

201231071B

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23年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 松 永 達 雄

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

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 症候群治療実態把握のための全国調査」調査用紙	25
---------------------------------------	----

(資料2) Pendred 症候群の遺伝子診断と治療の指針(案)	29
----------------------------------	----

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
--------------------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	51
------------------	----

I. 総合研究報告

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

研究の目的

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。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。

研究方法

- 1) 22 年度実施の第一次アンケート調査（Pendred 症候群患者数調査）を基に、本症の診療に関わる医師を対象とした第二次アンケート調査を行う。
- 2) Pendred 症候群患者 100 人の DNA 検体で SLC26A4、FOXI1、KCNJ10 の各遺伝子解析を行い、各サブタイプの特徴を臨床的特徴を検討する。
- 3) Pendred 症候群患者を対象として各サブタイプにおける難聴、めまい、甲状腺腫に対する治療法別の効果を検討する。
- 4) 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。

倫理面への配慮

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。

研究成果

- 1) Pendred 症候群に対する現在の治療実態を把握した。
- 2) 原因遺伝子に基づく日本人サブタイプの特徴を解明した。
- 3) 各サブタイプの治療法別効果を解明した。
- 4) 治療指針と診療体制モデルを構築した。

臨床現場等への研究成果の活用

- 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を開始した。
- 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を作成、報告した。

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

泰地 秀信	東京都済生会中央病院耳鼻咽喉科	部長
守本 倫子	国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科	医長
仲野 敦子	千葉県こども病院耳鼻咽喉科	部長
有本 友季子	千葉県こども病院耳鼻咽喉科	医長
高木 明	静岡県立総合病院頭頸部・耳鼻いんこう科	副院長
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
阪本 浩一	兵庫県立こども病院耳鼻咽喉科	部長
大津 雅秀	兵庫県立こども病院耳鼻咽喉科	部長
増田 佐和子	国立病院機構三重病院耳鼻咽喉科	医長
加我 君孝	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
岡本 康秀	稻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 感覚器センター	部長センター長

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。本症の難聴は急性増悪を繰り返して進行するケースが多く、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。23年度は本症の診療に関わる医師にアンケート調査を行い、Pendred症候群の現在の治療実態を把握する。また、23-24年度に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を確立する。そして、これらの成果を基に本症の診療体制モデルを構築する。

本研究が必要な理由は、Pendred症候群は稀少疾患であり、しかも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確立されていないためである。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ったため、サブタイプ別の個別医療のための治療指針の作成も必要となっている。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。

B. 研究方法

1) わが国における Pendred 症候群の治療実態の把握

平成 22 年度に本研究事業で行った第一次アンケート調査で過去 3 年間に本症の診療ありと回答した医師に、各患者の 1) 基本情報、2) 難聴治療、3) めまい治療、4) 甲状腺機能低下の治療、5) 甲状腺腫の治療に関する内容と結果の詳細について第二次アンケート調査（資料 1）を行い、その結果を集計、分析して、現在の国内の治療実態について検討した。

2) 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。

3) 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。

4) 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

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權の擁護：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權及び利益の保護の取扱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) わが国における Pendred 症候群の治療実態の把握

- ・ 初めて国内の Pendred 症候群の治療実態を把握できた。今後の臨床研究の計画の基礎となる成果である。
- ・ 結果の詳細を日本耳科学会学術講演会（2012年10月、名古屋）で発表し、本症の診療にあたる医

師の判断基準となる成果とみなされた（現在論文作成中）。

- ・ 20施設 54症例（65.9%）の回答が得られ、診療科は耳鼻科のみ57%、内科のみ17%、耳鼻科と小児科13%、耳鼻科と内科6%であり診療科どうしの連携の重要性が示された。
- ・ 難聴の急性増悪の治療では、ほとんどに突発性難聴に準じたステロイド療法が施行され、聴力回復が認められた症例は75%、回復なしが25%に見られた。
- ・ 固定した難聴では補聴器の使用が71%、人工内耳が7%に見られた。
- ・ 急性のめまいに対しては治療がされた症例が69%で、急性の難聴を伴う場合は難聴の治療のみか、これに利尿剤やステロイド療法が追加されていた。難聴が伴わない場合は、抗めまい薬が投与されていた。
- ・ 甲状腺腫は78%で認め、治療として甲状腺全摘出術、甲状腺部分切除術、RI治療、甲状腺ホルモン剤の投与が1例ずつであった。甲状腺腫のある90%の症例では治療なしであった。甲状腺機能低下症は9%で認め、治療例はなかった。

