

# 分子医療研究室

室長 山崎 麻美

分子医療研究室では、厚生科研による多施設共同研究として、①胎児診断における難治性脳形成障害症の診断基準の作成、及び②新規治療法開発に向けた病態解析研究を支援する、臨床病態、画像情報、遺伝子情報、患者由来生体試料（組織・細胞・DNA）などのデータバンクの構築を目的として開始した。班会議独自のデータサーバー難治性脳形成障害症（fetal brain malformation）（<http://fms.fetal-brain-malformation.jp>）を立ち上げた。2009年12月～2013年3月までの間に、症例登録協力施設28施設から284件が登録された。患者生体試料は、24施設から合計351検体の試料の提供を受け、DNA試料226検体、培養細胞試料125検体を分離・樹立し、各々保管した。幹細胞研究室では、これら患者由来試料から分離した線維芽細胞、神経幹細胞、間葉系細胞（臍帯由来）、血液細胞の特性解析に既に着手しており、今後はさらにそれら細胞から疾患 iPS 細胞の樹立を行いその解析を実施した。

分子遺伝子学的研究は、これまでの方法に加えてアレイ CGH を用いて網羅的な遺伝子解析の方法を用いた検索を開始し、慶応大学臨床遺伝センター小崎教授が主任研究者を務める次世代シーケンサーを用いた解析の共同研究者として参加している。いくつかの疾患で新規遺伝子候補が同定され、現在確定作業中である。

これまで当研究室においてX連鎖性遺伝性水頭症80家系における神経接着因子 *LICAM* 遺伝子異常を同定してきた。全世界でも約200家系においてのみ *LICAM* 遺伝子異常が同定されているに過ぎないので、全世界的にも *LICAM* 遺伝子解析の拠点になっている。既に臨床的有用性とその診断方法が確立した *L1* 遺伝子解析に関しては、先進医療として申請することを計画し、研究からは切り離していく予定である。また平成22年10月に胎児期水頭症の診断と治療のガイドライン改訂第2版を刊行したので、今年度は英訳版を出版する予定である。

## 【2012年度研究発表業績】

A-0

Takenouchi T, Nakazawa M, Kanemura Y, Shimozato S, Yamasaki M, Takahashi T, Kosaki K. Hydrocephalus with Hirschsprung Disease: Severe End of X-linked Hydrocephalus Spectrum. Am J Med Genet A 2012;158A(4):812-815 (2012年4月)

Yamasaki M, Nonaka M, Bamba Y, Teramoto C, Ban C, Pooh R. Diagnosis, treatment, and long-term outcomes of fetal hydrocephalus. Semin Fetal Neonatal 2012;17(6):330-335 (2012年12月)

Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. Ann Neurol 2013;73(1):48-57 (2013年1月)

Shofuda T, Fukusumi H, Kanematsu D, Yamamoto A, Yamasaki M, Arita N, Kanemura Y. A method for efficiently generating neurospheres from human-induced pluripotent stem cells using microsphere arrays. Neuroreport 2013;24(2):84-90 (2013年1月)

Fukusumi H, Shofuda T, Kanematsu D, Yamamoto A, Suemizu H, Nakamura M, Yamasaki M, Ohgushi M, Sasai Y, Kanemura Y. Feeder-free generation and long-term culture of human induced pluripotent stem cells using Pericellular Matrix of Decidua derived Mesenchymal cells. PLoS ONE 2013;8(1):e55226 (2013年1月)

Shofuda T, Kanematsu D, Fukusumi H, Yamamoto A, Bamba Y, Yoshitatsu S, Suemizu H, Nakamura M, Sugimoto Y, Furue MK, Kohara A, Akamatsu W, Okada Y, Okano H, Yamasaki M, Kanemura Y. Human Decidua-Derived Mesenchymal Cells are a Promising Source for the Generation and Cell Banking of Human Induced Pluripotent Stem Cells. Cell Med 2013; 4(3):125-147 (2013年3月)

Itoh K, Pooh R, Kanemura Y, Yamasaki M, Fushiki S. Hypoplasia of the spinal cord in a case of fetal akinesia/arthrogryposis sequences. Neuropathol Appl Neurobiol, in press

A-4

山崎麻美 : メディカの本棚から「BRAIN NURSING」28(2) : P.83、2012年2月

山崎麻美、吉岡絵麻、正札智子、高田愛、寺元千佳、埜中正博、金村米博 : 先天性水頭症の遺伝子診断「日本遺伝カウンセリング学会誌」33(1):P.29-36、2012年3月

