

201128228A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

Usher 症候群に関する調査研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇佐美 真一

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. Usher症候群に関する調査研究班名簿	-----	1
II. 総括研究報告		
Usher 症候群に関する調査研究	-----	7
宇佐美 真一		
(資料) Usher症候群に関する調査研究班 共通臨床調査用紙		
(資料) Usher症候群診断基準 (試案)		
III. 分担研究報告		
1. Usher症候群として登録した4症例の臨床像と遺伝子解析結果	----	29
熊川 孝三		
2. Usher症候群症例における聴覚野および視覚野の糖代謝: PETによる評価	-----	36
東野 哲也		
3. アッシャー症候群に関する調査研究	-----	39
佐藤 宏昭		
4. 当科で経験したUsher症候群タイプII症例に関する研究	-----	42
長井 今日子		
5. Usher症候群に関する調査研究	-----	45
石川 浩太郎		
6. Usher症候群に関する調査研究	-----	48
池園 哲郎		
7. Usher症候群に関する調査研究	-----	54
内藤 泰		
8. Usher症候群1型の臨床経験	-----	59
福島 邦博		
9. Usher症候群に関する調査研究	-----	62
君付 隆		
10. 本邦アッシャー症候群タイプ2患者における 変異スペクトラムの検討	-----	67
中西 啓		
11. Usher症候群に関する調査研究	-----	72
鎌谷直之		
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	83
V. 研究成果の刊行物・別刷	-----	87

I. Usher 症候群に関する調査研究班

研究班名簿

平成 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
Usher 症候群に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	宇佐美真一	信州大学医学部耳鼻咽喉科	教 授
研究分担者	工 穰	信州大学医学部耳鼻咽喉科	准教授
	岩崎 聡	信州大学医学部付属病院人工聴覚器学講座	教授
	村田 敏規	信州大学医学部眼科学講座	教授
	熊川 孝三	虎の門病院 耳鼻咽喉科・聴覚センター	部長
	東野 哲也	宮崎大学医学部感覚運動医学講座耳鼻咽喉 喉・頭頸部外科学分野	教授
	佐藤 宏昭	岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座	教授
	長井今日子	群馬大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 講座	助教
	武市 紀人	北海道大学医学部附属病院耳鼻いんこう科	講師
	石川浩太郎	自治医科大学医学部耳鼻咽喉科	講師
	池園 哲郎	埼玉医科大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	内藤 泰	神戸市立医療センター中央市民病院	副病院長
	福島 邦博	岡山大学医学部耳鼻医員効果	講師
	君付 隆	九州大学医学部耳鼻咽喉科	准教授

	鎌谷 直之	理化学研究所ゲノム医科学研究センター	センター 長
	中西 啓	浜松医科大学医学部耳鼻咽喉科	助教
研究協力者	加我 君孝	独立行政法人国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター	名誉セン ター長
	阿部 聡子	虎の門病院 耳鼻咽喉科	非常勤医 師
	小林有美子	岩手医科大学耳鼻咽喉科学講座	非常勤医 師
	大島 章	長野赤十字病院耳鼻咽喉科	医師
	吉村 豪兼	信州大学医学部耳鼻咽喉科	医員
	西尾 信哉	信州大学医学部耳鼻咽喉科	研究員

Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

Usher 症候群に関する調査研究

研究代表者 宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

平成 23 年度は、Usher 症候群の臨床的タイプ分類に関して検証を行う事を目的に、分担研究者の所属する 13 医療機関より収集された 26 例に関して詳細に検討を行った。その結果、Usher 症候群は臨床症状に多様性がみられ、タイプ 1、2 では非典型例が多くを占めることが明らかとなった。また、カロリックテストを含めた前庭機能評価の実施率が低くタイプ分類のための検査が行われていないという課題が明らかとなってきたため、難聴の所見を中心とした Usher 症候群の統一したタイプ分類評価のためのフローチャートを提唱した。また、最終的なタイプ分類の確定診断には遺伝子検査が必要と考えるため、前年度に引き続き遺伝子解析を行った。遺伝子解析では Usher 症候群タイプ 1 で原因遺伝子として最も頻度の高い *MYO7A* 遺伝子、ならびにタイプ 3 で原因遺伝子として唯一報告のある *CLRN1* 遺伝子の変異解析を行った。その結果タイプ 1 において *MYO7A* 遺伝子は諸外国と同等もしくはそれ以上の変異検出率であり、またタイプ 3 では *CLRN1* 遺伝子の変異がアジア諸国ではじめて同定された。本邦においても諸外国と同様の遺伝子にて変異が検出されたが、その変異スペクトラムは異なると考えられた。

