

Encephalo-Myo-Synangiosis における血管新生 —— Basic Fibroblast Growth Factor の効果 ——

京都大学医学部脳神経外科教室 (指導: 菊池晴彦教授)

久保洋昭

[原稿受付: 平成4年12月31日]

Angiogenesis on Encephalo-Myo-Synangiosis The Effect of Basic Fibroblast Growth Factor

HIROAKI KUBO

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

Moyamoya disease is characterized occlusion of Willis' artery ring and abnormal "moyamoya" vessels. By supplying sufficient blood flow to the distal area of the stenosis or occlusion, ischemic symptom could be improved and the risk of the hemorrhage are lessen.

Encephalo-Myo-Synangiosis (EMS) can increase the blood supply from external carotide artery to the ischemic area just put the temporal muscle on the brain surface. A kind of growth factor are thought to be exist around the brain of the Moyamoya disease patient.

Basic fibroblast growth factor (bFGF) contribute angiogenesis in vitro and in vivo. This effect is considered to grow tumors and many experiments are done to use it for therapy by blockking this effect. Few trials are done to utilize the angiogenetic effect for therapy. We studied the effect of the bFGF on angiogenesis after EMS by using rats.

We operated EMS on 10 male SDrats. 0.1 μ g of the bFGF was poured on 5 rats between the brain and muscle. On the other 5 rats just saline was poured. One week after rats were sucricified, new vessels were observed with light microscope and scanning electron microscope. Molding models were also observed.

bFGF group grew larger new vessels between the brain and muscle than non bFGF group. On the surface of brain, bFGF had more larger vessels (diameter is over 6 μ m) and non bFGF group had more small vessels (less than 6 μ m). Total area of vessel of bFGF group was twice as large as that of non bFGF group. On molding models many closed end of vessels were seen and they were thought to be the growing vessels. In molding models, bFGF group also has larger vessels than non bFGF group.

We could prove that bFGF promotes angiogenesis on EMS of the rats, and we also expect that bFGF help the supplying blood flow of the Moyamoya patient.

Key words: Moyamoya disease, Encephalo-Myo-Synangiosis, Basic Fibroblast Growth Factor, Angiogenesis, Scanning electron microscope

索引語: モヤモヤ病, 脳一筋肉血管接合, 塩基生線維芽細胞成長因子, 血管新生, 走査電子顕微鏡

Present address: Department of Neurosurgery, Shizuoka Prefecture General Hospital, Kitaandou 4, Shizuoka-city, Shizuoka, 420, Japan

はじめに

モヤモヤ病は日本人に多く特異な脳血管像を呈することで知られる疾患である³⁶⁾。内頸動脈終末部から前大脳動脈及び中大脳動脈の起始部に狭窄または閉塞像があり、付近の脳底部に両側に網状の異常血管像を示す。この異常血管は上記の血管の狭窄によって発生してくる側副血行路であり、その様子が脳血管造影上“モヤモヤ”と見えるためこのように命名されている^{37,38)}。両側に発症し、いまだ原因は不明である。初発年齢は5-6歳までの小児期と30歳代の成人期の二つにピークがあり、小児期は一過性の運動障害など虚血症状で始まるものが多く、成人は頭蓋骨内出血が多い⁴⁰⁾。小児期は側副血行路が十分でないために虚血症状を示し、成人は加齢とともに側副路が脆弱となるため出血で発症すると考えられている¹⁵⁾。モヤモヤ病はその原因が不明であるため根本的な治療は不可能であるが、問題となる症状は脳の虚血部への血流を増加させ、脳内の側副路の血行を減らすことにより改善または予防することができる¹⁵⁾。

Encephalo-Myo-Synangiosis (以下 EMS)はモヤモヤ病に対する独特の血行再建術として知られる^{15,25)}。血管を直接吻合する代わりに脳表に側頭筋を置いてくるのみの操作であるが、2-3週間で血管造影で描出されるほどの新生血管がみられるようになる。動脈硬化性の脳梗塞に対する開頭術後などには脳表と頭蓋外血管との間には新生血管はほとんど見られないことから、モヤモヤ病に於いては何らかの血管新生促進因子が脳に存在していることが考えられる¹⁵⁾。

塩基性線維芽細胞成長因子 Basic fibroblast growth factor (以下 bFGF)は1974年に Gospodarowicz により、牛の脳下垂体より発見された細胞成長因子である^{5,11)}。p19.6、分子量 16 kDa の単鎖ポリペプチドで、in vitro で血管内皮細胞を含む中胚葉由来細胞に増殖刺激作用を持ち、in vivo で血管新生作用を持つことが知られている¹¹⁾。この血管新生作用は、腫瘍に於いて栄養血管を増生させることによって腫瘍の増殖因子となっておりと考えられており、この観点から bFGF の作用を抑制させることで疾患の治療に応用する試みは数多くなされている。一方、bFGF は疾患の治療で血管新生が必要とされる場合にその促進剤として役立つことが考えられるが、血管新生作用を積極的に疾患の治療に応用する試みは未だなされていない。そこで、我々は EMS 後の血管新生に於ける bFGF の効果をラットを

