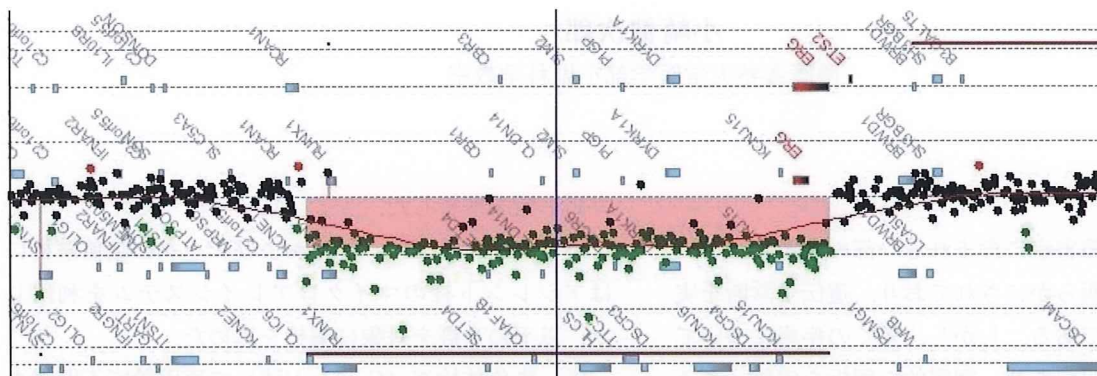


C. 研究結果及び考察

1) 難治性脳形成障害症を部分症状にもち、遺伝子・染色体の異常が同定されていない症例の解析

難治性脳形成障害症と考えられ、Gバンド染色体検査の結果、異常を認めなかった症例について、アレイCGH検査を実施した。

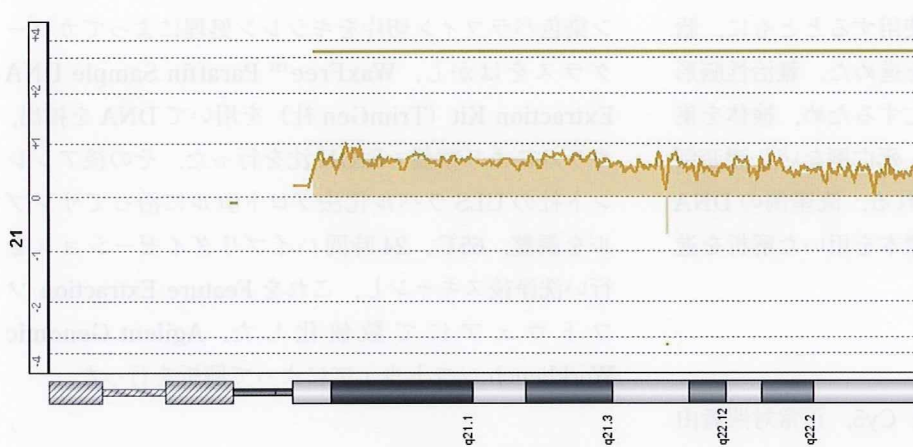
21番染色体の一部に微細な欠失を認めた。



欠失範囲内に、Sim2という中枢神経系の発生に関わる遺伝子を認めたことから、Sim2が難治性脳形成障害症の原因遺伝子の一つであることが示唆された (Fujita et al, in press).

2) 組織切片からのDNA抽出とアレイCGH解析の実施

21トリソミーを症例の組織切片からゲノムDNAを抽出し、アレイCGH解析を行った。切片から得られた微量なゲノムDNAを用いて、21番染色体の全域が1コピー増加していることを示す事ができた。



茶色で示した部分のシグナルが増強しており、ゲノムコピー数の増加（トリソミー）を示す。

D. 評 価

1) 達成度

アレイ CGH を用いて、胎児診断を実施するためのシステムが整備された。

本年度の研究では、出生後の検討および周産期死亡剖検例の検討を行い、胎児診断へのアレイ CGH 使用のフィージビリティを示した。来年度以降、倫理的な観点に十分な配慮をしつつ、胎児診断を進めて行く。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義

21q 欠失により高度の小頭症を主徴とする難治性脳形成障害症が発症する事を示し、国際誌 (American Journal of Medical Genetics) に報告した (印刷中)。わが国においては、難治性脳形成障害症に対して臨床現場で使用可能なゲノムワイド分析法は、数十年前から実施されている G バンド染色体検査に限られていた。海外ではここ 1~2 年の間にアレイ CGH 法による検査が急速に普及しつつあるが、わが国における普及は進んでいない。今般、アレイ CGH 法の臨床検査としての有用性を示す事により、わが国の難治性脳形成障害症の研究・診療のレベルを国際水準に高める事に貢献した。

3) 今後の展望

難治性脳形成障害症の胎児サンプルを多数保有する国内外の施設 (京都大学やカーネギーコレクション) 等と連係をとり、短期間に多数の検体の解析を行い、出生後ではなく、胎児期における難治性脳形成障害分子遺伝学的病因について、網羅的に解析を行う計画の feasibility が示された。

4) 研究内容の効率性

ゲノムの DNA を用いた解析である事から、検体の輸送が比較的容易であり、研究班の中で蓄積されつつ

ある。少量のゲノム DNA から、症例について順次、速やかに解析を進めてゆけると期待できる。

E. 結 論

アレイ CGH を用いて、難治性脳形成障害症を有する患者の微量検体由来のゲノム DNA を用いて、微細な染色体の構造異常を検出可能であることを示した。

F. 研究発表

1) 国内

2) 海外

口頭発表	1 件
原著論文による発表	1 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件
そのうち主なもの	

論文発表

- 1) Fujita H, Torii C, Kosaki R, Yamaguchi S, Kudoh J, Hayashi K, Takahashi T, Kosaki K. Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22. American Journal of Medical Genetics, in press.2009

学会発表

- 1) Kosaki R, Fujita H, Torii C, Kudoh J, Takahashi T, Kosaki K. Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22. The 59th American Society of Human Genetics, October 2009, Honolulu, Hawaii

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特許取得 なし
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

アンジェルマン症候群の病因に関する研究

研究分担者

齋藤 伸治

北海道大学病院小児科講師

研究要旨 難治性脳形成障害の克服のために遺伝性精神遅滞であるアンジェルマン症候群（AS）をモデルとして病因の研究を行った。ASの原因遺伝子はUBE3Aである。臨床的にASが疑われるが、UBE3A遺伝子に異常を認めない症例を対象として、候補遺伝子SLC9A6の解析を行い、変異を1例に同定した。さらに、残りの症例を対象としてオリゴアレイ解析を行い、微細染色体異常を4例に同定した。これらの結果はUBE3A以外の原因でもASに似た臨床症状を取りうることを示しており、脳障害の成因を理解する上で貴重な情報を提供している。

A. 研究目的

近年の研究により、精神遅滞や自閉症などの原因がシナプス形成やシナプス可塑性の異常であることが示されている。したがって、これらの異常は広い意味での脳形成障害の一つとして位置づけられる。遺伝性精神遅滞は脳発生や脳成熟におけるシナプス形成の障害を研究する上で、貴重なモデルを提供している。私たちは遺伝性精神遅滞のひとつであるアンジェルマン症候群（AS）をモデルとして、その成因と病態の研究を通じて精神遅滞の病態解明と治療法開発を目的としている。

ASは15q11-q13に位置するUBE3Aの機能喪失を原因とする疾患である。最近、UBE3Aはシナプス可塑性に関連するArc蛋白を制御することを通して、発達期のシナプス回路の形成に必須の役割を果たしていることが示された。従って、ASはシナプス可塑性の障害により脳機能障害が引き起こされることを示すモデル疾患として位置づけられる。一方、臨床的にASが疑われるが、遺伝学的解析にて異常が同定されない患者のなかに、別の遺伝子異常や微細な染色体異常が含まれることが報告されている。これらの患者はUBE3A以外の原因でASに類似した症状を示すこと

になる。UBE3Aが制御するシナプス可塑性には種々の因子が関与していることを考えると、これらの患者における原因は同一の経路の異常である可能性が示唆される。したがって、AS類似症状を示す患者の原因を明らかにすることは、発達におけるシナプス形成の全体像を明らかにするために、貴重な情報を提供すると考えられる。