研究分担者：

工 穰（信州大学医学部耳鼻咽喉科・准教授）、岩崎 聡（信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座・教授）、村田 敏規（信州大学医学部眼科・教授）、熊川 孝三（国家公務員共済組合連合会 虎の門病院耳鼻咽喉科・部長）、東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科・教授）、佐藤 宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科・教授）、長井今日子（群馬

大学大学院医学系専攻組織 高次機能統御系脳神経病態制御学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学・助教）、武市 紀人（北海道大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・講師）、石川 浩太郎（自治医科大学耳鼻咽喉科・講師）、池園 哲郎（埼玉医科大学医学部耳鼻咽喉科・教授）、内藤 泰（地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院・副病院長）、福島 邦博（岡山大学医

学部耳鼻咽喉科・講師)、鎌谷 直之(理化学研究所ゲノム医科学研究センター・センター長)君付 隆(九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・准教授)、中西 啓(浜松医科大学耳鼻咽喉科・医員)

研究協力者：

吉村豪兼(信州大学医学部耳鼻咽喉科)、西尾信哉(信州大学医学部耳鼻咽喉科)、加我君孝(独立行政法人国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター・名誉センター長)、阿部聡子(国家公務員共済組合連合会 虎の門病院耳鼻咽喉科・非常勤医師)、小林有美子(岩手医科大学耳鼻咽喉科・非常勤医師)、大島 章(長野赤十字病院耳鼻咽喉科・医師)

A. 研究目的

Usher 症候群は、感音難聴と網膜色素変性症を合併する常染色体劣性遺伝性の疾患である。Usher 症候群の患者は視覚・聴覚の重複障害となるため日常生活に多大な支障を来す。従って、QOL 向上のためには特別な支援が必要である。

我が国における Usher 症候群の有病率は、1978 年に人口 10 万人当たり 0.6 人と報告されていたが、研究分担者である岩崎らの報告では人口 10 万人に対し 6.8 人とされており、我が国における実態は未だ不明確であり、正確な実態把握が必要な状況である。

従来、視覚障害・聴覚障害とも効果的な介入法は無い状況であったが、近年人工内耳の発達により、聴覚障害に関しては医学

的介入により QOL を改善することが可能となってきたため、治療指針の確立が望まれている。

本研究班では Usher 症候群に関する疫学調査および遺伝子解析を行い、1) 日本における臨床疫学調査による疾患の実態把握および治療実態の把握、2) 遺伝子診断を組み合わせた新しい治療ガイドラインの確立を主な目的としている。

Usher症候群は、難聴や前庭機能障害の臨床症状により3つにタイプ分類されており、昨年度までに実施した本研究班の研究成果に基づいた診断基準(試案)(平成22年度)では、タイプ1は「幼少期より高度難聴を呈す。めまいを伴う例が多く、視覚症状は10歳前後より生じる。」、タイプ2は「若年期より高音障害型の難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じる。めまいを伴わない例が多い。」、タイプ3は「難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行する。」とされている。

この診断基準(試案)に基づいて分類したタイプ別頻度としては、タイプ1で17.7%~50.0%、タイプ2で12.2%~82.3%、タイプ3では0%~20%と大きなばらつきがみられている状況である。

また、各タイプ別の原因遺伝子としては現在までに9つ(タイプ1: *MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH1G*、タイプ2: *USH2A*、*GPR98*、*DFNB31*、タイプ3: *CLRN1*) が報告されている。

