

ているため、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者に対する補聴器による治療は有効であることが示された。また、進行性の難聴であることを考え合わせると、言語取得期には、今回調査した全年齢の平均の結果よりも補聴閾値が良いことが想定される。

従って、①早期に難聴を発見し、早期から補聴器の装用を開始することと、②進行性の難聴であるケースが多いため定期的にフォローアップして補聴器装用の聴取レベルを医療的に管理することが重要である。また、人工内耳を装用している患者は少ないが、将来的に難聴が進行し人工内耳の適応となる患者も出てくることが想定されるため、人工内耳適応となった患者の年齢構成や装用効果に関しては、今後調査規模を拡大して調査して行く必要がある。

また、新規遺伝子の候補として *KCNQ4* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子の解析を行いに関して、新規遺伝子変異を見出した。図 7 に示すように、見出された変異家系は、典型的な聴力像を呈しており遺伝子診断によるタイプ分類が、重症度や予後の予測、適切な治療法の選択に非常に有用であることが明らかとなった。今後、解析の継続および解析対象遺伝子の追加によりさらなる成果が期待できる状況である。

以上の結果を踏まえて、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する診療ガイドラインの改定を行った（参考資料：優性遺伝形式をとる遺伝性難聴診療ガイドライン（試案））。

E. 結論

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴は、家系ごとに臨床経過が大きく異なるため、効果的な診断法および治療法は確立されておらず、多くの場合発症メカニズムは不明である。また実態把握もほとんど行われておらず、難聴の程度や治療方針の実態は不明であった。

本研究により、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の実態把握（日本における罹患患者数・難聴の程度・進行性・随伴症状など）および治療実態の把握（補聴器・人工内耳の装用効果、言語成績など）が共同研究機関を含めて大規模で行われ、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の臨床的な特徴を明確にすることができた。また、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の遺伝子解析により複数の遺伝子で新規遺伝子変異を見出した。見出された遺伝子変異では、原因遺伝子変異の種類ごとに臨床像が大きく異なることが明らかとなったことより、予後の予測や残存聴力活用型人工内耳挿入術などの新しい医学的介入の選択に、遺伝子診断が非常に有効であることが明らかとなった。以上の結果を踏まえて、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する診療ガイドラインの改定を行った）。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Moteki H, Naito Y, Fujiwara K, Kitoh R, Nishio S Y, Oguchi K, Takumi Y, Usami SI. Different cortical metabolic activation by visual stimuli possibly due to different time courses of hearing loss in patients with *GJB2* and *SLC26A4* mutations. *Acta Oto-Laryngol.* 131: 1232-1236. 2011
- [2] Usami, S. Nishio, S. Nagano, M. Abe, S. Yamaguchi, T. Simultaneous Screening of Multiple Mutations by Invader Assay Improves Molecular Diagnosis of Hereditary Hearing Loss: A Multicenter Study. *PLoS One.* 7: e31276. 2012
- [3] Usami, S. Abe, S. Nishio, S. Sakurai, Y. Kojima, H. Tono, T. Suzuki, N. Mutations in the *NOG* gene are commonly found in congenital stapes ankylosis with symphalangism, but not in otosclerosis. *Clin Genet.* 2012. in press.
- [4] Usami S. Miyagawa M. Nishio S. Moteki H. Takumi Y. Suzuki M. Kitano Y. Iwasaki S. Patients with *CDH23* mutations and the 1555A>G mitochondrial mutations are good candidates for electric acoustic stimulation(EAS). *Acta Otolaryngol.* 132: 377-384. 2012
- [5] 宇佐美真一 難聴の遺伝子診断 日本臨床 69: 357-367. 2011
- [6] 宇佐美真一 難聴の遺伝子診断 *Audiology Japan* 54:44-55. 2011
- [7] 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
- [8] 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-Laryngol* 131:976-982. 2011
- [9] Mutai H, Kouike H, Teruya E, Takahashi-Kodomoari I, Kakishima H, Taiji H, Usami SI, Okuyama T, Matsunaga T. Systematic analysis of mitochondrial genes associated with hearing loss in the Japanese population: dHPLC reveals a new candidate mutation. *BMC Med Genet.* 12: 135. 2011
- [10] 茂木英明、西尾信哉、工藤、岩崎聡、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳（EAS: electric acoustic stimulation）：術後聴取能における検討 *Otol Jpn* 2011 *in press*
- [11] 宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子、内藤武彦、西尾信哉、工藤、岩崎聡、：残存聴力活用型人工内耳（EAS: electric acoustic stimulation）～手術法と聴力保存成績について～ *Otol Jpn* 2011 *in press*
- [12] 茂木英明、西尾信哉、宮川麻衣子、工藤、岩崎聡、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳（EAS : electric acoustic stimulation）の長期装用者 3 症例における術後成績 *Audiology Japan* 2011 *in press*
- [13] Fukuoka H, Tsukada K, Miyagawa M, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami S. Semi-quantitative evaluation of endolymphatic hydrops by bilateral intratympanic gadolinium-based contrast agent (GBCA) administration with MRI for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 130: 10-16. 2010
- [14] Usami S, Miyagawa M, Suzuki N, Moteki H, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S. Genetic background of candidates for EAS (Electric-Acoustic Stimulation) *Audiol Med* 8:28-32. 2010
- [15] Tsukada K, Nishio S, Usami S. Deafness gene study consortium. A large cohort study of *GJB2* mutations in Japanese hearing loss patients. *Clin Genet* 78: 464-470. 2010
- [16] Ishihara K, Okuyama S, Kumano S, Iida K, Hamana H, Murakoshi M, Kobayashi T, Usami S, Ikeda K, Haga Y, Tsumoto K, Nakamura H, Hirasawa N, Wada H. Salicylate restores transport function and anion exchanger activity of missense pendrin mutations. *Hear Res* 270: 110-118. 2010
- [17] 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
- [18] 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)」難聴 日本臨床社 68 : 417-422. 2010
- [19] Lu S Y, 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. *Clin Genet,* 75 : 480-484. 2009

