

厚生労働科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業

先天性水頭症に関する調査研究：
分子遺伝子学アプローチによる診断基準・
治療指針の策定と予防法・治療法の開発

平成14年度総括・分担研究報告書

平成 15 年 3 月

主任研究者 山 崎 麻 美

難治性水頭症調査研究班 構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 施 設	職 名
主 任 研 究 者	山 崎 麻 美	国立大阪病院 脳神経外科	医 長
分 担 研 究 者	岡 本 伸 彦	大阪府立母子保健総合医療センター 企画調査部	参 事
	金 村 米 博	独立行政法人産業技術総合研究所 ティッシュエンジニアリング研究センター	研 究 員
	上 口 裕 之	理化学研究所 脳科学総合研究センター 発生・分化研究グループ	上級研究員
	坂 本 博 昭	大阪市立総合医療センター 脳神経外科	部 長
	佐 藤 博 美	静岡県立こども病院 脳神経外科	医 長
	白 根 礼 造	東北大学大学院医学系研究科 神経外科学	助 教 授
	鈴 森 薫	名古屋市立大学医学部医学研究科 生殖・発生医学講座	教 授
	中 川 義 信	国立療養所香川小児病院 脳神経外科	副 院 長
	秦 利 之	香川医科大学 母子科学講座 周産期学婦人科学	教 授
	伏 木 信 次	京都府立医科大学付属脳・血管系老化研究センター	教 授
	本 山 昇	国立長寿医療研究センター 老年病研究部	室 長
	森 竹 浩 三	鳥根医科大学 脳神経外科	教 授
	師 田 信 人	国立成育医療センター 脳神経外科	医 長
	吉 峰 俊 樹	大阪大学大学院医学系研究科 神経機能制御外科学	教 授
研 究 協 力 者	稲 垣 隆 介	関西医科大学 脳神経外科	講 師
	宇都宮 英 綱	福岡大学医学部 放射線科	助 教 授
	岡 野 栄 之	慶應義塾大学医学部生理学教室	教 授
	佐 藤 孝 道	聖路加国際病院産婦人科・生殖医療センター	部 長
	高 橋 義 男	北海道立小児総合保健センター 脳神経外科	医 長
	伊 達 裕 昭	千葉県こども病院 小児脳神経外科	診 療 部 長
	富 和 清 隆	大阪市立総合医療センター 小児神経内科	部 長
	中 村 康 寛	聖マリア病院 病理部	部 長
	長 坂 昌 登	愛知県心身障害者コロニー中央病院 脳神経外科	手 術 部 長
	林 隆 士	聖マリア病院 脳神経外科	副 院 長
	原 嘉 信	東邦大学医学部 再生医学講座	助 教 授
	夫 律 子	医療法人大樹会総合病院回生病院 周産期診療部	医 長
事 務 局 (経理事務連絡担当責任者)	桒 中 正 博 奥 田 小百合	国立大阪病院 脳神経外科 臨床研究部 〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14 TEL(06)6942-1331(3321) FAX(06)6943-6467	医 員

目 次

I. 総括研究報告

平成14年度総括研究報告	1
国立大阪病院 脳神経外科 主任研究者 山崎 麻美	
参考資料	4

II. 分担研究報告

臨床部門

■ 先天性水頭症プロトコール作成に向けて Part 1 総論・倫理・支援

1. 先天性水頭症の治療時期に関する検討	21
静岡県立こども病院脳神経外科 佐藤 博美、佐藤 倫子	
2. 予測された重度障害児への医療の現状と方向性	25
－水頭症を併発した予測された重度障害児への医療的支援と継続性－ 北海道立小児総合保健センター 小児脳神経外科 高橋 義男	
3. 先天性水頭症の原因と脳の発達：自験例15例の研究	32
大阪大学医学系研究科 神経機能制御外科学脳神経外科 丸野 元彦、吉峰 俊樹	
4. 先天性水頭症の患者および家族への包括的支援に関する研究	34
大阪市立総合医療センター 小児神経内科 富和 清隆	
5. 出生前診断と胎児治療をめぐる解決すべき倫理的問題	37
聖路加国際病院 産婦人科 斉藤 理恵、佐藤 孝道	

■ 先天性水頭症プロトコール作成に向けて Part 2 各論

1. 出生前診断された脊髄髄膜瘤症例の治療指針の作製に向けた自験例の検討	40
大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科 坂本 博昭、北野 昌平、石黒 友也、森川 俊枝	

2. 先天性脳腫瘍による水頭症 ……………	46
- 診断基準の作成・治療指針の策定に向けて -	
東北大学大学院医学系研究科 神経外科学	
白根 礼造	
3. 出生前診断されたくも膜嚢胞の臨床分析 ……………	48
千葉県こども病院 脳神経外科	
伊達 裕昭	
4. 全前脳胞症にともなう水頭症について ……………	51
- 診断基準作成、治療指針の策定にむけて -	
国立療養所香川小児病院 脳神経外科	
夫 敬憲、中川 義信、西山 逸子	
5. 頭蓋縫合早期癒合症にともなう水頭症に関する研究 ……………	54
愛知県心身障害者コロニー中央病院 脳神経外科	
長坂 昌登	
6. 胎児性脳室内出血後水頭症について ……………	57
国立成育医療センター 脳神経外科 ¹ 、同 胎児診療科 ² 、同 特殊診療部 ³	
師田 信人 ¹ 、藤山 陽子 ¹ 、左合 治彦 ² 、林 聡 ² 、千葉 敏雄 ³	
7. 二分頭蓋に関する予後を規定する諸因子の検討 ……………	61
- 自験例ならびに全国アンケート調査の分析を基に -	
聖マリア病院脳神経センター 脳神経外科	
林 隆士、下川 尚子	
8. 水無脳症について ……………	65
関西医科大学 脳神経外科	
稲垣 隆介、山内 康雄、河本 圭司	
9. ガレン大静脈瘤および先天性硬膜動静脈瘻の出生前診断例の治療指針作成に向けて ……………	67
大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科・脳神経外科	
北野 昌平、坂本 博昭、森川 俊枝、石黒 友也、小宮山雅樹、松阪 康弘、 本田 雄一、安井 敏裕	