このように、Usher症候群は臨床的特徴および遺伝子から3つのタイプに分類されて

いるが、実際には、各症状の程度、出現時期などに多様性がみられるため、臨床の現場では明確なタイプ分類が困難な場合があり、施設により判断が異なる事もある。

そこで、本年度は「Usher症候群に関する調査研究」に参加している施設におけるUsher症候群診断のための検査の実態とタイプ分類の頻度と日本耳鼻咽喉科学会の定める認可研修施設を受診した本症候群患者を検討した。

また、遺伝子解析に基づくタイプ分類の適切性について検討を行う事を目的にUsher症候群患者の遺伝子解析を行い、日本人Usher症候群患者における変異スペクトラムの解析を行った。海外の報告ではタイプ1ではMYO7A (33~50%)、CDH23 (10~35%)、タイプ2はUSH2A (85%以上)がそれぞれのタイプにおいて頻度の高い原因遺伝子とされているが(表1)、本邦においては遺伝子解析が殆ど行われていないため、正確な頻度等は不明であった。本年度は、諸外国で報告されている原因遺伝子が本邦の多施設研究において変異検出されるかの探索を目的にまずはMYO7A、USH2A、CLRN1の各遺伝子検査を試みた。

B. 研究方法

1) Usher症候群のタイプ分類基準改変に向けた臨床実態調査

本研究版の分担研究者の所属する医療機関13施設において平成22年11月から平成23年8月までの10ヶ月間にUsher症候群とし登録された28症例の内、一側性難聴の2症例を

表1
Usher症候群のタイプ別原因遺伝子と頻度

タイプ	原因遺伝子	頻度
	MYO7A	33-50%
	USH1C	rare
タイプ1	CDH23	10-35%
	PCDH15	11%
	USH1G	rare
	USH2A	>85%
タイプ2	GPR98	rare
	DFNB31	rare
タイプ3	CLRN1	-

除いた26症例を対象とした。

26症例を対象に次に示すような検査の実施状況を調べた。1) 一般臨床情報：臨床症状、臨床経過、発症時期(難聴、眼症状)、進行の有無、めまいの有無、既往歴、診断の時期、補聴器の装用歴、治療方法、2) 遺伝的項目：家系図、遺伝子検査、3) 聴覚検査：純音聴力検査、語音聴力検査、自記オーディオメトリ、耳音響放射(OAE)、4) 平衡検査：カロリックテスト、頭位・頭位変換眼振検査、重心動揺検査、5) 眼科検査：視力検査、眼底検査、ERG (Electroretinography：網膜電図)、視野検査。

今回の臨床情報収集に際しては、Usher症候群の疾患定義として、「両側性感音難聴と網膜色素変性症を併発する症候群性の疾患」とした。また、今回疾患のタイプ分類は次のように定めた。Usher症候群タイプ1：幼少期より高度難聴を呈す。めまいを伴う例が多く、視覚症状は10歳前後より生じる。タイプ2：若年期より高音障害型の

難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じる。めまいを伴わない例が多い。タイプ3：難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行。

また、全国アンケート調査の分析に関しては、昨年度実施した日本耳鼻咽喉科学会の定める認可研修施設一覧（平成22年版）をもとに、全国の大学病院（分院含む）114施設、ならびに地域の基幹病院583施設の、合計697施設を対象としたアンケート調査のデータを基に解析を行った。対象施設に調査の趣旨を説明し協力を求める文章とアンケートを記載した葉書を郵送し、添付した返信用葉書により回収した。調査期間は2006年1月1日～2010年12月31日とした。本調査の質問事項はUsher症候群に対する診療実態を把握することを目的に、①各施設を受診したUsher症候群の患者数（新患、再来患者のすべて）、ならびに②患者それぞれのタイプ判定の2項目とした。以上の結果よりUsher症候群であることが確実な患者37人を解析対象とした。

2) 本邦における Usher 症候群のタイプ分類および遺伝子変異スペクトラムの解析

本研究版の分担研究者の所属する医療機関13施設および研究協力機関において平成22年11月から平成23年8月までの10ヶ月間にUsher症候群とし登録された症例の内、DNA採血に協力の得られた37症例を解析対象とした。