用いて検討し、臨床応用の基礎実験とした。

対象及び方法

ラットは体重 200-300 g の雄の SD ラットを用いた。bFGF は武田薬品工業株式会社研究開発本部より分与された組換え型人塩基性線維芽細胞成長因子 TGP-580 を使用した。TGP-580 は、ヒト bFGF 分子中の 4 残基の Cys のうち 2 残基 (Cys69 と Cys87) をいずれも Ser に変えた安定化ムテインであり、ヒト bFGF と同等の生物活性を有しているものである^{10,20,33)}。

ラットに対する EMS の手術は以下のようにして行った。ペントバルビタールを腹腔内に 50 mg/kg 注射する事により麻酔を行った後に頸部に縦切開を加え、両側内頸動脈を露出して同血管を結紮した後に直ちに開頭を行った。次に左側頭部に皮膚切開をいれ、側頭筋を頭蓋骨より剝離した後に Torx を用いて開頭を行った。開窓部は大体 10×5 mm とした。硬膜を切開してから側頭筋を脳表に密着させ、筋膜を骨膜と縫合して固定した。この際、bFGF 使用群は 1 μg を 0.1 ml の生理食塩水に溶解して局所に滴下し、非使用群は生理食塩水のみを滴下した。bFGF 使用群と非使用群を 5 匹ずつ、合計 10 匹のラットに対して処置を行った。EMS 施行後 1 週間で灌流固定を行い標本を作成し顕微鏡で観察して評価した。ラットの心臓より生理食塩水を注入して血液を洗い流した後に 3% グルタルアルデヒドで灌流固定を行った。標本は脳と筋肉が接合する面に直交するスライスと平行するスライスの 2 種類を作成した。前者は光学顕微鏡と走査電子顕微鏡を用いて EMS 後の脳と筋肉の接合面における形態的变化を観察し、後者は走査電子顕微鏡で一定面積あたりの新生血管の数とサイズを調べた。又、それとは別に合成樹脂を流し込み鋳型標本を作成して血管の様子を観察した。心臓より毛細血管型用樹脂として MER-COX CL-2R-5 を注入し、脳実質は水酸化ナトリウムを用いて溶解した。走査電子顕微鏡を用いて EMS を行った部分の脳表の血管の状態を観察した。

結 果

光学顕微鏡で脳と筋肉の接合面に直交するスライスを観察すると両者の間に結合繊維様の組織がみられ、その中に管腔網が認められた (Fig. 1, Fig. 2-A)。管腔壁を光学顕微鏡で観察すると一層の細胞が管腔壁に平行な方向に並んでおり (Fig. 1)、走査電子顕微鏡の観察では扁平な細胞が管腔の長軸方向に沿って紡錘状に敷

き詰められたように並んでいる (Fig. 2). この管腔壁の細胞の形状および並び方は内皮細胞に特徴的で^{27,39)}, このことからこの管腔構造は血管であることが推定される. この管腔網から脳実質内に食い込むように血管が延びており (Fig. 1, Fig. 2-A), 走査電子顕微鏡で観察すると結合織内の管腔網と脳実質内の血管には明かな連続性が認められた (Fig. 2-A).

bFGF 使用群と非使用群を比較すると, 使用群では非使用群に比べ筋肉と脳の間に見える結合織は使用群で厚く, 又結合織間の血管はより太く密である (Fig. 1). 更にこの血管網より伸びる脳実質内の血管は bFGF 使用群で明らかに太いことが認められる一方 bFGF 非使用群では脳内にはいる血管が粗である (Fig. 1).

この筋肉と脳皮質間の血管新生の程度の差を知るために, 脳と筋の接合面に平行でかつ脳表に近接し脳実質内を通るスライスで血管の断面を走査電子顕微鏡で観察し (Fig. 3), その数とサイズをはかって統計処理をした. 500倍の拡大率に合わせて写真を1匹あたり2視野ずつ合計10視野取り, bFGF 使用群と非使用群で比較した. 写真上のスケールをもとに計測したところ1視野は約 $220 \mu\text{m} \times 160 \mu\text{m}$ ($=0.035 \text{mm}^2$) であり, この1視野あたりの血管数で評価した. 使用群は直径10数 μm の比較的大きな血管の存在が目立つのに対し (Fig. 3-A), 非使用群では血管は細いが数の多いことが特徴的である (Fig. 3-B). そこで顕微鏡写真上のスケールをもとに血管の直径を測り, 直径3-6 μm の毛細管レベル, 直径15 μm までの動脈性毛細管レ

