

D. 考察

129/SvJを遺伝背景としたL1ノックアウトマウスでは、先天性水頭症、脳梁形成不全、皮質脊髄路異常、視床癒合、小脳虫部低形成が見られる¹²⁾。一方、6Dマウスの脳は、神経細胞構築、投射伝導路は正常に形成されており、脳形成過程における神経細胞遊走、軸索のガイダンスと伸長が正常に発達していることを示した。L1の6番目のIgドメインはL1同士のホモフィリック結合、integrinとのヘテロフィリック結合に参与するドメインとして重要な機能を担っている¹³⁾。しかし、*in vivo*では、L1の6番目のIgドメインの機能が軸索ガイダンスには必要でないことを示唆する。L1ノックアウトマウスに見られる軸索ガイダンス異常は、他の細胞接着分子(L1-neuropilin相互作用が関与するsema3Aのシグナルなど)との相互作用に寄与するところが大きいと考える¹⁴⁾。

E. 結論

神経細胞接着分子L1蛋白の細胞外に位置する6番目のイムノグロブリン(Ig)ドメインのみを欠如したマウス(6D)の脳は、正常な細胞構築、伝導路形成が見られ、軸索ガイダンス、神経細胞遊走に異常がないことが示された。このことより、*in vivo*における正常な軸索ガイダンスには、6番目のイムノグロブリン(Ig)ドメインを介したL1同士のホモフィリック結合、integrinとのヘテロフィリック結合は機能的に重要でないと考えられた。

付記：

本研究は米国Case Western Reserve大学 Department of Neurosciences、Vance Lemmon教授との共同研究である。

F. 文献

- 1) Lemmon V, Farr K, Lagenaur C (1989) L1-mediated axon outgrowth occurs via a homophilic binding mechanism. *Neuron* 2: 1597-1603.
- 2) Drazba J, Lemmon V (1990) The role of cell adhesion molecules in neurite outgrowth on Muller cells. *Dev Biol* 113: 755-765.
- 3) Kamiguchi H, Hlavin ML, Yamasaki M, Lemmon V (1998) Adhesion molecules and inherited diseases of the human nervous system. *Annu Res Neurosci* 21:97-125.
- 4) Haney CA, Sahenk Z, Lemmon V, Roder J, Trapp BD (1999) Heterophilic binding of L1 on unmyelinating sensory axons mediates Schwann cell adhesion and is required for axonal survival. *J Cell Biol* 146: 1173-1183.
- 5) Fransen E, Lemmon V, Van Camp G, Vits L, Coucke P, Willems PJ (1995) CRASH syndrome: a clinical spectrum of corpus callosum hypoplasia, retardation, adducted thumbs, spastic paraparesis and hydrocephalus due to mutations in one single gene, L1. *Eur J Hum Genet* 3: 273-284.
- 6) Kenwrick S, Jouet M, Donnai D (1996) X-linked hydrocephalus and MASA syndrome. *J Med Genet* 33: 59-65.
- 7) Yamasaki M, Thompson P, Lemmon V (1999) CRASH syndrome: mutations in the L1 gene correlate with severity of the disease. *Neuropediatrics* 28: 175-178.
- 8) Kenwrick S, Watkins A and De Angelis E (2000) Neural cell adhesion molecule L1: relating biological complexity to human disease mutations. *Hum Mol Genet* 9: 879-886.
- 9) Weller S, Gartner J (2001) Genetic and clinical aspects of X-linked hydrocephalus (L1 Disease): mutations in the L1CAM gene. *Hum Genet* 18: 1-12.
- 10) Cohen NR, Taylor JSH, Scott LB, Guillery RW, Soriano P, Furley AJW (1997) Errors in corticospinal axon guidance in mice lacking the neural cell adhesion molecule L1. *Curr Biol* 8:26-33.
- 11) Dahme M, Bartsch U, Martini R, Anliker B, Schachner M, Mantei N (1997) Disruption of the mouse L1 gene leads to malformations of the nervous system. *Nature Genet* 17: 346-349.
- 12) Fransen E, D'Hooge R, Van Camp G, Verhoye M, Sijbers J, Reyniers E, Soriano P, Kamiguchi H, Willemsen R, Koekkoek SKE, De Zeeuw CI, De Deyn PP, Van Der Linden A, Lemmon V, Kooy FR, Willems PJ (1998) L1 knockout mice show dilated ventricles, vermis hypoplasia, and impaired exploration patterns. *Hum Mol Genet* 7: 999-1009.
- 13) Yip PM, Zhao X, Montgomery AM, Siu CH (1998) The Arg-Gly-Asp motif in the cell adhesion molecule L1 promotes neurite outgrowth via interaction with the alpha5beta3 integrin. *Mol Biol Cell* 9: 277-90.
- 14) Castellani V, Chedotal A, Schachner M, Faivre-Sarrailh C, Rougon G (2000) Analysis of the L1-deficient mouse phenotype reveals cross-talk between Sema3A and L1 signaling pathways in axonal guidance. *Neuron* 27: 237-249.

小脳形成異常症における責任遺伝子の検索

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

研究要旨

小脳形成異常を呈するヒトの疾病にはDandy-Walker症候群、Joubert症候群等が知られているが、責任遺伝子は同定されていない。我々は、昨年までの研究で小脳構造異常を呈する先天性疾患患者において候補遺伝子 (*ZIC1*, *Engrailed-2*, *WNT1*) の変異の有無の検討を開始してきた。各遺伝子はそのノックアウトマウスにおいて小脳低形成を生じるが、現時点ではヒトにおいては変異は同定されていない。*EN1*ノックアウトマウスも小脳と四丘体の大部分が欠損し、同時に骨格系の異常も呈する。本年度は従来の研究の継続とともに、*EN1*遺伝子についても解析を行った。

A. 研究目的

Dandy-Walker症候群、Joubert症候群など小脳形成異常を呈するヒトの疾病の責任遺伝子を、各種ノックアウトマウスの所見から類推し、ヒトの相同遺伝子において変異を同定することが目的である。

B. 研究序論

*ZIC1*遺伝子は小脳顆粒細胞系列に強く限局し小脳のパターンを決定するZn finger型転写因子である¹⁾。*Drosophila* の*odd-paired*遺伝子と相同な遺伝子としてクローニングされた。胎児期に小脳外顆粒層に発現する。そのノックアウトマウスは異常行動、小脳の低形成、小脳小葉構造の異常を呈することが報告されている²⁾。*ZIC2*と*ZIC3*はそれぞれ全前脳胞症、内臓逆位というふうヒトの疾病と関連が証明されている。*ZIC1*異常症は見いだされていないが、先天性小脳形成異常の責任遺伝子の候補遺伝子と考えられる。

Engrailed-1, *2* (以下*EN1*, *EN2*) は*Drosophila* の*segmentation*に参与する*engrailed* (*en*) 遺伝子と相同な

遺伝子で、胎児期に中脳、小脳領域 (mid-hindbrain junction) に発現し、中枢神経の発生に重要な転写因子である³⁾。*EN2*は*EN1*より少し遅れて発現する。ともに2個のエクソンからなり、第2エクソンにはホメオボックスを持つ。

*EN1*ノックアウトマウスは多彩な先天異常を持ち、胎生致死ではないが生後まもなく死亡する⁴⁾。四丘体と小脳の大部分が欠損し、第Ⅲ・Ⅳ脳神経も欠損する。同時に、前足の趾の奇形、胸骨短縮、第13肋骨短縮などの異常がみられる。これらの所見を同時に満たすヒトの疾病は知られていない。