■ 先天性水頭症プロトコール作成に向けて Part 3 診断

1. 胎児異常の告知を受けた妊婦の反応に関する研究 ……………	72
名古屋市立大学医学部医学研究科	
鈴森 薫	
2. 三次元超音波法による胎児小脳体積計測に関する研究 ……………	74
坂出市立病院産婦人科 ¹ 、香川医科大学母子科学講座周産期学婦人科学 ²	
久野 敦 ¹ 、秦 利之 ²	
3. 胎内診断の現状に関する検討 ……………	77
- 胎児診断基準を作成するにあたっての問題提起 -	
医療法人財団大樹会総合病院回生病院周産期診療部	
夫 律子	

4. 先天性水頭症に伴う脳梁形成不全の検討 79

福岡大学放射線科¹、聖マリア病院脳神経外科²

宇都宮英綱¹、林 隆士²

■ 先天性水頭症プロトコール作成に向けて Part 4 疫学調査

1. 臨床転帰からみた胎児水頭症の分娩・手術時期 85

— 全国疫学調査結果から —

島根医科大学・脳神経外科¹、名古屋大学大学院・医学研究科予防医学／医学推計・判断学²
京都大学・保健管理センター³、順天堂大学医学部・衛生学⁴、香川医科大学・母子科学講座
周産期学婦人科学⁵、順天堂大学医学部・脳神経外科⁶、東京慈恵会医科大学・脳神経外科⁷、
国立大阪病院・脳神経外科⁸、

森竹 浩三¹、上村 岳士¹、宮崎 健史¹、中山登志子²、玉腰 暁子²

川村 孝³、稲葉 裕⁴、秦 利之⁵、宮嶋 雅一⁶、大井 静雄⁷

山崎 麻美⁸

2. 胎児水頭症疫学調査研究15年の軌跡 90

島根医科大学・脳神経外科¹、名古屋大学大学院・医学研究科予防医学／医学推計・判断学²
京都大学・保健管理センター³、順天堂大学医学部・衛生学⁴、香川医科大学母子科学講座
周産(生)期学⁵、東京慈恵会医科大学・脳神経外科⁶、国立大阪病院・脳神経外科⁷、

森竹 浩三¹、上村 岳士¹、宮崎 健史¹、中山登志子²、玉腰 暁子²

川村 孝³、稲葉 裕⁴、秦 利之⁵、大井 静雄⁶、山崎 麻美⁷

基礎・病理部門

1. Msiファミリー蛋白質の機能解析と先天性水頭症の発症機序に関する研究 95

慶應義塾大学医学部生理学教室

岡野 栄之

2. L1細胞内領域遺伝子変異による神経軸索形成異常のメカニズム 97

— クラッチ分子としてのアンキリンBの役割 —

理化学研究所 脳科学総合研究センター 発生・分化研究グループ

上口 裕之

3. NMHC-Bミオシン変異マウスの水頭症発症機序 102

— 神経系細胞の細胞移動と組織形成における役割 —

東邦大学医学部再生医学講座¹、東京都神経科学総合研究所 微生物研究部門²

原 嘉信¹、原 由紀子²

4. DNA polymerase λ 遺伝子の上流の新規未知遺伝子の同定 106

— DNA polymerase λ KOにおける水頭症との関連 —

国立長寿医療センター老年病研究部

本山 昇

5. ヒト発育小脳におけるモノクローナル抗体による免疫組織化学的検討 110

聖マリア病院病理部¹、久留米大学医学部化学²、産業技術総合研究所ティッシュエンジニア
リング研究センター³、国立大阪病院脳神経外科⁴、慶應義塾大学医学部 生理学教室⁵

中村 康寛¹、山本 統彦²、小田えり子²、金村 米博³、山崎 麻美⁴、

岡野 栄之⁵

6. L1CAM遺伝子改変マウスにおける中枢神経系発達異常に関する研究	114
京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター 病態病理学部門	
伊東 恭子、矢追 毅、山中 巧、伏木 信次	

遺伝子解析部門

1. 小脳形成異常症における責任遺伝子の検索	117
大阪府立母子保健総合医療センター 企画調査部 ¹ 、産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング研究センター ² 、国立大阪病院 脳神経外科 ³	
岡本 伸彦 ¹ 、金村 米博 ² 、山崎 麻美 ³	
2. L1CAM遺伝子のsilent mutationを呈したX連鎖性遺伝性水頭症の2家系	120
産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング研究センター ¹ 、国立大阪病院 臨床研究部 ² 、国立大阪病院 脳神経外科 ³ 、大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科 ⁴	
金村 米博 ¹ 、山崎 麻美 ^{2,3} 、坂本 博昭 ⁴ 、北野 昌平 ⁴	

研究成果の刊行に関する一覧表	123
----------------------	-----

先天性水頭症に関する調査研究－分子遺伝学的アプローチによる診断基準・治療指針の策定と予防法・治療法の開発

主任研究者 山崎麻美

A. はじめに

水頭症研究班の歴史は昭和53年の特発性脳室拡大調査研究班(森安信雄班長)から始まった。当時、研究対象は正常圧水頭症であったが、昭和59年松本悟班長からは全年齢の水頭症、昭和62年菊池晴彦班長からは胎生期～乳児期と変化し、平成4年からの森惟明班長は再び正常圧水頭症に戻り、正常圧水頭症の診断基準と治療指針を策定された。厚生労働省の定義する特定疾患とは原因が不明で治療方法が未確立であり、かつ後遺症を遺すおそれが少なくない疾患のうち、希少性等を有するために、全国規模で研究を行わなければ原因の究明や治療方針の確立が進まない疾患である。本調査研究に期待されるのは、特定疾患医療に役立つ研究開発や画期的な治療方法や、患者の予後や生活の質の改善方法の研究開発である。平成11年に主任研究者を引き継いでから1期3年が終わり、今回平成14年4月より第2期を迎えた。