2) 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非切断型変異 non-truncating mutation (N)、大きな影響を与える切断型変異 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。

3) 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。

図3

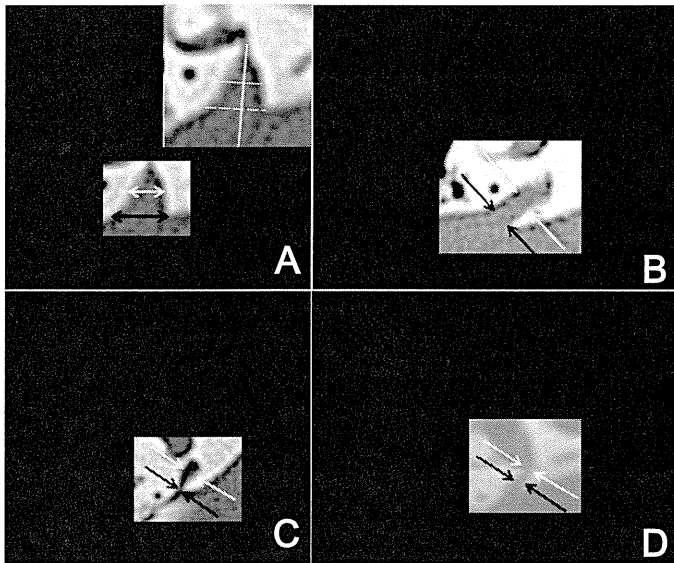
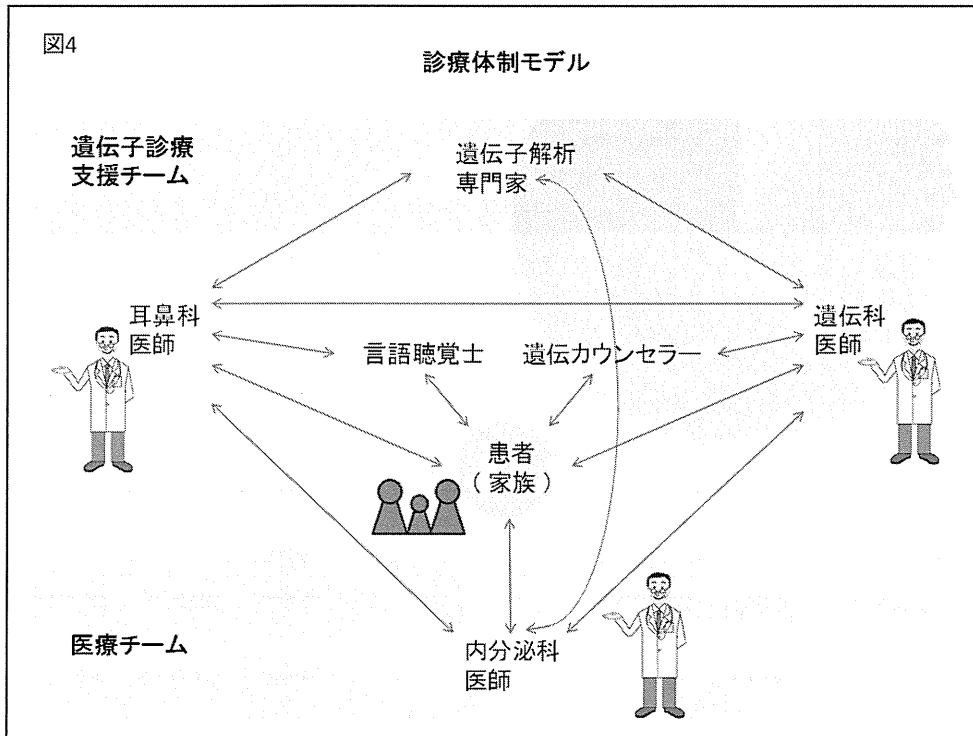