また、*EN1*のトランスジェニックマウスでは、後部小脳虫部の嚢胞状奇形と生後の水頭症が出現し、Dandy-Walker症候群ときわめて類似した状態が実験的に作成されることが報告されている⁵⁾。*EN1*の座位を含む領域の部分トリソミーで同様なヒトの疾病が生じる可能性があるが、現在までそのような報告はない。

*EN2*のノックアウトマウスは生存可能であるが小脳サイズの減少、葉構造の異常等がみられる⁶⁾。骨格系異常も認めず、早期に死亡する*EN1*ノックアウトマウスと

比較して異常の程度は軽い。また、*ZIC1*ノックアウトマウスと異なり、運動機能に大きな影響はない。また、*EN1*と*EN2*の作用には相補的な面があり、*EN1*ノックアウトに*EN2*ノックインを行うと、*EN1*欠失による異常がrescueされる⁷⁾。

*WNT*遺伝子群はマウスの乳ガン細胞でmouse mammary tumor virusが染色体にintegrationされることにより活性化されるターゲット遺伝子(*int-1*)として同定された。ショウジョウバエの*wingless*遺伝子と相同な遺伝子であり、両者を合成して*WNT*と呼ばれるようになった。*WNT*は分泌型の糖蛋白で個体発生において重要な役割を持つが、*WNT1*は特に神経系の発生に重要である。*Wnt1*ノックアウトマウスは中脳の後部、中脳と後脳の境界部、後脳前部での欠失が見られる⁸⁾。小脳は大部分が欠失し、出生前に死亡するものや生後重度小脳失調を呈するものがみられた。*Swaying*という自然発症型の小脳失調症を呈するマウスは*Wnt1*遺伝子のノックアウトマウスとよく似た小脳構造異常を呈するが、*Wnt1*遺伝子に1塩基欠失があることが判明している⁹⁾。*Wnt1*は*En1*の発現を維持する機能があり、*Wnt1*ノックアウトマウスで*En1*を発現させると、rescueがみられる¹⁰⁾。

このように、*ZIC1*、*EN1*、*EN2*、*WNT1*遺伝子はマウスの小脳異常との関係が証明されているが、現在までのところヒトの疾病との関連は不明である。これらのノックアウトマウスはホモ接合で異常を呈するため、ヒトの疾病では常染色体劣性遺伝性の遺伝形式が予想される。本研究では*ZIC1*、*EN2*、*WNT1*各遺伝子についてヒトの小脳の先天異常症例における変異の有無を検討してきた。*ZIC1*、*EN2*では転写因子として重要なDNA結合領域、ホメオボックス領域に重点を置いて検索を行ってきた。しかし、現在まで有意な変異は同定されていない。

今年度の研究では、やはりノックアウトマウスで小脳形成異常を呈する*EN1*遺伝子について変異の検索を行った。*EN1*ノックアウトマウスでは骨格系統の異常も認められるが、対象選定には骨格異常の有無は考慮しなかった。

B. 研究方法

水頭症バンクに登録された、Dandy-Walker症候群、Joubert症候群、Cranio-Cerebello-Cardiac症候群、原因不明の小脳形成不全などの小脳の先天異常を呈する患者を対象にした。末梢血リンパ球からDNAを抽出し、PCR法によって各遺伝子を増幅した。PCR産物を回収してサ

ブクローニングし、塩基配列を決定した。ABI社のオートシーケンサーを用いた。

*EN1*および*EN2*はともに2個のエクソンからなる。EH1～5という、種を越えてアミノ酸配列の保存された領域がある³⁾。エクソン2にはホメオドメイン(EH4)とEH5が存在する。この他にもEH1、EH2、EH3がエクソン1に存在するが、ホメオドメインを持つ第2エクソン中心に解析を行った。

C. 研究結果

本年度は*EN1*遺伝子第2エクソンに重点を置いて解析を行い、現在までに11例の解析を終了したが、有意な変異は同定されていない。その他の遺伝子についても現在までのところ有意な変異は同定されておらず、検索対象、検索範囲の拡大を検討している。また、これらの遺伝子が小脳形成異常を呈する疾患群の責任遺伝子であることを否定できるほどの解析患者数でもないと考えている。

D. 考察

Dandy-Walker症候群は第4脳室の嚢胞状拡大、小脳虫部低形成を特徴とするが、水頭症も伴う。小脳失調症状や精神運動発達遅滞、他の奇形を合併する例や、小脳失調がめだたず予後良好な例等、臨床的にはかなり幅広いものを含んでいる。従ってDandy-Walker症候群の責任遺伝子は複数存在することが予想されるが、現時まで同定されていない。*ZIC1*、*EN*、*WNT1*遺伝子異常は小脳構造異常を呈することから、Dandy-Walker症候群の責任遺伝子の候補遺伝子の一部と予想される。これらの遺伝子のノックアウトマウスはヘテロでは異常がなく、ホモで異常が出現するため、ヒトの疾病としては常染色体劣性遺伝形式が考えられる。*ZIC1*ノックアウトマウスは神経症状が強く出現しており、Dandy-Walker症候群の予後良好例とは関連が少なく、臨床的にもヒトの場合には重症の神経学的機能障害を呈する可能性が高いと思われる。*EN1*のトランスジェニックマウスではDandy-Walker症候群によく似た中枢神経異常が認められるが、現在の解析方法では過剰発現は証明できず、*EN1*遺伝子の重複や過剰発現がDandy-Walker症候群の原因となるかどうかは今後の検討課題である⁵⁾。

Joubert症候群は小脳虫部無形成ないし低形成、眼底コロボーマ、生下時からの低緊張、新生児期の呼吸異常

(多呼吸)、異常眼球運動を呈する疾患である。常染色体劣性遺伝性であるが、現在まで責任遺伝子は不明である。Joubert症候群の一部は9q34.3に連鎖することが報告されているが、連鎖しない家系も存在し、遺伝的異質性が認められる¹¹⁾。*Wnt1*遺伝子のノックアウトマウスは小脳の低形成を生じることから、PellegrinoらはJoubert症候群患者18例における*Wnt1*遺伝子変異を検索したが、異常は同定できなかった¹²⁾。最近Blairらは*EN1*、*EN2*遺伝子について26例のJoubert症候群患者で検索を行い、異常はなかったと報告した¹³⁾。Blairらは*FGF8*ノックアウトマウスが小脳異常を呈することから、*FGF8*遺伝子についても解析を行っているが異常はなかった¹³⁾。さらに、Joubert症候群の責任座位の9q34にある*BARHL1*遺伝子についてもその関与を否定している。今までの我々の研究でも2例のみであるが、Joubert症候群において*ZIC1*、*EN*、*WNT1*遺伝子の変異は同定されなかった。ただし、Joubert症候群の一部の例では腎臓異常を合併するが、そのような症例では腎臓と神経系の発生に共通に関与する遺伝子を検討する必要がある。また、眼底コロボーマなど眼異常や呼吸異常は*ZIC1*、*EN*、*WNT1*遺伝子のノックアウトマウスでは認められていない。Joubert症候群については、小脳発生に関わる全く別の遺伝子が責任の可能性もある。

この他にも原因不明の小脳形成異常症例について解析を行ったが、現時点で*EN2*異常は同定されていない。小脳の先天異常は病的には異質なものからなると考えられ、一部には*ZIC1*、*EN*、*WNT1*遺伝子異常によるものも存在するとの仮説のもとに検討を続ける方針である。

