

201231071A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Pendred症候群の治療指針と
診療体制モデルの構築

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松 永 達 雄

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
Pendred 症候群の治療指針と診療体制モデルの構築	4
松永 達雄	
(資料1) Pendred 症候群の遺伝子診断と治療の指針(案)	17
II. 分担研究報告	
1. 前庭水管拡大症における聴覚障害の特徴についての検討	38
泰地 秀信	
2. 乳幼児期の Pendred 症候群に対する診療体制の考察	43
守本 倫子	
3. Pendred症候群家族例の検討	47
仲野 敦子	
4. 両側前庭水管拡大を認めた難聴症例に関する研究	50
有本 友季子	
5. 前庭水管拡張の計測法と聴力	53
高木 明	
6. Pendred 症候群の小児の甲状腺の状態の検討	58
小河原 昇	
7. 一側高度難聴で健側の聴力の変動を伴う低下をきたした先天性サイトメガロウイルス感染症の2例「Pendred症候群例との比較」	63
阪本 浩一	
8. 前庭水管拡大症の一例の聴力変動	66
大津 雅秀	
9. SLC26A4遺伝子変異が判明し早期に難聴が進行した1例	70
増田 佐和子	

10.	前庭水管拡大を伴った非症候群性難聴を呈する兄弟例の10年間の追跡	74
	加我 君孝	
11.	「Pendred症候群治療実態把握のための全国調査」アンケートの検討··	78
	岡本 康秀	
12.	「Pendred症候群の治療指針と診療体制モデルの構築」に関する研究··	81
	杉内 智子	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	85
IV.	研究成果の刊行物・別刷	87

I. 総括研究報告

「Pendred 症候群の治療指針と診療体制モデルの構築」

研究代表者 松永達雄 国立病院機構東京医療センター
臨床研究センター聴覚障害研究室長

研究要旨

Pendred 症候群は先天性難聴と甲状腺腫およびめまいを合併する症候群である。本研究の目的は、Pendred 症候群の現在の治療実態の把握、遺伝子解析と治療成績を中心とした臨床データとの比較検討による日本人サブタイプの特徴と効果的な治療の解明、治療指針と診療体制モデルの構築である。

本年度は Pendred 症候群患者の DNA 検体で SLC26A4 遺伝子解析を行い、各サブタイプの臨床的特徴を検討し、難聴、めまい、甲状腺腫に対する治療法別の効果を検討する。この結果を基に Pendred 症候群の治療指針を作成し、診療体制モデルを構築する。本研究は各参加施設の倫理委員会の承認を受け、関連する倫理指針を遵守して進める。

本年度に得られた成果は以下の 3 点である。1) 原因遺伝子に基づく日本人サブタイプの特徴の解明、2) 各サブタイプの治療法別効果の解明、3) 治療指針と診療体制モデルの構築。

臨床現場等への研究成果の活用は以下の 2 点である。1) 全配列解析を行った場合の 94.1%の感度（スクリーニング陽性率）を得られ、検査費用は約 3 分の 1 に削減できる臨床検査のシステム構築の開始。2) これまで診療方針が定まっていなかった Pendred 症候群の遺伝子診断と治療の指針の作成、報告。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名	阪本 浩一	兵庫県立こども病院	部長
泰地 秀信	東京都済生会中央病院耳鼻咽喉科	部長	耳鼻咽喉科
守本 倫子	国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科	医長	耳鼻咽喉科
仲野 敦子	千葉県こども病院耳鼻咽喉科	部長	耳鼻咽喉科
有本 友季子	千葉県こども病院耳鼻咽喉科	医長	耳鼻咽喉科
高木 明	静岡県立総合病院頭頸部・耳鼻いんこう科	副院長	耳鼻咽喉科
小河原 昇	神奈川県立こども医療センター耳鼻いんこう科	部長	耳鼻咽喉科
	大阪府立こども病院	部長	耳鼻咽喉科
	大阪府立こども病院	部長	耳鼻咽喉科
	国立病院機構三重病院耳鼻咽喉科	医長	耳鼻咽喉科
	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	耳鼻咽喉科
	岡本 康秀	稲城市立病院耳鼻咽喉科	部長
	杉内 智子	関東労災病院 耳鼻咽喉科	部長
		感覚器センター	センター長