埜中正博、山崎麻美 : 小児のシャント手術「Clinical Neuroscience 臨床神経科学」30 : P.441-442、2012年4月

山崎麻美、押田奈都、埜中正博 : 脳神経外科からみた児童虐待 特集児童虐待－II－「医療」66(7) : P.295-299、2012年7月

山崎麻美、押田奈都、埜中正博 : 被虐待児に対する当面の医療など 特集児童虐待－III－「医療」66(8):P.349-354、2012年8月

山崎麻美 : 小児頭部外傷 XX 事故・その他 小児疾患の診断治療基準「小児内科」44(増刊号) :P.872-873、2012年11月

山崎麻美 : 小児脳神経外科領域における遺伝子診断 専門医に求められる最新の知識(小児)「脳神経外科速報」23(2) : P.196-206、2013年2月

A-5

山崎麻美：先天性水頭症の遺伝子診断の現況と今後の方向。厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）「分野横断型全国コンソーシアムによる先天異常症の遺伝要因の解明と遺伝子診断ネットワークの形成」平成 23 年度総括・分担研究報告書、P. 38-41、2012 年 3 月

山崎麻美：胎児期水頭症の診断と治療および長期予後。厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「胎児診断における難治性脳形成障害症の診断基準の作成」平成 23 年度総括・分担研究報告書、P. 9-16、2012 年 3 月

山崎麻美：胎児診断における難治性脳形成障害症の診断基準の作成。厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「胎児診断における難治性脳形成障害症の診断基準の作成」平成 23 年度総合研究報告書、P. 5-9、2012 年 3 月

山崎麻美：難治性脳形成障害症のデータ試料バンクを活用し、次世代シーケンサーを用いた脳梁欠損症の遺伝子解析に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）「分野横断型全国コンソーシアムによる先天異常症の遺伝要因の解明と遺伝子診断ネットワークの形成」平成 24 年度総括・分担研究報告書 2013 年 3 月（印刷中）

#### B-1

Yamasaki M. X-linked hydrocephalus. 23rd annual meeting of the European society for pediatric neurosurgery, Amsterdam The Netherlands, 2012 年 5 月

Yamasaki M, Yokota C, Oshida N, Teramoto C, Nonaka M. Medical problems in adult spina bifida patients. 56<sup>th</sup> annual meeting of the Society for research into hydrocephalus and spina bifida, York UK, 2012 年 7 月

Yamasaki M. Recent research of L1CAM and hydrocephalus. 56th annual meeting of the Society for research into hydrocephalus and spina bifida, York UK, 2012 年 7 月

Yamasaki M, Nonaka M, Bamba Y, Teramoto C, Ban C, Pooh R. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Outcomes of Fetal Hydrocephalus. Hydrocephalus 2012, Kyoto, 2012 年 10 月

Harada A, Sano M, Yamanaka T, Yoshimura J, Nishiyama K, Nonaka M, Kosaki K, Okamoto N, Yamasaki M, Fujii Y. Treatment strategy and genetic diagnosis in pediatric macrocephaly. Hydrocephalus 2012, Kyoto, 2012 年 10 月

#### B-2

Kanemura Y, Shofuda T, Kanematsu D, Matsumoto Y, Yamamoto A, Nonaka M, Moriuchi S, Nakajima S, Suemizu H, Nakamura M, Okada Y, Okano H, Yamasaki M. In vitro Chemosensitivity of human glioma stem cells compared with that of normal neural stem cells from human iPS cells. ISSCR 10th Annual Meeting, Yokohama, Japan, 2012 年 6 月

Fukusumi H, Shofuda T, Kanematsu D, Yamamoto A, Suemizu H, Nakamura M, Yamasaki M, Sasai Y, Kanemura Y. Pericellular Matrix of decidua-derived mesenchymal cells is a versatile human substrate for both feeder-cell-free generation and long-term maintenance of human-induced pluripotent stem cells. ISSCR 10th Annual Meeting, Yokohama, Japan, 2012 年 6 月

Shofuda T, Kanematsu D, Yamamoto A, Fukusumi H, Mizutani M, Bamba Y, Suemizu H, Nakamura M, Okano H, Yamasaki M, Kanemura Y. Comprehensive analysis on stability of human induced pluripotent stem cells from decidua-derived mesenchymal cells. ISSCR 10th Annual Meeting, Yokohama, Japan, 2012 年 6 月

Oshida N, Nonaka M, Yokota C, Nakajima S, Yamasaki M. Seccession from a shunt dependency in patients with childhood hydrocephalus. ISPN 2012, Sydney, Australia, 2012 年 9 月

