

201122091A

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)

前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく
新診断基準作成に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 喜多村 健

平成24(2012)年 3月

目 次

I. 平成 23 年度前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく 新診断基準作成に関する研究班班員名簿	1
II. 総括研究報告 前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準 作成に関する研究	3
喜多村 健（東京医科歯科大）	
（資料）「前庭水管拡大症の発症頻度等の全国調査」調査用紙	
III. 班会議報告	11
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	13
V. 研究成果の刊行物・別刷	23

I. 平成 23 年度前庭水管拡大症の臨床所見と
遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成
に関する研究班班員名簿

平成23年度前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成
に関する研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	喜多村 健	東京医科歯科大学 耳鼻咽喉科学	教 授
分担研究者	小川 郁	慶應義塾大学 耳鼻咽喉科	教 授
	中島 務	名古屋大学 耳鼻咽喉科	教 授
	宇佐美 真一	信州大学 耳鼻咽喉科	教 授
	岡本 牧人	北里大学 耳鼻咽喉科	教 授
	暁 清文	愛媛大学 耳鼻咽喉科	教 授
	福田 諭	北海道大学 耳鼻咽喉科	教 授
	佐藤 宏昭	岩手医科大学 耳鼻咽喉科	教 授
	山嵜 達也	東京大学 耳鼻咽喉科	教 授
	福島 邦博	岡山大学 耳鼻咽喉科	講 師
研究協力者	野口 佳裕	東京医科歯科大学 耳鼻咽喉科学 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 Tel: 03-5803-5308 Fax: 03-3813-2134 E-Mail: noguchi.oto@tmd.ac.jp	講 師
経理事務担当者	高橋 和之	東京医科歯科大学 研究・産学連携推進機構事務部 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 Tel: 03-5803-5872 Fax: 03-5803-0179 E-Mail: t.wakayama.adm@cmn.tmd.ac.jp	職 員

II. 総括研究報告

平成 23 年度 総括研究報告

主任研究者 喜多村 健（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

最も高頻度の内耳奇形である前庭水管拡大症の罹患患者数を推測するために、当該疾患を診断し得る全国の 651 施設を対象に、症例の有無を回答する一次調査を施行した。アンケートは、421 施設（63.29%）から回収され、当該症例ありが 83 施設、なしが 329 施設であった。共同研究施設 10 施設からは、調査個人票にて、臨床所見ならびに遺伝学検査データを収集した。その結果、88 例の臨床所見を解析し、同定された遺伝子変異は、SLC26A4 が 10 例、ミトコンドリア DNA 1555 変異が 1 例、SIX1 変異が 2 例、ATP6B1V1 変異が 1 例であった。

研究目的

本研究では、最も高頻度とされている内耳奇形の前庭水管拡大症の全国疫学調査により、我が国の罹患患者数の推定を行う。さらに、本疾患の多様な臨床所見と原因遺伝子に基づき、亜分類を含む新しい診断基準を作成する。この新分類により、それぞれの症例に応じた聴平衡覚障害進行の予後に関するカウンセリングが可能となり、原因遺伝子の解析から、分子病態に基づいた予防および治療方法探索を最終目標とする。

研究方法および倫理面への配慮

前庭水管拡大症は、高頻度の内耳奇形であるにもかかわらず、全国疫学調査は、いまだ施行されたことはない。一方、本疾患は、CT あるいは MRI による画像検査により、ほとんどが耳鼻咽喉科医師により確定診断される疾患であり、診断は比較的容易である。そのため、本疾患の罹患症例の推定は、本疾患を CT あるいは MRI による画像検査により診断可能で、かつ耳鼻咽喉科医師が所属する施設のみを対象にした疫学調査で可能となる。

上記の背景から、今回の疫学調査は、651 の耳鼻咽喉科研修指定施設を対象として、研究の概略（別資料 1）、診断基準（別資料 2）、症例の有無についての回答用紙（別資料 3）を送付した。

