

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～2015年3月までの間に、症例登録協力施設41施設から356件が登録された。患者生体試料は、40施設から、DNA試料401検体、培養細胞試料169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た。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5家系に*LI* 遺伝子変異などを、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⑦胎内頭蓋内出血あるいは水無脳症・裂脳症・孔脳症群。⑧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。

【2014年度研究発表業績】

A-0

Bamba Y, Shofuda T, Kanematsu D, Nonaka M, Yamasaki M, Okano H, Kanemura Y. Differentiation, polarization, and migration of human induced pluripotent stem cell-derived neural progenitor cells co-cultured with a human glial cell line with radial glial-like characteristics. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 447(4):683-688 (2014年5月)

Serikawa T, Nishiyama K, Tohyama J, Tazawa R, Goto K, Kuriyama Y, Haino K, Kanemura Y, Yamasaki M, Nakata K, Takakuwa K, Enomoto T. Prenatal molecular diagnosis of X-linked hydrocephalus via a silent C924T mutation in the *LICAM* gene. *Congenital Anomalies* 2014; 54(4):243-245 (2014年11月)

Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Yanagihara K, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. KIF1A mutation in a patient with progressive neurodegeneration. *J Hum Genet* 2014; 59(11):639-641 (2014年11月)

Negishi Y, Miya F, Hattori A, Mizuno K, Hori I, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Truncating mutation in NFIA causes brain malformation and urinary tract defects. *Human Genome Variation* 2015; 2:15007 (2015年2月)

Harada A, Miya F, Utsunomiya H, Kato M, Yamanaka T, Tsunoda T, Kosaki K, Kanemura Y, Yamasaki M. Sudden death in a case of megalencephaly capillary malformation associated with a de novo mutation in *AKT3*. *Childs Nerv Syst* 2015; 31(3):465-471 (2015年3月)

Miya F, Kato M, Shiohama T, Okamoto N, Saitoh S, Yamasaki M, Shigemizu D, Abe T, Morizono T, Boroevich KA, Kosaki K, Kanemura Y, Tsunoda T. A combination of targeted enrichment methodologies for whole-exome sequencing reveals novel pathogenic mutations. *Sci Rep* 2015; 5:9331 (2015年3月)

A-2

山崎麻美、金村米博：X連鎖性遺伝性水頭症「日本臨牀 別冊 神経症候群（第2版）IV—その他の神経疾患を含めて—」466-499、日本臨牀社、大阪、2014年9月

A-3

山中 巧、原田敦子、橋倉尚美、山崎麻美：児童虐待における社会的問題「小児の脳神経」、39(2):186-190、日本小児神経外科学会、2014年11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例と頭蓋内出血例の検討—頭部CTの適応に関する考察—「小児の脳神経」39(3):262-268、日本小児神経外科学会、2014年12月

A-4

山崎麻美：先天性奇形の遺伝子検索の意義「脳神経外科—周術期管理のすべて—」、松

谷雅生、田村 晃、藤巻高光、森田明夫 編集、484-493、メジカルビュー社、2014 年 4 月

山崎麻美：先天性水頭症の遺伝子診断「医学のあゆみ」249（2）:178-179、医歯薬出版株式会社、2014 年 4 月

金村米博、正札智子、市村幸一、西川 亮、山崎麻美、渋井壮一郎、新井 一：小児頭蓋内悪性腫瘍の遺伝子診断体制の構築：髄芽腫，上衣腫「小児の脳神経」38（4）:333-339、日本小児神経外科学会、2014 年 6 月

山中 巧、原田敦子、山崎麻美：頭部単純 X 線「こどもケア」6-9、日総研出版、2014 年 12 月

山崎麻美：小児脳神経外科領域における遺伝子診断：Update 「NEUROLOGICAL SURGERY 脳神経外科」43（1）:5-16、医学書院、2015 年 1 月

B-1

Yamasaki M: Clinical evaluation of abusive head trauma. AASPN 1st Congress of Asian-Australasian Society for Pediatric Neurosurgery and Inaugural Meeting, Taipei, Taiwan , 2015 年 3 月