F. 文献

- 1) Aruga J, Yokota N, Hashimoto M, Furuichi T, Fukuda M, Mikoshiba K. A novel zinc finger protein, Zic, is involved in neurogenesis, especially in the cell lineage of cerebellar granule cells. *J Neurochem* 63:1880-1890, 1994.
- 2) Aruga J, Minowa O, Yaginuma H, Kuno J, Nagai T, Noda T, Mikoshiba K. Mouse Zic1 is involved in cerebellar development. *J Neurosci* 18:284-93, 1998.
- 3) Logan C, Hanks MC, Noble-Topham S, Nallainathan D, Provart NJ, Joyner AL. Cloning and sequence comparison of the mouse, human, and chicken engrailed genes reveal potential functional domains and regulatory regions. *Dev Genet* 13: 345-358, 1992.
- 4) Wurst W, Auerbach AB, Joyner AL. Multiple developmental defects in Engrailed-1 mutant mice: an early mid-hindbrain deletion and patterning defects in forelimbs and sternum. *Development* 120: 2065-2075, 1994.
- 5) Rowitch DH, Danielian PS, McMahon AP, Zec N. Cystic malformation of the posterior cerebellar vermis in transgenic mice that ectopically express Engrailed-1, a homeodomain transcription factor. *Teratology*. 60:22-8, 1999.
- 6) Joyner AL, Herrup K, Auerbach BA, Davis CA, Rossant J. Subtle cerebellar phenotype in mice homozygous for a targeted deletion of the En-2 homeobox. *Science* 251: 1239-1243, 1991.
- 7) Hanks M, Wurst W, Anson-Cartwright L, Auerbach AB, Joyner AL. Rescue of the En-1 mutant phenotype by replacement of En-1 with En-2. *Science* 269: 679-682, 1995.
- 8) Thomas KR, Capecchi M.R. Targeted disruption of the murine int-1 proto-oncogene resulting in severe abnormalities in midbrain and cerebellar development. *Nature* 346: 847-850, 1990.
- 9) Thomas KR, Musci TS, Neumann PE, Capecchi MR. Swaying is a mutant allele of the proto-oncogene Wnt-1. *Cell*. 67:969-76, 1991.
- 10) Danielian PS, McMahon AP. Engrailed-1 as a target of the Wnt-1 signalling pathway in vertebrate midbrain development. *Nature*. 383:332-4, 1996.
- 11) Saar K, Al-Gazali L, Sztriha L, Rueschendorf F, Nur-E-Kamal M, Reis A, Bayoumi R. Homozygosity mapping in families with Joubert syndrome identifies a locus on chromosome 9q34.3 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 65:1666-71, 1999.
- 12) Pellegrino JE, Lensch MW, Muenke M, Chance PF. Clinical and molecular analysis in Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 72: 59-62, 1997.
- 13) Blair IP, Gibson RR, Bennett CL, Chance PF. Search for genes involved in Joubert syndrome: evidence that one or more major loci are yet to be identified and exclusion of candidate genes EN1, EN2, FGF8, and BARHL1. *Am J Med Genet*. 107:190-6, 2002.

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

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^{1,2} 坂本 博昭⁴ 北野 昌平⁴ 山崎 麻美^{2,3}

研究要旨

X連鎖性劣性遺伝性水頭症の2家系においてL1CAM遺伝子の翻訳領域のsilent mutationを同定したので報告する。家系1は、精神運動発達障害を伴う生後9ヶ月の男児水頭症児が発端者で、母方に男児先天性水頭症の発症の家族歴を有し、頭部CT上、高度の水頭症を認めた。L1CAM遺伝子解析の結果、エクソン8のC924T (G308G)の遺伝子変異を同定し、患児の母親に同部位のヘテロ接合体を認めた。家系2は、軽度の精神発達障害を認める3歳の男児水頭症児が発端者で、頭部CT上、中等度の水頭症を認めシャント手術で脳室サイズは縮小している。L1CAM遺伝子解析の結果、エクソン18にG2274A (G758G)の遺伝子変異を同定し、患児の母親に同部位のヘテロ接合体を認めたが、患児の健康な弟は正常のアリルを持つことを確認した。Silent mutationは、従来はアミノ酸配列の変化が起らないのでタンパク質の機能・構造の変化につながらず、病的意義はないものと考えられてきたが、最近の報告ではmRNAのスプライシング異常を引き起こす可能性があることが報告されている。L1CAM遺伝子におけるsilent mutationもその異常部位により、多彩な臨床症状を引き起こすことが判明し、今後の遺伝子解析において注意が必要である。

A. 研究目的

X連鎖性劣性遺伝性水頭症 (X-linked hydrocephalus; 以下XLHと略す) およびMASA症候群は、X連鎖性劣性性麻痺等とともに、細胞接着因子L1CAM遺伝子異常による症候群、すなわちCRASH症候群 (Corpus callosum hypoplasia, Retardation, Adducted thumbs, Spastic paraplegia and Hydrocephalus) と呼ばれている¹⁻³⁾。1992年、RosenthalらがXLHの1家系にL1CAM遺伝子異常を同定して以来⁴⁾、現在まで全世界でCRASH症候群の153家系に142タイプ (single nucleotide polymorphism [SNP] 疑いは除く) のL1CAM遺伝子異常が見出されている¹⁻⁴⁾。本水頭症研究班の遺伝子解析グループでは⁵⁾、本邦

XLH症例におけるL1CAM遺伝子異常の検索を実施し、平成13年度までに29家系について解析を行い、17家系の新規L1CAM遺伝子異常を同定してきた^{5,6)}。この17家系での検討では、本邦におけるL1CAM遺伝子異常の特徴として、欧米からの報告と同様に遺伝子異常のホットポイントが存在しないという特徴と同時に、欧米症例と比較して非翻訳領域あるいは翻訳領域ではⅢ群 (細胞外ドメインでのナンセンス変異) の遺伝子異常が多い傾向が判明した^{3,6)}。

今回、この17家系に含まれていた1症例に加えて、新規症例においてL1CAM遺伝子の翻訳領域のsilent mutationの家系を同定した。そこでこれら従来の報告ではまれなL1CAM遺伝子のsilent mutationに関して検討し

たので報告する。

B. 研究方法

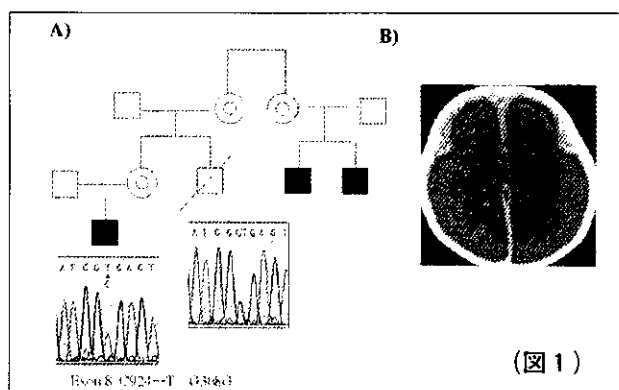
平成11年に班会議で設立した水頭症遺伝子バンク⁵⁾に登録された症例の中から、家族歴や臨床像よりXLHが疑われる症例中、2家系が今回の研究の対象である。

書面によるインフォームドコンセントを実施後、患者ならびにその家族(母親、同胞)から末梢血を採取した。末梢血よりgenomic DNAを抽出した後、L1CAM遺伝子のエクソン・イントロン境界をはさむように設定されたプライマーを用いてPCR法にて増幅し、Big Dye™ Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (ABI)を用いた蛍光ダイターミネーター法によるダイレクトシーケンシングを実施した⁶⁾。