本研究班の主任ならびに分担研究者は、本疾患については、以前から臨床所見ならびに遺伝学的検査を施行しており、本研究初年度としては、これらのデータを解析した。まず、本症例の調査個人票を、研究班として作成した（別資料 4）。

遺伝学的検査に関しては、検査に対して書面による同意が得られた症例を対象に、末梢血液 10ml から DNA を抽出し、ターゲットとする遺伝子の翻訳領域とエキソン・イントロン境界を PCR 法により増幅した。さらに、得られた PCR 産物を直接シーケンス法により解析した。ターゲットとする遺伝子は、SLC26A4（DFNB4/Pendred 症候群の原因遺伝子）、EYA1、SIX1（BOR/BO 症候群の原因遺伝子）、ATP6V1B1、ATP6V0A4（遠位尿細管性アシドーシスの原因遺伝子）とした。

研究対象者に対しては人権擁護上の配慮を行い、研究により研究対象者が受ける不利益、危険性について説明と同意を行った。疫学・臨床研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に基づいたものである。また、申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、所属施設の倫理審査委員会に研究施行の承認を新たに取得した。ヒト遺伝子解析に関しては、

申請者の所属施設の倫理審査委員会より、研究内容についてはすでに承認を得ていたが、全国調査については、新たに申請し承認を得た。対象者からは、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号、平成 17 年 6 月改正）に基づいた書面による同意を得た。

研究結果および考察

全国調査による対象疾患の罹患者の推定研究は、全国の 651 対象施設に一次調査用紙を送付し、421 施設 (63.29%) から回収し、当該症例ありが 83 施設、なしが 329 施設であった。男性 148 例、女性 189 例で合計 337 例である。今後、一次調査で回答がなかった施設からの回収を再度依頼する。また、症例ありとした施設に調査個人票（別資料 4）を送付して臨床データを解析予定である。

主任ならびに分担研究者の施設からは、合計 88 症例が収集され、家族歴からは弧発例が 56 例、劣性遺伝形式が 10 例、優性遺伝形式が 2 例に認められた。対象症例中、Pendred 症候群が 11 例、B0 症候群が 2 例、遠位尿細管性アシドーシスが 2 例であった。CHARGE 症候群は見られなかった。合併する奇形としては、耳介奇形が 2 例、耳瘻孔が 2 例、前庭水管拡大以外の内耳奇形が 14 例に見られた。心ならびに腎疾患と糖尿病を合併する症例はなかった。遺伝子解析からは、SLC26A4 が 10 例、ミトコンドリア DNA 1555 変異が 1 例、SIX1 変異が 2 例、ATP6B1V1 変異を 1 例に同定した。

前庭水管拡大症は、高頻度の内耳奇形であり、1978 年の Valvassori と Clemis が提唱した側頭骨 CT における前庭水管の拡大と定義されている。ところが、常染色体劣性遺伝性難聴 (DFNB4) / Pendred 症候群、BOR/B0 症候群、遠位尿細管性アシドーシス等の多様な病変で見られ、これらの疾患の臨床所見、

原因遺伝子はそれぞれ異なり、単一疾患ではなく heterogeneous な疾患群である。従って、本疾患の診療にあたっては、前庭水管の拡大という解剖学的特徴に限った診断でなく、多様な臨床所見と原因遺伝子に基づいた診断が重要となる。本研究では、全国レベルで前庭水管拡大症症例を対象として、臨床所見を解析し原因となる遺伝子を同定し、新しく診断基準を策定して、多様な前庭水管拡大症の再分類を目標としている。この新分類が、それぞれの症例に応じた聴平衡覚障害進行の予防および治療方法探索に繋がると期待される。

