

posterior retinopathy of prematurity after early vitreous surgery. *Am J Ophthalmol*, 150: 10-15, 2010

Ito M, Yokoi T, Sugita S, Shinohara N, Nishina S, Azuma N. Endogenous candida chorioretinitis in a healthy infant. *Jpn J Ophthalmol*, 54: 629-631, 2010

Fujinami K, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Choroidal neovascularization in child following laser pointer-induced macular injury. *Jpn J Ophthalmol*, 54: 631-633, 2010

Shoji K, Ito N, Ito Y, Inoue N, Adachi S, Fujimaru T, Nakamura T, Nishina S, Azuma N, Saitoh A. Is a 6-week course of ganciclovir therapy effective for chorioretinitis in infants with congenital cytomegalovirus infection? *J Pediatr*, 157: 331-333, 2010

Wu J, Kubota J, Hirayama J, Nagai Y, Nishina S, Yokoi T, Asaoka Y, Seo J, Shimizu N, Kajiho H, Watanabe T, Azuma N, Katada T, Nishina H. p38 mitogen-activated protein kinase controls a switch between cardiomyocyte and neuronal commitment of murine embryonic stem cells by activating MEF2C-dependent BMP2 transcription. *Stem Cells Dev*, 19: 1723-1734

Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty. *Am J Med Genet A*, 155: 409-414, 2011

Nishina S, Tanaka M, Yokoi T, Kobayashi Y, Azuma N. Stereopsis after early surgery for bilateral congenital cataracts. *Transaction book of XIth ISA meeting*, 2011 in press

Tanaka M, Nishina S, Ogonuki S, Akaike S, Azuma N. Nishida's procedure combined with medial rectus recession for large-angle esotropia in Duane syndrome. *Jpn J Ophthalmol*, 2011 in press

Kobayashi Y, Yokoi T, Yokoi T, Hiraoka H, Nishina S, Azuma N. Fluorescein staining of the vitreous during vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Retina*, 2011 in press

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、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

仁科幸子. 視神経無形成. *眼科* 52: 205-209, 2010

伊藤一清水里美、赤池祥子、越後貫滋子、仁科幸子、東範行. 国立成育医療センターにおける小児ロービジョンケアの特徴. *眼科臨床紀要* 3: 346-352, 2010

田中三知子、仁科幸子. 小児の眼筋麻痺. *あたらしい眼科* 27: 909-915, 2010

福島梨沙、重安千花、水野嘉信、横井 匡、中川温子、仁科幸子、東範行、山田昌和. セントラルデルモイドの1例. *臨眼* 64: 1337-1340, 2010

2. 学会発表

Nishina S. Invited speaker of the Symposium "Challenging pediatric ophthalmology management problems" Assessment and management of microphthalmos. 25th APAO Congress – A Joint Meeting of APAO/AAO. Beijing, China, 2010.9

Nishina S, Tanaka M, Yokoi T, Kobayashi Y, Azuma N. Stereopsis after early surgery for bilateral congenital cataracts. XI meeting of the International Strabismological Association. Istanbul, Turkey, 2010.9

仁科幸子. 小児ロービジョン患者の視機能評価. 第 114 回日本眼科学会総会, 名古屋, 2010.4

仁科幸子. 先天性水晶体偏位の管理. 第 114 回日本眼科学会総会, 名古屋, 2010.4

仁科幸子. 未熟児網膜症の診断と治療. 聖マリアンナ医科大学周産期カンファレンス, 2010.4

仁科幸子. 発達緑内障の早期発見と診断. 第 66 回日本弱視斜視学会総会・第 35 回日本小児眼科学会総会合同学会, 東京, 2010.7

伊藤牧子、田中三知子、横井匡、小林百合、野田英一郎、仁科幸子、東範行. 小児眼底の広範囲な構造と機能の検査. 第 66 回日本弱視斜視学会総会・第 35 回日本小児眼科学会総会合同学会, 東京, 2010.7

田中三知子、伊藤牧子、横井匡、野田英一郎、小林百合、仁科幸子、東範行. 検眼鏡的に異常がない視力不良例に対する網膜電図検査. 第 66 回日本弱視斜視学会総会・第 35 回日本小児眼科学会総会合同学会, 東京, 2010.7

初川嘉一、仁科幸子、菅澤淳、木村亜紀子、矢ヶ崎倭司、不二門尚、平野慎也. 外斜視の多施設共同研究 2. 術前眼位と手術効果. 第 66 回日本弱視斜視学会総会・第 35 回日本小児眼科学会総会合同学会, 東京, 2010.7

仁科幸子. 小児の眼疾患の診方. 茨城県眼科医会講演会, つくば, 2010.8

仁科幸子. 小眼球の診断と管理. 杏林大学オープンカンファレンス, 2010.10

伊藤牧子、田中三知子、横井匡、小林百合、仁科幸子、東範行. 小児における全身麻酔下での局所網膜電図検査. 第 58 回日本臨床視覚電気生理学会, 盛岡, 2010.10

田中三知子、伊藤牧子、横井匡、小林百合、仁科幸子、東範行. 小児の網膜疾患に対する全身麻酔下での局所と全視野の網膜電図所見. 第 58 回日本臨床視覚電気生理学学会, 盛岡, 2010.10

仁科幸子、黒坂大次郎、西田保裕、近藤寛之、小林百合、東範行. 小眼球症の実態に関する全国調査. 第 64 回日本臨床眼科学会, 神戸, 2010.11

田中三知子、横井匡、小林百合、仁科幸子、東範行. 乳頭周囲ぶどう腫/ 朝顔症候群の黄斑の構造と機能. 第 49 回日本網膜硝子体学会, 大阪, 2010.11

仁科幸子. 斜視と弱視. 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2010.11

仁科幸子. 小児白内障手術の術後管理. 第 34 回日本眼科手術学会, 京都, 2011.1

仁科幸子. 小児の続発緑内障の治療戦略. 第 34 回日本眼科手術学会, 京都, 2011.1

小林百合、田中三知子、横井匡、仁科幸子、東範行. 水晶体後方完全脱臼を呈した小児同胞 2 例に対する手術治療. 第 34 回日本眼科手術学会, 京都, 2011.1

仁科幸子. 小児の眼疾患の診かた. 第 92 回香川県眼科集談会, 高松, 2011.3

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

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。

共同研究者

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 症候群患者由来の iPS 細胞(induced pluripotent stem cell)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(embryonal stem cell)様の細胞である。iPS 細胞は成体の皮膚線維芽細胞から樹立されるため、ES 細胞で生じる受精卵を使用することに関する倫理的問題や拒絶反応の問題を回避できるようになり、患者由来の細胞を用いた病気の研究や治療の実現可能性が高まると期待されている。

