

3) 環境の把握

小学校低学年

【特徴】

環境の変化への気づきが早い、情報量が多すぎる場合には情報過多となり、混乱を起こすことがある。また、気になるものへ興味、関心を持つ一方で、その他のことが疎かになりがちである。対人関係においては、相手と関わりたいという気持ち、順番を待つことが難しい、周囲の友達に手を出してしまう等の強いかわりになってしまふことがあると述べられていた。

小学校高学年

【特徴】

小学校高学年で、特に対人関係の構築（人との適切な関わりができないこと）についての指摘が目立った。学校生活において、友達や教員に対して欲求を伝えたくても、優しく叩くことができず、力一杯叩いてしまうことや、欲しいものを友達から取り上げてしまうなどの、力加減がわからないことが述べられていた。教員に対しては、自身とよく遊んでくれる人、優しくしてくれる人を見分けている児の様子が述べられていた。興味や関心が特定のものに向きやすいことも指摘されていた。多い順に水、音楽、光るもの、ビニル素材があげられていた。関心が移ってしまうことで、本来すべきことが疎かになることへの対策が取られていた。

中等部

【特徴】

小中等部でも対人関係の構築（人との適切な関わりができないこと）についての指摘が目立った。叩く、蹴るなど力加減がうまくできないことへの指導や相手が嫌がっていることを理解させることが課題となっている場合についても述べられていた。接触が少ない教員と、関係性が構築されている教員とでは、児からの接し方が明らかに異なる場合もあった。関係性が構築されている教員への依存が強い児もいた。刺激に感化されやすいことも指摘されており、行動を妨げるような刺激を視野に入れないための教室内の工夫が述べられていた。数人は、座って待つ、順番を待つといった、日常生活ルールを身に付けることに取り組んでいたが、ルールを理解し、守ることが難しいことが述べられていた。

高等部

【特徴】

高等部では、対人関係の構築に関する記載が目立った。特に対人関係におけるルールを理解させるために、人に対して「していいこと」、「してはいけないこと」をわかるように説明していた。また、やりたいという欲求があっても、順番を守り、ひとつのものを共有するルールをその都度わかるように説明していたことが記載されていた。観察

力に優れており、変化に気づきやすい。これを上手く自分の活動に活かせる児と、変化に適応できない児がいることもあり、個々の特徴に合わせて教員が対応していた。学級内のルールを予め決めておくことによって、周囲の友達の動きを見て、自ら進んで同じような行動がとれる児がいた。小学校、中等部と比べ高等部では問題行動が落ち着く傾向が見られている。

高等部卒業以上

【特徴】

この年代においては、回答数が少ないため傾向がはっきりしない。対人関係においては、人を見る、人を選んで関わりを持ちたがる児が2名いた。痛いとき、苦しいときに笑ってしまうというような、意思を明確に伝えられない児が1名、ささくれや爪剥がしに固執してしまう児への対応が述べられていた

4) 身体の動き

小学校低学年

【特徴】

小学校低学年においては、「目と手の協応動作を高める」、「日常生活動作・移動能力を身につける」、「歩行や階段昇降のバランスを向上させる、安定した歩行」に関する目標が掲げられていた。「目と手の協応動作を高める」ことについては、多い順から、「衣類の着脱」、「学校の道具をフックにかける」であった。その他では、学校生活を送るうえで必要な日常生活動作である、食事、配膳、掃除などを身に付けながら、少しずつ体得することを目指していた。歩行が不安定、身体バランスが不安定な児も複数おり、「階段昇降」、「散歩や長距離歩行」、「サーキットトレーニング」などの全身の動きや下肢に重点をおいた取り組みが行われていた。一方で、姿勢保持に介助を要する児や日常生活に介助を要する児の場合には、側弯や拘縮が生じ始めており、そのための運動の工夫が行われていた。

小学校高学年

【特徴】

5名が「手指の操作性を高める、手の巧緻性を高める」、2名が「階段を一人で昇降する」を目標に掲げていた。他に、しっかり体を動かす、基本的な運動動作の獲得、現状に合わせた身体活動などの目標が続いた。手指の動作に関しては、多い順に「ペグさし」、「型はめ」、「掃除」、「細かいものを摘まむ・通す」といった動作が取り入れられていた。全身や下肢の動作に関して、多い順に「体操、ダンス、リトミック、ストレッチ」、「歩行練習」、「階段昇降」が取り入れられていた。歩行における問題を抱えている児も複数おり、「転倒、

つまずきやすい」、「バランスがよくない」ことがあげられていた。

中等部

【特徴】

4名が「手指の操作性を高める、手の巧緻性を高める」、3名が「歩行や階段昇降のバランスを向上させる、安定した独歩」、2名が「立位姿勢の保持、安定を図る」、2名が「自分でできる動作や運動を増やす。自分のことは自分でする」を目標に掲げていた。手指の動作に関しては、多い順に「紐通し、ゴムホースの紐通し」、「ペグさし」、「ビーズを通す」の動作が取り入れられていた。全身や下肢の動作に関して、多い順に「体操、ダンス、リトミック、ストレッチ」、「歩行練習」、「一人で立つ・座る、立ち上がり練習」、「階段昇降」、「散歩をする、長距離歩行」が取り入れられていた。歩行でき、走ることができる児もいれば、車椅子を使う、麻痺があり移動に介助を要する児もおり、歩行面で抱える問題は個々に異なっていた。歩行ができる児については「転倒、つまずきやすい」、「前傾姿勢になる」ことがあげられていた。

高等部

【特徴】

移動機能の保持や向上に関する目標がいくつかあげられていた。全身や下肢の動作に関して、多い順に「座る姿勢に気をつける、背もたれなしの椅子を使用する」、「車椅子移乗の練習、車椅子移動の練習」が取り入れられていた。手指の動作に関しては、特に多く取り入れられている動作というものはなく、個々に応じて適切な動作が取り入れられていた。目と手の協応動作においては、児が周囲の動きに気を取られたり、興味が別のところにあると、手元に注目できず、上手く作業が出来なかったりすることも影響していると考えられた。そのような刺激を取り除いて集中を促すような教員の取り組みがあった。高等部になると、生徒の身体が大きい場合、女性教員一人では対応できないことがあると述べられていた。

高等部卒業以上

【特徴】全身や下肢の動作に関しては特に多く取り入れられている動作はなく、「下肢の屈伸」、「曲げ伸ばし」、「上体の立て直し運動」、「背伸び立位運動」、「側弯の進行防止」のための取り組みが行われていた。手指の動きに関しては、具体的な取り組みの記載はなかった。歩行に関しては、歩行の不安定さ、動揺性歩行、段差でつまずきやすいとの問題は引き続きあげられていた。

5) コミュニケーション

課題・現状

知られている現状を大まかに以下に記す。

Angelman 症候群の患児は人が好きであり、愛着形成ができた相手には自分から積極的・意欲的に人と関わろうとする。一方、問題行動として、攻撃的になってしまったり、自分の思い通りにならないと大きな声を出すことがわかった。手段として、写真カード・身振りの限界があげられ、受け手側の限界として、患児の欲求に気づくことができないという課題が示された。

- ・愛着・人が好き…対人的な愛着形成、特定の人への愛着、人が好きで関わりをもつ…など
- ・一生懸命・意欲的…何事も意欲的に取り組む、一生懸命何かを伝えようとする…など
- ・問題行動・トラブル…たたく、ひっかく、人のじゃまをする、大きな声を出す…など

課題に対する対応策

患児の発する言葉・表情・動作だけでなく、写真カード等を用いてコミュニケーションをとることが示された。言葉かけはなるべく短くしたり、注意を向けてから指示をするなど、教師側からの工夫が多くみられた。

3. 問題行動について

10の分類に分けられた。回答が多かったものから順に、他傷35(44.9%)、指・物なめ33(42.3%)、摂食関係23(29.5%)、自傷22(28.2%)、こだわり20(25.6%)、大声・奇声16(20.5%)、多動・徘徊9(11.5%)、器物破損8(10.3%)、脱衣6(7.7%)、脱糞尿2(2.6%)であった。他傷は学年が上がるにつれて回答に挙げる割合が減少し、自傷は学年が上がるにつれて増加する傾向があった。

1) 問題行動がみられる状況

(1) 不満な時、ストレス、不安な時→指・物なめ、嘔吐、過食、自傷、他傷、脱糞尿、(2) 暇な時→指・物なめ、自傷、(3) 気を引きたい時→指・物なめ、大声・奇声、他傷、器物破損、脱衣、脱糞尿、(4) 興奮した時、嬉しい時→大声・奇声、他傷、(5) 好奇心、好きな人・物に対して→指・物なめ、こだわり、他傷。

2) 各問題行動への対応・分類

本人に粘り強く声かけをすることで行動を止めることや、反応しないことで行動がエスカレートすることを抑えること、他に興味をもっていく等の環境を変えること、行動が生じる前に環境を整えておくこと、の大きく4つに分けられた。

【領域2】発語への取り組み（支援ツールの利用など）

小学校低学年

【特徴】

小学校低学年は学校生活への順応、物の名前を覚える、日常生活場面での要求表現が中心となるためか、他の年代に比べ多種多様なカード、写真、具体物が主に用いられていた。カードの掲示物をクラスメート全員で共有していたり、マカトンサインを朝の会で行っている教室もあった。発語や発声ができると記載のあった児は1人であった。発声が難しい児とのコミュニケーションのために、個々の関心や理解度に合わせたツールの作成と活用が行われていた。支援ツールを未使用ケースでは「発語中心のツール」を検討中であった。

小学校高学年

【特徴】

生理的欲求を伝えるための種々多様なカードが活用されていた。使用頻度の多いものから写真カード、写真、絵カード、具体物、黒板、マカトンサインの順であった。小学校高学年においては、発語は難しい場合であっても、発声、ゼスチャー、マカトンサイン、表情などのボディランゲージの幅が拡大していた。教師側では発声の手本を示すなど、児の発語のために丁寧な取り組みがあった。一部の児においては、提示物の材質などへの興味の強さからすぐに手を伸ばしたり、それを規制されることで怒りを感じたり、手に取った物を引きちぎったりする行動から支援ツールの使用が難しい現状が見られていた。

中等部

【特徴】

使用頻度の高いものから、写真カード、身振りサイン・手振り・手さし・指さし、ジェスチャー、絵カードの順であった。小学校低学年および高学年に比べ、写真カードの使用が多い一方で、写真カードに興味を示さない、有効ではないとの意見も出始めた。非言語的コミュニケーション手段を日常生活場面での要求表現として使用することも増えていた。ツールを用いている場合、その素材（紙、プラスチックなど）に興味を持ってしまうため、投げたり、破いたりするなど支援に使うことができないケースがあった。機器を押すと音が出る、スイッチを押す際の感触の方に興味があり、コミュニケーション機器本来の活用目標に関心を持っていないことがあげられていた。

