、原田浩二、永田和宏、小泉昭夫「もやもや病感受性遺伝子である ATPase/ユビキチンリガーゼ Mysterin の生化学的検討」第 82 回日本衛生学会学術総会 2012 年 3 月 24-26 日 京都大学

(11) 人見敏明、小林果、奥田裕子、劉万洋、原田浩二、長船健二、浅香勲、曾根正勝、中尾一和、小泉昭夫「もやもや病」特異的 iPS 細胞の樹立と血管内皮細胞への分化誘導」第 82 回日本衛生学会学術総会 2012 年 3 月 24-26 日 京都大学

(12) 小林果、山崎悟、高島成二、人見敏明、劉万洋、原田浩二、小泉昭夫「ゼブラフィッシュモデルによるもやもや病感受性遺伝子 mysterin の機能解析」第 82 回日本衛生学会学術総会 2012 年 3 月 24-26 日 京都大学

(13) 小林果、阿部康二、松浦徹、池田佳生、人見敏明、土生敏行、劉万洋、奥田裕子、原田浩二、小泉昭夫「NOP56 遺伝子イントロンにおける 6 塩基リピート拡張は脊髄小脳変性症 36 型を引き起こす」第 82 回日本衛生学会学術総会 2012 年 3 月 24-26 日 京都大学

(14) 人見敏明、劉万洋、小林果、原田浩二、小泉昭夫「もやもや病感受性遺伝子 mysterin の同定と血管発生への関与」第 11 回分子予防環境医学研究会 2012 年 1 月 27-28 日 倉敷市民会館

(15) 小林果、阿部康二、松浦徹、池田佳生、人見敏明、明地雄司、土生敏行、劉万洋、奥田裕子、小泉昭夫「ALS 様運動神経障害を伴う新規脊髄小脳変性症(SCA36)の原因遺伝子発見」第 11 回分子予防環境医学研究会 2012 年 1 月 27-28 日 倉敷市民会館

(16) 今西洋介、白橋徹志郎、南部旨利、西尾さやか、土市信之、中田裕也、篠崎絵里、北野裕之、西尾夏人、上野康尚、堀田成紀、久保実、重松陽介、小泉昭夫「急性脳症を契機に明らかになった全身性カルニチン欠損症の一例」第 38 回日本マス・スクリーニング学会 2011 年 10 月 28-29 日 福井県県民ホール

(17) 小泉昭夫「Searching a causative gene by next-generation sequencing in familial moyamoya cases」アジアもやもや病カンファレンス 2011 年 6 月 2 日 グランドプリンスホテル京都

(18) 劉万洋、箸方宏州、井上佳代子、松浦範夫、小林果、人見敏明、原田浩二、峰晴陽平、小泉昭夫「Raptor のまれなアジア人の創始者多型は、もやもや病の有病率の人種間の乖離を説明する」第 81 回日本衛生学会総会 2011 年 3 月 25-28 日 昭和大学

(19) 小泉昭夫「グローバルな社会医学を目指して」第 81 回日本衛生学会総会 2011 年 3 月 25-28 日 昭和大学

(20) 箸方宏州、原田浩二、中村正樹、宮本享、小泉昭夫「家族性脳動脈瘤家系における、de novo 脳動脈瘤の危険性の検討」第 36 回日本脳卒中学会総会 2011 年 3 月 24-26 日 京王プラザホテル

(21) 森戸大介、劉万洋、山崎悟、人見敏明、小林果、松浦範夫、箸方宏州、原田浩二、高島成二、宮本享、橋本信夫、小泉昭夫、永田和宏「新規巨大 ATP アーゼ/ ユビキチンリガーゼ Mysterin は血管新生を制御し、モヤモヤ病(ウイルス動脈輪閉塞症)に関与する」第 62 回日本細胞生物学会大会 2010 年 5 月 19-21 日 大阪国際会議場

(22) 劉万洋、箸方宏州、井上佳代子、松浦範夫、小林果、人見敏明、原田浩二、小泉昭夫「Raptor の promoter 多型は、家族性もやもや病において患者と非患者を完全に分離する」第 80 回日本衛生学会総会 2010 年 5 月 9-11 日 仙台国際センター

(23) 箸方宏州、劉万洋、井上佳代子、Nanayakkara Shanika、松浦範夫、人見敏明、宮本享、小泉昭夫「日本人の家族性・弧発性脳動脈瘤症例において、ch9p21 に有意な相関を確認」第 80 回日本衛生学会総会 2010 年 5 月 9-11 日 仙台国際センター

(24) 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「もやもや病感受性遺伝子のアジア、ヨーロッパにおける患者対照研究」第 80 回日本衛生学会総会 2010 年 5 月 9-11 日 仙台国際センター

(25) 人見敏明、劉万洋、箸方宏州、松浦範夫、小林果、原田浩二、井上佳代子、小泉昭夫「Moyamoya 病感受性遺伝子の日本国内における患者対照研究」第 80 回日本衛生学会総会 2010 年 5 月 9-11 日 仙台国際センター

(26) 箸方宏州、劉万洋、井上佳代子、山田茂樹、峰晴陽平、Shanika Nanayakkara、松浦範夫、人見敏明、小泉昭夫、宮本享「日本人の家族性・弧発性脳動脈瘤症例において、ch9p21 に有意な相関を確認」第 35 回日本脳卒中学会総会 2010 年 4 月 15-17 日 岩手県民会館

〔図書〕(計 0 件) (総件数 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

番号：PCT/JP2010/068737

出願年月日：2010 年 10 月 22 日

国内外の別：国際特許

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://hes.pbh.med.kyoto-u.ac.jp/>

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

永田 和宏 (NAGATA KAZUHIRO)

京都産業大学・総合生命科学部・教授

研究者番号：50127114

高島 成二 (TAKASHIMA SEIJI)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：90379272

山崎 悟 (YAMAZAKI SATORU)

独立行政法人国立循環器病研究センター・細胞生物学部・室長

研究者番号：70348796

(3) 連携研究者

宮本 享 (MIYAMOTO SUSUMU)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：70239440

人見 敏明 (HITOMI TOSHIKI)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：90405275

原田 浩二 (HARADA KOUJI)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80452340