- [20] 宇佐美真一 予防医学からみた遺伝性難聴
JOHNS 25 : 1719-1723. 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 先天性難聴 小児科 50 :
1182-1185. 2009
- [23] 武市紀人、柏村正明、中丸裕爾、津布久崇、
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一症例 *Audiology*
Japan 52 : 214-219. 2009
- [24] 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
- [25] 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
- [26] 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
- [27] 石川浩太郎,市村恵一 : 遺伝性高音急墜型感音
難聴家系の臨床的検討. *Otol Jpn* 21: 607.
2011
- [28] 長井今日子, 宮川麻衣子, 村田哲考, 中島恭
子, 飯田英基, 宇佐美真一, 古屋信彦: *GJB2*
遺伝子 N54S 遺伝子変異を伴った
Bart-Pumphrey 症候群の 1 例: *Otol Jpn*
20: 369, 2010
2. 学会発表
- [1] 宇佐美真一 : 臨床セミナー(6)難聴の遺伝子診
断—早期診断・早期療育との関連—, 第 112
回日本耳鼻咽喉科科学会総会・学術講演会,
京都 (2011 年 5 月)
- [2] Genetics markers and hearing preservation
with Japanese children. 13th Symposium on
Cochlear Implants Children. 2011.7.14-16
シカゴ
- [3] Shin-ichi Usami: Genetic diagnosis of
Japanese congenital deafness using Invader
assay. International meeting of Otology
society of China. 2011.8.4-5 北京
- [4] Shin-ichi Usami: Genetic markers and
hearing preservation. Collegium Oto-Rhino-
laryngologium Amicitiae Sacrum
2011.9.5-7 ベルギー
- [5] 工 穰、岩佐陽一郎、吉村豪兼、矢野卓也、内
藤武彦、宮川麻衣子、茂木英明、西尾信哉、
宇佐美真一 : 先進医療「先天性難聴の遺伝子
診断」の現状, 第 56 回 日本聴覚医学会総会・
学術講演会, 福岡 (2011 年 10 月)
- [6] 岩佐陽一郎、岩崎 聡、西尾信哉、工 穰、宇
佐美真一、熊川孝三、東野哲也、佐藤宏昭、
長井今日子、武 紀人、石川浩太郎、池園哲
郎、内藤 泰、福島邦博 : 優性遺伝形式を取
る遺伝性難聴に関する調査研究, 第 56 回 日
本聴覚医学会総会・学術講演会, 福岡 (2011
年 10 月)
- [7] Yutaka Takumi, Shinichi Usami : Genetic
diagnosis of Japanese congenital deafness
using Invader assay. 11th Japan-Taiwan
Conference on Otolaryngology-Head and
Neck Surgery. 神戸 (2011 年 12 月)
- [8] 竹内 万彦、石永 一、坂井田 寛、 宇佐
美 真一、難聴遺伝子の保因者診断を行った
一例、第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演
会 福岡 (2011 年 10 月)
- [9] 工 穰、岩佐 陽一郎、吉村 豪兼、矢野 卓
也、内藤 武彦、宮川 麻衣子、茂木 英明、
西尾 信哉、宇佐美 真一、先進医療「先天
性難聴の遺伝子診断」の現状、第 56 回日本聴
覚医学会総会・学術講演会 福岡 (2011 年 10
月)
- [10] 茂木 英明、宮川 麻衣子、西尾 信哉、工
穰、岩崎 聡、宇佐美 真一、残存聴力活用
型人工内耳 (EAS:electric acoustic
stimulation) の長期装用者 3 症例における術
後成績第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演
会 福岡 (2011 年 10 月)
- [11] Shin-ichi Usami, Genetics markers and
hearing preservation with Japanese
children 13th Symposium on Cochlear
Implants Children 2011.7.14-16 シカゴ
- [12] Shin-ichi Usami, 難聴の遺伝子解析と臨床応
用に関する研究 北京国際耳科学会
2011.8.4~8.5 北京
- [13] Shin-ichi Usami, Genetic markers and
hearing preservation, Collegium Oto-Rhino-
laryngologium Amicitiae Sacrum 2011.9.5~
7 ベルギー
- [14] Shin-ichi Usami, Genetic background of

patients with residual hearing: EAS is a good therapeutic option for hearing loss due to CDH23 gene mutations Hearing Implants: A Remarkable Past and a Brilliant Future 2010.12.9~11 フランクフルト/ドイツ

覚医学会総会・学術講演会 2010.11.11~12 奈良県新公会堂

H. 知的所有権の出願・取得状況

- [15] 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一変異部位と臨床型について一、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）
- [16] 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）
- [17] 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）
- [18] 宇佐美真一、工 穰、鈴木伸嘉、茂木英明、宮川麻衣子、西尾信哉、残存聴力活用型人工内耳 (EAS:electric acoustic stimulation) :手術法と聴力保存成績について 第 20 会日本耳科学会総会、愛媛（2010 年 10 月）
- [19] 宮川麻衣子、我妻道生、西尾信哉、宇佐美真一、CDH23 遺伝子変異による難聴一変異解析と臨床像一 第 20 会日本耳科学会総会、愛媛（2010 年 10 月）
- [20] 内藤武彦、宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一、佐藤宏昭、熊川孝三、古屋信彦、東野哲也、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する実態調査と臨床像、第 20 会日本耳科学会総会、愛媛（2010 年 10 月）
- [21] 宇佐美真一、遺伝性難聴、日本人類遺伝学会、大宮（2010 年 10 月）
- [22] 宇佐美真一、The responsible genes for Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay, 2nd East Asian Symposium in Otology, 台湾（2011 年 11 月）
- [23] 優性遺伝形式両側高度難聴家系への人工内耳の有用性：村田考啓、中島恭子、長井今日子、古屋信彦：Otology Japan(0917-2025)20 巻 4 号 Page550(2010.09)
- [24] 工 穰、茂木英明、塚田景太、宮川麻衣子、鬼頭良輔、宇佐美真一 GJB2 遺伝子変異症例における ASSR での推定聴力閾値と成長後の純音聴力検査閾値比較第 55 回日本聴