A. 研究目的

Pendred 症候群は先天性難聴と甲状腺腫およびめまいを合併する症候群である。出生 1000 人に 1 人で発症する先天性難聴の約 3% が本症候群である。本性の難聴は急性増悪を繰り返して進行する 경우가多く、めまいの繰り返しも多い。甲状腺腫は 10 才以後に発症することが多く、診断の遅れや不適正な検査や治療をされる場合も多い。

Pendred 症候群は稀少疾患で、診断に至る発症の経過が長いため、治療の有効性の検討が困難で、まだ確立されていない。難聴の急性増悪の治療としてはステロイド投与が多いが、適応、投与法は標準化されておらず、特に幼小児では副作用が問題となる。また、慢性の高度難聴の治療では聴力が安定しない場合が多いため人工内耳の適応の判断が困難となる。めまいに対しても標準化された治療法がない。甲状腺腫は進行すると頸部圧迫、呼吸困難、美容上の問題が生じるため、増大を抑制するために甲状腺ホルモンが投与される場合が多いが、その適応、投与法も標準化されていない。近年、SLC26A4、FOXI1 と KCNJ10 の遺伝子検査により Pendred 症候群の早期診断、サブタイプ分類が可能となり、サブタイプ別の治療指針が必要となっている。また、本症の診療には耳鼻咽喉科、小児科、内分泌科、外科、遺伝科の医師、そして言語聴覚士、難聴児教育者など多様な職種が長期にわたり関与するため、効

果的に連携を継続できる診療体制モデルの構築が必要とされている。

我々は、平成 22 年度難治性疾患克服研究事業として全国 1065 医療施設の医師に本症のアンケート調査を行った。23 年度はこの調査で本症の診療に関わると回答した医師に二次調査を行い、Pendred 症候群の現在の治療実態を把握した。24 年度には、23 年度から継続している遺伝子解析と治療成績を中心とした臨床データとの比較検討を進め、日本人サブタイプの特徴と効果的な治療を明らかにして治療指針と診療体制モデルを構築することを目的とする。

B. 研究方法

- 1) Pendred 症候群患者の遺伝子解析と日本人サブタイプの特徴の解明
 - a. Pendred 症候群を疑われる難聴者 124 人で SLC26A4 遺伝子解析を行った。
 - b. 各症例の臨床情報をデータベースとして蓄積、集計を進めた。
 - c. SLC26A4 遺伝子型と臨床情報との関連を検討した。
- 2) 各サブタイプの治療法別効果の検討
 - サンプル収集、遺伝子解析、SLC26A4 遺伝子型によるサブタイプ分類をして、SLC26A4 遺伝子型によるサブタイプ別に各治療法の効果を検討した。各種治療による症状の変化を一般診療における問診、聴覚検査、言語発達・

言語聴取能検査、前庭機能検査、画像検査、甲状腺機能検査により評価した。

3) 日本人 Pendred 症候群の治療指針および診療体制モデルの確立（全員で項目を分担）

研究班ホームページ

(<http://www.kankakuki.org/Pendred/>) を用いて班員相互の意見交換により治療指針および診療体制モデルを構築した。

(倫理面への配慮)

本研究では難聴者、その親族および健聴者（正常コントロール）の遺伝子解析および疫学研究を行なうため、「ヘルシンキ宣言」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）」、「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）」、「国立病院機構東京医療センター倫理委員会規定」を遵守して進める。本研究を含めた遺伝子研究計画書「難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究」は、平成 14 年 3 月 8 日、三省合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠した国立病院機構東京医療センター倫理委員会において承認されており、各研究分担者の倫理委員会でも既に承認済である。研究等の対象となる個人の人権の擁護：本研究の結果を医学雑誌等に発表する場合、患者名の暗号化を行うなどプライバシー保

護には十分な留意を行い、各患者個人の結果に関しては一切公表しない。また、同意による研究開始後も患者自らの意志により研究を中止することは可能であり、研究中止後も患者個人に対し一切の不利益を生じないように努める。検体の提供者、その家族・血縁者その他関係者の人権及び利益の保護の取扱いについては十分配慮し、必要に応じて東京医療センターおよび分担研究施設にて遺伝カウンセリングを提供する。本研究計画は既に東京医療センターおよび分担研究施設の倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