平成 23 年度の研究では、全国の本疾患を診断しうる施設を対象に症例の有無についての一次調査を施行し、予測していた罹患者数に近似したデータが得られた。今後、未回収の回答の確保に努め、罹患者数の推定を行う予定である。また、本疾患の臨床所見を調査するために、(1) 臨床症状（難聴の進行や変動の有無、めまいの性質や頻度、症状悪化時の誘因の有無など）、(2) 検査所見（経時的なオーディオグラムと眼振所見、温度眼振検査所見など）、(3) CT における前庭水管中間径、(4) 治療内容を含む調査個人票を作成し、主任ならびに分担研究者が収集済みの 88 症例の臨床データと遺伝子データを解析した。その結果、前庭水管拡大という同一の内耳奇形であっても、遺伝形式を含む臨床所見がさまざまであった。また、前庭水管拡大症の原因遺伝子は、従来は、ほとんどが、SLC26A4 と考えられていたが、本研究では、約 28% は SLC26A4 以外の変異であった。今後、原因となる難聴遺伝子変異の観点からみた、予後推定が可能か否かが課題となる。

結論

① 全国の施設を対象にした一次調査で回答のあった 421 施設中 83 施設 (19.7%) が症例ありと回答し、共同研究者からのみの集

計で、88例が集積され、内耳奇形の中では、高頻度の奇形であると再確認された。

② 前庭水管拡大症の原因遺伝子として最多はSLC26A4であるが、ATP6V1B1と、SIX1変異が関与していると判明し、本疾患の約28%はSLC26A4以外の遺伝子変異が原因と推測された。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

(資料1)

2012年1月18日

耳鼻咽喉科、頭頸部外科 責任者様

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)

研究課題名：前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成

主任研究者 喜多村 健

(東京医科歯科大学・耳鼻咽喉科学)

「前庭水管拡大症の有病者数の全国一次調査」ご協力のお願い

拝啓

初春の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

このたび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）「前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成」におきまして、わが国における前庭水管拡大症の実態を把握するために全国疫学調査をすることになりました。

前庭水管拡大症は最も高頻度の内耳奇形として知られ、多くの症例では非症候群性劣性遺伝性難聴（DFNB4）ならびに Pendred 症候群の原因遺伝子 *SLC26A4* 変異が原因であると報告されています。さらに、鰓弓耳腎症候群（Branchio-Oto-Renal 症候群）、遠位尿細管性アシドーシスなどにも認められますが、これらの遺伝的に異なる本疾患の患者数、罹患率などは十分に明らかになっていません。

つきましては、ご多忙中のところ大変恐縮でございますが、過去5年間（2007年1月1日～2011年12月31日）の貴診療科における該当疾患患者数を同封の葉書にご記入の上、**2012年2月10日**までにご返送くださいますよう御願ひ申し上げます。

また、該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、葉書の「1.なし」に○をつけ、ご返送くださいますよう御願ひ申し上げます。

該当する患者ありの場合には、後日個人票を御送りさせていただきますので、あわせてご協力くださいますよう重ねて御願ひ申し上げます。

この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

何卒ご協力のほど、よろしく御願ひ申し上げます。

敬具

東京医科歯科大学医歯学総合研究科・耳鼻咽喉科学

喜多村 健

電話：03-5803-5303

FAX：03-5803-0146

Email：kitamura.oto@tmd.ac.jp

野口 佳裕

電話：03-5308-5308

FAX：03-3813-2134

Email：noguchi.oto@tmd.ac.jp

前庭水管拡大症の診断基準

難聴を認め、CT (MRI) にて前庭水管 (内リンパ管) の

1. 中間部位のサイズが 1.5mm 以上

あるいは

2. 開口部が 2mm 以上

前庭水管拡大症は以下のような疾患 (症候群) などに認められるとされています。

- 非症候群性劣性遺伝性難聴 (DFNB4)
- Pendred 症候群
- 鰓弓耳腎症候群 (Branchio-Oto-Renal 症候群)
- 鰓弓耳症候群 (Branchio-Oto 症候群)
- Waardenburg 症候群
- CHARGE 症候群