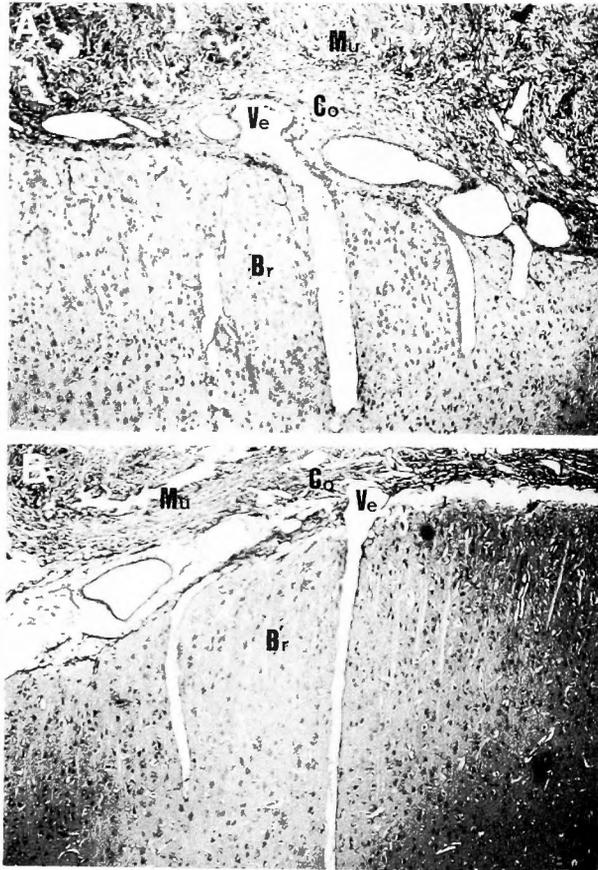


Fig. 1 Micrographs of brain and muscle after EMS with bFGF (A) and without bFGF (B). Connective tissue is seen between muscle and brain. Vessel network is also seen in the connective tissue
Mu: muscle, Co: connective tissue, Ve: vessel, Br: brain $\times 40$

ベル, それ以上の終末細動脈レベルの3種類に分けてこの0.035 mm²の視野あたりの血管の本数を数えた。全10視野分の計測を行ったところ, この脳と筋肉の接合面に平行で脳表に近接するスライスにみられた血管のサイズと数は表-1のようになった。5%水準で両側検定を行ったところ, 有意水準1.96に対し, 毛細管レベルは検定量3.79でbFGF非使用群の方が有意に多く, 動脈性毛細管レベルは検定量2.30, 終末細動脈のレベルは検定量3.30でbFGF使用群の方が有意に多かった。毛細管レベルはbFGF非使用群の方が多いため, 仮に各々の直径を3 μm, 10 μm, 16 μmとして1視野当たりの血管の総面積を求めて比較したところ, bFGF使用群は約119 μm², 非使用群は約66 μm²と使

用群の方が約1.8倍大きかった。

EMS施行部の脳表近くの血管の鋳型標本を作成して走査電子顕微鏡で観察したところ, 50-70 μmの血管の間に径の不規則な5-15 μmの血管が見られた(Fig. 4)。これらの血管に特徴的なことは, 盲端になっている部分が観察されることであるが(Fig. 4-B), 既存の動脈ならば分枝し, 毛細管を通して静脈とつながるため盲端になることはない。従って, これらの血管は手術後新生している途中のものと考えられた。盲端の中には他の盲端部分に近づき相対するような状態になっている部分も見られ(Fig. 4-B), 一本の血管としてつながっていく成長途上の状態であることが示唆された。鋳型標本をbFGF使用群と非使用群で比較す

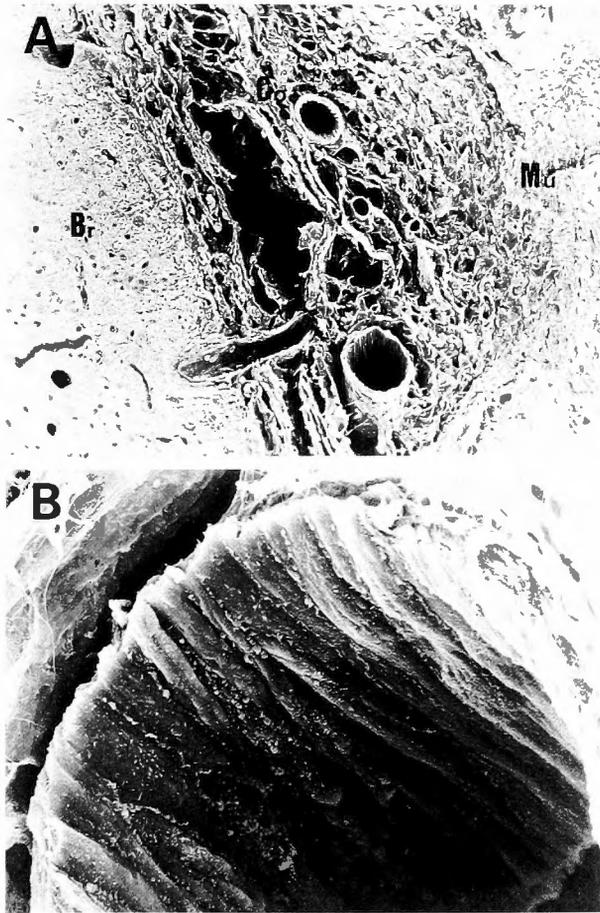


Fig. 2 Scanning electron micrographs of the vessels in the connective tissue and brain. Vessels in the connective tissue and brain have connection. Endothelial cells are seen inside of the vessel.
A: ×200, B: ×2000

