

2010270J4B

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）

サブタイプ分類に基づく小児難聴診断
療育システムの構築に関する研究

平成 20 ～ 22 年度 総合研究報告書

研究代表者 宇佐美 真一
平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）

サブタイプ分類に基づく小児難聴診断 療育システムの構築に関する研究

平成20～22年度 総合研究報告書

研究代表者 宇佐美 真一

平成 23（2011）年 3 月

目 次

I. 総合研究報告	
サブタイプ分類に基づく小児難聴診断療育システムの 構築に関する研究-----	3
宇佐美 真一	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	33
III. 研究成果の刊行物・別刷-----	37

I. 総合研究報告

サブタイプ分類に基づく小児難聴診断、療育システムの構築に関する研究

研究代表者 宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科・教授）

研究要旨

近年、新生児聴覚スクリーニングの普及により、早期に難聴が発見されるようになってきたが、難聴の原因に関しては多くの場合不明であり、予後の推測や随伴症状の予測などは不可能である。また、乳児の聴力検査に関しては、技術的には確立しているものの測定の際の様々な条件の影響を受けるため、同様の測定を数回繰り返して行い、難聴を確定していくのが一般的である。当研究室では全国 33 施設との共同研究により「All Japan」の研究体制で難聴の遺伝子解析を行っており、多数の難聴原因遺伝子変異を見出し報告してきた。その結果、原因遺伝子の種類あるいは変異部位の種類によって、臨床型（聴力・予後・随伴症状など）が異なることが明らかになってきた（Oguchi et al., 2005；Suzuki et al., 2007；Tsukada et al., 2010）。このように、原因となる遺伝子変異の種類により、臨床像が異なることより、従来の聴力検査に遺伝子診断を組み合わせることで、より正確に、より早期に聴力の程度を予測することが可能になることが期待される。また、遺伝子診断を組み合わせるによって、難聴をサブタイプに分類することが可能となり、サブタイプごとに適切なフォローアップや適切な介入法などのオーダーメイド医療の実現につながることが期待される。

本研究では、（1）先天性難聴患者を対象に、従来の聴覚検査に、遺伝子解析や先天サイトメガロウイルス感染の検査を組み合わせることで、難聴の原因を特定し、難聴の程度や進行性、随伴症状などの臨床情報、言語獲得の成績などの情報をデータベース化し、難聴のサブタイプ分類を行う。（2）サブタイプごとに、介入方法（補聴器、人工内耳）、装用年齢、その他の因子と言語獲得成績をデータベース化し、適切な介入、装用開始年齢、療育方法について検討する。（3）遺伝子検査、先天性サイトメガロウイルス感染検査については、臨床応用した場合のメリットが報告されているが、日常臨床の現場では診断ツールとして用いられていない。遺伝学的検査の分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、

倫理的法的社会的課題について検討するとともに、問題点を整理し、臨床の現場で日常的に利用可能な検査手法として定着させることを目的に研究を行っている。

平成 20 年度は、信州大学医学部耳鼻咽喉科が管理する難聴遺伝子 DNA データベースに登録されている約 4000 人(1500 家系)の難聴患者とその家族に関して、遺伝子型と臨床像のとりまとめを行い、サブタイプ分類に必要な基盤情報の整備を行なうとともに、いくつかの原因遺伝子に関して統計学的解析を行った。その結果、6 歳前発症の pre-lingual 群と 6 歳以降発症の post-lingual 群に分けて比較した場合に、6 歳以前群では、*GJB2* 遺伝子変異の見つかる割合が有意に高く、また 235delC や 299-300del AT、176-191 del 16bp や Y136X などのフレームシフト変異が有意に多いのに対して、6 歳以降発症の post-lingual 群では *GJB2* 遺伝子変異による難聴患者の割合が低下するとともに、V37I 変異の頻度が有意に多いことが明らかとなった。また、その他の臨床症状との相関解析も行われ、めまいや耳鳴りを伴うケースは稀であること、内耳奇形を伴うケースも稀であることが明らかとなった。*GJB2* 遺伝子変異による難聴は、内耳のカリウムイオン循環の機能不全による難聴である可能性が高く、内耳奇形を伴うケースも少ないため、*GJB2* 遺伝子変異による難聴患者の場合には人工内耳による介入が有効であることが改めて示唆された(Tsukada et al., 2010)。

また、6 歳以降に発症する難聴で頻度が高かったミトコンドリア A1555G 変異を有する 221 名の難聴患者に関して検討を行った結果、ミトコンドリア A1555G 変異を持つ集団の 4 分法平均聴力は加齢とともに悪化するが、聴力正常の群と比較し、ミトコンドリア A1555G 変異を持つことにより、ある程度聴力が悪化するが、その後の加齢に伴う影響や、環境要因の影響の受けやすさに関しては聴力正常の群と同程度であることが明らかになった。また、アミノ配糖体抗生物質の投与を受けた群では年齢に関わらず一義的に聴力が悪いため、ミトコンドリア A1555G 変異を持つ患者に対するアミノ配糖体の投与が聴力悪化に及ぼすことが再確認された。また、本研究により得られた結果に関してとりまとめを行い、論文にて報告した (Lu et al., 2009)。

平成 21 年度には、近年、欧州で開発された新しい人工内耳である残存聴力活用型 (EAS) 人工内耳の適応となる遺伝性難聴患者の遺伝的背景に関する調査を行った。その結果、残存聴力活用型人工内耳の適応基準を満たす高音急墜型難聴症例は 139 家系 151 例(全体の約 8~10%)であった。また、対象聴力像を呈する症例のうち、難聴の原因遺伝子変異が明らかとなった症例は 26.6%であり、*GJB2* 遺伝子変異 2.2%、*SLC26A4* 遺伝子変異 7.2%、ミトコンドリア 1555A>G 変異 12.9%、*CDH23* 遺伝子変異 4.3%であった。これら遺伝子変異による難聴は臨床的に高音急墜型の聴力像を呈する点では類似しているが、詳細に見て行くと進行の程度が大きく異なる事より、遺伝子変異の種類によって残存聴力活用型人工内耳が長期間にわたって有効である例と、将来的に難聴が進行した場合には通常的人工内耳の適応となる例がある事が明らかとなってきた。今後の解析の進展によりサブタイプ分類に応じたより適切な介入に関する研究が進展することが期待される。本研究により得られた結果に関してとりまとめを行い、論文にて報告した (Usami et al. 2010)。