1. 特許取得

なし

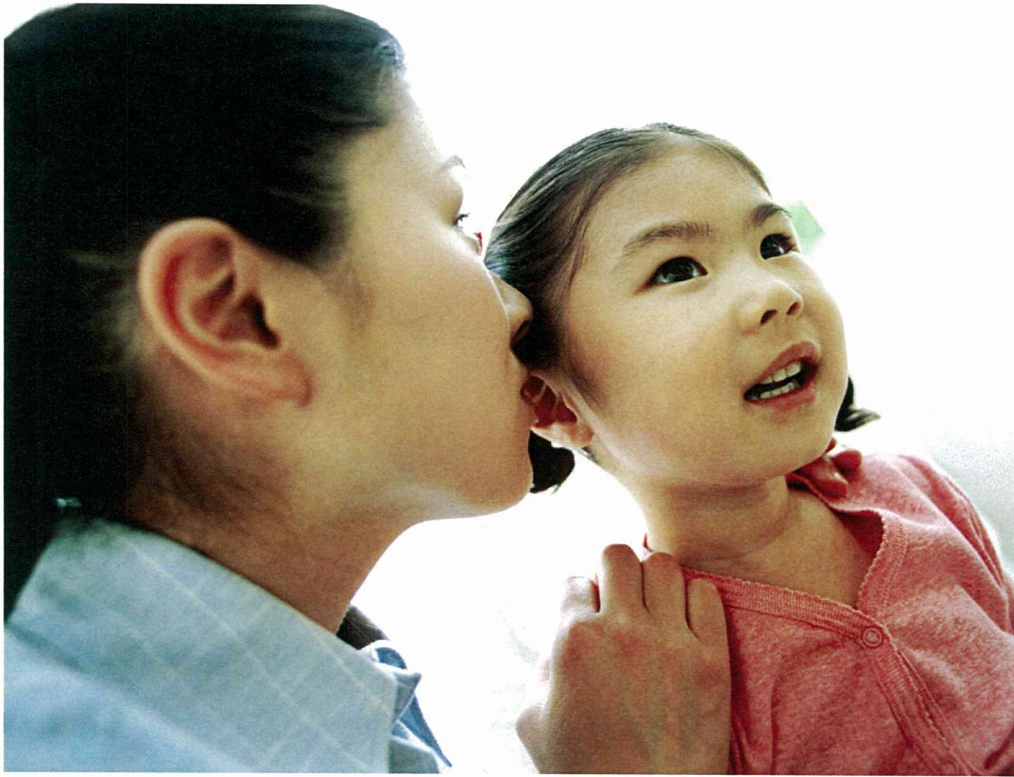
2. 実用新案取得

なし

3. その他

なし

(資料) DNA 採血時患者用説明用紙
症例登録用紙

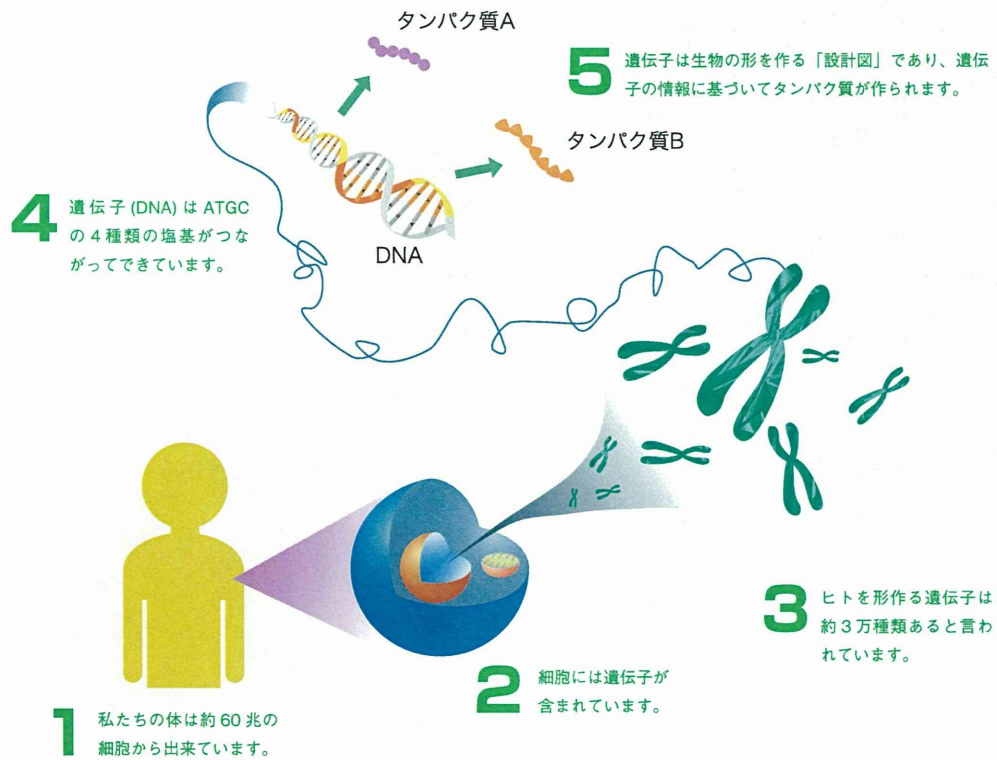


研究協力をお願い

難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究

当院では信州大学医学部耳鼻咽喉科が中心となって進めている、難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する共同研究プロジェクトに協力しています。遺伝子解析プロジェクトでは、遺伝子診断の診断効率の向上を目指すとともに、難聴の発症のメカニズムや原因に応じた適切な治療法の確立を目的とした研究が行われております。今後の医療の発展のため、皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