B. 第1期(平成11年～平成13年)の成果

①原因解明・病態把握に分子遺伝学的手法を取り入れた。

a. 変異動物を用いた基礎研究

X連鎖性劣性遺伝性水頭症の原因遺伝子として同定された神経細胞接着分子L1の機能解析 (Kamiguchi H, J Neurosci 21 : 9194-9203,2001)・中枢神経系未分化幹細胞に強く発現するm-Msi1の遺伝子欠損マウス(Sakakibara S, Okano H Proc Natl Acad Sci USA 12 ; 99 (23) : 15194-9,2002)・NMHC-B欠損及び部分変異マウス(Hara, Y., Clinical Investigation 2000, 105 (5) 663-671)・DNA polymerase λ (β 2) 遺伝子欠損マウス(Kobayashi

Y, Motoyama N. Mol. Cell. Biol. 22 (8) : 2769-76,2002)における水頭症発症メカニズムの解析を行った。病理学的免疫組織学的検索：新しいRadial fiberのマーカーとして、Tubulin beta IIを認識しているモノクローナル抗体KNY-379、および Reelin receptorとして注目されているVLDL receptor (VLDLR)に対するモノクローナル抗体を作製し、正常胎児発育脳での免疫組織学的分布を検討した。(Nakamura Y, Brain Research 922 : 209-215,2001)

b. 遺伝子バンクを活用した水頭症の遺伝子解析

班会議の事務局である国立大阪病院の付属施設である臨床研究部に水頭症バンクを設立し、これまでに全国34施設より390検体を集積した。そのうち45家系にL1遺伝子解析をすすめ、24家系に新規のL1遺伝子異常を見いだした。検出率は53.3%で、わが国におけるL1遺伝子異常の83%を占める。この中にはL1遺伝子異常を示すMASA症候群のわが国での第1例目が含まれる。L1遺伝子異常を示すX染色体連鎖性遺伝性水頭症の病態・神経放射線学的所見について明らかにし、診断基準について提唱した。また遺伝型と臨床型の相関について検討し、臨床面から水頭症発症にかかわるL1の役割について明らかにした(投稿中)。

②第3次全国疫学調査の実施・臨床病態(水頭症症候群の多施設共同研究による予後調査)の把握を行なった。

臨床データ集積及び分析；全前脳胞症(7施設42症例・中川義信ら)・Dandy-Walker症候群(15施設66例・佐藤博美ら)・脳瘤(17施設169例・林隆士ら)について多施設共同研究を行い臨床経過、長期予後を分析した。脊髄髄膜瘤の予後不良因子の検討(坂本博昭ら)胎児診断された水頭症の長期予後(高橋義男ら)から娩出時期の検討・治療指針の検討を行った。

③予防法・診断法の開発を行なった。

a. 葉酸と神経管閉鎖障害発症リスクに関する研究

欧米では脊髄髄膜瘤など神経管癒合不全症の発生は、母親への葉酸の予防的投与によって70%減少すること・葉酸代謝酵素であるmethylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR)の遺伝子の一塩基多型が、遺伝的危険因子とされている。本邦で初めてこれらのSNPについて検討し(坂本博昭ら 投稿中)、平成12年11月『妊娠の初期に葉酸を投与する事によって神経管閉鎖障害の発症リスクが低減すること』について厚生省大臣官房厚生科学課、厚生省健康危機管理調整官宛に健康危険情報通知を行った。

b. 診断法の開発

高周波細径プローブによる子宮内腔超音波法による妊娠超早期(6週～9週)診断法・三次元超音波法・超音波ドプラ法を用いた胎児頭蓋内血流計測法など、胎児水頭症のより精度の高い診断方法を開発した。(Hata T. J Ultrasound Med 2001; 20: 1271-1275)

C. 第2期の研究目的

全国疫学調査の結果によると、先天性水頭症の発症率は出生1000対約0.38であるが、胎児超音波検査が、日常検査となって約20年経過した現在ではその約55%は胎内診断されている。また先天性水頭症の転帰に関しては、介助無しで日常生活が可能なのは27.5%で全面介助や死亡例は19%であった。(中山登志子他; 難治性水頭症調査研究班平成12年度報告書) このように適切な時期に治療を行えば、独立した社会生活が営めるまでに成長する予後良好な先天性水頭症がある反面、重度精神運動発達遅滞を後遺する予後の極めて不良な水頭症も少なくない。しかしながら先天性水頭症特に胎児性水頭症の、診断基準・治療指針は確固としたものがなく、脳外科医・産科医・小児科医の個人の経験や判断に委ねられているのが現状である。正確な予後評価を含めたデータ(EBM)に基づく診断基準・治療方針の作成し、さらに分子遺伝子学的手法により水頭症の発症機序を明らかにし、発症リスクの同定・予防法・治療法の開発を目的とする。

D. 第2期の研究計画と方法

①胎児水頭症の診断基準、治療指針の策定

特定疾患の疫学に関する研究班と共同で実施した先天

性水頭症第3次全国疫学調査を分析し、他施設共同研究で実施した臨床データ(中脳水道狭窄症、ダンディウォーカー症候群、全前脳胞症、脊髄髄膜瘤、脳瘤)集積及び分析・遺伝子解析の結果を基にしてより綿密な診断基準を作製する。(平成14-15年度)

②先天性水頭症の予防法の確立; 神経管癒合不全症における葉酸の予防効果の検証(平成14年度)・全前脳胞症における低コレステロール血症などの危険因子について検証し(平成15年～16年度)、有効な予防法を確立する。