また、平成 22 年度は、新規難聴原因遺伝子の解析に先天サイトメガロウイルス感染による難聴の検査を組み合わせることで、診断率をより向上させることを目的に、新規の難聴原因遺伝子変異の候補として *CDH23* 遺伝子の解析および先天サイトメガロウイルス感染の検査系の確立と調査を行った。当研究室で従来報告した日本人家系より見出された *CDH23* 遺伝子変異 4 種類(Wagatuma et al. 2007)のスクリーニング検査を、従来の検査により遺伝子変異の認められなかった先天性難聴患者 1845 例に実施した。その結果、劣性ホモ変異、8 検体、劣性コンパウンドヘテロ変異 9 検体、劣性ヘテロ変異 31 検体で変異が認められた。これは難聴患者全体の 2.6%に相当する。また先天性サイトメガロウイルス感染の検討に関しては、乾燥臍帯の収集を開始するとともにリアルタイム PCR 法を用いた CMV-DNA 検査系を確立した。予備的に収集した約 134 例の乾燥臍帯の解析を行った結果、非症候群性の難聴患者のうち、両側感音難聴児 46 例中、4 例 (8.7%)・一側性感音難聴 88 例中 8 例 (9.1%) の保存臍帯より CMV-DNA が検出された。

また、全国 33 施設との多施設共同研究により、416 名を対象に遺伝子検査および臨床情報調査を行なった結果、先天性難聴の約 35%から変異を見出すことが可能であることが明らかとなり、臨床的に有用であることが明らかとなった 10 遺伝子 47 変異に関しては、平成 20 年に厚生労働省に先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」として申請し承認を受け、臨床応用を具体的に開始することが出来た。また、平成 21 年には、同様の検査キットを用いる事で、信州大学医学部附属病院、虎の門病院、岡山大学医学部附属病院、宮崎大学医学部附属病院の 4 施設で先進医療を開始した、さらに、平成 22 年度には先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」の共同実施も開始し全国 18 施設との共同実施が開始した。

平成 22 年度の時点で、185 例の実施があり 40%の患者から遺伝子変異が検出されており、共同研究時とほぼ同程度の有効性が認められた。また、先進医療と新規遺伝子変異、先天 CMV 感染症の診断を組み合わせることで診断率 50%を超えることが可能となった。

分担研究者：

工 穰 (信州大学医学部耳鼻咽喉科・准教授、橋本繁成 (信州大学附属病院先端予防医療センター・助教)

研究協力者：

鈴木伸嘉、茂木英明、小口智啓、我妻道生、鬼頭良輔、福岡久邦、鈴木宏明、呂旭原、塚田景大、菊池景子、古舘佐起子、内藤武彦、宮川麻衣子、西尾信哉 (信州大学医学部耳鼻咽喉科)

共同研究施設：

福田諭、武市紀人 (北海道大学医学部耳鼻咽喉科)、新川秀一、南場淳司 (弘前大学医学部耳鼻咽喉科)、佐藤宏昭、小林有美子 (岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科)、青柳優、渡辺知緒 (山形大学医学部耳鼻咽喉科)、小林俊光、川瀬哲明 (東北大学医学部耳鼻咽喉科)、古屋信彦、長井今日子 (群馬大学医学部耳鼻咽喉科)、森山寛、小島博己、櫻井結華 (東京慈恵会医科大学医学部耳鼻咽喉科)、池田稔、嶋原俊太郎、野村泰之 (日本大学

医学部耳鼻咽喉科)、岡本牧人、佐野肇(北里大学医学部耳鼻咽喉科)、八木聰明、池園哲郎(日本医科大学医学部耳鼻咽喉科)、阪上雅史、齋藤優子(兵庫医科大学医学部耳鼻咽喉科)、竹内万彦(三重大学医学部耳鼻咽喉科)、西崎和則、福島邦博(岡山大学医学部耳鼻咽喉科)、暁清文、羽藤直人(愛媛大学医学部耳鼻咽喉科)、山中昇、藤原啓次(和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科)、山下裕司、菅原一真(山口大学医学部耳鼻咽喉科)、小宗静男、賀数康弘(九州大学医学部耳鼻咽喉科)、中川尚志、菅村真由美(福岡大学医学部耳鼻咽喉科)、高橋晴雄(長崎大学医学部耳鼻咽喉科)、東野哲也、河野浩万(宮崎大学医学部耳鼻咽喉科)、黒野祐一、宮之原郁代(鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科)、鈴木幹男、我那覇章(琉球大学医学部耳鼻咽喉科)、村井盛子(盛岡市民病院)、阿部聡子(あべ耳鼻咽喉科)、熊川孝三(虎ノ門病院)、富山俊一(日本医大多摩永山病院)、岩崎聡(浜松赤十字病院耳鼻咽喉科)、内藤泰(神戸市立医療センター中央病院)、神田幸彦(神田耳鼻咽喉科)

A. 研究目的

(1) 原因遺伝子変異に基づく難聴のサブタイプ分類

先天性難聴は出生児 1000 人に 1 人の割合で認められる頻度の高い先天性障害のひとつである。従来、難聴の多くは原因不明であったが、近年の分子遺伝学的な解析手法の進歩により難聴の原因遺伝子変異が多数見出されるとともに、その原因遺伝子変異の種類と難聴の程度、聴力像、めまい等の随伴症状の有無などの臨床型の間に関連があることが明らかとなってきた (Oguchi et

al., 2005 ; Suzuki et al., 2007 ; Tsukada et al., 2010)。

このように、原因となる遺伝子変異の種類により臨床像が異なることより、従来の聴力検査に遺伝子診断を組み合わせることで、より正確に、より早期に聴力の程度を予測することが可能になることが期待される。また、遺伝子診断を組み合わせるによって、難聴をサブタイプに分類することが可能となり、サブタイプごとに適切なフォローアップや適切な介入法などのオーダーメイド医療の実現につながることを期待される。

平成 20 年度は、今までに集められた約 4000 人(1500 家系)の難聴患者とその家族に関して、遺伝子型と臨床像のとりまとめを行い、サブタイプ分類に必要な基盤情報の整備を行なうとともに、いくつかの原因遺伝子に関して統計学的解析を行った。

平成 21 年度は、今までに集められた約 4000 人(1500 家系)の難聴患者とその家族に関して、臨床像から遺伝子型を推定するアプローチの研究を開始し、高音急墜型の難聴の遺伝的背景を明らかにすることを目的に検討を行った。

平成 22 年度は、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者とその家族に関して、遺伝子型から臨床像を推定する研究を開始し、*KCNQ4* などいくつかの原因遺伝子の臨床的特徴を明らかにすることを目的に検討を行った。