ると使用群は直径 $15 \mu\text{m}$ 程度の血管が目立ち血管自体の形状も張りのある印象である (Fig. 4-A, B) が、非使用群は直径 $5-6 \mu\text{m}$ のものがほとんどで、使用群と比べると細く形状も膨らみがなく容積が少ない状態であった (Fig. 4-C, D)。成長途上の血管の密度、盲端になっている部分の数を比較しても bFGF 使用群の方が多く、鋳型標本でも bFGF による血管新生の促進効果が認められた。

考 察

モヤモヤ病は、ウイリス動脈輪付近の動脈が閉塞し、穿通枝が側副血行路として発達することにより脳血管造影上特異な血管網像を呈する疾患である³⁰⁾。原因はまだまだ不明であるが、小児期は側副血行の不足に

よる虚血症状を示し、成人ではモヤモヤ血管の加齢による脆弱化から、出血を来すことが多い¹⁹⁾。モヤモヤ病に対する外科的治療は脳底部閉塞動脈を直接再建することが技術的に困難であるため虚血部の血流を増やして虚血症状を改善し、側副血行路を流れる血流を減らして出血のリスクを減じることが主眼となる¹⁶⁾。その方法として血管同志を直接つなぐ STA-MCA anastomosis^{16,19)}、間接的吻合術として、donor たる血管の由来によって、脳表に筋肉片を有茎で密着させる Encephalo-Myo-Synangiosis (EMS)¹⁴⁾、頭皮の動脈を部分遊離茎の状態に硬膜に縫着する Encephalo-Duro-Arterio-Synangiosis (EDAS)^{22,23)}、大網を脳表に移植する omental transplantation が知られている^{17,41,42)}。EMS は唐澤らが STA-MCA anastomosis 施行

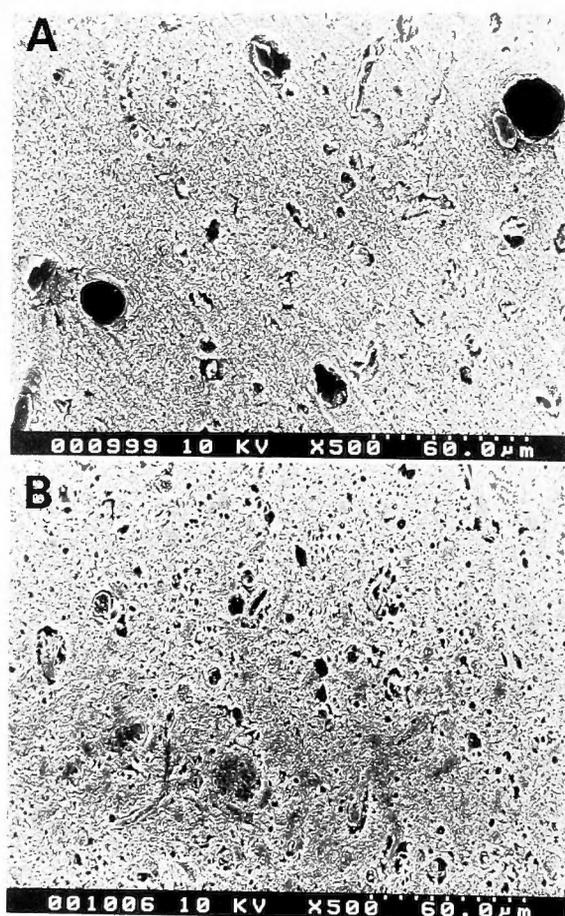


Fig. 3 Scanning electron micrographs of the brain near the surface with bFGF (A) and without bFGF (B). Cross section of the vessels are seen. $\times 500$

時に適当な recipient が脳側になくそのまま閉頭したところ、数カ月後の血管造影で中硬膜動脈から中大脳動脈皮質枝が造影されたことからモヤモヤ病の治療法（間接的吻合術）として注目されるようになったものである¹⁴⁾。成人の動脈硬化性の脳梗塞において STA-MCAanastomosis などの操作をしたときにはこのよう

な現象はみられない。このことから EMS を初めとする間接的脳血管吻合術で血管新生が起り虚血部の血管と吻合して血管造影検査で血行が確認できるほどに成長することはモヤモヤ病の大きな特徴といえる。一方、モヤモヤ病以外の虚血性脳疾患においても血流低下が徐々に起こったと思われる例では、例え内頸動脈

