

<特集「胎児脳形成障害の診断における最新の知見」>

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

山崎 麻美^{*1}, 金村 米博²

¹社会医療法人愛仁会高槻病院小児脳神経外科

²国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター脳神経外科

Criteria in Prenatal Diagnosis of Intractable Fetal Brain Malformation

Mami Yamasaki¹ and Yonehiro Kanemura²

¹*Department of Pediatric Neurosurgery Takatsuki General Hospital*

²*Division of Regenerative Medicine, Institute for Clinical Research & Department of Neurosurgery,
Osaka National Hospital, National Hospital Organization*

抄 録

本研究の目的は、①胎児診断における難治性脳形成障害症 (Fetal brain malformation; FBM) 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である。

超音波診断の進歩により先天性水頭症は胎生期に診断され、2005年には『胎児期水頭症診断と治療ガイドライン』にまとめた。しかし胎児期脳室拡大の中には、多くのFBMが含まれており、その診断基準が必要であることが明らかになった。症例登録制とし症例登録と閲覧検討ができる班会議独自のFBMサーバーと患者由来生体試料データバンクを構築した。46施設から402例が登録され、患者生体試料は、45施設から提供されたDNA試料467検体、培養細胞試料196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。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。

キーワード：難治性脳形成障害症、出生前診断、胎児期水頭症、分子遺伝子学。

Abstract

In 2005, we published a set of guidelines for the diagnosis and management of fetal hydrocephalus. Because fetal hydrocephalus includes several kinds of fetal brain malformation (FBM), we next focused on establishing criteria for the prenatal diagnosis of FBM. For this purpose, we created a data bank of the patients with FBM. The data include clinical information, images, molecular genetic information,

平成28年3月25日受付

*連絡先 山崎麻美 〒569-1192 大阪府高槻市古曾部町1-3-13
myamasaki@ajk.takatsuki-hp.or.jp

pathological findings, and biological samples such as tissues, cells, and DNA. The data server for this project was established in-house. At the evaluation site, careful examinations were performed by a pediatric radiology team, molecular biologists, and a fetal pathologist. From 46 institutes, 402 patients are enrolled. From 45 institutes, 467 DNA samples and 196 cultured cell samples are stocked. Of the 402 cases, almost 250 were precisely diagnosed. Molecular analysis was performed by Sanger sequencing, target gene analysis using a 285 neurological gene panel, and whole exome sequencing. The guidelines for the diagnosis and management of FBM will include 2-year and 4-year outcome data. This data bank will also support researchers seeking to clarify the pathological mechanism of FBM and to establish methods for its prevention and treatment.

Key Words: Fetal Brain Malformation, Prenatal Diagnosis, Fetal Hydrocephalus, Molecular Biology.

本研究のバックグラウンド

1. 胎児期水頭症ガイドライン作成まで

1999年から2005年に実施した厚生労働省難治性疾患克服研究事業（開始当時は厚生省特定疾患対策研究事業と呼ばれていたが、のちに改編された。）の一つである『先天性水頭症』班会議（主任研究者；山崎麻美）から、本研究は開始している。厚生省特定疾患対策研究事業水頭症研究班の研究対象は、主に成人水頭症であったが、小児の先天性水頭症がとりあげられた事は2回あった。1988年の菊池晴彦主任研究者による時期と、森惟明主任研究者による1992年から1998年である。1999年に水頭症研究班を引き継いでからは、先天性水頭症に焦点を当て、胎児期水頭症の診断と治療ガイドラインの作成と水頭症の分子遺伝学的研究を2本柱として開始した。

まず手始めに疫学調査を実施した。それまでに先天性水頭症の疫学調査は、1988年と1993年の2回行われており、1999年に行ったものは先天性水頭症第3次全国疫学調査となった¹⁾。

胎児期水頭症の診断基準の作成をテーマにした理由はいくつかある。まず一つ目は3次疫学調査の結果、すでに先天性水頭症の約55%は胎内診断されていたことである。二つ目の理由は、先天性水頭症は単一の疾患ではなく様々な疾患にともなう病態であるため、基礎疾患や併発する病態により多様な転帰をとる。第3次全国疫学調査の結果でも、後遺症なく健康19%、介助無しで日常生活が可能なものは29%とい