1) Pendred 症候群患者の遺伝子解析と日本人サブタイプの特徴の解明

- SLC26A4 遺伝子解析が行われた難聴者 124 人で、変異が 2 アレル同定されたのは 63 人、1 アレル同定されたのは 5 人であった。
- 同定された全 SLC26A4 変異のアレル頻度を図 1 に示した。本研究で同定された変異は 30 種類であり、既知の変異が 21 種類、新規変異が 9 種類であった。本遺伝子検査においては高い確率で新規変異があることを念頭に置く必要性が示された。
- 頻度の高い上位 14 変異の genotyping とその後の直接シーケンスにより、初めから全配列解析を行った場合の 94.1% の感度（スクリーニング陽性率）を得られ（表

1)、費用は約3分の1に削減できることが判明した。

- SLC26A4 遺伝子解析が行われた難聴者 124 人およびその親族の臨床情報をデータベース化した（非公開）。
- SLC26A4 遺伝子変異をタンパク質構造に影響が少ない non-truncating mutation (N)、大きな影響を与える truncating mutation (T) に分けた場合の遺伝子型と難聴の表現型の関係を検討したところ（図 2）、N/T 遺伝子型が N/N 遺伝子型よりも変動、進行をより呈しやすい傾向が明らかになった。これにより難聴の経過の予測がある程度可能となった。
- 前庭水管拡大をその形態的特徴から 4 種類のサブタイプに分類すると（図 3）、この分類と遺伝子変異アレル数とに有意な関連があることが判明した。これにより画像検査から難聴の原因をある程度推測できることが判明した。一方、この形態的特徴は遺伝子変異型、難聴の程度、難聴の変動、難聴の進行とは関連しなかった。

2) 各サブタイプの治療法別の効果の検討

- 治療法と効果に関するデータの得られた 30 例において、遺伝子型との関係を検討したところ、SLC26A4 遺伝子変異を認める 16 例では難聴が

高度化、進行・変動、ステロイド治療と回復を呈する例が多く、本遺伝子変異を認めない 14 例ではこのような例が少なかった。これは、今後の本症に対する治療選択に役立つ知見である。一方、SLC26A4 遺伝子の変異型では違いを認めなかった。以下に詳細を記す。

- N/N の 10 例では多くの症例が補聴器、一部の症例が人工内耳、2 例が増悪時ステロイド使用で回復、半数以上に難聴の変動、進行を認めた。
- N/T の 4 例では多くの症例が補聴器、一部の症例が人工内耳、1 例でステロイド使用による回復があった。全例で難聴の変動、進行を認めた。
- N/wild の 2 例では補聴器使用不可 1 例、ステロイド投与 1 例であった。2 例とも進行を認めた。
- wild/wild の 14 例ではステロイド使用例を認めなかった。10 例が補聴器使用、人工内耳使用者なく、変動、進行とも半数以下であった。

3) 日本人 Pendred 症候群の治療指針および診療体制モデルの確立

15 項目の臨床的・クエスチョンから構成される本症の治療指針を作成した（資料 1）。本症の診療には耳鼻咽喉科医師、遺伝科医師、言語発達評価と訓練、小児および成人の内分泌科医師による診療体制モデル（図 4）を作成した。

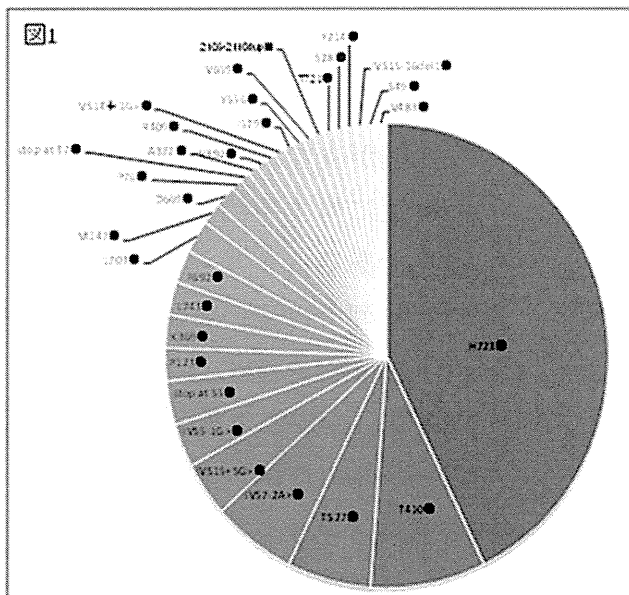


図2

SLC26A4
遺伝子型

遺伝子型	変動		進行		難聴程度				
	あり	なし	あり	なし	正常	軽度	中度	高度	重度
N/N (n=38)	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●		●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●
N/T (n=23)	●●●●●●●●●●	●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●			●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●
T/T (n=2)		●●	●	●			●	●	
T/wild (n=1)		●		●	●				
N/wild (n=4)	●●●●	●	●●●●			●		●	●