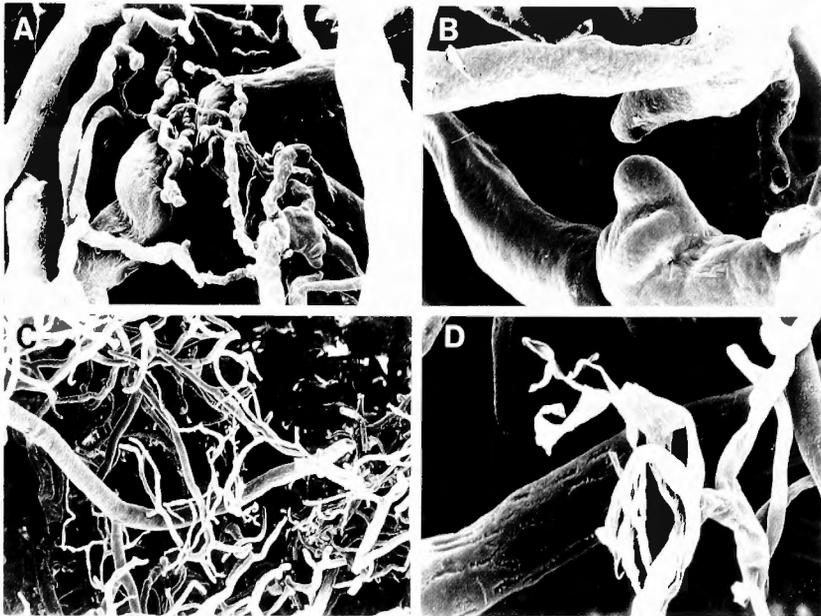


Fig. 4 Scanning electron micrographs of the cast model of brain vessels near the surface with bFGF (A, B) and without bFGF (C, D). The model with bFGF has bigger vessel formation (A) than the model without bFGF (C) and more buds of the vessels are seen (B). A, C: $\times 200$, B, D: $\times 1000$

表-1 新生血管数

A. bFGF 使用群				
血管径	平均数	標準偏差	総面積	
~6 μm (毛細管レベル)	10.7	3.83	24.08 π	
6~15 μm (動脈性毛細管)	2.0	0.943	50.0 π	
15 μm ~ (終末細動脈)	0.7	0.67	44.8 π	
B. bFGF 非使用群				
血管径	平均数	標準偏差	総面積	
~6 μm (毛細管レベル)	18.2	4.94	40.95 π	
6~15 μm (動脈性毛細管)	1.0	0.942	25.0 π	
15 μm ~ (終末細動脈)	0.0	0.0	0.0 π	

(但し、1視野 0.035 mm². 10視野分計測)

が閉塞しているような場合でも外頸動脈系と内頸動脈系の血管の間に側副血行路ができていて巣症状を呈さないことがある²⁵⁾。これらのことより慢性の脳虚血においては血管新生を促す何らかの因子が存在するのかも知れない。そして、モヤモヤ病では EMS 手術のわずか 2-3 週間後に血管造影で血流が確認されることから^{9,15)}、この因子の作用が特に強いものと考えられる。血行新生因子としては、bFGF の他、Platelet-derived Growth Factor (PDGF)、Transforming Growth Factor (TGF) などが知られており^{22,33,35)} 現在のところモヤモヤ病の血管新生因子が bFGF であるという証拠はない。しかし、モヤモヤ病の患者の血管壁に bFGF 増加しており bFGF が何らかの形で関与している可能性がある。

bFGF は中胚葉由来の各種の細胞の強力な成長因子であるが¹¹⁾、特に血管内皮細胞に対して作用が強い^{26,30,32)}。そして、bFGF は生体に於いては血管新生を誘導する最も強力な物質であるという各種の報告がある^{3,6,34)}。その強力な血管新生作用は腫瘍が成長過程での血流需要の増加を支え、腫瘍の成長因子の一つとも考えられている。そのため、その血管新生作用を抑制することで腫瘍の治療に応用することは盛んに研究されている。しかしながら bFGF の血管新生促進因子としての働きを疾患の治療に応用しようとする試みは未だない。我々は、bFGF はモヤモヤ病の間接的脳血管吻合術における血管新生の促進因子になり得ると考えて臨床応用のための基礎実験として今回の実験を行った。

EMS を行った部位を光学顕微鏡で観察すると脳と筋肉の間に結合織が見られ、結合織内に血管網がみられている。脳表から脳内に入っている血管も認められているが、この血管は走査電子顕微鏡の観察で結合織内の血管との連続性が確かめられている。EMS は脳と筋肉はそのまま密着させるだけの操作であるため、両者間の結合織は手術時にはそこに存在していない。よって、これらの血管は手術後に形成された新生血管であることが推測される。Germann & Taffel によって筋肉弁によって脳への側副血行路形成の実験が行われた際の観察でも脳と筋肉の間には線維性結合組織がみられていた。また、bFGF を含んだポリビニールスポンジをラットに移植すると拡張した血管を含んだ結合織が増殖してくるといふ報告もあり結合織の存在が血管新生に関与している可能性がある^{1,25,37)}。