遺伝性疾患に罹患する患者の皮膚線維芽細胞より iPS 細胞を樹立し、さらに種々の組織・臓器に分化させる事により、今までは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。

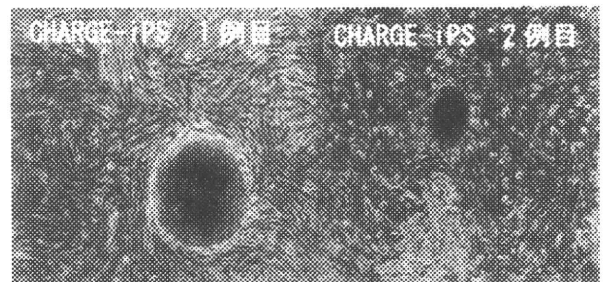
CHARGE 症候群の原因遺伝子である CHD7 遺伝子は胚発生において神経堤細胞の転写因子の活性化と神経堤細胞の移動促進にクロマチン remodeling 複合体である PBAF (Polybrom, Brg1-Associated Factors) と協調的に働くことが知られている(Ruchi Bajpai, et al. Nature 2010)。CHARGE 症候群患者由来 iPS 細胞を作成し神経堤細胞へ誘導することで、病態解明や新たな治療方法の糸口になると考える。

B. 研究方法・研究結果

①CHARGE 症候群患者由来iPS細胞の樹立

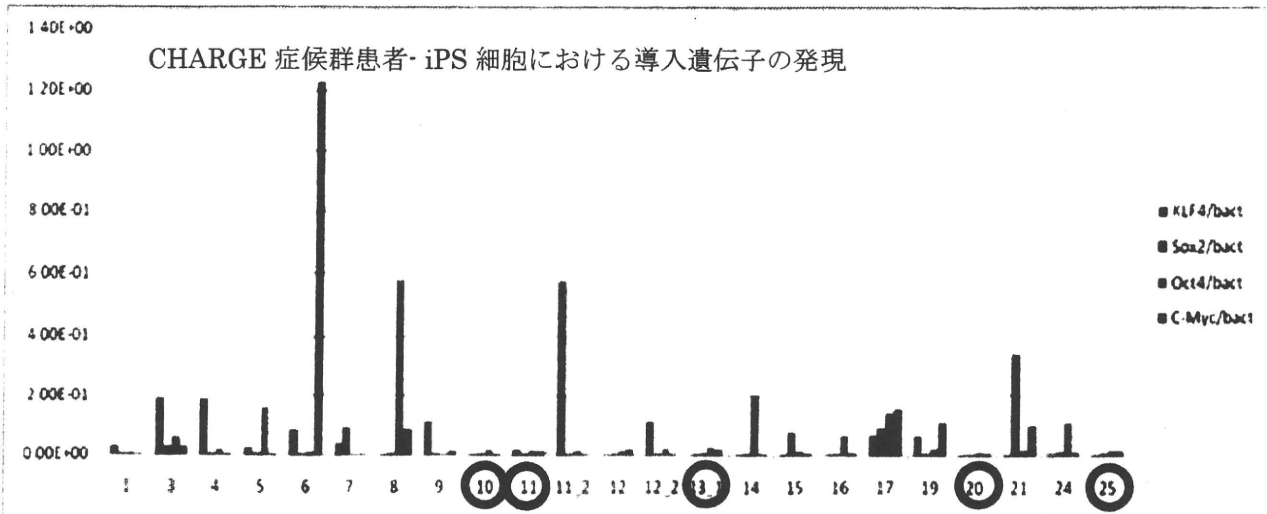
インフォームド・コンセントを得た後 CHARGE 症候群 2 症例(男児 1 例、女児 1 例)より線維芽細胞を樹立した。作成した線維芽細胞にレンチウイルスベクターを用いてマウスレトロウイルス受容体(Slc7a1)を発現させることで、レトロウイルスの感染効率を上げる。その後レトロウイルスベクターにより 4 遺伝子(Sox2, Oct3/4, Klf4, c-Myc)を導入した。遺伝子導入されたことを見るため 4 因子に加えて ds-red 遺伝子を同時に遺伝子導入した。

患者由来皮膚線維芽細胞より 1 患者につき 25line の iPS 細胞を 2 名の患者より樹立した。



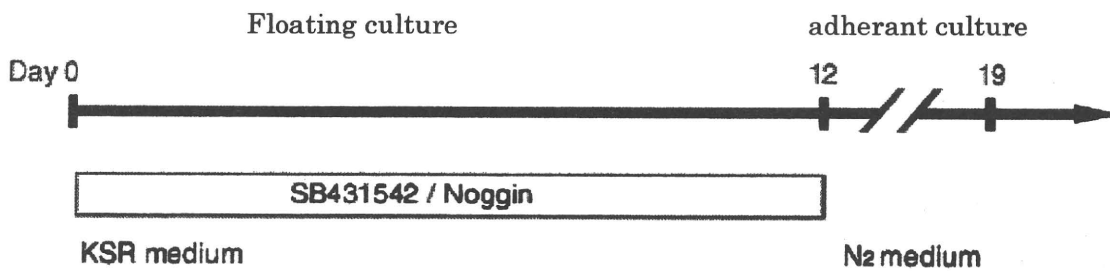
②樹立した iPS 細胞の line 選定

iPS 細胞において、iPS 細胞樹立とともに導入した 4 遺伝子が発現低下し、内因性の転写因子が発現することが ES 細胞様の多分化能をもった細胞になるために必要である(Laurie, A et al. : Cell 2005)レトロウイルス感染 6 日後の導入遺伝子が高発現している線維芽細胞と樹立した iPS 細胞で導入遺伝子の発現を定量 PCR にちより比較し、発現が抑えられているものを患者ごとに 5line ずつ選定した。