高等部

【特徴】

高等部においては、多く選択された順に、写真カード、具体物・実物の順であった。視覚的情報を取り込みやすいことを活かすツールや実物、実際の場所が取り入れられていた。非言語的コミュニケーションに関する記載はなかった。写真カードの使用頻度は多いが、本人が手に取りやすい大きさであると、そのカードの素材自体に興味を失ってしまい、本来の目的を果たせなくなってしまうことが多く、有効な手段とならないこと、写真を示しても有効ではなかったとの報告があった。カードの使用においては、ごく簡単なシンボルマークを使っても、マークを使ったやりとりは難しいことが1例報告されていた。別の1例でも、二者択一においてバーチャルなものでは効果が薄かったことが報告されていた。

高等部卒業以上

【特徴】

高等部卒業以上においても、日常生活場面での要求表現や指示理解を助けるために絵カードや写真カードが用いられ、手の届くところに配置されていた。

【領域3】危機回避能力の乏しさや不適切な行為への対応、特異な行動を予知して事前に対応した経験など

課題・現状

危機回避能力が乏しく、自傷/他傷行為、便さわりなどの特異的行動、歩行のつまずきが多くみられることがわかった。一方、慎重な性格な患児もおり、転びやすい場所では特に気を付けているという事例もいくらか見られた。

- ・自傷…指・爪・髪をむしる、口・鼻に指やもの（石など）を入れる、体をぶつける…など
- ・他傷…他人の髪を引っ張る、ひっかく、つまむ、たたく…など
- ・特異的行動…排泄中の性器や便をいじる…など
- ・歩行…つまずきやすい、転んで怪我をしやすい…など

課題に対する対応策

危機回避能力の乏しさに対する対応策として、教師による1対1対応や、誰かが常に患児を見ている状況や、周りに危ないものを置かないという環境整備、また声かけをして注意をしたり、気を引く様子がみられる場合は無視をするなど、状況に応じて対応している。歩行においては、手つなぎ歩行が多く、膝サポーターなどを利用している場合もあった。

【領域4】睡眠障害への対処法、宿泊学習での工夫・課題 課題・現状

睡眠障害での現状・課題としては、以下の表に件数をまとめた。回答の中には、現状や課題を述べず、対応策のみが記載されているものがあり、本件数以上に学校生活・宿泊活動ともに課題があると思われる。また、年齢層が若くなればなるほど、宿泊学習が未実施であることも考慮すべきであろう。学校生活の状況では、授業中に眠くなってしまふなどがあり、宿泊活動では興奮状態などから、夜眠ることが困難であるという状況・課題が示された。

課題に対する対応策

【学校生活の状況・課題】

保護者と連絡を密に取り合い、患児の生活リズム・状況を教師側が知ること、学校生活で対応していることが明らかになった。眠たいときには眠らせるという意見が多く、服薬により日中は問題なく過ごせているという意見もあった。

【宿泊活動の状況・課題】

宿泊活動では、静かで暗い環境を整えたり、個室の利用が多かった。また昼間の活動を増やすことでスムーズに睡眠をとれるように調整したり、教員による添い寝などマンツーマンの対応もみられた。睡眠導入剤を利用することもあると示された。

【領域5】行動特性を逆手にとって上手く指導できた経験

小学校低学年

【特徴】

小学校低学年では、感覚遊び、人との関わりへの嗜好が見られた。多い順に“水が好き”、“早く何かを手にした気持が強い”、“ほめてもらいたい気持が強い”であった。“水が好き”であるという傾向は、“プールを楽しむ”、“水遊びを楽しむ”、“手を洗う”ことへつながっていた。好きなものを強化子にして、遊びを介しながら、学習することへつなげていた。

小学校高学年

【特徴】

小学校低学年から引き続き、小学校高学年でも“水が好き”という傾向が見られている。小学校低学年では、水で遊ぶことが中心であったが、小学校高学年では目的があつて水を使う、または水に触るために率先して係活動に取り組むなどの傾向が見られた。感覚遊びは、個別に好み異なる

っていたが、担任の先生は児の好みに合わせたて制作活動を考えていた。

中等部

【特徴】

水が好きなことから、水を扱う係活動を好んで、または率先して取り組む児が複数存在していた。感覚遊びは、絵の具やスポンジを用いたもの、ちぎり絵などの創作活動につながっていた。対人関係については、進んで他の子の面倒をみる、リーダーシップを取る、友達を意識するなどの他者を意識する児が現れはじめた。

高等部

【特徴】

“水が好き”という傾向は続いている。プールの授業は好きだが、中には水を顔につけることを嫌う、食前やトイレの後の手洗いを嫌う児がいた。感覚遊びは、個別に好み異なるが教員は児の好みに合わせたて制作活動を考えていた。本人の興味を引くものや活動は児のモチベーションを高めることにつながっていると考えられる。

高等部卒業以上

【特徴】

これまでは学校生活の中のプールの授業より、入浴や洗面に関すること、作業に関する記載が増えてきた。好きなものは不穏状態を落ち着かせる効果があると考えられ、また、好きな物を強化子として姿勢の矯正やリハビリに取り組みせることに利用することができることがわかった。

【領域6】摂食指導の工夫と課題

1. 咀嚼、嚥下等の口腔機能面

※ 課題の具体例

「咀嚼機能低下」

- ・噛む回数が少なく、すぐに飲み込んでしまう。(多数)

「嚥下機能低下」

- ・パンや麺類が詰まりやすい。(12歳女性)
- ・口に入った量によってむせる事がある。(11歳女性)

「液体摂取時の問題」

- ・水分摂取時にむせる。(多数)
- ・コップで飲む時に舌を出し、唇をすぼめて食器にあてるのが難しい。(10歳女性)

「口に詰め込む」

- ・飲み込む前にさらに口に押し込む。(17歳男性)

「食物の取込みの問題」

- ・口唇による取込みが不安定。(13歳男性)

※ 課題に対する対応策

総評

咀嚼・嚥下等の口腔機能面に関する課題として、咀嚼機能低下が多くあげられた。これに対する対応策としては大きく分けて4つあり、様々な工夫がされていることが分かった。一番多い対応策は食材を食べやすい大きさに切ることだった。また声かけやマッサージ・咀嚼訓練など患児の機能面の向上を目指している対応策もみられた。次に多い課題として、液体摂取時の困難があげられた。この対応策として様々な例があげられ、個人の状態によって対応していることがみられた。しかし、これらの例を組み合わせる事で、より良い水分摂取が可能となると思われる。

具体例

「咀嚼機能低下」に対する対応策

「食材を食べやすい大きさに切る」

- ・大きい物や硬いものなどは一口大に切ったり刻んだりする。(多数)
- ・パンや麺類はカットする。(多数)
- ・練り製品、球状の物(ミニトマト)は一口大に切る。(18歳男性)
- ・食べやすい大きさに切るが、咀嚼練習のため大きさは様子を見ながら。(14歳男性)

「よく噛むように声かけする」

・噛みながら「もっとちょうだい」とスプーンを振ったり、担任の手をつかんだりして、要求するので、「良く噛んで」「ゆっくり食べます」「まだ、お皿にあります」などと声かけをして個別について全面介助しながら食べさせている。(12歳女性)

「ご飯やパンの食べさせ方を工夫する」

- ・ご飯は一口大の球状にまるめる。(14歳男性)
- ・咀嚼が弱く丸飲みになってしまうので、食べ物の大きさや一口分の量を少なめにするなどし、口の中で固まりやすいパンなどは水分を含ませる。(19歳男性)

「咀嚼訓練」

- ・噛む力が弱いので、パンや肉など大きいまま噛む場面を作った。(8歳男性)

「嚥下機能低下・口に詰め込む」に対する対応策

「一口量を配慮」

- ・一口量に合うスプーンを使用。なるべく一口小に切った物を食べる。調子が良い時は、食いちぎりやすくパンをカットした物を食べる。(9歳男性)

- ・一口で摂取出来る量をスプーンにとる。(8歳女性)

「液体摂取時の問題」に対する対応策

「液体摂取時の工夫」

- ・おつゆ、スープはトロミアップを使用。一度に飲むとむせるため、少量ずつコップに入れて飲ませている。(9歳女性)
- ・牛乳や味噌汁等の水分摂取時は、あごを上げて飲むせいかむせてしまう。声かけで下を向いて飲む様に支援している。顎を下げて飲むよう支援。(10歳男性)
- ・汁物は具と一緒に飲むとむせるため、別々に。(10歳男性)
- ・スプーンを使って水分を摂る事で、口唇閉鎖と口腔内の水分を貯留させる。水分を飲み込む事を身につけている。(13歳男性)

「食物をこぼす」に対する対応策

「口唇閉鎖させる」

- ・オトガイ部(下唇から下顎の部分)を軽くとめることで、両唇を合わせて嚥下できる。(11歳男性)

「口腔内過敏」に対する対応策

「口腔内過敏への対処」

- ・口腔内過敏があるため、ザラザラした食感のものは口から手に出して確認させる。(14歳男性)

2. 姿勢や上肢、指の使い方などの動作機能面

※ 課題の具体例

「姿勢の問題」

- ・低緊張、姿勢保持時に身体が右に傾く。背もたれがないと後方に転倒しやすい。(13歳男性)
- ・背もたれにもたれて、背中を垂直にたてたまま食べるため、食器に口を近付けられないためこぼす。(9歳女性)

「指の使い方が不器用」

- ・手先は不器用で、みかんのへたをとったり、むいたりすること、パンにジャムをぬる事が困難。(26歳女性)
- ・スプーンで上手くすくえなかったり、面倒になると手で食べる。(14歳男性)

※ 課題に対する対応策

総評

姿勢や上肢、指の使い方などの動作機能面に関する課題として、姿勢の問題が多くあげられ、前傾姿勢や左右どちらかへの傾き、後ろに反り返るなど様々な課題がみられた。この対策として、椅子やテーブルの工夫、傾くことへはクッション・

タオル・スポンジを使用して傾きを調整する工夫があげられた。また、介助食器や介助スプーンなどを使用することで、指や手首の不器用さを補っていた。その他、介助の工夫をすることで、患児の食事摂取を促している事があげられた。

具体例

「椅子やテーブルの工夫」

- ・矯正用の椅子、カットテーブルの使用、オルソチェアの使用など（多数）
- ・学習用の机とは別にひじをつくことができるテーブルを給食時には用い、いすにふかく座れるように整え、脚、ひじを工夫し、フォームをつくりました。一時期スプーンを持つ腕のひじにタオルや箱を置いてふらつくの予防したこともありました。それから2～3週間たち安定できるようになり、助けのタオルなど無くてもスプーンの動きが安定してきています。（9歳女性）
- ・後ろに反り返る為、前屈みになるように背もたれの無い椅子を使用。最近では前傾姿勢が身につくつあるので、背もたれのあるいすを使う様になりました。（16歳女性）