bFGF 使用群と非使用群を比較すると、脳と筋肉の

間の結合織、結合織内の血管網、そして脳内にはいる血管のいずれも使用群で発達している。このことも結合織の存在が血管新生の必要条件であることを示唆する。そのうちの特に脳内にはいる血管の発達の差を定量的に評価することが EMS の効果を判定する上で大切なため、脳と筋肉の接合面に平行で脳表に近くかつ脳内を通るスライスで、それを横断する血管の数と大きさを調べて bFGF の有無による比較をした。その結果、bFGF 使用群は非使用群と比べて毛細管レベルの細い血管は少なかったが、それより太い血管は発達していた。毛細管レベルの細い血管では bFGF 非使用群の方がむしろ数が多いため血管総断面積による比較を行った。その結果 bFGF 使用群の方が非使用群に比し総面積が 2 倍近く大きく、血流が多いことが推測された。更にこの総面積の差に加えて、血液のような粘性流体はハーゲン=ポワズイユの法則 (資料-1) により、管の両端の圧力差が同じならば単位時間の流量は管の半径の 4 乗、つまり断面積の 2 乗に比例する。従って、血管総面積のうち太い血管の断面積の占める割合の大きい bFGF 使用群は非使用群に比べると血管面積の総和の比以上に血流が多くなっていることが考えられる。以上により bFGF は EMS における血流増加を強力に誘導するのに有用であることが示された。

血管新生の過程はいまだ不明の点が多いが、既存の血管の内皮が血管腔より剝がれて基底膜を破って血管外へ遊走し^{26,35)}、その遊走内皮細胞が管腔を形成して血管として発達していくことが知られている⁹⁾。そして、bFGF は血管内皮の増殖と管腔形成を促すことが *in vitro* で確かめられている¹³⁾。我々の実験では bFGF は手術時に局所に注入し一回暴露の形で投与したが、使用した bFGF の活性は約 24 時間で失われると考えられるので、この血管新生の過程の非常に初期の段階にのみ作用しているものと思われる。我々はこの実験の他に EMS 施行後のラットの脳表と筋肉の標本を取り、透過型電子顕微鏡で血管新生の様子を観察したが、内皮細胞の剝離と血管外への遊走は 6-8 時間で起きていることが確かめられている (未発表データ)。

資料-1

ハーゲン=ポワズイユの法則

$$Q = a^4 \pi (p_1 - p_2) / 8 \mu l$$

(但し)

Q: 単位時間に流れる流体の体積 (流量)

a: 管の半径 l: 管の長さ

p_1, p_2 : 両端の圧 μ : 粘性率

又、さきに述べたように個々の内皮細胞はbFGFにより単増殖から管腔形成に転化することが知られていることなどから、bFGFはこのEMSモデルの血管新生においては、初期の内皮細胞の分裂及び管腔形成の促進に作用していると思われる。

モヤモヤ病の動物モデルの作成については様々な試みが行われているが、モヤモヤ病の原因が不明であることもありまだ達成されていない。動物実験においては慢性虚血の状態を作り出すことは技術上困難があるが、SDラットの両側頸動脈結紮架では致死的ではないが軽度の脳梗塞巣を発生させるとの報告がある²⁹⁾。我々の実験では軽度の脳虚血状態を作り出すためにこの両側内頸動脈結紮法を採用した。実際我々の実験では1週間の観察で明かな神経学的症状を示したり死亡したものはなかったが脳の虚血状態と血管新生の程度がどの程度比例するか検討することは今後の課題と考えられる。

bFGFは血管内皮細胞の強力な成長因子であり¹⁹⁾又管腔形成を促すといういわば機能分化の方向にも働くためEMSのような血管新生を必要とする手術においては現在のところ最も適切で且つ期待できる成長因子である。しかし、また、bFGFは血管内皮にのみ働くのではなく中胚葉由来の各種の細胞成長に促進的に作用する。したがって、bFGFが作用することにより血管中膜の平滑筋層が増殖し、動脈硬化の状態となって長期的にはかえって血管内腔が狭まり血流量が減少するというような副作用がでる可能性もある^{21,23)}。このような問題は、bFGFの活性が非常に早く失われるという性質を逆に利用して解決することが考えられる。即ちモヤモヤ病のEMS例ではbFGFを使用していない場合でも2-3週間後の血管造影で新生血管が描出されていることから考えると^{9,15)}bFGFを使用した場合にはさらに血管新生までの期間が短くなるものと思われる。そこで、EMSの術後bFGFは1週間程度の短期間に限って局所投与の形で使用するようにすれば、その時点で細胞分裂、増殖の盛んな血管新生に対しては強く作用を現し、全身的な動脈硬化などの副作用は現れにくいのではないと思われる。

実際に人間のモヤモヤ病患者に対して使用するには血管新生が盛んな時期に限定して十分なbFGF濃度が局所で保たれるようにしなければならない。髄液の循環によるbFGFのwash outも考慮すると適度な濃度を局所で保つことはかなり難しいが、例えばOn-maya-valve様の物を用いて半減期毎に局注したり、

