

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 金森 史哲

論 文 題 目

Transcriptome-wide Analysis of Intracranial Artery in Patients with
 Moyamoya Disease Showing Up-regulation of Immune Response, and
 Down-regulation of Oxidative Phosphorylation and DNA Repair

(もやもや病患者の頭蓋内動脈を用いた網羅的遺伝子発現解析は、免疫
 応答のアップレギュレーション、および酸化的リン酸化と DNA 修復の
 ダウンレギュレーションを示す)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

長 紀 恒 二



名古屋大学教授

委員

亀 井 讓



名古屋大学教授

委員

ナ 森 公 浩



名古屋大学教授

指導教授

齋 藤 竜 介



論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回の研究は、脳血管再建術中に得られる微小中大脳動脈検体を用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、もやもや病頭蓋内動脈に特徴的な遺伝子発現を同定する事を目的としている。もやもや病患者 11 人と非もやもや病患者 9 人から脳神経外科手術中に採取した微小な脳表中大脳動脈壁を検体として用い、total RNA を抽出後に cDNA を増幅させ、マイクロアレイを用いて遺伝子発現を定量している。その結果、もやもや病で高発現の 62 遺伝子と低発現の 26 遺伝子を同定した。また遺伝子セットエンリッチメント解析では、もやもや病患者の中大脳動脈における遺伝子発現は炎症反応に関わる遺伝子セットと正の相関を示し、酸化リン酸化および遺伝子修復の遺伝子セットと負の相関を示した。さらに定量 PCR でマイクロアレイの結果を検証し、*TAPAN2* と *RHOQ* の遺伝子発現に差がある事を確認している。上記結果は、もやもや病の病態生理解明の手掛かりとなり得る頭蓋内血管の遺伝子発現の特徴を明らかにしている。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. もやもや病の主要な病理変化は、中膜の菲薄化と内膜の肥厚による頭蓋内動脈の狭窄である。この病理学的変化は内頸動脈終末部を中心にみられるが、今回の研究で使用した検体である中大脳動脈皮質枝でも確認されている。また、未発表データではあるが、頭蓋外血管である浅側頭動脈を本研究と同様の方法で解析しており、遺伝子発現に有意な差が見られていなかった。これまでもやもや病の病態変化がなぜ頭蓋内に限局するのは分かっていないが、本研究で同定した発現差のある遺伝子の機能や局在を調べる事がその解明に繋がる可能性があると考えられる。
2. 現在のもやもや病のガイドラインでは、病理所見で炎症細胞細胞浸潤所見は認められないとされている。しかし、免疫染色を用いて内膜肥厚部にマクロファージや T 細胞を確認した報告がある。また近年の血液検体を用いた報告では、炎症反応や Toll 様受容体シグナル伝達かもやもや病患者で上方制御されていた。これらは本研究結果を支持する物であり、もやもや病の病態生理に炎症反応が関与している可能性が高まったと考えられる。
3. 今回の研究で同定された遺伝子発現が真に差があると証明するには、別コホートによる確認、および翻訳されたタンパク質の発現や局在の検討が必要である。また炎症反応自体を抑える事が出来たとしても、それ以外の酸化リン酸化や遺伝子修復の障害を治療する方法は、脳神経外科以外の分野でも確立されていない。その為、今回の研究結果のみからモデルマウスの作成や内科的治療への展開は困難であり、研究継続が必要である。

本研究は、もやもや病の病態生理に関わる新たな知見を提供し、更なる研究の一助となり得る。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	金森 史哲
試験担当者	主査	長 紀 規 	副査 ₁	滝井 護 
	副査 ₂	古 森 公 浩 	指導教授	齋 藤 竜 介 

(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. もやもや病の病態変化が頭蓋内血管に限局する理由について
2. もやもや病と炎症の関わりについて
3. もやもや病に対する今後の治療展開について

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、学位審査委員合議の上、合格と判断した。