前庭水管拡大症 患者数全国一次調査用紙

記載医師御氏名 _____

御施設名 _____

記載年月日 2012年 ____月 ____日

前庭水管拡大症	1.なし	2.あり
		男 _____ 例 女 _____ 例

記入上の注意事項

1. 貴診療科における過去5年間（2007年1月1日～2011年12月31日）の上記疾患受診患者についてご記入ください。
2. 全国患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1.なし」に○をつけ、ご返送ください。
3. 後日、各症例について第2次調査を行いますのでご協力下さい。
4. ご住所、貴施設名等に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正を御願ひします。

2012年2月10日までにご返送いただければ幸いです。

前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成

調査個人票

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)

調査研究実施施設・主任研究者名 東京医科歯科大学耳鼻咽喉科学・喜多村 健

記載者：所属施設・御氏名

記載年月日 2011年 月 日

患者イニシャル	姓()名()	性別	1.男 2.女	カルテ番号	
生年月日	(1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成) 年 月 日			発症時年齢	() 歳
結婚	1. 未婚 2. 既婚 3. 死別・離別 4. 不明				
主訴					
家族歴 (難聴、前庭水管拡大症)	有りの際、家系図があれば別紙にご記入下さい。				
初診医療機関	1. 貴施設 2. 他施設 (施設名:) 3. 不明				
診断した医療機関	1. 貴施設 2. 他施設 (施設名:) 3. 不明				
発症年月日	平成 年 月 日	難聴罹患耳		1. 右耳 2. 左耳 3. 両耳	
初診年月日	平成 年 月 日				
発症前の状況	風邪様症状	1. なし 2. あり 3. 不明		肉体疲労	1. なし 2. あり 3. 不明
	頭部外傷	1. なし 2. あり 3. 不明		精神疲労	1. なし 2. あり 3. 不明
				その他	
自覚症状	耳閉塞感	1. なし 2. あり 3. 不明		回転性めまい	1. なし 2. あり 3. 不明
	難聴	1. なし 2. あり 3. 不明		浮動性めまい	1. なし 2. あり 3. 不明
	難聴の変動	1. なし 2. あり 3. 不明		浮動感	1. なし 2. あり 3. 不明
	聴覚過敏	1. なし 2. あり 3. 不明		その他	1. なし 2. あり 3. 不明
合併症	甲状腺腫 (Pendred 症候群)	1. なし 2. あり 3. 不明		耳介奇形	1. なし 2. あり 3. 不明
	鰓弓耳腎 (BOR) 症候群	1. なし 2. あり 3. 不明		耳瘻孔	1. なし 2. あり 3. 不明
	遠位尿細管アシドーシス	1. なし 2. あり 3. 不明		中耳奇形	1. なし 2. あり 3. 不明
	Waardenburg 症候群	1. なし 2. あり 3. 不明		他の内耳奇形	1. なし 2. あり 3. 不明
	CHARGE 症候群	1. なし 2. あり 3. 不明		心疾患	1. なし 2. あり 3. 不明
				糖尿病	1. なし 2. あり 3. 不明
				腎疾患	1. なし 2. あり 3. 不明
家族歴 (同症)	1. なし 2. あり [該当者を○で囲んでください: 父母兄弟姉妹子他()] 3. 不明				
既往の治療内容 (該当項目に○を)	ステロイド・ATP・イソソルビド・メチコパール・高気圧酸素・手術 (内容を記載)				
難聴の経過	1. 治癒 2. 改善 3. 不変 4. 悪化 5. 反復 6. その他				

Ⅲ. 班會議報告

平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金障害者対策総合研究事業
【前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成】

第 1 回研究報告班会議

2011 年 11 月 24 日 木曜日 13 時 30 分～14 時 00 分

場所：沖縄コンベンションセンター B5

挨拶および今後の研究計画についてのアナウンス

研究代表者 喜多村 健(東京医科歯科大学)

