

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25253047

研究課題名(和文)もやもや病の分子病態の解明とその成果に基づく予防・創薬事業

研究課題名(英文)Molecular pathology of moyamoya disease and its translational research toward prevention and drug development

研究代表者

小泉 昭夫(KOIZUMI, Akio)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50124574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,800,000円

研究成果の概要(和文)：世界に先駆けもやもや病の感受性遺伝子・RNF213を見出し、その血管形成に関わることを見出した。またアジアにおいてR4810K多型が創始者変異であることを見出した。これら成果の上に立ち、以下検討した。臨床研究では、R4810Kはもやもや病に合併することの多い虚血性心疾患の発症リスクを高めることを証明した。動物実験においては、血管内皮細胞にR4757K(R4810Kのオーソログ変異)を高発現させると低酸素曝露で脳血管新生が抑制されることを、遺伝子改変マウスで見出した。さらに創薬標的として、RNF213のAAA-ATPase moduleの内、A moduleの競合分子が有効であることを見出した。

研究成果の概要(英文)：We found that RNF213 is the susceptibility gene for moyamoya disease (MMD and its R4810K variant is the founder mutation among Asians. In the present project, we expanded the research in three fields. First, we investigated association of R4810K with coronary artery disease (CAD), which is often complicated with MMD and found strong association between RNF213 R4810K and CAD. In the transgenic animal study, overexpression of R4757K in endothelial cells (human R4810K orthologue) was found to inhibit angiogenesis in brain under the hypoxia. Finally, we found that a small molecule which inhibits ATPase activity by interacting with A module is a promising candidate for drug development.

研究分野：環境衛生学

キーワード：分子遺伝疫学 予防医学 社会医学 衛生学 医歯薬学

1. 研究開始当初の背景

もやもや病は、東アジア人に多く家系内集積性が存在する。我々は、家系に注目し、17q.25.3 の遺伝子座を見出し、positional cloning により新規タンパクとしての読み枠で RNF213 を同定した。我々が cloning した RNF213 は公共データベースに登録されている遺伝子とは異なり、我々は新たに Mysterin と命名した。Mysterin は 650kDa を超える巨大タンパクであり、E3-ligase 活性と AAA 機能を有することを見出した。さらに、Mysterin の変異 R4810K は我が国において、90%以上の一般患者が有しており、韓国では 80%、中国では 20%以上が有していた。また、本変異は、我が国及び韓国の一般人口の 3%、中国の 0.9%、東アジア全体で 1500 万人のキャリアーが存在すると予想され、概ねキャリアーのもやもや病の発症リスクは、野生型に対し 300 倍と考えられる。またキャリアーは、収縮期血圧が高いことを見出した。しかし、Mysterin の生理機能、R4810K のもやもや病における病態については、我々を含め世界でも十分な研究はない。我々は、予備実験として未解決の問題を解決する以下の研究成果を得た。

(1) iPS 細胞由来の内皮細胞の検討：患者 + キャリアー（以下保因者と略）健常者の協力を得て繊維芽細胞から iPS 細胞を樹立し、血管内皮細胞（EC）を樹立した。EC 機能として代表的な Tube formation assay を行ったところ保因者由来の EC 細胞は Tube formation の形成に異常があることが判明した。さらに、遺伝子発現の Array Profiling を行い、保因者と健常者を比較すると、線維芽細胞では認められないが、EC 細胞で保因者に特異的に遺伝子発現の抑制パターンが認められた。以上、保因者由来の EC に特有の遺伝子発現抑制が病態に関連すると考えられた。

(2) 強制発現系での機能異常：機能解析を行うため、Mysterin wild type mCherry 及び R4810K を作成し HUVEC に導入したところ、Tube formation の機能は、R4810K 導入により抑制されていた。また、HeLa 細胞に導入したところ細胞死を R4810K に特異的に認めた。

(3) 正常細胞での検討：保因者において内頸動脈終末部の閉塞性病変を除き著明な形質を認めないことから、我々は、強制発現系での顕著な形質に当惑し、保因者での代償が存在するものと考えた。そこで、種々の薬剤への感受性を検討したところ、患者由来の線維芽細胞は薬剤 X に対して極めて敏感に反応し細胞死することを見出した。

