

CHARGE 症候群患者由来の iPS 細胞の樹立

研究分担者 赤松 和土 慶應義塾大学医学部生理学教室 講師

研究要旨

CHARGE症候群はC=網膜部分欠損、H=心奇形、A=後鼻孔閉鎖、R=成長発達障害、G=性腺機能低下、E=耳奇形・難聴を主徴とする先天奇形症候群であり、CHD7遺伝子の変異により発症する。循環器・呼吸器という生命維持に必須の臓器の障害に感覚器の二重障害(聴覚障害・視覚障害)を伴い、精神遅滞と多臓器にわたる合併症を有する。外科手術や症状に応じた療育上の対応が行われるが、現在、根治療法は開発されていない。本研究では、CHARGE症候群患者由来のiPS細胞を作成した。今後、薬物スクリーニング等の研究に有用と期待される。

研究協力者

奥野 博庸(慶應義塾大学医学部小児科学教室)

A. 研究目的

CHARGE 症候群は C=網膜部分欠損、H=心奇形、A=後鼻孔閉鎖、R=成長発達障害、G=性腺機能低下、E=耳奇形・難聴を主徴とする先天奇形症候群で、70%程度の患者に CHD7 遺伝子の変異が同定されている。高頻度に循環器・呼吸器という生命維持に必須の臓器の障害に感覚器の二重障害(聴覚障害・視覚障害)を伴い、精神遅滞と多臓器にわたる合併症を有する。外科手術や症状に応じた療育上の対応が行われるが、現在、根治療法は開発されていない。

本研究では、CHARGE 症候群の病態解明、新規治療法の開発を目的として、患者皮膚由来の繊維芽細胞から疾患特異的 iPS 細胞(induced pluripotent stem cell)の作成を試みた。iPS 細胞は、山中らにより開発された多分化能、自己複製能を持った ES 細胞様の細胞であり、成体の皮膚線維芽細胞に遺伝子導入を行うことにより樹立される。この方法によって、ES 細胞の樹立時に受精卵を使用するという倫理的問題を回避して患者由来の ES 細胞様細胞を樹立することが可能になる。このような CHARGE 症候群患者由来の iPS 細胞を病変部位の細胞に分化させ生体外で培養を行うことにより、これまで剖検時以外には入手する事が困難であった組織や臓器を研究の対象とすることが可能となった。病態が明らかになる事により、治療効果のある低分子化合物のスクリーニングや、培養細胞を用いた治療法の研究が可能となると期待されている。

CHARGE 症候群の原因遺伝子である CHD7 遺伝子は神経堤細胞の胚発生において神経堤細胞の

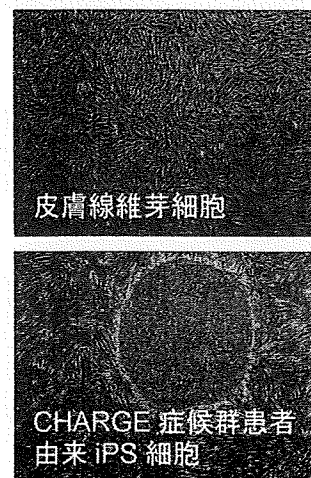
転写因子の活性化と神経堤細胞の移動促進にクロマチン remodeling 複合体である PBAF (Polybrom, Brg1-Associated Factors)と協調的に働くことが知られている(Ruchi Bajpai, et al. Nature 2010)。樹立された CHARGE 症候群患者由来 iPS 細胞を神経堤細胞へ誘導することにより、病態解明や新たな治療法の糸口になる事が大きく期待される。

B. 研究方法

インフォームド・コンセントを得た CHARGE 症候群 2 症例(男児 1、女児 1)から線維芽細胞を樹立した。山中らの原法に従い、作成した線維芽細胞にレンチウイルスベクター、レトロウイルスベクターにより 4 遺伝子(Sox2, Oct3/4, Klf4, c-Myc)を導入し、一週間後から霊長類 ES 細胞培養培地、フィーダー細胞上で培養を行い、iPS 細胞を樹立した。

C. 研究結果

遺伝子導入された繊維芽細胞から出現したコロニーの中で、ヒト ES 細胞様の形態を示すクローンを各症例 25 ラインずつ(計 50 ライン)単離した。



D. 考察

iPS 細胞において、導入したレトロウイルスベクター由来の外来遺伝子(Sox2,Oct3/4,Klf4,c-Myc)が高発現しているものは分化抵抗性など、ES 細胞と異なる挙動を示すことが示唆されている。現在 RT-PCR により遺伝子発現量を比較し、樹立した iPS 細胞クローンの中から導入した遺伝子が高発現しているものを除外する作業を行っている。また未分化マーカー(Nanog,Tra1,Rex など)の発現、iPS 細胞を免疫不全マウスに移植し奇形腫形成能を評価し、多分化能をもつ iPS 細胞ラインを選択する作業を平行して行っている。

iPS 細胞を BMP シグナル、TGF- β シグナルを阻害する環境で培養することで神経堤細胞となることが知られている(Lee G, et al.Nature Protocol 2010)。この方法を用いて iPS 細胞を神経堤細胞へ分化誘導する計画である。CHARGE 症候群患者由来 iPS 細胞で CHD7 遺伝子変異に伴い神経堤細胞の移動能が阻害されているかどうかを評価する予定である。

E. 結論

CHARGE 症候群患者由来の iPS 様細胞計 50 ラインを作成した。今後はこれらの細胞を CHARGE 症候群の発症機転の検討や候補薬剤のスクリーニングに用いる計画である。

