

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04301

研究課題名(和文) Precision Neurosurgery実現のための基盤的遺伝子解析研究

研究課題名(英文) Fundamental genetic analysis research for Precision Neurosurgery

研究代表者

齊藤 延人 (Saito, Nobuhito)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：60262002

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝性脳疾患は組織学的には良性であるが血管病変・腫瘍が中枢神経に時間的・空間的に多発し経過とともに機能予後を悪化させ死に至らせることから、脳神経外科にとって最も治療困難な疾患群である。今回の研究を通じて詳細な臨床情報を有するゲノムコホートを構築した。さらに神経線維腫症2型(NF2)に関しては遺伝的背景にNF2遺伝子の体細胞モザイクが多くの症例で関わっていることを明らかにし、頭蓋内血管狭窄(もやもや病)においては既知の疾患感受性遺伝子であるRNF213の疾患に関わるrare variantを同定した。NF2において多く認められる髄膜腫においては遺伝子変異と発生部位・病理診断との関連を明かにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝性脳疾患(良性脳腫瘍・血管疾患)の詳細な臨床情報を有するゲノムコホートを構築し、今後の発展的研究の基盤を樹立した。神経線維腫症2型にはおいてはこれまで遺伝的要因が不明であった患者の大部分に体細胞モザイクが関わっていることを明らかにし、遺伝子診断が向上に寄与すると考えられる。頭蓋内血管狭窄(もやもや病)に関しても新たな疾患関連遺伝子変異を同定して、診断の向上および発症メカニズムの解明につながる成果と考えられる。また髄膜腫においては、発生部位による特徴的な遺伝子変異の違いは硬膜の部位により発生起源に影響を受けている可能性を示唆する結果であり、発症のメカニズムの解明につながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In hereditary brain diseases (benign brain tumors and vascular diseases), benign brain tumors and vascular lesions occur in the central nervous system temporally and spatially, worsening the functional prognosis over time and leading to death. It is one of the refractory diseases among the field of neurosurgery. In this study, we constructed a genomic cohort with detailed clinical information for hereditary brain diseases. Regarding neurofibromatosis type 2 (NF2), it was clarified that the somatic mosaic of the NF2 gene is involved in many cases. As for intracranial artery stenosis (moyamoya disease), rare variants of RNF213 related to the disease were identified. In meningiomas, which are often found in NF2 patients, the associations between genetic variants and the anatomical site of occurrence and pathological diagnosis was clarified.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：ゲノムコホート 神経線維腫症2型 体細胞モザイク 頭蓋内血管狭窄 RNF213 rare variant 髄膜腫 NF2

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の遺伝子解析技術の発展に伴い様々な疾患における原因遺伝子の解明が急速に進んでいる (JAMA Neurol 2013)。脳神経外科領域における疾患においてもその原因遺伝子が明らかにされている。具体的例として、もやもや病にておける原因遺伝子 RNF213 の発見がある。1 つの SNP が脳血管狭窄というクリティカルな病態と密接な因果関係があることを証明し、脳神経外科領域にとどまらず、医学的にも大きなインパクトをもたらした (Stroke 2013)。良性腫瘍疾患である Von Hippel-Lindau (VHL) 病においては VHL 遺伝子、Neurofibromatosis 2 型 (NF2) においては NF2 遺伝子など重要な関連遺伝子が同定されている。これら遺伝性脳疾患は、組織学的には良性であるが血管病変・腫瘍が中枢神経に時間的・空間的に多発し、経過とともに確実に機能予後を悪化させ、最終的に死に至らせることから、悪性脳腫瘍と同等に脳神経外科にとって最も治療困難な疾患群である。さらに germline の遺伝子変異を有するため、子孫に形質を受け継ぐことから複雑な問題をもたらし、未解決の難治疾患群である。

遺伝性脳疾患の臨床像は、同一の疾患あるいは家系内においてもその表現型 (重症度、予後) が多様であることから、原因遺伝子 (既知) の他にこれら重症度や発症時期を決定する因子があることが考えられる。そこで本研究においては、遺伝性脳疾患に対して詳細な臨床情報を含むゲノムコホートの構築を作成する。その上で、遺伝子変異解析を行い、個々の症例の遺伝的背景を明らかにすることを目指した。

2. 研究の目的

本研究においては対象疾患を、神経線維腫症 2 型、頭蓋内動脈狭窄 (もやもや病)、髄膜腫、として解析を進めた。それぞれの疾患に関する具体的な目標は以下の通りである。