「クッション、タオル、スポンジの使用」

- ・テーブルとお腹のすきまがどんどん広くなり、こぼしてしまうので、椅子と背中の中にクッションを置いて姿勢を保つ。（12才女性）

「皿の工夫」

- ・底面がすべりにくい、すくいやすい形状の介助食器の使用。（多数）
- ・食器が滑らないように滑り止めシートを使用。（10歳男性）
- ・視力（色素）の関係で、パンなどはっきりわかるように黒っぽい器に入れる。（目標物がはっきりするように。（13歳女性）

「手指トレーニング」

- ・食器に好きな物やすくいやすい物の一つ入れてスプーンですくう練習。（5口程度）。できるだけ成功体験にしたいので、すくやすいように教師が特別食器を少し動かしたり、2回続けて失敗した時は、一緒に持つなどした。（10歳男性）
- ・ボール、ビー玉、スプーンなど日常手で使う物で、握るやつまむ活動を取り入れている。（12歳男性）

「スプーン、フォークの選択の工夫」

- ・柄の部分の太く握りやすい、介護用のスプーンやフォークの使用。（多数）
- ・スプーンの持ち手を握りやすいよう太くする。（19歳男性）

「介助の工夫」

- ・自分でスプーンを持って口に運ぶ時に、ひじを支えて補助すると上手に食べられる。（10歳男性）
- ・食器の持ち方はその都度、具体的な持ち方を示す。（10歳男性）
- ・介助しない時間を始めに取っている。（14歳男性）
- ・本人から手が出る時には、スプーンを持った教師の手を動かして、口まで持っていくことから始める。（13歳男性）

3. 偏食やマナー、コミュニケーションなどの心理面

※ 課題の具体例

「好物へのこだわり」

- ・好きな物はいくらでも食べたがる。（14歳男性）
- ・好きな物を食べたい要求を出す。それが通らないと怒って他の物を食べない。（8歳男性）
- ・先に欲しい物（デザートや牛乳）があるとひっくり返ってでも要求。（9歳女性）

「嫌いな物への態度」

- ・食べたくないものには、手で押し返したりして拒否する。（16歳男性）
- ・ご飯の中にわずかでも他の物を入れて試そうとすると、激しく拒否し、ご飯そのものを食べなくなるだけでなく、嘔吐やお盆のまま食器を投げて拒否。（12歳女性）

「人の物に手を出す」

- ・好きな物は人の物も取ってしまう。（12歳女性）
- ・食べたりない時に、友達のものへ手を伸ばす。（10歳男性）

「食事開始前の問題」

- ・頂きますの合図まで待てない。（14歳男性）
- ・配膳は10分程度であるが、ジッと待っておられず、そわそわする。（17歳女性）

「食べ方の問題」

- ・手で食べようとする。（多数）

「態度の問題」

- ・自分が食べ終わると、自分の食べ残しや他人の食器をひっくり返そうとする。（13歳男性）
- ・お盆の上に複数の食器があるとひっくり返してしまう。（9歳女性）

「食が進まない」

- ・慣れない場、慣れない介助者では食事出来ない。（14歳男性）

- ・慎重で食べる意欲が持てるまで時間がかかる。(11歳女性)
- ・食事中回りの事を気にする余り、時間がかかり最後まで食わずに終わる事が多い。(11歳女性)

総評

偏食やマナー、コミュニケーションなどの心理面に関する課題として、偏食が多くあげられ、その中でも嫌いな物は食べないという態度が目立った。偏食の課題が多いためか対策の中でも偏食への対応策が多くあげられ、学校現場で様々な工夫がされていることが分かった。次にマナーの問題として、食事中の態度が悪いことや、手づかみで食べるなど食べ方の問題があげられた。態度の問題へは具体例が多くあげられ、個人によって周囲環境の調整や接し方の工夫があげられた。

※ 具体例

「声かけや好きな食物を利用など」

- ・担任だけでなく、友達からの声かけで食べるようになってきている。(7歳男性)
- ・食べたがらないものもあるが、一口食べて、味が分かると食べる事があるので、最初の一口は無理に食べさせる事もある。(9歳男性)
- ・苦手な物は①細かくカットして食べる②ゆでキャベツなど好きな物と一緒に食べる③食事前半の空腹感の強い時に食べる④それでも食べにくい時にとろみや汁物と一緒に食べている。(10歳男性)

「お代わりなどの意思表示をさせる」

- ・欲しい物があると、その方向を見たり、手を伸ばして大声を出す・・・だいたい、こちらは何を欲しているのかは分かるが、手を重ねて「ください」というジェスチャーをするように声をかけている。(16歳男性)

「頂きますを教える」

- ・「いただきます」「ごちそうさま」のあいさつを教え、その間は席についているよう教えている。(8歳男性)

「食べ方を教える」

- ・食材を混ぜて食べようとする傾向があるため、それぞれの味を味わえるように、混ぜないで食べるよう指導。(8歳男性)

「手づかみ食べへの対処」

- ・お皿が目の前にあると手づかみになるので、遠ざけておく。(17歳女性)

「問題行動への対処」

- ・お盆の上に複数の食器があるとひっくり返してしまう場面があったので、テーブルの上には器が一つの状態から、お盆を使ったりスプーンを置くことをしたり視野に入る物を少しずつ増やしていった。(9歳女性)

- ・人に興奮する場合もあるので、状態に応じて席を変える。(配膳に並んでいる人がみえないように)等の工夫をしている。(17歳男性)

- ・問題行動が見られた場合はタイムアウトや適宜無視。(11歳男性)

- ・時々ふざけて吐き出す事があるので、根気よく指導。甚だしく態度の悪い時は苦手な無表情、怖い顔で指導にあたる。(16歳男性)

- ・食器類を払いのけることのないように常に確認しながら、支援する。うまくできたら称賛し、よい行動を強化していく。スモールステップで取り組みを見守る。(11歳男性)

「食べる意欲を高める」

- ・食べたいものを自分で選ぶなど、本人の意欲に合わせる事で、食べる意欲を高めていく。(13歳男性)
- ・慣れない場、慣れない介助者だとなかなか食事できない。友達や教師と楽しい雰囲気をつくり安心できるような声かけをする。(14歳男性)

「食べ過ぎへの対処」

- ・体重管理の点から食べ過ぎに気をつけている。おかずの残し具合によっては、主食を減らすなどしている。(16歳女性)

「介助の工夫」

- ・自力で食べたい気持ちが強くなっているので、フォークを持たせて食べられるものだけ自分で食べる(要介助)。(8歳男性)

- ・目の前にお皿を並べて、手が伸びかけたお皿の食物を教員がスプーンで取り口まで運ぶ。「次何が食べたい？」など会話でのコミュニケーションを取りながら行なう事で意思表示を促した。(19歳男性)

「周囲環境の工夫」

- ・食事に集中させる為、視界に興味をひくものを余り入れないようにする。壁際にするなど。(14歳男性)

4. その他

※ 課題の具体例

- ・食べたいものを選ぶ時、いったん選んで口に入れようとした物でも、違う食べ物が気になると目

移りしてしまい、次々と違う物を欲しがるとの傾向がある。(16歳男性)

- ・良く知っている先生でないと一緒に食べようとしない。(10歳男性)
- ・場面が変わると食べない。(10歳男性)
- ・大人の賞賛を要求するので、最後まで1人で食べることが課題。(10歳女性)
- ・その他として、1~3の領域である咀嚼・嚥下機能の問題や偏食、マナーの問題があげられた。

総評

その他の課題として、アレルギーの問題、食物へ目移りする、食べる環境による変化、周囲の気を惹き食事が進まないことがあげられた。これら個別の問題に対しても学校では工夫して対策がとられていた。

※ 課題に対する対応策

具体例

- ・アレルギーの食品があるため、担任間で食材については十分注意しているが、本人に不安感を抱かせないようにしている。(8歳男性)
- ・過度な言葉かけを控え、本児の集中力を高める。(8歳女性)

良く知っている先生でないと一緒に食べようとしないことがあるので、できるだけ担任が1対1で対応給食中、他の先生と一緒に食べたいと交代の要求を訴えることがあります。出来るだけ一人の先生で食べ終えるようにしていますが、メニュー等で食事が進みにくいような時など交代して食べます。(10歳男性)

【領域7】 日常的な移動のさせ方

課題・現状

日常的な移動に関して、自立歩行が可能な人が最も多かった。車いすは常に利用している人もあれば、長距離の移動のみに用いる人もおり、目的により使い分けているものと考えられる。また、自立歩行であっても、転倒などの怪我がないよう、教員がそばについて後方支援をおこなっているという例もあった。

課題・現状

日常的な移動に関して、自立歩行が可能な人が最も多かった。車いすは常に利用している人もあれば、長距離の移動のみに用いる人もおり、目的により使い分けているものと考えられる。また、自立歩行であっても、転倒などの怪我がないよう、教員がそばについて後方支援をおこなっているという例もあった。

課題に対する対応策

現状に関する記載が多く、対応策としては全体集計できるほどの数はなかったため、具体例を示す。

小学校低学年

- ・車いすをおりて移動する時間の確保
- ・なるべく歩行で移動させる
- ・目的地を写真カードで指示

小学校高学年

- ・時間がある…行く場所を知らせる→前に立って呼びかける
- ・時間がない…行く場所を告げながら、後ろを向かないように進行方向だけをあける
- ・筋力低下防止のため、児童ができる移動方法を身に着けるよう支援
- ・保護者の方から支援方法を教えてもらう
- ・独歩の時間を毎日取っている

中学校

- ・友だちを目標にして歩いたり、友だちに連れて行くようお願いする
- ・先に行ったふりをする、肥満を解消するように呼びかける

高校

- ・自分の行きたいところに自由に移動してよい時間を設定し、意欲を育てる
- ・自分から目的をもって移動しなければいけない場面を設定

その他

- ・本人の好きなグッズを用意し、タイミング良く提示しながら注意の切り替えを促す
- ・見通しを持たせながら歩行練習をおこなったことにより、座り込みをすることなく長い距離をこなせるようになった。

【領域8】 知的障害における特異点、隠れた才能

【問題な得意点】

小学校低学年、小学校高学年、中学生、高校生、その他の5つに分け、それぞれの学年でよくない点として挙げられていたものを下記に記す。()内の数字はその言葉の頻度を表している。