徐放剤を作成して手術時に局所に置いてくるなどの方法が考えられるであろう。

この項の最初でも述べたが、モヤモヤ病の治療に於いて現在大切なことは、閉塞血管を直接再開通させることではなく、閉塞部以降の虚血部への血流を増やすことと、それによって側副血路として働いていた穿通枝の血行を減らし、同血管よりの出血のリスクを減らすことである。その点において、各種の手術のうちで、STA-MCA anastomosisは手術施行と同時に虚血部への血流増加が得られるため最も確実かつ効果的な手術法といえる¹⁵⁾。しかし、モヤモヤ病患者の脳動脈の皮質枝は健常な物と比べると細小でrecipientたる血管が見つからないことがあり¹⁴⁾、又吻合してもその吻合部が細いために閉塞し易いリスクを持つ。そういう問題に対して、EMSを初めとする間接的脳血管吻合術は十分な血流を持つまでに時間がかかるという欠点を持つが、血管が自ら成長していったdonor部とrecipient部をつなぐためどのようなモヤモヤ病の例に対しても施行でき確実に安全な方法といえる。そしてまた、血管の細い小児の症例で虚血症状を示すものは、手術後血管造影上吻合が少なくても症状の改善度が高いことが報告されており^{18,24)}、EMSはそのような例に対しては積極的に行われるべきと考えられる。そして、今回の実験で、bFGFがラットに対するEMS施行時に血管新生を促すことが示されたことは、人間のモヤモヤ病患者に於いてもEMS施行時にbFGFを使用すれば血管がより早く成長する可能性のあることを示唆する。それは取りも直さず、虚血部の血行がより速やかに改善され、手術効果を高めることになる。

bFGFの細胞成長作用は血管内皮に対するものだけではないため動脈硬化といった副作用の問題の起こる可能性もあり、それを回避することも含めて投与方法などこれからの課題は多い。しかし、EMSはモヤモヤ病においては血管吻合のできない例もあることも考ええると重要な手術法であり、この手術効果を高める可能性のあるbFGFのヒトへの応用が期待される。

結 語

- 1 EMSラットモデルに対し、bFGFを使用してその血管新生に対する効果を検討した。
- 2 EMSにおいてbFGF使用群はよりサイズの大きな血管が多数形成され、bFGFの血管新生の促進作用が確認された。

3 bFGF の活性時間より, bFGF は血管新生の初期の内皮細胞の遊走や管腔形成に効いているものと考えられた。

4 bFGF を用いることによって, モヤモヤ病に対する EMS の手術効果を高めることができる可能性がある。

文 献

- 1) Davidson JM, Klagsbrum M, Hill KE, et al: Accelerated wound repair cell proliferation, and collagen accumulation are produced by a cartilage derived growth factor. *J Cell Biol* 100: 1219-1227, 1985.
- 2) Folkman J & Haudenschild C: Angiogenesis in Vitro. *Nature* 288: 551-556, 1980.
- 3) Folkman J & Klagsbrum M: Angiogenesis Factors. *Science* 235: 442-447, 1987.
- 4) 鮎 恵子: 血管新生における PDGF の役割. *実験医学* 9: 139-143, 1991.
- 5) Gospodarowics. *Nature* 249: 123-127, 1974.
- 6) Hayek A, Culler F, Baird A, et al: An In Vivo Model for Study of the Angiogenic Effect of Basic Fibroblast Growth Factor. *Biochem and Biophys Res Commun* 147: 876-880, 1987.
- 7) Hoshimaru M, Kikuchi H, Nagata I, Hatanaka M, et al: Possible Roles of Basic Fibroblast Growth Factor in the Pathogenesis of Moyamoya Disease, an immunohistochemical Study. *J Neurosurg* 75: 267-270, 1991.
- 8) Ingber DE and Folkman J: Mechanochemical Switching between Growth and Differentiation during Fibroblast Growth Factor-Stimulated Angiogenesis In Vitro; Role of Extracellular Matrix. *J of Cell Biol* 109: 317-330, 1989.
- 9) Ishii R, Takeuchi, S, Ibayashi K, et al: Intelligence in Children with Moyamoya Disease; Evaluation after Surgical Treatments with Special Referenceto Changes in Cerebral Blood Flow. *Stroke* 15: 873-877, 1984.
- 10) Iwane M, Kurokawa T, Igarashi K, et al: Expression of cDNA Encoding Human Basic Fibroblast Growth Factor in E. Coll. *Biochem and Biophys Res Commun* 146: 470-477, 1987.
- 11) Jaye M, Howk R, et al: *Science* 233: 541-545, 1986.
- 12) 管 幹夫, 星 宏良: 細胞成長因子 part II Fibroblast Growth Factor. 朝倉書店 15-20, 1987.
- 13) 金子隆昭: Extracellular Matrix と内皮細胞—In Vitro における血管新生のモデルを用いた検討—. *Arch Jpn Chir* 61: 134-149, 1992.
- 14) Karasawa J, Kikuchi H, et al: A Surgical Treatment of "Moyamoya" Disease "Encephalo-Myo Syngangiosis", *Neurol Med Chir* 17: 29-37, 1977.
- 15) 唐沢 淳: "もやもや" 病の外科的治療に関する研究. *奈医誌* 29: 375-397, 1978.
- 16) Karasawa J, Kikuchi H and Furuse S: Treatment of Moyamoya Disease with STA-MCA anastomosis. *J Neurosurg* 49: 679-688, 1978.
- 17) Karasawa J, Kikuchi H, Kawamura J, et al: Intracranial Transplantation of the Omentum for Cerebro-Vascular Moyamoya Disease; A Two-Year Follow Up Study. *Surg Neurol* 14: 444-449, 1980.
- 18) 加藤庸子 他: ウィリス動脈輪閉塞症の手術例の検討.
- 19) Kikuchi H, Karasawa J: Extra-intracranial Arterial Anastomosis in Ten Patients with Moyamoya Syndrome. *Microsurgery for Stroke* pp 260-263, 1976.
- 20) Kurokawa T, Sasada R, Igarasi K, et al: Cloning and Expression of cDNA encoding Human Basic Fibroblast Growth Factor. *Fed of Eur Biochem Soc* 213: 189-194, 1987.
- 21) Lindner V & Reidy MA: Proliferation of Smooth Muscle Cells after Vascular Injuries Inhibited by an Antibody against Basic Fibroblast Growth Factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 3739-3743, 1991.
- 22) 松島善治, 深井直美, 田中啓造 他: モヤモヤ病の新しい手術法—Encephalo-duro-STA-Syngangiosis を行った1症例. 小児の脳神経 5: 1249-1255, 1980.
- 23) Matsushima Y, Fukai N, Tanaka T, et al: A New Surgical Treatment of Moyamoya Disease in Children; A Preliminary Report. *Surg Neurol* 15: 313-320, 1980.
- 24) Matsushima Y, Fujiwara S, et al: Surgical Treatment for Paediatric Patients with Moyamoya Disease by Indirect Revascularization Procedure (EDAS, EMS, EMAS). *Acta Neurochir (Wien)* 98: 135-140, 1989.
- 25) 松島善治: 脳血管の間接的吻合術. *脳神経外科* 18: 15-23, 1990.
- 26) 三井洋司: 血管新生のメカニズム. *実験医学* 9: 108-115, 1991.
- 27) 宮本 亨: 脳血管外科に適した人工血管の開発. *Arch JPN Chir* 60: 25-37, 1991.
- 28) Montesano R, Vassalli JD, Orci L, et al: Basic Fibroblast Growth Factor Induces Angiogenesis In Vitro. *Proc. Notl Acad Sci USA* 183: 7297-7301, 1986.
- 29) 崔 堯元, 富永悌二, 吉本高志, 他: ラット両側頸動脈結紮モデルの作成: 慢性期における組織学的検討及び行動試験による検討. *脳卒中* 14: 285-293, 1992.
- 30) 佐藤靖史: 増殖因子による血管新生の調節. *実験医学* 9: 116-120, 1991.

