

familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158(5): 1049-1055.
Narumi Y, Nishina S, Tokimitsu M, Aoki Y, Kosaki R, Wakui K, Azuma N, Murata T, Takada F, Fukushima Y, Kosho T.
Identification of a novel missense mutation of MAF in Japanese family with congenital cataract by whole exome sequencing: A clinical report and review of literature. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(5): 1272-1276.
仁科幸子：斜視・弱視診療と両眼視機能. *眼科* 2014 ; 56(2) : 292-297.
仁科幸子：網膜剥離術後の斜視. *眼科手術* 2014 ; 27(1) : 83-87.
仁科幸子：3D ビジュアルファンクショントレーナー. *神経眼科* 2014 ; 31(3) : 367-369.

2. 学会発表

Nishina S. Intraocular Lens Implants in Young Infants with Congenital Cataract Should Be Avoided. Invited speaker of the Symposium "Controversies in Pediatric Ophthalmology" World Ophthalmology Congress 2014, Tokyo, Japan, 2014. 4
Nishina S. Stereopsis in congenital ocular diseases. Invited speaker of APSPOS Symposium "Management of paediatric eye diseases: an Asia-Pacific perspective", APGC-ISOHK 2014, Hong Kong, 2014. 9
Yagihashi M, Nishina S, Manzoku K, Shikada C, Akaike S, Ogonuki S, Uemura T, Yokoi T, Azuma N. Binocular vision in patients with congenital ocular diseases. AAPOS-JAPO-JASA Joint Meeting in Kyoto, Japan, 2014. 11
Yokoi T, Hosono K, Hotta Y, Nishina S, Azuma N. Mutations of the PAX6 gene in patients with aniridia. AAPOS-JAPO-JASA Joint Meeting in Kyoto, Japan, 2014. 11
Uemura T, Nishina S, Yokoi T, Nakayama Y, Yagihashi M, Manzoku K, Akaike S, Ogonuki S, Azuma N. Surgical Outcomes of Strabismus with Microphthalmia. XIIth meeting of the ISA in Kyoto, Japan, 2014. 12
Nishina S, Miki A, Wakayama A, Yagasaki T, Fujikado T. Survey of Strabismus Surgeries in Japan. XIIth meeting of the ISA in Kyoto, Japan, 2014. 12
仁科幸子. 小児白内障手術. 第 37 回日本眼科学術学会, 京都, 2014.1

仁科幸子、東 範行、岡 明. 乳幼児健診における視覚スクリーニングの全国調査. 第 68 回日本臨床眼科学会, 神戸, 2014.11
仁科幸子. 先天眼疾患と両眼視. シンポジウム 11 眼疾患と両眼視. 第 68 回日本臨床眼科学会, 神戸, 2014.11
仁科幸子. 小児の神経眼科. 第 68 回日本臨床眼科学会インストラクションコース "やさしい神経眼科", 神戸, 2014.11
仁科幸子、横井 匡、東 範行、小崎里華、小崎健次郎. 小児期に裂孔原性網膜剥離をきたした Loyes-Dietz 症候群の一例. 第 58 回日本人類遺伝学会, 東京, 2014.11
仁科幸子. 健診における医師・視能訓練士の関わり. シンポジウム 2 健診と学校保健を考える. 第 39 回日本小児眼科学会総会, 京都, 2014.11
仁科幸子、萬東恭子、鹿田千尋、赤池祥子、越後貫滋子. ORTe による小児の検査. ランチョンセミナー3 "日本初の次世代両眼視機能検査・訓練装置 ORTe" 第 70 回日本弱視斜視学会総会, 京都, 2014.11
仁科幸子. 小児の眼疾患. 川崎市医師会学校医部会 学術講演会, 川崎, 2014.5
仁科幸子. 小児の斜視 手術方針の立て方. AOS 愛宕眼科手術フォーラム 2014 SPRING, 東京, 2014.5
仁科幸子. 先天眼疾患の診断と管理. 平成 26 年度中国四国講習会, 岡山, 2014.7
仁科幸子. 小児眼科の知識整理. 眼科臨床実践講座 2014, 東京, 2014.8
仁科幸子. 乳幼児・小児の眼鏡処方. 2014 眼光学チュートリアルセミナー, 東京, 2014.8
仁科幸子. 乳幼児の眼疾患〜どうスクリーニングするか. 第 50 回調布小児科医会研修会, 調布, 2014.9
仁科幸子. 小児の弱視斜視と両眼視. 第 15 回 HOT, 東京, 2014.10
仁科幸子. 小児の斜視と弱視. 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2014.11

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

ワルデンブルグ症候群の分子遺伝学的分類と聴覚障害の特徴に関する研究

研究分担者 松永達雄

独立行政法人国立病院機構東京医療センター 聴覚障害研究室
臨床遺伝センター長・聴覚障害研究室長

研究要旨

本研究はワルデンブルグ症候群の症例において、原因遺伝子と難聴の特徴の関係を明らかにすることを目的とした。臨床的特徴からワルデンブルグ症候群が疑われ遺伝子検査により確定診断となった11家系14例で、遺伝子検査で判明した原因遺伝子と聴覚検査で判明した難聴の特徴について検討した。原因遺伝子としてはSOX10、PAX3、MITF、EDNRBの順に頻度が高く、PAX3とMITFの難聴の特徴は程度は正常から重度まで多様、左右差を認める頻度が高く、左右差も大きい、SOX10は両側重度であった。以上より、ワルデンブルグ症候群では遺伝子診断により、難聴診療に役立つ情報が得られる可能性が示された。

A. 研究目的

ワルデンブルグ症候群は神経堤細胞の発生異常で発症する先天性の遺伝性疾患であり、難聴と色素異常を主たる特徴とする。有病率は1/42000、先天性難聴の1-3%が本症候群である。臨床症状からI型-IV型（WS1、WS2、WS3、WS4）に分類される。WS1の診断基準は主症状（先天性感音難聴、前頭部白髪、毛髪の低色素、虹彩の色素異常、内眼角開離、第一近親者の罹患）を2つ、または主症状を1つと副症状（皮膚の低色素、眉毛癒合、広い/高い鼻根、長い鼻柱、鼻翼の低形成、早期の白髪（30歳以下））を2つである。内眼角開離を認めないとWS2、WS1に四肢の筋骨格系の奇形を伴うとWS3、WS2にヒルシュスプルング病を伴うとWS4である。WS4に中枢神経系および末梢神経系の異常を伴う疾患はPCWHであり、WS2に伴うPCWSも報告されている。

内眼角開離の判定が臨床診断に重要であるが、国際的な内眼角開離の基準は欧米人で適応される数値であり、顔貌の特徴が異なるアジア人の基準がない。このため臨床的特徴に基づく鑑別は困難な場合が多い。一方、本症の確定診断には遺伝子検査が有効であり、原因遺伝子としてWS1とWS3がPAX3、WS2がMITF、SNAI2、SOX10、未同定座位（1pと8p23）、WS4がEDNRB、EDN3、SOX10が知られている。

ワルデンブルグ症候群では難聴を呈する症例が多く、早期診断と治療によって良好な言語発達が可能となる。遺伝子検査に基づく分子遺伝学的

分類から難聴の特徴を予想できると言語聴覚リハビリテーションを効果的に進めることができる。このため本研究では原因遺伝子と難聴の特徴の関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は臨床的特徴からワルデンブルグ症候群が疑われ遺伝子検査により確定診断となった11家系14例とした。遺伝子検査としては末梢血DNAを用いて臨床的特徴から予測される原因遺伝子を選びサンガー法で全エクソンとその境界部イントロン内の10塩基の配列を解析した。サンガー法で原因が判明しなかった遺伝子はMLPA法でCNV解析を追加した。

聴覚障害の評価は成人症例では純音聴力検査、小児症例では年齢に応じた乳幼児聴力検査の結果を検討した。他覚的聴力検査であるASSRおよびABRが実施されている症例では、これらの検査結果も検討した。難聴の程度は良聴耳の4周波数平均聴力で正常（0-20dB）、軽度（20-40dB）、中等度（40-70dB）、高度（70-95dB）、重度（95dB以上）に分類した。左右差は左右の聴力域値の差とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、研究開始に先立ち当院および共同研究施設での倫理審査で承認後に開始され、患者、ご家族の書類による説明と同意をうけて、関連する各種の倫理指針を遵守して実施された。

C. 研究結果

1. PAX3遺伝子変異症例

遺伝子変異は全欠失、ミスセンス変異、ナンセンス変異が各1家系で、全例ヘテロ接合体であった。変異が同定された5症例の難聴の程度は良聴耳の判定では正常2例、軽度2例、中等度1例であった。左右差は顕著であり、左右の耳で同定度は1例のみであり、正常と高度が1例、軽度と重度が3例（良聴耳の判定が中等度の1例含む、左右別と両耳の検査法が異なるため）であった。

2. MITF遺伝子変異症例

遺伝子変異は1アミノ酸欠失変異、フレームシフト変異が各1家系で、全例ヘテロ接合体であった。変異が同定された3症例の難聴の程度は良聴耳の判定では正常1例、重度2例であった。左右差は正常1例の対側耳は高度であった。重度2例は両耳とも同程度であった。