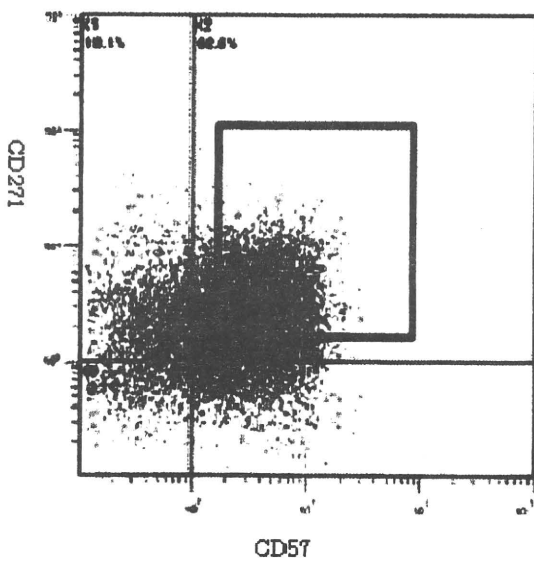


神経堤細胞への誘導について
 2010年 Studer らはト ES 細胞を Noggin、TGF-β 阻害剤添加下の無血清培地で培養を行うことで神経堤細胞を遊離形成した。申請者が

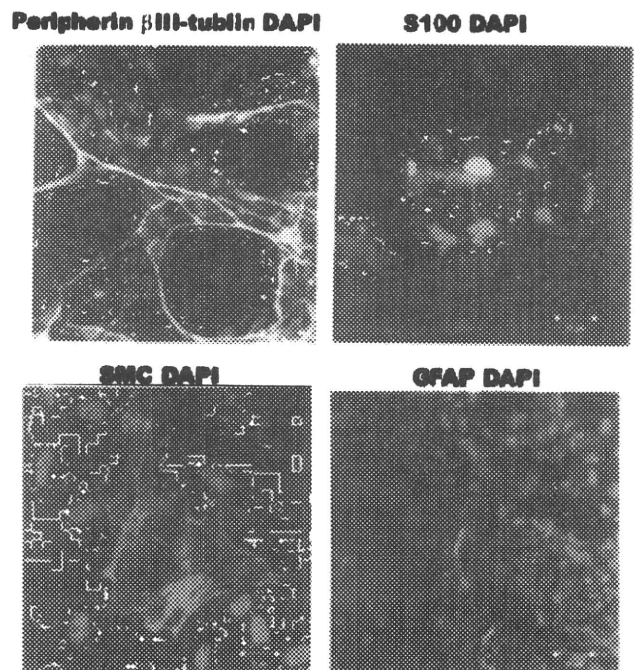
共同研究する大多茂樹講師は本法を応用し、iPS 細胞から神経堤細胞を効率的に誘導することにとに成功した。この方法を用い、樹立した CHARGE 患者由来 iPS 細胞、及び正常コントロール iPS を神経堤細胞へ分化誘導する。



(Lorenz Studer et al.; Nature Protocol ;2011)



CD271⁺CD57⁺
 = 多分化能をもつ神経堤細胞



D. 考察

iPS 細胞において、導入した遺伝子 (Sox2, Oct3/4, Klf4, c-Myc) が高発現しているものは多分化能、自己複製能に乏しいことが先行研究により示されている。樹立した iPS 細胞において、今後は導入した遺伝子発現量を RT-PCR により比較し高発現しているものを除去する必要がある。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 line を選出する必要がある。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計画である。

E. 結論

CHARGE 症候群患者由来の iPS 細胞を作成した。Lorenz Studer らの方法をもとに、iPS 細胞より神経堤細胞 (CD57/CD271 (+/+)) を得た。これらの神経堤細胞の遊走能について in vitro, in vivo 解析を行っている。今後、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。それにより患者自身の細胞から正常細胞を作製することが可能になる。CHARGE 症候群では感覚器 (視覚、聴覚、嗅覚) の異常を多く認めるが、細胞移植による治療を検討することで患者およびその家族の QOL の向上が期待できる。

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

[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	染色体異常の理解	千代豪昭	臨床遺伝学講義ノート	オーム出版社	東京	2010	pp37-49
古谷憲孝 黒澤健司	口唇口蓋裂の遺伝	小林眞司	胎児診断から始まる口唇口蓋裂—集学的治療のアプローチ—	メジカルビュー社	東京	2010	pp32-38
仁科幸子	乳児の眼鏡処方	所敬、梶田雅義	眼鏡処方の実際	金原出版	東京	2010	2-9
仁科幸子	Coats病、乳児内斜視、人形の眼現象、Bergmeister乳頭、Bell現象	山本 節	視能矯正学用語解説辞典	メデイカル葵出版	東京	2010	73-74, 177-178, 213-214

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
Kosaki K	Role of rare cases in deciphering the mechanisms of congenital anomalies: CHARGE syndrome research.	Role of rare cases in deciphering the mechanisms of congenital anomalies: CHARGE syndrome research.	51	12-15	2011
<u>Kaga K</u> , Fukushima K, Kanda Y, Yamashita H, Ito J, Ichikawa G	Nationwide survey of pediatric cochlear implant in Japan	7 th Asia pacific symposium on cochlear implants and related sciences. International Proceedings		69-71	2010
<u>加我君孝</u>	聴覚障害	チャイルドヘルス	13(5)	25-28	2010
<u>加我君孝</u>	重度難聴に対する人工内耳手術と聴覚脳幹インプラント	学術の動向	15(7)	60-64	2010
<u>加我君孝</u> 、新正由紀子、竹腰英樹、内山勉	聞く・話す力の発達	チャイルドヘルス	13(12)	9-24	2010
Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K.	1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype.	Pediatr Int	52	547-550	2010
Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki KJ, Yamada Y, Mizuno S, Wakamatsu N.	Characterization of a de novo balanced t(4;20)(q33;q12) translocation in a patient with mental retardation.	Am J Med Genet A.	152A (12)	3057-6 7	2010
Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N	Risk factors for recurrent fibrovascular proliferation in aggressive posterior retinopathy of prematurity after early vitreous surgery.	Am J Ophthalmol	150	10-15	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
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, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, 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(3)	284-94	2010
Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J.	Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies	J Hum Genet.	56	110-124	2011
水野誠司、西恵理子	形態異常の記載法 - 写真と用語の解説 - 外耳	小児内科	42巻	1316-1338	2010
Ito M, Yokoi T, Sugita S, Shinohara N, Nishina S, Azuma N	Endogenous candida chorioretinitis in a healthy infant.	Jpn J Ophthalmol	54	629-631	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
Fujinami K, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N.	Choroidal neovascularization in child following laser pointer-induced macular injury.	Jpn J Ophthalmol	54	631-633	2010
Shoji K, Ito N, Ito Y, Inoue N, Adachi S, Fujimaru T, Nakamura T, Nishina S, Azuma N, Saitoh A	Is a 6-week course of ganciclovir therapy effective for chorioretinitis in infants with congenital cytomegalovirus infection?	J Pediatr	157	331-333	2010
Wu J, Kubota J, Hirayama J, Nagai Y, Nishina S, Yokoi T, Asaoka Y, Seo J, Shimizu N, Kajihō H, Watanabe T, Azuma N, Katada T, Nishina H	p38 mitogen-activated protein kinase controls a switch between cardiomyocyte and neuronal commitment of murine embryonic stem cells by activating MEF2C-dependent BMP2 transcription.	Stem Cells Dev	19	1723-1734	2010
Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saito H, Miyake N, Matsumoto N.	A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty.	Am J Med Genet A	155	409-414	2011
Nishina S, Tanaka M, Yokoi T, Kobayashi Y, Azuma N	Stereopsis after early surgery for bilateral congenital cataracts.	Transaction book of XIth ISA meeting		in press	2011
Tanaka M, Nishina S, Ogonuki S, Akaike S, Azuma N	Nishida's procedure combined with medial rectus recession for large-angle esotropia in Duane syndrome.	Jpn J Ophthalmol		in press	2011
Kobayashi Y, Yokoi T, Yokoi T, Hiraoka H, Nishina S, Azuma N	Fluorescein staining of the vitreous during vitrectomy for retinopathy of prematurity.	Retina		in press	2011
伊藤—清水里美、赤池祥子、越後眞滋子、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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
仁科幸子	視神経無形成.	眼科	52	205-209	2010
伊藤一清水里美、 赤池祥子、越後貫滋子 仁科幸子、東 範行	国立成育医療センターにお ける小児ロービジョンケア の特徴.	眼科臨床紀要	3	346-352	2010
田中三知子、仁科幸子	小児の眼筋麻痺	あたらしい眼科	27	909-915	2010
Ohta S, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Kuwahara R, Ohyama M, Amagai M, Matsuzaki Y, Yamanaka S, Okano H, Kawakami Y.	Generation of human melanocytes from induced pluripotent stem cells.	PLoS One.	6(1)	E16182	2011

