

## 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 以下 FBM）（<http://fms.fetal-brain-malformation.jp>）を立ち上げた。2009年12月～2017年3月までの間に、症例登録協力施設46施設から436件が登録された。45施設から提供されたDNA試料544検体、培養細胞試料215検体を分離・樹立し保管した。エキスパートによる画像診断、病理診断、そして標的遺伝子のみならず次世代シーケンサーを駆使した遺伝子解析を施行した。その結果、約250例で確定診断が得られた。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する。

遺伝子解析は既知の遺伝子変異が疑われる症例について疾患遺伝子解析を行い、原因遺伝子が未知の疾患に関しては次世代シーケンサーを駆使した全エクソーム解析を施行した。これらは2歳・4歳時の予後調査を行い診断基準の作成へとつながり、FBMの出生前カウンセリングのみならずFBMの病態解析、予防法の確立、新規治療法開発の研究に大きく貢献するものである。

### 【2016年度 研究発表業績】

A-0

Miyake T, Kojima S, Sugiyama T, Ueki M, Sugasawa J, Oku H, Tajiri K, Shigemura Y, Ueda K, Harada A, Yamasaki M, Yamanaka T, Utsunomiya H, Ikeda T: A case of optic-nerve hypoplasia and anterior segment abnormality associated with facial cleft. 「Int Med Case Rep J」 9: 207-212、2016年7月

Bamba Y, Shofuda T, Kato M, Pooh RK, Tateishi Y, Takanashi J Utsunomiya H, Sumida M, Kanematsu D, Suemizu H, Higuchi Y, Akamatsu W, Gallagher D, Miller FD, Yamasaki M, Kanemura Y, Okano H: In vitro characterization of neurite extension using induced pluripotent stem cells derived from lissencephaly patients with TUBA1A missense mutations. 「Molecular Brain」 9(1): 70, 14pages、2016年7月

Hori I, Miya F, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S: Novel Splicing Mutation in the ASXL3 Gene Causing Bainbridge-Ropers Syndrome. 「Am J Med Genet A」 170(7): 1863-1867、2016年7月

Fujimaki T, Shibui S, Kato Y, Matsumura A, Yamasaki M, Date I, Hongo K, Kuroda S, Matsumae M, Nakao N, Sakurada K, Shimokawa S, Kayama T; Gender Equality Committee of the Japan Neurosurgical Society.: Working Conditions and Lifestyle of Female Surgeons Affiliated to the Japan Neurosurgical Society: Findings of Individual and Institutional Surveys. 「Neurol Med Chir (Tokyo)」 56(11): 704-708、

2016年11月

Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H: Novel compound heterozygous variants in PLK4 identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy. 「Eur J Hum Genet」 24(12): 1702-1706、2016年12月

Hamada N, Negishi Y, Mizuno M, Miya F, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Tabata H, Saitoh S, Nagata KI: Role of a heterotrimeric G-protein, Gi2, in the corticogenesis: Possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability. 「J Neurochem」 140(1): 82-95、2017年1月

A-2

山崎麻美：遺伝について「水頭症・二分脊椎必携」P.205-208、公益社団法人日本二分脊椎・水頭症研究振興財団、神戸、2016年5月31日

A-3

原田敦子、西山健一、吉村淳一、金村米博、岡本伸彦、宇都宮英綱、山崎麻美、藤井幸彦：頭蓋骨膜洞を合併した Saethre-Chotzen syndrome の1例「小児の脳神経」40(6): P.460-464、2016年7月31日

A-4

山崎麻美、金村米博：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「京都府立医科大学雑誌」125(4): P.223-232、2016年4月25日

B-2

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. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, 2016年4月4日

Kanemura Y, Miya F, Shofuda T, Yoshioka E, Kanematsu D, Itoh K, Fushiki S, Okinaga T, Sago H, Kosaki R, Minagawa K, Okamoto N, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Kosaki K, Yamasaki M: Novel compound heterozygous mutations in ISPD gene from two cases of Japanese Walker-Warburg syndrome identified by whole-exome sequencing. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, 2016年4月5日

Hori I, Miya F, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S: Novel Splicing Mutation in the ASXL3 gene causing Bainbridge-Ropers Syndrome. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, 2016年4月5日

Okamoto N, Miya F, Nishioka K, Soejima H, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y,

Kosaki K: Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, 2016年4月5日

Negishi Y, Miya F, Hattori A, Ando N, Hori I, Togawa T, Aoyama K, Ohashi K, Fukumura S, Mizuno S, Umemura A, Kishimoto Y, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S: Combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway associated megalencephaly syndromes. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, 2016年4月6日

Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K: Homozygous ADCY5 mutation causes movement disorder with severe intellectual disability. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, 2016年4月6日