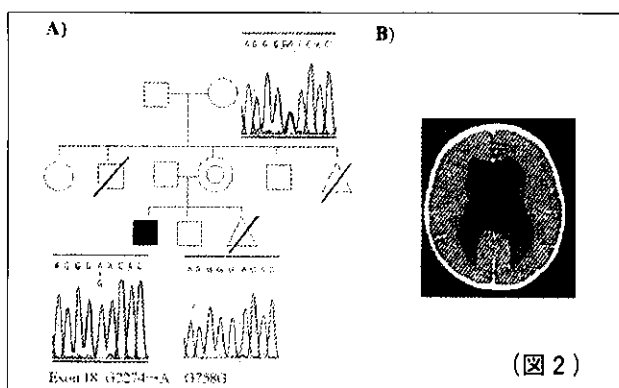
C. 研究結果

1) 家系1

家系1は、現在生後9ヶ月の男児水頭症児が発端者である。母方に男児先天性水頭症の発症の家族歴を有する(図1A)。生後9ヶ月の時点で頭定が見られず、精神運動発達障害が疑われる。頭部CT上、高度の水頭症を認めた(図1B)。L1CAM遺伝子解析の結果、エクソン8のC924T(G308G)の遺伝子変異を同定した(図1A)。患児の母親のL1CAM遺伝子の検索も施行し、同部位の異



(図1)



(図2)

常をヘテロで示し、保因者であることが確認された(図1A)。

2) 家系2

家系2は、現在3歳の男児水頭症児を発端者とする(図2A)。臨床的にはIQ60で言葉は未だ出ず、精神発達障害を認めるが、おもちゃで遊んだり歩行は可能な状態である。頭部CT上、中等度の水頭症を認め(図2B)シャント手術で脳室サイズは縮小した。拇指の内転は認めなかった。L1CAM遺伝子解析の結果、エクソン18にG2274A(G758G)の遺伝子変異を同定した(図2A)。母は同部位の異常をヘテロで示し保因者であること、およびこの児の健康な弟は正常のアリルを有することが確認された(図2A)。第3子は自然流産している。

D. 考察

アミノ酸配列を規定している塩基配列(open reading frame; ORF)に存在し、塩基置換後のコドンが決定するアミノ酸が塩基置換前のものと変わらない、すなわち遺伝子異常に伴うアミノ酸配列の変化が発生しないタイプの一塩基置換(異常)はsilent mutationと呼ばれる⁷⁾。従来はこのタイプの一塩基置換はアミノ酸配列の変化が起こらないのでタンパク質の機能・構造の変化につながらず、病的意義はないもの(サイレントな塩基置換)と考えられてきた。しかし、最近の報告では必ずしもサイレントな異常とは断定できず、silent mutationが各種疾患の発生に関与している報告が多数存在する⁷⁾。

L1CAM遺伝子に関しては、疾患の発症との関連性が示唆されsilent mutationを有していた1家系の報告がある。Duらは、XLHの1家系にエクソン8のC924T(G308G)の遺伝子異常が存在することを確認し、その遺伝子異常がL1CAM遺伝子の発現に及ぼす影響についてRT-PCRを用いて解析した結果、通常のL1CAM遺伝子のmRNAより69塩基短いmRNAが作られていることを確認した⁸⁾。この原因として彼らは、C924Tの遺伝子異常によりエクソン8内部に新たなスプライスサイトができ、その部分で69塩基が切り取られ、最終的にエクソン8の内部に23アミノ酸の欠失ができ、L1CAMタンパク質の異常につながり、水頭症発症に関与したと推察している⁸⁾。

今回、われわれがsilent mutationを確認した2つの家系のうち、家系1の方はこのDuらの同定したのと同じ部位にsilent mutationが確認された。今回、われわれが経験した症例は、臨床的には重症の水頭症例であり、他の

非翻訳領域あるいは翻訳領域ではⅢ群（細胞外ドメインでのナンセンス変異）に分類されるL1CAM遺伝子異常と同様、L1CAMタンパク質の高度の機能異常につながる遺伝子異常が存在することが予想されていた。今回の症例の水頭症発症のメカニズムに関しては、Duらが推察するのと同様に、L1CAM遺伝子のエクソン8内部のスプライシング異常が関与していることが強く示唆される。従来はsilent mutationとして処理されていたタイプの遺伝子異常であるが、実際はL1CAM遺伝子の発現異常につながり、且つ重度の症状を呈する水頭症の発症につながる遺伝子異常であると予想され、今後、注意が必要であると考えられる。

一方、家系2のG2274A(G758G)の異常が水頭症発症につながるメカニズムに関しては現段階では不明である。このタイプの遺伝子異常を有した家系2の症例の臨床症状は、水頭症の発症があるという点では家系1の症例と同様であるが、その程度は軽く他の臨床症状の点でもXLHの中では比較的軽症に属するものと考えられる。最近の遺伝子発現制御に関する研究において、エクソン内にはmRNAのスプライシングに重要な機能を有する領域(Exonic splicing enhancers; ESEsあるいはExonic splicing silencers; ESSs)が存在することが明らかと成ってきた⁷⁾。エクソン内に存在するこれらESEs配列あるいはESSs配列に何らかの異常が加わった場合、アミノ酸をコードしている情報に変化が生じなくてもmRNAのスプライシングに影響を与える可能性がある⁷⁾。今回のG2274A(G758G)の異常がそのようなメカニズムでL1CAM遺伝子のスプライシングに何らかの異常を与えた可能性は否定できず、今後、このタイプのsilent mutationがL1CAM遺伝子発現に及ぼす影響について検討を行う必要があると考えられる。今回のG2274A(G758G)タイプのsilent mutationは、臨床症状が他のXLH症例と比較して軽症であり、XLHではない先天性水頭症と誤って診断されている場合も予想される。今後、軽症の男児先天性水頭症例に対して、どのような方針でL1CAM遺伝子異常検索を実施していくべきか?ということを中心に慎重に考える必要があると考えられる。

E. 結果

本邦XLH症例において、L1CAM遺伝子のsilent mutationの2家系を同定した。

L1CAM遺伝子のsilent mutationはスプライシング異常

を引き起こす可能性があり、その部位により比較的症状の軽い水頭症例から重症の水頭症例まで多彩な臨床症状を呈する可能性が示唆される。今後、L1CAM遺伝子異常の検索において、silent mutationの存在を念頭に置いた考察が必要である。

F. 文献

- 1) Yamasaki M, Thompson P, Lemmon V: CRASH Syndrome: mutations in L1CAM correlate with severity of the disease. *Neuropediatrics* 28, 175-178, 1997.
- 2) Yamasaki M, Arita N, Hiraga S et al : A clinical and neuroradiological study of X-linked hydrocephalus in Japan. *J Neurosurg* 83, 50-55, 1995.
- 3) 山崎麻美、金村米博、岡本伸彦：先天性水頭症の遺伝子診断、産婦人科の実際51, 365-372, 2002.
- 4) Rosenthal A, Jouet M, Kenwick S : Aberrant splicing of neural cell adhesion molecule L1 mRNA in a family with X-linked-hydrocephalus. *Nature Genet* 2, 107-112, 1992.
- 5) 山崎麻美、金村米博、有田憲生他：水頭症バンク設立の経過と遺伝子解析。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班 平成11年度研究報告, pp43-56, 2000
- 6) 山崎麻美、金村米博、岡本伸彦、坂本博昭、高橋義男、長坂昌登、中川義信、森本一良、佐藤博美、森鑑二、有田憲生：本邦におけるX-linked hydrocephalusおよびMASA症候群のL1CAM遺伝子—新規遺伝子異常17家系と遺伝型・臨床型の相関について—、厚生省特定疾患 難治性水頭症調査研究班、平成13年度総括・分担研究報告書, pp93-96, 2002.
- 7) Cartegni L, Chew SL, Krainer AR. Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. *Nat Rev Genet* 3, 285-298, 2002.
- 8) Du YZ, Dickerson C, Aylsworth AS, Schwartz CE. A silent mutation, C924T (G308G), in the L1CAM gene results in X linked hydrocephalus (HSAS). *J Med Genet* 35, 456-62, 1998.