F. 研究発表

1. 論文発表
 2. 学会発表
- 特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

CHARGE 症候群患者家族のニーズに関する研究

研究分担者 中澤恵江 国立特別支援教育総合研究所

研究要旨

CHARGE症候群はC=網膜や虹彩の部分欠損、H=心奇形、A=後鼻孔閉鎖、R=成長発達障害、G=性腺機能低下、E=耳奇形・難聴を主徴とする先天奇形症候群であり、CHD7遺伝子の変異により発症する。循環器・呼吸器という生命維持に必須の臓器の障害と、コミュニケーションと学習を困難にする感覚器の二重障害(聴覚障害・視覚障害)を伴い、多臓器にわたる合併症を有するために、その多くが新生児期から成人期に至るまで医療の関わりが必須であり、また療育や教育の現場においても特別な支援が必要である。今回我々は家族会の協力を得て医療、教育、福祉などの社会的支援に関するアンケートを行った。福祉制度が複数の障害を有する患者・家族の負担を十分に補助し得る枠組みとなっていないこと、吸引や注入を必要とする患者が通園施設や学校に通う場合の医療的ケアを提供する体制の拡充(看護師の増員やヘルパーによる医療ケアの容認)が必要なこと、視覚と聴覚の重複障害を有する患者に対する教育環境の充実・摂食・嚥下障害に対する医療的支援と療育の充実の必要性などが明らかとなった。

共同研究者

水野 誠司 (愛知県心身障害者コロニー中央病院 小児内科)
高橋 摩理 (昭和大学歯学部口腔衛生学教室)
小崎 健次郎 (慶應義塾大学医学部小児科学教室)
峯岸 真千子 (同)

A. 研究目的

CHARGE 症候群はC=網膜や虹彩の部分欠損、H=心奇形、A=後鼻孔閉鎖、R=成長発達障害、G=性腺機能低下、E=耳奇形・難聴を主徴とする先天奇形症候群で、70%程度の患者にCHD7 遺伝子の変異が同定されている。

高頻度に循環器・呼吸器という生命維持に必須の臓器の障害に、コミュニケーションと学習を困難にする感覚器の二重障害(聴覚障害・視覚障害)を伴い、多臓器にわたる合併症を有し、精神遅滞を有する場合もあるために、患者家族への負担は少なくない。また稀少疾患のために本症の理解が十分ではなく、そのために医療や教育の現場での適切な対応が受けられないことが多い。

今回の研究目的は、患者家族が抱える問題について幅広く把握するために、医療に限らず広く社会支援に関して患者のニーズに関する調査検討を行い、今後の行政への提言を行うことである。

B. 研究方法

対象:CHARGE 症候群児・者 親の会「CHARGEの会」会員(会員数 130 名)に対して会を通じて、会員に下記のアンケート用紙を送付し、回収した。

国や行政に望む財政的支援・教育的支援・社会的支援・医療的支援について、無記名自記式質問紙調査を実施した。

C. 研究結果

130名の患者(家族)にアンケート票を送付し、60名の患者(男31 女29)について回答を得た。

回答を得た患者の性別と年齢構成は下記の通りであった。

	~3歳	~6歳	~12歳	~18歳	18歳~	
男	6	6	9	5	5	31
女	9	8	9	0	3	29
計	15	14	18	5	8	60

診断にいたるまでの経緯

CHARGE 症候群との臨床診断を受けた平均月齢は生後 10ヶ月時であった。

障害の程度

CHARGE症候群の部分症状の組み合わせは様々であり、各症状の重症度も幅がある。

療育・教育の観点からみると、CHARGE症候群では難聴を持つ割合が高く、コミュニケーションの確立に向けた、早期からの豊教育継続が重要と考えられる。また、何らかの視力障害を持つ場合、早期からの視能訓練、リハビリテーションを開始すると共に、視覚と聴覚の両方に障害がある場合は、盲ろう二重障害の教育方法を取り入れて養育と教育を進めることが必要である。本アンケートでは、難聴を持つ割

合は56人/57人、視力・視野障害を持つ割合は52人/57人であった。

医療的ケアを必要とする状況

また、心疾患を持つ割合は42人/57人であった。

医療的ケアとして在宅酸素を必要とする割合は0歳～3歳では3人/15人、4～6歳では5人/14人、(7歳以上の該当者なし)、気管切開している割合は0～3歳で3人/15人、4～6歳で5人/14人、7～12歳で6人/18人(13歳以上の該当者なし)であった。

層別に見ると、小学生(7～12歳;18人)では、普通小学校に在籍する3人を除く15人中、聾学校(小学校)に在籍するのは7人のみであり、他8人は特別支援学校小学部に在籍していた。

摂食・嚥下に関する問題

CHARGE 症候群では主症状の他、舌咽・迷走神経麻痺による乳児期からの哺乳障害・嚥下障害や、摂食機能障害が問題となるとされている。

そこで CHARGE 症候群患者保護者に行ったアンケートより、摂食・嚥下に関する問題について検討を行なった。アンケートの回答者のうち、摂食・嚥下障害をもたらす症状の出現頻度は下記の通りであった。

口唇・口蓋裂:49.1% / 後鼻孔閉鎖:47.4%/食道閉鎖・狭窄:15.8% / 脳神経麻痺 顔面神経麻痺・顔面の非対称:75.4% / 嗅覚異常:21.1%(不明は64.9%) / 心疾患:73.7% / 呼吸器疾患 気管切開:31.6%, 肺炎の経験あり:77.2% / 経管栄養経験あり:91.2%, 24ヵ月以上の使用:32.7% / 情報入力制限 眼疾患:75.4%, 耳鼻科疾患(難聴):98.2%

情報源

CHARGE 症候群の臨床診断を受けた後に利用した情報源は下記の通りであった(複数回答可能)