そこで、私たちは、ASが疑われたが、遺伝学的に診断ができなかった症例を対象として候補遺伝子解析および網羅的染色体解析を実施した。

B. 研究方法

ASが疑われた患者に対して、15q11-q13の欠失解析、SNRPN遺伝子メチル化解析、15番染色体の多型解析、UBE3A遺伝子の直接シーケンス解析を行い、欠失、15番染色体の片親性ダイソミー、刷り込み変異、UBE3A突然変異の有無を検討し、異常が同定されなかった患者を対象とした。

男性患者22例を対象として、SLC9A6遺伝子の全コード領域の直接シーケンス解析を行った。さらに、女性患者を加えた40名の患者を対象として、Affymetrix社のSNPアレイ5.0を用いて、微細染色

体異常の解析を行った。

本研究は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

男性患者 22 名のなかに、1 名に SLC9A6 遺伝子変異を同定した。同定された変異は c.441G del, p. S147fs であり、1 塩基欠失によりフレームシフトが生じる機能喪失型変異であった。

男女 40 例を対象として行ったオリゴアレイ解析では 4 例に量的変化を認めた。内訳は、10q11 欠失、21q22 欠失、16p13 重複、ring18 mosaic それぞれ 1 例ずつであった。

D. 考 察

AS 様の臨床症状を示す患者のなかに、SLC9A6 変異を 1 例、微細染色体異常を 4 例同定した。SLC9A6 変異はこれまでに AS 様の症状を示す X 連鎖精神遅滞として報告されており、日本人においても AS 類似の症状を示すことが確認された。SLC9A6 は Na/H⁺ 交換輸送体 NHE6 蛋白をコードしており、NHE6 は脳においてシナプスを形成する樹状突起棘の形成に重要な役割を果たしていることが知られている。SLC9A6 変異の表現型が AS と良く似ていることは、NHE6 と UBE3A が機能的に関連していることを示唆している。実際、UBE3A はシナプス後壁におけるグルタミン酸受容体の組成を制御していることが報告されており、NHE6 と UBE3A とがシナプス機能において共同している可能性を支持する知見である。

微細染色体異常は 40 人中 4 名 (10%) に同定された。10q11 欠失は 5.6Mb と大きく、病因の可能性が高い。21q22 欠失は 300Kb と小さめであった。この領域の欠失は精神遅滞と関連して複数報告されており、病因となる可能性が示唆される。16p13 重複は多数例の報告があるが、表現型との関連ははっきりしていない。同領域の欠失は精神遅滞、自閉症、てんかんと関連が示されているが、表現型が正常の集団でも同定されている。重複例はさらに、病的な意義がはっきりしていない。したがって、16p13 重複や欠失は病因というよりは疾患感受性に関連する多型ととらえことができるのかもしれない。ring18 mosaic は染色体レベルでの確認が必要であるが、細胞が入手できず、十分な検証ができていない。

微細染色体異常は表現型のスペクトラムが広く、また、原因遺伝子の特定は困難な場合が多い。しかし、表現型に関連する遺伝子を示すことができれば、UBE3A に関連するシナプス形成関連遺伝子を特定する可能性があり、貴重な症例と考えられる。また、臨床的な観点からは、AS が疑われる例の中には、様々な微細染色体異常が存在することは、鑑別診断として重要である。

このように、AS 様の患者を対象とする遺伝学的解析は、脳形成やシナプス形成に関連する遺伝子を同定するための貴重な役割が期待できる。

E. 結 論

臨床的に AS が疑われたが、遺伝学的に AS の診断が得られなかった患者に対して、候補遺伝子解析および網羅的染色体解析を行った結果、SLC9A6 変異 1 例、微細染色体異常 4 例を同定した。このようなアプローチは AS の病因のみならず、精神遅滞の基盤となるシナプス形成異常の原因を明らかにし、ひいては治療法開発に貴重なモデルを提供している。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M, Uetake K, Tohyama J, Ogata T, Saitoh S (2009) Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype. *J Pediatr* 155: 900-903.e1.
- Tokutomi T, Wada T, Nakagawa E, Saitoh S, Sasaki M (2009) A de novo direct duplication of 16q22.1 → q23.1 in a boy with midface hypoplasia and mental retardation. *Am J Med Genet A* 149A: 2560-2563.
- Gueneau L, Bertrand AT, Jais JP, Salih MA, Stojkovic T, Wehnert M, Saitoh S, Verschueren A, Tranchant C, Beuvin M, Lacene M, Romero NB, Heath S, Zelenika D, Voit T, Eymard B, Yaou RB, Bonne G (2009) Mutations of *FHL1* gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 85: 338-353.
- Sueda K, Takeuchi F, Shiraiishi H, Nakane S, Asahina N, Kohsaka S, Nakama H, Otsuki T, Sawamura Y, Saitoh S (2010) MEG time-frequency analyses for pre and post surgical evaluation of patients with epileptic rhythmic fast activity. *Epilepsy Research* 88: 100-107.
- Nakamura M, Yabe I, Sudo A, Hosoki K, Yaguchi H, Saitoh S, Sasaki H (2010) MERRF/MELAS overlap syndrome: A double pathogenic mutation in mitochondrial tRNA genes. *J Med Genet* (in press)

2. 学会発表

- 1) 遠山 潤, 長崎啓祐, 山本俊至, 斉藤伸治: 14 番由来のマーカー染色体を持ち West 症候群をきたした 14 番染色体母性片親性ダイソミーの 1 例, 第 32 回日本小児遺伝学会学術集会, 平成 21 年 4 月 16 日 (奈良)
- 2) 高橋有美, 斎藤加代子, 伊藤智城, 柳生一自, 朝比奈直子, 白石秀明, 斉藤伸治: *SLC9A6* 変異はアンジェルマン症候群の表現型を示す X 連鎖精神遅滞である, 第 51 回日本小児神経学会総会, 平成 21 年 5 月 28-30 日 (米子)
- 3) 杉本健郎, 杉本千尋, 斉藤伸治: 光過敏があった IV 型 Angelman 症候群の一例, 第 51 回日本小児神経学会総会, 平成 21 年 5 月 28-30 日 (米子)
- 4) 細木華奈, 斉藤伸治: 日本人 Angelman 症候群の分子遺伝学および臨床的解析, 第 16 回遺伝子診療学会, 平成 21 年 7 月 31 日-8 月 1 日 (札幌)
- 5) 細木華奈, 太田 亨, 沼部博直, 高田史男, 塩見正司, 新川詔夫, 斉藤伸治: プラダー・ウィリー症候群様表現型を呈した微細染色体異常, 第 54 回日本人類遺伝学会, 平成 21 年 9 月 23-26 日 (東京)
- 6) Takahashi Y, Funatsuka M, Saitoh K, Hosoki K, Ueda Y, Itoh T, Yagyu K, Shiraishi H, Saitoh S: A novel *SLC9A6* gene mutation in a Japanese patient resembling Angelman syndrome. 59th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, 10/21-24/2009 (Honolulu, USA)
- 7) Shiraishi H, Ueda Y, Itoh T, Takahashi Y, Saitoh S: Magnetoencephalographic analysis for the mechanism of epileptic spike propagation in cerebral cortex. 18th The International Society for Brain Electromagnetic Topography 9/29-10/2/2009 (Kyoto, Japan)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

難治性脳形成障害症の病態解析と治療法の開発に向けての 臨床情報の蓄積に関する研究

研究分担者

坂本博昭

大阪市立総合医療センター 小児医療センター 小児脳神経外科

研究協力者

松阪康弘

大阪市立総合医療センター 小児医療センター 小児脳神経外科

研究要旨 種々の脳形成障害によって発生する疾患の多くは、正確な診断が難しく難治性で予後予測が十分にできないものが多い。本研究では、このような脳形成障害による疾患群を対象に、出生前および出生後の画像情報および遺伝子情報を含めた臨床情報を蓄積し、より正確な診断、予後の予測を行えることを目的として計画され、さらに遺伝子レベルの病態から見た新しい診断法や治療法の開発を目指す。初年度は、この臨床研究の実施に向けた倫理委員会の承認手続きと枠組み作りに参加し、臨床情報の集積を行った。