解析対象の臨床情報に基づき、平成22年度の「Usher症候群に関する調査研究班」の

診断基準（試案）に基づきタイプ分類を行った。また、*MYO7A*、*USH2A*、*CLRN1*の遺伝子解析を行った。遺伝子解析は末梢血よりDNeasy Blood and Tissue Kit(QIAGEN)を用いて抽出したゲノムDNAを用い、各原因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法で増幅し直接シーケンス法にて解析を行った。

同定された変異の中で、現在までに報告されていない塩基置換に関しては日本人正常コントロールの検体192名を用いて、塩基置換の解析を行い疾患の原因遺伝子変異である可能性に関して検討を行った。

3) 網膜色素変性症患者の会との連携

昨年度までに実施した日本網膜色素変性症協会との連携を継続して行い、次年度の日本網膜色素変性症協会全国大会にてUsher症候群に関する講演を行うとともに、アンケートおよび遺伝子解析に関する協力依頼を行った。

（倫理面への配慮）

研究にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施している。

C. 研究結果

1) Usher 症候群のタイプ分類基準改変に向けた臨床実態調査

分担研究者の所属する13医療機関より収集された26症例（男性12名、女性14名）に関してその臨床情報の詳細な検討を行っ

た。症例の年齢は21歳から81歳、平均51歳で、タイプ1が10例(38.5%)、タイプ2が6例(23.1%)、タイプ3が10例(38.5%)であった。各検査の実施率は、純音聴力検査と遺伝子検査は100%であったが、語音聴力検査、OAE、眼振検査、眼科検査が60~70%であった。対象者はすべて網膜色素変性症と診断されているが、他院で診断されているなどの理由で検査データを収集できなかったため眼科検査は70%にとどまった。前庭機能検査であるカロリックテスト(50%)と重心動揺検査(30%)の実施率が低かった。めまいの自覚症状とカロリックテストとの関連は、冷水刺激による反応が正常(最大緩徐相速度 $20^{\circ}/s$ 以上)でめまいの自覚のある症例が6例、冷水刺激による反応が消失または低下しているもめまいの自覚がない症例が3例あった。タイプ1でめまいの自覚がない症例は70%(7/10例)、タイプ2でめまいの自覚がある症例は33.3%(2/6例)にみられた。

2) 本邦における Usher 症候群のタイプ分類および遺伝子変異スペクトラムの解析

対象患者を平成22年度の「Usher症候群に関する調査研究班」の診断基準(試案)に基づいてタイプ分類すると、タイプ1は8症例(21.6%)、タイプ2は10症例(27%)、タイプ3は9症例(24.3%)、非典型例は10症例(27%)であった。非典型例としては難聴が年齢相応である症例や、網膜色素変性症の診断が高齢であった症例が含まれた。

MYO7A遺伝子の解析結果としては、8症例

の内、1アレル以上の変異が同定されたものは5症例(62.5%)であった(表2)。内訳としてフレームシフト変異がホモ接合体で同定された症例が1症例、ナンセンス変異がホモ接合体で同定された症例が1症例、ナンセンス変異とミスセンス変異がコンパウンドヘテロ接合体で同定された症例が1症例、ミスセンス変異がホモ接合体で同定された症例が1症例、ミスセンス変異がヘテロ接合体で同定された症例が1症例であった。また他のタイプに分類されたサンプルにおいて変異は同定されなかった。

CLRN1遺伝子の解析においては1症例でミスセンス変異がホモ接合体で同定された(表3)。MYO7Aと同様に、他のタイプに分類されたサンプルにおいて変異は同定されなかった。

3) 網膜色素変性症患者の会との連携

本年度は網膜色素変性症患者の会(JRPS・日本網膜色素変性症協会)の東京事務所に3回訪問し、本研究班の研究内容への協力依頼を行うとともに、日本網膜色素変性症協会全国大会にてアンケート調査とDNAサンプル収集への協力依頼を行った。その結果、日本網膜色素変性症協会全国大会にてUsher症候群に関する講演を3時間実施するとともにアンケート調査およびDNAサンプル収集への協力が得られる事となった。また、アンケートおよびDNAサンプル収集への協力依頼の告知文が日本網膜色素変性症協会の会報に掲載された。