[V]

研究成果の刊行物・別冊

INVITED REVIEW ARTICLE

Role of rare cases in deciphering the mechanisms of congenital anomalies: CHARGE syndrome research

Kenjiro Kosaki

Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

ABSTRACT In this review, our work on CHARGE syndrome will be used to exemplify the role of rare cases in birth defects research. The analysis of 29 cases with mutations of *CHD7*, the causative gene for CHARGE syndrome, clarified the relative importance of the cardinal features, including facial nerve palsy and facial asymmetry. Concurrently, *in situ* hybridization using chick embryos studies were performed to delineate the expression pattern of *Chd7*. The *Chd7*-positive regions in the chick embryos and the anatomical defects commonly seen in patients with CHARGE syndrome were well correlated: expression in the optic placode corresponded with defects such as coloboma, neural tube with mental retardation, and otic placode with ear abnormalities. The correlation between expression in the branchial arches and nasal placode with the clinical symptoms of CHARGE syndrome, however, became apparent when we encountered two unique CHARGE syndrome patients: one with a DiGeorge syndrome phenotype and the other with a Kallman syndrome phenotype. A unifying hypothesis that could explain both the DiGeorge syndrome phenotype and the Kallman syndrome phenotype in patients with CHARGE syndrome may be that the mutation in *CHD7* is likely to exert its effect in the common branch of the two pathways of neural crest cells. As exemplified in CHARGE syndrome research, rare cases play a critical role in deciphering the mechanisms of human development. Close collaboration among animal researchers, epidemiologists and clinicians hopefully will enhance and maximize the scientific value of rare cases.

Key Words: CHARGE syndrome, *CHD7*, dysmorphology, London Dysmorphology Database, methimazole embryopathy

The key components of birth defects research include animal experiments, epidemiological studies, and detailed case studies. Animal studies involve experimental procedures, including prenatal exposure to potential teratogens or gene targeting; in human studies, on the other hand, experimental approaches are not feasible and observational studies must instead be undertaken. Collectively, birth defects are relatively common in humans. Nevertheless, individual disorders are relatively uncommon, and information obtained through detailed analyses of individual cases, including genetic analyses, are thus invaluable. This notion constitutes the basis for dysmorphology. In this review, our work on CHARGE

syndrome will be used to exemplify the role of rare cases in birth defects research.

CHARGE syndrome is one of the most common multiple malformation syndromes. Its characteristic features include C – coloboma, H – heart defects, A – choanal atresia/stenosis, R – retardation of growth, G – genital hypoplasia, and E – external ear abnormalities (Pagon *et al.* 1981). Vissers *et al.* identified *CHD7* at chromosome 8q12.1 as the causative gene for CHARGE syndrome in 2004 (Vissers *et al.* 2004). The causative gene was identified through physical mapping; thus, the biological function of *CHD7* was unknown at the time of its discovery.

EPIDEMIOLOGICAL STUDY

In 2006, 24 cases were identified in Japan (Aramaki *et al.* 2006). Seventeen of these 24 cases had mutations in the *CHD7* gene. The frequency of the cardinal features of CHARGE syndrome among 17 mutation-positive cases is shown in Table 1.

In a nationwide study of CHARGE syndrome that was performed recently, we sent a questionnaire regarding CHARGE syndrome to 179 hospitals in which members of the Japan Society of Pediatric Genetics belonged at the time of study. Eighteen hospitals responded that at least one patient with CHARGE syndrome had been managed at the hospital; among these 18 hospitals, 132 patients with CHARGE syndrome were being followed. Among these 132 patients, at least 29 patients had tested positive for the *CHD7* mutation. The questionnaire contained items regarding the presence or absence of 50 characteristic features of CHARGE syndrome, including those used in the original criteria defined by Blake *et al.* (Blake and Prasad 2006).

The results of the questionnaire are summarized in Table 2. The first column contains the names of the features that were relatively common among the 29 mutation-positive cases, the second column (parameter a) contains the number of patients with that particular feature, and the third column (parameter b) contains the frequency

Table 1 Frequency of cardinal features of CHARGE syndrome (Aramaki *et al.* 2006)

C – coloboma:	15/17
H – heart defects:	13/17
A – choanal atresia/stenosis:	5/17
R – retardation of growth:	14/17 and development: 14/14
G – genital hypoplasia:	8/8 (male), 5/9 (female)
E – external ear abnormalities and hearing loss:	17/17
Cleft lip and palate:	8/17
Tracheoesophageal fistula:	3/17

Correspondence: Kenjiro Kosaki, MD, Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. Email: kkosaki@sc.itc.keio.ac.jp

Received November 11, 2010; revised and accepted December 6, 2010.