(2) 新規難聴原因遺伝子の探索および先天サイトメガロウイルス感染による難聴の調査

2007 年時点で日本人から見出されている

難聴遺伝子（10 遺伝子 47 変異）の網羅的な解析により、おおよそ 30%の難聴患者の原因遺伝子を特定可能であることが明らかとなっている（Abe et al., Genetic testing 11:334-341, 2007）。また、平成 19 年～20 年度までの期間に実施した全国 33 施設との共同研究から、難聴遺伝子（10 遺伝子 47 変異）の網羅的な解析により約 35%の難聴患者の原因遺伝子変異を特定可能であることが示され有用性が確かめられた。

しかしながら、原因の特定できない遺伝子変異や、症例数が少なく臨床上有用な情報の得られていない遺伝子も多く存在しており、約 60%は原因が不明のままである。

本研究では遺伝子診断の診断率をより向上させることを目的に、新規難聴原因遺伝子の解析および先天サイトメガロウイルス感染の検査を組み合わせ実施した。新規の難聴原因遺伝子変異の候補として *CDH23* および *KCNQ4* 遺伝子の解析を行った。また、乾燥臍帯を用いた先天サイトメガロウイルス感染症の検査技術の確立と大規模解析を実施し、陽性率や頻度、臨床的特徴についてまとめた。

（3）先天性難聴の遺伝子診断の臨床応用

先天性難聴の遺伝子診断を、日常的に診療で利用可能なツールとして定着させるためには、遺伝学的検査の Analytic validity：分析的妥当性、Clinical validity：臨床的妥当性、Clinical utility:臨床的有用性、Ethical, legal and social issues：倫理的法的社会的課題の4つ（ACCE）について検討するとともに、問題点を整理する必要がある。

本研究で利用しているインバーダー法お

よび直接シーケンス法は、既に他の疾患の診断にも利用されている技術であるため、分析的妥当性に関しては問題は無いことが明らかであるため、信州大学医学部附属病院および虎の門病院で先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」として実施した症例に関して、遺伝学的検査の臨床的妥当性（感度、特異度、陽性的中率など）、臨床的有用性、倫理的法的社会的問題（先天性難聴の遺伝学検査に関する倫理的な諸問題）について、日常的に診療で利用可能なツールとして定着させる上での問題点などの検討を行った。

（4）サブタイプ分類に基づいたオーダーメイドの療育システムの構築

疫学調査によると高度難聴児は1000人にひとりの割合で生まれ、少なくとも50%以上は遺伝子が関与していると考えられている（Kimberling 1999）。

本研究では、難聴のサブタイプ分類に応じたオーダーメイドの療育システムの構築を目的、その基盤情報となる原因遺伝子の違いが難聴児の言語成績や認知発達に及ぼす影響に関して検討を行う。また、発症年齢、裸耳聴力、補聴器装用開始、補聴閾値などの諸要因が難聴児の言語・認知発達に及ぼす影響についても検討を行うとともに、難聴児のニーズにあったオーダーメイドの療育プログラム作成のために遺伝学的検査が果たす役割についての考察を行った。

B. 研究方法

（1）原因遺伝子変異に基づく難聴のサブタイプ分類

平成 20 年度は、今までに集められた約 4000 人(1500 家系)の難聴患者とその家族

に関して、遺伝子型と臨床像のとりまとめを行い、サブタイプ分類に必要な基盤情報の整備を行なった。また、*GJB2* 遺伝子およびミトコンドリア A1555G 変異に関して、約 4000 人(1500 家系)という大規模集団からの統計学的解析を行った。

また、平成 21 年度には、近年、高音急墜型難聴に対する新しい治療法として、欧州を中心に開発・臨床応用された残存聴力活用型人工内耳に関する検討を行った。

高音急墜型の聴力像を持つ難聴の場合、補聴器の調整が比較的困難であり、また、低音域の聴力が残存しているため人工内耳の適応にはならないため、現在の保険診療の枠内には適切な治療法が無いのが現状であり、患者の望む補聴効果、語音弁別能の改善は得られないことが多い。このような症例では治療をあきらめて通院をやめてしまうケースが多いため、その結果、高音急墜型難聴の原因や治療法についての研究があまり進んでいない。

高音急墜型難聴に対する新しい治療法として開発された残存聴力活用型人工内耳は欧州を中心に臨床応用されており、十分な効果が確認されている。実際、EAS により語音弁別能が 50%以上改善したという報告がある。また、通常的人工内耳とほぼ同じ形状で、埋め込み手術の術式やリスクも同様であり、今後、日本でも残存聴力活用型人工内耳のニーズが高まると思われる。

本研究では、今後、このような形で治療の対象となると思われる高音急墜型難聴について、臨床像(遺伝形式、進行性、発症年齢、既知の原因遺伝子)について検討した。対象は信州大学耳鼻咽喉科教室の難聴遺伝子データベース(現在、4494 例)のうち、欧

州での EAS の適応基準である下記の聴力像を有する症例、151 例について検討した。

- ① 125Hz, 250Hz, 500Hz の聴力閾値が 65dB 以下
- ② 2000Hz の聴力閾値が 80dB 以上
- ③ 4000Hz, 8000Hz の聴力閾値が 85dB 以上
(ただし、上記に示す周波数のうち 1 箇所が 10dB 以内の幅で外れる場合には対象とする)

(2) 新規難聴原因遺伝子の探索および先天サイトメガロウイルスによる難聴の調査

新規遺伝子変異の探索に関しては、日本人家系より見出された *CDH23* 遺伝子変異のうち、難聴の原因遺伝子変異であることが明らかとなっている 4 種類:P240L、R301Q、Q1716P、R2029W (Wagatuma et al., 2007) に関して頻度調査を実施した。

平成 20 年度には、この 4 つの変異に関して、原因遺伝子変異の見つかっていない 192 名に対して 4 種の変異の有無の検査を行い 12 名 (6%) に *CDH23* 遺伝子変異を認めている。そこで、平成 21 年度、22 年度には、従来の検査により遺伝子変異の認められなかった先天性難聴患者 1845 家系に上記の 4 種類の変異の有無をインベーター法および直接シーケンス法を用いて検証を行い、大規模での正確な遺伝子変異頻度の解析を行った。