(4) Mysterin KO mouse での知見：Mysterin 野生型の機能を見るために一型糖尿病のモデルマウスである Akita mouse と交配し観察した。その結果、KO マウスでは、体重増加がほぼ 10%程度対照マウスに比較し抑制される以外には著明な形質異常は認められな

った。しかし、Ins2 Akita を有するノックアウト個体においては耐糖能が改善していた。そこで、血中インスリンおよびプロインスリンを測定したところ、KO マウスでは、プロインスリン分泌が増加していることが見出された。このことから、持続的にプロインスリンの分泌を行う構成的経路が増加し、この経路ではタンパクの折りたたみが不要なため代償的に、Ins2 Akita による小胞体ストレスを相対的に軽減している可能性が示唆された。

(5) 知見から導かれる仮説：我々の成果から、Mysterin の機能は、分泌や細胞死に関連するモータータンパクである可能性が示唆された。これらのタンパクとして dynein あるいは kinesin が知られているが、Mysterin は新たなモータータンパクと思われる。また、R4810K は、薬剤 X の誘導する細胞死への感受性を高める。さらに、血管内皮細胞では、広範な遺伝子発現抑制を発現し、明らかにストレス耐性能の低下が存在していることが証明された。以上から、もやもや病では内皮細胞のストレス耐性の低下により細胞死が誘発され、これを契機として内皮細胞の血管壁から細胞の脱落が生じ、血管平滑筋細胞の増殖を引き起こし閉塞性病変をはじめとし、もやもや病を発症するものと思われる。

2. 研究の目的

もやもや病は東アジアに多く、家系内集積性が存在することにより遺伝要因の存在が疑われてきた。我々は、感受性遺伝子として Mysterin を世界に先駆け見出すとともに、東アジアに多発する原因として東アジアに共通する感受性遺伝子 Mysterin の創始者変異 R4810K を見出した。我々の研究目的は、感受性変異 R4810K の脳血管の閉塞性病変における分子病態を明らかにするとともに、同時に Mysterin の生理機能を明らかにし、発症前診断、環境要因を解明し予防法および創薬など translational research に道を開くことにある。

3. 研究の方法

H25 年度

(1) RNF213 R4810K により感受性の高まる病態群の解明：2006 年から追跡を開始した 50 家系中の家系において MRA により(脳、心、腎)動脈の狭窄病変の有無でリスクを検討する。内頸動脈終末部における狭窄病変の進展については既に撮影している基本画像と比較する。環境要因の探索：感染症を環境要因として想定し、コホート参加者に過去の感染症の既往歴について聞き取りを系統的に行う。

(2) RNF213 R4757K 高発現 Transgenic mouse の作製と形質の評価：血管内皮細胞に特異的に RNF213 R4757K(ヒト R4810K のオルソログ)を高発現するトランスジェニックマウスを

作成する。R4810K 相同の変異を入れた発現ベクターを受精卵に打ち込み、F1 を得て、Tie2-LoxP マウスと交配し EC にのみ特異的に高発現するマウスを得る。発現ベクターでは promoter として強力な発現を引き起こす CAG 配列を用いる。

(3) もやもや病発症にあたり RNF213 R4810K とともに作用する環境要因の解明: R4810K の過剰発現を引き起こす契機の同定と過剰発現が与える影響について系統的に探索する。Promoter Assay: Interferon によりヒト臍帯静脈都胞 (HUVEC) において、RNF213 が極めて強力に誘導される結果を得ている。我々は、キャリアーでは R4810K が過剰となると考え RNF213 の転写因子結合部位を promoter assay で特定する。Interferon 1 による iPSEC の細胞周期への影響: 患者由来の iPSEC を用いて、RNF213 の誘導を確認し R4810K に特異的に細胞周期異常が生じるかどうか検討する。Apoptosis を含め細胞周期異常の検出を試み、検出には Flow cytometry で観察を行う。RNF213 R4810K の MAD2 との結合メカニズムと M 期関連遺伝子抑制を引き起こすメカニズムの解明: R4810K が、M 期進行の司令塔タンパクである MAD2 と結合する。さらに、iPS 細胞を用いた検討では、R4810K は、EC への分化特異的に Securin や SKA3、SGO1、CDC20 および BUB1 の発現抑制を引き起こす。これら発現抑制のメカニズムの解明を行う。