③遺伝子バンクにおける遺伝子解析; 水頭症原因遺伝子検索をおこなう。脊髄髄膜瘤(MTHFR, ZIC2, PLL1)全前脳胞症(ZIC2, SHH)ダンディウォーカー症候群および小脳形成不全を伴うもの(ZIC1, Engrailed2, WNT1)頭蓋骨早期癒合症(FGFR)について解析する。

④水頭症の画期的な治療法の開発に向けた基礎研究; X連鎖性遺伝性水頭症の原因分子と同定されている神経接着因子L1CAMや遺伝子欠損マウスが水頭症を発症する*msi1*、*Nonmuscle myosin heavy chain-B(NMHC-B)*、*DNA polymerase λ ($\beta 2$)*の遺伝子欠損マウスの解析し、神経幹細胞を用いて難治性水頭症の遺伝子治療への方向を模索する。(平成14年～16年度)

倫理面への配慮

この研究には、多施設からの患者DNAを中心とした生体資料を集積するバンクを形成すること・遺伝子解析を行うことなどいくつかの倫理的配慮を要する点が含まれている。前回の倫理委員会承認後、平成13年3月29日の文部科学省・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】を遵守し、平成14年4月6日国立大阪病院医学倫理委員会に「先天性水頭症の分子生物学的メカニズム解明と治療法開発」研究における倫理審査を申請し、平成14年12月承認された。

E. 14年度の研究成果

1. 胎児水頭症の診断基準、治療指針の策定に関して

第1回班会議で診断基準の作成・治療指針の策定プロジェクトを結成することを提唱した。第2回班会議で体制を決め参考資料1に示すような内容の項目を完成させるべく、役割分担と方向性を決めた。第2回運営会議で討議をした後、調査票の原案を作成した。原案を各担当者に意見を伺い各疾患に独自の内容を付け加え、最終的に共通項目と独自項目からなる調査票(参考資料②)を

作製した。調査票は各分担研究者ならびにそれ以外の症例の多いことも病院を中心に配布した。その際には調査のお願い(参考資料③)と調査対象(参考資料④)を付けた。各担当者の疾患ごとの方向性のまとめは本報告書の分担研究報告を参考にされたい。

2. 遺伝子バンクにおける遺伝子解析

第1期で立ち上げた遺伝子バンクでは多くの成果を生み出したが、同時に結果説明などにおいて、臨床の現場で混乱を与えたことも事実である。遺伝子解析が臨床的意義をもつものとそうでないものとに区別をして、臨床的意義が明らかなもののみ結果の開示が出来る点を考慮したインフォームドコンセントが必要であることを我々は学んだ。またさらに、個人情報の漏洩を防止する手立てをさらに厳重にすることなども学んだ。このような内容を踏まえて、再度平成13年3月29日の文部科学省・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】を遵守したかたちで、平成14年4月6日国立大阪病院医学倫理委員会に「先天性水頭症の分子生物学的メカニズム解明と治療法開発」研究における倫理審査を申請した。(参考資料③) 14年度はほとんどこの体制を再構築することに費やした。

3. 水頭症の発症の基礎的研究

水頭症発症の基礎的研究は、各分担研究者の報告を参照されたい。

参考資料1 (このようなものを完成させます。)

先天性水頭症の診断と治療指針

目的 胎児性水頭症の診断と治療において、それに携わる産科医・脳外科医・小児科医・遺伝カウンセラーが座右の書として活用できるものを作製する。胎内で脳室拡大が診断された児の母親・父親・家族に対して、より多くのデータに基づいた正確な情報を整理し、カウンセリングのための資料を提供する。また産まれてくる児を最もよい状態で出産し、児が治療を受けられ、両親や家族に受け入れられ、社会が支援できる環境を造っていくための指針とする。

I 総論

1. 一次病院の役割；胎児エコーによる脳室拡大などの異常の所見の発見
2. 二次病院の役割；正確な診断・治療方針の決定・カウンセリング・治療など

II 各論

疾患名 (例；simple hydrocephalus)

- 1 概要
- 2 定義
- 3 疫学
- 4 病因・病態・分類 (あるときは)
- 5 症状
- 6 予後
- 7 診断基準
 - ① 診断の進め方
 - ② 画像診断
 - ③ 胎児エコー
 - ④ 胎児MRI
 - ⑤ その他の診断
 - ⑥ 除外項目
- 8 治療指針
 - ① 出産に関する方針
 - ② 出産の時期
 - ③ 出産の方法
 - ④ 疾患に対する治療
 - ⑤ 外科的治療
 - ⑥ 内科的治療
 - ⑦ 新生児管理 (必要であれば)

(参考資料②) 胎児性水頭症の診断基準と治療指針作成に向けたアンケート調査票

記入責任者		連絡先		
施設番号-患者番号		疾患番号		
性別	1、男 2、女	出生順位	人中 番目	
生年月	昭和・平成 年 月	死亡の場合は 歳で死亡		
脳室拡大の診断	超音波検査開始時期	超音波検査間隔	脳室拡大診断時期	
	出生前妊娠 () 週	約 週毎	出生前 妊娠 () 週 出生後 () 週・月	
	診断方法	診断時の所見		
	1、超音波 2、CT 3、MRI 4、その他 ()	脳室拡大の程度*1	1、軽度 2、中等度 3、高度	
		BPD cm	頭囲 cm	
		atrial diameter*2 mm		
		側脳室幅/大脳半球幅 (LVW/HW)		
	診断後の脳室拡大の変化		診断の動機	
	1、著明に進行 2、やや進行 3、不変 4、縮小 5、不明		1、スクリーニング 2、家族歴 3、児の異常 4、母体の異常 5、その他	
	脳室の形態異常		脳室拡大の時期	
1、後角優位拡大 2、単脳室 3、その他 () 4、なし		胎生 () 週頃 生後 () 週・月頃		
その他胎内で行なった検査				
1、トリプルマーカー 2、初期絨毛検査 3、羊水検査 4、その他 5、なし				
合併病態	中枢神経系の合併病態		中枢神経系以外の合併病態	
	1、脳梁(無)低形成 2、滑脳症 3、その他() 4、なし		1、心疾患 () 2、口蓋裂・口唇裂 3、四肢の異常 () 4、呼吸障害 5、嚥下障害 6、その他	
	染色体異常		奇型症候群	
1、あり () 2、なし		1、あり () 2、なし		