(1) NF2 患者の遺伝的背景の解明

(2) 頭蓋内血管狭窄の疾患感受性遺伝子である RNF213 全体の解析を通じた疾患関連遺伝子同定

(3) 髄膜腫の遺伝子変異と解剖学的発生部位・病理診断の関連解析

3. 研究の方法

(1) NF2 患者の遺伝的背景の解明

2000 年 1 月から 2017 年 12 月までに東京大学医学部附属病院で NF2 と診断された 75 名の患者を対象とした。患者からの同意取得後に採取及び抽出した末梢血 DNA 及び腫瘍 DNA (手術施行患者のみ) に対して、NF2 遺伝子に対するダイレクトシーケンス及び Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法を行った。この解析で NF2 遺伝子 germline mutation や体細胞モザイクが検出されなかった例の末梢血 DNA、腫瘍 DNA、毛根及び口腔粘膜 DNA (新たに採取抽出) に対してターゲットアンプリコンシーケンスを行った。体細胞モザイクの診断基準としてはターゲットアンプリコンシーケンスのエラーの可能性も考慮し、NF2 遺伝子の低頻度の変異 allele が末梢血/腫瘍/口腔粘膜/毛根 DNA の内、異なる 2 つ以上の組織 DNA で同じ variant が検出された場合を「NF2 遺伝子体細胞モザイク」と診断、末梢血/口腔粘膜/毛根 DNA の内、1 つの組織 DNA でのみ検出された場合は「NF2 遺伝子体細胞モザイク疑い」、腫瘍 DNA のみで変異が検出された場合は「NF2 遺伝子体細胞モザイクと診断できない」とした。

臨床解析では臨床所見および合併病変の分布、機能予後 (Karnofsky Performance Status (KPS)、聴力、嚥下機能、歩行機能)、頭蓋内神経鞘腫の増大速度、総治療回数で評価し、遺伝的因子との関連解析を行った。

各機能が温存されている時間を Kaplan-Meier method / log-rank test を用いて解析、機能予後に影響を及ぼす因子に関しては Cox proportional hazard model を用いた単/多変量解析を行った。

(2) 頭蓋内血管狭窄の疾患感受性遺伝子である RNF213 全体の解析を通じた疾患関連遺伝子同定

RNF213 は 17 番染色体に存在し、exon の数が 68 ある大きな遺伝子である。Genomic DNA としては 130kb、mRNA としては 21kb の大きさであり (NCBI Reference Sequence: NM_001256071.3)、アミノ酸の数は 5207 ある。我々は先行研究で、日本人の動脈硬化性頭蓋内血管狭窄 (intracranial artery stenosis: ICAS) 患者に RNF213 上のバリエント c.14429G>A が高頻度に同定されることを報告しており (Miyawaki et al. Stroke 2012, 2013)、続いてそれ以外の ICAS 関連 RNF213 バリエントを同定することを目指した。ICAS 症例のサンプルを収集、RNF213 を含む target resequence とバリエントの解析を行い、健常対照者シーケンスデータとの間で関連解析を行った。さらに、同じく RNF213 が疾患感受性遺伝子として同定された、特発性の慢性進行性頭蓋内動脈狭窄疾患であるもやもや病 (moyamoya disease: MMD) において過去に報告された RNF213 バリエントをレビューし、ICAS において同定されたレアバリエントと比較した。