A. 目的

脳形成障害による中枢神経疾患の診断や病態の把握は、通常出生後の臨床所見や画像検査など補助診断検査の所見より行っている。しかし、これに分類される疾患は多種多様で、類似した症状、徴候、検査所見でも異なる疾患が少なくない。現状では脊髄髄膜瘤、X連鎖性遺伝性水頭症、頻度の高い染色体異常による疾患などを除いて、出生前の情報から適切な診断を行い、出生後の必要な治療法や比較的正確な予後を推測できる疾患は少ない。このような疾患のより正確な診断と予後予測を行うために、出生前から出生後、そしてその後の臨床情報を収集し検討する必要がある。本研究では、難治性脳形成障害症のより正しい診断に向けた臨床病態や画像検査などの情報を蓄積したデータベースの構築を行う。また、最近の中枢神経系の発生に関する基礎研究の進歩に伴い、遺伝子検査により診断で

きる疾患が増加していることから、患者由来の生体試料から得られた遺伝子情報を用いた診断法の開発を目指す。さらに、疾患の細胞の性質を遺伝子レベルで解明し、今後の治療に向けた基礎研究を進める。

B. 研究方法

難治性脳形成障害症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. Dandy-Walker 症候群
 6. 水無脳症
 7. 二分頭蓋 (脳瘤)
 8. Chiari II 型奇形 (脊髄髄膜瘤に合併する脳形成異常症のうち難治性のもの)
 9. その他の上記に分類されない脳形成異常症

大阪市立総合医療センターで診療した症例のなかで, 出生前に脳形成異常を疑う症例 (胎児) を対象に, 親権者からのインフォームド・コンセントを得て, 出生前および出生後の超音波エコー像, MRI, 血液検査結果などの臨床情報および出生後の理学的所見, 神経学的所見を記録し, その後の臨床経過を観察して記録する. 難治性脳形成異常症臨床登録票に従って記載し, 画像情報とともに情報集積サーバーに登録する. 登録番号に従って整理された臨床情報は, 個人情報に厳重に管理されたインターネット上に作成された Fetal Brain Malformation のサイトで, 本研究班の班員など限られた研究者が個々の症例の臨床情報から診断, 検査方法などを検討していく. 同意が得られた場合, 病理解剖もしくは必要とした検査や外科治療などに際して標本として採取された一部を生体試料として用い

る. 生体試料としては神経組織, 絨毛組織, 羊水, 胎盤 (臍帯を含む), 羊水, 絨毛, 臍帯血, 皮膚組織, 末梢血, 口腔粘膜上皮, 毛髪などとする.

この研究に際してはインフォームド・コンセントを書面により行う. 臨床情報や生体試料からの遺伝情報についての取扱は, ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号), 疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号), 遺伝子治療臨床研究に関する指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 2 号), 臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号), ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針 (平成 18 年厚生労働省告示第 425 号), 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 (平成 18 年 6 月 1 日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知) および申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守する.

C. 研究結果

本研究の開始にあたり, 2010 年 2 月に大阪市立総合医療センター臨床研究倫理委員会の承認を得た. 2009 年 4 月から 2010 年 2 月までに出生前診断された難治性脳形成障害に属する疾患は 3 例で, 単純性水頭症 1 例, Dandy-Walker 症候群 1 例, 全前脳胞症 1

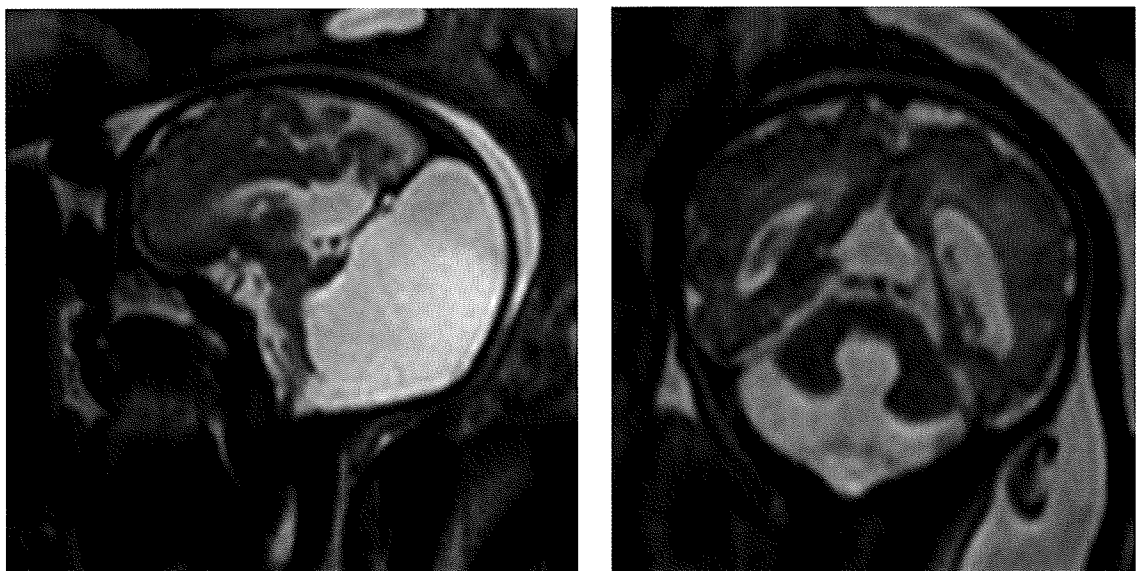


図 1 胎児期 MRI (妊娠 32 週). 左: 矢状断像で後頭蓋窩の拡大, 小脳低形成の所見, 右: 冠状断像で小脳虫部の形成不全の所見

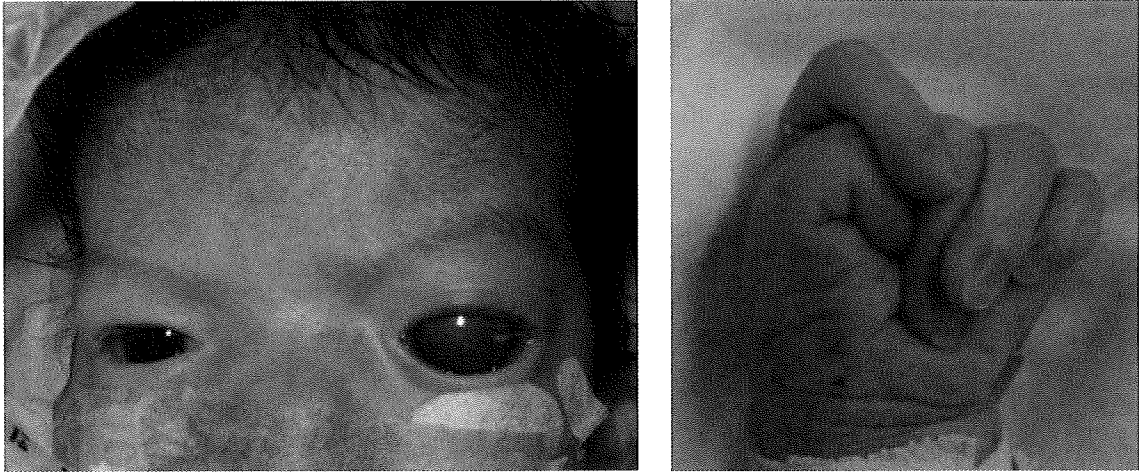


図2 外表所見 (出生後). 左: 左眼球突出と牛眼, 眼間解離. 右: 第2指内弯

例であった。

〈症例〉

妊娠16週の母体超音波エコーの所見で後頭蓋窩に小脳の低形成が疑われた。両親に遺伝性疾患の既往や血族結婚ではなく、初産である。母体のMRIでは後頭蓋窩の拡大の所見を認め、小脳の著明な低形成の所見を認めたことからDandy-Walker症候群と診断した(図1)。側脳室が軽度拡大した所見を認めたが、大脳半球の明確な形成不全は認めなかった。羊水検査にて出生前に染色体異常46XX, del(6)(p23)を認めた。在胎37週6日に帝王切開にて出生し、出世体重2394g、身長34.3cm、胸囲29.0cm、頭囲34.9cm、Apgar4/6であった。左眼球の突出と緑内障を認め、顔面の特徴として眼間解離、広い鼻梁、耳介低位、口唇口蓋裂、四肢の所見では内反足、両第2指内弯を認めた(図2)。心奇形としてファロー四徴症、両側大血管右室起始症、心房中隔欠損症、肺動脈狭窄症などの所見を認めた。この臨床所見は羊水検査で認めた染色体異常の臨床像と合致するものであった。本例の臨床情報と画像情報とをFetal Brain Malformationのサイトに登録した。今後、必要となる心奇形に対する治療を行い、Dandy-Walker症候群に伴う水頭症の発生など経過を観察し、臨床情報を追加していく。