B-2

Yamasaki M, Yoshida M, Yamanaka T, Harada A, Nonaka M, Momose S: Pregnancy of patients with myelomeningocele. The 58th Annual Meeting of the society for Research into Hydrocephalus and Spina Bifida, Uppsala, Sweden , 2014 年 6 月

Kanemura Y, Ichimura K, Shofuda T, Nishikawa R, Yamasaki M, Shibui S, Arai H: Establishment of a nationwide molecular diagnostic network for pediatric malignant brain tumors in Japan. 16th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Singapore, 2014 年 6 月

Negishi Y, Hattori A, Hori I, Ando N, Miya F, Tsunoda T, Okamoto N, Kato M, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S: Truncating mutation of NFIA causes a brain malformation and urinary tract defect. ASHG 2014 Annual Meeting, San Diego, CA, USA, 2014 年 10 月

Kanemura Y, Ichimura K, Shofuda T, Nishikawa R, Yamasaki M, Taylor MD, Arai H, Shibui S: Japanese Pediatric Molecular Neuro-oncology Group (JPMNG): establishment of a nationwide

molecular diagnostic network for pediatric malignant brain tumors in Japan. 19th Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology, Miami, FL, USA, 2014年11月

Yamasaki M, Yamanaka T, Harada A, Nonaka M: Radiological classification of abusive head trauma in infants and young children. ISPN2014 42nd Annual Meeting, Rio de Janeiro, Brazil, 2014年11月

Yamanaka T, Harada A, Nonaka M, Yamasaki M: Simultaneous operations for myelomeningocele repair and ventriculoperitoneal shunting. ISPN2014 42nd Annual Meeting, Rio de Janeiro, Brazil, 2014年11月

Harada A, Yamanaka T, Yamasaki M: Evaluation of tethered cord using spinal ultrasonography in spina bifida occulta: Motion analysis of the terminal filum with M mode. AASPN 1st Congress of Asian-Australasian Society for Pediatric Neurosurgery and Inaugural Meeting, Taipei, Taiwan, 2015年3月

B-3

宮崎祐介、山崎麻美、埜中正博：頭蓋内脳挙動の可視化に基づく乳幼児揺さぶられ症候群のメカニズム。第34回日本脳神経外科コンgres総会、大阪、2014年5月

B-4

原田敦子、山中 巧、山崎麻美：潜在性二分脊椎症における脊髄超音波検査を用いた新たな脊髄係留評価法—Mモードによる終糸の動態評価—。第42回日本小児神経外科学会、宮城、2014年5月

山中 巧、原田敦子、山崎麻美：当院における新生児期および乳児期水頭症の現況および治療成績。第42回日本小児神経外科学会、宮城、2014年5月

原田敦子、山中 巧、埜中正博、吉川大和、佐藤志以樹、山崎麻美：プラスミノゲン欠損症を合併した Dandy-Walker Malformation の一例。第42回日本小児神経外科学会、宮城、2014年5月

山崎麻美、吉田雅代、山中 巧、原田敦子、埜中正博、百瀬 均：脊髄髄膜瘤患者の妊娠における脳神経外科的管理。第42回日本小児神経外科学会、宮城、2014年5月

埜中正博、山崎麻美：脳血行再建術後も虚血症状が残存するもやもや病に対する治療。

第 42 回日本小児神経外科学会、宮城、2014 年 5 月

山中 巧、原田敦子、埜中正博、寺元千佳、山崎麻美：胎児期頭蓋内出血 9 例の検討。
第 42 回日本小児神経外科学会、宮城、2014 年 5 月

大岩知恵子、森まり子、川村美由起、今井健悟、村岡由紀江、白鳥智子、岩永直美、原
田敦子、山崎麻美：当院における脊髄手術の腹臥位体幹抑制による術後管理。第 42 回
日本小児神経外科学会、宮城、2014 年 5 月

寺元千佳、原田敦子、山中 巧、山崎麻美、中後 聡、武井安津子、池上 等：看取りを
決断した染色体異常の児の両親に寄り添って。第 42 回日本小児神経外科学会、宮城、
2014 年 5 月