N/Nnon-truncating/non-truncating, N/Tnon-truncating/truncating, T/Ttruncating/truncating
●データ不明の対象は削除した。

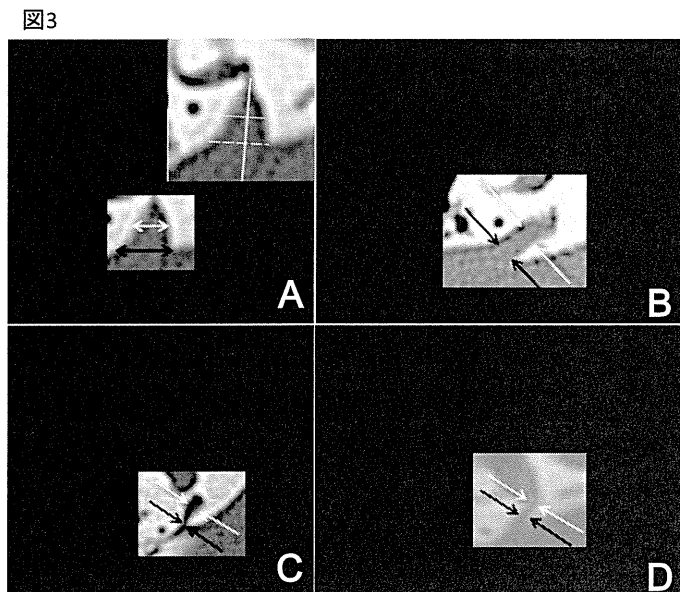


図4

診療体制モデル

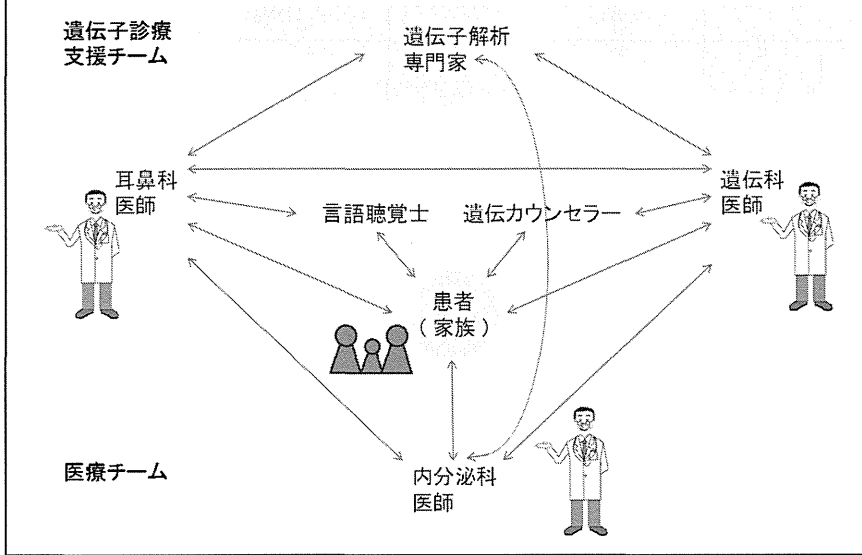


表1

検針対象 遺伝子変異	2アレル同定 (人)	2アレル同定率 (診断率) (%)	1ar2アレル同定 (人)	1ar2アレル同定率 (スクリーニング検出率) (%)
1	13	23.5	43	53.2
1-2	18	29.5	49	72.1
1-3	22	34.9	53	77.9
1-4	27	42.9	56	82.4
1-5	28	44.4	60	83.2
1-6	32	53.6	60	83.2
1-7	34	54.0	62	81.2
1-8	37	59.7	62	81.2
1-9	40	63.5	62	81.2
1-10	42	65.7	63	82.5
1-11	45	71.4	63	82.5
1-12	48	75.2	63	82.5
1-13	48	77.8	64	84.1
1-14	51	81.0	64	84.1
1-15	52	82.5	64	84.1
1-16	53	84.1	64	84.1
1-17	53	84.1	65	85.6
1-18	53	84.1	66	87.1
1-19	54	85.7	66	87.1
1-20	55	87.3	66	87.1
1-21	56	89.9	66	87.1
1-22	57	90.5	66	87.1
1-23	58	92.1	66	87.1
1-24	59	93.7	66	87.1
1-25	60	95.2	66	87.1
1-26	61	96.8	66	87.1
1-27	62	98.4	66	87.1
1-28	63	100.0	66	87.1
1-29	63	100.0	67	88.5
1-30	63	100.0	68	100.0