D. 考 察

個人情報をも十分に保護された管理された情報集積サーバーのFetal Brain Malformationのサイトに難治性脳形成異常症の臨床情報と画像情報とを登録し、

個人情報の保護のもとに極めて限定された班研究の班員などが情報を閲覧し、インターネット上で討論することができるようになった。今後、当院で該当する疾患の例の臨床情報や画像情報を登録し、親権者から同意を得て生体標本を得ることが可能と思われる。

健康な児の出生を期待していた家族にとって、生まれてくる児がこのような疾患を持っていることを知らされるのは全く予期せぬことである。現状ではこのような家族に、医療者から診断、治療法そして予後についての不確実な情報しか与えられないため、家族側の不安やあせりは計り知れない。少しでも正確な情報を提供することによって、家族が生まれてくる児をより愛情をもって受け入れられれば、水頭症に対する髄液シャント術など適切な治療を適切な時期に受けることがより容易となると思われる。

E. 結 論

難治性脳形成障害症のデータベースの作成に向けて、情報収集が可能であると判断できた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 横田 晃監修, 山崎麻美, 坂本博昭 編集: 小児脳神経外科学. 金芳堂, 京都, 2009
- 2) 坂本博昭: 3章 患者・家族への説明, 1. インフォームド・コンセント: 情報提供を通じた患者支援の観点から. 小児脳神経外科学. 金芳堂, 京都, 横田 晃監修, 山崎麻美, 坂本博昭編, pp135-147, 2009
- 3) 坂本博昭: 5章 先天性疾患 1. 神経管の発生とそ

- の障害. 小児脳神経外科学. 金芳堂, 京都, 横田 晃監修, 山崎麻美, 坂本博昭編, pp243-246, 2009
- 4) 坂本博昭: 5章 先天性疾患 3. 二分脊椎. 小児脳神経外科学. 金芳堂, 京都, 横田 晃監修, 山崎麻美, 坂本博昭編, pp264-341, 2009
 - 5) 坂本博昭: 5章 先天性疾患 5. 菱脳の先天性疾患 2. キアリ奇形. 小児脳神経外科学. 金芳堂, 京都, 横田 晃監修, 山崎麻美, 坂本博昭編, pp364-372, 2009
 - 6) 坂本博昭: 5章 先天性疾患 7. 頭蓋骨縫合早期癒合症. 小児脳神経外科学. 金芳堂, 京都, 横田 晃監修, 山崎麻美, 坂本博昭編, pp405-431, 2009
 - 7) 坂本博昭, 松阪康弘: 5章 先天性疾患 8. 脊髓空洞症. 小児脳神経外科学. 金芳堂, 京都, 横田 晃監修, 山崎麻美, 坂本博昭編, pp432-439, 2009
 - 8) 坂本博昭, 松阪康弘: 5章 先天性疾患 9. 先天性脊椎疾患. 小児脳神経外科学. 金芳堂, 京都, 横田 晃監修, 山崎麻美, 坂本博昭編, pp440-456, 2009
 - 9) 坂本博昭: 7章 腫瘍 7. 側脳室腫瘍 コロイド嚢胞. 小児脳神経外科学. 金芳堂, 京都, 横田 晃監修, 山崎麻美, 坂本博昭編, pp618-620, 2009
 - 10) 坂本博昭, 松阪康弘: 7章 腫瘍 14. 脊髓腫瘍. 小児脳神経外科学. 金芳堂, 京都, 横田 晃監修, 山崎麻美, 坂本博昭編, pp671-678, 2009
 - 11) 坂本博昭: 力んだ時に後頭部の痛みや上半身の強い痛みが起こるときは? 日本脳神経財団ニュース BRAIN 97: 10-11, 2009
 - 12) 坂本博昭: 診療一口メモ 赤ちゃんのお尻の皮膚陥凹. 大阪小児科医会会報 151: 9-10, 2009
 - 13) 坂本博昭: 座長総括 シンポジウム3 胎児期診断例のインフォームド・コンセント. 小児の脳神経 34: 397-398, 2009
2. 学会発表
- 1) 坂本博昭: 関連学会 Update いま何がホットか? (第37回日本小児神経外科学会), 社団法人日本脳神経外科学会第68回学術総会, 2009年10月16日, 東京

H. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

胎児診断された先天性中枢神経疾患の検討

研究分担者

白根 礼造

宮城県立こども病院 副院長，診療部長，脳神経外科部長

研究要旨 最近5年間の宮城県全域における妊婦検診にて指摘された胎児期中枢神経異常に関して診断，分娩時期，分娩方法，児の予後に関する検討を行った。

A. 研究目的

近年の診断技術の進歩に伴い妊婦検診によって中枢神経系異常を指摘される機会が多くなっている¹⁾。新生児に対する脳神経外科診療は小児専門医療施設やNICUを備えた特殊な施設で行われる事が一般的であるが実際の手術治療に際しては多種の専門家の手が必要とされ，緊急対応が必ずしも可能とは言えない現状がある，そのような社会的背景においては出生前診断の担う役割は大きい。当院では東北大学産婦人科の全面的な協力の下，宮城県内全施設の妊婦検診で胎児中枢神経異常が疑われた全ての症例の二次検診を行って5年が経過した。これまでに中枢神経系異常の胎児診断に関する諸問題について検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

これ迄の5年間で当院に紹介された80例（21～38yr）に対して検討を行った。多くの例では前医において超音波診断のみが行われており受診当日に胎児エコー，胎児MRI（Siemens社：Symphony 1.5T撮影法T2，HASTE TR=1000 msec TE=89msec スライス厚5 mm，T1，FLASH TR=127 msec TE=4 msec スライス厚5 mm）を行う。MRIに際して特別な準備や処置は必要とされないが，撮影時には放射線科医，産科医，脳神経外科医の立会いが必要となる，それは脳病変や母体の状況に応じて適宜，撮影条件を変更する必要があるからで，診断価値の高い画像を得るのは必ずしも容易ではない。

あるからで，診断価値の高い画像を得るのは必ずしも容易ではない。

胎児中枢神経異常の程度が軽微と判断された場合は受診当日に脳神経外科医が産科医と共に家族との面談を行った。胎児の中枢神経異常の病態，予後，出生後の経過観察等に関して説明を行った後に産科医が胎児の経過観察と出産等について説明を行った。出産は当院で行う場合もあるが基本的には紹介医で行われた。生後，児の状態が安定してから脳神経外科外来を受診していただき，生後3ヶ月までにMRIを行った。

一方，出生後早期に何らかの外科的処置が必要と考えられる場合や他の合併異常が疑われる場合は，予想される神経症状の概略と脳神経外科的管理の説明を行い，37週以降に帝王切開の予定を立てて，週に一度の外来経過観察を行った。帝王切開は脳室拡大が高度な例と脊髄髄膜瘤で脳室拡大が認められる例で，承諾が得られた場合に選択した。

C. 研究結果

5年間で80（21～38 yr）例というのは宮城県の分娩数は年間2万件弱であるため大凡1,000例に1例の割合で中枢神経系の異常を指摘された事になる。その中で54例が水頭症及び関連疾患を疑われた。22週以前の受診は6例で5例が妊娠中絶された。5例は異常ではないと判断され，31例に対して外科治療が施された。その他の例は経過観察がなされている。

脳室拡大に関して：脳室拡大を指摘されて受診する例は多いが，その中で妊娠の比較的早期に胎児脳の発育段階を脳室拡大と診断された例が5例あったが，いずれも正常発達をなし得ている．また一側性脳室拡大は5例に認められたが出生後に治療を要した例は無かった．それ以外に脳室内に出血が確認された例も4例あったが治療を要した例は無い．

脳梁欠損：脳梁欠損が疑われた例は6例であった，その中の一例は経過観察中に脳室拡大が進行し出生後に脳室腹腔シャントを設置した，midline cystを合併した一例は出生後に初めてAicardi症候群と診断されている．

小脳虫部低形成とDandy-Walker malformationそれぞれ5例と6例経験している，しかし軽度の小脳虫部低形成で正常発達が期待される例に対して，前医がDandy-Walkerと伝えたために家族が強い不安に苛まれた例があった．