小学校低学年

注意の転導性の強さが成長のネック(1)
状況把握が早いため、待ちきれない状況が多くなるのではない(1)
時々覚えていると思っていた場面でわからなくなり混乱する(1)

小学校高学年

良い点である固執が逆にマイナスにもなる(1)
叱られて喜ぶ(1)
薄い本を破ってしまう(1)
壊れたものには興味がない(1)

中学校

視界が狭い(1)

帽子が嫌い(1)

人のまねをしてなんでもやろうとすることが時として失敗につながる(1)

高校

興味関心が高すぎるとはしゃいでしまう(1)

【本疾患患児における隠れた才能】

全回答数 66 人（小学校低学年 11 名、同高学年 24 名、中学校 17 名、高校 9 名、その他 5 名）。

以下に挙げられた才能を記す（カッコ内の数字は事例数）。観察力・洞察力が高い(11)、言語理解が高い(2)、相手の表情を読み取ることに長けている(6)、状況の理解力が高い(3)、親和性が高い(1)、笑顔が素敵（人を和ませる力がある）(8)

記憶力がいい（会った人に対する記憶力や好きなものの場所など）(4)、好きなこと、興味のあることに対して集中力がある(10)、人なつこい(5)、表情が豊か(3)、物事を真似るのが上手(5)

雰囲気（空気）を読むのが上手(4)、音楽やリズムが好きであり、感じる力がある(8)、友達への気遣いがある(3)、感受性が豊か(5)、好きなことに取り組む時の継続力（粘り強さ）がある(4)、学習意欲が高い(4)、学習能力が高い(4)、細かいものをつまんだり、細かい作業が好き(3)、機械やパソコンに興味があり、操作への意欲が高く、自然と操作を覚えていることもある(3)。

これらの声は、アンジェルマン症候群を有する児は、観察力・洞察力が高く、笑顔が素敵であり、その笑顔は人を和ませる力がある。また、好きなこと、興味のあることに対して集中力があることの指摘であり、特に小学校低学年・小学校高学年では音楽やリズムが好きであり、それを感じ取る力がある。また、興味関心の高いものに関しては、集中して取り組める、継続して行えるという可能性が高い。

対応（指導方法）に関する意見として、以下の7つが挙げられていた。「うけいれられる行動」の中で興味をもてることをさがしたり、賞賛する時にのみ大きなリアクションをしたりするなど指導者が留意すれば、隠れた才能の芽は伸びるのではないかと、安心した人との学習、落ち着いた環境、ひとつずつ整理して伝えたりすることで力を伸ばせるのではないかと、パソコンの操作は教えていないが自然と身に付けていたため、隠れた才能があるのではないかと、好きなことを長時間、継続して行えるため、継続して行うことで獲得できる力がある、体温調節の為に水分補給や汗をかいたら着替え等まめに行っている、繰り返し取り組むことで確実に成長していくと感じている、うまく

整理してあげて、方向性を導けば落ち着いて目の前の課題に取り組むことができる。

D. 考察

本研究は、先天異常症候群の疾患特性に基づいた教育的配慮に関する基礎的研究の一つのモデルとなると考える。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し、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たる際に貴重な情報となり得ると考える。

E. 結論

先天異常症候群の疾患特異的成長手帳の機能に寄与すべく、教師の教育的経験知の分析検討のモデルとして、アンジェルマン症候群を対象としたアンケートデータの分析を行った。

F. 研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

- 1) Kaneko M, Ohashi H, Takamura T, Kawame H. Psychosocial responses to being identified as a balanced chromosomal translocation carrier: A qualitative investigation of parents in Japan. *J Genet Couns* (accepted)
- 2) 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*. 2014 9:125.
- 3) Okada M, Ikegawa S, Morioka M, Yamashita A, Saito A, Sawai H, Murotsuki J, Ohashi H, Okamoto T, Nishimura G, Imaizumi K, Tsumaki N. Modeling type II collagenopathy skeletal dysplasia by directed conversion and induced pluripotent stem cells. *Hum Mol Genet*. 2015 24:299-313
- 4) Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, Suzuki T, Okamoto N, Imamura S, Yamashita M, Watanabe S, Yoshiura K, Koderia H, Miyatake S, Nakashima M, Saitsu H, Ogata K, Ikegawa S, Miyake N, Matsumoto N. De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Commun*. 2014 5:4011.
- 5) 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. 2014 16(12):903-12.

6) Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Tsutomu OI, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. Am J Med Genet A. 2014 164A:597-609

2. 学会発表

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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特になし

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

エーラス・ダンロス症候群など結合組織の異常を主徴とする奇形症候群
およびコフィン・サイリス症候群

研究分担者 古庄知己
信州大学医学部附属病院遺伝子診療部・准教授

研究要旨

エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos syndrome ; EDS）は、皮膚・皮膚の過伸展性、各種組織の脆弱性を特徴とする先天性疾患の総称であり、1/5000人の頻度で見られる。古典型、関節型、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、皮膚弛緩型の6病型に分類されており、コラーゲン分子そのもの、または修飾酵素の遺伝子変異により生じる。早期発見、正確な病型診断に基づく積極的健康管理（予防、治療）により生命予後、生活の質（QOL）の改善が見込める疾患（群）であるが、非典型例の存在や症状のオーバーラップが多いことから、臨床症状に基づく病型診断には限界がある。今回、臨床的にEDSまたは類縁結合組織疾患が疑われる患者に対してion PGMシステムを用いた次世代シーケンスによる網羅的な候補遺伝子解析を行い、その臨床的有用性を検討した。血管型EDSと臨床診断または臨床的に疑われた28人中11人（39%）に、古典型EDSと臨床診断または臨床的に疑われた13人中7人（54%）に、DDEDSと臨床診断または臨床的に疑われた3人中2人（67%）に病的変異が検出された。EDSを中心とした遺伝性結合組織疾患の臨床的遺伝子診断において、本システムを用いた候補遺伝子解析は有用である。

コフィン・サイリス症候群（Coffin-Siris syndrome ; CSS）は、発達遅滞、知的障害、顔貌上の特徴（粗な顔貌と称される）、摂食障害、易感染性、第5指・趾の爪および末節骨の低（無）形成を特徴とするまれな先天奇形症候群である。2012年以降、CSSおよびその類縁疾患において次々に原因遺伝子が解明されていくなかで、分子遺伝学的背景をふまえた疾患概念の再構築が国際的な課題となっていた。今回、国際共同研究に基づくCSSおよび類縁疾患の最新エビデンスをまとめ、American Journal of Medical Genetics Part Cの特集号を編纂した。そのなかで、*SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*の変異を有するCSS患者における遺伝子型、表現型の特徴を明らかにした。

A. 研究目的

エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos syndrome ; EDS）

EDSは、皮膚・皮膚の過伸展性、各種組織の脆弱性を特徴とする先天性疾患の総称であり、1/5000人の頻度で見られる。古典型、関節型、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、皮膚弛緩型の6病型に分類されており、コラーゲン分子そのもの、または修飾酵素の遺伝子変異により生じる。近年、主病型に属さない新たな病型が、その遺伝学的、生化学的基盤とともに相次いで発見されている（表1）。

研究分担者らは、平成21-23年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「エーラス・ダンロス症候群（主に血管型および新型）の実態把握および診療指針の確立（EDS班）」（研究代表者：古庄知己）を通じて、新しい病型である

D4ST1-deficient EDS（EDS, Kosho Type）を発見した。EDSの基本症状に加え、顔貌上の特徴、先天性多発関節拘縮（内転母指、内反足など）、巨大皮下血腫の反復などの特徴を有する6症例を見出した（Kosho et al., Am J Med Genet 138A: 282-287, 2005; Kosho et al., 2010）。homozygosity mappingにより原因遺伝子 *CHST14* を同定し、その進行性結合組織脆弱性の病態が「*CHST14*がコードするデルマトン4-O-硫酸基転移酵素1（D4ST1）の欠損→プロテオグリカンのグリコサミノグリカン側鎖に含まれるデルマトン硫酸がコンドロイチン硫酸に転換→デコリン（代表的なデルマトン硫酸含有プロテオグリカン）を介するコラーゲン細線維のassembly不全」に基づくことを明らかにした（Miyake et al., 2010 [業績17]）。新規症例および既報告の同一遺伝子異常症例の分析から、

EDSの新たな病型であると結論付け、

「D4ST1-deficient EDS (DD-EDS)」と命名した (Kosho et al., 2011 [業績8]; Shimizu et al., 2011 [業績9])。本疾患は、デルマタン硫酸生合成経路において初めて発見された欠損症であり、デルマタン硫酸がヒト発生および細胞外マトリックス維持にどのような役割を果たすかを初めて示す重要なモデルと位置づけられている

(Zhang et al., Prog Mol Biol Transl, 2010)。

EDSは、早期発見、正確な病型診断に基づく積極的健康管理 (予防、治療) により生命予後、生活の質 (QOL) の改善が見込める疾患 (群) である。しかしながら、非典型例の存在や症状のオーバーラップが多いことから、臨床症状に基づく病型診断には限界がある。本研究の目的は、臨床的にEDSまたは類縁結合組織疾患が疑われる患者に対して次世代シーケンスによる網羅的な遺伝子解析を行い、その臨床的有用性を検討することである。

コフィン・サイリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

CSSは、発達遅滞、知的障害、顔貌上の特徴 (粗な顔貌と称される)、摂食障害、易感染性、第5指・趾の爪および末節骨の低 (無) 形成を特徴とするまれな先天奇形症候群であり、CoffinとSirisによる1970年の報告が最初である (Coffin and Siris, Am J Dis Child 119: 433-439, 1970)。その後数例の症例報告があり、それらと新たな症例を加えて、1978年にCareyとHallにより疾患概念が確立された (Carey and Hall, Am J Dis Child 132: 667-671, 1978)。必ず伴う症状として、様々な程度の知的障害、主として第5指・趾の爪低 (無) 形成、筋緊張低下、乳児期の摂食障害、および骨年齢遅延があげられた。1991年、LevyとBaraitserは、既報告31例と新規2例をまとめた大規模な報告を行った (Levy and Baraitser, J Med Genet 28: 338-341, 1991)。主症状は、成長および発達遅滞、粗な頭髪、濃い眉毛、太い口唇 (特に下口唇) を伴った大きい口、多毛、第5指・趾における爪低 (無) 形成および末節骨低 (無) 形成とした。遺伝形式は常染色体劣性遺伝が想定された。2001年、Fleckらは、既報告62例と国際的な患者サポートグループを通じて見出された新規18例をまとめて報告した (Fleck et al., Am J Med Genet 99: 1-7, 2001)。最低限の診断基準は、何らかの程度の発達遅滞、顔貌上の特徴 (粗な顔貌と称される)、多毛、第5指・趾の爪低 (無) 形成および末節骨低 (無) 形成とされた。しかしながら、症状が多様であることから臨床診断