研究成果の刊行に関する一覧

著者名	題名	書名(編集者名)	発行者名 (発行地名)	巻：頁 西暦年号
稲垣 隆介 我妻 敬一 大重 英行 笠井 治文 山内 康雄 河本 圭司	小児の頭部外傷：虐待が疑われたときに脳外科医がどのように対応するか？	神経外傷		25(2):82-86
稲垣 隆介 山内 康雄 河本 圭司	頭蓋冠形成障害を呈した羊膜索症候群の1例	小児の脳神経		27(1):17-19
櫻井 靖夫 土田 高宏 笠井 治文 稲垣 隆介 山内 康雄 河本 圭司	小児小脳腫瘍の1例	Oncologyの進歩		12(1):16
稲垣 隆介	Book&Journal Review	小児の脳神経		27(5):416-417
稲垣 隆介	水頭症の人に関連の深い検査 その1	水頭症ガイドブック 2002	日本水頭症協会 (東京)	204-211
宇都宮英綱 案浦 清高 林 隆士	脳先天奇形—全前脳胞症と脳梁形成不全の形態発生—	画像診断 22		1188-1200 2002
新井 鐘一 宇都宮英綱 田代 忠 福島 武雄 木村 道生 岡崎 正敏	頸動脈超音波にて診断し得た両側内径動脈起始部閉塞症の一例	Neurosonology		15-19 2002
新井 鐘一 宇都宮英綱 田代 忠 黒岩 大三 岡崎 正敏	頸部頸動脈狭窄症の病変の造影3次元MRAによる摘出—頸動脈超音波との比較—	日本医学放射線学会雑誌		695-700 2002
Saunders, P.T.K. Maguire, S.M. Macpherson, S. Fenelon, M.C. Sakakibara, S. Okano, H.	The RNA binding protein Musashi1 (Msi1) is expressed in the cytoplasm and nucleus of Sertoli cells in the rat testis from fetal life to adulthood.	Biology of Reproduction		66, 500-507 2002
Uchida, M. Hanai, S. Uematsu, N. Sawamoto, K. Okano, H. Miwa, M. Uchida, K.	Overexpression of poly(ADP-ribose) polymerase disrupts organization of cytoskeletal F-actin and tissue polarity in Drosophila.	J. Biol. Chem.		277, 6696-6702 2002
Matsuno, K. Ito, M. Hori, K. Miyashita, F.	Involvement of a proline-rich motif and a RING-H2 finger in a function of Deltex as a regulator of Notch signaling.	Development		129, 1049-1059 2002

著者名	題名	書名(編集者名)	発行者名 (発行地名)	巻：頁 西暦年号
Suzuki, S. Kishi, N. Artravanis-Tsakonas, S. <u>Okano, H.</u>				
Takasawa, K.-I. Kitagawa, K. Yagita, Y. Sasaki, T. Tanaka, S. Ohtsuki, T. Miyata, T. <u>Okano, H.</u> Hori, M. Matsumoto, M.	Increased proliferation of neural progenitor cells but reduced survival newborn cells in the contralateral hippocampus after focal cerebral ischemia in rats.	J. Cerebral Blood Flow and Metabolism		22, 299-307 2002
Iwai, Y. Hirota, Y. Ozaki, K. <u>Okano, H.</u> Takeichi, M. Uemura, T.	DN-cadherin-dependent synaptogenesis in the Drosophila visual system.	Mol.Cell.Neurosci.		19, 375-388 2002
Shibata, M. Yamawaki, T. Sasaki, T. Hattori, H. Hamada, J. Fukuuchi, Y. <u>Okano, H.</u> Miura, M.	Upregulation of Akt phosphorylation at the early stage of middle cerebral artery occlusion in mice.	Brain Res.		942, 1-10 2002
Shu H.-J. Saito, T. Watanabe, H. Ito, J.-I. Takeda, H. <u>Okano, H.</u> Kawata, S.	Expression of the Musashi1 gene encoding the RNA-binding protein in human hepatoma cell lines.	Biochem. Biophys. Res. Com.		293, 150-154 2002
Cuadrado, A. Garcia-Fernandez, L.F. Imai, T. <u>Okano, H.</u> Munoz, A.	Neural RNA-binding protein Musashi-1 modulates tau pre-mRNA alternative splicing and is regulated by thyroid hormone in the developing rat brain.	Mol.Cell.Neurosci.		20, 198-210 2002
Shamloula, H.K. Mbogho, M.P. Pimentel, A.C. Chrzanoska-Lightowers, Z.M.A. Hyatt, V. <u>Okano, H.</u> Venkatech, T.R.	rugose (rg), a Drosophila A kinase Anchor Protein (DAKAP), is required for retinal pattern formation and interacts genetically with multiple signaling pathways.	Genetics		161, 693-710 2002
Yagita, Y. Kitagawa, K. Sasaki, T. Miyata, T. <u>Okano, H.</u>	Musashi1 and Nestin as useful markers of neuronal progenitor cells in rat hippocampus after forebrain ischemia.	J. Neurosci. Res.		69, 750-756 2002

著者名	題名	書名(編集者名)	発行者名 (発行地名)	巻: 頁 西暦年号
Hori, T. Matsumoto, M.				
Ogawa, Y. Sawamoto, K. Miyata, T. Miyao, S. Watanabe, M. Toyama, Y. Nakamura, M. Bregman, B.S. Koike, M. Uchiyama, Y. Okano, H.	Transplantation of in vitro expanded fetal neural progenitor cells results in neurogenesis and functional recovery after spinal cord contusion injury in adult rats.	J. Neurosci.Res.		69, 837-847 2002
Murayama, A. Matsuzaki, Y. Kawaguti, A. Shimazaki, T. Okano, H.	Flow cytometric analysis of stem cells in the developing and adult mouse brain.	J. Neurosci.Res.		69, 837-847 2002
Johansson, CB Lothian, C. Molin, M. Okano, H. Lendahl, U.	Nestin enhancer requirements for expression in normal and injured adult CNS.	J. Neurosci.Res.		69, 784-794 2002
Kuranaga, E. Kanuka, H. Igaki, T. Sawamoto, K. Ichijo, H. Okano, H. Miura, M.	Reaper-mediated inhibition of DIAP1-induced DTRAF1 degradation results in activation of JNK in Drosophila.	Nature Cell Biol 4.		705-710 2002
Sakakibara, S. Nakamura, Y. Koike, M. Takano, H. Uchiyama, Y. Noda, T. Okano, H.	RNA-Binding protein Musashi family: roles for CNS stem cells and a subpopulation of ependymal cells revealed by targeted disruption and antisense ablation.	Proc. Natl. Acad. Sci.	USA	99, 15194-15199 2002
Hirota, Y. Sawamoto, K. Okano, H.	Tncar encodes a novel transmembrane protein expressed in the Tinman-expressing cardioblasts of Drosophila.	Gene Expression Patterns		2, 323-327 2002
Potten, C.S. Booth C. Tudor, G.L. Booth, D. Brady, G. Hurley, P. Ashton, G. Clarke, G. Sakakibara, S. Okano, H.	Identification of a putative intestinal stem cell marker and early lineage marker; Musashi1, regulator of Notch signaling.	Differentiation		71, 28-41 2003