また、先天性サイトメガロウイルス感染の検討に関しては、2008 年 5 月から 2010 年 9 月の 30 ヶ月間に当科小児難聴外来を受診し、検査への同意が得られた、難聴以外に明らかな合併症のない、0 から 12 歳の小児感音難聴児 134 例を対象にした。難聴の診断には標準純音聴力検査、ABR, ASSR を用

いた。134例のうち、両側性が46例、一側性が88例であった。

平成20年度は、先天性CMV感染症の診断技術基盤の確立を目的に、収集した保存臍帯を用いる検査方法を検討した。保存臍帯の一部(5mm片)を採取し、QIAGEN-QIAamp DNA Miniを用いてDNAを抽出、CMV検出用プライマーを用いてPCRを行い、電気泳動にて判定を行い、感染が疑われたものについては直接シーケンスを行って確認した。CMV検出用プライマーは3種類のCMV UL144領域に設計したプライマーとDNA抽出のクオリティチェックとなるゲノムをターゲットにしたコントロールプライマーを用いた。また、検査時には、ポジティブコントロールとネガティブコントロールを同時に行い、ポジティブコントロールとネガティブコントロールのバンドパターンと比較して判定を行った。

平成22年度には、PCR法によるCMV-DNA検出系の改良を試み、PCRと同様の高い感度を持ち、定量性も維持されるリアルタイムPCR法による検出系の確立を行った。

(3) 先天性難聴の遺伝子診断の臨床応用
昨年度までに遺伝学的検査の Analytic validity : 分析的妥当性、Clinical validity : 臨床的妥当性、Clinical utility: 臨床的有用性、Ethical, legal and social issues : 倫理的法的社会的課題の4つ(ACCE)について十分確認の得られた10遺伝子47変異に関して、平成20年に厚生労働省に先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」として申請し承認を受け、具体的に臨床応用を開始した。

本研究では、平成20年9月より「先天性

難聴の遺伝子診断」を開始した信州大学と平成21年3月より開始した虎の門病院の症例数および結果のとりまとめを行い、診断陽性率、陽性的中率および臨床型との相関に関する検討、臨床的有用性に関する検討を行った。

(4) サブタイプ分類に基づいたオーダーメイドの療育システムの構築

対象は、①両側感音難聴で補聴器または人工内耳を装用、②5歳までに診断、あるいは難聴を疑うエピソードが確認されている、③診断後、現在まで(過去に)ろう学校または医療機関において指導されている、④純音聴力検査が可能で、言語発達評価を受けた5歳から11歳までの難聴児15名(男子5名、女子9名)を対象にした。

対象児に対して書面で同意を取得後採血を行い、DNAを抽出後に、GJB2遺伝子、CDH23遺伝子の全エクソン領域およびスプライシング領域をPCR法により増幅し、直接シーケンス法により解析した。また、ミトコンドリア1555A>G変異に関しては、該当領域をPCR法により増幅した後、RFLP法により変異の有無を確認した。また、先天サイトメガロウイルス感染の有無に関しては乾燥臍帯よりDNAを抽出し、PCR法によりサイトメガロウイルスの有無を確認する方法で行った。聴覚の評価としては、対象児が2008年2月から2009年12月までに信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科を受診した際の良聴の純音聴力検査結果(500Hz~4000Hz)から平均聴力を6分法で算出、音場での補聴器または人工内耳装用下の閾値についても便宜上、良聴耳の500Hzから4000Hzまでの値から6分法で平均値を算出した。

言語および認知の発達についての評価に関しては、言語および認知の発達についての評価はWISC-Ⅲ知能検査を使用した。WISC-Ⅲは静寂下において1対1で実施した。課題提示はマニュアルに従い、口形を隠さず、音声言語で行った。聞き間違いのあった場合は文字または指文字で提示を行った。

(倫理面への配慮)

- (1) 遺伝子解析に際しては、研究協力者に対する十分な説明の後、書面で同意を得てから解析を行っている。
- (2) サンプルにはID番号を付加して匿名化することで個人情報の漏洩を防止する手順を遵守して行っている。
- (3) 当該研究課題に関しては信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会で審査を受け承認を得ている。

C. 研究結果および考察

(1) 原因遺伝子変異に基づく難聴のサブタイプ分類

平成20年度は、今までに集められた約4000人(1500家系)の難聴患者とその家族に関して、遺伝子型と臨床像のとりまとめを行い、サブタイプ分類に必要な基盤情報の整備を行なった。また、*GJB2* 遺伝子およびミトコンドリアA1555G変異に関して、約4000人(1500家系)という大規模集団からの統計学的解析を行った。

その結果、*GJB2* に関しては変異の頻度や各遺伝子型の平均聴力などの情報のとりまとめを行い、遺伝子型と臨床情報の相関解析を行った。

その結果、難聴患者を6歳前発症の

pre-lingual 群と6歳以降発症のpost-lingual 群に分けて比較した場合に、6歳以前群では、*GJB2* 遺伝子変異の見つかる割合が有意に高く、また235delCや299-300del AT、176-191 del 16bpやY136Xなどのフレームシフト変異が有意に多いのに対して、6歳以降発症のpost-lingual 群では*GJB2* 遺伝子変異による難聴患者の割合が低下するとともに、V37I変異の頻度が有意に多いことが明らかとなった。また、V37I 遺伝子変異を保持する難聴患者の、2から5年間のフォローの結果からは聴力の増悪は認められないことより、V37I変異が進行性・遅発性の中等度難聴を呈すると考えるよりは、むしろV37I変異のような軽度～中等度難聴を起こす遺伝子変異では、3歳児健診などの簡易な検査では検出できず、6歳の入学健診の際に聴力検査を実施した際に難聴が指摘されるようなケースが多数存在する可能性が示唆された。

また、興味深いことにR143W変異に関しては、ミスセンス変異であるにも関わらずフレームシフト変異である235delCよりも聴力が悪い傾向があることが明らかとなった。このことは、235delC/235delCのホモ接合体群と235delC/R143Wのコンパウンドヘテロ群との比較だけでなく、V37I/V37Iのホモ接合体群とV37I/235delC、V37I/R143Wのコンパウンドヘテロ群の比較からのどちらにおいても有意差があったため、143番目のR部位が*GJB2* 遺伝子の機能(特にコンパウンドヘテロの場合でも聴力が悪いことを考えると、複合体としての*GJB2* の機能)に重要であることが示唆される。また、その他の臨床症状との相関解析を行った結果、めまいや耳鳴りを伴うケー