3. SOX10遺伝子変異症例

遺伝子変異はナンセンス変異が3家系、ミスセンス変異が1家系、1つのエクソン全体の欠失が1家系で、全例ヘテロ接合体であった。変異が同定された5症例の難聴の程度は良聴耳の判定では全員両耳とも重度であった。

4. EDNRB遺伝子変異症例

遺伝子変異はミスセンス変異が1家系で、ホモ接合体であった。変異が同定された1症例の難聴の程度は両耳とも重度であった。

D. 考察

遺伝子検査で確定診断されたワルデンブルグ症候群11家系の原因遺伝子はPAX3が3家系、MITFが2家系、SOX10が5家系、EDNRBが1家系であった。PAX3はWS1の原因遺伝子、MITFはWS2、SOX10とEDNRBはWS2あるいはWS4の原因遺伝子である。欧米の調査ではWS1が最も症例数多くてWS2の1.5-2倍の症例数であり、WS4は稀、WS3は極めて稀と報告されている。

本研究ではヒルシュスプルング病を伴いWS4と診断されたのは1家系であり、他の7家系はWS2の診断となった。WS2の家系がWS1の家系よりも多い理由としては、まず検討した家系の数が少ないため、データのばらつきの可能性を考慮する必要がある。また、今回の症例は難聴の診療のために耳鼻咽喉科を受診した患者であり、WS1の難聴頻度は約60%なのに対してWS2の難聴頻度は約90%であるためWS2の家系数が多くなった可能性も考えられる。ワルデンブルグ症候群の患者グループにおける原因遺伝子の頻度を想定する際には、どのような施設でまとめられた患者であるかを考慮することが必要と考えられた。

遺伝子検査によるワルデンブルグ症候群確定例での難聴の特徴の検討では、原因遺伝子と難聴の程度にある程度のある関係がある可能性が示唆された。PAX3とMITFでは難聴の程度が正常から重度まで多様であり、左右差を認める頻度が高く、認めた左右差も大きかった。一方、SOX10変異症例では全例、両耳ともに重度難聴であり、PAX3とMITFの変異症例と異なる特徴を呈する可能性が考えられた。一側性難聴は健聴耳で言語獲得できるため発見が遅れやすいが、それでも生活、学習への影響はあるため早期に発見して医学的に対応することが望ましい。PAX3とMITFに変異を認めてワルデンブルグ症候群の診断が確定している症例では、言語発達や音への反応で明らかな難聴が疑われない場合でも一側性難聴の可能性を考慮して聴力検査を実施することは有用と考えられる。また、SOX10が原因と判明したワルデンブルグ症候群の症例では重度難聴の可能性が高いことを考慮して、難聴の早期発見、早期療育に努めることが重要と考えられる。EDNRBは単一家系であったため聴力の特徴について結論するには今後の検討が必要と考えられた。

E. 結論

難聴診療のため耳鼻咽喉科を受診してワルデンブルグ症候群が診断された患者ではSOX10、PAX3、MITF、EDNRBの順に頻度が高かった。難聴の特徴として、PAX3とMITFは程度は正常から重度まで多様、左右差を認める頻度が高く、左右差も大きい、SOX10は両側重度の可能性が高い可能性が示唆された。以上より、ワルデンブルグ症候群では遺伝子診断により、難聴診療に役立つ情報が得られる可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

松永達雄

よくわかる遺伝子 単一遺伝子異常と疾患 難聴と内分泌の異常

JOHNS : 東京 2014; 30(6):741-744

松永達雄

難聴の遺伝子診断・遺伝子治療

脳 21 : 東京 2014;17(3):290-292

松永達雄

先天性難聴児の遺伝子変異の研究と診療における新しい動向

音声言語医学 : 東京 (印刷中)

Masuda S, Namba K, Mutai H, Usui S, Miyanaga Y, Kaneko H, Matsunaga T. A Mutation in the Heparin-Binding Site of Noggin as a Novel Mechanism of Proximal Symphalangism and Conductive Hearing Loss. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 447(3):496-502

Yamashita D, Sun G, Cui Y, Mita S, Otsuki N, Kanzaki S, Nibu K, Ogawa K, Matsunaga T. Neuroprotective effects of cutamesine, a ligand of the sigma-1 receptor 1 chaperone, against noise-induced hearing loss. *J Neurosci Res*.

大友章子、南修司郎、永井遼斗、松永達雄、榎本千江子、坂田英明、藤井正人、加我君孝
Waardenburg 症候群 2 型に対する、人工内耳埋め込み術後の聴覚・言語発達について 耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 2015;87(2):173-175

2. 学会発表

Matsunaga T, Mutai H, Namba K, Fujioka M, Kaga K. Genetic diagnosis of an isolated case with congenital hearing loss by using targeted gene capture and next-generation sequencing. The 61th CORLAS Meeting, Istanbul, Turkey 2014 年 8 月 24-28 日

Hosoya M, Fujioka M, Akamatsu W, Matsunaga T, Ogawa K, Okano H. A mutated anion transporter, PENDRIN, formed intracellular aggregations in the inner ear cells induced from Pendred syndrome patients-specific iPSC cells. ISN Special Conference, Tokyo, Japan 2014 年 9 月 20-22 日

Mutai H, Miya F, Fujii M, Matsunaga T. Attenuation of Progressive Hearing Loss in DBA/2J Mice by Epigenetic-Modifying Reagents Is Associated with Up-Regulation of the Zinc-Importer Zip4 /Slc39a4 Association for research in otolaryngology 38th Annual MidWinter Meeting, Baltimore, Maryland. 2015 年 2 月 21-25 日

松永達雄、杉内智子、南修司郎、加我君孝
CDH23 遺伝子/PCDH15 遺伝子の二重ヘテロ接合が次世代シーケンシング解析で同定された 1 難聴家系 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 福岡市 2014 年 5 月 14-17 日

南修司郎、松永達雄、阪本浩一、加我君孝 次世代シーケンシングで LOXHD1 遺伝子変異が認められた先天性難聴 1 家系の報告 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 福岡市 2014 年 5 月 14-17 日

細谷誠、藤岡正人、神崎晶、松永達雄、小川郁
ENDRED 症候群特異的疾患 iPSC 細胞の樹立 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 福岡市 2014 年 5 月 14-17 日

森田訓子、安井拓也、伊藤健、松永達雄 当初 GJB2 遺伝子変異と思われていた SLC26A4 遺伝子変異による難聴症例の検討 第 9 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 浜松市 2014 年 6 月 6-7 日

貫野彩子、岡本康秀、小川郁、松永達雄 内耳道拡大と蝸牛奇形を示した 5 家系 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会 第 204 回学術講演会 新宿区 2014 年 7 月 19 日

務台英樹、藤井正人、松永達雄 DBA/2J マウスの難聴進行を抑制したエピジェネティクス調節

剤の分子機構解析第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会 新潟市 2014 年 10 月 15 日-18 日
松永達雄、務台英樹、難波一徳、益田慎、加我君孝 複数要因が疑われる難聴家系における次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会 新潟市 2014 年 10 月 15 日-18 日

増田正次、務台英樹、有本友季子、仲野敦子、甲能直幸、松永達雄 COCH フレームシフト変異の分子病態と遺伝子診断に関する考察 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会 新潟市 2014 年 10 月 15 日-18 日

細谷誠、藤岡正人、渡部孝太郎、松永達雄、小川郁 ヒト患者由来 PENDRED 症候群特異的 iPSC 細胞を用いたヒト内耳 PENDRIN 陽性細胞の解析 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会 新潟市 2014 年 10 月 15 日-18 日

藤岡正人、細谷誠、渡部孝太郎、川浦光弘、加我君孝、松永達雄、小川郁 MYO15A 新規遺伝子変異症例からの疾患特異的 iPSC 細胞の樹立 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会 新潟市 2014 年 10 月 15 日-18 日

貫野彩子、森田訓子、仲野敦子、小河原昇、杉内智子、松永達雄 POU3F4 遺伝子変異 5 家系の臨床遺伝学的検討 第 24 回日本耳科学会総会・学術講演会 新潟市 2014 年 10 月 15 日-18 日

和佐野浩一郎、務台英樹、難波一徳、小淵千絵、増田佐和子、松永達雄、小川郁 常染色体劣性遺伝を示した KCNQ4 変異に伴う遺伝性難聴 日本人類遺伝学会 第 59 回大会 江戸川区 2014 年 11 月 19 日-22 日

笠倉奈津子、増田正次、増田佐和子、阪本浩一、小河原昇、三澤逸人、甲能直幸、松永達雄 両側性低音障害型感音難聴の分子遺伝学的検討 第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 下関市 2014 年 11 月 27 日-28 日

松永達雄、守本倫子、鈴木法臣、原真理子、土橋奈々 次世代シーケンシング解析で外有毛細胞モーター蛋白 prestin 遺伝子に変異が同定された 1 難聴家系 第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 下関市 2014 年 11 月 27 日-28 日

仲野敦子、有本友季子、松永達雄、高橋典子、斎藤伸子、工藤典代 補聴器装用での療育指導が有効であった Auditory neuropathy spectrum disorder の一症例—新生児聴覚スクリーニング後 5 年の経過 第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 下関市 2014 年 11 月 27 日-28 日

和佐野浩一郎、松永達雄、小川郁 先天性血小板減少と進行性難聴により発見された MYH9 異常症の 1 家系 第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 下関市 2014 年 11 月 27 日-28 日