- 31) Sato Y, Hamanaka R, Takaki R, et al: The Stimulatory Effect of PDGF on Vascular Smooth Muscle Cell Migration is Mediated by The Induction of Endogenous Basic FGF. *Biochem and Biophys Res Commun* 174: 1260-1266, 1991.
- 32) Schweiger L: Basic Fibroblast Growth Factor and Its Relation to Angiogenesis in Normal and Neoplastic Tissue. *Klinische Wochenschrift* 66: 340-345, 1988.
- 33) Seno M, Sasada R, Iwane M, Igarashi K, et al: Stabilizing Basic Fibroblast Growth Factor Using Protein Engineering. *Biochem Biophys Res Commun* 1151: 701-708, 1988.
- 34) Soubrane G, Jeron J, et al: Binding of Basic Fibroblast Growth Factor to Normal and Neovascularized Rabbit Cornea.
- 35) 居石克夫: 血管新生の機構. *代謝* 27: 1047-1055, 1990.
- 36) 鈴木二郎: モヤモヤ病. *医学書院* pp 1-4, 1983.
- 37) 鈴木二郎, 高久 晃, 他: 日本人に多発する脳底部網状異常血管網を示す疾患群の検討. *脳神経* 17: 767-776, 1965.
- 38) 鈴木二郎, 高久 晃, 他: 日本人に多発する脳底部網状異常血管網を示す疾患群の検討, 第2報, 脳血管写における追跡. *脳神経* 18: 897-908, 1966.
- 39) 鈴木慶二: わかりやすい血管の話—血管壁の構造—. *メディカルトリビューン日本支社* pp 15-22, 1982.
- 40) 山口武典, 田代幹夫, 北村勝俊, 他: ウイリス動脈輪閉塞症全国調査のまとめ. *厚生省特定疾患ウイリス動脈輪閉塞症調査研究班昭和54年度研究報告書*: 13-22, 1980.
- 41) Yasargil G, Yonekawa Y, et al: Experimental Intracranial Transplantation of Autogenic Omentum Majus. *J Neurosurg* 39: 213-217, 1974.
- 42) Yonekawa Y, Yasargil G: Brain Vascularization by Transplanted Omentum; a Possible Treatment of Cerebral Ischemia. *Neurosurg* 1: 256-259, 1977.