H26 年度

(1) RNF213 R4810K により感受性の高まる病態群の解明: 2006 年から追跡を開始した 50 家系中の家系において MRA により(脳、心、腎) 動脈の狭窄病変の有無でリスクを引き続き検討する。内頸動脈終末部における狭窄病変の進展については既に撮影している基本画像と比較する。環境要因の探索: 感染症を環境要因として想定し、コホート参加者に過去の感染症の既往歴について聞き取りを継続し、系統的に行う。

(2) RNF213 R4757K 高発現 Transgenic mouse の作製と形質の評価: 現在ヒト遺伝子の syntheny である RNF213 R4757K および wild type の RNF213 を、CAG 配列を Promoter とし LoxP の系に挿入し、過剰発現系 Transgenic mouse を作成した。また得られた Transgenic F1 は、現在 Tie-Cre および SM22 -Cre と交配を開始した。これらマウスについて、まず、臓器発現量の評価を行い、同時に血管病変を組織学的に観察する。また 10-20 週齢で、MRA を実施する。RNF213 の Null と Akita mouse の交配の結果生まれた、RNF213null マウス Akita+/- では、糖尿病進展が明らかに遅延する。このメカニズムは、RNF213 の生理機能によるものと考えられる。現在、RNF213 によることを確認するため、戻し交配を行いつつある。その結果を見極め、インスリンの processing および ER stress の視点から機能解析を行う。

(3) もやもや病発症にあたり RNF213 R4810K

とともに作用する環境要因の解明: R4810K の過剰発現を引き起こす契機の同定と過剰発現が与える影響について系統的に探索する。Promoter Assay: Interferon によりヒト臍帯静脈都胞 (HUVEC) において、RNF213 が極めて強力に誘導される Stat1 を介することを示す証拠を得た。転写因子結合部位を promoter assay で特定する。

H27 年度

(1) RNF213 R4810K により感受性の高まる病態群の解明: 頭蓋内動脈狭窄病変の進展: 2006 年から追跡を開始した 50 家系中の家系において MRA により内頸動脈終末部の進展について、R4810K の影響を評価する。虚血性心疾患の有無: 家系内に若年で明らかになりリスク要因が存在しないケースを認めるため虚血性心疾患のリスク要因となるか検討する。糖尿病: RNF213 の Null と Akita mouse の交配の結果生まれた、RNF213null マウス Akita+/- では、糖尿病進展が明らかに遅延する。一方、RNF213 R4757K (R4810K オソログ) では、糖尿病の進展は促進した。今年度は分泌能について評価する。

(2) RNF213 R4757K 高発現 Transgenic mouse の作製と形質の評価: 現在ヒト遺伝子の syntheny である RNF213 R4757K および wild type の RNF213 を、CAG 配列を Promoter とし LoxP の系に挿入し、過剰発現系 Transgenic mouse を作成した。昨年度は、得られたマウスを用い、angiogenesis が低下することを見出した。本年度は、内頸動脈の狭窄病変を導入し、arteriogenesis を評価する。これにより狭窄病変が認められるかどうかを評価する。

4. 研究成果

H25 年度

(1) RNF213 R4810K により感受性の高まる病態群の解明: 2006 年から追跡を開始した家系において MRA により(脳、心、腎) 動脈の狭窄病変の有無でリスクを検討した。内頸動脈終末部における狭窄病変は、進行していることが確認できた。上記追跡調査にあわせて、過去の感染症の既往歴について聞き取りを行った。

(2) RNF213 R4757K 高発現 Transgenic mouse の作製と形質の評価: 現在ヒト遺伝子の syntheny である RNF213 R4757K および wild type の RNF213 を、CAG 配列を Promoter とし LoxP の系に挿入し、過剰発現系 Transgenic mouse を作成した。また、得られた Transgenic F1 は、現在 Tie-Cre および SM22a-Cre と交配を開始した。

(3) もやもや病発症にあたり RNF213 R4810K とともに作用する環境要因の解明: R4810K の過剰発現を引き起こす契機の同定と過剰発現が与える影響について系統的に探しつつある。Promoter Assay: Interferon によりヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) において、RNF213 が極めて強力に誘導される結果を確