情報源	回答数
書籍	6
インターネット	52
家族会	38
同疾患の親	25
小児科担当医	32
小児科以外の医師	10
保健師看護師	0

また、これらの情報源のうち、もっとも有用であった情報源は下記の通りであった。

情報源	回答数
書籍	0
インターネット	29
家族会	29
同疾患の親	14
小児科担当医	8
小児科以外の医師	1
保健師看護師	0

回答者 60 名中 19 名が療育手帳を取得していた。

国・行政に望む事項に関する自由記載

国、行政に望むことについて自由記載を依頼した。複数回答が得られた項目を列記する。

①複数障害がある場合に、個別の障害の判定のみならず、障害の総和を考慮した判定が必要との意見があった。

以下に具体的な回答を記載する。

今の各疾患ごとに身障者手帳が交付され、様々なサービスを受け入れているが、一つ一つの疾患はさほど重度でもなく、全て併せて重度となっている。

障害者手帳の判定が部位ごとの為、総合的に判定して欲しい。

②療育施設や学校への看護師の配置・増員

在宅酸素療法を受けている患者は6歳未満の患者の半数で、気管切開を受けている患者は全年齢層の患者の1/3に及んでいた。患者の通う、通園施設や学校は主たる障害によって異なるが、各種施設に看護師が不足している場合、酸素療法・胃瘻・気管切開の管理などの医療的ケアが必要な場合には、家族(母親)の付き添いが必要な状況である。学校や通園施設に介護士を配置する・ヘルパーに研修を行い吸引等一定範囲の医療的ケアを認めるなどの措置が要望されていた。

以下に具体的な回答を記載する。

特別支援学校(ろう学校)にも対象の生徒がいれば必ず、看護師を置いて欲しい。医療行為(吸引・注入)があり将来もずっと付き添いをしなければならない。ALSの患者だけでなく、気管切開している人は全てにヘルパーの吸引を認めて欲しい。

現在、聾学校の小学部1年生だが、医療ケアがある為、母親の付き添いが毎日続いている。看護師の配置を要望している。

現在通っている療育施設も看護師が配属されてい

るのに、吸引・胃瘻の管理は親がやることになっている。意味がない。

胃瘻もあり気管も切開していて医療的ケアが欠かさない。保育園幼稚園では加配の先生だけではなく、医療的ケアが必要な子に対して看護師が追加されるような制度があって欲しい。

色々な医療行為が必要な子が行ける学校が少なく親が付き添いをもとめられるようなので、親の負担を軽減して欲しい。

認められている医療行為の範囲を広げて欲しい、吸入もお願いしたい。酸素ボンベ等があるとどこへ進学しても親は付き添いと言われる。

来年から養護学校へ入学を控えているが、医療ケアの多い子でも親子分離で通えるようにして欲しい。

早期療育を望んでいたが胃瘻での経管栄養が必要だったため、通園施設の入園許可がなかなかおこななかった。通園施設では、看護師が配置されていたが、医療行為は行わないため、母子通園時間が短く、十分な療育(集団生活)が受けられなかった。通園施設での医療行為が柔軟にできると良いと強く感じている。

現在、医療ケアを必要としている。学校で看護師もいて対応してもらい感謝しているが、卒業後の進路が心配である。医療ケアの対応を医師又は看護師だけでなく、ヘルパーの所までできるようにして欲しい。親でもできるのだから、一定の研修を受けるなどすれば対応が可能ではないかと考える。

③重複障害に対する教育環境の整備・充実

CHARGE 症候群では視覚障害と聴覚障害を合併する重複障害となることが多く、両者について同時に教育を受けることのできる環境の整備が十分とは云えない。

以下に具体的な回答を記載する。

重複障害故に、療育・教育を受けにくい環境である。難聴クラスに入りたくても未歩行だからと断られ、ろう学校幼稚部への入学も厳しかった。

聾学校の重複クラスを充実させて欲しい。自治体によって対応が違う。

重複障害の子供にとって適切な学びの場がなく困っている。

視覚・聴覚の両方の教育が受けられる学校、専門の先生がいて欲しい。

就園前は、盲学校母子教室、聾学校母子教室、肢体不自由児通園施設への通園に加えて頻回の通院、

PT・ST・OT 訓練と母親にとっては多忙なスケジュールとなり、兄弟児との関わり不足なども生じ、もっとも大変な時期。1ヶ所で済むなどの方策は無いかといつも思っています。

④摂食・嚥下に関する問題

a. 肺炎

嚥下障害の一症状として誤嚥が上げられ、重篤化した場合肺炎を引き起こす。今回の調査においても肺炎の経験が 77.2%みられ、繰り返し発症するケースも多かった(図 1)。肺炎の原因が誤嚥性かどうかは明確ではないものの、繰り返す肺炎(特に低年齢で複数回の肺炎既往)に対しては病因を究明し対応する必要があると思われた。

b. 経管栄養

経管栄養の経験者は 90%以上に認められた。

定型発達児の基本的摂食機能が生後 15ヵ月前後に獲得されること、経管栄養依存症予防のためには経管栄養は 2 歳未満に中止することが望ましいという報告から、なるべく早期に経管栄養から経口摂取に移行することが望まれるが、今回の調査では 24 ヶ月以上経管栄養を継続したものの割合は(現在経管栄養を含む)32.7%(期間の記載なし 11 名、経管栄養の経験なし 5 名を除く 41 名中 17 名)であった。

以前行った同団体に対するアンケート結果では、7 歳以上で経管栄養を継続しているものは認められなかったが、今回の調査では 7 歳以上のものにおいても経管栄養継続者が多く認められた(図 2)。このことより、時期がくれば自然に経口摂取が可能になるのではないことが判明し、経管栄養離脱に対しては医学的根拠に基づく支援が必要であると考えられる。適切な医療支援を行うにあたって、更なる調査を行い、実態や経管栄養継続に関する要因を調査する必要があると思われる。

c. 摂食・嚥下障害に対する保護者の訴え

CHARGE 症候群の主症状以外の合併症に対して保護者に自由記入を行ってもらったところ、摂食・嚥下障害に関する訴えがあった(図 3)。一方、摂食・嚥下機能に関しての療育を受けているものは 3 名に過ぎなかった。