はしばしば困難で、疾患の存在自体が議論されることもあった。2012年、Schrierらは、既報告80例を精査し、疾患概念を整理した (Schrier et al., Am J Med Genet Part A 158A: 1865-1876, 2012)。全ての患者が有していた症状は、第5指・趾の低 (無) 形成および様々な程度の知的障害であった。また類縁疾患である Nicolaidis-Baraitser症候群 (NCBRS)、DOORS

(Deafness-Onychodystrophy-Osteodystrophy-mental Retardation-Seizure) 症候群との鑑別を含めた臨床診断のアルゴリズムが提案された。

長らく病因・病態は解明されていなかったが、次世代シーケンスの登場により、2012年春のNature Genetics誌に、3編の画期的な報告が掲載された。1つは、横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学 (松本直通教授、三宅紀子准教授、鶴崎美徳助教) を中心に、研究分担者を含めたAll Japanの共同研究の成果であり、CSSがBRG1-およびBRM-関連因子 (BAF) 複合体構成タンパクをコードする遺伝子 *SMARCB1* (22q11.23)、*SMARCA2* (9p24.3)、*SMARCA4* (19p13.2)、*SMARCE1* (17q21.2)、*ARID1A* (1p36.11)、*ARID1B* (6p25.3) のヘテロ接合性変異により発症することを明らかにした (Tsurusaki et al., Nat Genet 44: 376-378, 2012)。2つ目は、Leiden大学のSanten博士らの欧州共同研究であり、*ARID1B* がCSSの原因遺伝子であることを明らかにした (Santen et al., Nat Genet 44: 379-380, 2012)。3つ目は、やはり欧州共同研究により、類縁疾患であるNCBRSの原因遺伝子が *SMARCA2* であることを明らかにするものであった (Van Houdt et al., Nat Genet 44: 445-449, 2012)。Tsurusakiらの報告において *SMARCA2* 変異を有する1例のCSSが見出されたが、その後の検討により、NCBRSとの臨床診断が妥当であることが示された (Kosho et al., Am J Med Genet Part A 161A: 1221-1237, 2013)。

その後、CSSおよび臨床的に共通性のあるいくつかの疾患の原因遺伝子が同定された。CSS患者において、マウスの神経発生において Pax6-BAF複合体との関連が示唆されている、クロマチン・リモデリング・プロセスに関与するタンパクをコードする *PHF6* の変異が検出された (Wieczorek et al., Hum Molec Genet 22: 5121-5135, 2013)。また、CSSの類縁疾患であるDOORS症候群において、*TBC1D24* の変異が検出された (Campeau et al., Lancet Neurol 13: 44-58, 2014)。顔貌上の特徴、自閉症、知的障害、筋緊張低下、先天性心疾患を有する患者

において、BAF複合体に関与する転写因子をコードする*ADNP*の変異が同定された

(Helsmoortel et al., Nat Genet 46: 380-384, 2014)。さらに、横浜市立大学の研究チームは、軽症CSS患者において、Pax6-BAF複合体の下流の転写因子をコードする*SOX11*の変異が同定された (Tsurusaki et al., Nat Commun 5: 4011, 2014)。

このように、CSSおよびその類縁疾患において次々に原因遺伝子が解明されていくなかで、分子遺伝学的背景をふまえた疾患概念の再構築が国際的な課題となっていた。研究分担者は、*American Journal of Medical Genetics*誌の編集長であるユタ大学小児科教授Carey博士の提案で、国際共同研究に基づくCSSおよび類縁疾患の最新エビデンスをまとめ、*American Journal of Medical Genetics Part C*の特集号を編纂することになった。全体の構成を企画するとともに、直接担当した項目は、*SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*の変異を有するCSS患者における遺伝子型-表現型相関の解明である。

B. 研究方法

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

信州大学医学部附属病院を中心に、全国の医療機関から、EDSまたは類縁結合組織疾患が疑われる患者、その臨床データおよび末梢血由来DNAを収集した。信州大学医学部において次世代シーケンサ (ion PGM) を用いた遺伝子解析体制を構築した。既知のEDS病型および類縁結合組織疾患 (マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群など) の原因遺伝子を搭載したカスタムパネルを作成し、これを用いてターゲットのゲノム領域をキャプチャーし、シーケンスするワークフローを確立、変異が同定されれば、学内にあるSanger法シーケンサで直接シーケンスを行い、検証した。

コフィン・サイリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

世界のCSS研究をリードする横浜市立大学の三宅紀子准教授、Leiden大学のSanten博士、Amsterdam大学のHennekam博士、Duisber-Essen大学のWieczorek博士らの協力を得て、全既報告例の詳細な臨床情報をあらためて収集した。

(倫理面への配慮)

本研究は、臨床調査の側面と遺伝子解析研究の側面がある。研究分担者は、信州大学医学部医倫理委員会において「D4ST1欠損症 (エーラス・ダンロス症候群、古庄型) の遺伝子解析」、「次世代シーケンスを用いた先天性結合組織疾患の網羅的遺伝子解析」として承認を得ている。研究分担者の松本直通博士は、横浜市立大学医学部倫理委員会において「遺伝性難治疾患の網羅的エクソーム解析拠点の構築」として承認を得ている。

C. 研究結果

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

収集した患者の臨床 (疑い) 診断は、血管型EDS 28人、Marfan症候群・類縁大動脈疾患 15人、古典型EDS 13人、DDEDS 3人、骨形成不全症 2人、関節型EDS 1人、Beals症候群 1人である。

血管型EDSと臨床診断または臨床的に疑われた28人中、11人 (39%) に病的変異が検出された。その内訳は、*COL3A1* 8人、*COL5A1* 2人、*FBN2* 1人であった。6人 (21%) に病原性不明のバリエーションが検出された。その内訳は、*TNXB* 4人、*COL5A1* 1人、*FBN2* 1人であった。11人 (39%) において変異は検出されなかった。

Marfan症候群と臨床診断または臨床的に疑われた15人中、8人 (53%) に病的変異が検出された。その内訳は、*FBN1* 6人、*COL3A1* 1人、*COL5A1* 1人であった。7人 (47%) において変異は検出されなかった。

古典型EDSと臨床診断または臨床的に疑われた13人中、7人 (54%) に病的変異が検出された。その内訳は、*COL5A1* 2人、*COL5A2* 4人、*COL1A1* 1人であった。6人 (46%) において変異は検出されなかった。

DDEDSと臨床診断または臨床的に疑われた3人中、2人 (67%) に*CHST14*の病的変異が検出された。

骨形成不全症と臨床診断または臨床的に疑われた2人中、病的変異が検出された患者はいなかった。1人 (50%) に病原性不明のバリエーションが検出された。

関節型EDS、Bealsと臨床診断または臨床的に疑われたそれぞれ1人の患者において、病的変異は検出されなかった。

コフィン・サイリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

SMARCB1 変異を有する患者が 13 人、*SMARCA4* 変異を有する患者が 12 人、*SMARCE1* 変異を有する患者が 3 人、*ARID1A* 変異を有する患者が 8 人報告されていた。

全患者の遺伝子変異情報を図 1 に、臨床情報を表 1、2 に、臨床写真を図 2 (顔貌)、図 3 (手)、図 4 (足) にまとめた。

全患者において認められた主要な臨床症状は、まず様々な程度の知的障害であり、特に言語発達遅滞が全面に出る傾向にあった。他に、哺乳および摂食困難さ、頭蓋顔面の特徴 (濃い眉毛、長い睫毛)、指・趾の特徴 (第 5 指・趾の低形成、第 5 指・趾爪の低形成)、多毛などが認められた。それらに加えて変異遺伝子ごとの特徴が明らかになった。以下に記す。

SMARCB1 変異を有する患者の特徴

検出された変異は、進化的に保存された sucrose/non-fermenting domain 5 (SNF5) 周囲で、C 末のエクソン 8、9 に集積しており、dominant-negative 型または gain-of-function 型であった。同一の変異「p.Lys364del」が 9 人において認められた。神経発達上の障害は重度であった。重度知的障害、痙攣、中枢神経構造異常を伴い、発語は見られなかった。成長障害は胎児期には軽度、出生後には中等度から重度であった。消化器系合併症やヘルニア、視聴覚障害の頻度が高く、易感染性を有することも多かった。「p.Lys364del」を有する患者は、顔貌上の特徴 (小児早期には、円形顔貌、濃く弓状の眉毛、鼻は短く、鼻先は丸く、鼻孔は上向き、長い人中、小さい口、小顎であり、その後鼻梁は幅広くなり、人中も幅広となり、舌の大きさ、下顎突出が目立つようになる) が共通しており (図 2-a、b、c、d、e)、また重度の発達遅滞・知的障害を呈するが、内臓合併症は比較的軽度であるなど、明らかに類似の表現型を呈していた。

SMARCA4 変異を有する患者の特徴

検出された変異は、helicase/SANT-associated domain (HAS)、DEAD-like helicases superfamily domain (DEXDc)、helicase superfamily c-terminal domain (HELICc) を含む遺伝子の中央部分に散在しており、dominant-negative 型または gain-of-function 型であった。成長障害は、胎児期は軽度、出生後は中等度であった。顔貌はそれほど粗ではない傾向にあったが、ほとんどの

患者において下口唇が厚いという特徴があった。時に上口唇のめくれ上がりがあり、これは本遺伝子変異を持つ患者に特徴的であった。多動など自閉症スペクトラム障害に重なる行動上の異常を伴うことが目立っていた。

SMARCE1 変異を有する患者の特徴

検出された変異は、high-mobility group domain (HMG)に局限しており、dominant-negative 型または gain-of-function 型であった。成長障害は、胎児期には軽度から中等度であり、出生後には中等度から重度であった。3 人全てに認められた顔貌上の特徴は厚い下口唇であった。知的障害は中等度から重度と幅が大きかった。

ARID1A 変異を有する患者の特徴

検出された変異は全て、truncating型 (ナンセンス型、フレームシフト型) であり、loss-of-function型であると考えられた。変異「p.Gln920*」はnon-sense mediated decayを呈することが示された。2つのナンセンス変異において変異がモザイクで存在することが示され、2つのフレームシフト変異において変異がモザイクで存在する可能性が示唆された (上記ナンセンス変異ほど明瞭な結果が出なかった)。成長障害は、胎児期には軽度であり、出生後には軽度から重度と幅があった。顔貌は特徴的であり、全ての患者が多毛、長い睫毛を呈し、ほとんどの患者が濃い眉毛、幅広い鼻梁、厚い下口唇を有していた。重度の知的障害と早期死亡を来しうる深刻な身体合併症を有する重症型から軽度知的障害まで幅が大きかった。