(3) 髄膜腫の遺伝子変異と解剖学的発生部位・病理診断の関連解析

髄膜腫において既知の遺伝子である NF2 以外の新規 driver 遺伝子変異が複数同定された。東

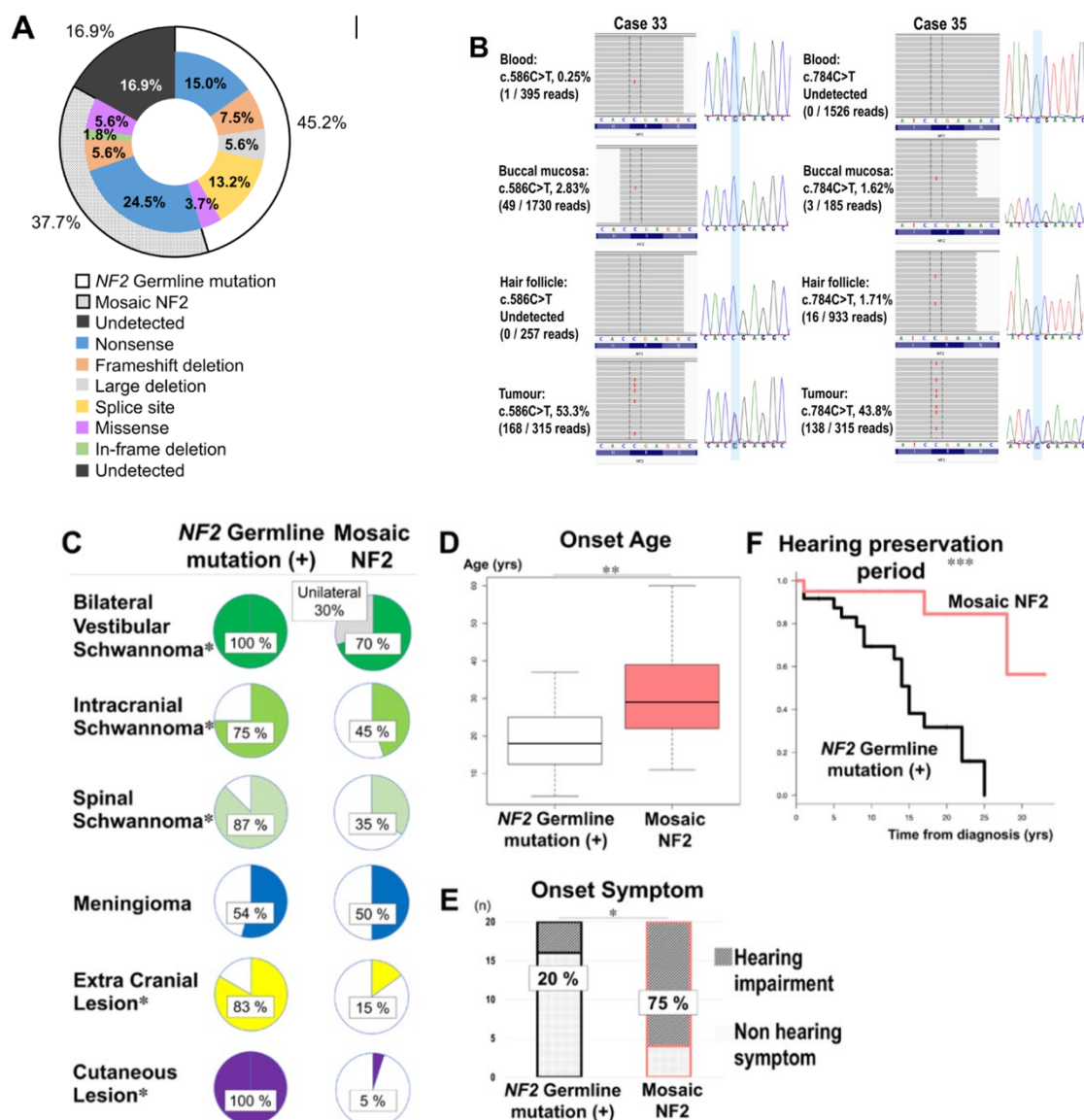
大病院の髄膜腫症例において、driver 遺伝子変異と発生部位および病理診断との関連解析および再発予後解析を行った。2000年～2017年に当院で摘出術を施行し凍結検体を得られた髄膜腫269症例を対象とした。腫瘍 DNA において遺伝子解析としてNF2、AKT1、KLF4、SMO、POLR2Aの変異をそれぞれサングー法で、22q Lossをマイクロサテライト法で解析。発生部位、病理診断などの臨床情報との関連解析を行ない、再発までの期間との関連解析をlog-rank testで、また再発リスク因子の解析をCox proportional hazard modelを用いておこなった。

4. 研究成果

(1) NF2 患者の遺伝的背景の解明

遺伝子解析結果ではNF2患者における体細胞モザイクを正確に診断するために、様々な正常組織(末梢血、毛根、口腔粘膜)DNAと腫瘍DNAを対象にターゲットアンプリコンシークエンスを用いて1%レベルのNF2遺伝子変異の検出を行い、37.7%のモザイクNF2を診断した(図1A,B)。また16.9%は依然としてNF2と診断されるにも関わらずgermline NF2 mutation及びsomatic mosaicは検出されなかった。過去の報告では体細胞モザイクの診断率は約22%であり、我々の結果は有意に高く、様々な正常組織DNAをターゲットアンプリコンシークエンスの解析対象に加えたことにより診断率が上げられる可能性が示唆された(Teranishi et al, *J Med Genet* 2020)。遺伝子解析結果と臨床所見との関連解析の結果では、「NF2 遺伝子体細胞モザイクもしくはundetectedの群」は「NF2 germline mutationを持つ群」に比較して合併腫瘍が少なく、特に頭蓋外腫瘍および皮膚病変が少ないことが新たに分かった(図1C-E)。また患者機能予後や頭蓋内神経鞘腫増大速度に関する解析でも「体細胞モザイク」の群で有意に軽症であることが新たに分かった(Teranishi et al, *J Med Genet* 2020)。