認した。Interferon b による iPSEC の細胞周期への影響を検討したところ、もやもや病を有さない提供者由来の iPS 細胞では、刺激の無い状況では mitotic failure を起こさず、interferon b の投与により mitotic failure を引き起こすことを見出した。この一方、R4810K を有する患者由来の iPS では、interferon b の刺激がなくとも mitotic failure の率が高く、刺激によってさらに増加することはなかった。

H26 年度

(1) RNF213 R4810K により感受性の高まる病態群の解明: 2006 年から追跡を開始した家系において MRA により脳動脈の狭窄病変の有無でリスク評価を開始した。内頸動脈終末部における狭窄病変は、進行していることが確認できた。

(2) RNF213 R4757K 高発現 Transgenic mouse の作製と形質の評価: 現在ヒト遺伝子の syntenic である RNF213 R4757K および wild type の RNF213 を、CAG 配列を Promoter として LoxP の系に挿入し、過剰発現系 Transgenic mouse を作成した。血管内皮細胞、平滑筋細胞、遺伝子破壊マウス、野生型マウスを用いて、脳低酸素曝露を行ったところ、R4757K を血管内皮細胞に過剰発現するマウスにおいては、Angiogenesis は抑制されていた。

(3) もやもや病発症にあたり RNF213 R4810K とともに作用する環境要因の解明: R4810K の過剰発現を引き起こす契機と同定と過剰発現が与える影響について系統的に探し Interferon によりヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) において、RNF213 が極めて強力に誘導されるメカニズムについて Promotor に存在する SATAX が関与することを証明できた。また、RNF213 が、AAA+ であることから、その構造に注目し、First AAA の deletion、Walker B Motif の変異体を作り、Angiogenesis への影響をみた。Walker B の変異により、Angiogenesis が抑制され、AAA+ の削除変異では、影響が認められないことが判明した。また R4810K の ATPase 活性の測定を行い、低下を認めた。以上のことから、R4810K は dominant negative 機構により Angiogenesis を抑制すると考えられた。

H27 年度

(1) RNF213 R4810K により感受性の高まる病態群の解明: 頭蓋内動脈狭窄病変の進展: 2006 年から追跡を開始した 18 家系中 59 名において MRA により内頸動脈終末部の進展を評価した。その結果、34 例の R4810K キャリアーの内、6 名で狭窄が認められた。一方 25 名の野生型では狭窄は認められなかった。追跡では、11 名中 2 名で新たに狭窄が出現し、1 名で進展が見られた。一方 8 名の野生型では認められなかった。これらの所見は何れもキャリアー有意に頭蓋内病変のリスクが高いことを示した。虚血性心疾患の有無: 家系内に若年で明らかなるリスク要因が存在しないケースを認めるため虚血性心疾患の

リスク要因と検討したところ、case では 956 例中 37 名の R4810K キャリアーが認められ、対照では 714 名中 13 名にキャリアーが認められ、有意に虚血性心疾患と関連した (odds 2.74, $p=0.013$)。

(2) RNF213 生化学: 我々は環境要因と RNF213 の関係を知るために、PDGF, VEGF, Cytokines, TGF β の影響を検討したところ、INF β , INF γ で顕著な誘導が認められた。本誘導は Stat を介することも判明した。また、INF β は血管新生を抑制することが知られており、この抑制作用には、RNF213 の誘導が関与することが判明した。また、血管内皮細胞に特異的に Rnf213 R4757(R4810K のオースログ) 過剰発現させたマウスでは、低酸素による脳の血管新生が抑制された。以上から、RNF213 R4810K 変異は血管新生を抑制することが示唆された。

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 14 件) - 査読有
Koizumi A, Kobayashi H, Hitomi T, Harada KH, Habu T, Youssefian S. A new horizon of moyamoya disease and associated health risks explored through RNF213. Environ Health Prev Med. 21(2): 55-70, 2016.
doi:10.1007/s12199-015-0498-7

Kobayashi H, Matsuda Y, Hitomi T, Okuda H, Shioi H, Matsuda T, Imai H, Sone M, Taura D, Harada KH, Habu T, Takagi Y, Miyamoto S, Koizumi A. Biochemical and Functional Characterization of RNF213 (Mysterin) R4810K, a Susceptibility Mutation of Moyamoya Disease, in Angiogenesis In Vitro and In Vivo. J Am Heart Assoc. 4(7): e002146, 2016.
doi: 10.1161/JAHA.115.002146