山中 巧、原田敦子、埜中正博、寺元千佳、山崎麻美：脊髄髄膜瘤と水頭症に対する出
生日同時手術の治療成績。第 31 回日本二分脊椎研究会、東京、2014 年 7 月

原田敦子、山中 巧、加藤光広、宇都宮英綱、金村米博、山崎麻美：突然死を来した巨
脳症の一例。第 32 回日本こども病院神経外科医会、静岡、2014 年 11 月

野村瑠花、原田敦子、山中 巧、起塚 庸、林 振作、南 宏尚、山崎麻美：明らかな虐待
が否定された急性硬膜下血腫の検討。第 32 回日本こども病院神経外科医会、静岡、2014
年 11 月

大隈敬太、山中 巧、原田敦子、郷間 環、起塚 庸、林 振作、南 宏尚、山崎麻美：診
断・治療に苦慮した頭部皮下腫瘤の一例。第 32 回日本こども病院神経外科医会、静岡、
2014 年 11 月

岡本伸彦、宮 冬樹、角田達彦、加藤光広、齊藤伸治、山崎麻美、金村米博、小崎健次
郎：進行性小脳萎縮を伴う新規神経変性症における KIF1A 変異。日本人類遺伝学会第
59 回大会、東京、2014 年 11 月

根岸 豊、服部文子、堀いくみ、安藤直樹、水野健太郎、宮 冬樹、角田達彦、岡本伸彦、
加藤光広、山崎麻美、金村米博、小崎健次郎：NFIA 遺伝子変異は 1p32-p31 欠失症候群
の中核症状を規定する。日本人類遺伝学会第 59 回大会、東京、2014 年 11 月

宮 冬樹、加藤光広、塩浜 直、岡本伸彦、齊藤伸治、山崎麻美、阿部哲雄、森園 隆、
Boroevich KA、秋山真太郎、久保充明、小崎健次郎、金村米博、角田達彦：複合ターゲ

ットエンリッチメント法による exome 解析と疾患原因変異の同定。日本人類遺伝学会
第 59 回大会、東京、2014 年 11 月

金村米博、市村幸一、正札智子、西川 亮、山崎麻美、新井 一、渋谷壮一郎：日本小児
分子脳腫瘍グループ：全国レベルでの小児頭蓋内悪性腫瘍の分子診断体制の構築。第
32 回日本脳腫瘍学会学術集会－見えてきた脳腫瘍、見えてくる脳腫瘍－、千葉、2014
年 12 月

福岡講平、福島慎太郎、山下 聡、正札智子、中村大志、山崎夏維、高見浩数、松下裕
子、牛島俊和、成田善孝、金村米博、山崎麻美、渋谷壮一郎、新井 一、西川 亮、市村
幸一：上衣腫のメチル化解析による分子遺伝学的分類。第 32 回日本脳腫瘍学会学術集
会－見えてきた脳腫瘍、見えてくる脳腫瘍－、千葉、2014 年 12 月

福角勇人、正札智子、兼松大介、山本篤世、山崎麻美、金村米博：神経分化指向性の劣
るヒト iPS 細胞を用いた神経前駆細胞誘導法の検討。第 14 回日本再生医療学会総会、
横浜、2015 年 3 月

B-6

山中 巧、原田敦子、埜中正博、山崎麻美：Strip suturectomy 術後にヘルメット矯正を併
用した矢状縫合早期癒合症の 1 例。Neurosurgery Kinki 2014 Spring Meeting 第 67 回日
本脳神経外科学会近畿支部学術集会、第 69 回近畿脊髄外科研究会合同開催、大阪、2014
年 4 月

B-8

山崎麻美：プレネイタルサポートのすすめ。第 1 回高槻病院総合周産期センター公開セ
ミナー、大阪、2014 年 11 月

山崎麻美：児童虐待による乳幼児頭部外傷の診断と対応。第 20 回「子ども虐待医療支
援検討会」、大阪、2015 年 1 月