う半面、全面介助や死亡例はそれぞれ28%、6%だった^{2,3)}。三つ目の理由は、胎児期水頭症は産科の外来で、日常的に行われている胎児エコー検査によって、脳室拡大として、比較的簡単に診断される。しかしながら、先天性水頭症の患児がどのように治療され生活しているのかということに馴染みのない産科医が、その病気の説明をするのは酷なことである。その状況は、元気だと思っていた児に脳室拡大の疑いがあると診断された母親や家族に大きな負担を合わせる結果となる。しばしば不確実な情報やあまいな説明、あるいはわからないと放置してしまうことによって、家族を不安にさせ、必要以上に打ちのめしてしまうことによって、不用意な妊娠中絶や子供を受け入れられない状況にいたることもある。

2. 胎児期水頭症から難治性脳形性障害症 (Fetal brain malformation; FBM) へ

その状況を変えていくために、研究班の成果として、「胎児期水頭症 診断と治療ガイドライン」をまとめ、第1版を2005年に、第2版を2010年に発刊することができた^{4,5)}。これをまとめる過程で明らかになってきた問題点はいくつかあった。その一つは、用語の混乱である。例えば脊髄髄膜瘤という一つの疾患が、診療科によって、二分脊椎、脊髄裂、キアリ奇形、開放性二分脊椎と様々な呼ばれていたことである。さらに別の問題点としては、当初我々は、胎児期水頭症の概念として、先天性中脳水道狭窄症や脊髄髄膜瘤にともなう水頭症、ダンディウォーカー症候群などのようないわゆる水頭症

関連疾患のみを想定していた。しかしながら脳室拡大と診断される中には、多くの細胞移動障害などの脳形成障害症が含まれていることが明らかになった。胎児期脳室拡大の定義は、超音波エコー検査で妊娠中期から後期にかけてはほぼ一定である、側脳室三角部幅 (atrial width: AW) 径が 10 mm 以上である。そのため、胎児期水頭症から難治性 FBM へと疾患概念を広げる必要があった。また、個々の疾患が希少疾患で診断が難しかったり、用語の混乱があったりする、従来の調査票形式の疫学調査を根拠にするのではなく、疾患登録方式をとる必要があった。

3. 「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」研究の開始

こうして 2009 年からは「胎児診断における脳形成障害症の診断基準の作成」として開始した。グラントの背景としては、2009～2012 は、厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業 (主任研究者 山崎麻美)、2012～2014 は厚生労働科学研究費難病・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 (主任研究者 小崎健次郎) であった。

実は難治性脳形成障害症研究の先駆者は、京都府立医科大学の先輩である島田司己滋賀大学医学部名誉教授である。島田教授が主任研究者として 1997 年から 1998 年に厚生省精神・神経疾患研究委託費事業として、脳形成障害症研究班を組織し率いてこられた歴史がある。2009 年に開始するとき、島田教授におあいしてその研究班の成果である「脳形成異常の発生機序に関する臨床的・基礎的研究」「皮質形成異常—基礎と臨床—」をいただいた。

研究の目的

本研究の目的は、①胎児診断における FBM 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とし

た。過去の問題点の一つであった用語の混乱、疾患の診断の不正確さを克服するために、調査票形式ではなく登録形式とした。脳形成障害症には、画像診断や病理診断がエキスパートによって充分検討されていないまま病名すらついていないものも多い。分子遺伝子学的手法の進歩により、難治性 FBM においても、原因遺伝子が明らかになり、病態分類も変化しているものもある。それぞれの専門家が一堂に会して、十分に検討し、しっかりとした診断をおこなうことの意義は大きい。そのうえで、疾患ごとの予後調査を行い、出生前診断に活かすための診断基準策定が第 1 の目的である。第 2 の目的は、根本的治療法も予防法も不明なこれらの疾患の多くが希少疾患なので、病態データやこれら患者由来試料・細胞を集積することである。

