

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～2014年3月までの間に、症例登録協力施設37施設から321件が登録された。患者生体試料は、35施設から合計272症例分481検体の試料の提供を受け、DNA試料332検体、培養細胞試料149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。その中で家族性水頭症5例、脳梁欠損症10例、家族性小頭症2家系、裂脳症、孔脳症、水無脳症、胎児期頭蓋内出血など10例、ダンディウォーカー症候群など後頭蓋窩エコーフリー病変を有する症例5例、二分頭蓋（脳瘤）3家系、大頭症8例について、標的遺伝子検索システム（target sequencing system）と次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析（whole exome sequencing；WES）を施行した。その結果、家族性水頭症1家系に*LI*遺伝子変異を、家族性脳梁欠損症1家系2症例に新規遺伝子変異、孔脳症および水無脳症のそれぞれ1家系に*COL4A1*遺伝子変異を、ダンディウォーカー症候群など後頭蓋窩エコーフリー病変を有する2症例に*FOXC1*および*PLG*遺伝子変異を、大頭症1例に*AKT3*遺伝子変異を2例に*PIK3CA*遺伝子変異を同定した。今回、⑤後頭蓋窩フリーエコー病変⑥大頭症群⑧胎内頭蓋内出血あるいは水無脳症・裂脳症・孔脳症群。⑨脳梁欠損群において、解析遺伝子のパネル化作成に大きな前進があった。

【2013年度研究発表業績】

A-0

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* 2013; 39(4) : 441-444 (2013年6月)

Ishihara M, Nonaka M, Oshida N, Hamada Y, Nakajima S, Ymasaki M: “No-no”type bobble-head doll syndrome in an infant with an arachnoidcyst of the posterior fossa: a case report. *Pediatr Neurol*; 2013; 49(6):474-476 (2013年12月)

A-2

山崎麻美: 先天性水頭症. 「小児脳神経外科 診療ガイドブック」 pp.68-81, メジカルビュー社, 2013年4月

A-3

松原尚子、山田成利、伊東裕子、伴建二、紺谷佳代、岡垣篤彦、山崎麻美、巽啓司: 当院における胎児期水頭症の診断と予後の検討. 「日本周産期・新生児医学会雑誌」49(3): 980-984, 日本周産期・新生児医学会, 2013年9月

A-4

山崎麻美: 胎児の人権 妊娠分娩と脳卒中. The 31st Meeting of The Mt. Fuji Workshop on CVD, 71-75, 株式会社ニューロン社, 2013年7月

A-5

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における解析遺伝子のパネル化の構築. 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」分担総合研究報告書, 2014年3月

山崎麻美: ダンディウォーカー症候群における遺伝子検索. 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25年度総括・分担研究報告書, 2014年3月

A-6

山崎麻美: 第41回日本小児神経外科学会—成人期二分脊椎症— *Brain and Spinal Cord* Vol.20 No.5, 日本二分脊椎・水頭症研究振興財団, 2014年2月

B-1

Yamasaki M: For the Establishing of Criteria in Prenatal Diagnosis of Intractable Fetal Brain Malformation. The 25th Annual Meeting of KSPN 2013 JSPN-KSPN Joint Meeting, Gyeongsang National University Hospital Jinju, Gyeongnam, Republic of Korea, 2013年5月

Yamasaki M, Shofuda T, Bamba Y, Kanemura Y: Research using NSCs and iPS cells derived from patients with intractable brain malformation. 2013 East Asia Symposium: Rare Diseases of Childhood Nervous System, Seoul, Korea, 2013 年 5 月

Yamasaki M, Yoshida M, Yamanaka T, Harada A, Nonaka M, Momose S: Pregnancy of patients with myelomeningocele. 41st Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, Mainz, Germany, 2013 年 9 月

Yamasaki M, Shofuda T, Harada A, Yamanaka T, Bamba Y, Nonaka M, Kanemura Y: Molecular Basis of CSF Space Anomaly. 15th World Congress of Neurosurgery, Seoul, Korea, 2013 年 9 月