Kanemura Y, Ichimura K, Shofuda T, Yamasaki M, Shibui S, Sakamoto H, Arai H, Nishikawa R: Establishment of a nationwide molecular diagnostic network for pediatric malignant brain tumors in Japan. 21st International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, Okinawa, Japan, 2016年4月12日

Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H: Missense mutations in the PLK4 gene identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy. The 66th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Vancouver, Canada, 2016年10月19日

Hori I, Miya F, Negishi Y, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S: Novel homozygous missense mutation in a SH3 binding motif of the STAMBP gene causing microcephaly-capillary malformation syndrome. The 66th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Vancouver, Canada, 2016年10月21日

Iitsuka T, Yamashita M, Keyaki A, Sakamoto D, Harada A, Yamasaki M: Physical Therapy for Neonates with Myelomeningocele. ISPN 2016 44<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery, Kobe, Japan, 2016年10月24日

Teramoto C, Sakamoto D, Harada A, Tsugawa J, Takei A, Ikegami H, Nakago S, Yamasaki M: A Multi-Discipline Prenatal Support Team. ISPN 2016 44<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery, Kobe, Japan, 2016年10月24日

Yamashita M, Iitsuka T, Sakamoto D, Harada A, Yamasaki M, Keyaki A: A Case of Successful Functional Posterior Rhizotomy with Multidisciplinary Collaboration. ISPN 2016 44<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery, Kobe, Japan, 2016年10月24日

Yamanaka T, Harada A, Utsunomiya H, Sakamoto D, Yamasaki M: Frequency and age distribution of accessory cranial sutures in the parietal and occipital bones. ISPN 2016 44<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery, Kobe, Japan, 2016年10月24日

Sakamoto D, Harada A, Yamanaka T, Kitano M, Utsunomiya H, Yamasaki M: A NEW METHOD FOR EVALUATING MYELOMENINGOCELE LESION LEVEL IN FETUSES. ISPN 2016 44<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery, Kobe, Japan, 2016年10月24日

Nakata A, Sakamoto D, Yamanaka T, Harada A, Utsunomiya H, Yamasaki M : Intracranial Hemorrhage in Newborns (Excluding Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants). ISPN 2016 44<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery, Kobe, Japan, 2016年10月25日

Ishiko S, Yamanaka T, Sakamoto D, Harada A, Nonaka M, Yamasaki M: Effective Timing for Myelomeningocele Repair and Simultaneous Ventriculo-Peritoneal Shunting. ISPN 2016 44<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery, Kobe, Japan, 2016年10月27日

Kagawa N, Chiba Y, Hirayama R, Yokota C, Maruo T, Fujimoto Y, Nonaka M, Yamasaki M, Yoshimine T: Standardized protocol for perioperative managements of CSF shunting in hydrocephalic infants decreases infectious complications: single-center study. ISPN 2016 44<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery, Kobe, Japan, 2016年10月27日

Kanemura Y, Shofuda T, Ichimura K, Yoshioka E, Kanematsu D, Yamasaki M, Shibui S, Arai H, Taylor MD, Sakamoto H, Nishikawa R: MOLECULAR CLASSIFICATION AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF MEDULLOBLASTOMAS IN JAPAN. 21st Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology, Scottsdale, Arizona, USA, 2016年11月18日

#### B-3

山崎麻美 : 小児水頭症治療の未来。日本脳神経外科学会第75回学術総会、福岡、2016年9月29日

阪本大輔、山中 巧、原田敦子、宇都宮英綱、百瀬 均、山崎麻美 : 移行期以降の脊髄髄膜瘤・脊髄脂肪腫患者の再係留解除術の効果。第44回日本小児神経外科学会、つくば、2016年6月23日

山崎麻美 : 小児脳神経外科における他科とのコラボレーション手術。第41回日本外科系連合学会学術集会－他科から学ぶところと技術－、大阪、2016年6月17日

埜中正博、山崎麻美、寺元千佳、浅井昭雄 : 出生前診断された中枢神経系異常例の現状と長期予後。第36回日本脳神経外科コンgres総会、大阪、2016年5月22日

金村米博、正札智子、市村幸一、吉岡絵麻、兼松大介、山崎麻美、渋井壮一郎、新井 一、Michael D Taylor、坂本博昭、西川 亮、日本小児分子脳腫瘍グループ : 国内髄芽腫症例の分子遺伝学的特徴の解析。一般社団法人日本脳神経外科学会 第75回学術総会、福岡、2016年10月1日