著者名	題名	書名(編集者名)	発行者名 (発行地名)	巻：頁 西暦年号
<u>Okano, H.</u> Imai, T. Okabe, M.	Musashi: a translational regulator of cell fates.	J Cell Sci		115:1355-1359 2002
<u>Okano, H.</u>	The stem cell biology of the central nervous system.	J Neurosci Res		69: 698-707 2002
<u>Okano, H.</u>	Neural stem cells: progression of basic research and perspective for clinical application.	Keio J Med		51: 115-128 2002
Sawamoto, K. <u>Okano, H.</u>	Direct isolation of mesencephalic precursor cells and dopaminergic neurons.	"Recent Research Development In Molecular And Cellular Biology 3" Research Signpost,		243-253 2002
<u>Okamoto, N.</u> Toribe, Y. Nakajima, T. Okinaga, T. Kurosawa, K. Nonaka, I. Shimokawa, O. Matsumoto, N.	A girl with 1p36 deletion syndrome and congenital fiber type disproportion myopathy.	J Hum Genet.		47: 556-9 2002
Kagitani-Shimono, K. Imai, K. <u>Okamoto, N.</u> Ono, J. Okada, S.	Unverricht-Lundborg disease with cystatin B gene abnormalities.	Pediatr Neurol.		26: 55-60 2002
Hatsukawa, Y. Nakao, T. Yamagishi, T. <u>Okamoto, N.</u> Isashiki, Y.	Novel nonsense mutation (Tyr44stop) of the Norrie disease gene in a Japanese family.	Br J Ophthalmol.		86: 1452-3 2002
岡本 伸彦	X連鎖性水頭症の遺伝カウンセリング	日本遺伝カウンセリング学会誌		27: 11-15 2002
Nakamura, Y. Yamamoto, M. Oda, E. Yamamoto, A. <u>Kanemura, Y.</u> Hara, M. Suzuki, A. Yamasaki, M. Okano, H.	Expression of tubulin beta II in neural stem/progenitor cells and radial fibers during human fetal brain development.	Lab Invest.		In press.
<u>Kanemura, Y.</u> Mori, H. Kobayashi, K. Islam, O. Kodama, E. Yamamoto, A. Nakanishi, Y. Arita, N. Yamasaki, M.	Evaluation of in vitro proliferative activity of human fetal neural stem/progenitor cells using indirect measurements of viable cells based on cellular metabolic activity.	J Neurosci Res.		66, 869-879 2002

著者名	題名	書名(編集者名)	発行者名 (発行地名)	巻：頁 西暦年号
Okano, H. Hara, H. Miyake, J.				
Mori, K. Kanemura, Y. Fujikawa, H. Nakano, A. Ikemoto, H. Ozaki, I. Matsumoto, T. Tamura, K. Yokota, M. Arita, N.	Brain-specific angiogenesis inhibitor 1(BAI1) is expressed in human cerebral neuronal cells.	Neurosci Res		43, 69-74 2002
Kanemura, Y. Sakakibara, S. Okano, H.	Identification of Musashi1-positive cells in human normal and neoplastic neuroepithelial tissues by immunohistochemical methods.	Methods Mol Biol. 198, <i>Neural Stem Cells: Methods and Protocol</i> . Edited Zigova T, Sanberg PR and Sanchez-Ramos JR.	Humana Press Inc., Totowa, NJ,	273-281 2002
金村 米博 原 正之 三宅 淳	細胞工学の産業への応用	化学便覧 応用化学編 第6版(日本化学会編)	丸善出版事業部	印刷中
金村 米博	再生医療—胎児組織を用いた研究開発の現状と倫理的問題点—	治療		85, 551-553 2003
金村 米博 三宅 淳	再生医学におけるトランスレーショナルリサーチ	総論。分子心血管病		4, 34-40 2003
金村 米博 三宅 淳	神経の再生	THE BONE		17, 67-71 2003
金村 米博 原 正之 岡野 栄之	神経幹細胞とその医用応用	生体材料		20: 91-97 2002
金村 米博 岡野 栄之	神経幹細胞の同定法とその応用	Clinical Neuroscience		20: 14-19 2002
Schaefer AW. Kamei Y. Kamiguchi H. Wong EV. Rapoport I. Kirchhausen T. Beach CM. Landreth G. Lemmon SK. Lemmon V.	A phosphorylation-dephosphorylation cycle regulates L1 function during growth cone migration.	J Cell Biol		157:1223-1232 2002
Katayama M. Yoshida K. Ishimori H. Katayama M. Kawase T. Motoyama J. Kamiguchi H.	Patched and smoothened mRNA expression in human astrocytic tumors inversely correlates with histological malignancy.	J Neuro-Oncol		59: 107-115, 2002

著者名	題名	書名(編集者名)	発行者名(発行地名)	巻: 頁 西暦年号
<u>Nakai Y.</u> <u>Kamiguchi H.</u>	Migration of nerve growth cones requires detergent-resistant membranes in a spatially defined and substrate-dependent manner.	J Cell Biol		159:1097-1108, 2002
戸島 拓郎 上口 裕之	神経軸索の伸展を制御する仕組み	Brain Medical		14:387-392, 2002
坂本 博昭 北野 昌平	脊椎・脊髄の先天性疾患のMRI診断	NEW MOOK整形外科(編集:越智隆弘、菊地臣一)	金原出版株式会社	12:110-116, 2002
坂本 博昭	頭蓋縫合早期癒合症	脳神経外科臨床指針(編集:橋本信夫)	中外医学社(東京)	553-558, 2002
坂本 博昭 安井 敏裕	小児・高齢者・合併症を有する患者のバイタルサイン観察	ブレインナーシング		18:28-33, 2002
坂本 博昭	小児脳神経外科領域の現状と展望	大阪小児科医会会報		123:1-3, 2002
坂本 博昭 北野 昌平 森川 俊枝 石黒 友也	出生前診断された脊髄髄膜瘤症例の臨床的特徴と発達指数	小児の脳神経		27:449-454, 2002
坂本 博昭 北野 昌平	頭蓋縫合早期癒合症	Annual Review神経	中外医学社(東京)	315-323, 2002
北野 昌平 坂本 博昭	小児神経外科の主な疾患と最新の治療 Dandy-Walker症候群	Clinical Neuroscience	中外医学社(東京)	20:307-309, 2002
北野 昌平 坂本 博昭 韓 正訓	脳神経外科からみた虐待	小児内科		34:1383-1385, 2002
西川 節 坂本 博昭	髄膜炎の治療ー特に抗生剤の投与についてー	脊椎脊髄ジャーナル		15:311-314, 2002
北野 昌平 西川 節 森川 俊枝 坂本 博昭	軽度の心不全を呈するガレン大静脈瘤幼児例の治療	小児の脳神経		27:250-252, 2002
今井 啓介 小宗 弘幸 野町 健 藤本 卓也 藤井 美樹 坂本 博昭 北野 昌平	MRIによるcraniosynostosis手術症例の術前術後の脳室の評価	形成外科		45:929-936, 2002
Komiyama, M. Ishiguro, T. Nishikawa, M. Yasui, T. Morikawa, T. Kitano, S. Sakamoto, H.	Constructive interference in steady state imaging of Moyamoya disease	Neurologia medico-chirurgica		42:11-17, 2002