以下に具体的な訴えを列挙する。

0-3 歳 嚥下障害

4-6 歳 嚥下障害、感覚の過敏。誤嚥がひどく、誤嚥による肺炎を一冬に 2 度はしている。

7-12 歳 誤嚥により気管切開及び胃瘻より経管栄養、嚥下障害、口腔過敏による摂食拒否。
摂食の問題:ミキサー食のみ、全介助

13-18 歳 嚥下障害

19 歳以上 先天性食道閉鎖狭窄術後のため、容易に食べ物が戻ってきて誤嚥する。先天性食道狭窄、胃食道逆流。

D. 考察

患者家族会のアンケートに記載された意見要望について考察する。

患者アンケート結果で、患者家族が利用した情報源として、インターネット最多、次いで家族会、小児科担当医、同疾患の親という順になっていた。最も有用だった情報源としても、やはりインターネット、家族会の順で、小児科担当医はずっと少なくなっていた。

今年度、本研究に平行して実施された Rubinstein-Taybi 症候群におけるアンケート研究でも同様の結果が認められた。稀少疾患の情報提供において、ボランティア的な当事者や一般の人が発する情報であって、公的組織による正確な情報提供や情報支援が充分ではない現状が浮き彫りにされた。家族会が無い疾患であれば情報の提供はさらに困難と推測される。稀少疾患の患者家族に対して正確で時代に即した情報（医学、教育、生活、福祉、制度を含め）を継続的に提供する枠組みの作成が喫緊の課題である。例えば、教育面について言えば、国立特別支援教育総合研究所は、これまで CHARGE 症候群を含む盲ろう二重障害に関する個別の教育相談を行ってきたが、これからの展開として、CHARGE 症候群の教育にかかる総合的な情報を、家族および学校に向けて提供することを検討する必要がある。

財政的支援に対する回答では、制度のわかりやすい情報提供を求める意見が複数見られた。CHARGE 症候群患児のように精神遅滞、身体障害、多系統の合併症を有することが多い疾患の場合には適用される制度が複数に及び年齢によっても異なるため、福祉制度に精通した専門職が早期から継続的に関わる必要があると考えられる。

療育手帳が交付されている場合、単に知的障害の程度だけではなく医療を要する量の差を考慮してもらいたいと親は考えている。複数の専門的医療を必要とする先天異常症候群患児においては、自己負担分においても一般の小児とは異なった配慮が望まれる。また、療育手帳が交付されていたのは 60 名中 19 名に限られていた。重複障害を持つ患児が必要とする支援の量と質が一般の障害児とは異なり、その違いが正確に評価されていない可能性が想定された。小児期においては療育手帳や障害者手帳を交付するのは、児童相談所の臨床心理士やそれぞれの障害に対して資格を持つ医師であり、細分化された専門職が判定している。必然的にある特定の尺度だけで評価することになり、全体のサポートの必要度を評価することは困難である。障害の加算で級が上がるという制度は現存するが、中度～軽度の障害が多数ある場合に対する支援の枠組みの確立が必要と考えられた。

教育的支援については、学校や通園施設での医療的ケア（吸引・注入等）の提供の充実についての要望がもっとも多かった。医療的ケアを実施できる看護師の配置やヘルパーによる医療的ケアの容認を求める訴えが大きかった。教育機関における医療的ケアの実施については、平成 20 年の統計資料（厚生労働省）によると特別支援学校における学校看護師の配置は 47 都道府県において学校あたりほぼ 1～2 人である。医療的ケアを教員が行う学校もあるが、13 の県では全く行う教員がなく、県あたりひと桁の教員数である県とあわせると 19 県となる。さらに、平成 20 年の統計資料（厚生労働省）によると、半数以上の都道府県は医療的ケアを行える聾学校を有していない。これらの統計を鑑みて、本症の患者・家族の悩みが切実なものであり、しかも、教育環境の整備の状況について地域差が大きい事が理解される。

また、本症に特有の合併症としての聴覚障害・視覚障害の重複障害に対する教育・養育環境の整備を求める意見も目立った。重複障害を持つ家庭に対し、児のライフステージに応じた家族全体への支援を行える機関としての小児訪問看護ステーションの増設、ショートステイ先の増設が望まれる。また、自立支援法の移動支援も、より柔軟にニーズのある家庭へ支援がなされるよう変えていくことが期待される。

今回のアンケート結果から、肺炎の発症、経管栄養の長期化および継続、合併症として保護者からの摂食・嚥下に関する訴えが明らかになった。CHARGE 症候群における摂食・嚥下障害に対する医療的支援と療育の充実が必要と思われる。

E. 結論

多系統にわたる複数の合併症を有することによる医療費自己負担や時間的負担が重いこと、福祉制度が複数の障害を有する患者・家族の負担を十分に補助し得る枠組みとなっていないこと、吸引や注入を必要とする患者が通園施設や学校に通う場合の医療的ケアを提供する体制の拡充（看護師の増員やヘルパーによる医療ケアの容認）が必要なこと、重複障害児を持つ家庭に対するライフステージに応じた家族支援体制の拡充及びコミュニケーションと学習を困難にする重複障害（聴覚障害・視覚障害）に対する教育環境の充実・摂食・嚥下障害に対する医療的支援と療育の充実の必要性などが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