対象疾患

FBM として、以下の疾患を対象にする。

1. 重症水頭症
 - ① X 連鎖性遺伝性水頭症
 - ②その他の遺伝性水頭症
 - ③水頭症症候群
2. 全前脳胞症
3. 脳梁欠損症
4. 神経細胞移動異常症
 - ①神経細胞移動異常症 (滑脳症、丸石様滑脳症、異所性灰白質)
 - ②大脳皮質構築障害 (多小脳回症、裂脳症)
 - ③異常増殖 (片側巨脳症)
5. ダンディウォーカー症候群
6. 水無脳症
7. 二分頭蓋 (脳瘤)
8. 脊髄髄膜瘤および脊髄形成異常
9. 頭蓋縫合早期癒合症
10. その他の上記に分類されない脳形成異常症

方法

1. 症例登録

患者の臨床データおよび画像データを収集した。班会議独自のデータサーバーを立ち上げ、全ての登録は、web でおこなう。サーバー管理

者は国立病院機構大阪医療センター臨床研究センターにおく。登録協力病院は、あらかじめサーバーへのユーザー登録をして、パスワードが割り当てられる。全国の症例登録協力病院から、臨床データおよび画像登録を行う。臨床データは、難治性脳形成異常症臨床登録票に従って記載し、画像データとともにデータ集積サーバーに、送る。管理者は送られてきた情報を、匿名化し、登録番号を割り付け、閲覧・症例検討サイトにアップする。(図1)

2. 症例検討委員会

閲覧・症例検討サイトにアップされた症例について、臨床データや画像データを検討する。コメントに意見を書き込むという形で意見を交換する。また小児放射線科のエキスパートによる小児放射線検討会で検討をして、読影レポートをアップする。また必要な遺伝子解析を、コメ

ントを参考に遺伝子解析施設に依頼し、あるいはそれぞれの手上げで行う。また病理解析レポートをアップする。分類不能な疾患群については、全エクソーム解析などを施行して、未知の遺伝子解析を行う。(図2)

3. 患者由来生体試料のバンク化

①患者由来試料の種類

神経組織、胎盤組織(臍帯を含む)、羊水、絨毛、臍帯血、皮膚組織、末梢血

②患者生体試料の送付、運搬について

③研究解析用試料の分離・保存

提供を受けた各患者由来試料から、一般的な手法を用いて核酸(DNAおよびRNA)およびタンパク質を分離する。また一部の試料は固定を行い、組織標本を作成する。これらを研究解析用試料として保管・管理する。また一部、患者細胞由来神経幹細胞、間葉系幹細胞 iPS 細胞