脊髄髄膜瘤：22例が胎内診断されたが脳室拡大やキアリ奇形がエコーで確認され易いため妊婦検診で発見される機会が多い，しかし食道閉鎖，横隔膜ヘルニア，下肢形成不全等の合併異常が認められる場合もあり診断には細心の注意を要する．ただし脊椎披裂が低位の例では脳の形態異常が軽度である事が多く発見は容易ではない．

双胎：双胎のうち1例だけに異常が指摘された例が5例あった．19週で一児のみに脳室拡大と一側後頭葉の脳瘤が認められた例では妊娠が中絶されている．本例では検診を担当した産科医が初診の段階で両親に中絶に関する説明を行っていた．

胎児期に脳室拡大の明らかな進行が観察されたのはmidline cystを伴った脳梁欠損の一例，水頭症兄弟発症例の一例，高位脊髄髄膜瘤の一例だけであった．予定日を繰り上げて帝王切開を行ったのは後二例であった．

中枢神経系異常と診断された54例中30例で帝王切開が選択された．脊髄髄膜瘤が22例，その他は水頭症やDandy-Walker症候群等で脳室拡大が高度な場合

である．

D. 考察及び結論

胎児中枢神経異常の診療は細心の配慮が必要な場面が多々あり，十分に経験を積んだ医療者が担当すべきであろう．我が国では水頭症などの中枢神経異常に精通した産科医，新生児科医，或は小児科医が極めて少なく，必然的に脳神経外科医が中心的な役割を求められる機会が多い．しかし全ての脳神経外科医が新生児医療に精通している訳ではなく，適切な対応がなされるとは限らない．まして様々な情報が入手可能な今日では，不安に駆られる両親を支えるに必要な十分な説明を行うことは容易ではない．

我々の検討です胎児期に診断された水頭症例では，胎児期からの経過観察によって水頭症病態が必要十分に把握された結果，治療時期及び治療法に関して選択肢が広がった．結果として新生児期早期のシャント留置が避けられる例が多く感染等の合併症が回避され，予後向上に寄与していると考えられた．また妊婦検診で水頭症などの中枢神経異常が指摘された場合でも1/3は問題なく発育を遂げている．診断技術を駆使しても確定的な診断が出来ない現状では，出生前に悲観的な説明を行うべきではないと考えられる．

分娩時期及び方法の判断は，産科的側面，新生児科の判断，脳神経外科的機能予後を考慮して決められるべきであるが，今回の検討では一部の特殊な症例を除いては37週以降に計画的に帝王切開を行い引き続きて児の治療を行うのが理想的と考えられた．

E. 研究発表

- 1) 白根礼造，林 俊哲，加藤貴弘，星合哲郎，島貫義久，斉藤潤子，富永悌二：胎児期に診断された水頭症に関する検討 小児の脳神経 34：81-83, 2009
- 2) 白根礼造，林 俊哲，室月 淳，島貫義久，斉藤潤子，富永悌二：胎児期に診断された中枢神経系異常に対するインフォームドコンセント 小児の脳神経 35：44-45, 2010

マイクロアレイ CGH による染色体微小異常と 胎児期発症脳発育異常との検討

研究分担者

夫 律子

クリフム夫律子マタニティクリニック臨床胎児医学研究所 院長

A. 研究目的

マイクロアレイにより G-band 検査では不明であった微小重複や微小欠損が発見されるようになってきた。胎児脳発育異常と胎児細胞の array CGH 異常との関係はこれまであまり検討されていないが、脳発育異常の遺伝子学的要因が徐々に明らかにされてきており、胎児期原因不明の脳異常の原因と推測される例も少なくない。通常の G-band 検査にて染色体正常と診断された症例の中にきわめて強く染色体異常が疑われる症例がある。Fetal DNA chip は 100 以上の既知の遺伝的症候群や分子遺伝学的異常を含む疾患を診断できるように開発されており、これまでの染色体核型検査の 50 倍の高分解能を有する。ターゲットを絞って FISH 検査や遺伝子検査をするのとは異なり、すべての染色体のかんりの異常を網羅できることが特徴である。今回脳発育異常の遺伝的要素がある場合、あるいは Fetal Neuroimaging により脳発育異常が認められた例の微小染色体異常の有無について検討することを目的とした。

B. 研究方法

難治性脳異常の遺伝的要素が疑われた 2 症例に絨毛採取を施行し、胎児超音波検査にて胎児脳発育異常が認められた 4 症例に羊水採取を施行した。また、28 週で脳発育異常を疑われた 1 症例については分娩時の臍帯血からサンプリングを行い検査施行した。絨毛採取は 18/20 ゲージダブルニードル法により行い、羊水採取は 25 ゲージシングルニードル法により行った。採取した絨毛・羊水・臍帯血は同日輸送し、翌日午後に QF-PCR 法にて 13, 18, 21, X, Y 染色体数に異常なきことを確認し、DNA chip 検査を行った。マイクロア

レイ CGH は Fetal DNA chip v1.0 を使用した。

C. 研究結果

検体採取から DNA chip 結果が得られるまでの日数は 4-10 日であった。これら 7 例すべてにおいて DNA chip 異常が認められた。表 1 に 7 例の超音波異常・家族歴・サンプリング材料、結果をまとめた。また、症例 1, 6, 7 の各超音波像を図 1-3 に示す。

D. 考 察

羊水検査を行った 4 例についてはいずれも胎児超音波検査にて脳発育異常が認められたものであり、脳以外の顔面・心臓などの合併奇形が全例に認められている。症例 1, 症例 6 について正中異常が認められ、ZIC2 を含む 13q32.3 微小欠損と臨床像との強い関連性が判明した。また、家族歴にて、第一子あるいは第一子・第二子に精神発育異常・発達異常が認められている症例 4, 5 においては、胎児超音波検査では全く疑わしき所見を認めなかった。症例 4 においては第一子が Xq13 異常が判明していたが、今回の胎児では Xq28 異常であり、これらはまったく無関係に de novo で起こったと考えられる。また、症例 5 については Fetal DNA chip 異常が判明した後、発育異常が認められる第一子・第二子についても DNA chip を行ったが、両者ともに異常は認められなかった。症例 4, 5 では、いずれも Xq28 重複が認められ、同部位に存在する MECP2 遺伝子異常例であるが、通常では超音波所見がなく前児異常・家族歴がなければ DNA chip の適応となっていない例である。

重要なことは、従来の G-band での染色体核型はこれら 7 例すべてにおいて正常結果であったことであ

表1 7症例の超音波画像異常, 家族歴, Fetal DNA chip サンプリング検体と DNA chip 結果

Case	Gestational weeks	CNS abnormality detected by ultrasound	Non CNS abnormality by Ultrasound	Family history	Sampling method	Fetal DNA chip result
1	18	Ventriculomegaly, Brain developmental delay	VSD, IUGR-1.6sd, nasal bone defect, micrognathia, Single Umb. Artery,	no	Amniocentesis	multiple COPY NUMBER LOSSES 13q32.3 (ZIC2; 20kb), 13q34 (SOX1; 2kb) and Xp21.3 (ARX; 6kb)
2	18	Partial agenesis of the corpus callosum	Single Umb. Artery, left heart hypoplasia	no	Amniocentesis	Dup 15q26.1-q26.3 (12Mb); Del 11q23.3-q25 (15Mb)
3	16	Ventriculomegaly, Interhemispheric cyst, Migration disorder	Micrognathia	no	Amniocentesis	Dup 22q11.2 (1.5Kb) de novo
4	14	no	no	Family history of Dev. Delay	CVS	Xq28 duplication (MECP2) de novo
5	12	no	no	Family history of Dev. Delay	CVS	Xq28 duplication (MECP2) de novo
6	23	Holoprosencephaly	congenital heart disease (single ventricle and single atrium), Facial anomaly	no	Amniocentesis	Del 13q32.3 (ZIC2; 2Kb) de novo
7	28	Ventriculomegaly, Brain developmental delay, Migration disorder	no	no	Umbilical cord blood at delivery	Del 17p12 (PMP22) de novo