D. 考察

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

ion PGMシステムを用いた候補遺伝子解析は迅速、正確、かつ低コストであり、きわめて有用性が高いと考えられた。

臨床症状からEDSなどの遺伝性結合組織疾患が疑われるが、本解析で変異が検出されなかった患者は、解析遺伝子における検出しにくい変異を有していた可能性 (プロモーター領域、エクソン~遺伝子単位の微細欠失・重複、プライマーの設計が不完全でカバーされていない領域の変異など)、今回構築したパネルには含まれていない遺伝子の変異である可能性がある。カバーされていない領域のSangerシーケンス、MLPA法、エクソーム解析の追加が考慮された。

本解析システムは、現時点では不完全であるが、患者本人および家族の健康管理に直結しう

る遺伝子検査として診療に必要な不可欠なプロセスになるポテンシャルを持つものであると考えられた。今後は、将来の保険収載を視野に入れて、診断～治療～遺伝カウンセリング上のアドバイスを含めた診療パッケージの形で臨床遺伝サービスとして運用していくことが期待される。そのためには、試薬、機器整備のみならず、テクニシャン、解析担当の専門家が責任を持って関わり、精度管理を継続しうる体制が必須である。エクソーム解析を含めた先端遺伝子解析が可能な研究施設との有機的な連携による基礎研究の充実・発展も必要である。

コフィン・サイリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

本研究は、分子遺伝学的に確定したCSS患者における過去最大規模の調査である (Kosho et al., *Am J Med Genet Part C* 166C: 262-275, 2014)。しかしながら、以下のようなバイアスが存在する。①患者数が少ないこと、特に *SMARCE1* 変異を持つ患者はわずか3人であったので一般化するのは無理がある可能性がある。②全ての患者において詳細な臨床検査が実施されている訳ではない、特に画像検査の実施状況は患者によって異なっていると推測される。③年齢とともに変化していく症状、特に頭蓋顔面の所見は変化していくことが予想されるので、所見の有無の判断が難しいと考えられる。④そもそもCSSという臨床診断された患者を収集しており、その時点でバイアスが存在しうる状態である。

本国際共同研究プロジェクトにおいて、Santen博士を中心に *ARID1B* 変異を有する患者 (Santen et al., *Am J Med Genet Part C* 166C: 276-289, 2014)、*PHF6* 変異を有する患者 (Zweier et al., *Am J Med Genet Part C* 166C: 290-301, 2014)、*NCBRS* 患者 (Sousa et al., *Am J Med Genet Part C* 166C: 302-314, 2014)、*ADNP* 変異を有する患者 (Vandeweyer et al., *Am J Med Genet Part C* 166C: 315-326, 2014)、*DOORS* 症候群患者の遺伝子型および表現型が包括的にまとめられた。

今後、BAF複合体関連遺伝子の変異に基づく表現型の包括的な理解のためには、知的障害患者など非特異的な症状を有する患者を対象とし、次世代シーケンスで網羅的に遺伝子解析を行う大規模研究が必要と考えられる。

E. 結論

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

EDS を中心とした遺伝性結合組織疾患の臨床的遺伝子診断において、ion PGM システムを用いた候補遺伝子解析は有用である。今後も、本解析法を軸にした遺伝性結合組織疾患の臨床的遺伝子診断および診療支援サービス体制の構築を目指す。

コフィン・サイリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

分子遺伝学的に確定した CSS 患者における過去最大規模の調査を実施した。 *SMARCB1* 変異、*SMARCA4* 変異、*SMARCE1* 変異、*ARID1A* 変異を有する患者の遺伝子変異および臨床症状の特徴が明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kosho T (corresponding author), Mizumoto S, Sugahara K. Carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-O) sulfotransferase 14 (CHST14). In: Handbook of glycosyltransferases and related genes, 2nd edition (Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T, eds), Springer, pp1135-1148, 2014.

Kosho T (corresponding author), Okamoto N; Coffin-Siris Syndrome International Collaborators. Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in *SMARCB1*, *SMARCA4*, *SMARCE1*, and *ARID1A*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Sep;166(3):262-75.

Kosho T (corresponding author), Miyake N, Carey JC. Coffin-Siris syndrome and related disorders involving components of the BAF (mSWI/SNF) complex: Historical review and recent advances using next generation sequencing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Sep;166(3):241-51

Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, **Kosho T (corresponding author)**. A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentigines. *Am J Med Genet A.* 2015 Feb;167(2):407-11.

Yoshimura-Furuhata M, Nishimura-Tadaki A, Amano Y, Ehara T, Hamasaki Y, Muramatsu M, Shishido S, Aikawa A, Hamada R, Ishikura K, Hataya H, Hidaka Y,

Noda S, Koike K, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Awazu M, Miyake N, **Kosho T** (**corresponding author**). Renal complications in 6p duplication syndrome: microarray-based investigation of the candidate gene(s) for the development of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and focal segmental glomerular sclerosis (FSGS). *Am J Med Genet A* (in press)

古庄知己 : 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取り組み～小児科出身の臨床遺伝科医として思うこと. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 35(1): 15-26 2014

Miyake N, **Kosho T**, Matsumoto N. Ehlers-danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities. *Adv Exp Med Biol.* 2014;802:145-59, 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.* 2014 May;164A(5):1272-6.

Sousa SB, Hennekam RC; Nicolaides-Baraitser Syndrome International Consortium including **Kosho T**. Phenotype and genotype in Nicolaides-Baraitser syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Sep;166C(3):302-14.

Santen GW, Clayton-Smith J; ARID1B-CSS consortium including **Kosho T**. The ARID1B phenotype: what we have learned so far. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Sep;166C(3):276-89.

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.* 2014 Oct 21;9(1):125.

Nakashima S, Kato F, **Kosho T**, Nagasaki K, Kikuchi T, Kagami M, Fukami M, Ogata T. Silver-Russell syndrome without body asymmetry in three patients with duplications of maternally derived

chromosome 11p15 involving CDKN1C. *J Hum Genet.* 2014 Nov 27. doi: 10.1038/jhg.2014.100. [Epub ahead of print]

Mishra D, Kato T, Inagaki H, **Kosho T**, Wakui K, Kido Y, Sakazume S, Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Iijima K, Fukushima Y, Emanuel BS, Kurahashi H. Breakpoint analysis of the recurrent constitutional t(8;22)(q24.13;q11.21) translocation. *Mol Cytogenet.* 2014 Aug 13;7:55

Ohashi A, Kiniwa Y, **Kosho T**, Suga T, Has C, Kubo H, Okuyama R. A case of Kindler syndrome with severe esophageal stenosis. *Int J Dermatol.* 2014 Dec 29. doi: 10.1111/ijd.12715. [Epub ahead of print]

古庄知己 : 先天異常症 (奇形, 染色体異常) の遺伝カウンセリング. *小児の治療指針. 小児科診療増刊号*, 井田博幸ら編, 診断と治療社, 東京, pp988-991, 2014 (4月).

古庄知己 : 先天異常. *NICU マニュアル第5版*, 新生児医療連絡会編. 金原出版, 東京, pp115-119, 2014 (7月).

古庄知己 : 特異的顔貌を有する新生児. *NICU マニュアル第5版*, 新生児医療連絡会編. 金原出版, 東京, pp119-123, 2014 (7月).

古庄知己 : 遺伝子医療の現状 包括的遺伝子医療の実態 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取組み. *医学のあゆみ増刊号「遺伝子医療の現状とゲノム医療の近未来」* 250 (5) : 343-348, 2014 (8月).

古庄知己 : 親の立場から、子どもの立場から ①染色体疾患の出生前診断をめぐって. *こころの科学「遺伝子診断の未来と畏」*, 108-113, 日本評論社, 東京, 2014 (9月)

古庄知己 : 18トリソミー症候群. *神経症候群 (第2版) ~その他の神経疾患を含めて~*. 別冊日本臨床・新領域別症候群シリーズ 29, pp391-395, 日本臨床社, 大阪, 2014 (9月).

古庄知己 : 安心して出産し、子育てできる地域社会をめざして～新型出生前診断時代の一考察～. *松本市医師会報* 559 : 4-11, 2014 (12月).

古庄知己 : 遺伝性疾患・染色体異常 (マルファン症候群, 軟骨無形成症, 神経線維腫症1型, 21トリソミー, 18トリソミー, 13トリソミー, ターナー症候群, クラインフェルター症候群). *ナーシング・グラフィカ 小児看護学③*, 中村友彦編, pp53-71, メディカ出版, 大阪, 2015 (1月).

櫻井浩子, 橋本洋子, **古庄知己**編 : 18トリソミー～子どもへのよりよい医療と家族支援をめざして～. *メディカ出版*, 大阪, 2014 (12月).

2. 学会発表

<一般演題>

古庄知己、坂翔太、積田奈々、笠原優子、岳鳳鳴、水本秀二、小林身哉、中山淳、野村義宏、三宅紀子、松本直通、涌井敬子、福嶋義光、篠持淳、菅原一幸、佐々木克典、武田伸一、岡田尚巳：DDEDSの疾患モデルとしてのD4st1欠損マウスの表現型解析。第37回日本小児遺伝学会（平成26年4月10日 於 名古屋市立大学、名古屋）

古庄知己、三宅紀子、福嶋義光。

D4ST1-deficient Ehlers-Danlos 症候群におけるiPS細胞とノックアウトマウスの確立。第117回日本小児科学会学術集会（平成26年4月11-13日 於 名古屋国際会議場）

古庄知己、山口智美、石川真澄、黄瀬恵美子、涌井敬子、福嶋義光：次世代シーケンサion PGMを用いた遺伝性結合組織疾患の候補遺伝子解析。第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（平成26年6月27日～29日 於 近畿大学ノーベンバーホール、東大阪）

Kosho T, Saka S, Tsumita N, Kasahara Y, Mizumoto S, Yue F, Kobayashi M, Nakayama J, Miyake N, Nomura Y, Hatamochi A, Fukushima Y, Matsumoto N, Sugahara K, Sasaki K, Takeda S, Okada T: Phenotypic Features of Knockout Mice for dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos Syndrome (DDEDS). The European Human Genetics Conference 48th, Milan, May 31-June 3, 2014.

古庄知己、山口智美、石川真澄、黄瀬恵美子、高野亨子、中村勝哉、涌井敬子、福嶋義光：次世代シーケンサion PGMを用いた遺伝性結合組織疾患パネル解析。日本人類遺伝学会第59回大会（2014/11/19-22 於：タワーホール船堀、東京）

Kosho T, Ishikawa M, Kise E, Takahashi J, Yuzuriha S, Fukushima Y. Inta-nasal DDAVP administration for the prevention of massive subcutaneous hematoma in dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos Syndrome (DDEDS). American Society of Human

Genetics 64nd Annual Meeting, San Diego, Oct 18-22, 2013.