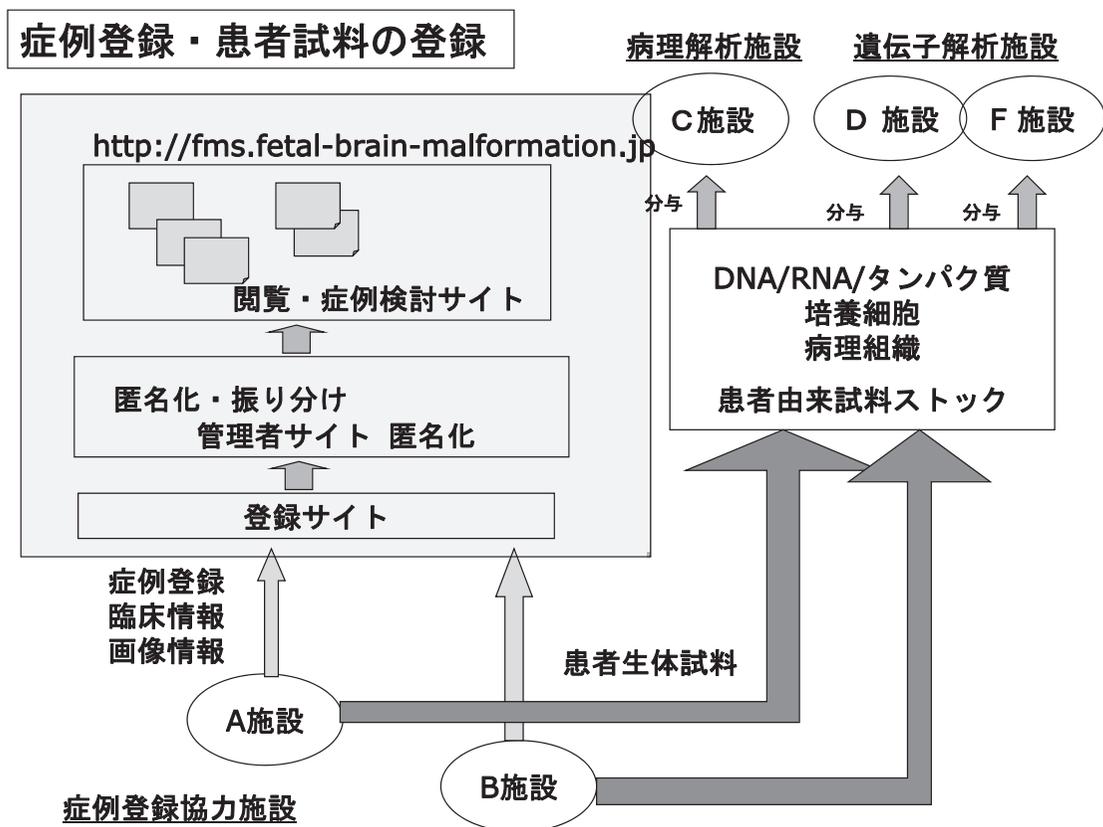


図1 難治性脳形成障害症の症例登録・患者試料登録の方法

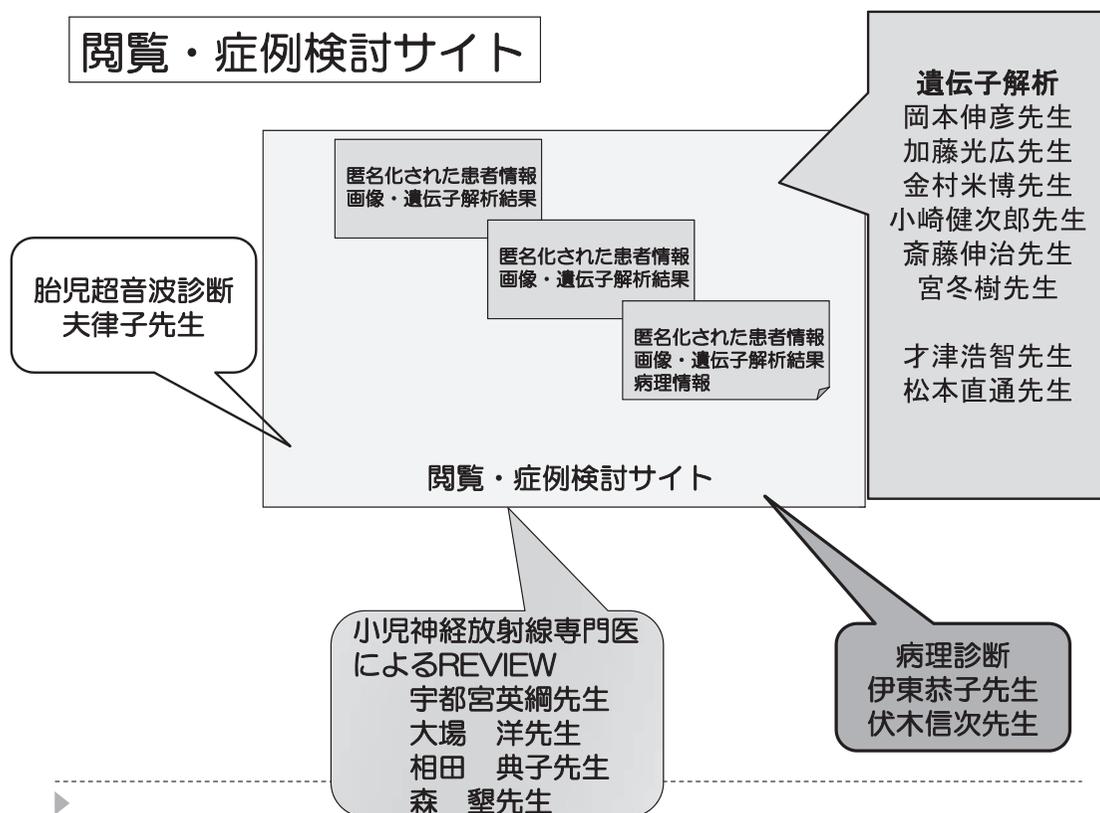


図2 閲覧・症例検討サイト

の樹立をおこなう⁶⁾。(図3)