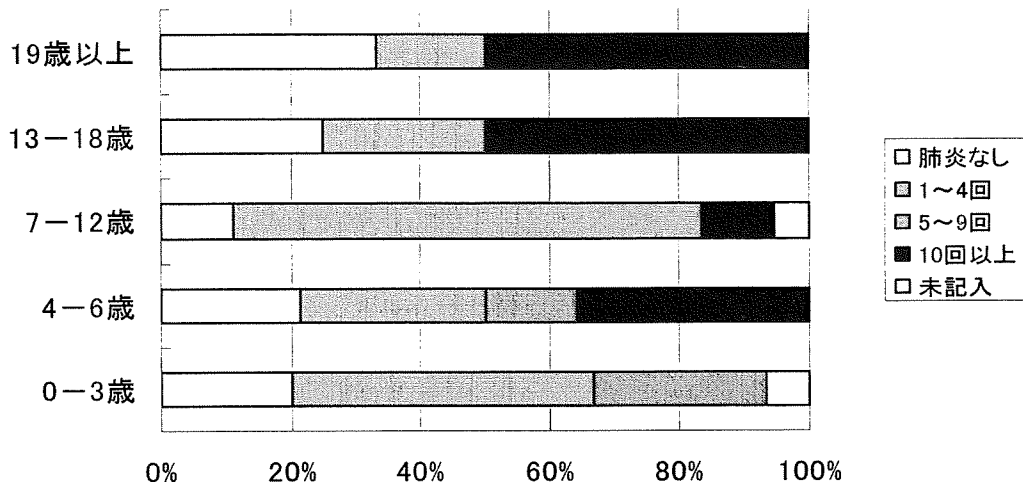


図1. 年齢と肺炎発症回数

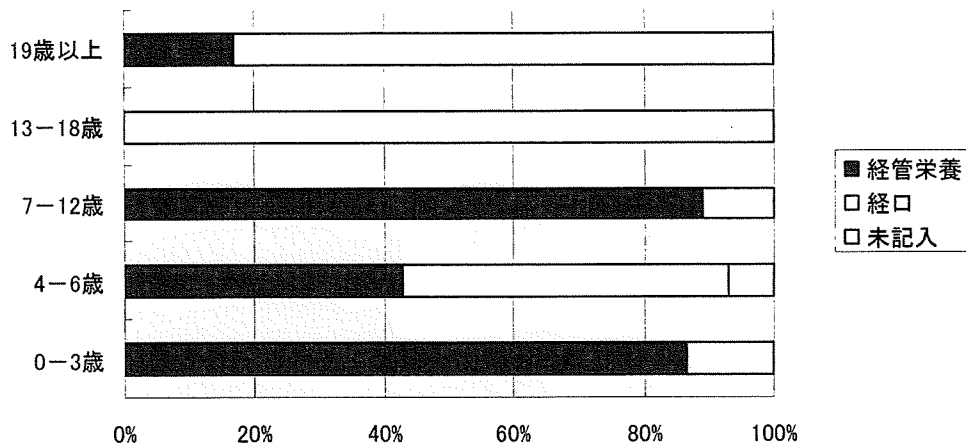


図2. 年齢と経管栄養の有無

[IV]

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
黒澤健司	奇形症候群の診断	日本小児神経学会教育委員会	小児神経学の進歩	診断と治療社	東京	2009	1-10
岡本伸彦 訳	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	256-7
岡本伸彦 訳	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	332-3
仁科幸子	内科的網膜レーザー凝固. 未熟児網膜症	田野保雄	眼科プラクティス 26. 眼科レーザー治療	文光堂	東京	2009	64-69
仁科幸子	眼科手術関連斜視. 網膜剥離	丸尾敏夫	眼科プラクティス 29. これでもいいのだ斜視診療	文光堂	東京	2009	186-189