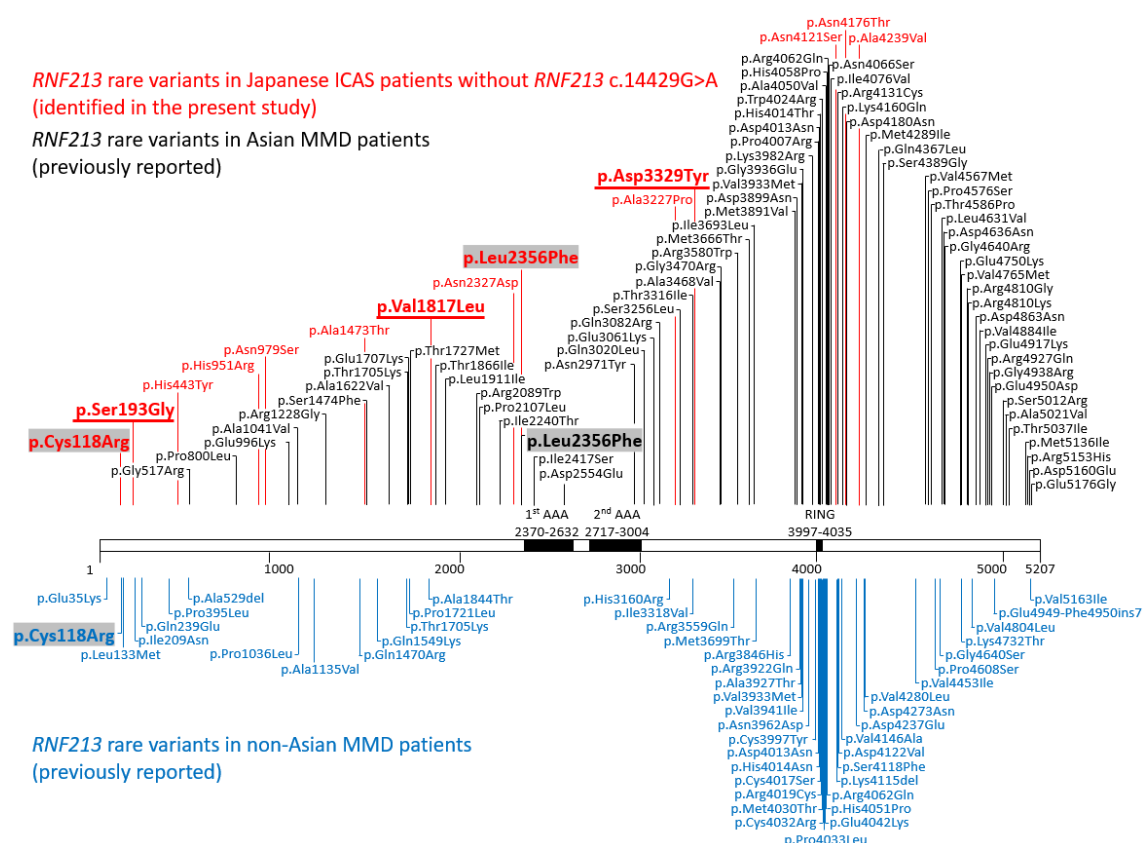
図 1



(2) 頭蓋内血管狭窄の疾患感受性遺伝子である *RNF213* 全体の解析を通じた疾患関連遺伝子同定 ICAS 168 例に対する target resequence を行いバリエントの解析を行った。control として、健康対照者 1194 例の whole exome sequence データを用いた。合計 1362 例中に、138 の *RNF213* 非同義バリエント（ミスセンス 126、フレームシフト 7、ナンセンス 4、スプライスサイト 1）が認められた。ICAS-control 間の関連解析の結果、統計学的有意差を認めたバリエントは c.14429G>A のみであった（ICAS 41/168, control 13/1194, $p=1.5 \times 10^{-28}$ ）。