4. 診断基準作成に向けたとりくみ

症例を蓄積し、しっかりとした診断をつけ、2歳時および4歳時の予後の調査を行う。診断に至る方法の有効性を検証し、診断基準を策定する。

倫理面への配慮

情報管理においては、個人情報管理とその漏洩防止に細心で嚴重な注意を払う。遺伝子解析がかかわる部分に関しては文部科学省・厚生労働省・経済産業省より施行された【ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針】および遺伝医学関連10学会より提案された【遺伝学的検査に関するガイドライン】を遵守する。本研究の全体の計画に関しては、平成21年9月に国立病院機構大阪医療センター倫理委員会で『難治性

脳形成障害症の病態解析と治療法開発』研究の実施について承認を受けた。また、各分担研究者施設での倫理委員会での申請を行い、その承認を受けている。

研究結果

1. 症例登録、閲覧検討の班会議独自のサーバー、難治性脳形成障害症 (fetal brain malformation) サーバー (<http://fms.fetal-brain-malformation.jp>) を立ち上げ、症例登録施設46施設が登録している。(図4)
2. サーバーが立ちあがってから、2009年12月～2016年2月の間に、症例登録協力施設46施設から402件が登録された。
3. 画像解析診断は、高槻病院 宇都宮英綱先生を中心に、神奈川子ども医療センター 相田典子先生、帝京大学 大場 洋先生、東京

Generation of iPS cells from somatic cells of congenital CNS abnormalities patients

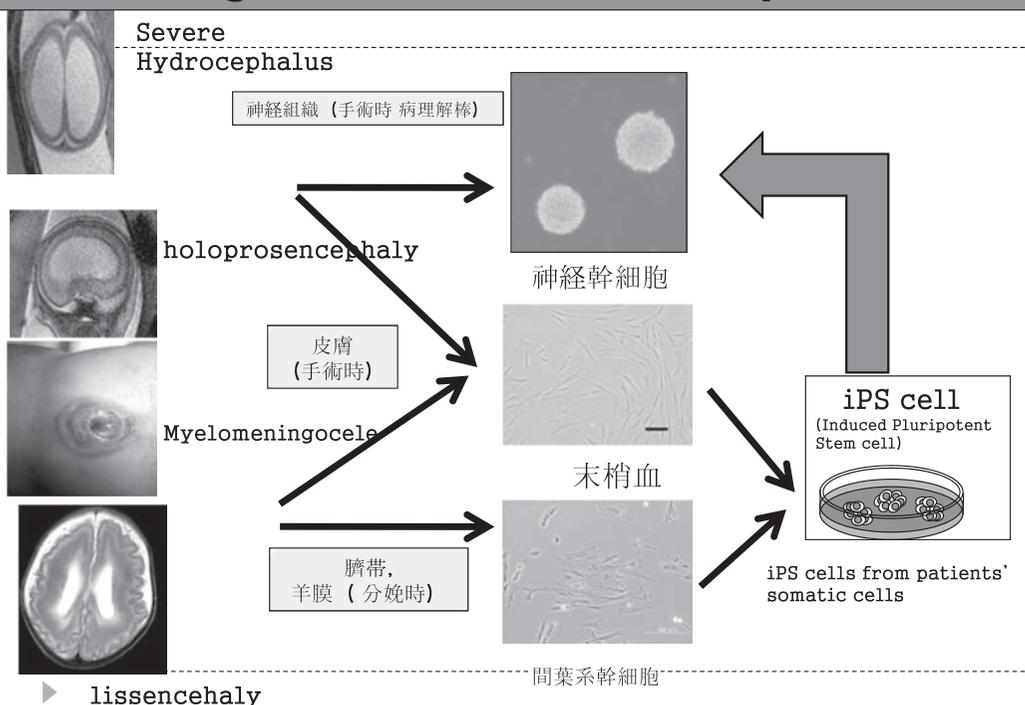


図3 患者由来生体試料の研究解析のための分離・保存

大学 森 壱先生の小児神経放射線科のエキスパートで構成した。サーバーを利用した遠隔診断システムを用い、ディスカッションしてレポートを完成させるというユニークな方法で、これまでに186例のレポートを作成している。これまで各専門領域の中で独自の診断がなされていた現状を超えるものになった。このシステムを利用して初めて診断が明らかになった症例も多い。

