

201231052B

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（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～24年度 総合研究報告書

研究代表者 宇佐美 真一

平成 25（2013）年 3 月

## 目 次

|                        |       |    |
|------------------------|-------|----|
| I. Usher症候群に関する調査研究班名簿 | ----- | 1  |
| II. 総合研究報告             |       |    |
| Usher 症候群に関する調査研究      | ----- | 7  |
| 宇佐美 真一                 |       |    |
| (資料) Usher症候群診断基準 (試案) |       |    |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表    | ----- | 23 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷        | ----- | 25 |

# I. Usher 症候群に関する調査研究班

## 研究班名簿

平成 24 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<br>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<br>講座         | 助教          |
|       | 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咽喉科                      | 講師          |
|       | 松本 希  | 九州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<br>臨床研究センター  | 名誉セン<br>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   | 助教    |
|  | 中西 啓  | 浜松医科大学医学部耳鼻咽喉科 | 助教    |

## Ⅱ. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

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

Usher 症候群は視覚・聴覚の重複障害となり日常生活に多大な支障を来す疾患であるため、どのように QOL を確保するかが大きな課題となっている。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。Usher 症候群は臨床症状から 3 つのタイプに分類されており（Smith 1994）、原因遺伝子の遺伝子座により 12 のサブタイプに分類されている。また、現在までに 9 つの原因遺伝子が報告されており遺伝子診断が可能となってきた。視覚障害・聴覚障害とも適切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) 遺伝子診断を用いた新しい診断法の開発、2) 遺伝子診断に基づいた新しい治療ガイドラインの確立を目的に全国の医療機関より収集された症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、遺伝子解析では Usher 症候群タイプ 1 で原因遺伝子として頻度の高い *MYO7A* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、Usher 症候群タイプ 2 で *USH2A* 遺伝子、タイプ 3 では *CLRN1* 遺伝子の解析を行い各遺伝子変異をアジア諸国ではじめて同定した。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ことが明らかとなった。

### 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）、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）、松本 希（九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・助教）、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）、古屋 信彦（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・教授）、武市 紀人（北海道大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・講師）、君付隆（九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・准教授）

### A. 研究目的

Usher 症候群は視覚・聴覚の重複障害となり日常生活に多大な支障を来す疾患であるため、どのように QOL を確保するかが大きな課題となっている。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。

Usher 症候群は臨床症状から 3 つのタイプに分類されており (Smith 1994)、原因遺伝子の遺伝子座により 12 のサブタイプに分類されている。また、現在までに 9 つの原因遺伝子が報告されており遺伝子診断が可能となってきた。

視覚障害・聴覚障害とも適切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) 遺伝子診断を用いた新しい診断法の開発、2) 遺伝子診断に基づいた新しい治療ガイドラインの確立を目的に下記の研究を行った。

#### ① 日本における Usher 症候群患者の罹患頻度およびその臨床像の把握

本研究では、全国の共同研究施設と協力し All Japan の体制で、Usher 症候群の臨床情報の収集を行い、罹患者数及び臨床像の把握、治療実態の把握を行う。

#### ② 遺伝子型に基づいたタイプ分類を行



### い臨床像との相関を明らかにする

Usher 症候群の原因遺伝子変として現在までに報告されている 9 つの遺伝子のスクリーニング検査を実施し原因遺伝子を明らかにするとともに、原因遺伝子ごとに臨床像の詳細を明らかにする。

### ③ 遺伝子診断を組み合わせた新しい治療指針を確立する

原因遺伝子ごとに補聴器・人工内耳による介入効果の評価を行い、治療指針を確立する。

## B. 研究方法

### (1) Usher 症候群患者の実態把握のための臨床疫学調査

Usher 症候群患者の臨床像および治療法の把握を行うことを目的に、全国統一のフォーマットで調査を行うために調査項目の検討を行い、共通の調査項目を確定した。調査項目としては、視覚症状に関する調査項目として、視力検査、眼底検査、ERG、視野検査および網膜色素変性症診断時年齢を、聴覚症状に関してはオーディオグラム、自記オーディオメトリー、語音聴取、補聴閾値、補聴時語音聴力、DP-OAE、雑音下語音聴取能を、前庭機能評価としては、カロリック検査、眼振検査、重心動揺検査を加えるとともに合併症に関する問診を加え、聴覚・視覚障害だけでなく、疾患の全体像が分かるように項目の選定を行った。また、Usher 症候群に対する介入法としては、視覚障