Nonaka M, Yamasaki M: Medical Problems of Adult and Adolescent Myelomeningocele Patients. 15th World Congress of Neurosurgery, Seoul, Korea, 2013 年 9 月

Yamasaki M: Antenatal hydrocephalus (Joint Session of ISPN and ISHCSF). 41st Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, Mainz, Germany, 2013 年 10 月

Yamasaki M: On the project to improve working conditions of female doctors -to enable female doctors 's active and continual work. 台湾神経外科医学会 第 11 回第一次会員大会・学術検討会、台中市、台湾、2013 年 11~12 月

Yamasaki M, Shofuda T, Bamba Y, Harada A, Yamanaka T, Nonaka M, Kanemura Y: Molecular basis of CSF space anomaly. 台湾神経外科医学会 第 11 回第一次会員大会・学術検討会、台中市、台湾、2013 年 11~12 月

B-2

Harada A, Utsunomiya H, Yamanaka T, Kagawa N, Nonaka M, Nishiyama K, Shirane R, Yamasaki M: Imaging diagnosis and prognosis of communicating interhemispheric cysts. 41st Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, Mainz, Germany, 2013 年 9 月

Yamanaka T, Harada A, Utsunomiya H, Yamasaki M: Analysis of skull fracture in mild pediatric head trauma (Poster Sessions) . 41st Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, Mainz, Germany, 2013 年 9~10 月

Nonaka M, Nakajima S, Yamasaki M: Shunt weaning test: method to assess possibility of shunt

removal for shunt dependent hydrocephalus. 41st Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, Mainz, Germany, 2013 年 10 月

Nonaka M, Bamba Y, Nakajima S, Yamasaki M: Overcoming brain shift during neuronavigation-guided glioma surgery. 41st Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, Mainz, Germany, 2013 年 10 月

B-3

山崎麻美：児童虐待による頭部外傷の診断。一般社団法人日本脳神経外科学会、第 72 回学術総会、横浜、2013 年 10 月

B-4

芹川武大、遠山 潤、田澤立之、西山健一、後藤清恵、栗山洋子、生野寿史、金村米博、山崎麻美、中田 光、高桑好一、榎本隆之：X 連鎖性遺伝性水頭症の出生前診断。第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、神奈川、2013 年 6 月

服部文子、根岸 豊、戸川貴夫、宮 冬樹、安藤直樹、伊藤哲哉、角田達彦、金村米博、山崎麻美、小崎健次郎、齋藤伸治：AKT3 遺伝子変異による巨脳症の一例。第 55 回日本小児神経学会、大分、2013 年 6 月

山中巧、原田敦子、宇都宮英綱、山崎麻美：小児軽症頭部外傷における頭蓋骨骨折の検討。第 5 回 日本子ども虐待医学研究会学術集会、東京、2013 年 7 月

金村米博、市村幸一、正札智子、西川 亮、山崎麻美、新井 一、渋井壮一郎：小児頭蓋内悪性腫瘍の遺伝子診断体制の構築。I. 髄芽腫、上衣腫。第 31 回日本脳腫瘍学会学術集会、宮崎、2013 年 12 月

金村米博、隅田美穂、吉岡絵麻、山本篤世、兼松大介、高田 愛、埜中正博、中島 伸、神垣 隆、高原将司、才脇晶子、前川隆司、正札智子、森内秀祐、山崎麻美：再発悪性グリオーマ症例を対象としたエレクトロポレーション法を用いた自己腫瘍ライセート導入樹状細胞ワクチン療法の第 I/II 相臨床試験。第 11 回免疫治療学研究会学術集会、東京、2014 年 2 月

井阪俊彦、藤中俊之、梶川隆一郎、竹内拓、前野和重、山崎麻美、吉峰俊樹：頭蓋内頸動脈狭窄の血管形成術後に慢性頭痛が改善した 1 例。STROKE2014 脳卒中学新時代を切り開く 第 43 回日本脳卒中の外科学会学術集会、大阪、2014 年 3 月