4. 病理解析診断には、京都府立医科大学 伏木信次先生、伊東恭子先生があたり、これまで20例近く病理解剖を実施している⁷⁾⁸⁾。その詳細は別稿に記載されている。
5. 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おこない、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キソーム解析

を施行した⁹⁾¹⁰⁾。水頭症に関する遺伝子としてX連鎖性遺伝性水頭症の原因遺伝子である*L1*遺伝子解析は38例に行い、27例に遺伝子変異を同定した。うちには2例の出生前遺伝子検査を含む。本研究以前の結果も含めてこれまでに、我々はX連鎖性遺伝性水頭症の106家系に96種類の*L1*遺伝子変異を同定している¹¹⁻¹⁵⁾。そのうち出生前診断を行ったものは全体では、11例でそのうち7例の出生前遺伝子診断の結果について報告した¹⁶⁾。細胞移動障害の遺伝子解析では、*DCX* (*double cortin*) 遺伝子検査は2例に行い、1例に変異を認めた。*ARX* 遺伝子検査は4例に行い、2例に変異を見出した。そのほか、小脳低形成を伴う滑脳症の6例に*TUBA1A*の遺伝子解析を行い、1例に変異を認めている。またCobblestone complex (滑脳症Ⅱ型)の3例の

Reviewing and evaluation cite

<http://fms.fetal-brain-malformation.jp>
 Anonymous Patients information



図4 患者登録・閲覧・症例検討サイトの実際

うち1例に, *POMT1* 変異, 2例に *ISPD* 変異を認めた. 小頭症群では, 1例で *CASK* 遺伝子解析を行ったが異常はなかった. 頭蓋縫合相違癒合症では, *FGFR1, 2, 3* 遺伝子解析を13例に行い, 2例の *APERT* 症候群に *FGFR2* 遺伝子変異を認め, 2例には *FGFR3* の変異を認めその内側では *Thanatophoric dysplasia* の診断がついた¹⁷⁾. また別の1例は *TWIST* 遺伝子の変異を認め, *Seathre-chotzen* 症候群と診断された. そのほか全前脳胞症群では, 3例で *Zic2* 遺伝子, *SHH* 遺伝子, *SIX3* 遺伝子, *TGIF* 遺伝子などについて検索を行ない, 1例に *Zic2* 遺伝子変異を認めた. Dandy Walker 症候群4例について遺伝子解析を行い, 1家系1症例に *FOXC1* の遺伝子変異を同定し, 別の1家系1症例に *PLG* 遺伝子にコンパウンドヘテロ遺伝子変異を同定した. 孔脳症また裂

脳症群では, 3例に *COL4A1* 遺伝子変異を認め¹⁸⁾, 大頭症群には, 1例に *NSD1* 遺伝子変異を1例に *AKT3* 遺伝子変異を2例に *PIK3CA* 遺伝子変異を同定した¹⁹⁾. その他として *CREBBP* 遺伝子変異を認め, Rubinstein-Taybi 症候群と診断できた1例もある.

6. いまやルーチン検査となっている胎児超音波診断は, 全身合併症の検索に優れている. 夫律子先生は胎生期に脳回形成と血管構築の関係をプロスペクティブな評価として有用であるかどうかの検討を行っている.

7. 患者生体試料は, 45施設から合計663検体の試料の提供を受け, DNA試料467検体, 培養細胞試料196検体を分離・樹立し, 各々保管した.