D. 考察

日本人の前庭水管拡大症では SLC26A4 遺伝子検査により、2 アレルの変異が高い頻度で認められることが確認された。本研究では 68 例で認められた SLC26A4 遺伝子変異から 9 種類の新規変異が認められたことから、現時点では本遺伝子検査において新規変異の可能性を念頭に置く必要があると考えられた。また、SLC26A4 遺伝子検査結果から症状の詳細を予測するのは難しいと考えられた。

また、今回の Pendred 症候群における SLC26A4 遺伝子解析から、頻度の高い上位 14 変異の genotyping とその後の直接シーケンスにより、初めから全配列解析を行った場合の 94.1% の感度（スクリーニング陽性率）を得られ（表 1）、検査費用は約 3 分の 1 に削減できることが判明した。このため本検査を臨床検査として活用できるためのシステム構築を開始した。

これまで診療方針が定まっていなかった Pendred 症候群の遺伝子診断と治療の指針を作成、報告した（本研究事業報告書）。本疾患に対して今後の診療を効果的に進めるために役立つ成果である。

E. 結論

今回の Pendred 症候群における SLC26A4 遺伝子解析から、頻度の高い上位 14 変異の genotyping とその後の直接シーケンスにより、初めから全配

列解析を行った場合の 94.1% の感度（スクリーニング陽性率）を得られ（表 1）、検査費用は約 3 分の 1 に削減できることが判明した。このため、本検査を臨床検査として活用できるためのシステム構築を開始した。これまで診療方針が定まっていなかった Pendred 症候群の遺伝子診断と治療の指針を作成し、本研究事業報告書にて報告した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Watabe T, Matsunaga T, Namba K, Mutai H, Inoue Y, Ogawa K.
Moderate hearing loss associated with a novel KCNQ4 non-truncating mutation located near the N-terminus of the pore helix.
Biochem Biophys Res Commun [2013 Feb 9, Epub ahead of print]

Nakano A, Arimoto Y, Matsunaga T.
Cochlear nerve deficiency and associated clinical features in patients with bilateral and unilateral hearing loss.
Otol Neurotol [2013 Feb 27, Epub ahead of print]

Matsunaga T, Mutai H, Namba K, Morita N, Masuda S.
Genetic analysis of PAX3 for diagnosis of Waardenburg syndrome type I.
Acta Otolaryngol [2012 Nov 20, Epub ahead of print]

Masuda S, Usui S, Matsunaga T.
High prevalence of inner-ear and/or
internal auditory canal
malformations in children with
unilateral sensorineural hearing
loss.
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013;
77:228-232

Taiji H, Morimoto N, Matsunaga T.
Unilateral cochlear nerve hypoplasia
in children with mild to moderate
hearing loss. Acta Otolaryngol 2012;
132(11):1160-7

Matsunaga T, Mutai H, Kunishima S,
Namba K, Morimoto N, Shinjo Y, Arimoto
Y, Kataoka Y, Shintani T, Morita N,
Sugiuchi T, Masuda S, Nakano A, Taiji
H, Kaga K.

A prevalent founder mutation and
genotype-phenotype correlations of
OTOF in Japanese patients with
auditory neuropathy.
Clin Genet 2012; 82:425-432

Minami SB, Masuda S, Usui S, Mutai H,
Matsunaga T.
Comorbidity of GJB2 and WFS1
mutations in one family.
Gene 2012; 501(2):193-197 Erratum
in: Gene 2012; 504(2):313

Sun G, Fujii M, Matsunaga T.
Functional Interaction between
Mesenchymal Stem Cells (MSCs) and
Spiral Ligament Fibrocytes (SLFs)
J Neurosci Res 2012; 90(9):1713-22

Namba K, Mutai H, Kaneko H, Hashimoto
S, Matsunaga T.
In silico modeling of the pore region
of a KCNQ4 missense mutant from a
patient with hearing loss

BMC Research Notes 2012 Mar 15; 5:145
Fujinami Y, Mutai H, Mizutari K,
Nakagawa S, Matsunaga T.
A novel animal model of hearing loss
caused by acute endoplasmic
reticulum stress in the cochlea.
J Pharmacol Sci 2012; 118:363-372