Presented at the 50th Anniversary Meeting of the Japanese Teratology Society, Awaji Island, July, 2010.

Table 2 Delineation of specific features of CHARGE syndrome

Features	a: Number of patients among 29 mutation- positive cases	b: Frequency a/29	c: Number of syndromes in London Dysmorphology Database	d: b/c × 100
	Choanal atresia or stenosis	8	0.28	74
Coloboma (iris, optic nerve, retina/choroid)	24	0.83	178	0.46
Characteristic external ears	29	1.00	202	0.50
Cleft palate	15	0.52	466	0.11
Congenital heart defects	20	0.69	817	0.08
Undescended testes or micropenis	13	0.45	427	0.10
Esophago-tracheal anomalies	7	0.24	104	0.23
Facial nerve palsy or asymmetric face	26	0.90	103	0.87
Developmental delay	29	1.0	1137	0.088
Short stature	29	1.0	1392	0.072

of the feature. To evaluate the specificity of each cardinal feature, we searched the London Dysmorphology Database (Winter and Baraitser 1987), which contains more than 3000 syndromes with 700 query features. The fourth column (parameter c) contains the number of syndromes with that particular feature as registered in the London Dysmorphology Database. Thus, smaller numbers indicate more specific features. Finally, to define the relative importance of the features in supporting the diagnosis of CHARGE syndrome, we divided the number in the third column (parameter b) by the number in the fourth column (parameter c). The resulting parameter is shown in the fifth column (parameter d).

An analysis of these parameters revealed the following observations: first, developmental delay and short stature had high values (i.e. 100%) for parameter b. Nevertheless, the values of parameter c were also high, resulting in a low parameter d-values for developmental delay and short stature. Second, the value of parameter d for facial nerve palsy and/or an asymmetric face was very high and thus may be considered as a useful feature. In the Blake criteria (Blake and Prasad 2006), both facial nerve palsy and swallowing function were included in the cranial nerve palsy. However, swallowing dysfunction had a very high value for parameter c and thus could be excluded from the criteria. Based on the relative importance of these cardinal features, as outlined above, the author suggests that the existing clinical criteria for CHARGE syndrome could be revised (Table 3). The validity of this proposed revision of the diagnostic criteria needs to be evaluated in a separate group of *CHD7* mutation-positive CHARGE syndrome patients.

CHICK IN SITU HYBRIDIZATION STUDY

As the clinical spectrum of CHARGE syndrome has now been clarified, we wished to know whether the anatomical distribution of defects was correlated with the expression pattern of *CHD7* in early embryos. We performed *in situ* hybridization using chick embryos to delineate the expression pattern of *Chd7* (Aramaki *et al.* 2007). First, we identified partial fragments of chicken *Chd7* sequences using a bioinformatics analysis and determined the missing portion of the transcript using reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). The presumable chicken *Chd7* mapped to chicken chromosome 2. The order of genes surrounding the *Chd7* gene was conserved between humans and chickens. Based on this finding, we concluded that a true homolog or ortholog of human *Chd7* was

Table 3 Proposed revision of the clinical criteria for CHARGE syndrome

Essential features

Bilateral hearing loss with external ear anomalies

Short stature

Developmental delay of variable degree

Major criteria

Ocular coloboma of any kind

Choanal atresia or cleft palate

Facial nerve palsy or facial asymmetry

Minor criteria

Congenital heart defects

Tracheoesophageal anomalies

Micropenis or undescended testes (male)

Clinical diagnosis of CHARGE syndrome can be made when the patient fulfils the essential features and has two or more major features or has one major feature with two or more minor features.

identified in the chicken genome. Using a probe that is complementary to the putative chicken *Chd7* cDNA sequence, the expression pattern of the *Chd7* gene was delineated.

At Hamburger and Hamilton stage 8, *Chd7* expression was detected along the entire rostrocaudal axis of the neuroectoderm. At stages 12 and 13, *Chd7* expression was seen in the neural ectoderm and was uniformly expressed at high levels. Two paraxial crescent signals representing the dorsal halves of the otic placodes were identified at the hindbrain level. At stage 14, *Chd7* was expressed at the optic vesicles. At stage 20, *Chd7* was expressed in the brain and the optic placode, including the lens vesicle. *Chd7* expression was also observed in the branchial arches and olfactory placodes. The *Chd7*-positive regions in the chick embryos and the anatomical defects commonly seen in patients with CHARGE syndrome were well correlated: expression in the optic placode corresponded with defects such as coloboma, neural tube with mental retardation, and otic placode with ear abnormalities. The correlation between

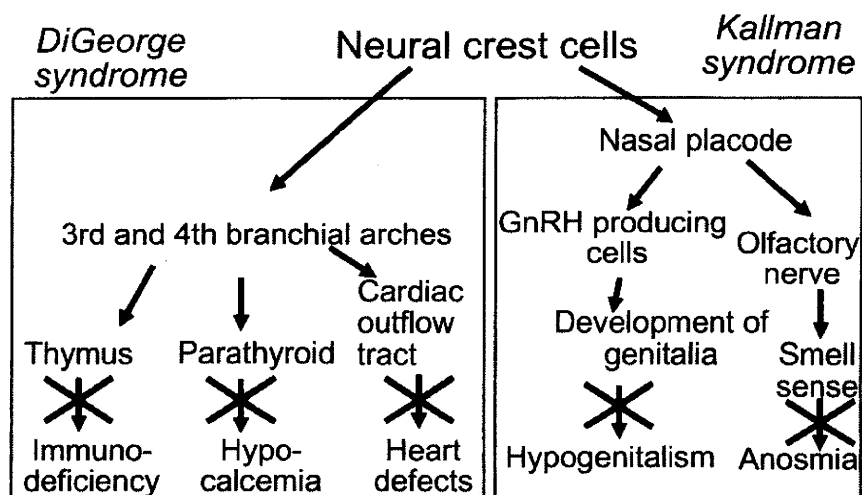


Fig. 1 Two developmental pathways affected in DiGeorge syndrome phenotype and Kallman syndrome phenotype are depicted. The two pathways share a common feature: the involvement of the neural crest.

expression in the branchial arches and nasal placode with the clinical symptoms of CHARGE syndrome, however, was not obvious until we encountered two unique cases (Ogata *et al.* 2006; Inoue *et al.* 2010).