頻度の低いレアバリエントに関しては、c.14429G>A をもたない ICAS 症例において、14 種同定された。MMD において *RNF213* バリエントを同定した過去報告のレビューを行ったところ 14 文献が収集され、その中で計 117 バリエントが同定された。c.14429G>A をもたない ICAS 症例に同定された 14 種のレアバリエントをこれらのバリエントと比較したところ、c.352 T>C, c.7066C>T の 2 種が共通しており、ICAS 関連 *RNF213* バリエントの候補と考えられた。また、14 種のレアバリエントのうち、c.577A>G, c.5449G>T, c.9985G>T の 3 種は過去に報告のない新規の *RNF213* レアバリエントであった（図 2）（Hongo et al, *Sci Rep.* 2020）。

図 2

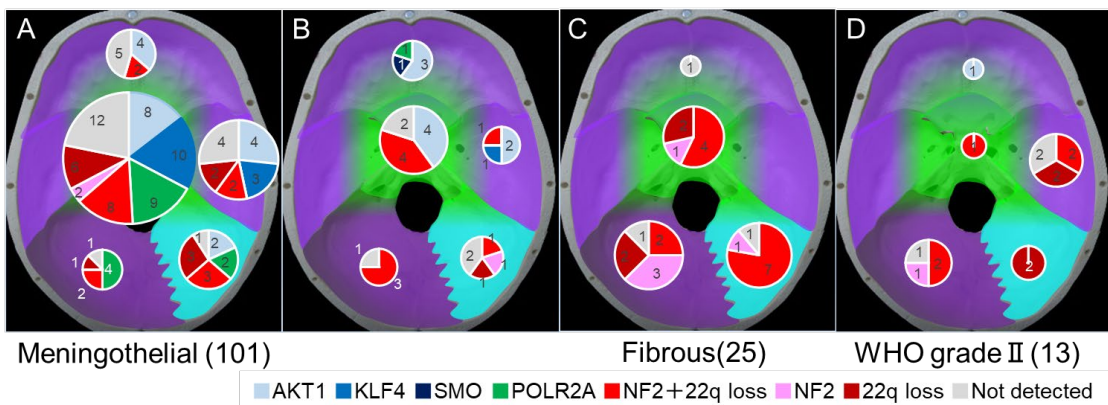
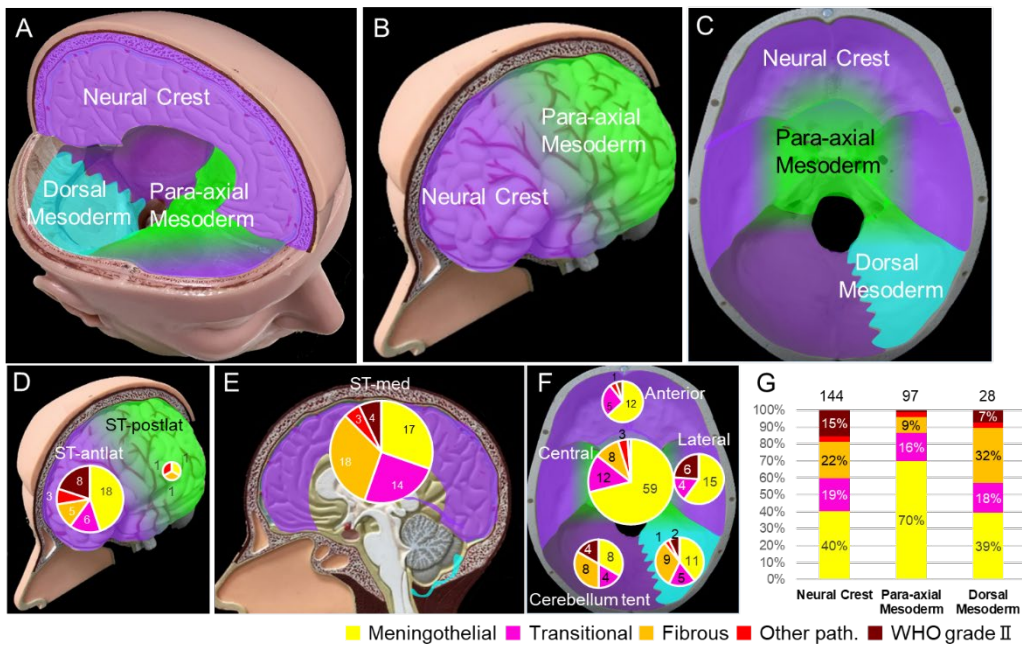
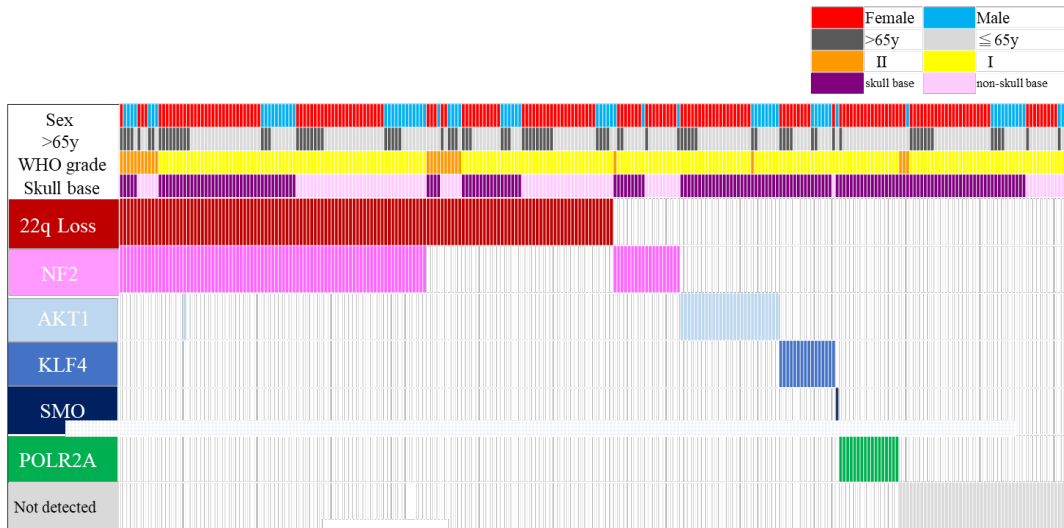