B-5

山崎麻美：胎児期難治性脳形成障害症の診断・管理・長期予後について（教育講演）。
第8回 小児神経放射線研究会、京都、2013年10月

B-6

山中巧、原田敦子、埜中正博、宇都宮英綱、伊倉義弘、山崎麻美：診断に苦慮し急速に増大したテント上腫瘍性病変の1例。第8回 小児神経放射線研究会、京都、2013年10月

原田敦子、山中巧、加藤光広、宇都宮英綱、山崎麻美：突然死を来した巨脳症の一例。
第8回 小児神経放射線研究会、京都、2013年10月

山中巧、原田敦子、埜中正博、宇都宮英綱、伊倉義弘、岩井泰博、山崎麻美：診断に苦慮し急速に増大したテント上腫瘍性病変の1例。第31回日本こども病院神経外科医会、栃木、2013年11月

原田敦子、山中巧、埜中正博、山崎麻美：治療に難渋した Dandy-Walker malformation の1例。第31回日本こども病院神経外科医会、栃木、2013年11月

寺元千佳、原田敦子、山中巧、山崎麻美：脊髄髄膜瘤を合併した18トリソミーの症例を経験して。第31回日本こども病院神経外科医会、栃木、2013年11月

上村義季、山中巧、原田敦子、山崎麻美、橋村裕也、起塚庸、林振作、南宏尚：髄膜炎後の中脳水道狭窄症により著名な水頭症を来した3例。第55回日本小児神経学会近畿地方会、大阪、2014年3月

原田敦子、山中巧、加藤光広、宇都宮英綱、山崎麻美：突然死を来した巨脳症の一例。
第55回日本小児神経学会近畿地方会、大阪、2014年3月

B-8

山崎麻美：小児虐待における頭部外傷について。第2回ポンポンフォーラム 三島小児救急医療勉強会、大阪、2013年5月

山崎麻美：児童虐待による小児頭部外傷について。第5回府立急性期・総合医療センター勉強会、大阪、2013年6月

山崎麻美：子どもの頭のけがについて ～急変の兆候とその対処法～。平成25年度 子

どもの健康講座、大阪、2013年11月

山崎麻美：命の尊さについて 2013年新仁会グループ看護研修会「今、あらためて看護の本質を問う」 ～質・経営・人材育成・時代を読む～、福岡、2013年11月

山崎麻美：がんばる女性医師を応援します。平成25年度第2（三島）ブロック大阪府医師会 女性医師支援シンポジウム、大阪、2014年1月

山崎麻美：「SBS（乳幼児揺さぶられ症候群）－症例の診断と児童虐待予防について－」京都府児童虐待防止医療ネットワークモデル事業研修会、京都、2014年2月

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実施状況報告書（研究実施状況報告書）（平成25年度）

1. 機関番号 | 8 | 4 | 4 | 1 | 4 2. 研究機関名 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
 (臨床研究センター)

3. 研究種目名 基盤研究(C) 4. 補助事業期間 平成24年度～平成26年度

5. 課題番号 2 | 4 | 5 | 9 | 2 | 1 | 8 | 2

6. 研究課題名 小児虐待による頭部外傷の事故によるものとの鑑別方法に関する研究

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
1 0 3 5 9 3 0 9	ヤマサキ マミ 山崎 麻美	その他部局等	研究員

8. 研究分担者

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

小児虐待による頭部外傷 (abusive head trauma : AHT) は重症で予後が悪く、医学的治療に成功しても、社会的対応を誤ると子供を死亡させてしまう。児童相談所に通報すべきかを迷うことも多い。臓器移植法改訂に伴い、臓器提供のドナーが虐待の被害者でないかどうか鑑別することも必要である。児童相談所や警察あるいは検察からも、医学的見解を求められることがある。医学的見解は、それらの決定に与える影響が大きく、児、親、家族の将来に大きく関与する。臨床像について画像所見を中心に6型に分類し、臨床所見、虐待対応との関係を検討し画像所見で事故と虐待をどこまで鑑別できるかを検討した。