害・聴覚障害とも適切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。本研究では、主に聴覚障害に対する治療実態を把握する事を目的に、日本耳鼻咽喉科学会の定める認可研修施設（全国 696 施設）に疫学調査票を送付し患者数の把握および臨床実態の把握を行った。

### (2) 臨床情報の収集およびDNAバンクの構築

患者選定基準を満たす患者を対象に、十分な説明の上、書面で同意を得て臨床情報調査項目の調査を行い、患者の実態把握を行った。また、遺伝子解析を行うための採血を行い臨床情報と併せてデータベースに登録しバンクの構築を行った。

### (4) 日本における Usher 症候群患者の原因遺伝子解析

Usher 症候群の原因遺伝子として報告されている 9 遺伝子 (*MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *SANS*, *USH2A*, *GPR98*, *VLGR1b*, *CLRN*) のうち、欧米において頻度が高いとされる *MYO7A*, *CDH23*, *USH2A* 遺伝子の全エクソン領域に関しては、直接シーケンス法による解析を Usher 症候群患者 24 例を対象に行った。Usher 症候群 Type1 症例では、生下時より重度の難聴であるのに対して、網膜色素変性症は思春期以降に自覚する

ことより当初は非症候群性感音難聴と区別が困難な場合が想定されるため、信州大学医学部耳鼻咽喉科が管理する DNA バンクより非症候群性感音難聴症例 96 例に関しても同様に遺伝子解析を実施した。また、対象コントロールには信州大学の管理する遺伝子バンクの健常者コントロール 200 名を用いた。

また、H24 年度には、収集された全症例を対象に、9 遺伝子の全てのエクソン領域を PCR により増幅する Amplicon Sequence 法(IonAmpliSeq)を用いて、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析を行った。

#### (6)網膜色素変性症患者の会、日本盲ろう者協会との連携

網膜色素変性症の患者の会 (JRPS・日本網膜色素変性症協会) の会報に本研究班の研究内容と協力依頼の広告を行った。また、日本盲ろう者協会と打ち合わせを行い、生活のハンディキャップにおけるアンケート調査を実施した。また、第 21 回全国盲ろう者大会 (平成 24 年 8 月 3 日 (金) ~ 6 日 (月) 愛媛県県民文化会館ひめぎんホール) に参加し、Usher 症候群に関する講演を行うとともに、会場でインフォームド Consent およびの DNA サンプルの収集をおこない 17 例のサンプルを収集した。

#### (7)治療指針の作成

集約された情報をもとに統計解析を行

い、タイプ分類に応じた適切な介入法、介入時期を明確にし、治療指針を作成し公表する。

(倫理面への配慮)

被験者に対して十分な説明を行ったうえ、書面で同意を取得して、サンプルを採取した。また、サンプル採取に際しては匿名化を行い個人情報の保護に配慮した。

### C. 研究結果

#### (1) Usher 症候群の臨床的特徴に基づくサブタイプ分類および治療実態について

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。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なされていることが明らかとなった。

また、臨床像に基づくサブタイプ分類では、本邦においても大きく下記の 3 つのサブタイプに分類可能である事が明らかとなった。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