(3) 髄膜腫の遺伝子変異と解剖学的発生部位・病理診断の関連解析

手術時の平均年齢 58.0 歳、女性 71.3%、平均 follow up 4.2 年であった。269 症例のうち NF2 変異あるいは 22q Loss をもつものが 159 例で、*AKT1* 変異が 29 例、*KLF4* 変異が 16 例、*SMO* 変異が 1 例、*POLR2A* 変異が 17 例であった。NF2 以外の 4 遺伝子の変異は大部分が頭蓋底で認められた。その中でも *AKT1* 変異は前方、中心部に多く、*KLF4* 変異は中心部、*SMO* 変異は前方、*POLR2A* 変異は中心部に多く認められた（図 3）。

病理診断としては meningotheial, transitional でこれらの 4 遺伝子変異を多く認め、fibrous や grade II では認めなかった（図 3）。

再発予後解析では *POLR2A* 変異が再発までの期間に有意に関連しており（ $P=0.05$ ）、Cox proportional hazard model を用いたリスク因子の解析では、摘出率（Simpson grade）や WHO grade II とともに *POLR2A* が再発リスク因子である（HR 4.08 $P=0.017$ 95%CI 1.28-13.0）という結果となった。髄膜腫の遺伝子変異、発生部位、病理診断関連性が明らかとなった。硬膜は部位により発生起源が異なることが知られており、こうした遺伝子変異、発生部位および病理診断との特徴的な関連性に影響与えていることが示唆された。Driver 遺伝子変異の臨床的意義に関してはさらなる検討が必要と考えられる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Miyawaki S, Shinya Y, Imai H, Hongo H, Ono H, Takenobu A, Nakatomi H, Teraoka A and Saito N.	4. 巻 27
2. 論文標題 Response to Letter to the Editor Regarding "Genetic Analysis of Ring Finger Protein 213 (RNF213) c.14576G>A in Intracranial Atherosclerosis of the Anterior and Posterior Circulations".	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 2894-2895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.009	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 Shinya Y, Miyawaki S, Imai H, Hongo H, Ono H, Takenobu A, Nakatomi H, Teraoka A and Saito N.	4. 巻 26(11)
2. 論文標題 Genetic Analysis of RNF213 c.14576G>A in Intracranial Atherosclerosis of the Anterior and Posterior Circulation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 2638-2644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.043.	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 Hongo H, Miyawaki S, Imai H, Shinya Y, Hideaki O, Mori H, Nakatomi H, Kunimatsu A, Saito N.	4. 巻 8
2. 論文標題 Smaller Outer Diameter of Atherosclerotic Middle Cerebral Artery Associated with RNF213 c.14576G>A Variant (rs112735431).	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Surg Neurol Int	6. 最初と最後の頁 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/sni.sni_59_17.	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 宮脇哲、今井英明、斉藤延人。	4. 巻 28(2)
2. 論文標題 頭蓋内主幹動脈狭窄の遺伝子解析研究 もやもや病関連遺伝子RNF213の解析。	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 脳循環代謝	6. 最初と最後の頁 0915-9401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.16977/cbfm.28.2_341	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 宮脇哲、齊藤延人。	4. 巻 75巻増刊5 動脈・静脈の疾患(下)
2. 論文標題 くも膜下出血 病因と病態	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 647-651
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 宮脇哲。	4. 巻 35/10
2. 論文標題 海綿状血管種の自然歴	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 クリニカルニューロサイエンス	6. 最初と最後の頁 1191-1193
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 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 本郷 博貴, 宮脇 哲, 今井 英明, 清水 暢裕, 八木 伸一, 新谷 祐貴, 小野 秀明, 中富 浩文, 清水 庸夫, 齊藤 延人.
2. 発表標題 頭蓋内動脈硬化におけるRNF213変異の網羅的検討
3. 学会等名 第19回日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本郷 博貴, 宮脇 哲, 今井 英明, 清水 暢裕, 八木 伸一, 新谷 祐貴, 小野 秀明, 中富 浩文, 清水 庸夫, 齊藤 延人.
2. 発表標題 もやもや病・頭蓋内動脈狭窄に関連するRNF213変異の網羅的検索
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本郷 博貴, 宮脇 哲, 今井 英明, 清水 暢裕, 八木 伸一, 新谷 祐貴, 小野 秀明, 中富 浩文, 清水 庸夫, 斉藤 延人.
2. 発表標題 もやもや病・頭蓋内動脈狭窄におけるRNF213変異の関連解析 RNF213全エクソンの解析を用いた網羅的検証