Yamasaki M, Yokota C, Oshida N, Yamanaka T, Harada A, Nonaka M. Evalation of radiological findings of pediatric abusive head trauma. ISPN 2012, Sydney, Australia, 2012 年 9 月

Yokota C, Nonaka M, Oshida N, Nakajima S, Yamasaki M. Endoscopic third ventriculostomy(ETV) for syringomyelia associated with hydrocephalus. ISPN 2012, Sydney, Australia, 2012 年 9 月

Nonaka M, Oshida N, Yokota C, Yamasaki M, Nakajima S. Induction of symptomatic Chiari II malformation by rapid reduction of intracranial pressure. ISPN 2012, Sydney, Australia, 2012 年 9 月

Yamanaka T, Harada A, Yamasaki M. A case of PHACES syndrome prenatally diagnosed as Dandy-Walker malformation. Hydrocephalus 2012, Kyoto, 2012 年 10 月

Nonaka M, Oshida N, Yokota C, Yamasaki M, Nakajima S. Shunt removal for shunt-dependent childhood hydrocephalus. Hydrocephalus 2012, Kyoto, 2012 年 10 月

Oshida N, Nonaka M, Nakajima S, Yamasaki M. Natural history of the intracranial cysts. Hydrocephalus 2012, Kyoto, 2012 年 10 月

Kanemura Y, Sumida M, Yoshioka E, Yamamoto A, Kanematsu D, Matsumoto Y, Fukusumi H, Takada A, Nonaka M, Nakajima S, Mori K, Goto S, Kamigaki T, Maekawa R, Shofuda T, Moriuchi S, Yamasaki M. Systemic adoptive immunotherapy using autologous lymphokine-activated killer cells improves temozolomide-induced lymphopenia of glioblastoma patients. 2012 SNO 17th Annual Scientific Meeting, Washington DC, USA, 2012 年 11 月

Fukusumi H, Shofuda T, Kanematsu D, Yamamoto A, Suemizu H, Nakamura N, Yamasaki M, Ohgushi M, Sasai Y, Kanemura Y. Feeder-free generation and long-term culture of human iPS cells using Pericellular Matrix of Decidua derived Mesenchymal cells. CiRA International Symposium 2013, Kyoto, Japan, 2013 年

3月

Shofuda T, Fukusumi H, Kanematsu D, Yamamoto A, Yamasaki M, Arita N, Kanemura Y. A method for efficiently generating neurospheres from human-induced pluripotent stem cells using microsphere arrays. CiRA International Symposium 2013, Kyoto, Japan, 2012年3月

#### B-3

山崎麻美：胎児期水頭症の長期予後。第71回日本脳神経外科学会学術総会、大阪、2012年10月

原田敦子、佐野正和、山中 巧、吉村淳一、西山健一、埜中正博、小崎健次郎、岡本伸彦、山崎麻美、藤井幸彦：大頭症の治療方針と遺伝子診断。第71回日本脳神経外科学会学術総会、大阪、2012年10月

山崎麻美：胎児の人権 シンポジウム。第31回 The Mt.Fuji Workshop on CVD、大阪、2012年8月

埜中正博、押田奈都、横田千里、木谷知樹、森 康輔、中島 伸、山崎麻美：当院における小児脳神経外科手術時のセッティング。第40回日本小児神経外科学会、岡山、2012年6月

#### B-4

横田千里、埜中正博、木谷知樹、押田奈都、森康輔、金村米博、山中一巧、中島伸、山崎麻美：水頭症に合併する脊髄空洞症に対する内視鏡下第三脳室底開窓術（ETV）の有用性の検討。第40回日本小児神経外科学会、岡山、2012年6月

埜中正博、押田奈都、横田千里、木谷知樹、森康輔、寺元千佳、中島伸、山崎麻美：小児期水頭症のシャント離脱における内視鏡下第3脳室底開窓術の意義。第40回日本小児神経外科学会、岡山、2012年6月

原田敦子、西山健一、佐野正和、吉村淳一、岡本浩一郎、金村米博、山崎麻美、岡本伸彦、藤井幸彦。頭蓋骨膜洞を合併した Saethre-Chotzen syndrome の一例。第40回日本小児神経外科学会、岡山、2012年6月

山中巧、原田敦子、山崎麻美：小児虐待による頭部外傷の現況。第4回日本子ども虐待医学研究会学術集会、大阪、2012年8月

根岸 豊、服部文子、安藤直樹、宮 冬樹、角田達彦、北井征宏、荒井 洋、岡本伸彦、加藤光広、山崎麻美、金村米博、小崎健次郎、齋藤伸治：網羅的遺伝子解析により難治性てんかん患児に同定された複合ヘテロ SCN2A 遺伝子変異。日本人類遺伝学会第57回大会、東京、2012年10月