仲野敦子、有本友季子、松永達雄、工藤典代
Otoferlin 遺伝子変異が確認された小
児難聴症例の検討
Otol Jpn 2012; 22(1):47-52

仲野敦子、有本有季子、松永達雄、工藤典代
側頭骨 CT で両側蝸牛神経管狭窄を認め
た小児難聴症例の検討
日耳鼻会報 2012; 115(9):849-854

泰地秀信、守本倫子
小児突発難聴の臨床像についての検討。
日耳鼻 115:676-681, 2012

泰地秀信
耳鼻咽喉科領域の難治性顔面痛。
日本頭痛学会誌 39:71-75, 2012

泰地秀信
耳鼻咽喉科領域の難治性顔面痛。
神経内科 77:462-468, 2012

泰地秀信
頭痛の分類。
ENTONI 137 (耳鼻咽喉科医が知ってお
きたい頭痛の知識) :1-4, 2012

泰地秀信
小児の睡眠呼吸障害の治療 8. 困難手
術例。
小児の睡眠呼吸障害マニュアル. 宮崎
総一郎ほか編, 全日本病院出版会
230-236, 2012

泰地秀信

子どもの鼻かみ・口呼吸の改善法.
ドクターサロン 58(5):358-362, 2012

泰地秀信

こどもの扁桃疾患.
耳鼻咽喉科・頭頸部外科「最新の診療
NAVI 日常診療必携」84(5):29-33, 2012

泰地秀信

耳鼻科領域の頭痛.
医学のあゆみ「頭痛最前線—よりよき
頭痛診療をめざして」243(13):
1249-1253, 2012

守本倫子

第11章音声・言語の機能検査 実戦的
言語機能検査.
ENT 臨床フロンティア 耳実戦的耳鼻
咽喉科検査法、PP250-257, 小林俊光編、
中山書店、東京、2012

守本倫子

内耳疾患—染色体異常.
新生児・乳幼児の耳音響放射と
ABR. pp112-117, 加我君孝編, 診断と治
療社、東京、2012

加我君孝編

新生児・幼児の耳音響放射と ABR 診
断と治療社、東京、2012

加我君孝

中耳・内耳・中枢聴覚伝導路の発達.
チャイルドヘルス 15(10):696-700,
2012

岡本康秀、松永達雄、加我君孝

「Pendred 症候群治療実態把握のため
の全国調査」アンケートの検討、
Otology Japan22(4):758, 2012. 9

2. 学会発表

Minami S, Namba K, Mutai H, Matsunaga T.

Genotype and phenotype correlation
in GJB2 mutations (DFNB1)
and structural analysis of
non-inactivating mutations

35 th annual midwinter research
meeting of ARO

2012年2月25-29日

San Diego, California, USA

Matsunaga T, Mutai H, Suzuki N,
Morita N, Masuda S.

Genetic diagnosis of Waardenburg
syndrome type I by molecular analysis
of PAX3 in Japanese patients

The annual meeting of the Collegium
Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae
Sacrum

2012年8月26-29日

Rome, Italy

Shimizu A, Torii C, Suzuki N, Mutai
H, Kudoh J, Kosaki R, Matsunaga T,
Kosaki K.

Rapid and efficient mutation
detection in the hundreds of target
genes by bench-top next generation
sequencer with custom target capture
method.

62nd Annual Meeting of the American
Society of Human Genetics (ASHG)

2012年11月6-10日

San Francisco, California, USA

松永達雄

Auditory Neuropathy の遺伝子診断の治
療法選択へのインパクト

第116回日本眼科学会総会、シンポジ
ウム1(眼科・耳鼻咽喉科領域における
研究プロジェクト)