3. 学会等名 第61回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroki Hongo, Satoru Miyawaki, Yu Teranishi, Atsushi Okano, Shogo Dofuku, Hirofumi Nakatomi, Nobuhito Saito.
2. 発表標題 Genetic investigation of five Japanese CCM cases by whole-exome sequencing.
3. 学会等名 14th CCM Scientific Meeting.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本郷 博貴, 宮脇 哲, 寺西 裕, 岡野 淳, 堂福 翔吾, 中富 浩文, 斉藤 延人.
2. 発表標題 脑海綿状血管奇形の遺伝的要因 -多発例5例の全エクソン解析による検討
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堂福翔吾、宮脇哲、今井英明、清水暢裕、本郷博貴、岡野淳、寺西裕、小野秀明、中富浩文、清水庸夫、斉藤延人
2. 発表標題 症候性頭蓋内主幹動脈狭窄における遺伝子変異の解析
3. 学会等名 第19回日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堂福翔吾、宮脇哲、今井英明、清水暢裕、本郷博貴、岡野淳、寺西裕、小野秀明、中富浩文、清水庸夫、斉藤延人
2. 発表標題 頭蓋内主幹動脈狭窄における症候化に関わる遺伝子変異の解析
3. 学会等名 第76回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺西裕、宮脇哲、本郷博貴、堂福翔吾、岡野淳、高柳俊作、中富浩文、斉藤延人
2. 発表標題 Clinical-genotype correlation analysis enables prediction of functional prognosis in Japanese NF2 patients
3. 学会等名 日本人類遺伝学会 第63回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺西裕、宮脇哲、本郷博貴、堂福翔吾、岡野淳、高柳俊作、中富浩文、斉藤延人
2. 発表標題 Prediction of functional prognosis in Japanese NF2 patients by phenotype-genotype correlation
3. 学会等名 NF Conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺西裕、宮脇哲、本郷博貴、堂福翔吾、岡野淳、高柳俊作、中富浩文、斉藤延人
2. 発表標題 神経線維腫症2型の遺伝的背景解明に向けた取り組み (変異遺伝子解析および臨床関連解析)
3. 学会等名 第24回家族性腫瘍学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺西裕, 宮脇哲, 本郷博貴, 堂福翔吾, 岡野淳, 高柳俊作, 中富浩文, 斉藤延人
2. 発表標題 神経線維腫症 2 型 (NF2) 関連聴神経腫瘍に伴う
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺西裕, 宮脇哲, 本郷博貴, 堂福翔吾, 岡野淳, 高柳俊作, 中富浩文, 斉藤延人
2. 発表標題 Phenotype-genotype correlationをベースにした神経線維腫症2型患者の機能予後予測
3. 学会等名 第19回日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺西裕, 宮脇哲, 本郷博貴, 堂福翔吾, 岡野淳, 高柳俊作, 中富浩文, 斉藤延人
2. 発表標題 遺伝子解析結果をベースにした神経線維腫症2型患者 (NF2) の機能予後予測
3. 学会等名 第23回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺西裕, 宮脇哲, 岡野淳, 高柳俊作, 武笠晃丈, 中富浩文, 斉藤延人
2. 発表標題 Onset symptoms and germline mutation variation in neurofibromatosis type2
3. 学会等名 NF Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺西裕, 宮脇哲, 岡野淳, 高柳俊作, 武笠晃丈, 中富浩文, 斉藤延人
2. 発表標題 神経線維腫症2型の遺伝的背景解明に向けた変異遺伝子解析および臨床解析
3. 学会等名 日本人類遺伝学会 第62回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺西裕, 宮脇哲, 岡野淳, 高柳俊作, 武笠晃丈, 中富浩文, 斉藤延人
2. 発表標題 神経線維腫症2型の遺伝的背景解明に向けた取り組み (変異遺伝子解析および臨床関連解析)
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡野淳, 宮脇哲, 寺西裕, 武笠晃丈, 辛正廣, 中富浩文, 斉藤延人
2. 発表標題 頭蓋底髄膜腫の発生部位、病理診断、driver genetic mutationに基づいたプロファイリング
3. 学会等名 第35回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 本郷博貴, 宮脇哲, 今井英明, 清水暢裕, 八木伸一, 新谷祐貴, 小野秀明, 中富浩文, 清水庸夫, 斉藤延人
2. 発表標題 頭蓋内主幹動脈硬化の遺伝的要因 RNF213遺伝子の網羅的解析
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroki Hongo, Satoru Miyawaki, Hideaki Imai, Yuki Shinya, Hideaki Ono, Harushi Mori, Hirofumi Nakatomi, Akira Kunimatsu, Nobuhito Saito
2. 発表標題 Association between outer diameter of intracranial atherosclerosis and RNF213 c.14576G>A variant
3. 学会等名 第32回日本脳神経外科国際学会フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroki Hongo, Satoru Miyawaki, Hideaki Imai, Yuki Shinya, Hideaki Ono, Harushi Mori, Hirofumi Nakatomi, Akira Kunimatsu, Nobuhito Saito
2. 発表標題 Association between outer diameter of atherosclerotic middle cerebral artery and RNF213 c.14576G>A variant (rs112735431)
3. 学会等名 The 8th Korea-Japan Joint Stroke Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 宮脇哲、斉藤延人	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 512
3. 書名 完全版 脳血管内治療学	