基礎疾患	基礎疾患の最終診断	1、simple hydrocephalus 2、MMC 3、Dandy-Walker 4、Holoprosencephaly 5、二分頭蓋 6、骨系統疾患（頭蓋早期癒合症・軟骨異栄養症・骨形成不全症）など 7、胎内頭蓋内出血後 8、くも膜嚢腫 9、胎児性脳腫瘍 10、水無脳症 11、ガレン静脈瘤など血管異常 12、その他		
	診断時期	1、出生前（脳室拡大の診断より 前・後）（妊娠 週） 2、出生後		
	診断方法	1、臨床所見 2、CT 3、MRI 4、その他		
出生前診断が誤っていた場合なんと診断されたか		(1～12の番号でお書きください)		
危険因子	母体要因	家族歴	週産期要因	
	1、感染 2、薬物() 3、アルコール 4、煙草 5、高齢出産（35歳以上） 6、疾病（DM・肥満） 7、その他 8、なし 9、不明	1、水頭症の家族歴あり 2、基礎疾患の家族歴あり 3、その他の家族歴あり () 4、なし 5、不明	1、多胎 2、未熟児 3、妊娠中毒症 4、子宮内発育遅延 5、分娩外傷 6、呼吸障害 7、頭蓋内出血 8、仮死 9、重症黄疸 10、その他 11、なし 12、不明	
出産経過	分娩時期	妊娠第 () 週 () 日		
	出生時体重	g		
	アプガスコア	1分 () 点・ 5分 () 点		
	分娩時期の決定		分娩の方法	
	1、計画的におこなった 2、自然経過 3、不明		1、帝王切開 2、自然経膣 3、誘発経膣 4、吸引分娩 5、その他 6、不明	
治療	水頭症の治療	水頭症の治療開始時期（シャント・内視鏡・ドレナージを問わず）		
		生後 日 月 年		
	1、シャント手術 2、第3脳室開窓術 3、その他 () 4、なし 5、不明	シャントまでの治療	シャント回数（計画的延長術は省く）	
	1、あり（オンマヤ） 2、あり（脳室ドレナージ） 3、なし 4、不明	1、1回 2、2回 3、3回以上 4、不明		

	シャントの種類	バルブの種類	合併症
	1、VP 2、LP 3、VA 4、その他 5、不明	1、高圧 2、中圧 3、低圧 4、圧可変 5、不明	1、機能不全 2、感染（軽症） 3、感染（脳室炎など重症） 4、硬膜下血腫 5、低髄圧 6、脳室隔離 7、その他 8、なし 9、不明
基礎疾患に対する治療	1、あり（ ） 2、なし 3、不明		基礎疾患の治療の時期
			1、シャント前 2、シャント後（ ） 3、同時 4、なし 5、不明
評価	画像診断評価		
	1、slit like ventricle 2、脳室拡大改善 3、不変 4、進行 5、不明		
	機能評価		
	フォローアップ期間		年 月
	評価時年齢		歳
	日常生活動作の状態		最終IQあるいはDQ
	1、後遺症なく健康 2、軽度の障害はあるが仕事(学業)可能 3、自力での日常生活可能 4、一部要介助 5、全面介助 6、植物状態 7、死亡		評価点 評価方法 発達障害の程度 (別紙表1より番号で記入)
転帰に最も影響を与えたと考えられる要因は何ですか		出生前診断後家族の受け入れの状態	
1、水頭症の程度 2、基礎疾患 3、治療の合併症 4、親の受け入れなど 5、その他（ ）		1、良好 2、困難 3、不明	

独自項目（必要なところのみお書きください。）

脊髄髄膜瘤	<ol style="list-style-type: none"> 1. 症候性キアリ奇型 なし 軽度 高度（外科治療を必要） 2. 治療 内科的 外科的（後頭蓋窩減圧術）
ダンディーウォーカー症候群	<ol style="list-style-type: none"> 1. 出生までにのう胞の拡大の有無 2. MRIの所見（後頭蓋窩の拡大の有無・第4脳室の拡大の有無・小脳虫部の欠損の程度・その他） 3. システルノグラフィーの所見 () 4. ダンディウォーカーの治療について (VP・CP・VP+CP<同時・VP→CP・CP→VP>)
Holoprosencephaly	<ol style="list-style-type: none"> 1. 画像分類（無葉・半葉・葉型） 5. dorsal sac の有無（有り・無）
二分頭蓋	<ol style="list-style-type: none"> 1. 画像所見で以下のものがありますか【重複あり】。 脳梁形成不全(欠損・部分欠損・重度損傷・軽度損傷) 細胞移動障害（ヘテロトピア・多小脳回症・裂脳症・厚脳症） 小脳形成不全・小脳虫部形成不全
くも膜嚢腫	<ol style="list-style-type: none"> 1. くも膜嚢腫の部位(右・左・正中、中頭蓋窩・大脳半球間・鞍上部・四丘部・後頭蓋窩・その他) 2. 脳室拡大の有無(有り【全体・部分】・無) 3. 出生前 嚢腫の大きさの変化（増大・不変・縮小・消失） 4. くも膜嚢腫に対する治療【ありの場合；シャント、膜切除、内視鏡開窓、その他（ ）、無】
胎児性頭蓋内出血	<ol style="list-style-type: none"> 1. 出血部位【重複あり】（くも膜下・硬膜下・脳室内・脳実質内） 2. 出血範囲（局在性・一側性・両側性） 3. 推定出血時期 4. 出血後MRI所見（皮質形成不全・PVL・ヘモジデリン沈着）
胎児性脳腫瘍	脳腫瘍診断（)