平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金障害者対策総合研究事業
【前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成】

第 2 回研究報告班会議

2012 年 2 月 11 日 土曜日 15 時 00 分～15 時 30 分

場所：慶応義塾大学病院 3 号館北棟 1 階ラウンジ

挨拶

研究代表者 喜多村 健(東京医科歯科大学)

調査・研究の進行状況について

野口佳裕、高橋正時(東京医科歯科大学)

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

○ はこの研究に関連した論文・著書

1. 西尾綾子、角卓郎、山口恵、桑波田悠子、喜多村 健：メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の4例. 耳鼻臨床 104：143-50, 2011
2. ○Noguchi Y, Ito T, Nishio A, Honda K, Kitamura K：Audiovestibular findings in a branchio-oto syndrome patient with a SIX1 mutation. Acta Otolaryngol Apr;131(4):413-8, 2011 (電子出版 2011.1)
3. 山本容子, 木村百合香, 加藤智史, 杉浦むつみ, 喜多村 健：高齢者における突発性難聴の聴力予後の検討. Otology Japan 21(2)：143-8, 2011.
4. 野口佳裕, 高橋正時, 喜多村 健：埋め込み型骨導補聴器の聴覚成績と術中、術後合併症の検討. 日耳鼻会報 114：607-14, 2011
5. 福島邦博, 假谷伸, 長安吏江, 福田諭, 小林俊光, 喜多村 健, 熊川孝三, 宇佐美真一, 岩崎聡, 土井勝美, 暁清文, 東野哲也, 西崎和則：先天性外耳道閉鎖症例における埋め込み型骨導補聴器 (Bone-Anchored Hearing Aid: BAHA) の有効性に関する検討. 日耳鼻会報 114：761-7, 2011
6. Kitamura K, Nakamura Y, Noguchi Y, Takahashi M: Long term follow-up study of mastoid obliteration using bone pate in cholesteatoma. The Journal of International Advanced Otology, 7, 3, 42-3, 2011
7. 岩崎朱見, 鈴木康弘, 神山亮介, 萩野幸治, 戸叶尚史, 喜多村 健：アレルギー性鼻炎患者における気管支喘息合併率調査と抗ロイコトリエン薬プラナルカストの有効性に関する検討. Progress in Medicine 9(31)：2175-8, 2011
8. ○Sumi T, Watanabe I, Tsunoda A, Nishio A, Komatsuzaki A, Kitamura K: Longitudinal study of 29 patients with Meniere's disease with follow-up of 10 years or more (In commemoration of Professor Emeritus Isamu Watanabe). Acta Otolaryngol. 2011 Nov 6. [Epub], Acta Otolaryngol 132(1): 10-5, 2012
9. Takahashi N, Tsunoda A, Shirakura S, Kitamura K. : Anatomical feature of the middle cranial fossa in fetal periods: possible etiology of superior canal dehiscence syndrome. Acta Otolaryngol. 2011 Dec 27. [Epub]
10. 五十嵐隆 総編集, 喜多村 健 専門編集：小児科臨床ピクシス27 耳・鼻・のど・いびき：中山書店, 2011
11. 喜多村 健：序. 五十嵐隆, 喜多村健 (編) 小児科臨床ピクシス27 耳・鼻・のど・いびき：中山書店, 2011
12. 倉田奈都子, 喜多村 健：中耳炎の合併症. 五十嵐隆, 喜多村健 (編) 小児科臨床ピクシス27 耳・鼻・のど・いびき：中山書店, 54-6, 2011
13. 喜多村 健：3. 感染症. 急性中耳炎. 五十嵐隆 (編) 小児科診療ガイドライン-最新の診療指針-第2版：総合医学社, 120-24, 2011
14. 本田圭司, 喜多村 健：めまい. 後藤英司, 奈良信雄, 藤代健太郎 (編) 症候からたどる鑑別診断ロジカルシンキング：MEDICAL VIEW, 92-8, 2011.
15. 西尾綾子, 喜多村 健：27 めまい. 井上智子/佐藤千史 (編) 緊急度・重症度からみた症状別看護課程+病態関連図：医学書院, 445-60, 2011
16. 喜多村 健：めまい・難聴治療のup-to-date. 東京都医師会雑誌 64(2)：149-55, 2011