SIGNIFICANT CASES

Interestingly, we had the opportunity to analyze a patient with CHARGE syndrome and a *CHD7* mutation who exhibited a DiGeorge syndrome phenotype (Inoue *et al.* 2010). DiGeorge syndrome is characterized by cellular immunodeficiency as a result of thymus hypoplasia, hypocalcemia arising from parathyroid hypoplasia, and heart defects. Similar cases have been reported from other groups recently (Hoover-Fong *et al.* 2009). Hence, the association between the *CHD7* mutation and DiGeorge syndrome is unlikely to have occurred by chance. The developmental abnormality leading to DiGeorge syndrome is accounted for by defects in the formation of the neural crest that contributes to the third and fourth branchial arch derivatives including the thymus, parathyroid, and thyroid glands. The observation that patients with CHARGE syndrome phenotype and *CHD7* mutation exhibited a DiGeorge syndrome phenotype does not prove but strongly suggests that *CHD7* contributes to either the formation or the maintenance of neural crest cells of the third and fourth branchial arches.

We also encountered a patient with CHARGE syndrome who also exhibited a Kallman syndrome phenotype, a combination of central hypogonadism accompanied by anosmia, or a lack of the sense of smell (Ogata *et al.* 2006). Furthermore, our collaborators have shown that a defect in the olfactory bulb is a common finding among patients with CHARGE syndrome (Asakura *et al.* 2008). This finding was subsequently confirmed by other groups as well. The formation of these two apparently different defects in a patient (CHARGE syndrome and Kallman syndrome) is accounted for by a defect in a common developmental pathway: the nasal placode contributes to both gonadotropin releasing hormone-producing cells in the hypothalamus and olfactory nerve cells. Defects in the origin of both cell lineages, the nasal placode or its upstream structures neural crest cells, may lead to the Kallman syndrome phenotype. The observation that patients with the CHARGE syndrome phenotype and *CHD7* mutation exhibited Kallman syndrome phenotype suggests that *CHD7* contributes to either the formation or

maintenance of the neural nasal placode. So, based on observations of rare cases, we suggested that expression in the branchial arches (Aramaki *et al.* 2007) may be correlated with the DiGeorge syndrome phenotype (Inoue *et al.* 2010) and that expression in the nasal placode (Aramaki *et al.* 2007) may be correlated with the Kallman syndrome phenotype (Ogata *et al.* 2006).

A unifying hypothesis that could explain both the DiGeorge syndrome phenotype and the Kallman syndrome phenotype in patients with CHARGE syndrome may be that the mutation in *CHD7* is likely to exert its effect in the common branch of the two pathways of neural crest cells (Fig. 1). Indeed, the notion that *CHD7* plays a critical role in neural crest formation was recently demonstrated by Dr Wysocka's group (Bajpai *et al.* 2010). They induced neural crest cells from human embryonic stem cells (ES) cells and abolished the function of the *CHD7* gene using small interfering RNA (SiRNA), documenting the subsequent defects in the migration of multipotent neural crest cells. In other words, *CHD7* plays a critical role in the formation of multipotent migratory neural crest cells. Hence, what was strongly suggested by clinical observation was documented using *in vitro* studies.

Overall, animal (i.e. chicken) experiments have provided insight that was later proven to be relevant in humans. More specifically, expression in the branchial arch or expressions in the nasal placode (Aramaki *et al.* 2007) may account for the DiGeorge syndrome phenotype (Inoue *et al.* 2010) or the Kallman syndrome phenotype (Ogata *et al.* 2006) that can appear in patients with CHARGE syndrome who have a *CHD7* mutation.

METHIMAZOLE EMBRYOPATHY AS PHENOCOPY OF CHARGE SYNDROME

Here, the author wishes to illustrate how detailed case studies can contribute to epidemiological studies, using methimazole embryopathy as an example (Aramaki *et al.* 2005). Whether methimazole, an antithyroid drug, represents a teratogen has been the subject of debate. The vast majority of infants prenatally exposed to methimazole are normal. Nevertheless, several reports have suggested a possible causal relationship between methimazole exposure and birth defects, including aplasia cutis, esophageal malformations, and persistent vitelline duct (Johnsson *et al.* 1997; Clementi *et al.* 1999). Interestingly, choanal atresia, one of the cardinal features of

CHARGE syndrome, has been reported several times. Greenberg reported a case of prenatal exposure to methimazole resulting in choanal atresia and hypoplastic nipples (Greenberg 1987). Subsequently, Wilson *et al.* reported another patient prenatally exposed to methimazole who exhibited choanal atresia (Wilson *et al.* 1998). Barbero *et al.* recently reported three cases of prenatal exposure to methimazole resulting in choanal atresia (Barbero *et al.* 2004).

Choanal atresia is a congenital failure of the communication of the nasal cavity and nasopharynx and is a highly specific feature for CHARGE syndrome. So, the natural question to ask would be whether methimazole may be associated with another very specific feature of CHARGE syndrome, coloboma of the eyes. Indeed, the author recently evaluated a newborn female who had been prenatally exposed to methimazole (Aramaki *et al.* 2005). The patient exhibited multiple anomalies, including vitelline duct anomalies and nipple hypoplasia. In place of choanal atresia, however, the baby exhibited ocular coloboma. Because choanal atresia and coloboma occur together more frequently than otherwise expected and are features of CHARGE syndrome, we suspected that this case may expand the phenotypic spectrum of prenatal methimazole exposure. Furthermore, we suggested that the pathogenesis of methimazole embryopathy and the CHARGE syndrome phenotype may be causally associated. The molecular mechanism leading to methimazole embryopathy is completely unknown at present, and our case may provide a new clue. It would be important to test whether *CHD7* expression is affected after prenatal methimazole exposure using animal models.

FUTURE DIRECTIONS

What can we do to better exploit the scientific value of rare cases among specialists in various fields of teratology? First of all, descriptive terms for congenital malformations should be standardized to enable better interdisciplinary communication. Fortunately, an international working group has proposed a standard terminology for human teratology, and a consensus has been published together with hundreds of pictures in the *American Journal of Medical Genetics* (Allanson *et al.* 2009). The Japanese Teratology Society finalized similar standard terminology for mice, and hopefully comparisons between humans and mice will be easier to perform with the help of such standard terminology (Makris *et al.* 2009). Second, I would propose that a detailed postnatal physical examination be performed when epidemiological studies on prenatal exposure to teratogens are performed. The use of standard terminology will be extremely helpful for precise communication and documentation. Again, collaboration between epidemiologists and dysmorphologists would be invaluable and essential. The standardization of phenotypic information should also help to establish national or international registries for rare conditions. Such registries would be even more valuable if biological samples were available for *in vitro* research.