ご協力有難うございました。

(参考資料③)

国立大阪病院医学倫理規程による先進的医療・研究の（実施・変更）を申請いたします。

<p>1. 研究課題名</p> <p>先天性水頭症の分子生物学的メカニズム解明と治療法開発</p>
<p>2. 研究責任者 所属 脳神経外科</p> <p>職名 医長</p> <p>氏名 山崎 麻美</p>
<p>3. 研究の概要（研究計画書に沿い、要点を記載すること。変更の場合は変更点を具体的に記載すること。）</p> <p>本研究計画は、「先天性水頭症の分子生物学的メカニズム解明と治療法開発 平成11年11月17日承認）の研究計画の修正再申請である。</p> <p>【研究目的】 超音波診断などによる画像診断の進歩により、先天性水頭症は現在胎生期に早期診断することが可能となり、出生後早期の短絡術によって治療成績は改善しています。しかしその中で精神運動発達などで重篤な合併症を残す難治性で、予後の極めて不良な水頭症も少なくありません。このような難治性水頭症の診断、治療は小児神経学、小児脳神経外科学分野で大きな問題です。本研究はこのような難治性先天性水頭症の発生原因を、分子遺伝子学的に明らかにし、将来的に新たな治療法開発を目的とするものであります。</p> <p>【研究組織】 研究代表者：山崎麻美（国立大阪病院・脳神経外科 医長） 院外共同研究者 岡本 伸彦（大阪府立母子保健総合医療センター 企画調査部 主幹） 金村 米博（産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング研究センター 研究員） 有田 憲生（兵庫医科大学・脳神経外科学教室 教授） 坂本 博昭（大阪市立総合医療センター・小児脳神経外科 部長） 伏木 信次（京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター・病態病理学部門 教授） 上口 裕之（理化学研究所・脳科学総合研究センター上級研究員） 中村 康寛（医療法人雪ノ聖母会 聖マリア病院・病理部 部長） 佐藤 博美（静岡県立こども病院 脳神経外科） 本山 昇（国立長寿研究所・老年病センター 室長）</p> <p>【研究等実施場所】 国立大阪病院・臨床研究部 産業技術総合研究所・関西センター（池田サイト、尼崎サイト） 兵庫医科大学・脳神経外科学教室 大阪市立総合医療センター 京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター・病態病理学部門 理化学研究所・脳科学総合研究センター 医療法人雪ノ聖母会 聖マリア病院・病理部 静岡県立こども病院 脳神経外科 国立長寿研究所・老年病センター 室長</p> <p>【研究実施期間】 平成14年9月1日～平成17年3月31日までの3年間</p> <p>【研究対象】 全国施設より、提供を受ける水頭症症例のDNAを対象とする。</p>

【研究方法】

平成11年度に発足した水頭症遺伝子バンクを継続し、水頭症の分子遺伝子学的メカニズムを明らかにするため、遺伝子解析を継続して行います。

【今回変更点および倫理委員会での審査を必要とする理由】

①前回平成11年10月の申請時は、本研究において多施設からの患者DNAを集積するバンクを形成すること。遺伝子解析を行うこと。正常胎児脳（流産あるいは中絶胎児脳）を研究に用いること。の3点における倫理問題の審理をお願い承認されました。今回の申請内容は、研究の一定の進展状況に鑑みて、遺伝子解析研究の継続に限り申請します。

②前回承認後、平成13年3月29日にだされた『ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針』（以下指針と略）に則り、修正を加える必要性の箇所について以下のように変更しました。

解析する遺伝子の項目を水頭症関連遺伝子から各遺伝子を明確に記載しました。

その内容は研究計画に示すとおりである。

今回、特に遺伝カウンセリングに関する情報提供などについて強調しました。

前回承認後承認期間終了までの2年6ヶ月の間に全国25施設より、合計271症例のDNAの提供を受けた。この資料は、指針細則に述べる資料の提供時にヒトゲノム・遺伝子解析研究での利用を含む同意が得られているので、A群試料の取り扱いとすることの是非についても審査をお願いする。

研究計画書

課題名： 先天性水頭症の分子生物学的メカニズム解明と治療法開発

研究代表者：山崎麻美（国立大阪病院・脳神経外科 医長）

院外共同研究者

金村 米博：産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング研究センター 研究員
 岡本 伸彦：大阪府立母子保健総合医療センター 企画調査部 主幹
 有田 憲生：兵庫医科大学・脳神経外科学教室 教授
 坂本 博昭：大阪市立総合医療センター・小児脳神経外科 部長
 稲垣 隆介：関西医科大学・脳神経外科教室 講師
 伏木 信次：京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター・病態病理学部門 教授
 中村 康寛：医療法人雪ノ聖母会 聖マリア病院・病理部 部長
 佐藤 博美：静岡県立こども病院 脳神経外科
 本山 昇：国立長寿研究所・老年病センター 室長

3. 研究等実施場所

国立大阪病院・臨床研究部
 産業技術総合研究所・関西センター（池田サイト、尼崎サイト）
 兵庫医科大学・脳神経外科学教室
 大阪市立総合医療センター
 京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター・病態病理学部門
 理化学研究所脳科学総合研究センター
 医療法人雪ノ聖母会 聖マリア病院
 静岡県立こども病院 脳神経外科
 国立長寿研究所・老年病センター