北尾恭子、守本倫子、仲野敦子、有本友季子、杉内智子、増田佐和子、岡本康秀、森田訓子、加我君孝、松永達雄 遺伝子解析を行った Auditory Neuropathy における DPOAE の経過 第 59 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 下関市 2014 年 11 月 27 日-28 日

藤岡正人、細谷誠、松永達雄、小川郁、岡野栄之 MYO15A 新規遺伝子変異症例からの疾患特

異的iPS細胞の樹立第14回日本再生医療学会総会横浜市 2015年3月19日-21日
細谷誠、藤岡正人、渡部孝太郎、岡本理志、曾根岳史、松永達雄、赤松和土、小川郁、岡野栄之 ヒト患者由来 PENDING 症候群特異的 iPS 細胞を用いたヒト内耳 PENDING 陽性細胞の解析 第14回日本再生医療学会総会 横浜市 2015年3月19日-21日

発明者：細谷誠、藤岡正人、岡野栄之、小川郁、松永達雄

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

特許出願：発明の名称「内耳性難聴治療薬」特願 2015-007849

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

Phenotype Ontology 形式に従った臨床症状の体系的・網羅的集積および登録

研究分担者 小崎里華
独立行政法人国立成育医療研究センター 生体防御系内科部遺伝子診療科 医長

研究要旨

国際標準であるPhenoTips形式でセントラルデータベースの構築を完了し、Human Phenotype Ontology形式に従って体系的・網羅的な表現型・症状の集積・登録を開始した。73件を詳細に登録済みであり、当該システムを用いて全職員で双方向的なやりとりを継続した。米国NIHが今年度から開始している先天異常症候群の変異陽性例の表現型の国際共有のプロジェクト"Genetic Syndromes in Diverse Populations"に日本代表としての参画が可能となった。

A. 研究目的

稀少疾患については、同じ症状の患者を複数名、集めることは容易ではない。

その大きな理由は、稀少疾患患者は、異なる医療機関で異なる医師により診察されていて、しかも各医師によって表現型の記載法がまちまちであり、患者間の比較が困難なことが上げられる。そこで表現型の記載法の標準化が国際的に進められている。記載の正確さを高めるためにオントロジーと呼ばれる方法が用いられている。近年注目されている方法に、Human Phenotype Ontologyという方法がある。ヒトの症状を階層的に配置された標準語彙を用いて記述しようとする体系である。HPO用語には10000以上の術後が含まれ、定期的にアップデートされている。London dysmorphology database, PhenoDB、PhenExplorerなどのいくつかの表現型の記載や診断のためのツールに採用されている。PhenoTipsはHuman Phenotype Ontology に即してdeep phenotypingを行うためのツールである。昨年度の遺伝子変異の登録に引き続き、本年度は臨床症状（表現型）に関して、分担研究者の協力を得て、データベース登録を行った。

B. 研究方法

奇形症候群患者の臨床症状と合併症と変異のデータベース登録 成長発達・合併症にかかわる臨床情報を体系的に収集し、データベース化した。<https://PhenoTips.org/>に公開されているPhenoTips データベースソフトウェアを独自のサーバー（非公開）にインストールし、Human Phenotype Ontology 形式に従って体系的・網羅的な表現型・症状の集積・登録を開始した。

PhenoTips には症状以外の個人を識別可能な情報は入力せず、匿名性を担保した既に遺伝子診断が行われ診断が確定した例（下記）を中心に各疾患 20～30 症例を検討した。各疾患について

- ① Clinical symptoms and physical findings（臨床症状）
- ② Diagnosis 臨床診断
- ③ Genotype information (例: FBN1, c111T>A, p.C37R) を登録した。

「臨床症状」を入力するソフトウェアが自動的に「診断」の候補が表示された。診断名候補で該当するものがあればチェックを入れ、なければコメント欄に診断名を記載した。

C. 研究結果

73件について臨床症状を詳細に登録できた。使用者（研究分担者）から受けたコメントによれば、PhenoTipsは下記の点において合理的であり、臨床の現場でも使用が可能であると判断された。

- 1) あらかじめ用語が決まっていることから、標準的な用語の入力が可能となる。スペルチェック機能があり、データの誤入力を防ぐことができる。
- 2) 類語検索機能があり、データの標準化が可能である。
- 3) 陰性所見についての扱いが合理的であった。すなわち、各所見について単純なチェックボックスではなく、所見の存在を確認した (Y)、所見の存在を確認したが存在しなかった (N)、所見の存在を確認した存在しなかった (NA) の各場合を確実に区別して入力することが可能であった。

4) フリーのキーワードを入力する欄の存在を許容していたため、特殊な症状についても入力が可能であった。

D. 考察

PhenoTipsシステムを用いて全班員で双方向的なやりとりが可能となった。非典型症例の診断を支援する奇形症候群医療支援ネットワークを形成する際の、重要なインフラとなると期待される。わが国ではPhenoTipsを利用した例の報告はなく新しい試みとなった。 Human phenotype ontologyシステムは奇形症候群のみならず、難病の症状を網羅的・体系的に登録可能で、難病一般の政策研究に活用可能で、データの質の担保に貢献するであろう。

本研究班は、米国NIHが今年度から開始している先天異常症候群の変異陽性例の表現型の国際共有のプロジェクト"Genetic Syndromes in Diverse Populations"に日本代表としての参画を開始した。トロント小児病院や米国NIHの未診断疾患プログラムで使用されている実績がある。PhenoTipsの使用により海外との連携が容易になると期待される。表現型と遺伝子変異のデータベースの国際的な視点からの取り扱いは、遺伝子変異により発症する難病対策の国際連携のプロトタイプとなり、事業の国際化に貢献すると期待される。

E. 結論

国際標準である PhenoTips 形式でセントラルデータベースの構築を完了し、Human Phenotype Ontology 形式に従って体系的・網羅的な表現型・症状の集積・登録を開始した。73 件を詳細に登録済みであり、当該システムを用いて全班員で双方向的なやりとりを継続した。米国 NIH が今年度から開始している先天異常症候群の変異陽性例の表現型の国際共有のプロジェクト"Genetic Syndromes in Diverse Populations"に日本代表としての参画が可能となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takenouchi T, Yamaguchi Y, Tanikawa A, Kosaki R, Okano H, Kosaki K. Novel Overgrowth Syndrome Phenotype Due to Recurrent De Novo PDGFRB Mutation. *J Pediatr*. 166(2):483-6. 2015
Takenouchi T, Kosaki R, Nakabayashi K, Hata K, Takahashi T, Kosaki K. Paramagnetic Signals in the Globus Pallidus as Late Radiographic Sign of Juvenile-Onset GM1 Gangliosidosis. *Pediatr Neurol*. :52(2) :226-9. 2015

Takenouchi T, Ohyagi M, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Porencephaly in a fetus and HANAC in her father: Variable expression of COL4A1 mutation. *Am J Med Genet A*. 167A(1):156-8. 2015
Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura KI, Kosho T, Hasegawa T, Kimizuka M, Suzuki A, Shimizu K, Ohashi H, Haga N, Numabe H, Horii E, Nagai T, Yoshihashi H, Nishimura G, Toda T, Takada S, Yokoyama S, Asahara H, Sano S, Fukami M, Ikegawa S, Ogata T. Japanese founder duplications/triplications involving BHLHA9 are associated with split-hand/foot malformation with or without long bone deficiency and Gollop-Wolfgang complex. *Orphanet J Rare Dis*.;9(1):125. 2014
Takenouchi T, Sakamoto Y, Miwa T, Torii C, Kosaki R, Kishi K, Takahashi T, Kosaki K. Severe craniosynostosis with Noonan syndrome phenotype associated with SHOC2 mutation: Clinical evidence of crosslink between FGFR and RAS signaling pathways. *Am J Med Genet A*.; 164(11):2869-72. 2014
Takenouchi T, Tsukahara Y, Horikawa R, Kosaki K, Kosaki R. Four-decade-old mummified umbilical tissue making retrospective molecular diagnosis of ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Am J Med Genet A* ;164A(10):2679-81. 2014
Yagihashi T, Torii C, Takahashi R, Omori M, Kosaki R, Yoshihashi H, Ihara M, Minagawa-Kawai Y, Yamamoto J, Takahashi T, Kosaki K. Clinical Utility of an Array Comparative Genomic Hybridization Analysis for Williams Syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*. Nov;54(4):225-7.2014
Maeda T, Higashimoto K, Jozaki K, Yatsuki H, Nakabayashi K, Makita Y, Tonoki H, Okamoto N, Takada F, Ohashi H, Migita M, Kosaki R, Matsubara K, Ogata T, Matsuo M, Hamasaki Y, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Hata K, Soejima H. Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis reveals the susceptibility of specific imprinted differentially methylated regions to aberrant methylation in Beckwith-Wiedemann syndrome with epimutations. *Genet Med*.16(12): 903-12, 2014
Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Matsuo M, Suzuki Y, Sameshima K, Kimura R, Yamamoto Y, Fukushi D, Fukuhara Y, Ishihara N, Nishi E, Imataka G, Suzumura H, Hamano SI, Shimizu K, Iwakoshi M, Ohama K, Ohta A, Wakamoto H, Kajita M, Miura K, Yokochi K, Kosaki K, Kuroda T, Kosaki R, Hiraki Y, Saito K, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Wakamatsu N. The spectrum of ZEB2 mutations causing the Mowat-Wilson syndrome in Japanese populations. *Am J Med Genet A*.;164A(8):1899-908.2014
Narumi Y, Nishina S, Tokimitsu M, Aoki Y, Kosaki R, Wakui K, Azuma N, Murata T, Takada F,