8. *L1* 遺伝子異常を有するX連鎖性遺伝性水頭症や脊髄髄膜瘤5例の臍帯, 滑脳症などか

ら疾患 iPS 細胞の樹立に成功している。

9. また研究班組織内で収集検体を相互利用する体制を確立した。難治性 FBM 患者由来の生体試料並びに培養細胞は、当該疾患の病態解明に大きく貢献できるものと考えられる。

考 察

1. 胎児診断における難治性 FBM 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については、難治性 FBM を①脳室拡大を主な所見とする水頭症群②全前脳胞症の群③胎児期初期には軽度脳室拡大を呈するもその後小頭症を呈する群④細胞移動障害を呈する群⑤頭蓋骨縫合早期癒合症を含めた骨系統疾患の群など⑥後頭蓋窩フリーエコー病変⑦二分脊椎症群⑧胎内頭蓋内出血あるいは水無脳症・裂脳症・孔脳症群。⑧脳梁無形成と、胎児期の超音波エコー検態で形態的にとらえやすい群に分類してきた。特に⑤後頭蓋窩フリーエコー病変⑥大頭症群⑧胎児期頭蓋内出血あるいは水無脳症・裂脳症・孔脳症群。⑧脳梁無形成群において、高い確率で遺伝子変異が同定され、解析遺伝子のパネル化の構築におおきな前進をもたらした。
2. このような網羅的遺伝子解析を実施するにあたって、難治性 FBM のような稀少疾患においては、臨床診断が極めて重要である。小児神経放射線医、小児神経病理、神経小児科医、小児脳神経外科医、など各分野でのエキスパートによる central review は極めて重要である。
3. 小児神経放射線医、臨床遺伝子学、小児神経病理、神経小児科医、小児脳神経外科医、産科医など各分野でのエキスパートや、症例が多く集まる病院を網羅しており、本研究課

文

- 1) Moritake K, Nagai H, Nagasako N, Yamasaki M, Oi S, Hata T. Diagnosis of congenital hydrocephalus and delivery of its patients in Japan. *Brain & Development* 2008; 30: 381-386.
- 2) 山崎麻美, 埜中正博, 馬場庸平, 寺元千佳, 伴 千

題の研究組織としては、高く評価できる。全国組織で一線の多忙を極める臨床家ばかりであるので、今回採用した、web を利用したオンラインで登録や議論は有用であった。

4. 西欧諸国では、重篤な脳形成障害があれば妊娠後期でも選択的妊娠中絶が施行されるという現状が先行し、われわれが参考にできるガイドラインもデータベースも存在しない。臨床と基礎・臨床遺伝の研究者が、稀少疾患に対する克服対策について一堂に会して、班会議を形成するのは、貴重なことであり、この分野では国際的にも注目される成果が期待できる。症例の整理と、2歳時および4歳時の予後調査を行い、診断基準作成に貢献する。

結 論

胎児診断における難治性 FBM の診断基準の作成、及び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）などのデータベースの構築は、難治性脳形成症研究の今後の基礎となるものである。

謝 辞

症例登録や診断にご尽力いただきました相田典子先生、伊東恭子先生、宇都宮英綱先生、大場 洋先生、岡本伸彦先生、加藤光広先生、小崎健次郎先生、才津浩智先生、斉藤伸治先生、坂本博昭先生、原田敦子先生、夫律子先生、伏木信次先生、松本直通先生、宮 冬樹先生、森 壘先生、山田崇弘先生に深謝申し上げます。

またバンクの維持・管理を行っている正札智子先生、吉岡絵麻さん、高田 愛さんに深謝申し上げます。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

献

- 秋, 夫 律子. 胎児期水頭症の診断と治療および長期予後 *脳神経外科ジャーナル* 2011; 20: 322-329.
- 3) Yamasaki M, Nonaka M, Bamba Y, Teramoto C, Ban C, Pooh R. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Outcomes of Fetal Hydrocephalus Seminars in fetal &