〇〇大学医学部耳鼻咽喉科

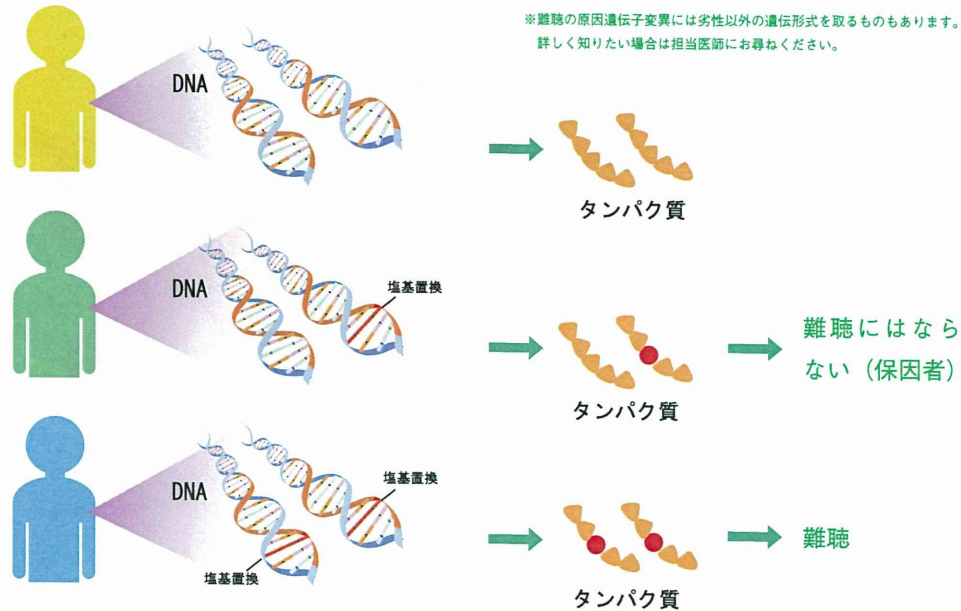


● 遺伝子とは

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたちや体つきだけでなく、病気への罹りやすさなども含まれます。人の体の状態は、遺伝とともに生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」に「子」という字が付き「遺伝子」となると、「遺伝を決定する最小単位」を意味する科学的な言葉になります。ほとんど全ての生物では、遺伝子の本体は「DNA」という物質でできています。「DNA」は、A、T、G、C という四つの塩基の連続した鎖です。塩基がいくつもつながって遺伝子が出来上がっています。

人体は約 60 兆個の細胞から成り立っており、細胞の一つ一つにすべて遺伝子が含まれています。一つの細胞の中には数万種類の遺伝子が存在しており、全ての遺伝情報を総称して「ゲノム」といいます。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つ目の役割は、精密な「体の設計図」としての役割です。受精した一つの卵細胞は、分裂を繰り返してふえ、一個一個の細胞が「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と分かれながら、最終的には約 60 兆個まで増えて人体を形作ります。遺伝子は、体を形作っている蛋白質の設計図であると同時に、必要な場所で、必要な量の蛋白質を作る命令も含まれています。二つ目の役割は「種の保存」です。先祖から現在まで「人類」という種が保存されてきたのも遺伝子の働きによります。



- 1 私たちの体質は、1人1人異なります。
- 2 体質が異なる原因は、体を作る設計図である遺伝子が1人ずつ異なるからです。
- 3 私たちの体を形作る設計図 (DNA) は、父親由来と母親由来の一組から成り立っています。
- 4 劣性遺伝形式をとる難聴の場合、難聴の原因となる遺伝子を偶然両親から受け継いだ場合に難聴になります。

● 遺伝子と病気

遺伝子の構造は、人それぞれにわずかな違いがあり、その違いのなかにはさまざまな病気の原因となるようなものもあります。ある遺伝子が生まれつき病気を起こしやすい構造をしていると、この遺伝子が伝わった子孫ではそのために病気のである可能性があります。

このように説明すると、遺伝子構造の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれませんが、遺伝子の変化が病気を引き起こすことはきわめてまれなことと考えられています。たとえば、一人一人の顔や指紋が違うのと同じように、生まれつき遺伝子にも違いがありますが、その大部分は病気との直接的な関わりがないことがわかってきました。

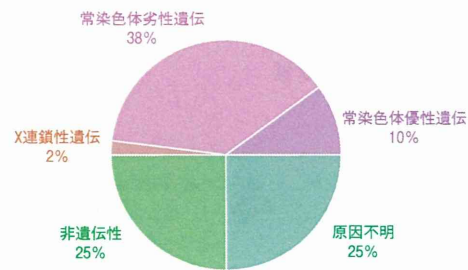
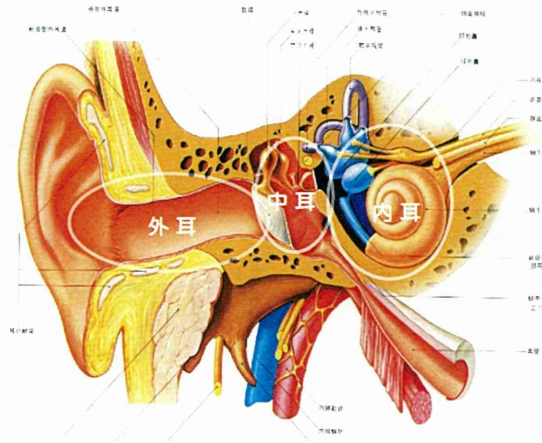
また、人体を形作る約 60 兆個の細胞では頻りに遺伝子の変化が起きていますが、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子構造の変化のうちごく一部のみが病気を引き起こし遺伝する病気として現れます。