表 2 MYO7A に遺伝子変異を同定できた 5 人の患者の変異の種類とタイプ分類

患者	疾患原因変異		タイプ分類
1	フレームシフト変異	フレームシフト変異	タイプ 1
2	ナンセンス変異	ナンセンス変異	タイプ 1
3	ナンセンス変異	ミスセンス変異	タイプ 1
4	ミスセンス変異	ミスセンス変異	タイプ 1
5	ミスセンス変異	(unkown)	タイプ 1

表 3 CLRN1 に遺伝子変異を同定できた患者の変異の種類とタイプ分類

患者	疾患原因変異		タイプ分類
6	ミスセンス変異	ミスセンス変異	タイプ 3

今年度も患者の会との密接な連携関係が構築され実際に会報を見て研究協力のために来院する方も少しずつ得られており、来年度以降の継続により、患者の会経由でより多くの症例の収集が期待される。特に全国大会の際には会場にブースを設けてサンプル収集を行う予定であり、多数のサンプル収集が期待される。

D. 考察

1) Usher 症候群のタイプ分類基準改変に向けた臨床実態調査

Usher 症候群の発生頻度は国により異なり、人口 10 万人に対し 2.2~6.2 人と報告され、タイプの頻度も各国の報告で異なっている。本邦における Usher 症候群の頻度は、1978 年の大島らの報告では人口 10 万人に対し 0.5 人、2002 年に日本網膜色素変性症協会の協力で患者へのアンケート調査から推定された頻度は人口 10 万人に対し

6.7 人と報告されている。Usher 症候群のタイプ 2、3 を検討した橋本らの報告では、同じタイプであっても難聴や網膜色素変性症（以下 RP と略す）の発症時期にばらつきがみられ、Usher 症候群の臨床像には多様性があり、必ずしも従来の分類法でうまく分類できない場合があることが指摘されている。今回の共同研究施設による検討では、タイプ 1 が 38.5%、タイプ 2 が 23.1%、タイプ 3 が 38.5%であった。また、タイプ分類では重要な項目である前庭機能検査（カロリックテストと重心動揺検査）の実施率が低い傾向がみられた。基本的にタイプ 1 は前庭機能が消失し、タイプ 2 は正常反応となる。しかし、実際の臨床の場ではカロリックテストをすべての症例に行うことは困難であると思われ、タイプの規定の文章を前庭機能障害ではなく、あえて「めまいの自覚」とした。岩崎らのアンケート調査報告では、RP の患者でめまい・ふらつきを自覚する頻度は 40.5%と高頻度であり、前

庭機能障害、視覚障害、中枢性障害からもめまい・ふらつきは誘発されるため、自覚的頻度が高かったと推測している。今回の検討でも、カロリックテストで冷水刺激による反応が正常でもめまいの自覚のあった症例は75%（6/8例）であり、逆に冷水刺激による反応が消失または低下しているもめまいの自覚がない症例は60%（3/5例）にみられた。前庭機能障害があるタイプ1でめまいの自覚がない症例は70%（7/10例）、前庭機能障害がないタイプ2でめまいの自覚がある症例は33.3%（2/6例）にみられ、やはり前庭機能を自覚症状で評価することは困難と思われる。また、前庭機能が緩徐に低下した場合や、安静時にはめまいの自覚がないことが多く、判断に難渋する。視聴覚障害を伴うと様々な検査を実施するのが困難となるが、より正確にタイプ分類するためにはカロリックテストの実施率は上げる必要がある。

全国アンケート調査では、回答総数は配布数の半数を超え、郵送調査としては高い回収率（61.1%）であった。回答施設は大学病院（分院含む）と地域基幹病院と比較して回収率に著明な差はみられなかった。患者報告は111名であったが、施設に関しては大学病院（分院含む）が94名（84.7%）、地域基幹病院が17名（15.3%）であり、現在のところUsher症候群患者は大学病院（分院含む）にてより多くのフォローアップがされているようである。地方別のデータに関しては地域によっては対象人数が少ないため、地域ごとの比較は困難であると