Chong PF, Ogata R, Kobayashi H, Koizumi A, Kira R. Early onset of moyamoya syndrome in a Down syndrome patient with the genetic variant RNF213 p.R4810K. Brain Dev. 37(8): 822-824, 2015.
doi: 10.1016/j.braindev.2014.12.006

Hitomi T, Matsuura N, Shigematsu Y, Okano Y, Shinozaki E, Kawai M, Kobayashi H, Harada KH, Koizumi A. Importance of molecular diagnosis in the accurate diagnosis of systemic carnitine deficiency. J Genet. 94(1): 147-150, 2015.
doi: 10.1007/s12041-015-0486-0

Yan J, Hitomi T, Takenaka K, Kato M, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Koizumi A. Genetic study of intracranial aneurysms.

Stroke. 46(3): 620-626, 2015.
doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007286

Nanayakkara S, Senevirathna STMLD, Abeysekera T, Chandrajith R, Ratnatunga N, Gunarathne EDL, Yan J, Hitomi T, Muso E, Komiya T, Harada KH, Liu W, Kobayashi H, Okuda H, Sawatari H, Matsuda F, Yamada R, Watanabe T, Miyataka H, Himeno S, Koizumi A. An integrative study of the genetic, social and environmental determinants of chronic kidney disease characterized by tubulointerstitial damages in the North Central Region of Sri Lanka. *J. Occup. Health.* 56(1): 28-38, 2014.
doi: 10.1539/joh.13-0172-0A

Kioka H, Kato H, Fujikawa M, Tsukamoto O, Suzuki T, Imamura H, Nakano A, Higo S, Yamazaki S, Matsuzaki T, Takafuji K, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Shintani Y, Yoshida M, Noji H, Kitakaze M, Komuro I, Asano Y, and Takashima S. Evaluation of intramitochondrial ATP levels identifies G0/G1 switch gene 2 as a positive regulator of oxidative phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111: 273-278, 2014.
doi: 10.1073/pnas.1318547111

Kunoh T and Habu T. Pcf1, a large subunit of CAF-1, required for maintenance of checkpoint kinase Cds1 activity. *Springer Plus.* 30(3): 1-15, 2014.
doi: 10.1186/2193-1801-3-30

Liu W, Senevirathna STMLD, Hitomi T, Kobayashi H, Roder C, Herzig R, Kraemer M, Voormolen HJM, Cahova P, Kirschek B Koizumi A. Genome-wide association study identifies no major founder variant in Caucasian moyamoya disease. *J Genet.* 92(3): 605-609, 2013.
doi: 10.1007/s12041-013-0304-5

Mineharu Y, Takagi Y, Takahashi JC, Hashikata H, Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Koizumi A, Miyamoto S. Rapid Progression of Unilateral Moyamoya Disease in a Patient with a Family History and an RNF213 Risk Variant *Cerebrovasc Dis.* 36(2): 155-157, 2013.
doi: 10.1159/000352065

Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, Taura D, Sone M, Asaka I, Ameku T, Watanabe A, Kasahara T, Sudo T, Shiota F, Hashikata H, Takagi Y, Morito D, Miyamoto S, Nakao K, Koizumi A. The moyamoya disease susceptibility variant RNF213 R4810K induces genomic

instability by mitotic abnormality *Biochem Biophys Res Commun.* 439(4): 419-426, 2013.
doi: 10.1016/j.bbrc.2013.08.067

Habu T and Matsumoto T. The p31comet inactivates the chemically induced Mad2-dependent spindle assembly checkpoint and leads to resistance to anti-mitotic drugs. *Springer Plus.* 562(2): 1-15, 2013.
doi: 10.1186/2193-1801-2-562

小林果、人見敏明、小泉昭夫 もやもや病の遺伝子変異 *Clinical Neuroscience* 31(12): 1147-1150, 2013.

小泉昭夫、小林果 もやもや病感受性遺伝子 *mysterin* における日中韓で共通な創始者多型と人類学的考察 *DNA 多型* 21: 1-7, 2013.