<招待講演>

古庄知己：「EDS研究の現状」2014年度JEFA総会（2014/6/14 於 鎌倉芸術館）

古庄知己：「遺伝子診療に関する基本～難聴遺伝子診療外来での経験から～」第6回難聴遺伝子の研究会（2014/7/5 於 慶應義塾大学病院）

古庄知己：「難病対策のあり方を考える～医師の立場から～遺伝カウンセリングを中心に」神経疾患ケアシンポジウム（2014/7/12 於 信州大学医学部附属病院）

古庄知己：「血管奇形を伴う奇形症候群の遺伝学的背景」第11回血管腫・血管奇形研究会（2014/7/20 於 信州大学医学部附属病院）

古庄知己：「長野県における新型出生前診断への対応」飯田市立病院勉強会（2014/9/17 於 飯田市立病院）

古庄知己：「先天代謝異常症と遺伝カウンセリング」第10回長野県稀少難病治療研究会（2014/10/10 於 信州大学医学部附属病院）

古庄知己：「長野県における新型出生前診断への対応」新生児看護セミナー（2014/11/15 於 長野県立こども病院）

古庄知己：「障がいを持つ子どもたちが安心して暮らせる社会をめざして！」NPO法人未来の風「療育センターらいふ・みらい設立10周年記念式典（2014/11/29 於 ホテル翔峰）

古庄知己：「信州家族性腫瘍ネットワーク（仮）構築の提案」第20回信州遺伝子診療研究会（2015/1/30 於 信州大学医学部）

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

表1. エーラスダンロス症候群の分類

大病型

古典型(Classic type)

関節可動性亢進型(Hypermobility type)

血管型(Vascular type)

後側彎型(Kyphoscoliosis type)

多発関節弛緩型(Arthrochalasia type)

皮膚脆弱型(Dermatosparaxis type)

その他の病型

Brittle cornea syndrome

EDS-like syndrome due to tenascin-XB deficiency

Progeroid form

Cardiac valvular form

EDS-like spondylocheirodysplasia

EDS with progressive kyphoscoliosis myopathy, and hearing loss

D4ST1-deficient EDS

AD:常染色体優性遺伝, AR:常染色体劣性遺伝

表1

TABLE 1. Clinical Features of Patients with Mutations in *SMARCB1*, *SMARCA4*, *SMARCE1*, and *ARID1A* Genes (Mutation, Growth, Craniofacial Features, and Skeletal Features)

Patient ID#	Mutation		Sex	Age [§] (years)	Growth		Craniofacial features							Skeletal-limb features					Prominent interphalangeal joints / distal phalanges	Scoliosis
	Nucleotide change	Amino acid change			Weight/Length [¶] OFC	Postnatal (SD) Weight/Height/ OFC	Sucking/feeding difficulty (tube/GS)	Thick Eyebrows / Sparse scalp hair / hypertrichosis	Thick eyelashes / long ptosis	Nasal bridge	Upper lip vermilion	Lower lip vermilion	Palatal abnormalities	Hypoplastic or absent 5th finger nail	Hypoplastic or absent nail (5th fingers / toes)	Hypoplastic or absent nail (other fingers / toes)				
SMARCB1 mutations																				
L43	c.1089C>T	p.Lys363Asn	F	13	D1.3/NA/NA	D2.3/04.5/03.0	Yes (NA)	Yes/Yes	Yes/Yes/No	Narrow	Normal	Thin	Normal	HP	Yes/NA	Yes	No	Yes/Yes	Yes	
L5	c.1091_1093del	p.Lys364del	F	6	D1.8/NA/NA	0.7/0.4/0.2.5	Yes (tube O)	No/Yes	Yes/Yes/No	Wide	Long	Thin	Normal	No	Yes/NA	Yes	No	No/NA	NA	
L18	c.1091_1093del	p.Lys364del	F	9	D2.5/NA/NA	D2.6/04.6/03.0	Yes (tube O)	Yes/Yes	Yes/Yes/Yes	Normal	long	Normal	Thick	NA	Yes/NA	Yes	Yes	Yes/Yes	NA	
L37	c.1091_1093del	p.Lys364del	M	10	D3.0/NA/NA	D2.0/03.0/03.8	Yes (GS O)	Yes/Yes	Yes/Yes/Yes	Wide	Broad	Thick	Thick	HP	No/NA	Yes	Yes	No/Yes	Severe	
Y4	c.1091_1093del	p.Lys364del	F	21	D0.5/00.2/0	D3.4/08.4/02.9	Yes (no)	Yes/Yes	Yes/Yes/No	Wide	Broad	Thin	Thick	CP	Yes/Yes	Yes/Yes	Yes/Yes	Yes/Yes	Severe	
Y21	c.1091_1093del	p.Lys364del	F	9	D3.0/02.4/01.9	D3.0/04.1/04.3	Yes (GS O)	Yes/Yes	Yes/Yes/No	Wide	Long	Thin	Thick	HP	Yes/Yes	Yes/Yes	Yes/Yes	No/Yes	Yes	
Y22	c.1091_1093del	p.Lys364del	M	3	+0.2/NA/NA	D2.3/02.2/03.4	Yes (tube W)	Yes/Yes	Yes/Yes/Yes	Wide	Long	Thin	Thick	HP	Yes/Yes	Yes/Yes	Yes/Yes	No/NA	No	
Y29	c.1091_1093del	p.Lys364del	M	9	D0.9/02.2/01.3	D3.3/05.1/03.1	Yes (GS O)	Yes/No	Yes/Yes/Yes	Normal	short	Thin	Normal	No	No/NA	Yes/Yes	Yes/Yes	Yes/Yes	Yes	
Y37	c.1091_1093del	p.Lys364del	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Y48	c.1091_1093del	p.Lys364del	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
K2588	c.1096C>T	p.Arg366Cys	M	11m	D0.6/00.2/01.0	NA/02.6/01.5	Yes (NA)	Yes/No	Yes/Yes/No	Flat	Long	Thin	Thick	No CP	No	Yes/Yes	No/No	No/No	No	
K2426	c.1121G>A	p.Arg374Gln	M	4	D0.9/00.9/00.4	NA/03.4/03.2	Yes (NA)	Yes/Yes	Yes/Yes/Yes	Flat	Normal	Thin	Thick	No CP	Yes	Yes/Yes	Yes	NA/No	Yes	
Y11	c.1130G>A	p.Arg377His	F	7	D1.8/02.9/0	D3.1/02.7/0A	Yes (NA)	Yes/No	Yes/Yes/Yes	Wide	NA	NA	Thick	CP	Yes/Yes	Yes	NA	NA/NA	Yes	
SMARCA4 mutations																				
L46	c.1349C>A	p.Ala450Asp	M	4	D1.3/NA/NA	D1.3/02.0/02.5	Yes (tube O)	No/Yes	No/Yes/Yes	NA	Long	Normal	Thick	No	Yes/NA	Yes	No	No/No	NA	
Y32	c.1372_1395del	p.Lys458_Gln464del	M	6m	D2.1/02.1/+0.2	D3.7/03.3/02.2	Yes (NA)	Yes/Yes	Yes/Yes/No	Flat	Normal	NA	Thick	CP	Yes/Yes	Yes	NA	NA	No	
Y9	c.1636_1638del	p.Lys546del	M	18	NA	D1.8/02.3/NA	No	No/Yes	Yes/Yes/Yes	Narrow	Long	Everted	Normal	SMCP	Yes/NA	Yes/NA	NA	No/Yes	No	
Y7	c.2576C>T	p.Thr859Met	M	20	D2.2/NA/NA	D0.2/02.6/03.8	Yes (GS)	Yes/Yes	Yes/Yes/Yes	Narrow	Short	Everted	Thick	HP	Yes/Yes	Yes/Yes	Yes/No	Yes/Yes	NA	
Y5	c.2653C>T	p.Arg883Cys	M	9	D1.2/00.9/00.9	D1.5/03.2/03.6	Yes (tube W)	No/Yes	Yes/Yes/Yes	Normal	Short	Everted	Thick	CP	No/Yes	No/Yes	No/Yes	No/Yes	No	
Y14	c.2654G>A	p.Arg885His	F	8	D2.6/02.7/03.9	D1.9/01.8/03.0	Yes (NA)	No/Yes	Yes/Yes/Yes	Flat	Short	Normal	Thick	HP	No/Yes	No/Yes	No/No	No/NA	No	
Y16	c.2761C>T	p.Leu921Phe	M	11	D1.7/01.6/00.6	D1.8/03.1/02.9	Yes (tube W)	Yes/Yes	Yes/Yes/Yes	Flat	NA	Thin	Thick	HP	Yes/Yes	Yes/Yes	Yes/Yes	No/Yes	No	
Y25	c.3032T>C	p.Met1011Thr	F	16	D1.0/01.9/+0.1	D1.9/01.9/02.3	Yes (NA)	No/Yes	Yes/Yes/No	Flat	Short	Everted	Thick	HP	Yes/Yes	Yes/Yes	Yes/Yes	Yes/Yes	No	
L70	c.3127C>T	p.Arg1043Tyr	M	4	0.2/NA/NA	D0.7/0.7/01.1	Yes (NA)	Yes/Yes	No/Yes/No	Normal	Long	Normal	Thick	No	Yes/NA	Yes	No	Yes/No	No	
L42	c.3380A>G	p.Asp1127Gly	F	12	D1.0/NA/NA	D2.3/03.0/03.7	Yes (NA)	No/Yes	Yes/No/Yes	Normal	long	Thin	Normal	HP	Yes/NA	Yes	No	No/No	Yes	
Y17	c.3469C>G	p.Arg1157Gly	M	4	D1.1/02.3/01.3	D3.0/03.4/02.7	Yes (GS O)	Yes/Yes	Yes/Yes/Yes	Flat	Normal	Normal	Thick	CP	Yes/Yes	Yes/Yes	Yes/Yes	No/No	No	
L2	c.3608G>A	p.Arg1203His	M	40	0.5/NA/NA	D2.3/03.0/03.7	Yes (NA)	No/Yes	No/No/Yes	Normal	Short	Thin	Thick	CP	Yes/NA	Yes	No	No/No	No	
SMARCE1 mutations																				
K2442	c.218A>C	p.Tyr73Ser	F	3	D2.3/02.8/NA	NA/01.7/04.6	Yes (NA)	Yes/NA	Yes/Yes/Yes	Flat	Short	Thin	Thick	NA	Yes	Yes/Yes	Yes	NA/No	No	
Y24	c.218A>G	p.Tyr73Cys	F	17	D2.4/03.0/04.2	D4.5/05.8/NA	Yes (GS W)	Yes/Yes	No/No/No	Narrow	Long	Thin	Thick	CP	Yes/Yes	Yes/Yes	Yes/Yes	No/No	Severe	
L72	c.314C>A	p.Arg105Gln	M	19	D0.8/00.5/0	D2.0/02.0/NA	Yes (tube W)	No/Yes	Yes/NA/No	Normal	NA	Normal	Thick	No	Yes/NA	Yes	No	Yes/Yes	NA	
ARID1A mutations																				
Y3	c.1_36del	p.Ser11Alafs*91	M	2f	D1.0/01.4/NA	D6.2/08.9/03.7	Yes (GS O)	Yes/Yes	Yes/Yes/No	Wide	Short	NA	Thick	CP	NA	Yes	Yes/Yes	NA/NA	NA	
L48	c.1113del	p.Gln372Serfs*19	F	1	D3.0/NA/NA	D2.6/01.7/00.5	Yes (NA)	NA/Yes	Yes/Yes/Yes	NA	long	Normal	Thick	No	Yes	Yes	No	No/No	No	
Y6	c.2758C>T	p.Gln920*	M	1f	D0.6/01.1/2.2	D3.5/08.2/03.1	Yes (tube O)	Yes/Yes	Yes/Yes/No	Wide	long	Thin	Thick	CP	Yes/Yes	Yes/Yes	Yes/Yes	No/No	No	
L26	c.3679C>T	p.Glu1227*	F	8	D0.2/NA/NA	0/02.0/0	Yes (tube W)	NA/Yes	No/Yes/Yes	Wide	long	Thin	Thick	NA	Yes	Yes	No	No/No	No	
Y8	c.4003C>T	p.Arg1333*	M	10	NA	50th/3rd/50th	Yes (GS O)	Yes/Yes	Yes/Yes/No	Wide	Long	Normal	Thick	HP	Yes/Yes	Yes/Yes	Yes/Yes	No/Yes	Kyphoscoliosis	
K2435	c.5965C>T	p.Arg1989*	M	9	NA	NA/01.6/00.3	NA	No/Yes	Yes/Yes/Yes	Flat	Short	Normal	Thick	No CP	No	No/No	Yes	Yes/No	No	
L33	c.6493C>T	p.2165*	M	10	0/NA/NA	NA/00.6/NA	Yes (tube)	NA/NA	Yes/NA/NA	NA	NA	NA	NA	NA	Yes	NA/Yes?	NA/Yes?	NA/NA	Severe	
L25	c.6532del	p.Asp2178Thrfs*22	F	3	0/NA/NA	D0.3/00.3/0.5	Yes (tube O)	No/Yes	No/NA/No	NA	Normal	Thin	Normal	No	Yes	Yes/Yes	No/Yes	NA/NA	No	