17. 喜多村 健 : 巻頭言. *Otology Japan* 21(1), 2011
18. 喜多村 健 : 報告 The 2nd East Asian Symposium on Otology参加報告. *Otology Japan* 21(1), 93-94, 2011
19. 野口佳裕, 喜多村 健 : 人工中耳の進歩: BAHA. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 83(6), 377-83, 2011
20. 有泉陽介, 喜多村 健 : VI章 耳鼻咽喉の異常 1. 耳鳴. *総合臨牀* 60, 永井書店, 999-1003, 2011 (5月増刊)
21. 喜多村健 : めまい、難聴診療のup-to-date. *ラウンドミラー* 29: 6-8, 2011.
22. 山田雅人, 喜多村 健 : 急性中耳炎. 特集・耳鼻咽喉科領域のウイルス・細菌・真菌感染症治療戦略. *ENTONI* 131:13-9, 2011
23. 喜多村 健 : 小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版. *PTM治療マニュアル. ガイドラインダイジェスト* 36, 2011
24. 喜多村 健 : めまい、難聴診療のup-to date. 特別講演. *福島県耳鼻咽喉科会誌*. 第22号, 41-3, 2011
25. 喜多村 健 : 臨床部門 研究とそのトピックス. *脳統合機能研究センター 2010年度報告書* : 74-82, 2011
26. 堤 剛, 喜多村 健 : 第IV章 感覚機能検査 1. 平衡機能検査 3. その他の検査 (聴覚・味覚・嗅覚) *臨床検査学講座 第2版 生理機能検査学*: 医歯薬出版株式会社, 295-319, 338-352, 2009, 2010, 2011
27. 喜多村 健 : 言語聴覚士のための聴覚障害学 第1版第8刷 喜多村 健 (編) 医歯薬出版, 2012
28. Kitamura K: Epidemiology of Otitis Media with Effusion (OME) in Japan. *Current Opinion on Otitis Media with Effusion*. Koonja publishing Inc.: 151-8, 2012
29. 喜多村 健: 特集 めまい診療の最前線 めまい相談医. *日本医師会雑誌*. 140:10, 2110, 2012
30. 喜多村 健 : 巻頭言. *Otology Japan* 22(1), 2012
31. 喜多村 健 : 一般社団法人日本耳科学会発足について. *Otology Japan* 22(1), 2012
32. Basta D, Rossi-Izquierdo M, Soto-Varela A, Greters ME, Bittar RS, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R, Harada T, Goto F, Ogawa K, Ernst A.: Efficacy of a Vibrotactile Neurofeedback Training in Stance and Gait Conditions for the Treatment of Balance Deficits: A Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study. *Otol Neurotol.*;32(9):1492-1499. 2011
33. Goto F, Tsutsumi T, Nakamura I, Ogawa K. : Neurally mediated syncope presenting with paroxysmal positional vertigo and tinnitus. *Auris Nasus Larynx*. 2011 Nov 5. [Epub ahead of print]
34. Sakamoto K, Imanishi Y, Tomita T, Shimoda M, Kameyama K, Shibata K, Sakai N, Ozawa H, Shigetomi S, Fujii R, Fujii M, Ogawa K. : Overexpression of SIP1 and Downregulation of E-cadherin Predict Delayed Neck Metastasis in Stage I/II Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma After Partial Glossectomy. *Ann Surg Oncol*. 2011 Sep 13. [Epub ahead of print]
35. Kanzaki S, Saito H, Mori T, Shimasaki N, Mukai M, Ogawa K. : Thirteen-month-old boy with malignant lymphoma having symptoms mimicking acute otitis media and