スは稀であること、内耳奇形を伴うケースも稀であることが明らかとなった。*GJB2* 遺伝子変異による難聴では、内耳のカリウムイオン循環の機能不全による難聴である可能性が高く、内耳奇形を伴うケースも少ないため、*GJB2* 遺伝子変異による難聴患者の場合には人工内耳による介入が有効であることが改めて示唆された。得られた結果を取りまとめて論文として報告した (Tsukada et al., 2010)。

また、6 歳以降発症の難聴患者に多く認められるミトコンドリア A1555G 変異を有する 221 名に関して解析を行った。その結果ミトコンドリア A1555G 変異を持つ集団の 4 分法平均聴力は加齢とともに悪化するが、聴力正常の群と比較して、どの年代においても約 20dB 悪いことが明らかとなった。このことより、ミトコンドリア A1555G 変異+核遺伝子変異などの先天的要因により難聴となる可能性が示唆された。特に、どの年代においても平均聴力の差が 20dB 程度であまり変化しないことより、ミトコンドリア A1555G 変異を持つことにより、ある程度聴力が悪化するが、その後の加齢に伴う影響や、環境要因の影響の受けやすさに関しては聴力正常の群と同程度である可能性が高いことが示唆された。また、アミノ配糖体抗生物質の投与を受けた群では年齢に関わらず一義的に聴力が悪いため、ミトコンドリア A1555G 変異を持つ患者に対するアミノ配糖体の投与が聴力悪化に及ぼす影響が再確認された。また、ヘテロプラスミー率と聴力の相関についても検討を行なったが、有意な相関は認められなかった。得られた結果に関してとりまとめを行い、論文にて報告した (Lu et al., 2009)。

平成 21 年度～22 年度は、近年登場した高音急墜型の聴力像を有する難聴患者に対する効果的な治療法である残存聴力活用型人工内耳(以下、EAS)の対象となると考えられる高音急墜型難聴について、臨床像(遺伝形式、進行性、発症年齢、既知の原因遺伝子)について検討を行った。

対象は信州大学耳鼻咽喉科教室の難聴遺伝子データベース(現在、4494 例)のうち、欧州での EAS の適応基準を満たす高音急墜型難聴症例は 139 家系 151 例(全体の約 3%、家系で見ると 8%)であった。高音急墜型の聴力像を有する症例の割合は海外での報告の難聴患者全体の 2～4% (von Ilberg et al., 1999) とほぼ同程度であった。

対象聴力像を有する患者の遺伝形式は、家族歴から孤発例もしくは常染色体劣性遺伝と推測される症例が 52%、常染色体優性遺伝もしくはミトコンドリア遺伝形式と推測される症例が 30%、家系図が不明の症例が 18%あり、常染色体劣性遺伝形式の割合が多いことが示唆された。また、進行性に関しては、問診票ベースにより、進行例が 55%、非進行例が 30%であり、進行性の難聴例が多いことが明らかとなった。また、優性遺伝形式と劣性遺伝形式の比較では、進行性の有無の頻度には有為差を認めなかった。発症年齢(難聴診断時年齢)は 0～2 歳が 27%、3～10 歳が 21%、11～30 歳が 22%、31～50 歳が 12%、51 歳以上が 5%、不明 13%であった。

また、*GJB2* 遺伝子変、*SLC26A4* 遺伝子変異、ミトコンドリア 1555A>G 変異、*CDH23* 遺伝子変異について解析を行った結果、難聴の原因遺伝子変異が明らかとなった症例は 26.6%であり、*GJB2* 遺伝子変異 2.2%、

SLC26A4 遺伝子変異 7.2%、ミトコンドリア 1555A>G 変異 12.9%、*CDH23* 遺伝子変異 4.3%であった。また、各遺伝子変異が見いだされた難聴患者母集団の中での高音急墜型の聴力像を呈する難聴患者の割合に関しては、ミトコンドリア 1555A>G 変異例、*CDH23* 遺伝子変異、*SLC26A4* 遺伝子変異例では頻度が高いのに対して *GJB2* 遺伝子変異の場合には対象聴力の患者の割合が少ないことが示された。

今後さらに検討をおこなうことで、サブタイプ分類に応じた適切な介入に関する研究が進展することが期待される。特に、幼児の聴力を把握する際に用いられる ABR や ASSR などの検査手法では低音域の聴力を正確に測定することが困難であることが明らかと成っているため、今後遺伝学的検査によりあらかじめ低音域の残存聴力が予測される場合には EAS 人工内耳などを選択するなど治療法選択の際の有用な情報となると考えられる。

(2) 新規難聴原因遺伝子の探索および先天サイトメガロウイルスによる難聴の調査

新規遺伝子変異の探索に関しては、日本人家系より見出された *CDH23* 遺伝子変異のうち、難聴の原因遺伝子変異であることが明らかとなっている 4 種類：P240L、R301Q、Q1716P、R2029W (Wagatuma et al., 2007) に関して頻度調査を実施した。平成 20 年度は、従来の検査により遺伝子変異の認められなかった先天性難聴患者 192 名に実施した。

その結果、192 名中 12 名 (6%) に *CDH23* 遺伝子変異を認めた。10 名に認められた原因遺伝子変異の遺伝子型は、P240L

のホモ接合体が 3 名、P240L と R301Q のコンパウンドヘテロ例が 2 名、P240L と R2029W のコンパウンドヘテロ例が 2 名、P240L のヘテロ接合体が 3 名、R2029W のヘテロ接合体が 2 名であった遺伝子変異の見つかる頻度的には P240L、R2029W の頻度が多く、R301Q はやや少ないことが明らかとなった。これは、*CDH23* 遺伝子変異の founder effect (創始者効果) によるものであることが示唆される。また、日本人難聴患者から比較的高頻度で見つかる P240L、R2029W 変異はヨーロッパ・アメリカ人からは見出されないことより日本人の民族的な背景を反映したものであることが示唆された。

また、当研究室から報告されている *CDH23* 遺伝子変異解析の結果 (Wagatuma et al., 2007、Usami et al., 2008) 難聴の原因であることがまだ不確実な遺伝子変異が、今回の 4 変異の他に 13 種類報告されているため、今回見出された P240L のヘテロ接合体が 3 名、R2029W のヘテロ接合体が 2 名に関しては、他の変異とのコンパウンドヘテロ例となっている可能性が考えられるため、直接シーケンス法により、*CDH23* 遺伝子の全エクソンを解析する必要がある。また、今回解析した難聴患者群の中には Q1716P 変異を持つ患者は認められなかった。したがって、Q1716P は遺伝子変異の頻度は低く、特定の家系特有の稀な遺伝子変異の可能性が考えられる。