2000年以降現在までに、経験したAHTおよびそれが疑われる89例を対象とした。89例の内訳は男児59例、女児30例、受傷時年齢1ヵ月から5歳8ヶ月で、74例(83%)は1歳以下であった。頭蓋内損傷を6型に分類した。I型：脳挫傷を伴う広範囲の損傷、II型は急性硬膜下血腫と脳ヘルニアを主体とするもの。III型：薄い硬膜下血腫に脳浮腫を主体とするもの、いわゆる乳幼児揺さぶられ症候群 (Shaken Baby Syndrome ; SBS) にあたる。IV型は慢性硬膜下血腫に急性出血を合併するもの。V型は小さな硬膜下血腫。VI型はその他で多発性骨折、くも膜下出血を呈するものである。それぞれの例数と平均月齢はI型：7例、II型は9例、III型30例、IV型は8例、V型：23例、VI型は12例であった。予後に関しては、不明5例を除いて、全体で死亡例が15例、不良例が21例、良好48例であった。死亡例および不良例がそれぞれI型：85%、II型は56%、III型60%、IV型は50%、V型0%、VI型は25%であった。

10. キーワード

(1) 虐待	(2) 頭部外傷	(3) 画像診断	(4)
(5)	(6)	(7)	(8)

11. 現在までの達成度

<p>(区分) (2) おおむね順調に進展している。</p> <p>(理由)</p> <p>症例は100例を超えている。それら頭蓋内損傷を6型に分類した。Ⅰ型：脳挫傷を伴う広範囲の損傷、Ⅱ型は急性硬膜下血腫と脳ヘルニアを主体とするもの。Ⅲ型：薄い硬膜下血腫に脳浮腫を主体とするもの、いわゆる乳幼児揺さぶられ症候群（Shaken Baby Syndrome；SBS）にあたる。Ⅳ型は慢性硬膜下血腫に急性出血を合併するもの。Ⅴ型は小さな硬膜下血腫。Ⅵ型はその他で多発性骨折、くも膜下出血を呈するものである。それぞれの例数と平均月齢はⅠ型；5例、21.2ヵ月、Ⅱ型は4例、46.25ヶ月、Ⅲ型20例、9.6ヵ月、Ⅳ型は7例、4.5ヵ月、Ⅴ型；20例、8.5ヵ月、Ⅵ型は7例、4.2ヵ月であった。予後に関しては、死亡例および不良例がそれぞれⅠ型；80%、Ⅱ型は75%、Ⅲ型65%、Ⅳ型は29%、Ⅴ型0%、Ⅵ型は29%であった。特にⅢ型、Ⅳ型、Ⅴ型で虐待と事故の鑑別が難しい。</p>

12. 今後の研究の推進方策 等

<p>(今後の推進方策)</p> <p>上記の100例をa；事故と認定されたもの、b；虐待と認定されたもの、c；その他に分類すると、それぞれa；35例、b；33例、c；32例であった。それらを各群で比較し、事故と虐待を判別する要因分析を行う。今後は、これらの事例が、捜査段階あるいは裁判の経過、あるいは児童相談所のプロフェッショナルの職員が調査を行った経過で、明らかになったと判断できる頭部外傷の受傷機転について、画像診断と照らし合わせ、検討する作業が必要になる。特にⅢ型、Ⅳ型、Ⅴ型で虐待と事故の鑑別が難しい。放射線科医や小児科医あるいは頭部外傷の専門家である小児脳神経外科医とそれらを中心に症例の検討を行い、鑑別点の抽出などの作業を行っていく。</p>
<p>(次年度使用額が生じた理由と使用計画)</p> <p>(理由)</p> <p>本年度までのところで目標の100例が集積しえた。そのなかで、a；事故と認定されたもの、b；虐待と認定されたもの、c；その他に分類して、その要因を検討する。検討会議には、医学（脳神経外科、放射線科）工学系、法曹界の専門家が必要である。しかしながら、資料が裁判資料などであるため、法的な枠組みを整える必要がある。そのために複数回の会議を持つ必要が在り、そのための費用である。</p> <p>(使用計画)</p> <p>人件費800,000万円 検討会を持つための経費；1回100,000円×3回</p>