〔学会発表〕(計13件)

松田佳子、小林果、人見敏明、奥田裕子、塩井大智、原田浩二、峰晴陽平、高木康志、宮本享、小泉昭夫 「もやもや病感受性多型 RNF213 遺伝子 p.R4810K による angiogenesis 抑制の in vitro および in vivo での検討」 第 27 回 日本脳循環代謝学会総会 2015 年 10 月 30-31 日 富山国際会議場 (富山県)

峰晴陽平、高木康志、森本貴昭、松田佳子、小林果、人見敏明、原田浩二、宮本享、小泉昭夫 「Mysterin/RNF213 p.R4810K 変異からみたもやもや病の特徴」 同上

森本貴昭、峰晴陽平、坂井信幸、高木康志、人見敏明、小林果、谷正一、上野泰、今村博敏、藤堂謙一、松田佳子、小泉昭夫、宮本享 「内頸動脈管径と RNF213 遺伝子多型によるもやもや病の診断」 同上

Koizumi A, Kobayashi H, Matsuda Y, Hitomi T, Okuda H, Shioi H, Matsuda T, Imai H, Sone M, Taura D, Harada KH, Takagi Y, Miyamoto S, Habu T 「In vitro and in vivo evidence on inhibition of angiogenesis by the Moyamoya susceptible gene and its mutation, RNF213 R4810K」 4th International Moyamoya Meeting Berlin 2015 年 7 月 2-4 日 Kaiserin-Friedrich-Haus (ドイツ・ベルリン)

小林果、奥田裕子、塩井大智、松田佳子、人見敏明、原田浩二、小泉昭夫 「血管内皮特異的 *mysterin* 変異体 Tg マウスにおける低酸素による脳 angiogenesis 誘導の低下」 第 85 回 日本衛生学会総会 2015 年 3 月 26 - 28 日 アバローム紀の国 (和歌山県)

小林果、奥田裕子、塩井大智、松田佳子、人見敏明、原田浩二、小泉昭夫「血管平滑筋特異的 mysterin 変異体 Tg マウスにおける低酸素誘導性肺 arteriogenesis の抑制」同上

人見敏明、小林果、奥田裕子、曾根正勝、田浦大輔、原田浩二、土生敏行、小泉昭夫「Mysterin は IFN による抗血管形成シグナル経路のメディエーターとして働く」同上

人見敏明、小林果、土生敏行、原田浩二、小泉昭夫「もやもや病感受性変異体は有糸分裂異常によりゲノム不安定性を誘導する」第 84 回日本衛生学会総会 2014 年 5 月 25-27 日 岡山コンベンションセンター(岡山県)

小林果、人見敏明、土生敏行、原田浩二、小泉昭夫「もやもや病特異的 iPS 細胞由来血管内皮細胞における血管形成能の低下」同上

Kyung-Duk Min 「The E3 ligase Asb2 regulates cardiac development through targeting Smad9 for proteasomal degradation」第 78 回 日本循環器学会学術集会 2014 年 3 月 21 日 東京国際フォーラム(東京都)

小林果、人見敏明、土生敏行、原田浩二、小泉昭夫「Mysterin 遺伝子の R4810K 多型はもやもや病特異的 iPS 細胞由来血管内皮細胞において Securin の発現抑制を介して血管形成能を低下させる」第 13 回 分子予防環境医学研究会 2014 年 1 月 31 日-2 月 1 日 和歌山県民文化会館(和歌山県)

人見敏明、小林果、土生敏行、原田浩二、小泉昭夫「もやもや病感受性変異体 Mysterin R4810K は有糸分裂異常によりゲノム不安定性を誘導する」同上

小泉昭夫、小林果、原田浩二、人見敏明「Moyamoya 病のミニレビューと今後の研究の方向」同上

〔産業財産権〕

取得状況(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：国立大学法人 京都大学

種類：特許

番号：特許第 5854423 号

取得年月日：平成 27 年 12 月 18 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://hes.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・大学院医学研究科・教授

研究者番号：50124574

(2) 研究分担者

曾根 正勝 (SONE, Masakatsu)

京都大学・大学院医学研究科・特定准教授

研究者番号：40437207

宮本 享 (MIYAMOTO, Susumu)

京都大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：70239440

高木 康志 (TAKAGI, Yasushi)

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：40312227

土生 敏行 (HABU, Toshiyuki)

武庫川女子大学・生活環境学部・准教授

研究者番号：70346071

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

原田 浩二 (HARADA, Koji)

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：80452340

人見 敏明 (HITOMI, Toshiaki)

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90405275