また、平成 21～22 年度には、同様の 4 変異の解析を先天性難聴患者 1845 家系に実施した。その結果、この 4 種類の変異解析を実施したところ、劣性ホモ変異 8 検

体、劣性コンパウンドヘテロ変異 9 検体、劣性ヘテロ変異 31 検体で変異が認められた。これは難聴患者全体の 2.6%に相当する。

CDH23 遺伝子変異による難聴患者の臨床症状としては、高音急墜型の聴力像を呈することおよび進行性の難聴を呈することが明確になりつつある。今後、遺伝学的検査によりあらかじめ低音域の残存聴力が予測される場合にはEAS人工内耳などを選択するなどの治療法選択の際の有用であると期待される。

また、認められた原因遺伝子変異の頻度に関しては P240L、R2029W の頻度が多く、R301Q、Q1716P は少ないことが明らかとなった。これは、CDH23 遺伝子変異の founder effect(創始者効果)によるものであることが示唆される。

また、今回の 4 変異の解析によりヘテロ接合体で変異の認められた症例 31、例に関しては、他の変異とのコンパウンドヘテロ例となっている可能性が考えられるため、直接シーケンス法により、CDH23 遺伝子の全エクソン解析を進めている。

また、先天性サイトメガロウイルス感染の検討に関しては、乾燥臍帯の収集を開始するとともに、昨年度までに技術確立した乾燥臍帯からの DNA 抽出およびサイトメガロウイルスの検出技術を用いた。その結果、両側感音難聴児 46 例中、CMV 陽性は 4 例認められ、8.7%で陽性であった。また、一側性感音難聴 88 例中、CMV 陽性例は 8 例認められ 9.1%であった。また、一側性感音難聴中、病歴や既感染パターンの抗体価から、臨床上 Mumps 感染に関連する難聴が疑われたものを Mumps 疑い例とした。Mumps 疑い例は 7.1%であった。

先天性 CMV 感染症が関連難聴の頻度は、本邦での報告は約 5~20%であり、国外での報告では 7~25%とばらつきがある。報告されている先天性 CMV 感染症による難聴の頻度が大きくばらつく理由として、報告によって解析している母集団が、症候群性の難聴を含む場合や先天性の非症候群性難聴に限定した場合など統一されていないことおよび解析対象の人数が少ないことが理由と考えられる。今回我々は先天性感音難聴に限らず、無症候性小児感音難聴について検討を行い、両側性、一側性とも約 9%の CMV 陽性の結果を得た。

CMV 陽性症例は、両側性・一側性ともに遅発性・進行性の経過が認められ、先天性 CMV 感染症関連難聴の特徴とされている所見が確認された。

また、今回の検討では、2008 年 5 月の調査開始以前に、新生児スクリーニングで両側難聴を指摘され遺伝子スクリーニングを受け、遺伝子変異の診断を受けている小児は含まれていないため、小児感音難聴児において遺伝子スクリーニング検査と先天性 CMV 感染症検査を併用することで 40~50%の原因診断が可能となると考えられる。今後、診断陽性患者の臨床的特徴をさらに詳細に調べて行くとともに、診断陽性率、診断的中率などの検査としての信頼性に関する情報を蓄積していき臨床での応用を行う必要がある。

(3) 先天性難聴の遺伝子診断の臨床応用
平成 19 年~20 年度に実施した全国 33 施設との共同研究により、遺伝学的検査の
Analytic validity: 分析的妥当性、
Clinical validity: 臨床的妥当性、

Clinical utility : 臨床的有用性、
Ethical, legal and social issues :

倫理的法的社会的課題

の4つ (ACCE) について十分確認の得られた10 遺伝子47 変異に関しては、平成20 年に厚生労働省に先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」として申請し承認を受け、具体的に臨床応用を開始した。

平成21 年度は、平成20 年9 月より「先天性難聴の遺伝子診断」を開始した信州大学と平成21 年3 月より開始した虎の門病院の症例数および結果のとりまとめを行い、診断陽性率、陽性的中率および臨床型との相関に関する検討、臨床的有用性に関する検討を行った。

信州大学医学部附属病院において、期間中に先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」を受診した難聴患者は52 名であり、うち23 名(44.2%) に変異が見出された。また、虎の門病院において期間中に先進医療を受診した患者数は33 名であり、うち15 名(45.5%) に変異が認められた。信州大学医学部附属病院においても虎の門病院においてもほぼ同一の高い診断率であったため、本検査の有効性が複数の機関で同程度であることが確認されたことより、本遺伝学的検査が本邦において臨床上非常に有用であるというデータが得られたと考えている。また、検出された遺伝子変異は、*GJB2* 遺伝子変異24 例、*SLC26A4* 遺伝子変異8 例、ミトコンドリア1555A>G 変異1 例、ミトコンドリア3243A>G 変異4 例、ミトコンドリア8296A>G 変異1 例であった。昨年度までに、全国の33 施設と行った多施設共同研のデータと先進医療の結果を比較すると、変異検出率に関しては、昨年度が

難聴患者256 名のうち89 名(34.7%) に変異が認められたのに対して、先進医療で実施した場合には約45% に変異が見いだされており10% ほど陽性率が高くなっている。これは、昨年度の他施設共同研究の際は難聴全般を対象としたため、後天性の非遺伝要因による難聴患者が含まれることで、陽性率が低くなっていたと考えられ、昨年度のデータも発症年齢が6 歳以下の先天性難聴患者に限ると検出率は44.7% であり、先進医療と同程度であることが確認された。以上のように信州大学医学部附属病院と虎の門病院の2 機関で有効性が確かめられたことより、本検査が日本人難聴患者のスクリーニング検査として非常に有用であることが明らかとなった。

また、平成22 年度は、虎の門病院に引き続き先進医療としての実施が承認された、岡山大学附属病院、宮崎大学附属病院の結果も解析を行った。さらに、遺伝子検査などの希少な検体検査を外部施設(既に先進医療を実施している施設) に委託して実施することが平成21 年4 月の先進医療専門家会議で認められたため、先進医療の共同実施として全国18 施設より委託を受けて遺伝子診断を実施した。

現時点で、191 例の検査が、北海道～沖縄までの全国21 カ所で検査が行われており、当初の目的である、臨床の現場で日常的に利用可能な診断ツールとしての遺伝子診断を定着させることが出来たと考えられる。