著者名	題名	書名(編集者名)	発行者名 (発行地名)	巻 : 頁 西暦年号
佐藤 博美 佐藤 倫子	最近の小児神経外科 術前管理と麻酔	Clinical Neuroscience	中外医学社 (東京)	20(3), 283-285 2002
佐藤 博美	にぶんせきついの話題	BRAIN and SPINAL CORD		8(6), 004-005 2002
Takeuti, K. Inuma, K. Ogawa, Y. Kamoshita, S. Sakai, H. Satoh, H. Shiogai, T. Shimazaki, S. Sugimoto, H. Takeshita, H. Tanaka, H. Nihei, K. Nukui, H. Matsumoto, S. Miyasaka, K. Momma, K. Watanabe, Y.	Report on the criteria for the determination of brain death in children. Part 1: Survey of clinical practices in the diagnosis of brain death in children in Japan.	JMAJ		45(7), 291-307 2002
佐藤 倫子 佐藤 博美	先天性交通性水頭症の原因疾患	水頭症ガイドブック	日本水頭症協会 (津市)	141-154, 2002
佐藤 孝道	妊娠中・授乳中の患者への薬剤投与と説明はどうすればよいか教えてください	治療		84 : 934-936 2002
佐藤 孝道	不妊カウンセリングケアの医療学一	産婦人科の世界		54 : 569-574 2002
佐藤 孝道	生殖医療と「自己決定」の重さ	産婦人科の世界		54 : 883-887 2002
真島 洋子 佐藤 孝道 中村 清吾 河野 綾 渡辺 浩二 栗下 昌弘 仲野真由美 櫻井 健司 藤浪まり子 西田知佳子 加藤 佳子 岡田 定	自宅での受け入れが困難な進行期卵巣癌の73歳女性	JIM		12 : 1167-1174 2002
佐藤 孝道	不妊と「自己決定」	公衆衛生		67 : 108-112 2003
Yan-hong Gu. Kodama, H. Sato, E. Mochizuki, D. Yanagawa(a), Y. Takayanagi, M. Sato, K.	Prenatal diagnosis of Menkes disease by genetic analysis and copper measurement	Brain & Development		24 : 715-718 2002

著者名	題名	書名(編集者名)	発行者名 (発行地名)	巻：頁 西暦年号
Ogawa, A. Ushijima, H. Cheng-Chun Lee	卵巣腫瘍と鑑別が困難であったcystic endosalpingiosisの1症例	日産婦東京会誌		51:367-370 2002
奥田 順子 西山 幸江 藤田 聡子 貞島 洋子 榊原 嘉彦 渡辺 浩二 酒見 智子 塩田 恭子 板坂 俊典 栗下 昌弘 佐藤 孝道 鈴木 高祐 濱田 智美	八学会による遺伝学的検査に関するガイドラ イン(案)	日本遺伝カウンセリング学 会誌		23:209-214 2002
佐藤 孝道	生殖医療、「生命操作」	看護のための最新医学講座 医療と社会(編集:日野原 重明、井村裕夫)	中山書店	35:35-43 2002
佐藤 孝道	遺伝学と遺伝性疾患	助産学大系6 (編集:青木康子、加藤尚 美、平澤美恵子)	日本看護協会 出版会	259-282, 2002
丸山 正隆 佐藤 孝道	院内シンポジウム-当院における癌告知のあ り方を考える	JIM		359-370, 2002
大東 誠司 蝶名林直彦 福井準之助 佐久間一穂 細谷 亮太 西田知佳子 伊達 暢子 関口 建次 狩野 光伸 古川 恵一 日野原重明 櫻井 健司 岡田 定	院内シンポジウム-当院における癌告知のあ り方を考える	JIM		461-467, 2002
丸山 正隆 佐藤 孝道				
大東 誠司 蝶名林直彦 福井準之助 佐久間一穂 細谷 亮太 西田知佳子 伊達 暢子 関口 建次 狩野 光伸 古川 恵一 日野原重明 櫻井 健司 岡田 定				

著者名	題名	書名(編集者名)	発行者名 (発行地名)	巻：頁 西暦年号
Kawaguchi T. Jokura H. kusaka Y. <u>Shirane R.</u> Yoshimoto T.	Intraoperative direct neuroendoscopic observation of the aqueduct in Dandy-Walker malformation.	Acta Neurochir	(Wien)	145(1):63-67, 2003
Sato M. Yoshida Y. <u>Shirane R.</u> Yoshimoto T.	A split cord malformation with paresis of the unilateral lower limb: case report.	Surg Neurol.		58(6):406-409, 2002
Minegishi K. Kusaka Y. <u>Shirane R.</u> Yoshimoto T.	[Congenital dermal sinus tract of recurrent pyrexia: case report]	No Shinkei Geka.		30(9):967-971, 2002
Nakagawa A. Hirano T. Komatsu M. Sato M. Uenohara H. Ohyama H. Kusaka Y. <u>Shirane R.</u> Takayama K. Yoshimoto T.	Holmium: YAG laser-induced liquid jet knife: possible novel method for dissection.	Lasers Surg Med.		31(2):129-135, 2002
<u>白根 礼造</u>	二分脊椎、脊髄脂肪腫の外科治療	脊椎脊髄外科の最前線 (編集：菊池昭彦、平林 洸)		167-170,20023
Nakajima T. Nimura T. Yamaguchi K. Ando T. Itoh M. Yoshimoto T. <u>Shirane R.</u>	The impact of stereotactic pallidal surgery on the dopamine D2 receptor in Parkinson disease: a positron emission tomography study.	J Neurosurg.		98(1):57-63, 2003
Endo T. Kumabe T. Ikeda H. <u>Shirane R.</u> Yoshimoto T.	Neurohypophyseal germinoma histologically misidentified as granulomatous hypophysitis.	Acta Neurochir	(Wien)	144(11):1233-7, 2002
Inoue T. Akahira J. Suzuki T. Darnel AD. Kaneko C. Takahashi K. Hatori M. <u>Shirane R.</u> Kumabe T. Kurokawa Y. Satomi S. Sasano H.	Progesterone production and actions in the human central nervous system and neurogenic tumors.	J Clin Endocrinol Metab.		87(11):5325-31, 2002

著者名	題名	書名(編集者名)	発行者名 (発行地名)	巻 : 頁 西暦年号
Su CC. Saito K. Nakagawa A. Endo T. Suzuki Y. Shirane R.	Clinical outcome following ultra-early operation for patients with intracerebral hematoma from aneurysm rupture--focussing on the massive intra-sylvian type of subarachnoid hemorrhage.	Acta Neurochir Suppl.		82 : 65-9,2002
Kumabe T. Kusaka Y. Jokura H. Ikeda H. Shirane R. Yoshimoto T.	Recurrence of intracranial germinoma initially treated with chemotherapy only	No Shinkei Geka.		30(9) : 935-42, 2002
Nakagawa A. Su CC. Sato K. Shirane R.	Evaluation of changes in circulating blood volume during acute and very acute stages of subarachnoid hemorrhage: implications for the management of hypovolemia.	J Neurosurg.		97(2) : 268-71, 2002
Kon H. Kumabe T. Jokura H. Shirane R.	Recurrent intracranial germinoma outside the initial radiation field with progressive malignant transformation.	Acta Neurochir	(Wien)	144(6) : 611-6, 2002
Mugikura S. Takahashi S. Higano S. Shirane R. Sakurai Y. Yamada S.	Predominant involvement of ipsilateral anterior and posterior circulations in moyamoya disease.	Stroke.		33(6) : 1497-500, 2002
Saito R. Shirane R. Oku T. Watanabe M. Kumabe T. Su CC. Higuchi H.	Surgical treatment of a mixed pineocytoma/pineoblastoma in a 72-year-old patient.	Acta Neurochir	(Wien)	144(4) : 389-93, 2002
Shirane R. Ching-Chan S. Kusaka Y. Jokura H. Yoshimoto T.	Surgical outcomes in 31 patients with craniopharyngiomas extending outside the suprasellar cistern: an evaluation of the frontobasal interhemispheric approach.	J Neurosurg.		96(4) : 702-12, 2002
Endo T. Su CC. Nakagawa A. Numagami Y. Jokura H. Shirane R. Yoshimoto T.	Recurrent cerebellar abscess secondary to middle ear cholesteatoma: case report	No Shinkei Geka.		30(4) : 431-5, 2002
Michimata T. Ogasawara M. Tsuda H. Suzumori K. Aoki K. Sakai M.	Distributions of Endometrial NK Cells, B Cells, T Cells, and Th2/Tcs Cells Fails to Predict Pregnancy Outcome Following Recurrent Abortion.	Am J Reprod Immunol		47 : 196-202, 2002