Fukushima Y, Kosho T. Identification of a novel missense mutation of MAF in a Japanese family with congenital cataract by whole exome sequencing: A clinical report and review of literature. *Am J Med Genet A.* ;164A(5):1272-6 2014

Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic CTNNB1 mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline GPC3 mutation. *Am J Med Genet A.* 164(4):993-7 2014

小崎里華：肝臓の病気と遺伝について P20-23 こどもの肝移植ハンドブック 2015年版(2015年2月第1版) 独立行政法人 国立成育医療研究センター発行

小崎里華：妊娠と薬物治療ガイドブック p18-22 「調剤と情報」 2014年9月臨時増刊号

小崎里華：Cornelia de Lange syndrome p533-536 神経症候群IV 2014年9月〈別冊 新領域別症候群シリーズ/日本臨床社〉

小崎里華：Goldenhar syndrome p555-558 神経症候群IV 2014年9月〈別冊 新領域別症候群シリーズ/日本臨床社〉

小崎里華：Smith Magenis syndrome p693-696 神経症候群IV 2014年9月〈別冊 新領域別症候群シリーズ/日本臨床社〉

2. 学会発表

C. Hatano, T. Yokoi, K. Wakui, K. Enomoto, Y. Kuroda, I. Ohashi, R. Kosaki, K. Kurosawa. Contiguous deletion of CADPS2 and GRM8 associates with severe autism spectrum disorder. *American Society of Human Genetics*, 2014.10.21

K. Kosaki, T. Takenouchi, A. Wataabe, H. Miyake, T. Abe, C. Torii, K. Nakabayashi, K. Hata, R. Kosaki. Recurrent hydrocephalus by POMT2 mutation unraveled by exome sequencing of DNA from preserved Umbilicus. *American Society of Human Genetics*, 2014.10.19

R Kosaki, T Takenouchi, Y Tsukahara, R Horikawa, K Kosaki Four-decade-old Mummified Umbilici Making Retrospective Molecular Diagnosis of Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency *European Society of Human Genetics*, 2014.6.9

加藤美弥子 松本直通 鶴崎美德 小崎里華 中島信一 深見真紀 緒方勤
SKI 遺伝子変異が同定された Shprinzen-Goldberg 症候群の男児 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20

仁科幸子 小崎里華 横井匡 小崎健次郎：小児期に裂孔原性網膜剥離をきたした Loyes-Dietz 症候群の一例 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20

小崎里華 水口浩一 師田 信人 鳥居 千春 小崎 健次郎：PTDSS 変異を有した Lenz-Majewski 症候群の 1 例：合併症としての頭蓋頸椎移行部狭窄 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20

高橋健 佐々木愛子 大寺由佳 兼重昌夫 太崎友紀子 小川浩平 杉林里佳 小澤克典 和田友香 梅原永能 和田誠司 小崎里華 伊藤裕司 左合治彦：当院で出生前に 13 トリソミーと診断された 31 症例の臨床経過 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20

武内俊樹 山口有 谷川瑛子 鳥居千春 小崎里華 岡野栄之 小崎健次郎：PDGFRB 遺伝子変異による過成長を特徴とする新規症候群 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20

丸岡亮 武内俊樹 清水厚志 鳥居千春 三須久美子 日傘幸一郎 松田文彦 太田有史 谷戸克己 倉持 朗 有馬好美 大塚藤男 吉田雄一 森山啓司 小崎里華 新村眞人 佐谷秀行 小崎健次郎 第 6 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 2014. 11.16

小崎里華 武内俊樹 堀川玲子 塚原優己 小崎健次郎：乾燥臍帯を用いた遺伝カウンセリングの有用性 第 54 回日本先天異常学会 2014.7.27

佐々木愛子 藤田秀樹 和田誠司 西山深雪 藤村千鶴子 小崎里華 左合治彦：開放性神経管障害に対するスクリーニングとしてのクアトロテスト TM の意義 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会 2014.6.29

西山深雪 井原千琴 佐々木愛子 和田誠司 太崎友紀子 杉林里佳 梅原永能 上原麻理子 藤村千鶴子 藤田秀樹 小崎里華 左合治彦：当院における NIPT 外来受診患者 849 名の居住地分布の検討 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会 2014.6.28

藤村千鶴子 藤田秀樹 奥山虎之 和田誠司 左合治彦 小崎里華：出産を前提に出生前診断を考慮して遺伝カウンセリングを受けた 8 例の検討 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会 2014.6.28

小崎里華 武内俊樹 武田憲子 鏡雅代 中林一彦 秦健一郎 小崎健次郎 Simpson-Golabi 症候群に発症した肝芽腫のエクソーム解析 第 37 回日本小児遺伝学会学術集会 2014. 4.10

山口有 鳥居千春 武内俊樹 渡邊淳 三宅秀彦 小崎里華 中林一彦 秦健一郎 小崎健次郎：凍結保存臍帯により確定診断に至った家族性先天性水頭症 第 37 回日本小児遺伝学会学術集会 2014. 4.10

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患に関する研究

研究分担者 青木洋子
東北大学大学院医学系研究科 遺伝病学分野 准教授

研究要旨

コステロ症候群およびCFC（cardio-facio-cutaneous）症候群は、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す常染色体優性遺伝性疾患である。2005年にコステロ症候群の病因遺伝子がHRASであることが、さらに2006年にはCFC症候群の原因遺伝子がKRAS, BRAF, MEK1/2であることが明らかとなり、遺伝子解析による分子診断が可能となった。それ以降、国内外で相次いで患者が発見されるようになった。これまでに本疾患の暫定的な診断基準を作成してきたが、今年度は小児慢性特定疾病と指定難病指定のために診断基準を作成した。また本疾患の遺伝子診断を行い、その遺伝子型と臨床型の相関についてを解析を行った。

研究協力者

松原洋一（国立成育医療研究センター研究所）
緒方 勤（浜松医科大学・小児科）
黒澤健司（神奈川県立こども医療センター・遺伝科）
川目 裕（東北大学・東北メディカルメガバンク機構）
岡本伸彦（大阪府立母子保健総合医療センター・遺伝診療科）
大橋博文（埼玉県立小児医療センター・遺伝科）
水野誠司（愛知県心身障害者コロニー中央病院）
呉 繁夫（東北大学・大学院医学系研究科）
梅澤明弘（国立成育医療研究センター研究所）
新堀哲也（東北大学・大学院医学系研究科）
井上晋一（東北大学・大学院医学系研究科）
守谷充司（東北大学・大学院医学系研究科）
矢尾板全子（東北大学・大学院医学系研究科）
大場大樹（東北大学・大学院医学系研究科）

A. 研究目的

コステロ症候群およびCFC（cardio-facio-cutaneous）症候群は、心疾患・骨格異常・中等度～重度の精神遅滞や発達障害を示す先天奇形症候群である。いずれの疾患についても遺伝子診断が導入され他の類似疾患との明確な鑑別が可能となってからは、まだ日が浅い。そのため、各疾患の自然歴や長期予後は不明である。さらに、患児（患者）の育児・教育・療育・介護における問題点や課題についても不明な点が多い。これまでに遺伝子診断、臨床症状及び合併症の把握を行い、図1に示すような暫定診断基準を作成し、それをもとに全国調査を実施してきた。本研究で遺伝子診断による表現型の検討を行ない、診断基準の作成や合併症の把握や対応を目的とする。

図1

コステロ症候群の暫定的な診断基準	
下記の臨床症状を有し、かつHRAS遺伝子変異が同定されること。	
<臨床症状とその合併頻度>	
・特徴的な顔貌(92%)	・出生後の哺乳障害(88%)
・手足の深いしわ(88%)	・精神遅滞(81%)
・相対的大頭症(85%)	・カールしていて疎な毛髪(77%)
・柔らかく緩い皮膚(77%)	・短頸(58%)
・指関節の可動性亢進(58%)	
・心疾患(73%)～肥大型心筋症(58%)、不整脈(30%)	
・患者の約15%に悪性腫瘍(膀胱癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫など)を合併	
(注)成人の患者は日本で同定されていないため、本診断基準は未成年にのみ適用される。	

CFC症候群の暫定的な診断基準(2009)

下記の臨床症状をもつ患者で、遺伝子解析にてKRAS・BRAF・MEK1・MEK2の遺伝子変異が同定された場合は、CFC症候群と確定診断される。しかしながら、CFC症候群の約40%では原因遺伝子が不明のため、遺伝子変異が同定されない場合でも本症を否定することはできない。

<臨床症状とその合併頻度>

- ・特徴的な顔貌(>92%)
- ・精神遅滞(100%)
- ・言葉の遅れ(96%)
- ・カールした毛髪(96%)
- ・相対的大頭症(92%)
- ・短頸(88%)
- ・低身長(76%)
- ・心疾患(84%): 肥大型心筋症(44%)、肺動脈狭窄症(36%)、不整脈(12%)
- ・多彩な皮膚症状: 毛孔角化症(60%)、角化症(56%)、色素沈着症(40%)