4. 研究実施期間

平成14年9月1日～平成17年3月31日までの3年間

5. 研究目的

超音波診断などによる画像診断の進歩により、先天性水頭症は現在胎生期に早期診断することが可能となり、出生後早期の短絡術によって治療成績は改善しています。しかしその中で精神運動発達などで重篤な合併症を残す難治性で、予後の極めて不良な水頭症も少なくありません。このような難治性水頭症の診断、治療は小児神経学、小児脳神経外科学分野で大きな問題です。本研究はこのような難治性先天性水頭症の発生原因を、分子遺伝子学的に明らかにし、将来的に新たな治療法開発を目的とするものであります。1992年にX連鎖性遺伝性水頭症発症の原因遺伝子が神経細胞接着因子L1遺伝子であることが明らかになって以来、水頭症の分子遺伝子学の研究は、ヒトの疾病と責任遺伝子およびそれに関与する蛋白の機能の解明と飛躍的に進歩してきました。これらの研究は、水頭症の病態解明の端緒となるとともに、中枢神経組織の発生、分化に関する知見をさらに深め、診断・治療法開発に貢献するものと考えられます。

6. 研究の必要性

この研究の必要性は、水頭症研究の中に分子遺伝子学的手法を取り入れることによって、水頭症の臨床病態分析と結合させて、あるいは出生前診断の診断技術を高め、疫学調査・予後調査をもとにした適切な予後評価を行い、未だ

混沌としている先天性水頭症候群の診断基準を確立し治療指針を作成することでありませす。

7. 研究対象

全国施設より、提供を受ける水頭症症例のDNAを対象とします。

8. これまでの研究成果

前回承認後、平成11年度水頭症バンクプロトコールを提案し、班会議の事務局である国立大阪病院の付属施設である臨床研究部に水頭症バンクを設立しました。これまでに全国25施設より271検体を集積している。遺伝子解析をすすめ、新規のL1遺伝子異常を18家系で見だし、わが国におけるL1遺伝子異常の91%を占めています。また中脳水道狭窄症ではMSI1小脳異常を伴う水頭症ではZIC1, 全前脳胞遺残症例では、Sonic Hedgehog (SHH) gene、背髄髄膜瘤ではZIC2, MTHFR遺伝子、脳瘤ではP73遺伝子解析にも着手しています。脊髄髄膜瘤など神経管癒合不全症の発生は、母親への葉酸の予防的投与によって70%減少することから、この疾患の発生には葉酸代謝が関わっていると思われます。葉酸代謝酵素であるmethylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) の遺伝子ではC677TやA1298Cの一塩基多型 (SNP) によって構成アミノ酸は変化し酵素活性が低下することがわかっています。外国では、この多型は遺伝的危険因子とされました。しかし、このSNPは人種によって頻度が異なるので、今回、本邦で初めて脊髄髄膜瘤の例とその両親を対象にこれらのSNPについて検討しました。C677Tでは対照群よりも母親ではTのalleleが高い傾向にありましたが、その差は有意ではありませんでした。しかしA1298Cでは対照群に比べ母親でAのalleleが有意に (P<0.02) 高く、2つのSNPのalleleには関連性があるが、単純にこの疾患の危険因子とは考えにくいという結果を得ました。これらの研究成果は、平成11年度～平成13年度研究報告書に詳しく記載しています。

9. 実験計画

水頭症遺伝子バンクを継続し、遺伝子解析研究を下記のようにして行ないます。

	疾患	検索する遺伝子	備考
1	X染色体連鎖性遺伝性水頭症 (家族歴・臨床症状から考えられるもの)	LICAM	LICAMに異常を同定できなかったときは、2へ
2	家族性水頭症 (X連鎖性以外)	MSI1 DNA polymerase λ (β 2)	
3	先天性中脳水道狭窄症 (孤発例)		
4	脊髄髄膜瘤	MTHFR, ZIC2, PLL1	
5	全前脳胞症	ZIC2, SHH	
6	ダンディウォーカー症候群および小脳形成不全を伴うもの	ZIC1, Engrailed2 WNT1	
7	脳瘤	P73	
8	頭蓋骨早期癒合症	FGFR	

各遺伝子検索の必要性

1. 臨床的に必要性のあるもの

LICAM

X連鎖性劣性遺伝性水頭症 (X-linked hydrocephalus; 以下XLHと略す) は、X連鎖性劣性の遺伝様式をとる特異な水頭症です。水頭症のほかに、精神発達遅滞・下肢の痙性麻痺・拇指の内転屈曲を臨床的特徴とします。1992年にXLHの1家系にLICAM遺伝子異常が同定され、それ以降世界で150家系以上の報告があり今やこの原因遺伝子と同定され

ているといえます。Habibによると先天性水頭症の2%、男児の中脳水道狭窄症による水頭症の25%の頻度であると述べられています。神経放射線学的特徴としては、脳梁低形成、視床癒合、シャント後の脳室壁の波状変化 (rippled ventricular wall)、そして小脳虫部前葉の局所的萎縮を認め、病理学的には延髄錐体路の低形成を呈します。遺伝歴のない中脳水道狭窄症は適切な治療を行えば比較的予後が良いですが、XLHはたとえ早期に脳室腹腔シャント術を施行しても、重度の精神運動発達遅滞を後遺します。それ故正確な予後評価のためには、遺伝子解析が必要です。

どんなときに必要でしょうか

- ①家族歴からX連鎖性が疑われる場合 (男児兄弟で水頭症の場合も含めて)
 - ②あるいは弧発例でも臨床所見よりXLHが疑われる場合、
 - ③家族歴からXLHが疑われる家系の女性が、挙児を希望する時の保因者診断を行うとき
 - ④保因者と診断された女性が妊娠したとき、胎児がL1遺伝子異常を有するかどうかを知りたい時 (この場合には充分量のDNAが羊水検査あるいは絨毛検査によって得られることが必要です)
- 但し家族歴がなく胎内で水頭症の診断がなされた症例で、L1遺伝子異常があるかどうかを出生前診断することは不可能ではありませんが、最低採血してから1ヶ月位の時間を要します。