In summary, rare cases play a critical role in deciphering the mechanisms of human development. Close collaboration among animal researchers, epidemiologists and clinicians hopefully will enhance and maximize the scientific value of rare cases.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was partially supported by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan.

REFERENCES

- Allanson JE, Biesecker LG, Carey JC, Hennekam RC (2009) Elements of morphology: introduction. *Am J Med Genet A* **149A**: 2–5.
- Aramaki M, Hokuto I, Matsumoto T *et al.* (2005) Iridic and retinal coloboma associated with prenatal methimazole exposure. *Am J Med Genet A* **139A**: 156–158.
- Aramaki M, Udaka T, Kosaki R *et al.* (2006) Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome with *CHD7* mutations. *J Pediatr* **148**: 410–414.
- Aramaki M, Kimura T, Udaka T *et al.* (2007) Embryonic expression profile of chicken *CHD7*, the ortholog of the causative gene for CHARGE syndrome. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* **79**: 50–57.
- Asakura Y, Toyota Y, Muroya K *et al.* (2008) Endocrine and radiological studies in patients with molecularly confirmed CHARGE syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **93**: 920–924.
- Bajpai R, Chen DA, Rada-Iglesias A *et al.* (2010) *CHD7* cooperates with PBAF to control multipotent neural crest formation. *Nature* **463**: 958–962.
- Barbero P, Ricagni C, Mercado G, Bronberg R, Torrado M (2004) Choanal atresia associated with prenatal methimazole exposure: three new patients. *Am J Med Genet* **129A**: 83–86.
- Blake KD, Prasad C (2006) CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis* **1**: 34.
- Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R (1999) Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* **83**: 43–46.
- Greenberg F (1987) Choanal atresia and athelia: methimazole teratogenicity or a new syndrome? *Am J Med Genet* **28**: 931–934.
- Hoover-Fong J, Savage WJ, Lisi E *et al.* (2009) Congenital T cell deficiency in a patient with CHARGE syndrome. *J Pediatr* **154**: 140–142.
- Inoue H, Takada H, Kusuda T *et al.* (2010) Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with *CHD7* mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism. *Eur J Pediatr* **169**: 839–844.
- Johnsson E, Larsson G, Ljunggren M (1997) Severe malformations in infant born to hyperthyroid woman on methimazole. *Lancet* **350**: 1520.
- Makris SL, Solomon HM, Clark R *et al.* (2009) Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (version 2). *Congenit Anom* **49**: 123–246.
- Ogata T, Fujiwara I, Ogawa E, Sato N, Udaka T, Kosaki K (2006) Kallmann syndrome phenotype in a female patient with CHARGE syndrome and *CHD7* mutation. *Endocr J* **53**: 741–743.
- Pagon RA, Graham JMJ, Zonana J, Yong SL (1981) Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* **99**: 223–227.
- Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R *et al.* (2004) Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* **36**: 955–957.
- Wilson LC, Kerr BA, Wilkinson R, Fossard C, Donnai D (1998) Choanal atresia and hypothelia following methimazole exposure in utero: a second report. *Am J Med Genet* **75**: 220–222.
- Winter RM, Baraitser M (1987) The London Dysmorphology Database. *J Med Genet* **24**: 509–510.

重度難聴に対する人工内耳手術と聴覚脳幹インプラント

加我君孝

1. 人工内耳とは

人工内耳は、先天性あるいは後天性高度あるいは重度の感音難聴に対して、人工内耳電極を蝸牛へ埋込む手術を行い、聴覚を人工的に獲得させることを目的としたデバイスである。現在使われている多チャンネル人工内耳は1980年代に海外で開発されたもので、わが国ではオーストラリアのCochlear社製、オーストラリアのMED-EL社製、米国のBionics社製の製品が健康保険に採用されている。人工内耳は、体外部のスピーチプロセッサ（マイク、増幅器、プロセッサ、ボタン電池）と体内部のレシーバー、電極部分からなる（図1）。スピーチプロセッサとレシーバー間では電磁誘導で電力を起こし、音声情報を同時に神経信号に変換して伝達する。蝸牛の鼓室階に挿入された電極が蝸牛軸の中の蝸牛神経を刺激する。蝸牛軸の中を走る基底回転から頂回転に起源をもつすべての蝸牛神経を刺激する。人工内耳は健康保険の適用となっているが、外部装置が約100万円、内部装置が約150万円もする高価なものである。手術と入院費用は約100万円相当である。

2. 人工内耳の適応疾患

a. 幼小児の難聴

高度あるいは重度の①先天性感音難聴（i. 遺伝子異常、ii. 内耳奇形）、②先天性Auditory

Neuropathy、③周産期の難聴（i. サイトメガロウイルス感染、ii. 横隔膜ヘルニアに対するECMO使用）、④後天性の高度あるいは重度の感音難聴（i. 髄膜炎、ii. 流行性耳下腺炎、iii. 進行性感音難聴（原因不明）¹⁾

b. 成人の難聴

①髄膜炎や②特発性進行性の難聴、③両側突発難聴、④両側メニエール病、⑤両側音響外傷（補聴器を含む）、⑥Pendred症候群（前庭水管拡大症）

c. 老人の難聴

高齢者の手術に年齢制限は特にない。70～80代の高齢者も人工内耳で聴覚が回復する。

3. 人工内耳手術の禁忌

かつて難聴以外に発達障害や脳神経障害を伴う場合は禁忌とされていたが、言葉の獲得が困難でも、音が聞こえていれば交通事故から避け得るようであれば手術の価値がある。幼児の場合の手術年齢は1歳半以上としているが、髄膜炎で蝸牛の内部の骨化を予防するためにはそれ以下の年齢でも行う。

4. 人工内耳機器の構造と構成（図1）

22チャンネル人工内耳は、蝸牛内に挿入した電極に電気刺激パルスを出力する音声受信-刺激ユニットと、患者が接着するマイクロ

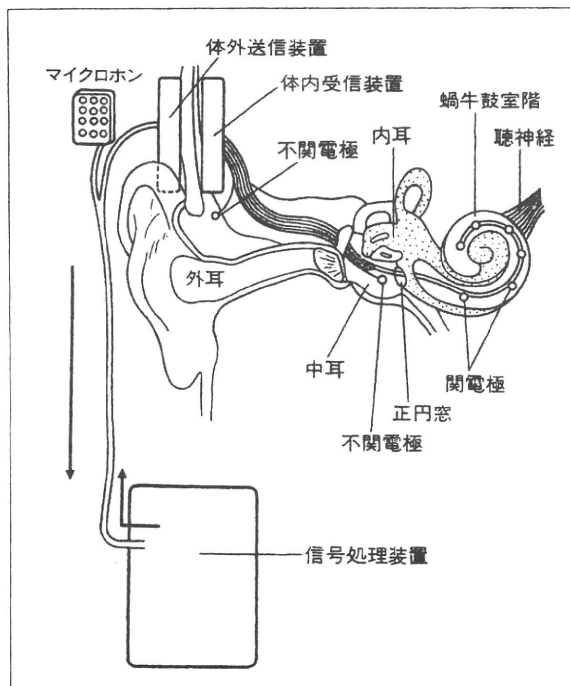
ホン・ヘッドセットからなる受信-刺激ユニットに音声と情報を伝送するスピーチプロセッサとで構成されている。さらに手術後のリハビリテーションに用いる特性テスト・プログラム作成システム(マッピング装置)が必要である。