13.研究発表(平成25年度の研究成果)

〔雑誌論文〕 計(1)件 うち査読付論文 計(0)件

著者名		論文標 題 【掲載確定】			
山崎麻美		胎児の人権			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
妊娠分娩と脳卒中 The 31st Meeting of The Mt. Fuji Workshop on CVD	無	1	2 0 1 3	71-75	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
なし					

〔学会発表〕 計(10)件 うち招待講演 計(7)件

発表者名		発表標 題 【発表確定】	
Yamasaki M		On the project to improve working conditions of female doctors—to enable female doctors 's active and continual work	
学会等名	発表年月日	発表場所	
台湾神経外科医学会 第11回第一次会員大会・学術検討会(招待講演)	2013年11月29日～2013年12月01日	台湾 台中市 台中金典酒店	

発表者名		発表標 題 【発表確定】	
Yamanaka T, Harada A, Utsunomiya H, Yamasaki M		Analysis of skull fracture in mild pediatric head trauma (Poster Sessions)	
学会等名	発表年月日	発表場所	
41st Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, Mainz, Germany	2013年09月29日～2013年10月03日	Kurfuerstliches Schloss Electoral Palace Mainz Germany	

発表者名		発表標 題 【発表確定】	
山崎麻美		SBS(乳幼児揺さぶられ症候群)一症例の診断と児童虐待予防について	
学会等名	発表年月日	発表場所	
京都府児童虐待防止医療ネットワークモデル事業研修会(招待講演)	2014年02月19日～2014年02月19日	京都 ホテルロイヤルヒル福知山&SPA	

発表者名	発表標題【発表確定】	
山崎麻美	がんばる女性医師を応援します	
学会等名	発表年月日	発表場所
平成25年度第2(三島)ブロック大阪府医師会 女性医師支援シンポジウム(招待講演)	2014年01月25日～2014年01月25日	大阪 大阪医科大学

発表者名	発表標題	
山崎麻美	子どもの頭のけがについて ～急変の兆候とその対処法～	
学会等名	発表年月日	発表場所
平成25年度 子どもの健康講座(招待講演)	2013年11月11日～2013年11月11日	大阪 高槻市立子育て総合支援センター

発表者名	発表標題【発表確定】	
山崎麻美	命の尊さについて	
学会等名	発表年月日	発表場所
2013年新仁会グループ看護研修会「今、あらためて看護の本質を問う」～質・経営・人材育成・時代を読む～(招待講演)	2013年11月08日～2013年11月09日	福岡 博多エクセルホテル東急

発表者名	発表標題【発表確定】	
山崎麻美	児童虐待による頭部外傷の診断	
学会等名	発表年月日	発表場所
一般社団法人日本脳神経外科学会 第72回学術総会	2013年10月16日～2013年10月16日	神奈川 パシフィコ横浜

発表者名	発表標 題 【発表確定】	
山中巧、原田敦子、宇都宮英綱、山崎麻美	小児軽症頭部外傷における頭蓋骨骨折の検討	
学会等名	発表年月日	発表場 所
第5回 日本子ども虐待医学研究会学術集会	2013年07月20日～2013年07月21日	東京 東京慈恵会医科大学

発表者名	発表標 題 【発表確定】	
山崎麻美	児童虐待による小児頭部外傷について	
学会等名	発表年月日	発表場 所
第5回府立急性期・総合医療センター勉強会(招待講演)	2013年06月20日～2013年06月20日	大阪 大阪府立急性期・総合医療センター

発表者名	発表標 題 【発表確定】	
山崎麻美	小児虐待における頭部外傷について	
学会等名	発表年月日	発表場 所
第2回ボンボンフォーラム 三島小児救急医療勉強会(招待講演)	2013年05月16日～2013年05月16日	大阪 たかつき京都ホテル

〔図書〕 計(0)件

著者名	出版社		
書名	発行年	総ページ数	

14.研究成果による産業財産権の出願・取得状況

[出願] 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

[取得] 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

15.備考