#### B-4

下村英毅、覚道真理子、佐藤智佳、三村博子、金村米博、正札智子、山崎麻美、岡本伸彦、

山本悠斗、谷澤隆邦、山西清文、竹島泰弘、玉置（橋本）知子：MECP2 重複症候群の 2 例。第 40 回日本遺伝カウンセリング学会、京都、2016 年 4 月 5 日

大西 聡、起塚 庸、土居ゆみ、郷間 環、阪本大輔、山中 巧、原田敦子、山崎麻美：脳保護療法を施行した重症頭部外傷の 8 歳女児例。第 44 回日本小児神経外科学会、つくば、2016 年 6 月 23 日

小山智史、阪本大輔、山中 巧、原田敦子、山崎麻美、宇都宮英綱：外傷後、緊張性硬膜下水腫になったくも膜嚢胞の一例。第 44 回日本小児神経外科学会、つくば、2016 年 6 月 23 日

原田敦子、阪本大輔、山中 巧、宇都宮英綱、山崎麻美：乳幼児脊髄病変に対する超音波検査の有用性。第 44 回日本小児神経外科学会、つくば、2016 年 6 月 23 日

村岡由紀江、橋倉尚美、田窪絹江、岩永直美、阪本大輔、原田敦子、山崎麻美：髄膜炎発症から先天性皮膚洞の手術となった事例～子どものケアを通じた母への関わり～。第 44 回日本小児神経外科学会、つくば、2016 年 6 月 23 日

綱谷 愛、芦谷奈津美、重政里佳、阪本大輔、原田敦子、山崎麻美：小児集中治療の場における「親役割」が果たせる支援の検討。第 44 回日本小児神経外科学会、つくば、2016 年 6 月 23 日

廣瀬 綾、高橋宏二郎、飯塚崇仁、山下真人、山中 巧、山崎麻美、櫻 篤：早期理学療法介入が歩行獲得に寄与した 2 歳女児脳梗塞の一例。第 44 回日本小児神経外科学会、つくば、2016 年 6 月 23 日

松下浩尚、森 麻未、佐々木千晶、山中 巧、山崎麻美、櫻 篤：広汎性発達障害に髄芽腫を併発した児と家族が笑顔で過ごせる時間の獲得に向けた作業療法の取り組み。第 44 回日本小児神経外科学会、つくば、2016 年 6 月 23 日

橋倉尚美、村田佐登美、山崎麻美：助産師・看護師による乳幼児揺さぶられ症候群への予防教育に関する取り組み。第 44 回日本小児神経外科学会、つくば、2016 年 6 月 23 日

田口眞規子、橋倉尚美、起塚 庸、山崎麻美：受傷機転不明の外傷についての児童虐待対応を考える～親が虐待を認めた症例を振り返って～。第 44 回日本小児神経外科学会、つくば、2016 年 6 月 23 日

山中 巧、山崎麻美：小児虐待例と非虐待例における急性硬膜下血腫の画像所見の特徴。日本脳神経外科学会第 75 回学術総会、福岡、2016 年 9 月 30 日

阪本大輔、山崎麻美：胎児 MRI における脊髄髄膜瘤の高位診断についての検討。日本脳神経外科学会第 75 回学術総会、福岡、2016 年 10 月 1 日

阪本大輔、原田敦子、豊福真未、山本和宏、福嶋志穂、大西 聡、起塚 庸、宇都宮英綱、

山崎麻美：Sigmoid sinus groove に伸展する小児後頭蓋窩硬膜外血腫の2例。第11回小児神経放射線研究会、高槻、2016年10月29日

上村義季、宇都宮英綱、阪本大輔、原田敦子、起塚 庸、南 宏尚、山崎麻美：新生児・乳児期頭蓋内出血における脳梁の一過性拡散低下に関する検討。第11回小児神経放射線研究会、高槻、2016年10月29日

金村米博、隅田美穂、吉岡絵麻、山本篤世、兼松大介、半田有佳子、福角勇人、稲澤佑衣、高田 愛、埜中正博、沖田典子、中島 伸、森 鑑二、後藤重則、神垣 隆、正札智子、森内秀祐、山崎麻美：悪性脳腫瘍に対する自家 $\alpha\beta$ T細胞療法の有用性の検討。第20回バイオ治療研究会学術集会、福岡、2016年12月10日

#### B-6

宇津木玲奈、阪本大輔、原田敦子、山崎麻美、前野和重、宇都宮英綱：血行再建術前後の病態評価に ivy sign と ASL 灌流画像が有用であった小児もやもや病の1例。第60回日本小児神経学会近畿地方会、大阪、2016年10月22日

#### B-8

山崎麻美：模擬事例1。第8回日本子ども虐待医学会学術集会、福岡、2016年7月24日

山崎麻美：模擬事例2。第8回日本子ども虐待医学会学術集会、福岡、2016年7月24日