- mastoiditis with facial palsy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 73(5):266-70. 2011. Epub 2011 Aug 11.
36. ○Kanzaki S, Saito H, Inoue Y, Ogawa K. : A new device for delivering drugs into the inner ear: Otoendoscope with microcatheter. *Auris Nasus Larynx.* 2011. [Epub ahead of print]
 37. ○Oishi N, Shinden S, Kanzaki S, Saito H, Inoue Y, Ogawa K. : Influence of depressive symptoms, state anxiety, and pure-tone thresholds on the tinnitus handicap inventory in Japan. *Int J Audiol.* 50(7):491-5. 2011. Epub 2011 Apr 15.
 38. Kanzaki S, Takada Y, Niida S, Takeda Y, Udagawa N, Ogawa K., Nango N, Momose A, Matsuo K. : Impaired vibration of auditory ossicles in osteopetrotic mice. *Am J Pathol.* 178(3):1270-8. 2011
 39. ○Hosoya M, Fujioka M, Matsuda S, Ohba H, Shibata S, Nakagawa F, Watabe T, Wakabayashi K, Saga Y, Ogawa K., Okano HJ, Okano H. : Expression and function of Sox21 during mouse cochlea development. *Neurochem Res.* 36(7):1261-9. 2011. Epub 2011 Feb 3.
 40. ○Oishi N, Inoue Y, Hori A, Yakushimaru R, Kohno N, Ogawa K. : Pure tone auditory thresholds can change according to duration of interrupted tones in patients with psychogenic hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 131(6):628-32. 2011. Epub 2011 Jan 24.
 41. ○Cui Y, Sun GW, Yamashita D, Kanzaki S, Matsunaga T, Fujii M, Kaga K, Ogawa K. : Acoustic overstimulation-induced apoptosis in fibrocytes of the cochlear spiral limbus of mice. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 268(7):973-8. 2011. Epub 2011 Jan 19.
 42. 中井貴美子:, 齊藤秀行 , 五島史行, 小川郁: メニエール病症例に対する自律性修正法の有用性. *日本心療内科学会誌* 15 (2) :99-102. 2011
 43. Kato M, Teranishi M, Katayama N, Sone M, Naganawa S, Nakashima T. : Association between endolymphatic hydrops as revealed by magnetic resonance imaging and caloric response. *Otol Neurotol.* 32(9):1480-5. 2011
 44. Nakashima T., Sone M, Teranishi M, Yoshida T, Terasaki H, Kondo M, Yasuma T, Wakabayashi T, Nagatani T, Naganawa S. : A perspective from magnetic resonance imaging findings of the inner ear: Relationships among cerebrospinal, ocular and inner ear fluids. *Auris Nasus Larynx.* 2011. [Epub ahead of print]
 45. Uchida Y, Sugiura S, Nakashima T., Ando F, Shimokata H. : Contribution of 1425G/A polymorphism in protein kinase C-Eta (PRKCH) gene and brain white matter lesions to the risk of sudden sensorineural hearing loss in a Japanese nested case-control study. *Neurogenet.* 25(3):82-7. 2011
 46. Suzuki H, Teranishi M, Sone M, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima T. : Contrast enhancement of the inner ear after intravenous administration of a standard or double dose of gadolinium contrast agents. *Acta Otolaryngol.* 131(10):1025-31. 2011
 47. Furuta T, Sone M, Fujimoto Y, Yagi S, Sugiura M, Kamei Y, Fujii H, Nakashima T. : Free flap blood flow evaluated using two-dimensional laser speckle flowgraphy. *Int J Otolaryngol.* :297251. 2011

