

別紙1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏名 圓若 幹夫

論文題目

Biomarker research for moyamoya disease in cerebrospinal fluid using SELDI-TOF-MS

(SELDI-TOF-MSを用いたもやもや病の髄液検体におけるバイオマーカー研究)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主査委員 久場博司 

名古屋大学教授

委員 貝井弘三 

名古屋大学教授

委員 山中章弘 

名古屋大学教授

指導教授

若林俊彦 

## 論文審査の結果の要旨

今回、もやもや病患者およびコントロール群からの髄液検体を用いて、タンパク、ペプチドの網羅的解析を SELDI-TOF-MS にて行い、質量 4473Da のペプチドがもやもや病群で有意に上昇しており、それは特に小児もやもや病においてより顕著であった。また 4473Da ペプチドは術後の血管新生と有意に関連し、これまでの報告と同様にもやもや病の病態と関連する可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. もやもや病は難治性疾患で、小児と成人に発生ピークを持つ原因不明の緩徐進行性の血管障害関連疾患である。診断方法は確立しており MRI、MRA にて両側性の頭蓋内頸動脈の狭窄あるいは閉塞および脳底部への拡張した微小血管（もやもや血管）の出現を特徴とする。治療法として浅側頭動脈中大脳動脈吻合による直接血行再建術と側頭筋などの有茎弁を脳表面に付着させる間接血行再建術を組み合わせて行う。様々なタンパクがもやもや病に関連していることが報告されているが、もやもや病特異的なバイオマーカーの報告はなく、本研究における目的である。客観的に測定可能で、生物学的過程の指標、病理学的過程の指標、あるいは治療介入に対する反応の指標として客観的に評価可能なものをバイオマーカーの定義とした。

2. SELDI-TOF-MS を用いたバイオマーカーの報告は主に腫瘍関連で多くこれまでに卵巣癌、乳癌、前立腺癌、消化器癌などで報告され、高い感度、特異度が示されている。髄液検体を用いた理由として、髄液中に低存在比の中枢神経系関連の低分子タンパクあるいはペプチドが数多く含まれ、SELDI-TOF-MS の特徴である低分子のペプチドに対する選択的プロテオミクスの優位性を利用して疾患特異的ペプチドを検出できる可能性が高いと判断したためである。もやもや病は頭蓋内血管に特徴的な変化を示す疾患で、髄液検体を評価することで疾患の病態を反映させることができると考えた。一方で SELDI-TOF-MS は日差再現性、ロット間差、施設間差などの課題があり、マーカーを同定し抗体による測定系の構築が欠かせないことも事実であり今後の課題である。

3. 今回我々は 4473Da のペプチドがもやもや病群において有意に上昇していることを報告した。同ペプチドの配列同定、抗体を用いた定量性を明らかにすることが課題で、同ペプチドともやもや病の病態との関連性を考察、検証する必要がある。本研究は髄液検体によるもやもや病のマーカーとしての可能性につき重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	圓若 幹夫
試験担当者	主査	入野幹夫	各場	貝井 弘之

指導教授 若林俊彦

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. もやもや病の診断と治療の現状
2. SELDI-TOF-MSを利用したバイオマーカー検索の意義
3. バイオマーカー候補ペプチドの発見と研究の今後の展望

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、脳神経外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。