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inoue H, <u>Kosaki K</u> , Hara T.	Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with CHD7 mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism.	European Journal of Pediatrics			in press
Fujita K, Aida N, Asakura Y, <u>Kurosawa K</u> , Niwa T, Muroya K et al.	Abnormal basiocciput development in CHARGE syndrome.	Am J Neuroradiol	30	629-34	2009
Saitsu H, <u>Kurosawa K</u> , Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N, (ほか5名)	Characterization of the complex 7q21.3 rearrangement in a patient with bilateral split-foot malformation and hearing loss.	Am J Med Genet Part A	149A	1224-1230	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamamoto K, Yoshihashi H, (ほか6名) <u>Kurosawa K.</u>	Further delineation of 9q22 deletion syndrome associated with basal cell nevus (Gorlin) syndrome: Report of two cases and review of the literature.	Cong Anom	49	8-14	2009
Kuniba H, Yoshiura KI, Kondoh T, Ohashi H, <u>Kurosawa K</u> , Tonoki H et al.	Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome.	J Hum Genet	54	304-9	2009
Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, <u>Kurosawa K</u> , Kato M. et al.	Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype.	J Pediatr	155(6)	900-903	2009
Yamanaka M, (ほか4名), Shibasaki J, <u>Kurosawa K.</u>	Prenatal findings of paternal uniparental disomy 14: Report of four patients.	Am J Med Genet Part A	152A	789-791	2010
Tsuji M, Aida N, Obata T, Tomiyasu M, Furuya N, <u>Kurosawa K</u> , et al.	A new case of GABA transaminase deficiency detected with proton MR spectroscopy.	J Inherit Metab Dis	33	85-90	2010
Osaka H, Koizume S, Aoyama H, Iwamoto H, Kimura S, Nagai J, <u>Kurosawa K</u> , et al.	Mild phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a PLP1-specific mutation.	Brain Dev			in press
Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, (ほか4名), <u>Kurosawa K.</u>	1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype.	Pediatr Int			in press
Kobayashi T, (ほか24名) <u>Kurosawa K</u> , Matsubara Y.	Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.	Hum Mutat	31	284-94	2010
金子実基子, 鮫島希代子, (ほか7名), <u>黒澤健司</u>	原因不明多発奇形・精神遅滞例を対象とした染色体微細構造異常解析における遺伝カウンセリングー予備調査からー	日本遺伝カウンセリング学会誌	29	57-61	2009
稲垣真一郎, 小坂仁, 辻恵, 鮫島希代子, 井合瑞江, 山田美智子, 山下純正, <u>黒澤健司</u> ほか	末梢血泡沫細胞と頭部MRIでの髄鞘化遅延を認めた GM1 ガングリオシドーシスの1例	日本小児科学会雑誌	113	967-971	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小澤克典、石川浩史、(ほか5名)、黒澤健司、柴崎淳、山中美智子	胎児期から14番染色体父性片親ダイソミーを強く疑った1例	日本遺伝カウンセリング学会誌	30	19-22	2009
黒澤健司	先天異常の遺伝カウンセリング	小児看護	32	1519-21	2009
Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, Okuyama T, Nakabayashi H, Fukao T, Ohura T, Yoshino M, Tanaka A, Okamoto N, Inui K, Ozono K, Sakai N.	Mucopolysaccharidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation.	J Hum Genet.	54	145-51	2009
Hilton E, Johnston J, Whalen S, Okamoto N, Hatsukawa Y, Nishio J, Kohara H, Hirano Y, Mizuno S, Torii C, Kosaki K, Manouvrier S, Boute O, Perveen R, Law C, Moore A, Fitzpatrick D, Lemke J, Fellmann F, Debray FG, Dastot-Le-Moal F, Gerard M, Martin J, Bitoun P, Goossens M, Verloes A, Schinzel A, Bartholdi D, Bardakjian T, Hay B, Jenny K, Johnston K, Lyons M,	BCOR analysis in patients with OFCD and Lenz microphthalmia syndromes, mental retardation with ocular anomalies, and cardiac laterality defects.	Eur J Hum Genet	17	1325-35	2009
Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama, Kosaki K, and Okamoto N	A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation	Congenit Anom (Kyoto).	In press		2010
Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillissen-Kaesbach G,	Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.	Hum Mutat	In press		2010
岡本伸彦	遺伝学的検査アップデート	小児科	50	834-841	2009
岡本伸彦	EEC症候群	小児内科	41	295-297	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡本伸彦	胎児ヒダントイン症候群 胎児バルプロ酸症候群	小児内科	41	312-314	2009
Suzuki Y, Yokoi T, Hiraoka M, <u>Nishina S</u> , Azuma N.	Congenital rotated macula with good vision and binocular function.	Jpn J Ophthalmol	53	452-454	2009
Shimizu N, Watanabe H, Kubota J, Wu J, Saito R, Yokoi T, Era T, Iwatsubo T, Watanabe T, <u>Nishina S</u> , Azuma N, Katada T, Nishina H.	Pax6-5a promotes neuronal differentiation of murine embryonic stem cells.	Biol Pharm Bull	32	999-1003	2009
<u>Nishina S</u> , Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Azuma N.	Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fundus fluorescein angiography.	Ophthalmology	116	2442-2447	2009
Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, Yokoi T, Kobayashi Y, <u>Nishina S</u> , Azuma N.	Vascular abnormalities in aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography.	Ophthalmology	116	1377-1382	2009
Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, <u>Nishina S</u> , Azuma N.	Evaluation of scleral buckling for stage 4A retinopathy of prematurity by fluorescein angiography.	Am J Ophthalmol	148	544-550	2009
Kobayashi Y, Yamada K, Ohba S, <u>Nishina S</u> , Mariko O, Azuma N.	Ocular manifestations and prognosis of shaken baby syndrome in Japanese children's hospitals.	Jpn J Ophthalmol	53	384-388	2009
Saito R, Yamasaki T, Nagai Y, Wu J, Kajiho H, Yokoi T, Noda E, <u>Nishina S</u> , Niwa H, Azuma N, Katada T, Nishina H.	CrxOS maintains the self-renewal capacity of murine embryonic stem cells.	Biochem Biophys Res Commun	25	1129-1135	2009
仁科幸子、横井 匡、横井 多恵、小林百合、野田英一 郎、東 範行.	乳幼児眼疾患の発見・受 診経路と初診時期.	眼科臨床紀要	3	172-177	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
伊藤一、清水里美、赤池祥子、越後貫滋子、仁科幸子、東 範行.	液晶視力表システムチャート SC-2000 によるロービジョン児のコントラスト視力測定と遮光レンズの効果.	眼科臨床紀要	3	70-73	2010
仁科幸子	眼科における先天異常—網膜硝子体疾患.	眼科	51	755-764	2009
仁科幸子	視神経無形成.	眼科	52	205-209	2010
仁科幸子	ケーススタディ乳児の眼鏡.	あたらしい眼科	26	753-740	2009
仁科幸子	乳児の眼鏡.	日本視能訓練士協会誌	38	71-76	2009
仁科幸子	乳幼児健診とその周辺—眼科の問題. 重症眼疾患を早期に発見するために.	小児科診療	62	2748-2754	2009
仁科幸子	未熟児網膜症診療—蛍光眼底造影による病態解析.	あたらしい眼科	26	455-460	2009
横井多恵、仁科幸子、赤池祥子、越後貫滋子東 範行.	Dissociated strabismus complex の治療経験.	眼科臨床紀要	2	256-261	2009
仁科幸子	先天内斜視の治療—超早期手術.	眼科	51	1617-1623	2009

[V]

資 料

CHARGE 症候群 アンケート

性別 (男 女)

年齢 (歳)

何人きょうだいの何番目ですか? () 人きょうだいの () 番目

1. 診断および医療情報について

CHARGE 症候群という名前を聞いた時期はいつですか

_____ 歳 _____ ヶ月ごろ

CHARGE 症候群と確定した時期はいつですか

上記と同じ _____ 歳 _____ ヶ月ごろ

CHARGE 症候群の診断を受けた後にどのように情報を集められましたか。(複数回答可能)