48. OIwata T, Yoshida T, Teranishi M, Murata Y, Hayashi Y, Kanou Y, Griffith AJ, Nakashima T.: Influence of dietary iodine deficiency on the thyroid gland in Slc26a4-null mutant mice. *Thyroid Res.* Jun 20;4(1):10. 2011
49. Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Nakashima T., Shimokata H.: Molecular genetic epidemiology of age-related hearing impairment. *Auris Nasus Larynx.* ;38(6):657-65. 2011
50. OTagaya M, Yamazaki M, Teranishi M, Naganawa S, Yoshida T, Otake H, Nakata S, Sone M, Nakashima T.: Endolymphatic hydrops and blood-labyrinth barrier in Ménière's disease.. *Acta Otolaryngol.* ;131(5):474-9. 2011
51. Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Sone M, Nakashima T.: Contrast enhancement of the anterior eye segment and subarachnoid space: detection in the normal state by heavily T2-weighted 3D FLAIR. *Magn Reson Med Sci.* ;10(3):193-9. 2011
52. Naganawa S, Sone M, Yamazaki M, Kawai H, Nakashima T.: Visualization of endolymphatic hydrops after intratympanic injection of Gd-DTPA: comparison of 2D and 3D real inversion recovery imaging. *Magn Reson Med Sci.* ;10(2):101-6. 2011
53. Ida-Eto M, Ohgami N, Iida M, Yajima I, Kumasaka MY, Takaiwa K, Kimitsuki T, Sone M, Nakashima T., Tsuzuki T, Komune S, Yanagisawa M, Kato M. : Partial requirement of endothelin receptor B in spiral ganglion neurons for postnatal development of hearing. *J Biol Chem.* 26;286(34):29621-6. 2011
54. Yoshida T, Sone M, Naganawa S, Nakashima T.: Accuracy of 3.0 Tesla magnetic resonance imaging in the diagnosis of intracochlear schwannoma. *Auris Nasus Larynx.* ;38(4):551-4. 2011
55. Naganawa S, Kawai H, Sone M, Nakashima T., Ikeda M. : Endolymphatic hydrops in patients with vestibular schwannoma: visualization by non-contrast-enhanced 3D FLAIR. *Neuroradiology.* 53(12):1009-15. 2011
56. Sone M, Kato T, Suzuki Y, Arao H, Sugiyama K, Ishida K, Izawa K, Takasu A, Nakashima T. : Relevance and characteristics of gastroesophageal reflux in adult patients with otitis media with effusion. *Auris Nasus Larynx.* ;38(2):203-7. 2011
57. Ohgami N, Ida-Eto M, Sakashita N, Sone M, Nakashima T., Tabuchi K, Hoshino T, Shimada A, Tsuzuki T, Yamamoto M, Sobue G, Jijiwa M, Asai N, Hara A, Takahashi M, Kato M. : Partial impairment of c-Ret at tyrosine 1062 accelerates age-related hearing loss in mice. *Neurobiol Aging.* [Epub ahead of print] 2011
58. OUsami S, Nishio S, Nagano M, Abe S, Yamaguchi T. : The Deafness Gene Study Consortium: Simultaneous screening of Multiple Mutations by Invader _assay Improves Molecular Diagnosis of Hereditary Hearing Loss: A Multicenter Study. February 2012 (7). Issue 2 . e31276. 2012
59. 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. *Acta Oto-Laryngol* 131: 405-412. 2011
60. Kainuma K, Kitoh R, Kenji S, Usami S.: Inverted papilloma of the middle ear: a case report and review of the literature. *Acta Oto-Laryngol* 131: 216-220. 2011
61. Moteki H, Yasuo M. Hamano H. Uehara T. Usami S. : IgG4-related chronic rhinosinusitis: a new clinical entity of nasal disease. *Acta Oto-Laryngol* 131: 518-526. 2011
62. Furutate S, Iwasaki S, Nishio S , Moteki H, Usami S. : Clinical profile of hearing