(注)成人の患者は日本で同定されていないため、本診断基準は未成年にのみ適用される。

小児慢性特定疾病診断基準 (CFC症候群)

原因遺伝子(KRAS・BRAF・MAP2K1・MAP2K2 遺伝子等)に変異を認めればCFC症候群と診断が確定する。
変異を認めない場合もあり、下記の症状があれば臨床診断される。

I. 主要臨床症状

前頭部突出、カールした毛髪等を含む特徴的な顔貌
精神発達遅滞
肥大型心筋症、肺動脈狭窄、不整脈等を含む心疾患
毛孔角化症、角化症、色素沈着症等を含む皮膚症状

B. 研究方法

本研究班にてこれまでに作成してきた暫定的な診断基準をもとに、小児慢性特定疾病、指定難病における診断基準を作成した。全国から依頼される臨床検体について遺伝子解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究における遺伝子解析研究は3省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って行った。本研究は、すでに東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている(承認番号 2010-576)。また疫学研究に関しては疫学研究に関する倫理指針に沿って行った。疫学研究に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている(承認番号 2014-362)。

C. 研究結果

1) 小児慢性特定疾病・指定難病指定における診断基準の作成

これまでの全国調査や遺伝子診断の結果を踏まえて診断基準を作成した。

小児慢性特定疾病診断基準 (Costello症候群)

原因遺伝子(HRAS 遺伝子等)に変異を認めればCostello症候群と診断が確定する。

変異を認めない場合もあり、下記の症状があれば臨床診断される。

I. 主要臨床症状

相対的大頭症、カールした毛髪を含む特徴的な顔貌
出生後の哺乳障害・低身長
手掌・足底の深いしわ
肥大型心筋症、肺動脈狭窄、不整脈などの心疾患
精神発達遅滞

指定難病診断基準 (Costello症候群)

1) 特徴的な症状を認め、生殖細胞系列において HRAS 遺伝子変異が同定される

2) 下記の7項目をすべて満たす

- ・特徴的な顔貌・毛髪
- ・出生後の哺乳障害
- ・手掌・足底の深いしわ
- ・相対的大頭症
- ・心疾患: 肥大型心筋症、肺動脈狭窄、不整脈など
- ・アキレス腱の硬化
- ・精神遅滞

1)または2)を対象とする。

指定難病診断基準 (CFC症候群)

1) 特徴的な臨床症状があり、該当する病因遺伝子(KRAS・BRAF・MEK1・MEK2)のいずれかに変異が認められる

2) 下記の4項目をすべて満たす

- ・特徴的な顔貌(>92%)・精神遅滞(100%)・特徴的な顔貌(>92%)
- ・心疾患(84%): 肥大型心筋症(44%)、肺動脈狭窄症(36%)、不整脈(12%)
- ・多彩な皮膚症状: 毛孔角化症(60%)、角化症(56%)、色素沈着症(40%)

1)もしくは2)を対象とする。

2) 遺伝子解析と新規遺伝子の探索
遺伝子診断の希望のあった症例について遺伝子解析を行い、HRAS 陽性コステロ症候群 46 例、BRAF, MEK1/2 遺伝子変異陽性 CFC 症候群は 122 例、KRAS 陽性患者は 21 人同定されている。臨床症状を収集しその解析を行っている。遺伝子変異が同定されていない患者についてはエクソーム解析を実施し、データを解析中である。

D. 考察

本研究にて分子診断に基づくコステロ症候群・CFC 症候群の臨床症状が明らかになり、指定難病あるいは小児慢性特定疾病の診断基準作成を行うことが可能になった。しかしながら、歯科的・整形外科的な合併症や摂食・睡眠障害といった患者家族に密接な問題については未だに対応が十分ではなく、これらの問題については患者ネットワークを活用した調査を行い、コステロ症候群および CFC 症候群患者の診療とケアの指針を提言することが重要であると考えられた。また今後遺伝子診断システムを改良し、より早く確実に診断を行うことと、遺伝子診断陽性者の臨床症状、あるいは合併症を明らかにすることも重要と考えられる。

E. 結論

コステロ症候群・CFC 症候群の遺伝子診断を行い臨床症状と合併症を詳細に検討することにより、指定難病・小児慢性特定疾病における両疾患の診断基準の作成を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujimoto N, Nakajima H, Sugiura E, Dohi K, Kanemitsu S, Yamada N, Aoki Y, Nakatani K, Shimpo H, Nobori T, Ito M. Bilateral giant coronary aneurysms in a 40-year-old male with Noonan syndrome caused by a KRAS germline mutation. *Int J Cardiol.* 173:e63-6, 2014
2. Flex E, Jaiswal M, Pantaleoni F, Martinelli S, Strullu M, Fansa EK, Caye A, De Luca A, Lepri F, Dvorsky R, Pannone L, Paolacci S, Zhang SC, Fodale V, Bocchinfuso G, Rossi C, Burkitt-Wright EM, Farrotti A, Stellacci E, Cecchetti S, Ferese R, Bottero L, Castro S, Fenneteau O, Brethon B, Sanchez M, Roberts AE, Yntema HG, van der Burgt I, Cianci P, Bondeson ML, Digilio MC, Zampino G, Kerr B, Aoki Y, Loh ML, Palleschi A, Di Schiavi E, Carè A, Selicorni A, Dallapiccola B, Cirstea IC, Stella L, Zenker M, Gelb BD, Cavé H, Ahmadian MR, Tartaglia M. Activating mutations in RRAS underlie a phenotype within the RASopathy spectrum and contribute

to leukaemogenesis. *Hum Mol Genet.* 23:4315-27, 2014

3. Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T. A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentigines. *Am J Med Genet A.* 167:407-11, 2015

2. 学会発表

1. 青木洋子、新堀哲也、岡本伸彦、水野誠司、黒澤健司、緒方勤、井上晋一、松原洋一「ヌーナン症候群の新規原因遺伝子 RIT1 の同定」第 117 回日本小児科学会学術集会 2014 年 4 月 11-13 日
2. Aoki Y, Niihori T, Inoue SI and Matsubara Y 「Molecular analysis of RASopathies using next generation sequencer」The 14 th East Asian Union of Human Genetics (EAUHGS) Annual Meeting. 2014 年 11 月 20 日
3. 青木洋子「次世代シーケンサーを用いた希少遺伝性疾患の遺伝子解析研究の現状」日本人類遺伝学会第 59 回大会 「診療における次世代シーケンサーの活用と課題」シンポジスト 2014 年 11 月 19-22 日

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

鎖骨頭蓋異形成症 16 例における歯数および萌出の異常に関する検討

研究分担者 森山啓司
東京医科歯科大学大学院・歯学総合研究科・顎顔面矯正学分野 教授

研究要旨

鎖骨頭蓋異形成症は、CBFA1遺伝子を原因遺伝子とする常染色体優性遺伝疾患であり、鎖骨形成不全、頭蓋骨縫合骨化遅延等を特徴とする。口腔内の問題として、埋伏過剰歯や萌出遅延永久歯が挙げられる。当分野の本疾患患者16名（男性11名、女性5名）を対象に、埋伏過剰歯および萌出遅延永久歯の出現部位・頻度に関する調査を行なった。上顎第二大臼歯萌出平均年齢から+1SD経過した年齢を永久歯歯列完成期と定義し、それ以降の口腔内所見とパノラマX線写真を資料（14歳1ヵ月～25歳1ヵ月）とした。その結果、埋伏過剰歯は16症例中14症例に認め、好発部位は順に下顎小臼歯部、上顎小臼歯部、上顎前歯部、下顎前歯部であった。未萌出である萌出遅延永久歯は全症例に認め、好発部位は順に上顎前歯部、上顎小臼歯部、下顎小臼歯部、下顎前歯部の順であった。ともに好発部位は、上下顎の前歯部、小臼歯部であり、過剰歯の存在が永久歯の萌出に影響する可能性が示唆された。

A. 研究目的

鎖骨頭蓋異形成症は、CBFA1遺伝子を原因遺伝子とする常染色体優性遺伝疾患であり、鎖骨形成不全、頭蓋骨縫合骨化遅延等を特徴とする。口腔内の主要な特徴として、埋伏過剰歯の存在や永久歯の萌出遅延が知られているが、その出現部位・頻度に関する詳細な報告は稀少である。そこで今回、我々は当分野のCCD患者16名（男性11名、女性5名）を対象に、埋伏過剰歯および萌出遅延永久歯の出現部位・頻度に関する調査を行なった。

B. 研究方法

1. 東京医科歯科大学歯学部附属病院矯正歯科外来を受診した CCD 患者 16 名（男性 11 名、女性 5 名、初診時年齢 6 歳 0 ヶ月～ 25 歳 1 ヶ月）を対象とした。
2. 上顎第二大臼歯萌出平均年齢 1 から+1SD 経過した年齢を「永久歯歯列完成期」（男性 14 歳 3 ヶ月、女性 14 歳 1 ヶ月）と定義し、永久歯歯列完成期以降の口腔内所見とパノラマ X 線写真を資料（14 歳 1 ヶ月～25 歳 1 ヶ月）とした。
3. 永久歯萌出平均年齢 1 から+1SD 以上を経過しても未萌出であるものを「萌出遅延永久歯」と定義した。
4. 埋伏過剰歯および萌出遅延永久歯の数を、上顎および下顎の前歯部、小臼歯部、大臼歯部の 6 部位に分けて検討した。
(倫理面への配慮)

尚、本研究に用いた資料は、患者が矯正治療を行う目的で採得した資料を使用しており、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

1. 埋伏過剰歯数は平均7.7本/人、萌出遅延永久歯数は平均13.8本/人であった。
2. 両者の相関係数は0.47であり、正の相関関係を認めたが、過剰歯数が少ない場合においても萌出遅延永久歯が多く存在する症例も認められた

D. 考察

埋伏過剰歯・未萌出である萌出遅延永久歯の好発部位はともに、上下顎の前歯部、小臼歯部であり、過剰歯の存在が永久歯の萌出に影響する可能性が示唆された。

E. 結論

埋伏過剰歯および萌出遅延永久歯の好発部位は、上下顎の前歯部、小臼歯部であり、過剰歯は乳歯と永久歯の間に存在する傾向からも、過剰歯の存在が永久歯の萌出に影響する可能性が示唆された。しかし、過剰歯が少ない症例においても、萌出遅延永久歯は認められることから、永久歯の萌出に影響を与えるその他の要因の検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

鈴木尋之、辻美千子、森田淳平、丸岡亮、鈴木聖一、森山啓司. 鎖骨頭蓋異形成症 16 例における歯数および萌出の異常に関する検討. 第 54 回日本先天異常学会学術集会、神奈川、平成 25 年 7 月 26-27 日.