山中 巧、原田敦子、山崎麻美：PHACES 症候群の一例。第7回小児神経放射線研究会、京都、2012

年 10 月

山中 巧、原田敦子、寺元千佳、加藤大樹、中後 聡、池上 等、南 宏尚、山崎麻美：出生前診断された胎児期水頭症へのプレネイタルサポートチームによる関わり。第 71 回日本脳神経外科学会学術総会、大阪、2012 年 10 月

山中巧、原田敦子、山崎麻美：小児軽症頭部外傷における頭蓋骨骨折の分析。第 30 回日本こども病院神経外科医会、福岡、2012 年 11 月

原田敦子、山中巧、山崎麻美、佐野正和、吉村淳一、西山健一、藤井幸彦：治療に難渋した PHACES syndrome の 3 例。第 30 回日本こども病院神経外科医会、福岡、2012 年 11 月

寺元千佳、原田敦子、山中巧、山崎麻美：当院のプレネイタル・サポートチームの取り組み。第 30 回日本こども病院神経外科医会、福岡、2012 年 11 月

Kanemura Y, Sumida M, Yoshioka E, Yamamoto A, Kanematsu D, Matsumoto Y, Fukusumi H, Takada A, Nonaka M, Nakajima S, Mori K, Goto S, Kamigaki T, Maekawa R, Shofuda T, Moriuchi S, Yamasaki M. Clinical usefulness of systemic adoptive immunotherapy using autologous lymphokine-activated killer cells for glioma patients treated by temozolomide. 第 30 回日本脳腫瘍学会学術集会、広島、2012 年 11 月

#### B-6

山中 巧、原田敦子、山崎麻美：腹部症状を呈した PHACES 症候群の 1 例。第 52 回日本小児神経学会近畿地方大会、大阪、2012 年 10 月

山中 巧、原田敦子、山崎麻美：PHACES 症候群の一例。第 64 回日本脳神経外科学会 近畿地方会、大阪、2012 年 9 月

山中 巧、原田敦子、山崎麻美：第IV脳室出口部閉塞の一例。第 6 回磐越神経内視鏡手術症例検討会、新潟、2012 年 7 月

森 康輔、埜中正博、横田千里、木谷知樹、押田奈都、金村米博、山中一功、中島 伸、山崎麻美：トルコ鞍内くも膜嚢胞の一例。第 63 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、大阪、2012 年 4 月

横田千里、埜中正博、押田奈都、木谷知樹、森 康輔、金村米博、山中一功、中島 伸、竹林みよ子、山崎麻美、師田信人：機能的後根神経切断術を施行した脳性麻痺児の一例。第 63 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、大阪、2012 年 4 月

木谷知樹、埜中正博、横田千里、押田奈都、森 康輔、金村米博、山中一功、中島 伸、山崎麻美：三次元融合画像をもとに手術計画を行い一期的に摘出が可能であった脳室内巨大成熟奇形腫の一例。第 63 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、大阪、2012 年 4 月

B-8

山崎麻美：小児虐待による頭部外傷について。鳥取検察庁勉強会、鳥取地方検察庁、2013年2月

山崎麻美：命のとうとさと向き合って。現代保育士養成協議会研修会、東京、2013年2月

山崎麻美：病院における虐待事例の対応について。香川中央病院研修会、高松、2013年1月

山崎麻美：女性医師勤務環境改善プロジェクトの取り組み。平成24年度滋賀県女性医師交流会、草津、2012年12月

山崎麻美：二分脊椎症とは。24年度沖縄県二分脊椎症協会講演会、南部小児医療センター 那覇 沖縄、2012年11月

山崎麻美：よくわかる小児水頭症の最前線。より安全で確実な治療にむけて、京都、2012年10月

山崎麻美：平成24年度全国保育士養成セミナー。全国保育士養成協議会第51回研究大会、京都、2012年9月

山崎麻美：女性医師の勤務環境改善に取り組んで。京都府立医科大学病児保育室開室1周年記念フォーラム、京都、2012年7月

山崎麻美：高槻病院出生前診断サポートチームのとりくみ。North Osaka Association of Humanity 第6回「NOAH's perinatal care pruject」、大阪、2012年6月

山崎麻美：脳神経外科疾患における遺伝子診断。第40回日本小児神経外科学会・教育セミナー、岡山、2012年6月