2012年4月5日
東京

松永達雄

遺伝性難聴および外耳・中耳・内耳奇形に関する調査研究

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 平成24年度第1回班会議

2012年5月10日
東京

南修司郎、松永達雄、藤井正人、加我君孝

GJB2 遺伝子変異の遺伝子型と表現型の相関についての検討

第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会

2012年5月10-12日
新潟市

松永達雄、守本倫子、新正由紀子、有本友季子、片岡裕子、岡本康秀、新田清一、新谷朋子、森田訓子、杉内智子、増田佐和子、仲野敦子、泰地秀信、加我君孝

小児 Auditory Neuropathy (AN) における OTOF 遺伝子の遺伝子型と表現型の相関

第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会

2012年5月10-12日
新潟市

渡部高久、松永達雄、佐藤美奈子、小川郁

ミトコンドリア tRNA 遺伝子 T7511C 変異による非症候性難聴を示す1家系

第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会

2012年5月10-12日
新潟市

泰地秀信、守本倫子、松永達雄

蝸牛神経低形成例における聴覚所見
日本聴覚医学会 第7回 ERA・OAE 研究会

2012年7月8日
東京

松永達雄、鈴木直大、務台英樹、難波一徳、加我君孝

次世代シーケンサーを用いた難聴の遺伝子診断に関する検討

第22回日本耳科学会総会・学術講演会
2012年10月4-6日

名古屋

鈴木直大、務台英樹、松永達雄

次世代シーケンスデータにおける難聴遺伝子変異の探索

第22回日本耳科学会総会・学術講演会
2012年10月4-6日

名古屋

務台英樹、藤井正人、松永達雄

難聴モデル DBA/2J マウスに対するエピジェネティクス調節と聴力変化の検討

第22回日本耳科学会総会・学術講演会
2012年10月4-6日

名古屋

難波一徳、務台英樹、増田佐和子、臼井智子、藤井正人、松永達雄

Noggin タンパク質の in silico 解析から推測された SYM-1 におけるアブミ骨を含む骨固着の病態

第22回日本耳科学会総会・学術講演会
2012年10月4-6日

名古屋

岡本康秀、松永達雄、加我君孝

「Pendred 症候群治療実態把握のための全国調査」アンケートの検討

第22回日本耳科学会総会・学術講演会
2012年10月4-6日

名古屋

新正由紀子、増田毅、松永達雄、加我君孝、山本聡
温度依存性 Auditory Nerve Disease の一症例
第 22 回日本耳科学会総会・学術講演会
2012 年 10 月 4-6 日
名古屋

松永達雄、加我君孝
劣性遺伝の先天性難聴に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断の検討
第 57 回日本聴覚医学会総会・学術講演会
2012 年 10 月 11-12 日
京都

南修司郎、松永達雄、仲野敦子、有本友季子、泰地秀信、守本倫子、坂田英明、安達のどか、浅沼聡、増田佐和子、阪本浩一、加我君孝
新生児聴覚スクリーニングで“pass”と評価された GJB2 遺伝性難聴児 13 症例の検討
第 57 回日本聴覚医学会総会・学術講演会
2012 年 10 月 11-12 日
京都

鈴木直大、務台英樹、鳥居千春、清水厚志、宮冬樹、難波一徳、工藤純、小崎健次郎、松永達雄
カスタムターゲットリシーケンスによる難聴関連遺伝子の変異探索
第 57 回日本人類遺伝学会大会
2012 年 10 月 24-27 日
東京

森貞直哉、貝藤裕史、伊藤秀一、奥山虎之、松永達雄、関根孝司、飯島一誠
本邦における鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の全国診療実態調査と遺伝子解析
第 57 回日本人類遺伝学会大会
2012 年 10 月 24-27 日

東京

鈴木直大、務台英樹、鳥居千春、清水厚志、宮冬樹、難波一徳、工藤純、小崎健次郎、松永達雄
次世代シーケンサーによる難聴の遺伝子診断へ向けた研究
東京医療センター若手研究者発表会
2012 年 11 月 2 日
東京

難波一徳、金子寛生、増田佐和子、務台英樹、臼井智子、藤井正人、松永達雄
Noggin 蛋白質とヘパリン糖鎖のドッキングシミュレーションから推測された骨形成異常における BMP シグナルの分子病態モデル
第 85 回日本生化学会大会
2012 年 12 月 11-14 日
福岡

増田佐和子、臼井智子、松永達雄
当科における難聴遺伝子検査の現況
東海地方部会連合講演会
2013 年 3 月 17 日
名古屋

泰地秀信、安岡義人、守本倫子、三塚沙希、岩崎麻衣子
声門下狭窄を伴う両側声帯麻痺に対する手術法。
第 7 回日本小児耳鼻咽喉科学会 (平成 24. 6. 22 岡山)