Suzuki H, Tsuji M, Moriyama K. Examination about the abnormality of the number and the eruption of the teeth in 16 cases of

cleidocranial dysplasia. Sarawak, Oct 17-20th, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

トリーチャーコリンズ症候群類縁疾患の疾患パネル解析と健康管理指針

研究分担者 黒澤健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 遺伝科 部長

研究要旨

トリーチャーコリンズ症候群は、頬骨と下顎の低形成、外耳の奇形、下眼瞼の部分欠損と睫毛の欠損、耳前部の毛髪的位置異常などを特徴とする奇形症候群である。40-50%に伝音性難聴を合併している。診断は主に臨床診断によるが、遺伝的異質性があり、実際には責任遺伝子TCOF1で変異を検出できるのは70%程度である。臨床症状が共通するNager症候群や小頭症を伴う下顎顔面異形成症（MFDM）との鑑別は、遺伝子解析が最も確実と考えられる。今回我々は、同胞発症2家系を含む4家系のトリーチャーコリンズ症候群類縁疾患症例において、パネル解析を行いその有用性を検証した。搭載遺伝子はトリーチャーコリンズ症候群責任遺伝子TCOF1、POLR1D、POLR1C、Miller症候群責任遺伝子DHODH、Nager症候群責任遺伝子SF3B4、小頭症を伴う下顎顔面異形成症（MFDM）責任遺伝子EFTUD2を含む75遺伝子で、平均read depthsは4例とも250以上で、read depths > 20がほぼ全例でターゲット領域95%以上となった。また、read depthsをCNV変換することにより、エクソン単位の欠失も検出することが可能であった。トリーチャーコリンズ症候群類縁疾患解析では、次世代シーケンス解析の導入と症例ごとの解析後の検証が今後の課題と考えられた。

A. 研究目的

トリーチャーコリンズ症候群は、頬骨と下顎の低形成、外耳の奇形、下眼瞼の部分欠損と睫毛の欠損、耳前部の毛髪的位置異常などを特徴とする奇形症候群である。40-50%に伝音性難聴を合併している。診断は主に臨床診断によるが、遺伝的異質性があり、実際には責任遺伝子TCOF1で変異を検出できるのは71-93%で、ほかにPOLR1DやPOLR1Cの変異検出例が8%ある。臨床症状が一部共通するNager症候群や小頭症を伴う下顎顔面異形成症（MFDM）とは、時に鑑別診断で苦慮することがある。したがって、確実な診断方法として遺伝子解析が理想である。しかし、こうした遺伝的異質性のある疾患の遺伝子解析は容易ではない。理由は実際の遺伝子解析では複数の遺伝子を対象とするために、膨大なコストと労力が必要となるからである。トリーチャーコリンズ症候群では、同じ家系内でも個体差が大きく、親子間や同胞間で臨床像に大きな差が認められることがしばしばあり、遺伝カウンセリングで大きなジレンマを伴うことがある。遺伝子による診断の確定は、具体的な再発可能性の評価に極めて有用である。これらの理由から遺伝子診断に関しては網羅的解析が今後の課題である。次世代シーケンサーの診断への導入はこうした遺伝的異質性の高い疾患の診断に対してきわめて

有効である。しかし、その導入に当たっては多くの考慮すべき問題がある。今回、次世代シーケンスをトリーチャーコリンズ症候群類縁疾患に導入し解析に関連する問題を検討した。

B. 研究方法

対象は、臨床症状からトリーチャーコリンズ症候群類縁疾患と診断された2同胞例を含む4家系で、いずれも親は目立った外表奇形は認めず、正常であった。解析方法として、HaloPlexカスタムパネル（Agilent）を用いて卓上型次世代シーケンサーMiSeq（Illumina）で解析を進めた。搭載遺伝子はトリーチャーコリンズ症候群責任遺伝子TCOF1、POLR1D、POLR1C、Miller症候群責任遺伝子DHODH、Nager症候群責任遺伝子SF3B4、小頭症を伴う下顎顔面異形成症（MFDM）責任遺伝子EFTUD2を含む75遺伝子で、設計はAgilentの専用ウィザードに従った。得られたデータは、当施設でのオリジナルパイプラインを用いた。variantマッピング：BWA 0.7.5a、重複検証：Picard 1.98、variant callingとindel realignments：GATK 2.7.2.、機能推定：ANNOVARを組み合わせた。データの可視化は、IGV（Integrative Genomics Viewer）を用いた。参照ゲノムデータベースは、Exome Variant Server

(<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>), 1000 Genomes Project, などを用いた。また、HGMD (Human Gene Mutation Database : <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) の最新版も参考とした。日本人データベースとして Human Genetic Variation Database

(<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>) を参照した。さらに日本人データの不足を補うため、施設内既存データ (in-house データ) も参照する系とした。得られた read depths は、Z-スコアによる CNV 化を行い、可視化して評価した。

解析にあたっては施設内倫理審査を経たのちに、対象症例に対して文書による同意のもとで解析を進めた。

(倫理面への配慮)

検討にあたっては全ての個人情報 は潜在化させた。

C. 研究結果

4 例の平均 read depths は 250 以上で、read depths > 20 がほぼ全例でターゲット領域 95% 以上となった。家系 1 は、POLR1D (NM_015972) の exon2 に c.T125C (p.F42S) を検出し、この変異は ESP6500 になく、また未報告変異であった。同様変異を親の一方に認め、再度評価の結果ごく軽度の表現型を呈している可能性を確認した。家系 2 はいずれの遺伝子にも変異を認めなかったが、CNV 変換することにより POLR1D の全欠失を検出した (親由来は未検)。マイクロアレイ染色体検査で欠失を確定した。家系 3 は臨床症としては Nager 症候群を疑われたが、変異は EFTUD2 (NM_001142605) の exon 6 の c.322-2A>C であった。両親に異常ないことを確認し、de novo と診断した。家系 4 は MFDN を疑われ、当初変異は検出されなかったが、CNV 評価の結果 EFTUD2 の exon 16-28 の欠失であることを確認した。

D. 考察

トリーチャーコリンズ症候群類縁疾患の遺伝子診断方法として、トリーチャーコリンズ症候群、Nager 症候群、Miller 症候群、MFDN の責任遺伝子合計 6 遺伝子を含む疾患パネル解析を行った。臨床応用として有用とみなされるカバー率や read depths を全例で確認でき、かつ実際の未検症例で疾患特異的変異を検出することができた。しかし、次世代シーケンスのプラットフォームに由来する解析の pitfall の可能性には十分注意が必要で、平均 depths は十分であるものの、領域ごとの

差の潜在は考慮すべきであると考えられた。浅い read 領域に疾患原因となる変異が存在する場合には variant call がなされない可能性が高い。次世代シーケンスの臨床導入で注意すべき点と考えられた。また、既存データベースには限界があるため、in-house のデータベースの充実や、国内のデータの集約が課題である。

E. 結論

トリーチャーコリンズ症候群類縁疾患の遺伝子診断における次世代シーケンスの導入を実際の症例を用いてパネル解析で検討した。解析 4 家系全例で疾患特異的な病原性の変異を検出した。その内 2 家系では、CNV 変換により疾患特異的変異を検出することができた。データベースの有用性や限界、次世代シーケンスの pitfall への注意が必要である。そういった限界はあるものの、それでもなおその有用性は極めて高く、症例ごとの解析後の検証が今後の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuroda Y, Ohashi I, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Iai M, Kurosawa K. Refinement of the deletion in 8q22.2-q22.3: The minimum deletion size at 8q22.3 related to intellectual disability and epilepsy. *Am J Med Genet A*. 2014 Aug;164(8):2104-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36604. Epub 2014 May 6.

黒澤健司 ゲノムデータベースの利用
医学のあゆみ 2014;250:349-352.

黒澤健司 先天異常概論 別冊日本臨床
No.29.神経症候群 (第 2 版) IV. 7-13.