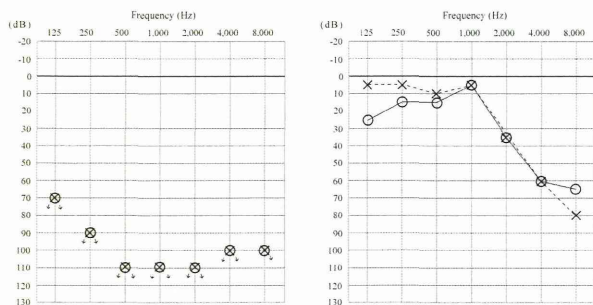


図1 典型的な Usher 症候群患者の聴力像

日本においても、海外の報告と同様、臨床症状の異なる2タイプに分類が可能である。左は典型的な Usher 症候群タイプ1の患者の聴力像で、37歳の時点で完全にスケールアウトの聴力である。右図は典型的な Usher 症候群タイプ2の患者の聴力像を示す。59歳の時点で高音部分のみに難聴が認められ、精査を行うまで本人に難聴の自覚症状は無かった。(Usami et al., unpublished)

聴は徐々に進行する。

全国疫学調査の結果では、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であった。しかし、どのタイプか判定できない症例が46.8%であり、分類基準の曖昧さが原因であると考えられた。

Usher 症候群タイプ1症例では、先天性の高度難聴を呈し、多くのケースが90dB以上の最重度の難聴であった。また、網膜色素変性症に関しては夜盲の自覚症状が出てくる思春期以降（12歳～18歳、平均14.3歳）に診断がなされていることが明らかとなった。今回臨床調査を行った全症例が中枢症状を伴わないため、高度難聴に対する医学的介入としては、人工内耳による介入が有効であると考えられるが、現在人工内耳を装着している患者の多くは、装着開始が遅く（16歳～35

歳、平均23.6歳）言語獲得期以降の装用であるため、人工内耳をコミュニケーションの手法として活用できていないケースが多いことが明らかとなった。また、前庭機能障害に関しては、めまい症状を自覚していないケースも存在するため、カロリックテストなどの前庭機能検査が重要であることが示唆された。

一方、Usher 症候群タイプ2のケースでは、難聴の程度が軽度（4分法聴力、15dB～46.25dB）であり、進行性の難聴を呈する事が明らかとなった。特に高音障害急墜型の難聴のケースでは、4分法聴力検査では難聴が認められないことに加え、徐々に難聴が進行するため自覚に乏しく、今回の研究で始めて耳鼻咽喉科を受診し聴力検査により難聴が明らかとなったケースも認められた。このように自覚症状に乏しいため難聴に気づくのが遅れ、適切な介入が遅れる例も認められることが明らかとなった。また、網膜色素変性の程度には大きなばらつきがあり、聴覚障害と視覚障害の重症度の間には有為な相関は認められなかった。

本邦においても、海外と同様に臨床症状に基づいたタイプ分類が可能であることが示唆されたが、臨床像の調査結果より、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く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

を論文化して提唱した（図2  
：岩崎ら 日耳鼻会報 2012）。

(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

分担研究施設より収集された Usher 症候群患者を平成 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、Usher 症候群 type 1 に分類された 10 症例の内、1 アリル以上の変異が同定されたものは 5 症例（50%）で Usher 症候群の原因遺伝子変異が見出された。遺伝子変異の頻度としては海外の報告とほぼ同程度であり、Usher 症候群の原因遺伝子として主要な部分を占めることが明らかとなった。