しかし、遺伝病は決してまれなものではありません。全ての新生児の 5% 以上は遺伝性や先天性の病気を持ちます。どんな人でもおよそ 10 種類くらいの劣性遺伝病の遺伝子を持っていると考えられています。家族・親戚に同じ病気の人がいなくても遺伝病が起こってくるのがしばしばあるのは、突然変異だけではなく、その劣性遺伝病の原因となる遺伝子を持っている健康な人同士がたまたま結婚したことによるのです。

最新の調査によると、先天性難聴の原因となる遺伝子は、一般の健康な人でも 30 ~ 50 人に 1 人の割合で認められる、とても一般的なものであると推定されています。

1 先天性難聴の障害部位

音の情報は外耳→中耳→内耳→聴神経→脳の順に送られことばとして理解しています。先天性難聴の原因には様々なものがあり、その原因ごとに異なる聴力型や経過を取ることが知られています。



2 先天性難聴の原因

少なくとも50%は遺伝子が関与しているものと推測されています。また25%程度は非遺伝性の環境要因、例えば感染、外傷、薬物などによる難聴であると言われています。最近ではサイトメガロウイルス感染による先天性難聴が高頻度で見つかることが報告されています。

● 聴覚障害について

先天性の聴覚障害の発生頻度は、出生1000人に約1人とされており、先天性疾患の中で最も高頻度に認められる疾患の一つです。聴覚障害の原因には様々なものがあることが分かっており、その原因ごとに異なる聴力型や経過を取ることが知られています。

近年の調査によると先天性難聴の原因の少なくとも50%は遺伝子が関与しているものと推測されています。遺伝子の関与する難聴のおおよそ8割は劣性遺伝形式を取る遺伝子変異による難聴であると考えられており、先天性難聴の原因の中では最も大部分を占めます（先天性難聴の原因のおおよそ40%）。

また25%程度はウイルス感染症や外傷、薬物など非遺伝性による原因による難聴であると言われています。（近年、この非遺伝性の難聴の原因のうち、サイトメガロウイルス感染による先天性難聴が、比較的高頻度で見つかることが報告されています。）

このように先天性難聴の原因のうち最も高い割合を占めるのが、遺伝子が関与する難聴であるため、遺伝子を調べる事で、多くの難聴の原因を特定することが出来るようになりました。また、原因が特定されることにより、どのようなタイプの難聴か？、将来進行するのか？、どのような症状や病気を伴うのか？などの有用な情報が得られるようになって来ました。しかしながら、難聴に関わる遺伝子は100種類ほどあると考えられており、現時点ですべての原因が明らかになっているわけではありません。



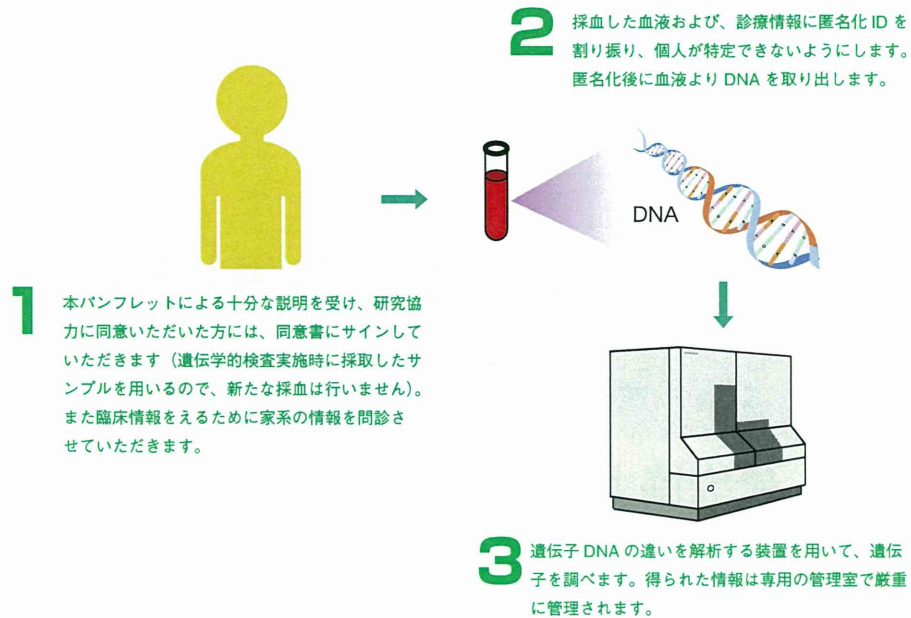
研究協力のお願ひ (バンク事業への協力のお願ひ)

● 研究目的について

現在行われている難聴の遺伝子診断は、いままでに日本人先天性難聴者から見つかった 10 遺伝子 47 変異を調べる検査であり、その診断効率はおおよそ 30%～35% です。将来的に難聴の遺伝子診断の効率をより向上させるとともに、より正確に難聴の程度や症状などを調べるためには、さらなる研究の推進が欠かせません。この研究プロジェクトの発展により、難聴の診断効率が上昇し、より正確な予後や症状の予測ができるようになり、将来的には患者さんひとりひとりに合わせたオーダーメイド医療を実現することで、患者さんの生活の質を向上させることを目的としています。皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

※ 研究内容全般に関するお問い合わせは、〇〇大学医学部耳鼻咽喉科 (TEL: XXX-XXX-XXXX) まで、苦情等がある場合は、〇〇大学医学部庶務係 (電話 XXX-XXX-XXXX) までご連絡ください。