2. 学会発表

黒澤健司 診療における次世代シーケンス解析 - 結果のまとめ方と伝え方 - 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会
2014.27-29. 東大阪市

黒澤健司 小児科診療における次世代シーケンス解析. 第 59 回日本人類遺伝学会
2014.11.20-22. 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

先天異常症候群疾患特異的成長手帳に資する教育的配慮に関わる基礎検討

研究分担者 大橋博文
埼玉県立小児医療センター遺伝科 科長

研究要旨

先天異常症候群では身体合併症にみならず、認知行動面での特性にも留意が必要である。乳幼児期には様々な療育的支援が存在するが、就学した後は、その発達の支援の場がほぼ学校教育に限定されるというのが本邦の特徴である。学校教育における疾患特性の理解に基づく教育的配慮の重要性は明らかと思われる。しかしながら、先天異常症候群は稀少疾患であるが故に、学校教育現場での先天異常症候群の疾患理解は不十分であり、特に認知行動特性に基づく教育的配慮はほとんど実現していないのが現状と思われる。今年度の研究として、アンジェルマン症候群をもつ生徒を受け持つ学校の教師からの実際の教育経験の先行調査データを用いて、それぞれの教育現場における課題と、それに対する教育的配慮のあり方の検討を行った。アンジェルマン症候群に限らず、各疾患においても疾患固有の認知行動特性が存在すると考えられる。これら教師の経験知から得られる情報の共有は稀少疾患を多くの場合初めて受け持つことになる教師が生徒の教育にあたる際に貴重な情報となり得ると考える。本研究班が目標とする重要課題の1つが先天異常症候群の疾患特異的成長手帳の作成と提供である。先天異常症候群をもつ患者の12年に及ぶ学校在籍時期の教育的配慮の質を高めることは、この目的に資すると考えられる。

研究協力者

清水健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科）
金子実基子、渡辺基子、今多久美子、神原容子、高橋沙矢子（お茶の水女子大学大学院）

A. 研究目的

先天異常症候群では身体合併症にみならず、認知行動面での特性にも留意が必要である。乳幼児期には様々な療育的支援が存在するが、就学した後は、その発達の支援の場がほぼ学校教育に限定されるというのが本邦の特徴である。学校教育における疾患特性の理解に基づく教育的配慮の重要性は明らかと思われる。しかしながら、先天異常症候群は稀少疾患であるが故に、学校教育現場での先天異常症候群の疾患理解は不十分であり、特に認知行動特性に基づく教育的配慮はほとんど実現していないのが現状と思われる。今年度の研究として、アンジェルマン症候群をもつ生徒を受け持つ学校の教師からの実際の教育経験の先行調査データを用いて、それぞれの教育現場における課題と、それに対する教育的配慮のあり方の検討を行った。

B. 研究方法

アンジェルマン症候群の全国の家族会である“エンジェルの会”を通して依頼し回答を得た98名

（男61、女37；平均年齢13歳）の患児の担任教師からのアンケートデータを用いて、各領域についての課題と対応について解析した。

(倫理面への配慮)

本研究はアンケートによって収集された情報の解析であり、個人の生体試料を用いた遺伝学的解析等の施行はない。また、アンケートを用いたデータ収集ならびに本年度の当研究班の分担研究活動については所属施設の倫理委員会での承認を得ている。

C. 研究結果

【領域1】各学習における到達目標と指導方法、ならびに課題について

1. 教科領域学習

1) ことば、数の学習

学年にかかわらず、言葉の理解、数の理解につなげるような取り組みがされており、紙芝居やカード、形や色分けなど、楽しめるような学習方法で指導されていた。また、多くの指導者が、それ

ぞれの児童に合った対応を考え、個別の対応がされていた。

2) 日常生活（身辺自立面）

学年に関わらず、日常生活においては、身辺自立を目指すことから、食事、着脱、排泄など、自分でできることを増やすことが目標となっていた。食事面では食器や食物形態の工夫、服装や靴など、着脱しやすいような工夫、定時排泄、声かけ、サイン、カード、繰り返しの指導や集中できる場の設定など、少しでも自分でできることを増やすための工夫がされていた。また、多くの指導者が、それぞれの児童に合った対応を考え、個別の対応がされていた。

3) 生活単元学習（生活力、生きる力）

この領域における一般的に言われる特異的症候として、課題となる点は、多動傾向で待つ事が難しく辛抱できない、注意集中が短い、問題行動、危険回避能力が乏しく危ないことが理解できないことがあげられる。良い点は、他人との関わりを持ちたがることがあげられる。

※課題の具体例

「問題行動」

- ・待つ事が難しく、泣いたり、ひっくり返ったり、怒ったりする。(12歳女性)
- ・交通ルールを守る事や危険に対して注意を払う事が難しい。(14歳男性)
- ・集団にいる事は好きだが、興奮しすぎる。(11歳男性)

「依存心が強い」

- ・特定の教師への依存心が強い、物（教材）より人への関わりが多い傾向。(10歳女児)

「人との関わりの問題」

- ・人見知りが激しい。(15歳女性)
- ・人と関わりを深めるのが難しい。(16歳男性)
- ・教師と手をつなげるが、友達とはすぐに手を離す。(9歳女性)

「衛生感覚の欠如」

- ・手洗いする意識が薄い。(19歳男性)

「その他」

- ・蓋を2/3開けるなど、力の加減が難しい。(18歳男性)
- ・自分の苦手なことが分かっている、自信がないとしようとならない。(10歳女性)

※現状の具体例

「体力面や運動面で出来る事」

- ・体力が無かったが、朝のマラソン等で体力がついてきている。(16歳男性)

「人とのコミュニケーション」

- ・人への興味関心、親和性が高く、回りの人のする事を良く見て、そこから学んでいる。(8歳男性)
- ・人と関わる事が好きで、友達や教師に自分から関わってほしいとする。(10歳男性)

「意思表示ができる」

- ・どちらが良いか選ぶ場面があれば、興味のある方に手を伸ばすことができた。(26歳女性)

「その他」

- ・落ち着いて物事が捉えられるようになってから生活力が向上した。(8歳男性)

※課題に対する対応策

総評

生活単元学習の課題として、問題行動が多くあげられた。その対応策として自制心を養ったり集中させたりすることで取り組まれていた。その他の課題として、人との関わりの問題や体調の弱さがあげられた。人との関わりの問題は当疾患の特徴である他人との関わりを好むことと異なるが、これは個人の性格の差と考えられる。現状ではコミュニケーションが良好な事が一番多くあげられ、当疾患の特徴が現れていた。その他の対応策として、本人の興味・関心を重視すること、クラスメイトとのやり取りの工夫、見通しをつかせることで、依存心が強いことや集中力の欠如に対して取り組まれていた。

問題行動に対する対応の具体例

「自制・集中させる」

- ・レジに商品をもっていったお金を出すことはできるが、「待つ」ことが難しく、その場で食べたい！と泣いたり、ひっくりかえったり、おこたうことが課題。その他の活動でも「待つ」状態をあえて作り、待つ事を経験させている。(12歳女性)
- ・集中出来ない時は、作業時間を短く区切りながら取り組む。(17歳女性)
- ・目に映る興味のある物に衝動的に向かう事が多いので、本人の好きなグッズをいくつか用意して気持ちをうまく切り替えられるように配慮。(19歳男性)

依存心が強い、コミュニケーションの問題、集中力の欠如に対する対応策

「教師の接し方の工夫」

・特定の教師への依存心が強く、物（教材）よりも人への関わりが多くなる傾向があるので、担当する教師を単元や学習内容によって変えていく。（10歳女性）

「クラスメイトとの接し方の工夫・クラスメイトの影響を利用」

・校外歩行や遠足、学習発表会などを通して、友達と行動する機会を設定する。（9歳女性）
・友達の動きに注意を向けさせて「〇〇さんと一緒にやってみようね」と言葉掛けをする。（13歳男性）

「意思確認」

・選べるようにするため、2つの物を提示し、本人の視線や手が伸びる等の行動で本人に選んでもらう。（13歳男性）

集中力に対する対応の具体例

「見通しをつかせる」

・宿泊学習の事前指導では、実際に布団を敷いたり、カレー作りのジャガイモを切ったりと実際に近い場面を作り、初めは恐怖心があるものでも教師と一緒に見本を見せながら活動することで、楽しさを感じる。（12歳女性）
・少ない手順で出来る物を選び見通しが持てるようにする。（21歳女性）

「本人の興味・関心を重視」

・好きな材料や好きな道具を取らせて遊びや作業に興味を持たせてから、他の材料や道具も使うように促す。（10歳女性）
・校内バザーでは、売り子になってお客さんに声をかけて呼び込みをして盛り上げ役をしてくれました。本生徒の特徴である、場を盛り上げる事が出来る部分を活かせるような場面設定をするようにしている。（16歳男性）

分かりやすい説明の仕方の工夫例

「写真やスライドで説明」

・行事等の前には見通しを持てるようにパワーポイントなどで写真や図を用いながら活動の流れが少しでも分かるようにしている（16歳男性）

4) 作業学習

この領域における一般的に言われる特異的症状として、課題となる点は、注意集中が短い、ダメの指示はその瞬間だけですぐに繰り返すことがあげられる。

※ 課題の具体例

「技術的問題・理解が困難」

・ラミネートはがしで、両面をはがすことが理解出来ず、片面だけで終わりにしてしまう（16歳女性）

「思いのままに振る舞う」

・作業は基本的に好むが、自分のやりたいようにやりたがる（16歳女性）

「その他」

・危険の認知が弱いので、火や道具を安全に使う事は難しい（14歳男性）

※ 現状の具体例

「集中出来る」

・作業の段取りが分かり見通しが持てるようになるにつれ、注意が逸れても声かけによりすぐに手元に気持ちが向くようになり、当初に比べて根気よく作業に取り組む事が出来るようになった（19歳男性）