また、Usher 症候群 Type1 症例では、生下時より重度の難聴であるのに対して、

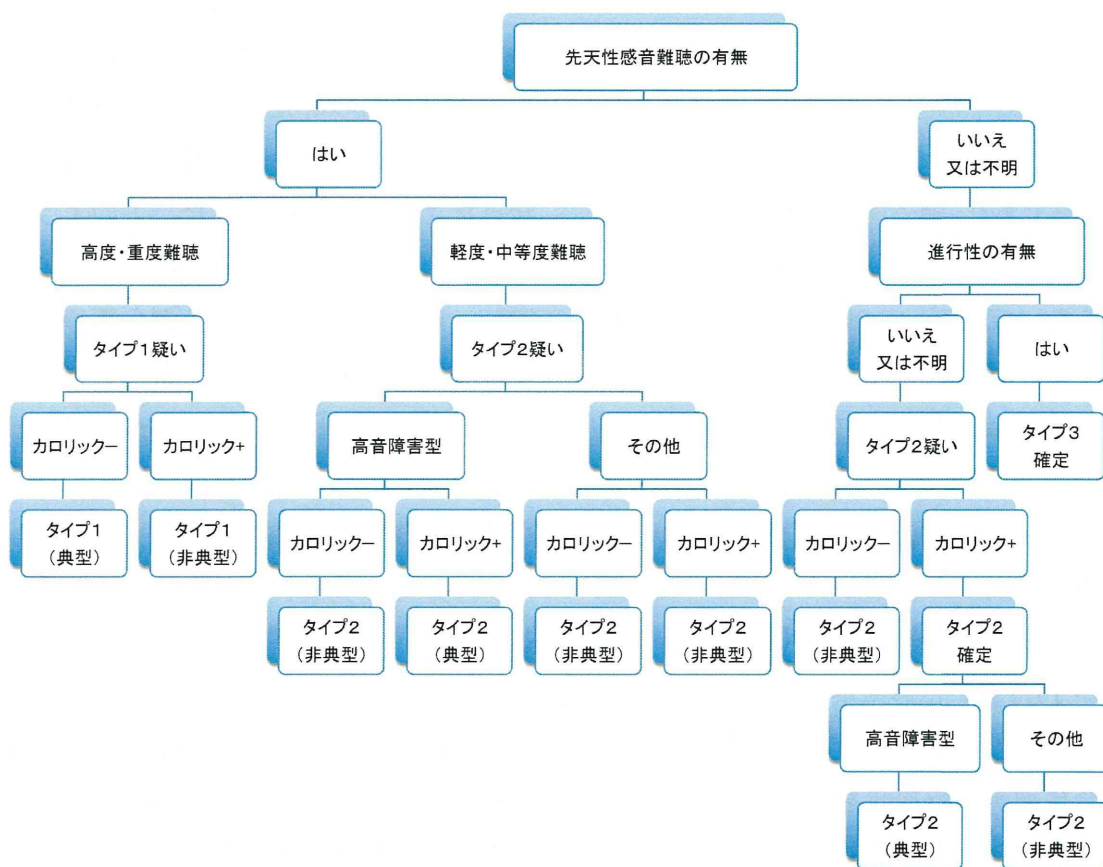


図2 Usher 症候群タイプ分類のためのフローチャート

臨床型に基づいた Usher 症候群のタイプ分類に関して、2010 年に決定した診断基準（試案）だけでは分類不能となる。特にめまいの有無に関しては自覚症状に基づく分類であったため、前庭機能検査に基づいた分類が可能となるようにフローチャートを定め提唱した。

網膜色素変性症は思春期以降に自覚することより当初は非症候群性感音難聴と区別が困難な場合が想定されるため、信州大学医学部耳鼻咽喉科が管理する DNA バンクより非症候群性感音難聴症例 96 例に関しても同様に遺伝子解析を実施した。その結果、1 例より *MYO7A* の遺伝子変異が同定された。当該症例は *MYO7A* 遺伝子変異が同定されたため、眼科的な精査を行うことで、夜盲などの自覚症状が出現する前に網膜色素変性症の診断が可能であった。今後の視覚障害の進行を考慮すると、聴覚を十分活用する事が必要であるため、積極的に両耳に人工内耳を装用するなどの介入を行った症例を報告した (図 4 : Yoshimura et al., 2013)

このように、遺伝子診断は網膜色素変性症の発症予測診断として有用であることを示すことができた。現在、アメリカで *MYO7A* による Usher 症候群の遺伝子治療の臨床治験が実施されているが、今後の遺伝子治療の実施のためには、原因遺伝子を明らかにすることが必要不可欠である。

また、Usher 症候群タイプ 2 患者を対象に *USH2A* 遺伝子の解析を行い 5 種類の新規遺伝子変異を見出した。Usher 症候群タイプ 2 の原因遺伝子である *USH2A* 遺伝子には Long form と Short form の 2 種類の Splicing variant が知られているが、今回見出された遺伝子変異は全て Long form の *USH2A* 部位に局在しており、Short form との共通部分には