1) 音声の受信と刺激電極—埋込まれる部分

手術で埋込む部分である。現在、わが国では最も多く使用されているコクレア社製の場合、蝸牛内に埋込む電極はシリコン製の支持体に支えられた22個の白金のリングでできており、先端より17mmの範囲に等間隔で配置されている。銀ボール電極がアースとして皮下に埋没さ

図1 人工内耳システム—外部装置と内部装置の図解

信号処理装置は箱型から耳掛型に移行しつつある。矢印は信号の流れ



PROFILE

加我君孝
 (かが きみおか)
 日本学術会議連携会員、国立病院機構東京医療センター・感覚器センター長
 東京大学名誉教授
 専門：耳鼻咽喉科学

せる。蝸牛の基底回転は高い周波数、頂回転は低周波数を担当している。頭皮下に埋設させるレーザーである受信-刺激ユニットは発信回路と集積回路からなる電子装置であり、体外コイルからの電磁誘導により2相性電気パルスがあらかじめ設定した1対の電極の間に出力する双極刺激とアースとの間の単極刺激を選ぶことができる。電極が長いと頂回転に届くが、短いと基底回転のみとなる。レーザーの厚さは各社で異なり、そのためレーザーが厚いと頭皮が少しだけ盛り上がって見える。

b. スピーチプロセッサ (体外部)

患者が体外に持つもので、箱型と耳掛型がある。最近では耳掛型が開発され、小児でも使われるようになってきている。マイクロホンから入ってくる音声入力信号の情報を分析し、電気パルス刺激の頻度、強さの設定および電極の選択を行い、これらの情報を高周波電気信号として頭部の体外コイルから電磁誘導で頭皮下の体内コイル、すなわち受信-刺激ユニットへ伝送する。スピーチプロセッサにはバッテリーが入っており、体内コイルへ電磁誘導により電源の供給も行う。

5. 人工内耳埋込み術

耳の後ろ(耳介部)を5~6cm切開し内耳に埋込まれる電極を含めた内部装置を設置する手術である。手術は全身麻酔をかけて行う。頭蓋骨の一部を削り受信機を固定し、さらに内耳への進路を作成、蝸牛基底回転に約1mmの穴を開け、刺激電極を蝸牛の1~2回転に挿入して埋込む。熟練した技術を必要とする手術である。

6. 人工内耳のフォローアップ。

a. スピーチプロセッサのプログラム作成 (マッピング)

人工内耳術後2~4週間後に、人工内耳の各電極のカバーする周波数帯ごとに流す電流量の範囲を決める。これを“マッピング”と呼んでいる。本人が聞きやすく、かつ顔面痙攣、めまい、痛みなどが生じないように調整する。マッピングは定期的に行い、常に聞きやすくする。患者固有の情報をスピーチプロセッサ内のメモリーに書き込む。言葉の未発達の小児では頻回に行うが、既に言語を獲得している成人に対しては、小児ほど必要はないが少なくとも2年は必要である。

b. 機器の管理とメンテナンス

人工内耳の内部装置と電極は一体となっているが、電子部品で出来ており何等誘因なく故障することが稀にある。その故障は装用者が聞

こえなくなったことを訴えるのでわかる。一方頭部外傷のあと断線が生じることがある。いずれも再手術して新しい内部装置と電極を取り換える。

体外装置のスピーチプロセッサも自然に故障が生じる場合と外傷で故障することがある。いずれも修理するか新品と交換する。スピーチプロセッサが修理不能の場合、健康保険の特定保健医療材料費の援助制度を使い、装用者の負担を少なくしている。以上の問題を除き特別なことはない。

c. 脳のCTとMRI

手術で頭皮下と蝸牛内に移植されたインプラント部分は金属製である。そのために脳のCTを撮影した時はインプラント部分からまるで放射するようなアーチファクトが生じる。脳のMRIは埋込まれている磁石をとりはずしても、低信号の大きなアーチファクトの影響を受ける。

d. 消耗品

ケーブルの断線、空気亜鉛電池、マイクカバーなどの消耗品のうち、自己負担するものと公的援助がされるものがある。

7. その他特記すべき点

新しい人工内耳として、聴力の低音部が残存している患者のために補聴器と人工内耳のハイブリッドさせたEAS (ElectroAuditory Stimulation) が開発されている。わが国では海

外の医療機器の認可が遅いことが問題である。人工内耳は約270万円という高額な医療機器であり、国産の製品がないのが今後も課題である。小児の人工内耳手術は、教育は①厚生労働省管轄の難聴児通園施設、②市立あるいは県立の身障センターあるいは療育センター、③文部科学省管轄のろう学校がある。ろう学校の教師の中には手話中心主義の者がおり、いかに聴力が重度でも人工内耳をすすめることをしないため難聴児の未来に影響を与えている。

グハウゼン病のうち Neurofibromatosis type II (NF II) の患者は、腫瘍の増大あるいは腫瘍の摘出によって聴力が廃絶する。この場合、補聴器も人工内耳も聴覚の改善のためには効果がない。それであっても聴覚を取り戻すために考え出された手術が聴覚脳幹インプラント (ABI: Auditory Brainstem Implant) である。

聴神経が延髄に投射する部位は蝸牛神経核背側核と腹側核である。脳外科的アプローチによって延髄の背側核が存在する部位が見えるようにし、レーザーと電極からなるインプラントを移植する。レーザーは人工内耳と同様に側頭部の頭蓋骨に移植し、電極は白金イリジウムのボール状電極が12個並べた電極のシー

8. 聴覚脳幹インプラント

両側の聴神経に腫瘍が発達するレックリン

図2 ABI (脳幹インプラント) PABI (脳幹刺入型インプラント)
AMI (中脳インプラント) CI (人工内耳)