「興味・関心が高い物はよくやる」

お手伝いととても興味を持ち出したので、日常生活場面で本児にできるお手伝いをさせている（8歳男性）

※ 課題に対する対応策

総評

作業学習の課題として、飽きやすいことが多くあげられた。これは一般的に言われている特異的症状の注意集中が短いことと共通している。これに対し、現状として興味・関心が高い物はよくやることがあげられた。この事を利用して、対応策として興味を持つ物を活用する例が多くあげられた。その他に飽きやすい事への対応策として、活動内容を工夫、声かけをすることがあげられた。また、次に多い課題は技術的問題がある・理解が困難であることがあげられ、これに対しては作業方法の説明の工夫が対応策としてあげられた。

「飽きやすい」に対する対応の具体例

「集中力を上げる」

・一学期のはじめの頃は、「さいばし」のやすりかけを行っていたが、やった成果が見えにくい事、持ちにくい事などから、長続きせず離席したり、イタズラを始める事が多かった。この反省から、複数の仕事を用意し、組み合わせる事で短い時間ではあるが集中して取り組む事が出来るようになった。また、しっかりと出来るようになってきたという、満足感、達成感から仕事への意欲、興味も育ち、離席したり、イタズラを始める事は少なくなった。（16歳男性）

・作業に飽きてしまった場合はそこで活動を終了させて、気分転換し、情緒の安定を優先。本児の場合は散歩や興味の示したもので遊ばせるようにしている。頃合いを見て再度活動させるようにしている。少し時間を空けると、飽きてしまった活動も再度意欲的にする場合があった。(17歳男性)

「興味を持つ物を活用」

・自分の興味を持った作業や、お気に入りの道具を使ってする作業は集中力が長続き。(17歳男性)

「見通しをつける」

・活動の流れを絵カード等の視覚サポートを活用して、見通しを持って行なえるようにする。(17歳男性)

「時間の管理」

・作業に向かう時は、「作業始まり」「作業終わり」の挨拶や作業時間の設定等の時間のけじめはしっかりとしている。(17歳男性)

「技術的問題がある・理解が困難」に対する対応の具体例

「作業方法の説明の工夫」

・ハサミや調理器具など道具に対する興味はあるが、正面からの提示は捉えにくいので(視界の点で)、左右から提示し、見るべき対象を本人の視界にしっかりと入れる。(13歳男性)

「反復学習」

・同じ用法、同じ順序で反復継続学習をさせている。(17歳男性)

その他工夫例

・徐々に支援を減らし、自分で出来る事を増やす(13歳男性)β

2. 自立活動の学

1) 健康の保持

(1) 生活リズム

現状：睡眠障害がみられる、休日明けは生活のリズムが崩れやすい、冬が苦手、自宅以外で睡眠できない、家庭で生活リズムが崩れると学校生活に影響がでる、家庭で規則正しい生活をしてもらっているので生活リズムは安定している等

対応：家庭(保護者)と連携する(連絡帳のやり取り等)、症状に対する対応を行う(睡眠障害に対する服薬等)活動の時間を作る(毎日の係等)時間割の工夫をする(チャイムの合図で時間通りに生活等)、指導を行う(声かけ等)、

課題：規則正しい生活習慣の確立、睡眠障害に対する対応等

まとめ：睡眠リズムの安定が課題として多く挙っていた。生活リズムを整えるためには、家族との連携も大切な様子であった。

(2) 運動

まとめ：運動(朝のマラソン等)、ストレッチ(側彎防止等)、マッサージ(アキレス腱等)が行われていた。

(3) 体温調節

現状：暑い時期にはぐったりしてしまっている事が多く学習に取り組む事が難しい時がある、体温調節が難しく37.5度以上の発熱時に発作を起こすことがある等

対応：水分補給をこまめに行う、体温調節を衣服で行う、保冷剤を活用する、冷やしたぬれタオルで体や顔を拭く。

まとめ：体温調節にあたり、水分補給をこまめに行うことと、洋服で調節するようにすることが主に行われている内容であった。

(4) 痛み・不調

対応：自ら伝えることは出来ないので、担任が児の表情等から判断する(ボーとしていたり、泣いたり、いつもと様子が違ったり)、態度で表すので状態を言葉かけで確かめながら受けとめる、ぶつけた時は患部を押さえながら痛みを訴えるので気付く、体調不良の時はサイン(両頬を押さえる)で知らせるので気付く。

課題：大げさに訴える時があるので本当の痛みが分かりにくい。

まとめ：体調不良や痛みに関して生徒側は言葉では伝えられないため、泣いたり、痛いところを押さえたりしながら訴えることがあった。一方で、教師側も、生徒の表情や態度で察するようにしていた。

(5) 筋緊張

現状：筋緊張は特に上半身・背中の方が強い、歩き方がぎこちなく足首もかたい、興奮すると筋緊張がおこり特に状態に力が入ってしまう、活動の取りかかりは筋緊張等がでることが多い等

対応：マッサージ、ストレッチ、緊張部分に気付けさせ、余計な力を抜かせる。力の入れ方を学習する、「ゆっくり」「そっと」「やさしく」の声かけをする、むやみに緊張がないように配慮する、音楽をかける。

課題：主体的により持続して力を抜き続けられること。

まとめ：筋緊張をやわらげるためのマッサージやストレッチが多く挙っていた。他に、声かけを行ったり音楽をかけたりしていることもあった。

(6) 感染予防・体調管理

対応: 家庭と連携する、看護師と連携する、健康記録を作成、睡眠、排尿、排便などの記入表を作成する、表情や歩行動作から体調を把握する、その日の体調に合わせて活動を選択する。

まとめ: 家庭等と連携をとったり、体温測定・水分補給・休憩など細かな健康管理をしたりする必要がある。

(7) 排便

現状: 排便のリズムが悪くなったり便秘や下痢になったりすることがある、便秘になりやすく洗腸をすると下痢になり整腸薬を服用すると便秘になってしまう

対応: 1. 時間を決めてトイレに行く、休み時間ごとにトイレへ誘導する、トイレについては生徒が下腹部をたたいて知らせる(トイレサイン)ので気付く。

課題: トイレの時だけサインを出すようにすること

(8) 摂食

現状: 食事は普通食を一口ずつにして食べている
対応: 体重管理については保護者と連絡を取り合いながら対応していく、給食を食べ過ぎないように少なめに盛りつける、大きく口に入れて丸呑みすることに関しては、その都度適当な大きさを指導する。

(9) その他

対応: 嘔吐に対しては空気の流れを良くする、てんかんに対してはてんかん薬を服用する、アレルギーに対しては服薬を行う、側彎予防のためにマッサージを行ったり、ハードコルセットを使用したりする。

全体まとめ: 体調不良については、本人が言葉で訴えることができないため、本人の表情や態度から察する必要がある。本人がトイレサインのようなサイン・ジェスチャーを用いることはあった。健康の保持に関しては、家庭との連携(連絡帳のやり取りなど)も重要である様子だった。筋緊張や体温調節、睡眠障害など、それぞれに合わせた対応が行われていた。

2) 心理的な安定

(1) 心理的な安定が必要となる場面・状況

新しい場所に行った時、新しい人と出会った時、好きな人に接する時、衝動的になった時、興奮した時、など。

(2) 心理的な安定のための対応

本人自身が行う心理的な安定のための行動

スピーカの部分の格子状のネットを手(爪)でこすって音を出す事が好きで、それらを触れる事により、自分の気持ちを落ち着けている
ビニール袋いじりが心理的安定につながっている

好きな物を持っていると気持ちが安定する
好きな人に抱きつくことで安心感を得ている

心理的な安定のための教員側の対応

対応は大きく次の6項目に分類された。

(1) 言葉かけ

- ・声かけやカードでいけないことを理解する
- ・「していいこと」「していけないこと」は言葉や表情でははっきりと伝える。その都度繰り返して伝える
- ・粘り強く指導する

(2) 反応しない

- ・あえて相手をしないことで行動がエスカレートすることを防ぐ

(3) 環境を変える・気をそらす

- ・その場から去る、刺激をパーテーション等で隠す、他の物に興味をもたせる
- ・ある程度の距離で接する

(4) 環境を整えておく

- ・本人の興奮の原因となるものを取り除いておく
- ・本人が見通しを立てられるようにカード等を使用し、これから行う活動について予告する

(5) 出来た場合にほめる

- ・他者への一方的なコミュニケーションに関して(髪を引っ張るなど)自分から手を離せたら褒める

(6) その他

- ・見本を見て適切な関わり方を学ぶ①
- ・音楽療法②
- ・本人が伝えたいことを教師が代弁する④

教師の対応後の本人の状況

- ・興奮はしやすい特性は持っているものの、働きかけ等で落ち着いて活動に参加している
- ・行事では静かに座っていられる

課題

- ・力加減を学習すること
- ・過度なスキンシップを減らすこと 等