図1 症例1の超音波画像

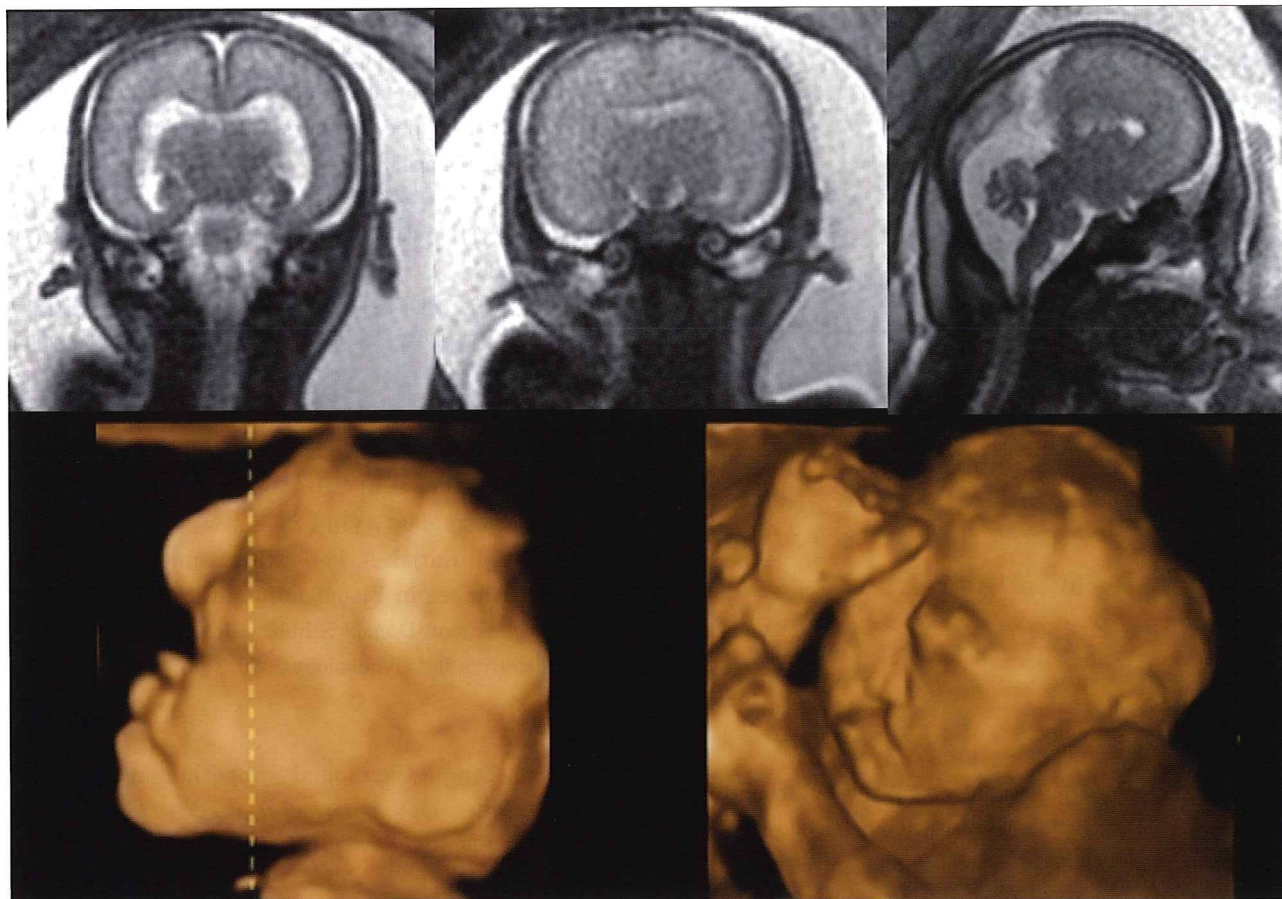


図2 症例6 (全前脳胞症) の胎児MRIと3D超音波画像

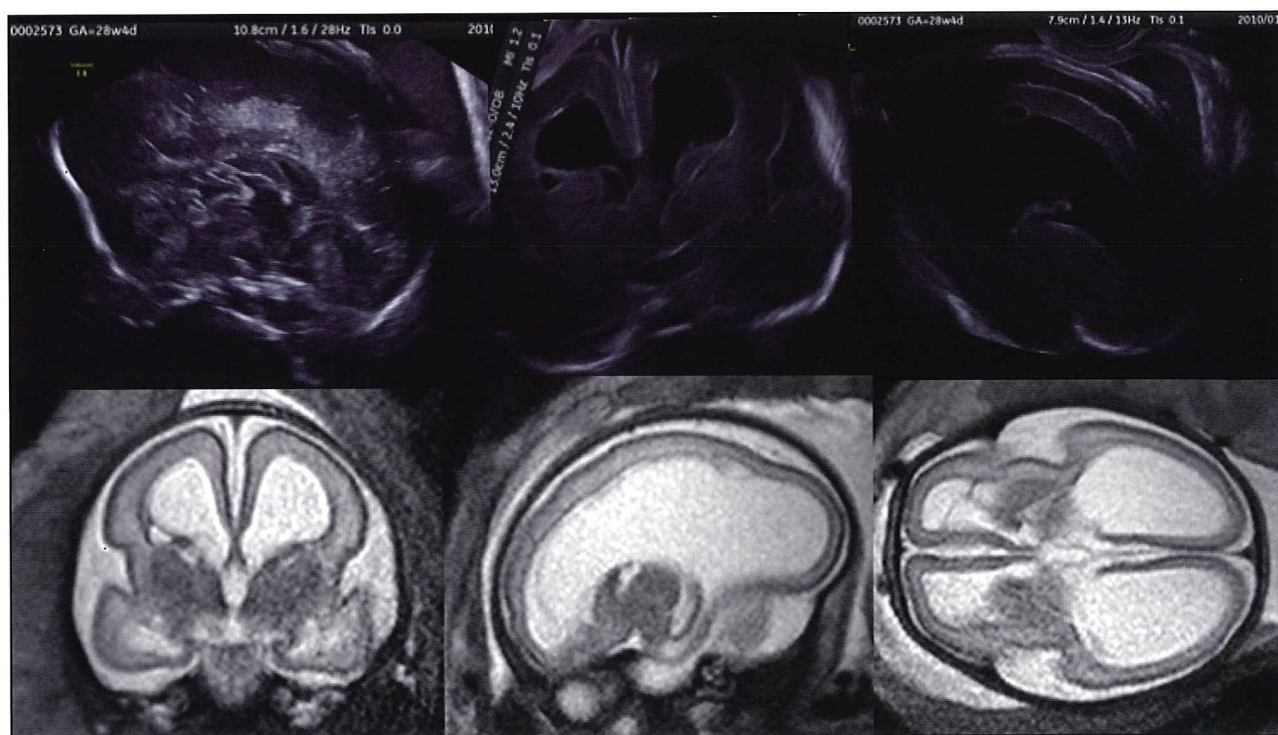


図3 症例7 (先天性ニューロパター) の胎児超音波画像とMRI画像

る。これまで G-band 染色体正常と判定されているも神経学的発達異常が認められる症例の中に多くの微小染色体異常例が存在することが推測される。

E. 結 論

今後症例を積み重ねていくことで、胎児期における脳发育異常と微小染色体異常との関連性がさらに明白になると考えられる。もちろん Fetal DNA chip は万能ではなく、G-band でわかるような均衡転座や、倍数体などが判明しないという弱点はあるも、今後 G-band に置き換わる染色体検査となる可能性は十分考えられる。また、難治性脳形成異常症の原因を正確に診断することで適切な産科的マネジメント・遺伝カウンセリングや出生後対応を考えることができると思われる。