思われたが、広く全国から患者報告があったことは今後の二次調査を行うにあたって大変有意義な調査であったと考える。

全国アンケート調査ではタイプ1は25.4%、タイプ2は45.8%、タイプ3は28.8%であり、諸外国と大きく相違ない頻度と思われた。しかし、判定できない症例が46.8%であり、この結果は分類基準の曖昧さが原因と思われた。タイプ1では難聴については先天性の高度～重度難聴、前庭機能障害がみられるとの記述でほぼ統一されていたが、検査内容（温度刺激検査など）の記載はないものがほとんどであった。また“balance deficiency”といった記述もあり、前庭機能に関して検査、もしくはめまいの訴えのいずれに基づいた判定なのか迷う表現が多かった。またタイプ2では前庭機能は正常であるという表現で統一されていたが、難聴は発症時期、重症度、および聴力像において表現がさまざまであった。さらにタイプ3では進行する難聴との記述は統一されていたが、発症時期、および前庭機能障害の進行の有無も含めて記述にばらつきがあり、一部を除いて難聴の進行の定義を記述しているものはなかった。曖昧さを解消するために、また本邦でUsher症候群の実態調査を進めて行くにあたり、どの施設で統一されたタイプ分類が可能になる手段を考えて行く必要があると思われた。その目的のため、今回タイプ分類判断のためのフローチャートを作成（案1、2）した（図1）。岩崎らは本邦のUsher症候群患者の頻度としては10万人あたり6.7人と報

告しているが、本研究においてはわずか111名しか把握することができなかった。患者数が極端に少ない理由として、まず Usher 症候群患者であっても耳鼻咽喉科を受診していない場合が挙げられる。タイプ2、3患者では眼科は受診しても難聴が軽度～中等度であれば補聴器を使用せず、必ずしも耳鼻咽喉科を受診しない場合がある。もう一つの場合として耳鼻咽喉科を受診してもその後フォローアップがされていないことが考えられ、従来は Usher 症候群患者に対する耳鼻咽喉科の診断・治療に対する介入の選択肢が乏しかったことが原因であると推察される。よって Usher 症候群に関しても本邦での遺伝子検査が必須であると思われる。

2) 本邦における Usher 症候群のタイプ分類および遺伝子変異スペクトラムの解析

本年度収集できたサンプルにおいて Usher 症候群タイプ1と分類された症例における *MYO7A* 遺伝子の変異検出率は62.5%であり、前述した頻度と比較し、同等もしくはそれ以上であった。またタイプを問わずに解析を施行したが、タイプ2、タイプ3、非典型例では変異は同定されず、*MYO7A* 遺伝子に関して genotype-phenotype correlation はあると考えられた。現在 *CDH23* 遺伝子をはじめとした他のタイプ1原因遺伝子の変異解析を施行しており今後報告していく予定である。また、タイプ3症例において、*CLRN1* 遺伝子の変異が同定されたが、同遺伝子の変異

報告は諸外国の中でも限定的であり、アジア諸国では初めての症例となった。臨床症状での分類でタイプ2、タイプ3の分類は困難であるケースが多く、今後タイプ1以外の症例において、遺伝子検査でタイプ分類の裏付けがなされる可能性が示唆された。本研究で同定された変異はいずれも諸外国で今まで報告されていないものであり、他の難聴原因遺伝子と同様、創始者効果により変異スペクトラムは異なると考えられた。

E. 結論

Usher 症候群は臨床症状に多様性がみられ、タイプ1、2では非典型例が多くを占めた。カロリックテストを含めた前庭機能評価が課題であった。難聴の所見を中心とした Usher 症候群の統一したタイプ分類評価のためのフローチャートなどが、タイプ分類に有効と思われた。最終的なタイプ分類の確定診断には遺伝子検査が必要と考える。また、遺伝子解析に関しては、Usher 症候群タイプ1で原因遺伝子として最も頻度の高い *MYO7A* 遺伝子、ならびにタイプ3で原因遺伝子として唯一報告のある *CLRN1* 遺伝子の変異解析を行った。その結果タイプ1において *MYO7A* 遺伝子は諸外国と同等もしくはそれ以上の変異検出率であり、またタイプ3では *CLRN1* 遺伝子の変異がアジア諸国ではじめて同定された。本邦においても諸外国と同様の遺伝子にて変異が検出されたが、その変異スペクトラムは異なると考えられた。