認められないことが明らかとなった(図 3 : Nakanishi et al., 2010)。また最も高頻度で認められた頻度に関しては周辺 1Mbase の配列が類似しており、共通祖先によるものであることが確認された。

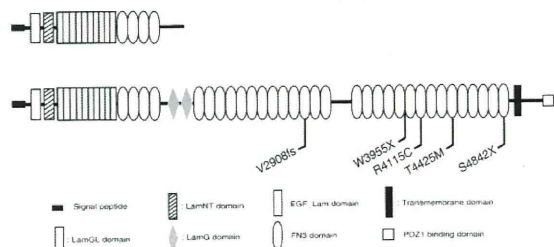


図 3 日本人 Usher 症候群患者から見いだされた *USH2A* 遺伝子変異

Usher 症候群タイプ 2 の原因遺伝子である *USH2A* 遺伝子のドメイン構造と見いだされた変異の部位を示す。Usher 症候群の原因となる遺伝子変異は、Long form の *USH2A* 部位に局在しており、Short form との共通部分には認められなかった。(Nakanishi et al., 2010)

また、平成 24 年度には次世代シーケンサーを用いた解析により、*MYO7A*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH2A*、*CLRN1* の遺伝子変異が見出された。また、各遺伝子変異の頻度は海外と同様で type1 症例では *MYO7A* 遺伝子変異が 50% を占めていた。一方、type2 症例では *USH2A* 遺伝子変異が大部分を占めていた。また、見出された変異は欧米の報告とは異なり、民族特異性があることが明らかとなった。临床上 type1 の例からは、type1 の原因遺伝子変異のみが見出されることが明らかとなり、遺伝子によりタイプ分類が非常に有用である可能性が示唆された。現在、臨床情報のとりまとめを行い論文投

稿の準備を行っている(表1:Yoshimura et al., 投稿準備中)。

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     |
|------|---------------|--------|
| タイプ1 | <i>MYO7A</i>  | 33-50% |
|      | <i>USH1C</i>  | rare   |
|      | <i>CDH23</i>  | 10-35% |
|      | <i>PCDH15</i> | 11%    |
| タイプ2 | <i>USH1G</i>  | rare   |
|      | <i>USH2A</i>  | >85%   |
|      | <i>GPR98</i>  | rare   |
| タイプ3 | <i>DFNB31</i> | rare   |
|      | <i>CLRN1</i>  | -      |