#, "Y..." according to the article by Tsumasaki et al. [2014], "L..." according to the article by Santen et al. [2013], and "K..." according to the article by Wieszorek et al. [2013]; §, age at the last observation; ¶, diff

CP, cleft palate; F, female; GS, gastrostomy; H, high palate; M, male; Mo, moderate; NA, data not available; O, tube feeding on going; OFC, occipitofrontal circumference; S, severe; SD, standard deviation; SMCP, submucous cleft palate; W, tube feeding weaning off.

表 2

TABLE II. Clinical Features of Patients with Mutations in *SMARCB1*, *SMARCA4*, *SMARCE1*, and *ARID1A* Genes (Complications, Neurology, Development, and Behavior)

Patient ID#	Cardiovascular	Gastrointestinal	Genitourinary	Hernia	Hearing impairment	Visual impairment	Ophthalmological abnormalities	Frequent infection	Neurological features			Development / intelligence			Behavioral abnormalities
									Hypotonia	Seizures	CNS structural abnormalities	Developmental delay / intellectual disability	Age of independent sitting/walking	Speech	
<i>SMARCB1</i> mutations															
L43	No	No	No	U	Mo	No	NA	Yes	Yes	No	NA	Mo-Se	11m/2y2m	Sen	Tan
L5	Dex, PS	PyS	HK	NA	Yes	Yes	My, Sph	NA	No	Yes	ACC	Se	NA	NW	NA
L18	ASD	No	No	NA	NA	Yes	My	Yes	Yes	Yes	ACC	Se	3y/6y	NW	NA
L37	Dex	GER, PyS	Cr	H, I	NA	Yes	Am	Yes	Yes	Yes	ACC	Se	No/No	SW	HyAc
Y4	No	V	NA	No	Se	NA	NA	NA	Yes	Yes	NA	Se	2y3m/7y	NW	Im, HyAc, SI
Y21	No	GER	No	I	Se	No	NA	Yes	Yes	Yes	ACC	Se	No/No	NW	No
Y22	No	PyS	No	I	No	No	NA	Yes	Yes	No	ACC	Se	2y/No	NW	No
			VUR, HU, HN, VD												
Y29	No	GER	VD	I, U	No	No	NA	Yes	Yes	Yes	ACC	Se	No/No	NW	No
Y37	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Y48	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
K2588	No	NA	No	U	NA	NA	NA	No	No	NA	ACC	Mi	7m/No	Yes	NA
K2426	ASD, VSD, PS	PyS	Cr	NA	Yes	Yes	NA	Yes	No	Yes	ACC	Mo	NA/2y6m	NW	HyAc
Y11	VSD	No	No	D	Mo	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	CH, DW	Se	No/No	NW	No
<i>SMARCA4</i> mutations															
L46	No	PyS, GER	CF, Cr	NA	No	No	NA	Yes	Yes	No	DW, ACC	Se	9m/2y9m	SW	SAS
Y32	No	No	No	No	Yes	No	NA	No	No	No	CH, DW, ACC	Yes	NA	NA	NA
Y9	No	No	No	No	No	Yes	My, As	No	Yes	Yes	NA	Mi	10m/NA	Sen	NA
Y7	No	GOS, Co	No	I	Yes	Yes	My	Yes	Yes	No	NA	Se	2y/6y	SW	HyAc, Im
Y5	No	Co	Cr	No	Mo	Yes	NA	No	Yes	No	CH, ACC	Se	1y3m/6y	NW	HyAc, HySe, SI, Ob
Y14	Yes	GER	No	I, U	No	No	NA	Yes	Yes	No	No	Mo	NA/2y6m	Sen	HyAc
Y16	VSD*, PDA*, PR	DU, Co	No	I	No	Yes	ODC	Yes	No	Yes	NA	Se	NA/6y	NW	No
Y25	No	Co	No	No	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	No	ACC	Mo	1y6m/2y8m	Sen	ReMo
L70	VSD	No	No	No	No	No	NA	No	Yes	No	NA	Se	9m/1y6m	NW	HyAc, SAS
L42	No	Co	No	I	No	No	NA	Yes	Yes	No	ACC	Mo	1y/4y	Sen	Ob, SI
Y17	ASD, PDA, MA, PA, SRV,	GER	Cr	Om	No	No	NA	Yes	No	No	ACC	Se	No/No	NW	NA
L2	VSD, PS	No	No	Yes	No	NA	NA	Yes	NA	No	NA	Mo	5m/3y	Sen?	NA
<i>SMARCE1</i> mutations															
K2442	Dex, ASD, PH	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Yes	No	No	CH, DW, ACC	Mo	1y6m/4y6m	NW	No
Y24	AS, TS, MS, CAA	No	NA	No	Se	NA	ONA	No	Yes	Yes	CH	Se	NA/NA	NW	NA
L72	No	PyS	No	No	No	Yes	My	Yes	No	Yes	NA	Mo	NA/3y	Sen?	HyAc
<i>ARID1A</i> mutations															
Y3	CoA, ASD, VSD	PyS	NA	No	No	No	NA	NA	Yes	No	ACC	Se	No/No	NW	NA
L48	No	No	No	No	No	Yes	ODC	No	Yes	No	ACC	Mo-Se	13m/No	NW?	No
Y6	CoA, VSD, AS, AVB,	AA, RUF	HSp, Cr	No	NA	NA	NA	NA	Yes	No	CH, DW, ACC	Se	No/No	NW	NA
L26	No	No	No	NA	Mi	Yes	My, St	Yes	Yes	No	No	Mi	NA	Sen	Anx, Cm
Y8	ASD*	IO, GER	No	I	Mi	NA	St	Yes	No	NA	ACC	Se	9m/No	NW	HyAc
K2435	No	NA	Cr	NA	No	NA	St	No	Yes	Yes	ACC	Mi	NA/1y7m	Yes	HyAc
L33	No	HD	No	NA	NA	NA	NA	NA	Yes	No	ACC	Se	NA	NW	No
L25	No	No	No	NA	No	Yes	St	Yes	Yes	Yes	ACC	NA	NA	Yes	NA

#, "Y..." according to the article by Tsurusaki et al. [2014], "L..." according to the article by Santen et al. [2013], and "K..." according to the article by Wiczorek et al. [2013]

*, spontaneously closed; AA, anal atresia; ACC, abnormal corpus callosum; Am, amblyopia; Anx, anxiety; AS, aortic stenosis; As, astigmatism; ASD, atrial septal defect; AVB, AV block; CAA, cervical arterial anomaly; CF, ciliary fullness; CH, cerebellar hypoplasia; Cm, compulsive; CNS, central nervous system; Co, constipation; CoA, coarctation of aorta; Cr, cryptorchidism; D, diaphragmatic hernia; Dex, dextrocardia; DU, duodenal ulcer; DW, Dandy-Walker malformation; GER, gastroesophageal regurgitation; GOS, gastric outlet syndrome; H, Hiatus hernia; HD, Hirschsprung disease; HK, horseshoe kidney; HN, hydronephrosis; HSp, hypospadias; HU, hydronephrosis; HyAc, hyperactivity; HySe, hypersensitivity; I, inguinal hernia; Im, impulsiveness; IO, intestinal obstruction; MA, mitral atresia; Mi, mild; Mo, moderate; MS, mitral stenosis; My, myopia; NW, no word; Ob, obsession; ODC, optic disc coloboma; Om, omphalocele; ONA, optic nerve atrophy; P A, pulmonary atresia; PDA, patent ductus arteriosus; PH, pulmonary hypertension; PR, pulmonary regurgitation; PS, pulmonary stenosis; PyS, pyloric stenosis; ReMo, repetitive movement; RUF, retrorenal fistula; SAS, short attention span; Se, severe; Sen, sentence; SI, self-injury; Sph, spherophakia; SR V, single right ventricle; St, strabismus; SW, several words; Tan, tantrum; TS, tricuspid stenosis; U, umbilical hernia; VD, vesical diverticulum; VSD, ventricular septal defect; VUR, vesicoureteral reflux