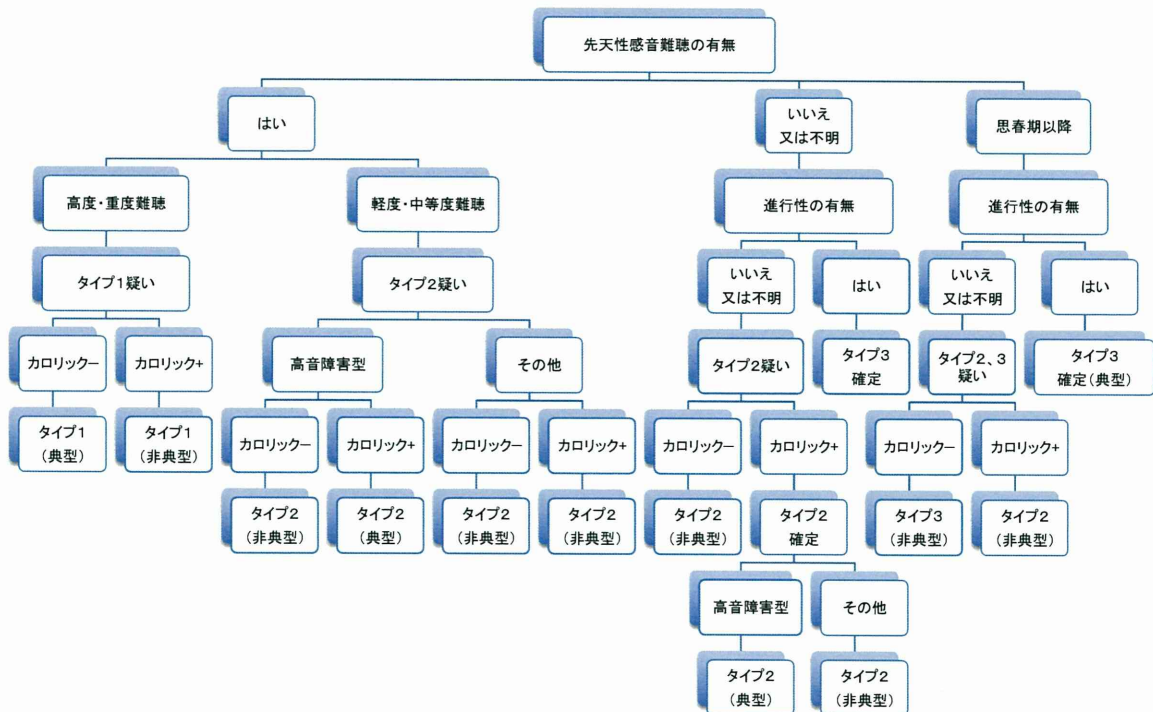
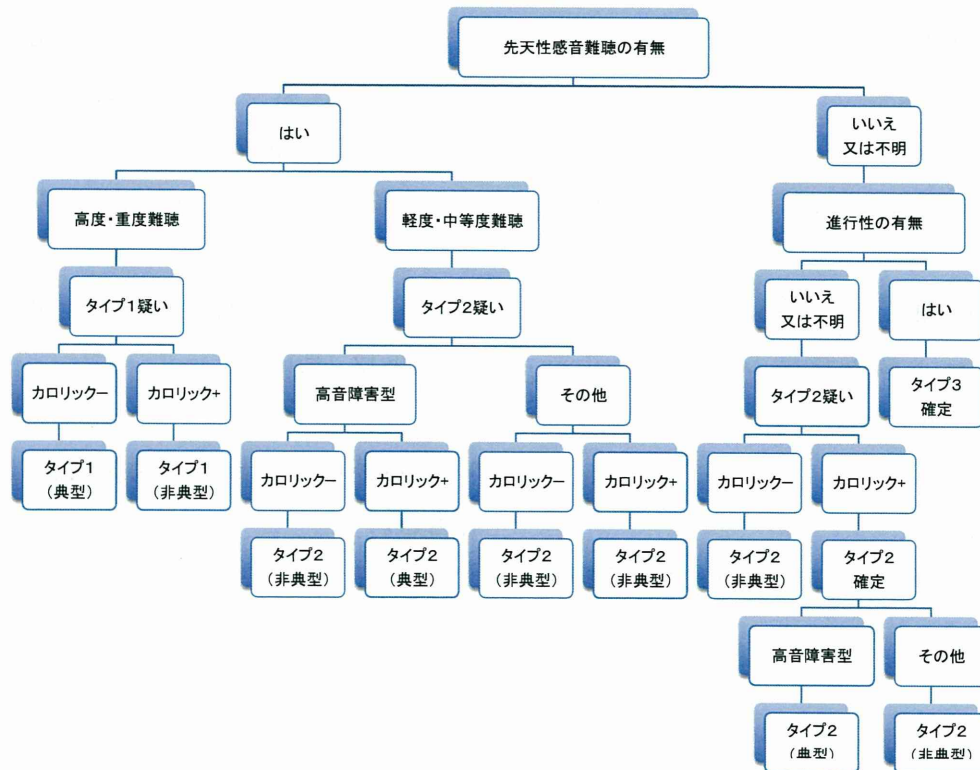