また、191 例の解析の結果、遺伝子変異検出率は39.5% であり、先進医療申請の根拠となった共同研究の変異検出率と同程度であった。

(4) サブタイプ分類に基づいたオーダーメイドの療育システムの構築

遺伝学的検査の結果、9名に*GJB2*遺伝子、*CDH23*遺伝子の変異が同定された。この9名を原因遺伝子変異特定群（以下、特定群）とし、サイトメガロウイルス感染、髄膜炎など他の疾患が難聴の原因である対象児を含め、*GJB2*遺伝子、*CDH23*遺伝子、ミトコンドリア1555A>Gのいずれにも変異が特定されなかった6名を原因遺伝子変異非特定・非遺伝性難聴群（以下、非特定群）とした。

言語および認知の発達についての評価として、特定群、非特定群のWISC-IIIの成績の平均を比較した結果、動作性IQは両群とも健聴児の平均的なレベルと同程度であり、かつ有意差が認められなかった。一方、言語性IQに関しては、特定群の方が成績が有為に高いことが明らかとなった。また、群指数や下位検査項目も同様に特定群と非特定群の比較を行い、同様に言語理解など言語の発達を示す指標でのみ有為差を認めた。今回の対象症例は全例とも、聴覚的な機能に依存しない動作性の検査項目に関連した項目では差が認められないため、特定群と非特定群で言語性IQに有為差が認められたのは、全体的な発達の遅れにより言語発達が遅れているのではなく、難聴が起因となって言語発達に遅れが生じていることが示された。

特定群と非特定群の言語成績の間に有為差が認められた原因として、*GJB2*遺伝子、*CDH23*遺伝子の変異が直接脳機能に影響を及ぼしているとは考えにくいことより、遺伝子変異による難聴とその他の難聴では、難聴の程度や進行性などの臨床症状が異な

るために、その違いにより言語成績に差が生じていると考える方が妥当である。そこで、両群の発症年齢、診断時年齢、補聴器開始年齢を比較した。その結果、特定群の方が、早期に難聴の診断がされており、また早期に補聴器装用を開始していることが明らかとなった。また、特定群、非特定群の間で有意差が認められたWISC-IIIの成績と、発症年齢、補聴器開始年齢といった因子との間には有意な相関が認められた（図11）。そのため、このような言語成績に影響を与える因子が等しくなるように成績の補正を行ったところ、両群間に有意差は認められなくなった。

一般的に特定群は、難聴が重度かつ先天発症であるケースが多いのに対し、非特定群では、後天性の難聴や進行性の難聴、軽度～中等度の難聴が含まれているケースが多いため、非特定群よりも難聴の発見や診断が早く、補聴や療育など介入の開始が早まるため、結果的に言語成績の伸びにつながったと考えられる。従って予測通り、遺伝子変異による難聴の臨床症状（重症度や進行性、発症時期）が、により早期介入が行われ、結果として言語成績が非特定群よりも高いことが明らかとなった。

また、健聴群との比較より、WISC-IIIにおける言語性検査の成績は、特定群、非特定群ともに有意に低いことが明らかとなった。このことより、健聴児が聴くことで獲得する語彙や知識、言語による概念化、推理し表現する力を獲得することが早期からの介入があっても困難であることを示している。今後これらの能力を伸ばすためのハビリテーションの効果に関して検討を進める必要がある。

D. 結論

本研究では平成 20 年度～平成 22 年度の
研究期間を通じて下記の研究成果を得た。

1) 4000 人を超える大規模解析を行い、*GJB2*
変異、ミトコンドリア A1555G 変異による難
聴の臨床像を改めて解析することにより、
いくつかの新知見が得られた。これらの知
見は今後、サブタイプ分類に応じた適切な
介入法の検討を行う際に有用な情報となる
であろう。

2) 先天性難聴の遺伝子診断の診断率を向
上させるために *CDH23* 遺伝子および先天サ
イトメガロウイルス感染の頻度調査を実施
した。いままでの先天性難聴の遺伝子スク
リーニング検査 (10 遺伝子 47 変異) の解
析に *CDH23* 遺伝子および先天性サイトメガ
ロウイルス検査を組み合わせることで、診
断率がさらに 10%程度向上することが示唆
された。

3) 全国 33 施設との共同研究により、416
名を対象に遺伝子検査および臨床情報調査
を行なった結果、先天性難聴の約 35%から
変異を見出すことが可能であることが明ら
かとなり、臨床的に有用であることが明ら
かとなった。本共同研究により 10 遺伝子
47 変異に関しては、遺伝子検査によりもた
らされる情報が、臨床の現場で有用である
こと等が確認されたため、平成 20 年に厚
生労働省に先進医療「先天性難聴の遺伝
子診断」として申請し承認を受け、臨床
応用を開始することが出来た。

4) 約 4000 人(1500 家系)の難聴患者とそ
の家族に関して、残存聴力活用型人工内耳
の適応となる遺伝性難聴患者の遺伝的背景
に関する調査を行った。その結果、欧州で
の EAS の適応基準を満たす高音急墜型難聴

症例は 139 家系 151 例(全体の約 3%、家系
では 9%)であった。また、対象聴力像を呈
する症例のうち、難聴の原因遺伝子変異が
明らかとなった症例は 26.6%であり、*GJB2*
遺伝子変異 2.2%、*SLC26A4* 遺伝子変異 7.2%、
ミトコンドリア 1555A→G 変異 12.9%、
CDH23 遺伝子変異 4.3%であった。本研究の
成果である難聴のサブタイプ分類により、
おおよそ 3%の難聴患者が高音急墜型の聴力
を持つことが示唆されたため、高音急墜型
の感音難聴に対するより効果的な治療法と
して平成 21 年に厚生労働省に高度医療
「残存聴力活用型人工内耳挿入術」とし
て申請し承認を受け、臨床応用を開始す
ることが出来た。

5) 平成 20 年に厚生労働省に申請し承認
を受け臨床応用を具体的に開始した先進
医療「先天性難聴の遺伝子診断」に関し
て結果のとりまとめを行い 40%の患者か
ら遺伝子変異が検出されることを明らか
にし、共同研究時とほぼ同程度の有効性
が認められることを示した。また、平成
22 年度からは、全国の 18 施設と先進
医療の共同実施を開始し、当初の目標で
あった、臨床の現場で利用可能な診断ツ
ールを提供することを実現することがで
きた。

今後、難聴の遺伝子診断を従来の聴力検
査と組み合わせて実施することで、より正
確に、より早期に聴力の程度を予測する
ことが可能になることが期待される。また、
遺伝子診断を組み合わせるによって、難聴
をサブタイプに分類することが可能となり、
サブタイプごとに適切なフォローアップや
適切な介入法などのオーダーメイド医療の
実現につながることを期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 論文発表