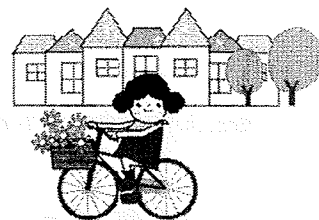
書籍 インターネット 家族会 同疾患の親 小児科担当医 小児科以外の医師 保健師看護師
 その他

一番有用だった情報源は何ですか

書籍 インターネット 家族会 同疾患の親 小児科担当医 小児科以外の医師 保健師看護師
 その他

インターネットを利用された方へ

ネットで得られた情報についての感想、ご意見をお教えてください



2. 主な合併症について

新生児期の経管栄養 (あり (約 ヶ月間) なし)

現在の経管栄養 (あり (チューブ、 胃瘻) なし) 現在 気管切開 (あり なし)

その他、在宅医療を受けていますか? (在宅酸素 人工肛門 IVH 成長ホルモン)

現在の身長 () 現在の体重 ()

顔面神経麻痺もしくは顔面の非対称 (あり なし)

眼科疾患 (あり → : 疾患名 右眼 _____ 左眼 _____ なし)

・視力（見えにくい） あり なし 視力 右眼_____ 左眼_____ 両眼_____ (ご存じの方)

①光がわかる程度～0.02未満 ②0.02～0.1未満 ③0.1～0.3未満 ④0.3以上

・視野が狭い あり なし ・まぶしい あり なし

・色がわかりにくい あり なし ・部分的に欠けているところがある あり なし

眼鏡使用 あり なし

補助具使用（ルーペ、単眼鏡、拡大読書器、遮光めがねなど） あり なし

耳鼻科疾患

難聴 (あり なし)

ありの方 右_____デシベル 左_____デシベル (ご存じの方)

補聴器使用 補聴器なし 人工内耳使用 人工内耳なし

平衡障害 (あり なし)

後鼻孔閉鎖・狭窄 (あり なし)

嗅覚障害 (あり なし 不明)

耳介（耳たぶ）の形の変形 (あり なし)

他の耳鼻科疾患 (あり → :疾患名 _____ なし)

口蓋裂 (あり なし) 口唇裂 (あり [右、左]、なし)

消化器の疾患 (あり → 食道閉鎖 食道気管支瘻 鎖肛 その他 _____ なし)

骨、骨格の疾患 (あり → :疾患名 _____ なし)

心疾患 (あり → :疾患名 _____ なし)

腎、泌尿器の疾患 (あり → :疾患名 _____ なし)

男児の方 停留精巣、小陰茎 (あり なし)

思春期以降の方 二次性徴遅延 (あり なし)

内分泌、ホルモンの疾患 (あり → :疾患名 _____ なし)

その他上記に含まれない疾患 (あり → :疾患名 _____)

過去に肺炎などの急性疾患で何回入院されましたか？

なし 1～5回 5～9回 10回以上

3. 現在までに受けた医療について

現在または過去に通院した診療科を教えてください

小児科 現在通院中 (約_____ヶ月ごと) 過去に通院していた (_____歳まで)

小児専門病院の方は以下へ

小児循環器科 現在通院中 (約_____ヶ月ごと) 過去に通院 (_____歳まで)

小児神経科 現在通院中 (約_____ヶ月ごと) 過去に通院 (_____歳まで)

内分泌科 現在通院中 (約_____ヶ月ごと) 過去に通院 (_____歳まで)

遺伝科 現在通院中 (約_____ヶ月ごと) 過去に通院 (_____歳まで)

眼科 現在通院中 (約_____ヶ月ごと) 過去に通院していた (_____歳まで)

耳鼻科 現在通院中 (約_____ヶ月ごと) 過去に通院していた (_____歳まで)

整形外科 現在通院中 (約_____ヶ月ごと) 過去に通院していた (_____歳まで)

- 泌尿器科 現在通院中 (約___ヶ月ごと) 過去に通院していた (___歳まで)
小児外科 現在通院中 (約___ヶ月ごと) 過去に通院していた (___歳まで)
その他 (_____科) 現在通院中 (約___ヶ月ごと) 過去に通院 (___歳まで)

4. 染色体検査および遺伝子診断について

染色体検査を受けていますか

- はい (異常なし 異常あり [その内容 (ご存じなら) _____]) いいえ

遺伝子診断を受けていますか

- はい (受けた時期は _____歳 _____ヶ月ごろ) 遺伝子変異 (有り 無し)
 いいえ

遺伝子診断を受けられた方へ

遺伝子診断を受ける前に、十分な説明を受けたり疑問点を聞いたりする機会がありましたか (複数可)

- 一般診療とは別の場で「遺伝カウンセリング」を受けた
 内容や疑問点に対して十分な説明を受けた
 十分ではないがある程度の説明を受けた。
 説明はわずかで疑問点が残った。
 説明を受けなかった

遺伝子診断を受けて良かったと思われることは何ですか。

遺伝子診断を受けて戸惑ったことはありますか。それは何ですか。

医療的支援として国、行政に望むことがあればご記入ください。

5. 療育および教育について

療育 (リハビリテーション) の開始時期は _____歳 _____ヶ月

現在、または過去に受けた療育は

- PT 理学運動療法、 OT 作業療法、 ST 言語療法、 視覚訓練、 その他 (_____)

ひとり歩きの時期は _____歳 _____ヶ月 歩行未獲得

手帳について

- 療育手帳 (愛の手帳、愛護手帳など) 判定 _____
 身体障害者手帳 _____種 _____級 (運動 聴覚 視覚)