1. 著者名 宮脇哲、斉藤延人。(戸田達史編集)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メディカルドゥ	5. 総ページ数 308
3. 書名 最新精神・神経遺伝学研究と遺伝カウンセリング	

1. 著者名 宮脇哲、斉藤延人。(鈴木則宏、峰松一夫、寶金清博、水間正澄編集)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本医師会	5. 総ページ数 347
3. 書名 日本医師会雑誌 146巻・特別号(1) 脳血管障害のエッセンス	

〔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	中富 浩文 (Nakatomi Hirohumi) (10420209)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	
研究分担者	宮脇 哲 (Miyawaki Satoru) (70407914)	東京大学・医学部附属病院・講師 (12601)	令和元年5月1日付で講師となった。
研究分担者	高柳 俊作 (Takayanagi Shunsaku) (90406489)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
研究分担者	今井 英明 (Imai Hideaki) (70359587)	東京大学・医学部附属病院・特任講師 (12601)	平成29年12月1日付で東京新宿メディカルセンターへ転出し、科研費応募資格は有するが、遠方の為連携が困難となるため分担研究者から外した。
研究分担者	武笠 晃丈 (Mukasa Akitake) (90463869)	東京大学・医学部附属病院・講師 (12601)	平成29年9月1日付で熊本大学へ転出し、科研費応募資格は有するが、遠方の為連携が困難となるため分担研究者から外した。

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------