- Neonatal Medicine 2012; 17: 330-5.
- 4) 山崎麻美：胎児期水頭症ガイドライン編集委員会，胎児期水頭症 診断と治療ガイドライン，金芳堂 京都 2005.
 - 5) 山崎麻美：「胎児期水頭症 診断と治療ガイドライン改訂2版」山崎麻美編集代表，金芳堂，京都，2010.
 - 6) 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: 125-147.
 - 7) Itoh K, Yaoi T, Yoshifuji K, Pooh R, Yamasaki M, Fushiki S. Semilobar holoprosencephaly with a unique traversed sylvian sulcus. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 1365-2990.
 - 8) 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: 441-444.
 - 9) Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K: Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Clin Genet* 2015; 88: 288-292.
 - 10) 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.
 - 11) Kanemura Y, Okamoto N, Sakamoto H, Shofuda T, Kamiguchi H, Yamasaki M: Molecular mechanisms and neuroimaging criteria for severe L1 syndrome with X-linked hydrocephalus. *J Neurosurg: pediatrics* 2006; 105 (5 Suppl): 403-412.
 - 12) Hiraki Y, Okamoto N, Ida T, Nakata Y, Kamada M, Kanemura Y, Yamasaki M, Fujita H, Nishimura G, Kato M, Harada N, Matsumoto N: Two new cases of pure 1q terminal deletion presenting with brain malformations. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 1241-7.
 - 13) Nakakimura S, Sasaki F, Okada T, Arisue A, Cho K, Yoshino M, Kanemura Y, Yamasaki M. Todo S Hirschsprung's disease, acrocallosal syndrome, and congenital hydrocephalus: report of 2 patients and literature review. *J Pediatr Surg* 2008; 43: E13-17.
 - 14) 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: 812-5.
 - 15) Yamasaki M, Kanemura Y: Molecular Biology of Pediatric Hydrocephalus and Hydrocephalus-related Diseases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015; 55: 640-646.
 - 16) Yamasaki M, Nonaka M, Suzumori N, Nakamura H, Namba A, Kamei Y, Yamada T, Pooh RK, Tanemura M, Sudo N, Nagasaka M, Yoshioka E, Shofuda T, Kanemura Y. Prenatal molecular diagnosis of a severe type of L1CAM syndrome (X-linked hydrocephalus) *J Neurosurgpediatrics* 2011; 8: 411-418.
 - 17) Itoh K, Pooh R, Kanemura Y, Yamasaki M, Fushiki S. Brain malformation with loss of normal FGFR3 expression in thanatophoric dysplasia type I *Neuropathology* 2013. 4.
 - 18) 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, Saito H. Phenotypic Spectrum of COL4A1 Mutations: Porencephaly to Schizencephaly. *Ann Neurol* 2013; 73: 48-57.
 - 19) 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: 465-471.

著者プロフィール



山崎 麻美 Mami Yamasaki

所属・職：社会医療法人愛仁会高槻病院小児脳神経外科・副院長

略 歴：昭和53年 京都府立医科大学医学部卒業

昭和57年9月 国立大阪病院脳神経外科 医員

平成19年4月 国立病院機構大阪医療センター副院長

平成24年4月～現在 社会医療法人愛仁会高槻病院副院長

平成8年7月～平成9年6月 米国ケースウエスタンリザーブ大学神経科学
教室留学

専門分野：小児脳神経外科学（先天異常，小児虐待による頭部外傷）

最近興味あること：旅行，外国語の勉強

- 主な業績： 1. Yamasaki M, Arita N, Hiraga S, Izumoto S, Morimoto K, Nakatani S, Fujitani K, Sato N, and Hayakawa T: A clinical and neuroradiological study of X-linked hydrocephalus in Japan. J Neurosurg 1995; 83: 50-55.
2. Yamasaki M, Nonaka M, Suzumori N, Nakamura H, Namba A, Kamei Y, Yamada T, Pooh RK, Tanemura M, Sudo N, Nagasaka M, Yoshioka E, Shofuda T, Kanemura, Y. Prenatal molecular diagnosis of a severe type of LICAM syndrome (X-linked hydrocephalus) J Neurosurg pediatrics 2011; 8: 411-418.
3. Yamasaki M, Nonaka M, Bamba, Y, Teramoto, C, Ban C Pooh R Diagnosis, Treatment, and Long-Term Outcomes of Fetal Hydrocephalus Seminars in fetal & Neonatal Medicine 2012; 17: 330-5.