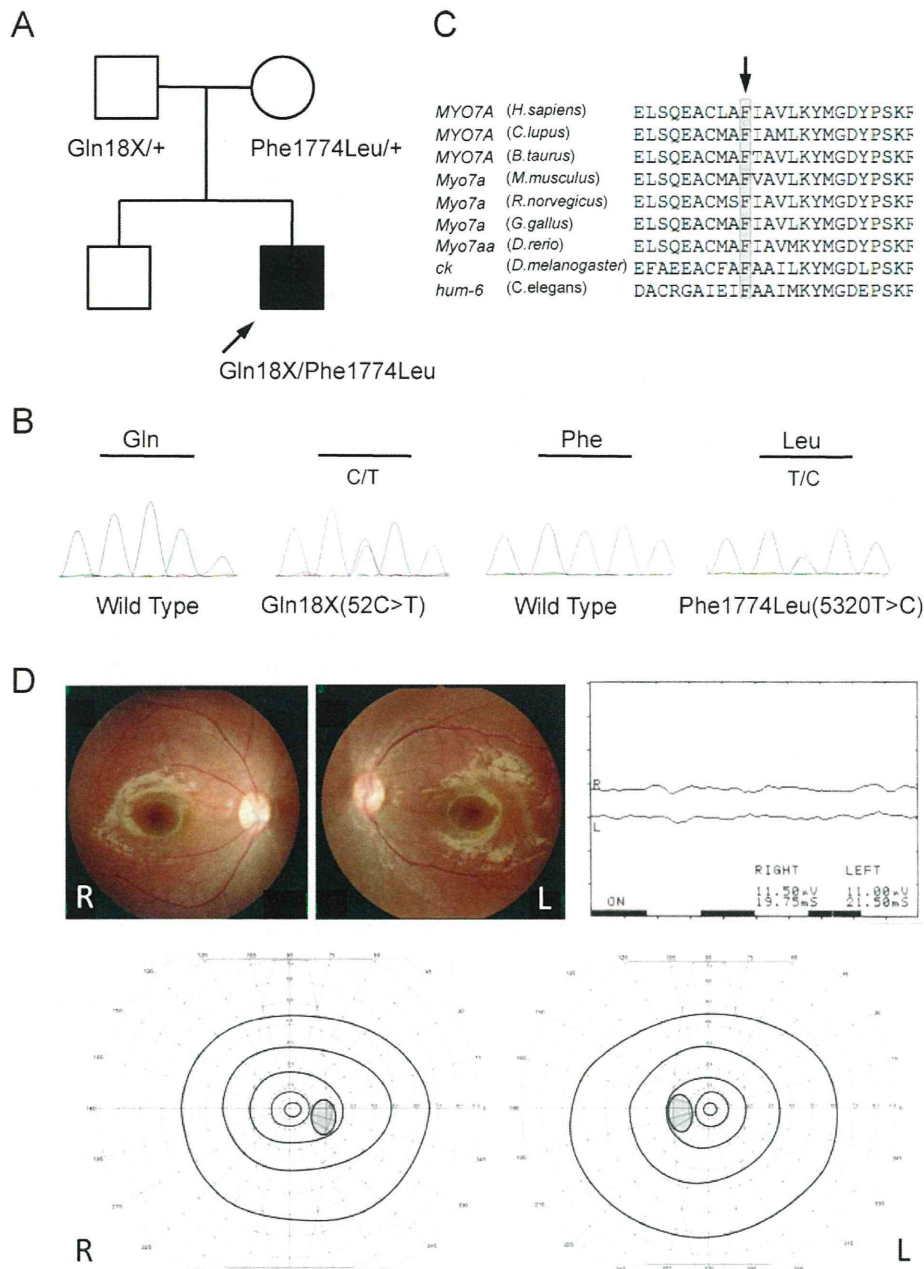
#### D. 考察

全国疫学調査の結果では、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であった。従って、本邦においても、海外と同様に臨床症状に基づいたタイプ分類が可能であることが示唆された。しかし、どのタイプか判定できない症例が46.8%であり、分類基準の曖昧さが原因であると考えられた。臨床像の調査結果より、Usher 症候群の各臨床症状には非常にばらつきが大きいこと、臨床像に基づいたタイプ分類が施設間でばらつく可能性が示唆された。特にめまい症状の有無に関して問診ベースでの調査が主であり、カロリック検査などの前庭機能検査を受けていない例も多く、正確な診断のための検査が不足している状況が明らかとな

った。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論文化して提唱した。

また、本研究班でDNAサンプルを取得した検体を対象に*MYO7A* 遺伝子の解析結果としては、Usher 症候群 type 1 に分類された10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(50%)でUsher 症候群の原因遺伝子変異が見出された。また、信州大学医学部耳鼻咽喉科が管理するDNAバンクより非症候群性感音難聴症例96例に関しても同様に遺伝子解析を実施した。その結果、1例より*MYO7A* の遺伝子変異が同定された。当該症例は*MYO7A* 遺伝子変異が同定されたため、眼科的な精査を行うことで、夜盲などの自覚症状が出現する前に網膜色素変性症の診断が可能であった。今後の視覚障害の進行を考慮すると、聴覚を十分活用する事が必要であるため、積極的に両耳に人工内耳を装用するなどの介入を行った症例を報告した(図2: Yoshimura et al., 2013)

このように、遺伝子診断は網膜色素変性症の発症予測診断として有用であることを示すことができた。さらに、平成24年度には次世代シーケンサーを用いた解析により、Usher 症候群の原因であることが報告されている9遺伝子の網羅的解析を行った。Usher 症候群の原因遺伝子はサイズが非常に大きい物が多いため、従来型の直接シーケンス解析では