図1 Usher 症候群タイプ分類のためのフローチャート（試案）（岩崎ら 2012 より引用）

本年度の研究調査の結果より、Usher 症候群の各臨床症状には非常にばらつきが大きいため、臨床像に基づいたタイプ分類が施設間でばらつき可能性が示唆された。そこで、全国統一した臨床的タイプ分類を実施することを目的に、タイプ分類のためのフローチャートを2案検討し、全国調査の結果をこのフローチャートを用いて再分類を実施した。その結果、①案でも②案でもほぼ同様のタイプ分類が可能であることが明らかとなったため、より簡易な①案の利用を今後提唱する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岩崎 聡、他：Usher症候群の臨床的
タイプ分類の問題点. 日耳鼻会報 in
press
- 2) 吉村豪兼、他：Usher症候群の全国ア
ンケート調査結果の検討. Otology
Japan in press

2. 学会発表

- 1) 吉村豪兼、他：Usher 症候群の全国ア

ンケート調査結果とタイプ分類におけ
る課題. 第 21 回日本耳科学会総会
2011, 11, 24-26 (沖縄)

- 2) 岩崎 聡、他：Usher 症候群の臨床的
タイプ分類の問題点と課題. 第 113 回
日本耳鼻咽喉科学会総会 2012, 5,
10-12 (新潟)

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定
を含む。）

なし

(参考資料) Usher 症候群に関する調査研究班 共通臨床調査用紙

Usher症候群に関する調査研究班症例登録用紙

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

○問診調査項目

- RPと診断された年齢 歳
- 夜盲を自覚した年齢 歳
- 視野狭窄を自覚した年齢 歳
- 難聴を自覚した年齢 歳
- 難聴と診断された年齢 歳
- 白内障の有無 有 無 不明
- 難聴の進行 有 無 不明
- 聴力の変動 有 無 不明
- めまいの有無 有 無 不明
- 補聴器の装用 有 無 不明
(装用開始年齢 歳)
- 人工内耳装用 有 無 不明
(装用開始年齢 歳)
- 内耳奇形(側頭骨CT) 有 無 不明
- 甲状腺腫の有無 有 無 不明
- 糖尿病 有 無 不明
- 結核の既往 有 無 不明
- アミノ配糖体投与歴 有 無 不明
- 騒音歴 有 無 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
 ※網膜色素変成がある症例は左半分、難聴は右半部分を黒色に塗る。

眼科での治療内容(概要)

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)

※ ASSR, CORでも可、別添可

※ ASSR, CORでも可、別添可

※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)。

自記オージオメトリー(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)

Usher症候群に関する調査研究班症例登録用紙 (2)

ID番号

○ 調査項目

DP-OAE (西暦 年 月 日)	雑音下語音明瞭度 (裸耳) (西暦 年 月 日)
頭部MRI所見 (西暦 年 月 日)	雑音下語音明瞭度 (補聴器装用) (西暦 年 月 日)

カロリック検査 (西暦 年 月 日)

	右耳	左耳
水温 (°C)		
最大緩徐相速度 (deg/s)		
固視抑制率 (VS)		
持続時間 (sec)		