遺伝子解析研究の実施計画 (概要)		研究目的
本遺伝子解析研究計画は信州大学医学部「遺伝子解析倫理委員会」で審査され、信州大学医学部長により承認されたものです。		難聴をおこしやすい生まれながらの体質があるかどうかを、血液などから取り出した遺伝子を調べることにより正確に診断できるような遺伝子診断法を作ろうとすることを目的としています。
研究題目	難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究	研究計画 信州大学耳鼻咽喉科及び共同研究機関にて、対象者の全血 20ml を採血し、DNA を抽出後遺伝子解析を行います。また、病気の程度などの情報を得るために、診療記録 (カルテ) より研究に必要な情報を利用させていただきます。
研究機関名	〇〇大学医学部耳鼻咽喉科	
研究責任者氏名	〇〇 〇〇・教授	個人情報保護に関して 本研究では採血後、遺伝子解析前に氏名・住所などの個人情報情報を削除し、匿名化 ID を付与します。提供していただきました試料および得られた情報は専用の管理庫・管理室にて管理いたします。
対象とする疾患名	難聴	
調べる遺伝子	難聴関連遺伝子	
採血量	遺伝学的検査実施時のサンプルを用いる	
研究期間	平成 XX 年 X 月 X 日より 平成 XX 年 X 月 X 日まで	
解析結果保持期間	平成 XX 年 X 月 X 日まで	
本解析に関するお問い合わせ先	〇〇大学医学部耳鼻咽喉科 TEL: XXX-XXX-XXXX	



● 遺伝子研究の方法

本プロジェクトの内容につきまして、本パンフレットを用いた十分な説明を受けた後、研究協力を同意して下さる方には、同意書にサインをいただきます。（遺伝学的検査実施時に採取したサンプルを用いるので、新たな採血はいたしません。）また、病気の情報を得るために、診療情報（カルテ）を拝見させていただくとともに、家系情報などを問診させていただきます。提供していただきました血液および臨床情報には匿名化IDを割り振り個人が特定できないようにした後DNAを取り出して、原因の候補遺伝子を解析します。研究協力対象者が未成年者である場合には、本人および親権者に対して同様の説明を行い、同意書に親権者のサインを得てから同様の方法で解析を行います。また結果の返却も希望に従い本人あるいは親権者に返却いたします。

● 個人情報の保護に関して

本プロジェクトでは、分析を行う前に、住所・氏名などの個人情報を削り、匿名化ID番号を付けます。従いまして、DNAの解析結果だけから個人が特定されることはありません。個人の情報と匿名化IDを対応させる対応表は、採血を行った機関が保管します。また、血液から取り出されたDNAおよび得られた解析結果は専用の保管庫・管理室で厳重に管理されます。本プロジェクトにより得られた、研究の成果は、個人が特定されない方法で公表されることがあります。

● 解析結果の開示について

遺伝子解析の結果についての説明は、本人に対してのみ行い、たとえ家族に対しても、本人の承諾がなければ結果を告げることはありません。同じ遺伝子を受け継いでいるかもしれない血縁者への連絡については、解析を受けた本人が行うことを原則としますが、本人の了解のもとに担当医が行うことも可能です。また、病気のことや遺伝子解析に関して、不安に思ったり、相談したいことがある場合は、遺伝カウンセリング担当者が相談を受けます。診療を担当する医師、インフォームド・コンセント担当者等にその旨お伝えください。信州大学医学部附属病院遺伝子診療部：電話 0263-35-4600 [臨床遺伝外来予約係]

● 研究協力により受ける利益と不利益について

原因遺伝子の種類によっては、難聴の程度・進行性の有無・めまいなど他の症状の有無などが、ある程度予測可能となる場合もあります。またそれぞれの家族で遺伝情報にもとづく遺伝カウンセリングも可能になります。ただし難聴をおこす遺伝子のすべてが明らかになった訳ではないので、必ずしも原因が分からないこともあります。このようにメリットの多い検査ではありませんがもちろん検査をするかしないかはご本人に決定していただくことを原則としています。検査を受けなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。

難聴の遺伝子診断を受けた場合に考えられる利益としては次の事柄があります。

- 1) 正確な診断が出来る（難聴の原因が分かる）
- 2) 重症度や予後の予測、随伴症状の予測が出来る（できないケースもあります）
- 3) 予防が可能になる場合がある
- 4) 遺伝カウンセリングに役立つ情報が得られる

難聴の遺伝子診断を受けた場合に考えられる不利益としては次の事柄があります

- 1) 個人情報の漏洩の可能性がある（しかし、本研究では、採血後、遺伝子解析前に匿名化IDの付与と、氏名・住所などの個人情報の削除を行いますので、DNA解析結果だけから個人が特定されることはありません。また個人と匿名化IDを対応させる対応表は採血を行った機関が保管し、DNAの解析結果とは別の場所で管理されるため、個人情報とDNA解析結果が情報漏洩により結びつく可能性はきわめて低いです。）
- 2) 匿名化により個人情報は保護されるが、検査を受けた本人（場合によっては家族）がその情報を知り得るため、精神的に負担を感じたり、就職・結婚・保険への加入などにおいて社会的差別を受ける可能性が否定できない。

● 費用負担について

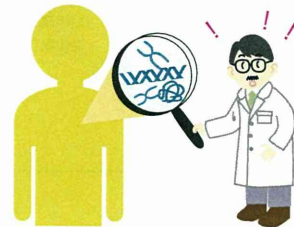
遺伝子解析にかかる費用は研究費によって行われますので、その費用をあなたが払う必要はありません。また、この研究への協力に対する報酬は支払われません。本研究の費用は（科学研究費や委任経理金などの研究費）によっています。