F. 研究発表

論文発表

1. Pooh RK, Neuroanatomy Visualized by 2D and 3D, Fetal Neurology, Pooh RK, Kurjak A, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 2009, pp15-38
2. Pooh RK, Kurjak A, Tikvica A, Normal and Abnormal Brain Vascularity, Fetal Neurology, Pooh RK, Kurjak A, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 2009, pp39-58
3. Pooh RK, Neuroscan of Congenital Brain Abnormality, Fetal Neurology, Pooh RK, Kurjak A, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 2009, pp59-139
4. Pooh RK, Kurjak A, Neuroscan of Normal and Abnormal Vertebrae and Spinal Cord, Fetal Neurology, Pooh RK, Kurjak A, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 2009, pp141-159
5. Kurjak A, Pooh RK, Tikvica A, Stanojevic M, Miskovic B, Ahmed B, Azumendi G, Assessment of Fetal Neurobehavior By 3D/4D Ultrasound, Fetal Neurology, Pooh RK, Kurjak A, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 2009, pp221-285
6. Kurjak A, Pooh RK, Tikvica A, Miskovic B, Stanojevic M, Ahmed B, Fetal Behavior in High-risk Pregnancies Assessed by Different Forms of Ultrasound Techniques, Fetal Neurology, Pooh RK, Kurjak A, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 2009, pp287-314
7. Pooh RK, Kurjak A, Ogura T, Normal and Abnormal Fetal Hands/Fingers Positioning and Movement in the First and Early Second Trimesters Detected by 3D/4D Ultrasound, Fetal Neurology, Pooh RK, Kurjak A, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 2009,

pp315-328

8. Stavljenic-Rukavina A, Kurjak A, Pooh RK, Molecular Genetics and Fetal Brain, Fetal Neurology, Pooh RK, Kurjak A, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 2009, pp453-483
9. 夫 律子, 中枢神経系診断の最前線—神経遊走異常・髄質血管の診断, 臨床婦人科産科 2009; 63 (7): 917-923
10. 夫 律子, 超音波検査, 小児脳神経外科学. 横田晃監修, 山崎麻美, 坂本博昭 編, 金芳堂, 京都, 2009, pp92-108
11. Pooh RK, Kurjak A, Recent Advances in 3D Assessment of Various Fetal Anomalies, Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2009; 3 (3): 1-23
12. Lausin I, Kurjak A, Pooh RK, Azumendi G, Maeda K, Advances in Visualization of the Early Human Development, Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2009; 3 (3): 25-38

学会発表

1. Japan-Taiwan Ultrasound Symposium in Obstetrics and Gynecology *Abnormal fetal DNA chip results in cases with fetal structural abnormalities detected by ultrasound.*
¹Ritsuko K. Pooh, ²Kwong Wai Choy, ²Chi Chiu Wang and ²Tze Kin Lau.
¹CRIFM Clinical Research Institute of Fetal Medicine PMC, Osaka, Japan, ²Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong.
2. Japan-Taiwan Ultrasound Symposium in Obstetrics and Gynecology
 Amniocentesis by 25G Needle and Transabdominal Chorionic Villi Sampling by 18/20G Double Needle
 Ritsuko K. Pooh
 CRIFM Clinical Research Institute of Fetal Medicine PMC, Osaka, Japan
3. World Association of Perinatal Medicine (Berlin)
 Fetal CNS Development and Brain Protection from the Sono-Neurological Perspective
 Ritsuko Kimata POOH
 CRIFM Clinical Research Institute of Fetal Medicine PMC, Osaka, Japan
4. Society of Gynecologic Investigation (SGI) Summit (Sendai, Japan)
 Neuroimaging Update - Challenge to Brain Pathology
 Ritsuko Kimata POOH
 CRIFM Clinical Research Institute of Fetal Medicine PMC, Osaka, Japan

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

胎児期頭蓋内出血と脳形成障害

研究分担者

師田 信人

国立成育医療研究センター脳神経外科医長

A. 研究目的

胎児期頭蓋内出血の頻度は出生 1000 あたり 0.9 と
いわれているが詳細は不明である。稀な病態と考えら
れている胎児期頭蓋内出血の病態および脳形成へ与え
る影響について検討した。

B. 研究方法

2002 年 4 月より 2009 年末までに国立成育医療セン
ター脳神経外科で手術した水頭症患者 236 名中、脳室
内出血後水頭症は 43 名であった。その中で、胎児期
に診断され胎児期水頭症として出生後に当科で初回治
療を行った 4 名（手術群）、および画像診断上胎児期
頭蓋内出血と診断されたものの手術に至らなかった 4
名（非手術群）、計 8 名を対象とした。頭蓋内出血の
部位・出血後の脳形成異常の有無、発達予後について
後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

手術群では全員、術前に十分なインフォームド・コ
ンセントおよび診療情報 2 次利用について同意を得
た。非手術群の MRI 検査については、検査前に担当
放射線科医より検査の必要性および考えられるリス
クについて説明し、同意を得て施行されている。

C. 研究結果

8 名の診断時期は 22 週未満 1 名、22 週-32 週未満
3 名、32 週以降 4 名であった。20 週で診断した胎児
例（非手術群）は 21 週で妊娠中絶となった。中絶後、
AI (autopsy imaging) および病理解剖が施行された。
脳室は著明に拡大し脳実質損傷を伴っていたが、脳表
にはくも膜下出血のみで脳表損傷は認めなかった（図
1）。非手術群の残り 3 名では脳実質損傷は 1 名に認め
た。脳室拡大の程度は 1 名で中等度、2 名は正常-軽
度拡大であった（図 2）。



Fig. 1 Fetal MRI taken at 20 weeks gestation (left & center) revealed marked ventriculomegaly with different signal intensity inside the ventricle, suggestive of intraventricular hemorrhage. Post abortion AI (right) also showed the same ventriculomegaly with hematoma forming a level inside the posterior horn. Note the presence of subarachnoid hemorrhage on the ipsilateral temporal surface and the interhemispheric cistern.

手術群4名はいずれも著明な脳室拡大を示し、3名は脳実質損傷を伴っていたが1名では明らかな脳実質損傷は不明であった(図3)。手術適応は頭圍拡大を基準に判定された。4名中2名は出生後早期から外科治療が必要であったが、2名は1ヶ月以降の時点で手

術が行われた。水頭症治療の最終術式はVPシャント3名、内視鏡手術(脈絡叢焼灼術)1名であった。

画像診断、剖検所見をもとに出血部位を推測すると手術群ではgerminal matrix(GM)由来3名、脈絡叢由来1名であった。非手術群ではGM由来2名、脈

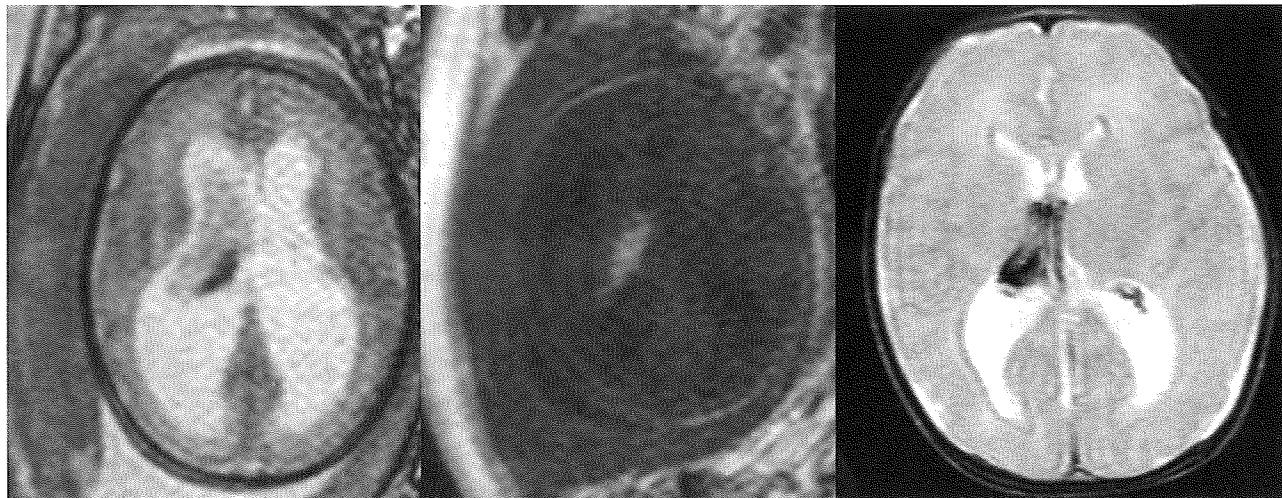


Fig. 2 A fetal MRI b-FFE image (left) taken at 32 weeks gestation revealed heterogenous intraventricular mass with moderate ventriculomegaly. A MRI T1 weighted image (center) showed the part of mass presenting high signal intensity, suggestive of intraventricular hemorrhage. Postnatal MRI T2 weighted image (right) taken 7 days after the birth showed the hematoma attaching the choroid plexus. Ventriculomegaly shrank compared with the fetal MRI and the patient has been followed without surgery. Currently, she is 3 years old and suffers mild developmental delay, epilepsy and bilateral cortical blindness.