**Fig. 1.** Pedigree, sequence chromatograms, and ophthalmological findings of the patient with the Gln18X and Phe1774Leu mutations. (A) The pedigree and sequence results for the proband and family. (B) Sequence chromatograms from wild-type and mutations. The proband and his father carried a heterozygous 52C>T transition in exon 3, which results in an arginine to a stop codon (Gln18X). Another variation, 532T>C (Phe1774Leu), was derived from the proband and his mother. (C) Evolutionary conservation of *MYO7A* gene in nine species. Arrow indicates mutation point found in the present study. (D) The proband had ophthalmologic test at the age of 7. Fundus examination revealed attenuated retinal vessels in the midperiphery without apparent pigmentary clumps. Goldman visual field examination showed mild constriction of visual fields. Full-field electroretinogram of the proband showed complete absence bilaterally.

#### 図 4 網膜色素変性症の自覚前に Usher 症候群の診断ができた 1 例

非症候群性の重度感音難聴患者 96 名の遺伝子検査により、Usher 症候群 Type1 の原因遺伝子 *MYO7A* 遺伝子の p. [Gln18\*]; [Phe1774Leu] 変異が同定された 1 例。遺伝子診断の後に眼科で精査を行った所、網膜色素変性症が発見された。このように遺伝子診断により、自覚症状の出現前に Usher 症候群であることを診断可能であり、両側人工内耳を含めた新たな治療的介入を提案することが可能であった (Yoshimura et al., 2013)。

解析困難であったが、次世代シーケンサーを用いた解析により、*MYO7A*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH2A*、*CLRN1*の遺伝子変異が見出された。このように、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析は非常に効率的に診断可能である事を明らかにすることができた。現在、臨床情報のとりまとめを行い論文投稿の準備を行っている（Yoshimura et al., 投稿準備中）。また、上記、得られた情報を取りまとめて診療指針（試案）の作成をおこなった。

#### E. 結論

本研究で実施した全国疫学調査の結果より、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であることを明らかにすることができた。従って、本邦においても、海外と同様に臨床症状に基づいたタイプ分類が可能であることが示唆された。しかし、どのタイプか判定できない症例が46.8%であったため、タイプ分類のためのフローチャートを作成し提唱した。また、遺伝子解析においては、*MYO7A*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH2A*、*CLRN1*の遺伝子変異を見出し報告した。特に次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析手法が非常に有用であることを示した。今後の次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断技術の発達と普及が期待される。

#### F. 研究発表

#### 論文発表

1. 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 Otolaryngol* 2010.
2. Usami S, Miyagawa M, Suzuki N, Moteki H, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S Genetic backbrond of candidates for EAS (Electric-Acoustic Stimulation) *Audiological Medicine*. 8 : 28 -32. 2010
3. Nakanishi H, Ohtsubo M, Iwasaki S, Hotta Y, Takizawa Y, Hosono K, Mizuta K, Mineta H, Minoshima S. Mutation analysis of the *MYO7A* and *CDH23* genes in Japanese patients with Usher syndrome type 1. *J Hum Genet*,2010. 55: 796- 800,2010.
4. Nakanishi H, Ohtsubo M, Iwasaki S, Hotta Y, Mizuta K, Mineta H, Minoshima S. Hair roots as an mRNA source for mutation analysis of Usher syndrome-causing genes. *J Hum Genet* 55: 701- 703,2010.
5. 中西啓、岩崎聡、瀧澤義徳、橋本泰幸、水田邦博、峯田周幸.非典型的臨床症状を示した *USH2A* 遺伝子変異例 耳鼻臨床 103: 413-419, 2010.
6. Yoshimura H, Iwasaki S, Kanda Y, Nakanishi H, Murata T, Iwasa YI, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI. An Usher syndrome type 1 patient diagnosed before the appearance of visual symptoms by *MYO7A* mutation analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013. 77:298-302.
7. Iwasaki S, Nishio S, Moteki H, Takumi Y, Fukushima K, Kasai N, Usami S. Language development in Japanese children who receive cochlear implant and/or hearing aid. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 76: 433-438. 2012
8. Iwasaki S, Suzuki H, Moteki H, Miyagawa M, Takumi Y, Usami S. Expeperience with the Vibrant Soundbridge RW-Coupler for round



window Vibroplasty with  
tympanosclerosis Acta Otolaryngol. 132:  
676-682. 2012