通園通学について（今まで通ったものすべて）

- 母子通園 保育園（保育士加配 ありなし）、幼稚園
- 盲聾幼児施設 難聴児通園施設
- 小学校（普通級、支援級）、中学校（普通級、支援級）
- 特別支援学校（養護学校 幼、小、中、高）
- 聴覚特別支援学校（ろう学校 幼、小、中、高）
- 視覚特別支援学校（盲学校 幼、小、中、高）
- その他

進路について

- 専門学校 大学 就職（業種 _____）

思春期以降での困ったこと、問題点、伝えたいことなどがあればご記入ください。

療育、および支援教育の連携、教育的支援としてご意見や行政に望むことがあればご記入ください。

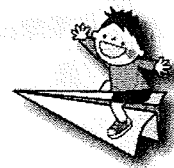


6. その他、国・行政へ望むことがあればご記入ください

財政的支援

社会的支援

心理的支援



7. 今まで、不安だったこと、困ったこと、よかったこと（他の CHARGE 患者さんに伝えたいこと）を自由に書いてください。

A large grid of dotted lines for writing answers, with a decorative illustration on the right side.



ご協力、有り難うございました。

無記名でアンケート票に回答していただき、同封の封筒にいれて、平成 21 年 12 月 10 日頃までに慶應義塾大学医学部小児科学教室 に返送していただきたくれば幸いです。

慶應義塾大学医学部
小児科学教室

CHARGE症候群 調査票 (小児科医用)

性別 男・女
 年齢 歳 ヶ月
 身長 cm
 体重 kg
 頭囲 cm

生年月 年 月 生まれ
 出生時
 在胎 週 日
 身長 cm
 体重 kg
 頭囲 cm

該当する症状の有無について判断に困る場合は「不明」をお選び下さい。

眼		評価	脳神経麻痺		評価
コロボーマ(C)			I: 嗅覚障害		有り・無し・不明
虹彩	(右)	有り・無し・不明	VII: 顔面神経麻痺 (右)		有り・無し・不明
	(左)	有り・無し・不明	(左)		有り・無し・不明
網膜	(右)	有り・無し・不明	VIII: 感音性難聴 (右)		有り・無し・不明
	(左)	有り・無し・不明	(左)		有り・無し・不明
視神経乳頭	(右)	有り・無し・不明	IX/X: 嚙下障害		有り・無し・不明
	(左)	有り・無し・不明	口蓋帆張筋不全		有り・無し・不明
黄斑	(右)	有り・無し・不明			
	(左)	有り・無し・不明	顔貌		
小眼球	(右)	有り・無し・不明	広い前額		有り・無し・不明
	(左)	有り・無し・不明	非対称な顔		有り・無し・不明
無眼球	(右)	有り・無し・不明	眼瞼下垂		有り・無し・不明
	(左)	有り・無し・不明	アーチ型の眉		有り・無し・不明
視力障害		有り・無し・不明	四角い顔 (square face)		有り・無し・不明
視野障害		有り・無し・不明	高い鼻稜		有り・無し・不明
心臓(H)			鼻翼の低形成		有り・無し・不明
先天性心疾患		有り・無し・不明	口唇口蓋裂の両方		有り・無し・不明
有りの場合		PDA・VSD・	口唇裂のみ		有り・無し・不明
		ASD・TOF	口蓋裂のみ		有り・無し・不明
その他		()	粘膜下口蓋裂		有り・無し・不明
後鼻孔狭窄・閉鎖(A)			二分口蓋垂		有り・無し・不明
右		有り・無し・不明	食道閉鎖		有り・無し・不明
有りの場合		骨性・膜性	気管食道瘻		有り・無し・不明
		狭窄・閉鎖	喉頭・気管軟化症		有り・無し・不明
左		有り・無し・不明	その他		()
有りの場合		骨性・膜性	脳・神経系		
		狭窄・閉鎖	Dandy-walker奇形		有り・無し・不明
		()	脳梁欠損		有り・無し・不明
成長・発達(R)			嗅球の無・低形成		有り・無し・不明
筋緊張低下		有り・無し・不明	その他の脳構造異常		()
低身長		有り・無し・不明	その他の症状		
Failure to thrive		有り・無し・不明	手掌の溝 (Hockey Stick sign)		有り・無し・不明
成長ホルモン分泌不全		有り・無し・不明	側彎		有り・無し・不明
精神運動発達遅滞		有り・無し・不明	骨粗鬆症		有り・無し・不明
発達テスト		DQ・IQ ()	中耳炎		有り・無し・不明
		()式	GER		有り・無し・不明
泌尿生殖器(G)			摂食障害		有り・無し・不明
停留精巣		有り・無し・不明	睡眠時無呼吸		有り・無し・不明
矮小陰茎		有り・無し・不明	言語(有意語)		
小陰唇低形成		有り・無し・不明	有		単語 語
思春期遅延		有り・無し・不明	ゼスチャー		2語文・3語文
馬蹄腎		有り・無し・不明	無し		有り・無し・不明
無・低形成腎		有り・無し・不明	ゼスチャー		有り・無し・不明
水腎症		有り・無し・不明	遺伝子検査		
膀胱尿管逆流症		有り・無し・不明	未		
尿道下裂		有り・無し・不明	済み		異常なし
二分陰囊		有り・無し・不明			異常あり
その他		()			(変異)
耳(E)					
難聴		有り・無し・不明	変異陽性例の場合、可能であれば、		
有りの場合		右 () dB	担当眼科医に別添の眼症状について		
		左 () dB	お尋ねいただければ幸いです。		
外耳奇形 (CHARGE ear)		有り・無し・不明	ご協力賜り、ありがとうございました。		
非対称の外耳		有り・無し・不明	厚く御礼申し上げます。		
中耳奇形		有り・無し・不明			
内耳奇形 (三半規管欠損)		有り・無し・不明			
内耳奇形 (蝸牛と三半規管の欠損)		有り・無し・不明			
その他		()			