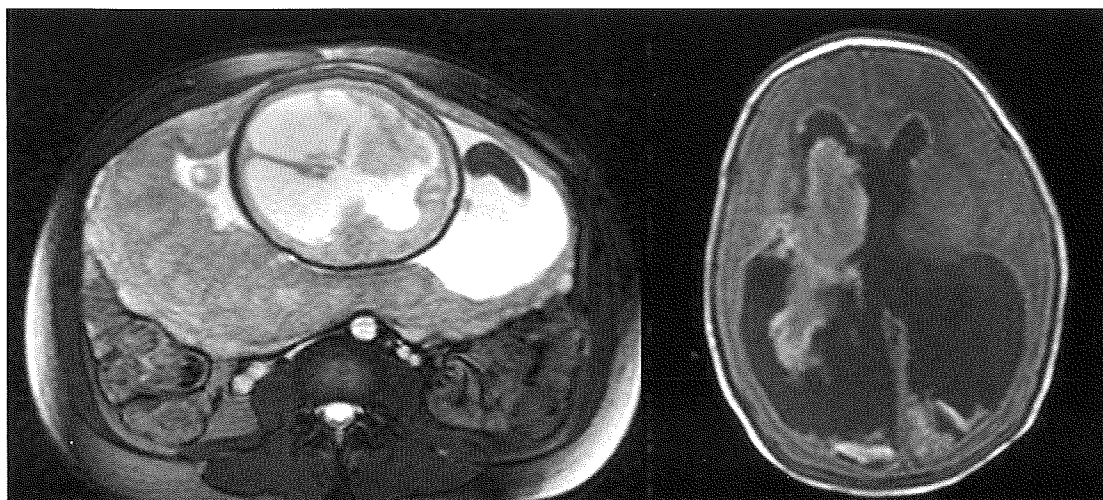


Fig. 3 A fetal MRI b-FFE image (left) taken at 32 weeks gestation revealed marked ventriculomegaly and a mass in the ventricle, which was estimated as hematoma. Postnatal MRI T1 weighted image (right) taken 2 days after the birth showed the hematoma attaching the choroid plexus with some nodule formation at the bottom of posterior horn. Initially, the baby was diagnosed as ventriculomegaly after fetal intraventricular hemorrhage and discharged without surgery. However, the baby developed hydrocephalus and had a VP shunt when he was 2 months old.

絡叢由来2名である。脈絡叢出血疑いの2名では脳室拡大の程度は正常-軽度であった。

発達障害は手術群2名に重度遅滞を認め、経過観察期間1年未満の2名では軽度遅滞を疑われている。遅発性に脳室拡大し手術を行った2名中1名は重度発達遅滞であり、手術時期よりは画像上の実質損傷が予後に関連した。非手術群生存3名では脳室拡大は正常-中等度であるが年長児2名には明らかな発達遅滞を認めている。

D. 考 察

胎児期頭蓋内出血については診断が容易でないこともあり、頻度・病態・出血要因・出血部位・予後など未解明な点が少なくない。近年、周産期の fetal distress と頭蓋内出血の関係を示唆する報告もあり、実際の頻度は高い可能性も疑われる。

胎児期脳室内出血後脳室拡大を示した小児の予後は一般に不良と言われている。出血後の予後は、出血時期・出血の程度・脳実質損傷の有無・脳室拡大の程度など多要因が関与すると考えられる。今回の検討では、手術群・非手術群ともに脳室拡大の程度に関係なく年長児全例発達遅滞を伴っていた。しかし、発達遅滞の程度は脳室拡大著明例程重度の傾向が認められた。脳質拡大著明例では脳実質損傷による脳形成障害を合併している割合も高く、重度発達障害発生の誘因となっている可能性がある。いずれにせよ、従来の単純性軽度脳室拡大における発達遅滞発生率は10-20%であること、非手術例中の脳室拡大軽度群でも発達遅滞が認められることを考慮すると、胎児期脳室内出血後脳室拡大を示した小児の予後は外科治療の有無に関係なく不良であることが示唆された。また未熟児脳室内出血後の水頭症発症率が20-30%であることと比較すると、症例数は限られているものの胎児期脳室内出血後脳室拡大例での水頭症への移行率(手術適応)は、未熟児例に較べ高い可能性も疑われた。

現在、胎児期頭蓋内出血は脳室拡大の原因精査により発見されることが多い。単純性軽度脳室拡大例の中

には、軽度脳室内出血後脳室拡大例が含まれている可能性も否定できない。今後は程度の差はあれ胎児脳室拡大を認めた場合は、脳室内出血の可能性も含めて画像検査を行うことがのぞまれる。

E. 結 論

胎児期脳室内出血後脳室拡大例では何らかの発達障害を伴う可能性は水頭症治療の有無にかかわらず高いと考えられた。発達障害の程度は脳実質損傷も含めた脳形成障害の程度と一定の相関が疑われた。病態など不明な点も多く、今後の症例蓄積が重要と思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 井原 哲, 師田信人: 奇形, 森田明夫(編集): 脳神経外科ナーシング Q&A. 総合医学社, 東京, 2009, pp185-193

2. 学会発表

- 1) 平本 準, 師田信人, 荒木 尚, 辻本真範, 中原邦晶: 下角が孤立した髄膜炎後水頭症における工夫. 第3回新都心神経内視鏡研究会(5/23 東京)
- 2) 中原邦晶, 師田信人, 井原 哲: 脳室内嚢胞性病変に対する神経内視鏡手術. 第37回日本小児神経外科学会(6/11 大阪)
- 3) 井原 哲, 師田信人, 高木俊範, 山本 綾: 新生児・乳児期水頭症に対するシャントシステムの選択. 第37回日本小児神経外科学会(6/12 大阪)
- 4) Morota N, Araki T: Torkildsen surgery: re-evaluation of the historical procedure. Hydrocephalus 2009 (9/18 Baltimore)
- 5) 荒木 尚, 師田信人, 井原 哲, 李 政勲: 治療に難渋したシャント機能不全の2例. 第27回日本小児病院内神経外科医会(11/28 善通寺)
- 6) 辻本真範, 師田信人, 荒木 尚: 当施設における第3脳室底開窓術の治療成績. 第16回日本神経内視鏡学会(12/04 富山)
- 7) 中原邦晶, 師田信人, 井原 哲, 荒木 尚, 辻本真範, 岡 秀宏: 脳室内原発嚢胞性病変に対する神経内視鏡手術—自験例の検討—. 第16回日本神経内視鏡学会(12/05 富山)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

■ 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山崎麻美・ 坂本博昭 (編集) 横田 晃 (監修)			小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	
山崎麻美	二分頭蓋・脳瘤	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	247-263
山崎麻美	大脳の先天性疾患	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	342-360
山崎麻美	菱脳の先天性疾患 小 脳の発生	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	361-363
山崎麻美	菱脳の先天性疾患 Dandy-Walker 症候群	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	373-377
山崎麻美	菱脳の先天性疾患 Joubert 症候群	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	377-378
山崎麻美	神経皮膚症候群	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	457-464
山崎麻美	頭皮・頭蓋病変	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	465-467
山崎麻美	水頭症	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	469-536
山崎麻美	先天性奇形の遺伝子検 索の意義	松谷雅生・ 田村 晃 (編集)	脳神経外科 周術 期管理のすべて 改訂第3版	メジカル ビュー社	東京	2009	410-417
宇都宮英網	神経放射線学的検査	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	34-78
宇都宮英網	変性・代謝性疾患, 脳 奇形	戸村則昭 (編集)	これだけ覚える 脳画像診断 70	西村書店	東京	2009	100-127
宇都宮英網	Chapter 8: 新生児・小 児疾患	細矢貴亮・ 宮坂和男・ 佐々木真理・ 百島祐貴 (編集)	脳脊髄の MRI 第 2版	メディカル・ サイエンス・ インターナ ショナル	東京	2009	459-499
岡本伸彦	Beckwith-Wiedemann 症候群 片親性ダイソミーおよび インプリンティング異常	福嶋義光	トンプソン & トン プソン 遺伝医学	メディカル・ サイエンス・ インターナ ショナル	東京	2009	256-257
岡本伸彦	血栓傾向	福嶋義光	トンプソン & トン プソン 遺伝医学	メディカル・ サイエンス・ インターナ ショナル	東京	2009	332-333