9. 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
10. Miyagawa M, Nishio S, Usami S. Prevalence and Clinical Features of Hearing Loss Patients with CDH23 Mutations: A Large Cohort Study. PLOS ONE. 7: e40366. 2012
11. 宇佐美真一編 「きこえと遺伝子2—難聴の遺伝子診断 ケーススタディ集—」 金原出版（東京都） 2012
12. 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 22：40—46、2012
13. 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 115：894～901、2012.
14. 岩崎 聡、他：Usher 症候群. 新生児・幼児の耳音響放射と ABR. 編集 加我君孝 診断と治療社、東京、118-122、2012

#### 学会発表

1. 吉村豪兼、他：先天性高度感音難聴児における Usher 症候群原因遺伝子解析. 第 188 回長野県地方部会 2012 年 3 月 11 日 松本
2. 吉村豪兼、他：先天性高度感音難聴小児例における MYO7A 遺伝子解析. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2012 年 5 月 10 日 新潟
3. 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 年 5 月 10 日 新潟
4. 吉村豪兼、他：Usher 症候群タイプ 1 症例における原因遺伝子解析. 第 22 回日本耳科学会総会・学術講演会 2012 年 10 月 4 日 名古屋
5. 岩崎 聡：講演「アッシャー症候群とは？～私たちはどう生きていくべきか？」第 21

回全国盲ろう者大会 2012 年 8 月 4 日  
愛媛県松山市

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## Usher 症候群診断基準（試案）

### Usher 症候群に関する調査研究班 2010 年

#### 1. 疾患の定義

遺伝子変異が原因で、両側性感音性難聴と網膜色素変性症を併発する症候群性の疾患である。難聴の程度は軽度難聴～最重度難聴まで幅が大きく自覚症状を伴わない例もある。網膜色素変性に関しては 10 歳～思春期ごろより夜盲など自覚症状が現れ、徐々に視野狭窄が進行して社会的失明となる例が多い。

#### 2. 自覚症状

- ・夜盲、視野狭窄、視力低下などの視覚障害  
（網膜色素変性症）
- ・両側性感音性難聴、めまいなどの耳症状  
（蝸牛、前庭症状）

#### 3. 臨床検査所見

- ・網膜色素変性症に関する所見
  - (1) 眼底所見 網膜血管狭小 粗糙胡麻塩状網膜 骨小体様色素沈着 白点状
  - (2) 網膜電図の振幅低下又は消失
  - (3) 蛍光眼底造影所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光
- ・感音難聴に関する所見
  - (1) 純音聴力閾値検査（気導・骨導）の閾値上昇
  - (2) 中枢性難聴、Auditory Neuropathy、伝音難聴など他の疾患が否定できる

#### 4. 疾患のタイプ分類

##### Usher 症候群 Type 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。

#### Usher 症候群 Type 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。

#### Usher 症候群 Type 3 (type3A):

難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行。

### 5.治療

網膜色素変性に対する有効な治療法は確立されていない。

聴覚障害に対しては、先天性の重度難聴を呈する Type1 症例に対しては人工内耳が有効であり、早期からの人工内耳装用により大幅に聴取能の向上が可能である。進行性で中等度～重度の難聴となる Type2、3 症例に関しては、難聴の自覚を伴わない場合があるため、難聴の自覚の有無にかかわらず網膜色素変性症に罹患した患者の聴力検査を行う事が望ましい。その後、聴力に応じて補聴器・人工内耳を装用する事で、聴取上の向上が可能である。

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表