● この研究への協力は自由意志です

本プロジェクトに協力するかどうかは任意です。協力されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。一旦同意された場合でも、不利益を受けることなくいつでも一方的に文書により、同意を撤回することができます。（ただし、同意を取り消した時点で、研究結果が論文などで公表されていた等の場合には廃棄できないこともあります。）

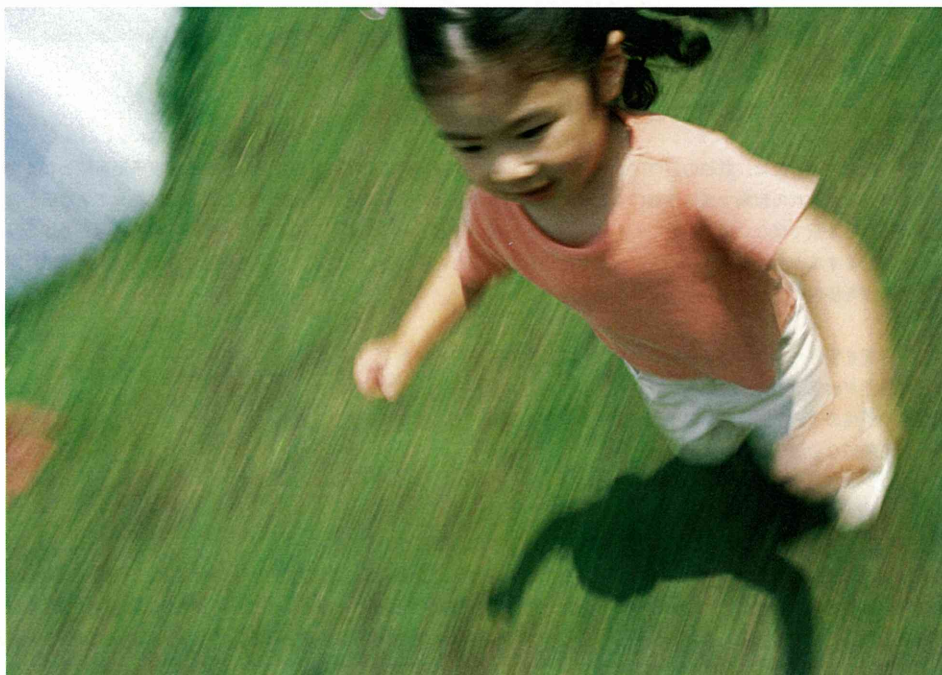
● 研究から生じる知的財産について

本研究の成果により特許権などの知的財産権が生じる可能性があります。その権利は、国、研究機関および研究遂行者などに属し、試料提供者には属しません。



● 遺伝子解析研究終了後の試料の取り扱いについて

提供いただきました血液などの試料は、匿名化されたまま厳重に保存され、原則として本研究のために使用されます。もし同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきます。この場合も、匿名化したまま試料を使い切るまで保管します。試料を廃棄する場合は、匿名のまま密封容器に廃棄あるいは焼却処分します。将来、保存試料を別の医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し倫理審査委員会の承認を受けます。



本遺伝子解析プロジェクトは下記の施設と共同研究で実施されています。

信州大学	宇佐美真一		九州大学	小宗静男	賀数康弘
岩手医科大学	佐藤宏昭	小林有美子	愛媛大学	皖清文	羽藤直人
宮崎大学	東野哲也	河野浩万	福岡大学	中川尚志	菅村真由美
弘前大学	新川秀一	南場淳司	北里大学	岡本牧人	佐野肇
群馬大学	古屋信彦	長井今日子	兵庫医大	阪上雅史	齋藤優子
三重大学	竹内万彦		山口大学	山下裕司	菅原一真
山形大学	青柳優	渡辺知緒	浜松日赤	岩崎聡	
東京慈恵会医科大学	森山寛	小島博己	東北大学	小林俊光	川瀬哲明
あべ耳鼻咽喉科	阿部聡子	櫻井結華	日本医科大学	八木聡明	池園哲郎
鹿児島大学	黒野祐一	宮之原郁代	和歌山県立医大	山中昇	藤原啓次
琉球大学	鈴木幹男	我那覇章	福島医大	大森孝一	小川洋
長崎大学	高橋晴雄		大阪医大	竹中洋	東川雅彦
神田耳鼻咽喉科	神田幸彦	神田幸彦	自治医大	市村恵一	石川浩太郎
岡山大学	西崎和則	福島邦博	盛岡市民病院	村井盛子	
北海道大学	福田諭	武市紀人	日本医大多摩永山病院	富山俊一	富山俊一
虎の門病院	熊川孝三	熊川孝三	滋賀県立小児保健医療センター	中井麻佐子	中井麻佐子
日本大学	池田稔	齋原俊太郎	神戸市民医療センター	内藤泰	内藤泰
		野村稔之			

お問い合わせ先

ID: ID番号が入ります 発端者 親族

難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究協力の意思確認書

〇〇大学医学部耳鼻咽喉科 教授 〇〇 〇〇 殿

私は「難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究」について、説明文書を用いて説明を受け、その目的、方法、研究協力による利益および不利益の可能性、個人情報保護の方法等について十分な説明を受け理解しました。

本研究について説明を受け理解した項目をチェックしてください。

- | | |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 遺伝子について | <input type="checkbox"/> 研究協力に伴う利益および不利益について |
| <input type="checkbox"/> 遺伝子と病気について | <input type="checkbox"/> 費用の負担について |
| <input type="checkbox"/> 聴覚障害について | <input type="checkbox"/> 研究協力の任意性と同意の撤回について |
| <input type="checkbox"/> 研究目的について | <input type="checkbox"/> 研究から生じる知的財産の帰属について |
| <input type="checkbox"/> 遺伝子研究の流れについて | <input type="checkbox"/> 解析終了後の資料の取り扱いについて |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護に関して | <input type="checkbox"/> 疑問や不安がある時の対応 |
| <input type="checkbox"/> 解析結果の開示について | |