著者名	題名	書名(編集者名)	発行者名 (発行地名)	巻 : 頁 西暦年号
Fujimura M. Nagata K. Nakamura M. Saito S.				
Iinuma Y. Sugiura-Ogasawara M. Makino A. Ozaki Y. Suzumori N. Suzumori K.	Coagulation factor XII activity, but not an associated common genetic polymorphism (46C/T), is linked to recurrent miscarriage.	Fertil Steril		77:353-356, 2002
Zhao XX. Ozaki Y. Suzumori N. Sato T. Suzumori K.	Enrichment of fetal cells from maternal blood by magnetic activated cell sorting (MACS) with fetal cell specific antibodies: One-step versus two-step MACS.	Cong Anom		42 : 120-124, 2002
Zhao XX. Ozaki Y. Suzumori N. Sato T. Suzumori K.	An examination of different fetal specific antibodies and magnetic activated cell sorting for the enrichment of fetal erythroblasts from maternal blood.	Cong Anom		42 : 175-180, 2002
堀尾 裕幸 種村 光代 川俣 和哉 千葉 喜英 名取 道也 鈴森 薫	家族性遺伝性疾患のためのデータベース-患者情報から検体保存およびDNA解析結果まで-	医療情報学		21 : 383-395, 2002
鈴森 薫	これからの出生前診断、特集/これからの胎児管理	産婦人科治療		84 : 17-22, 2002
鈴森 薫 種村 光代 松下 美恵 堀田 法子	胎児異常の告知を受けた母親の反応/ 特集 : 周産期とこころのケア	周産期医学		32 : 91-96, 2002
鈴森 薫	生殖補助医療の現状-特集によせて-、特集 : 生殖補助医療の新たな展開	Medical Science Digest		28 : 132-133, 2002
鈴森 薫	出生前診断と遺伝子検査、Topics:遺伝子診断の現状と展望	医学のあゆみ		200 : 872-873, 2002
鈴森 薫	12.生殖補助医療におけるカウンセリング体制の確立、特集・生殖補助医療をどう考えるか	産科と婦人科		69 : 768-772, 2002
種村 光代 鈴森 薫 加藤 久典	妊娠初期の超音波スクリーニング	産婦人科の実際		51 : 1099-1106, 2002
鈴森 薫	胎児遺伝子診断の現状と将来	産婦人科治療		85 : 285-293, 2002
鈴森 薫	不妊治療における細胞遺伝学的対応	産婦人科治療		85 : 547-557, 2002

著者名	題名	書名(編集者名)	発行者名(発行地名)	巻：頁 西暦年号
高橋 義男	インフォームドコンセント	Clinical Neuroscience	中外医学社 (東京)	20: 227-282, 2002
Wada T. kobayashi N. Takahashi Y. Aoki T. Watanabe T. Saitoh S.	Wide clinical variability In a family with a CACNA1A T666M mutation: Hemiplegic migraine, coma, and progressive ataxia.	Pediatr Neurol.		16: 47-50, 2002
高橋 義男	後天性非交通性水頭症の原因疾患 ばどる文庫1	水頭症ガイドブック (監修：佐藤修) (山下泰司：編)	日本水頭症協会	124-140, 2002
Takahashi Y.	Prevention of Pediatric Shunt Infection —Inhibitory Effect on Shunt Infection by Hydrogel processed Shunt Catheters—	Current Hydro	(Tokyo)	11: 42-48, 2001
高橋 義男	開放性二分脊椎(髄膜瘤、脊髄々膜瘤)の修 復、再建医療	周産期医学		32, 1169-1175, 2002
伊達 裕昭 伊藤 千秋	加齢に伴う症状変化からみた二分脊椎外来の あり方	厚生労働省・神経疾患研究 委託「二分脊椎症の診断、 治療及び予防に関する研究」 平成13年度研究報告書		p73-77
伊達 裕昭	頭蓋内感染症：小児神経外科の主な疾患と最 新の治療	Clinical Neuroscience		20: 343-345, 2002
伊達 裕昭	水頭症	EBMに基づく脳神経疾患 の基本治療指針 田村晃、松谷雅生、清水輝 夫編	メディカルビュー社	162-163, 2002
伊達 裕昭	Pediatrics: Tumor, Hydrocephalus, Anomaly	「脳神経外科レビュー10」 山浦晶、田中隆一、堀智 勝、山田和雄 編	三輪書店	164-173, 2002
伊達 裕昭 伊藤 千秋 江東 孝夫	児童虐待による頭部外傷 —小児病院での実態と対策—	東京小児外科研究会誌		30: 13-15, 2002
伊達 裕昭 伊藤 千秋 永野 修 三村 奈緒	児童虐待による頭部外傷 —診断と対応にお ける問題点—	小児の脳神経		27: 444-448, 2002
長坂 昌登	Chiari奇形、小児神経外科の主な疾患と最新 の治療	Clinical Neuroscience	中外医学社 (東京)	20: 300-303, 2002
長坂 昌登	症候性Chiari II型奇形の早期後頭下減圧術	小児の脳神経		27: 439-443, 2002
Nakamura, Y.	Architectural changes in the developing human brain based on the matrix cell theory.	Congenital Anomalies		42: 167-174, 2002

著者名	題名	書名(編集者名)	発行者名 (発行地名)	巻 : 頁 西暦年号
Hanaoka, U. Yanagihara, T. Tanaka, H. Hata, T.	Comparison of three-dimensional, two-dimensional and color Doppler ultrasound in predicting the presence of nuchal cord at birth.	Ultrasound Obstet Gynecol		19 : 471-474, 2002
Kuno, A. Hayashi, Y. Akiyama, M. Yamashiro, C. Tanaka, H. Yanagihara, T. Hata, T.	Three-dimensional sonographic measurement of liver volume in the small-for-gestational-age fetus.	J Ultrasound Med		21 : 361-366, 2002
Ohno, M. Kanenishi, K. Kuno, A. Akiyama, M. Yamashiro, C. Tanaka, H. Shiota, A. Senoh, D. Hata, T.	Three-dimensional sonographic features of nuchal edema.	Gynecol Obstet Invest		53 : 125-128, 2002
Hata, T. Inubashiri, E. Kanenishi, K. Akiyama, M. Tanaka, H. Shiota, A. Yanagihara, T. Ohno, M.	Nuchal translucency thickness and fetal cardiac flow velocity in normal fetuses at 11-13 weeks of gestation.	Gynecol Obstet Invest		53 : 209-213, 2002
Yamashiro, C. Kanenishi, K. Akiyama, M. Tanaka, H. Shiota, A. Hata, T.	Adrenomedullin concentrations in the early second-trimester amniotic fluid : Relation to preterm delivery and fetal growth at birth.	Gynecol Obstet Invest		54 : 99-104, 2002
Tanaka, Y. Miyazaki, T. Kanenishi, K. Tanaka, H. Yanagihara, T. Hata, T.	Antenatal three-dimensional sonographic features of Treacher Collins syndrome.	Ultrasound Obstet Gynecol		19 : 414-415, 2002
秦 利之 金西 賢治	形態診断	新女性医学大系		29 : 59-70, 2002
秦 利之	経腹 3次元超音波の臨床的意義	図解 産婦人科超音波講座	中山書店	p133-137, 2002
秦 利之	三次元超音波の産婦人科への応用	助産師・看護師のための超音波画像診断	東京医学社	p181-187, 2002
久野 敦 秦 利之	胎児頭部(主に脳)の三次元超音波診断	産婦人科の実際	南江堂	51 : 355-364, 2002
田中 宏和 秦 利之	胎芽の脳胞計測	産婦人科の実際		51 : 311-318, 2002