- 1) Fukuoka H, Tsukada K, Miyagawa M, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami S. Quantitative evaluation of endolymphatic hydrops by bilateral intratympanic Gd-DTPA administration with MRI imaging for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*
- 2) Miyagawa M, Fukuoka H, Tsukada K, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami S. Endolymphatic hydrops and therapeutic effects are visualized in "atypical" Meniere's disease *Acta Otolaryngol*(in press)
- 3) Lu SY, Nishio S, Tsukada K, Oguchi T, Kobayashi K, Abe S, Usami S. Factors that affect hearing level in individuals with the mitochondrial 1555A>G mutation. 2009 May;75(5):480-4.
- 4) Usami S, Takumi Y, Suzuki N, Oguchi T, Oshima A, Suzuki H, Kitoh R, Abe S, Sasaki A, Matsubara A. The localization of proteins encoded by CRYM, KIAA1199, UBA52, COL9A3, and COL9A1, genes highly expressed in the cochlea. *Neuroscience*. 2008 Jun 12;154(1):22-8.
- 5) Oshima A, Jaijo T, Aller E, Millan JM, Carney C, Usami S, Moller C, Kimberling WJ. Mutation profile of the CDH23 gene in 56 probands with Usher syndrome type I. *Hum Mutat*. 2008 Jun;29(6):E37-46.
- 6) Usami S, Wagatsuma M, Fukuoka H, Suzuki H, Tsukada K, Nishio S, Takumi Y, Abe S. The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. *Acta Otolaryngol*. 2008 Apr;128(4):446-54.
- 7) Tsukada K, Nishio S, Usami S. A large cohort study of GJB2 mutations in Japanese hearing loss patients. *Clin. Genet*. 2010 (in press)
- 8) Usami S, Miyagawa M, Suzuki N, Moteki H, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S. Genetic background of candidates for EAS (electric acoustic stimulation). *Audiological Medicine*. 2010 in press.
- 9) Usami S, Moteki H, Suzuki N, Fukuoka H, Miyagawa M, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S, Jolly C. Achievement of hearing preservation in the presence of an electrode covering the residual hearing region. 2011. In press
- 10) Furutate S, Iwasaki S, Nishio S, Moteki H, Usami S. Clinical profile of hearing loss in children with congenital cytomegalovirus (CMV) infection: CMV DNA diagnosis using preserved umbilical cord. *Acta Oto-Laryngologica* 2011 in press.
- 11) 宇佐美真一 先天性難聴の遺伝子診断—専門医に必要な難聴遺伝子に関する知識— 日本耳鼻咽喉科学会会報 113:34-37, 2010
- 12) 小林有美子、佐藤宏昭、岩井詔子、村井盛子、宇佐美真一 当科小児難聴外来の過去 10 年間における難聴の遺伝学的

- 検討 *Audiology Japan* 53:192-198, 2010
- 13) 宇佐美真一 難聴の遺伝子診断と治療
日本医師会雑誌 139: 600-603 2010
 - 14) 宇佐美 真一 疾患群の遺伝学的
検査 (Genetic Testing) と遺伝子検
査 (Gene-Based Testing) *日本臨床* 68:
417-422 2010
 - 15) 宇佐美真一 難聴の遺伝子診断 *日本
臨床* 69: 357-365
 - 16) 宇佐美真一、難聴の遺伝カウンセリング-
先進医療としての「先天性難聴の遺
伝子診断」をふまえて-耳鼻咽喉科臨床
2008; 101:727-738
 - 17) 宇佐美真一、小児難聴児への対応-難聴
遺伝子診療外来、人工内耳センター、難
聴児支援センターにおけるチーム医療
-耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2008;
80:851-858
 - 18) 宇佐美真一 難聴とウイルス感染 *MB
ENT* 99:8-16, 2009
 - 19) 宇佐美真一 先天性難聴 *小児科*
50:1182-1185, 2009
 - 20) 武市紀人、柏村正明、中丸裕爾、津府
久崇、福田諭、鈴木美華、宇佐美真一 難
聴遺伝子診断が有用であった人工内耳
-症例 *Audiology Japan* 52: 214-219,
2009
 - 21) 宇佐美真一 薬剤と遺伝子 *耳鼻咽喉
科・頭頸部外科* 81: 759-767 2009
 - 22) 宇佐美 真一 予防医学からみ
た遺伝性難聴 *JOHNS* 25: 1719-1723
2009
2. 学会発表
- 1) 宇佐美真一、サブタイプ分類に基づく小
児難聴診断、療育システムの構築、感覚
器障害研究成果発表会, 東京 (2010年2
月)
 - 2) 宮川麻衣子、鈴木伸嘉、茂木英明、西尾
信哉、工 穰、宇佐美真一、高音急墜
型/高音漸傾型難聴症例の臨床像と遺伝
的背景、第2回厚生労働省急性高度感音
難聴 調査研究班会議、東京 (2010年2
月)
 - 3) 内藤武彦、石井正則、東野哲也、宇佐美
真一、KCNQ4 遺伝子変異による難聴-変
異部位と臨床型について-、第111回日
本耳鼻咽喉科科学会総会・学術講演会、
仙台 (2010年5月)
 - 4) 宇佐美真一、熊川孝三、東野哲也、福島
邦博、先進医療(先天性難聴の遺伝子診
断)の現況、第111回日本耳鼻咽喉科科
学会総会・学術講演会、仙台 (2010年5
月)
 - 5) 宮川麻衣子、茂木英明、工 穰、宇佐美
真一、人工内耳埋め込み術を行った
CDH23 遺伝子変異による難聴症例、第5
回日本小児耳鼻咽喉科科学会総会、札幌
(2010年6月)
 - 6) 工 穰、シンポジウム「各施設における
難聴遺伝子診療の現況と将来展望」、第2
回 難聴遺伝子の研究会、東京 (2010年
7月)
 - 7) 岡部真理子、宮川麻衣子、福岡久邦、工
穰、宇佐美真一、Round Window Approach
で人工内耳挿入を行った先天難聴児の
一例、第58回中部地方部会連合会、名
古屋 (2010年7月)
 - 8) Shin-ichi Usami, Hideki
Moteki, Nobuyoshi Suzuki, Hisakuni
Fukuoka, Maiko Miyagawa, Yutaka Takumi,
Satoshi Iwasaki, Claude Jolly、