2. 研究段階での必要性

~~MSI1~~ ~~DNA polymerase λ ($\beta 2$)~~

~~MSI1~~, ~~DNA polymerase λ ($\beta 2$)~~ は、この遺伝子を欠損した実験動物が水頭症を発症する事がわかったので、人の水頭症の原因遺伝子かもしれないと考えて、遺伝子を検索します。

~~ZIC1~~ ~~Engrailed2~~, ~~WNT1~~

この遺伝子を欠損したネズミが小脳の異常を伴う水頭症を発症する事がわかったので、小脳に異常を伴う水頭症の原因遺伝子の可能性を考えて、遺伝子検索する。

~~ZIC2~~, ~~SHH~~

外国では先天性水頭症の10%をしめる企前脳胞症の患者さんにこの遺伝子の異常を伴う事がわかったので、遺伝子を検索を行う。

~~MTHFR~~ 遺伝子の SNP 解析

先天性水頭症の原因として一番多い脊髄髄膜瘤 (二分脊椎症) の遺伝的危険因子として葉酸代謝酵素である ~~MTHFR~~ の677TT,1298CCを示すSNPが諸外国で注目されています。今回私達は本邦での検索を初めて行いましたが、神経管閉鎖障害の患者さんや母親・父親にこの遺伝子異常 (SNP異常) の率が高いという結果は認められませんでした。今後とも症例数を増やして、解析する必要があります。

~~LPPI~~

最近脊髄髄膜瘤マウスにこの遺伝子の異常が同定されました。人との対応を明らかにする為に、検索の必要があります。

8. 倫理的対応 (今回特に強調したい点のみ)

提供者に対する基本姿勢：インフォームドコンセント

提供者に対しては、研究の意義・目的・方法・予測される結果について十分に説明を行い、自由意志にもとづく文書による同意をうけて、試料の提供を受けます。

今回遺伝子検索が臨床段階にあるものと研究段階にあるものを明確に区別し、特に臨床段階にある遺伝性水頭症の疾患遺伝子異常が予測される提供者に対しては、もたらされる結果についての情報について開示したうえで、自由意志による提供を受けることに十分に留意する必要があります。そのような場合、遺伝子解析を行うにあたっては、綿密な診断前カウンセリングや診断後カウンセリングを準備しておく必要があります。日本では遺伝科が少なく遺伝カウンセラーが不足しており、日本人類遺伝学会と日本臨床遺伝学会が共同で、臨床遺伝専門医を認定することで合意に達し、準備をすすめています。遺伝医療システムの構築と運用に関する研究班の開設したホームページ (<http://www.iden.gr.jp>) や、それとリンクしている信州大学衛生学福嶋義光教授が開設したGENETOPIA (<http://genetopia.md.shinshu-u.ac.jp>) では、遺伝カウンセリングに必要な基礎知識や事例集・サポートシステム・倫理ガイドライン・地域ごとの遺伝相談の情報をまで非常に詳しく記載されているので、カウンセリングに関する情報を提供し、提供者が必要ときに受けられる準備をしておきます。また独自の ~~LICAM~~ 遺伝子異常を同定された患者さまやその

家族への説明用のパンフレットを作成しました。

DNA提供者のプライバシー確保に関する対策

前回も対策を述べましたが、改めて留意いたします。

DNA提供の両親や家族などに関する情報が決して公にならないようにするため、提供されたDNAに関する情報は、提供後は「通し番号」で表し、研究代表者がDNA提供者に関する個人情報を厳重に管理し、それ以外の研究者並びに外部共同研究施設へはいかなる個人情報も漏洩しないように努力します。DNAなどのサンプルについては主治医の手を放れた移送・保管・研究での使用のさい、すべて「通し番号」などで表し、研究上の理由から必要とされる事項以外は、研究室内でもいかなる固有の名称も用いないこととします。専任のバンク責任者をおき、個人情報の管理を行う。患児とその両親や家族などに関する情報が決して公にならないように。その情報が家族にとって社会的差別（結婚・就職・保険など）を受ける材料に絶対にならないよう雇用者・保険会社・学校などから正当性のない進入から保護します。

研究終了時のサンプルの廃棄に関して

今回の申請以降に集められたサンプルについては、①この研究が終了した時点で、廃棄する場合と②連結不可能匿名化した上でヒト細胞・遺伝子・組織バンクに提供する場合を想定し、提供者が両者のいずれかをを選択し、同意を得た方法に応じておこないます。

ヒト細胞・遺伝子・組織バンクとは指針に定めるように『提供されたヒトの細胞、遺伝子、組織等について研究用資源として品質管理を実施して、不特定多数の研究者に分譲する非営利的事業』をいう。

今回の申請以前に集められたサンプルに関しては②の同意が得られていないので、①この研究が終了した時点で、廃棄する。

解析結果の扱い（遺伝情報の開示について）

- ①上に上げた遺伝子の中で現在までに、X染色体連鎖性遺伝性水頭症の原因遺伝子であるとされている*LICAM*以外は、研究段階で臨床的意義はよく分かっていません。*LICAM*遺伝子異常以外の遺伝子解析の結果は、次子の水頭症の可能性などの情報を提供するには不確実であり、信頼性に乏しいものです。そのため、*LICAM*遺伝子異常が同定された方以外は、遺伝情報はご本人には開示（解析結果の報告）はしません。
- ②*LICAM*遺伝子異常によるXLHの場合、単一遺伝子疾患なので、提供者に対し医学的・精神的影響を与える可能性が予測されます。この遺伝子解析を行うにあたっては、結果がもたらす可能性について遺伝カウンセリングが必要であるとと考えています。遺伝カウンセリングの情報を提供すると共に、解析を行うことや結果を知ることが自由意志で行われるべきであり、十分にインフォームドコンセントを行った上、同意を得たのち実施します。