泰地秀信

シンポジウム「OSAS 診療のヒヤリ・ハット」小児睡眠時無呼吸の重症度評価とハイリスク例に対する手術。
第 25 回睡眠呼吸障害研究会耳鼻咽喉科

部会（平成 24. 6. 29 横浜）

泰地秀信、守本倫子、木村朱里
小児での鼓室形成術 I 型における
cartilage graft と術後聴力.
第 57 回日本聴覚医学会（平成 24. 10. 12
京都）

泰地秀信、守本倫子
歯ブラシによる咽頭後隙異物の一症例.
第 64 回日本気管食道科学会（平成
24. 11. 8 東京）

有本友季子、仲野敦子、石田多恵子、
工藤典代
ABR 両耳無反応が永続し他の聴覚検査
と乖離を認めた超低出生体重児の 1 例
—就学までの聴覚・言語発達について—
第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演
会

阪本浩一、小松岳、住友亜佐子
兵庫県立こども病院を言語の問題を主
訴に受診した患児の動向.
第 57 回日本音声言語医学会
2012 年 10 月 19 日 大阪市

Masuda S, Usui S, Matsunaga T
High prevalence of inner ear and/or
internal auditory canal anomalies in
pediatric unilateral hearing loss.
11th International Congress of the
European Society of Pediatric
Otorhinolaryngology (ESPO) in
Amsterdam, The Netherlands
平成 24 (2012) 年 5 月 20—23 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Pendred 症候群の遺伝子診断と治療の指針(案)

Clinical Question 目次

1. 遺伝子診断の目的	
なぜ遺伝子診断が必要なのか	20
2. 遺伝子診断の適応	
どのような症例が遺伝子診断の適応になりますか	21
3. 遺伝子診断の方法	
Pendred 症候群の遺伝子診断にはどのような遺伝子検査が必要か	22
Pendred 症候群の遺伝子検査はどのような試料を用いるか	23
Pendred 症候群の遺伝子検査結果はどのように判定されるのか	24
4. 遺伝子検査前の説明	
前庭水管拡大の診断がついたあと、さらに遺伝子検査する必要があるの	26
5. 遺伝子検査後の説明	
Pendred 症候群において難聴が出現する原因は	27
難聴の特徴と経過	28
難聴の悪化を予防するために留意すべき点は何か	29
Pendred 症候群の難聴の治療法にはどのようなものがあるか	30
前庭水管拡大症の難聴にステロイド療法は有効か	31
Pendred 症候群の進行した難聴に人工内耳は有用か	32
遺伝子検査で Pendred 症候群といわれた。甲状腺腫はいつ頃から出現するか。 出現した場合の対処方法は	33
遺伝子検査で Pendred 症候群といわれた。甲状腺機能はどうなるのか	34
前庭水管拡大症をともなう難聴で遺伝子診断を受け、Pendred 症候群を疑われて います。現在甲状腺に問題はありますが、甲状腺については気にしなくても 良いのでしょうか	35

1. 遺伝子診断の目的

Clinical Question

なぜ遺伝子診断が必要なのか

【推奨文】

疫学調査によれば、出生 1000 人に 1 人の割合で高度難聴児が生まれてくるとされ、そのうち 50%は遺伝子が関与していると推定されている。このような先天性難聴以外にも後天性難聴、進行性の難聴の中にも遺伝性の難聴が含まれている可能性がある。

難聴といっても、発症の時期や、難聴の程度、進行の度合い、全身的な随伴症状・合併症、など様々である。遺伝子診断で正確に難聴の原因をつきとめることにより、その難聴の治療法の選択、難聴の予後予測、今後引き起こされる可能性のある合併症などを判断することができる可能性が高い。

【解説】

Pendred 症候群は遺伝性疾患の一つで、常染色体劣性遺伝形式である SLC26A4 遺伝子変異が原因である。この遺伝子変異は、非症候性の前庭水管拡大症の原因とも考えられている。多くは先天性難聴で発症し、進行性で反復するめまい症状を呈する。Pendred 症候群の場合、小児期以降甲状腺腫や甲状腺機能低下症を引き起こしてることが分かっている。また、頭部外傷やストレス、感冒といった誘因で症状の増悪がみられることがある。このように、遺伝子診断を行う事で、増悪因子である誘因を取り除く事が可能で、また将来甲状腺疾患の罹患に対して早期から対応を取ることが可能になってくる。

【文献】

- 1)Kimberling WJ. Hereditary deafness Am J Med Genet. 24:121-2,1999
- 2)Everett LA, Glaser B, Beck JC et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). Nat Genet. 17:411-22.1997

【担当】

岡本 康秀