どちらかをチェックしてください。

バンク事業に 同意する 同意しない

私は、以上の説明を十分理解したうえで、研究に協力することを同意いたします。

同意日 平成 年 月 日

検査を受ける方の署名 (または記名・押印、代諾の場合は記名)

代諾者の署名 (または記名・押印)

被検者との続柄

住 所

電 話

説明者の職名および記名・押印 (または署名)

優性遺伝形式を取る遺伝性難聴に関する調査研究症例登録用紙

ID番号 採血日 西暦 年 月 日

性別 男 女

※採血してある場合にのみ記載

生年月日 西暦 年 月 日 歳 発症年齢 歳

○問診調査項目

- | | | | |
|-------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 聴力の変動 | <input type="checkbox"/> 有 | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 不明 |
| 難聴の進行 | <input type="checkbox"/> 有 | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 不明 |
| 耳鳴 | <input type="checkbox"/> 有 | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 不明 |
| めまい | <input type="checkbox"/> 有 | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 不明 |
| 内耳奇形（側頭骨CT） | <input type="checkbox"/> 有 | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 未施行 |
| 耳瘻孔・頸部瘻孔 | <input type="checkbox"/> 有 | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 不明 |
| 甲状腺腫の有無 | <input type="checkbox"/> 有 | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 不明 |
| 糖尿病 | <input type="checkbox"/> 有 | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 不明 |
| 結核の既往 | <input type="checkbox"/> 有 | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 不明 |
| アミノ配糖体投与歴 | <input type="checkbox"/> 有 | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 不明 |
| 補聴器装用 | <input type="checkbox"/> 有 | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 不明 |
| 人工内耳装用 | <input type="checkbox"/> 有 | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 不明 |

家系図（同一家系内の他の症例も登録する場合は、家系図にID番号を記入。別添可）

※ ASSR、CORでも可、別添可

初診時オーディオグラム（西暦 年 月 日）

最新の聴力オーディオグラム（西暦 年 月 日）

※裏面もご記入下さい。

※下記検査を実施している場合は検査結果のコピーを貼付してください（別添も可）。

自記オーディオメトリー（裸耳）（西暦 年 月 日）	語音聴力（裸耳）（西暦 年 月 日）
---------------------------	--------------------

補聴閾値 <input type="checkbox"/> 補聴器、 <input type="checkbox"/> 人工内耳（西暦 年 月 日）	語音聴力（補聴時）（西暦 年 月 日）
--	---------------------

現病歴・その他特記事項（特記すべき基礎疾患などがあればそれも記入）

(資料) 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴
診療ガイドライン (試案)

2012年4月

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の 診療ガイドライン（試案）

2012年4月

平成 21～23 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班

目次

はじめに	1
執筆者一覧	2
I. 序論：	3
1. ガイドライン作成の目的	3
2. 本ガイドラインの作成方法	6
3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル・推奨グレード	8
4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応	8
II. 総論：	9
1. 対象疾患	9
2. 頻度・臨床の特徴	10
3. タイプ分類・重症度分類	15
4. 治療方針	16
4-1. 補聴器	17
4-2. 人工内耳	18
4-3. 手術（アブミ骨手術、耳瘻孔摘出術）	21
4-4. 残存聴力活用型人工内耳	24
5. 専門家による支援	29
5-1. 遺伝カウンセリング	29
5-2. オーファンネットについて	32
III. 各論：	33
1. <i>KCNQ4</i> 遺伝子変異による難聴	33
2. <i>TECTA</i> 遺伝子変異による難聴	34
3. <i>WFS1</i> 遺伝子変異による難聴	36
4. <i>COCH</i> 遺伝子変異による難聴	37
5. <i>MYO7A</i> 遺伝子変異による難聴	40
6. <i>CRYM</i> 遺伝子変異による難聴	42
7. 優性遺伝形式をとる症候群性の難聴を伴う疾患	43
7-1. <i>EYAI</i> 遺伝子変異による難聴	43
7-2. <i>NOG</i> 遺伝子変異による難聴	45
7-3. van der Hoeve 症候群	47
7-4. Waardenburg 症候群	48
7-5. Treacher Collins 症候群	51

はじめに

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班では、平成21年度～平成23年度に厚生労働科学研究費補助金を受け、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究を進めて参りました。調査研究班では、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の臨床実態の把握を目的とした全国疫学調査を進めるとともに、遺伝子解析を進めることで、患者数が少なく実態の不明確であった優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関してその臨床実態を明らかにするとともに、遺伝子解析を組み合わせた新しい診療の有効性を明らかにして参りました。

このたび、3年間の研究成果を取りまとめ、調査研究班で明らかとした臨床実態および遺伝子解析の情報を広く紹介する事を目的に「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療ガイドライン（試案）2012」を発行することとなりました。

本ガイドラインでは、特に遺伝性難聴の診療を専門としない一般の医師を対象に作成しており、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診断と治療に関する知見をまとめることで、今後の普及が期待される遺伝子診断の基盤を整え、本症の患者が最適な医療や十分な遺伝カウンセリングを受けることができる体制を確立する一助となることを目的としています。

このガイドラインは、あくまでも本疾患症例の診療に対する考え方の一例を示すものであり、実際には症例ごとに難聴の程度や随伴症状、家庭環境や背景の違いなど多くの違いが有る事を考慮して、ケースに応じた診療が必要であることは言うまでもありません。

本ガイドラインが、難聴診療（特に、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療）に携わる諸先生方の診療の一助になりますと幸いです。

2012年3月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班

研究代表者 宇佐美真一（信州大学）