図4



D. 考察

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。

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。

本研究の成果は今後中期的には以下の点で臨床的意義が高いと考える。1) Pendred 症候群に対する標準的な医療の普及につながり、その結果、診療効果の向上、不要な検査や副作用の回避が可能となる点、2) 日本人 Pendred 症候群のサブタイプ別頻度と臨床的特徴が明らかになったことで、早期診断が促進される点、3) 以上の結果、Pendred 症候群患者の言語発達

およびコミュニケーション能力の向上、めまいと甲状腺腫による障害の軽減が期待できる点、4) 本症の適正かつ効果的な診療体制の全国医療機関への普及が期待できる点。

さらに長期的には以下の点で臨床的意義が高いと考える。1) Pendred 症候群の患者の言語発達・コミュニケーション能力の促進、社会参加の機会の増加、社会生産性の活性化および障害者援助に必要な社会的経費の削減につながる点、2) Pendred 症候群による難聴、めまい、甲状腺腫に対する不必要な検査、不適切な治療が回避され、患者の負担、医療費の削減につながる点、3) 本診療体制モデルは、今後さらに遺伝性難聴全般に対する診療体制への応用が可能であり、広く難聴医療の発展に貢献できる点。

E. 結論

- Pendred症候群に対する現在の治療実態を把握した。
- 原因遺伝子に基づく日本人サブタイプの特徴を解明した。
- 各サブタイプの治療法別効果を解明した。
- 治療指針の作成と診療体制モデル構築を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

松永達雄(2011-2012)

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

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. 2011;12:135

Mizutari K, Nakagawa S, Mutai H, Fujii M, Ogawa K, Matsunaga T

Late-phase recovery in the cochlear lateral wall following severe degeneration by acute energy failure

Brain Res. 2011;1419:1-11,

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 2011;268(7):973-978,

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

松永達雄

難聴

In: 泉孝英・編集. 今日の診療のために ガイドライン外来診療 2012 日経メディカル開発: 東京 2012:505-507,

松永達雄

ステロイド依存性感音難聴

JOHNS 2011;27(9):1352-1353

松永達雄

Auditory Neuropathy の遺伝子

Clinical Neuroscience

2011;29(12):1409-1411,

大原卓哉、泰地秀信、守本倫子、本村朋子、松永達雄

OTOF 遺伝子変異を認める Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児例における人工内耳装用効果

Audiology Japan 2011;54(4):289-297

泰地秀信(2011-2012)

Taiji H, Morimoto N, Matsunaga T
Unilateral cochlear nerve

hypoplasia in children with mild to moderate hearing loss.

Acta Oto-Laryngologica

132:1160-1167, 2012

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「頭痛最前線ーよりよき頭痛診療をめざして」 243(13) :
1249-1253, 2012

泰地秀信

小児急性中耳炎診療ガイドライン
2009年版.
今日の治療指針2011, 山口徹ほか編,

医学書院 p1893-1897, 2011.1

泰地秀信

乳幼児の一般的な看護技術.
JOHNS 27 : 275-278, 2011.3

泰地秀信

聴覚障害 1. 難聴の評価.
小児リハビリテーションポケットマニュアル, 本田真美ほか編, 診断と治療社 p155-156, 2011.6

泰地秀信

聴覚障害 2. 難聴の治療.
小児リハビリテーションポケットマニュアル, 本田真美ほか編, 診断と治療社 p157-158, 2011.6

泰地秀信

聴覚障害 3. 補聴器.
小児リハビリテーションポケットマニュアル, 本田真美ほか編, 診断と治療社 p159-160, 2011.6

泰地秀信

聴覚障害 4. 人工内耳.
小児リハビリテーションポケットマニュアル, 本田真美ほか編, 診断と治療社 p161-162, 2011.6

泰地秀信

聴覚障害 5. 機能訓練.
小児リハビリテーションポケットマニュアル, 本田真美ほか編, 診断と治療社 p163-164, 2011.6

泰地秀信

心因性難聴.

小児科臨床ピクシス 27 耳・鼻・のど・
いびき, 喜多村健編, 中山書店
p76-77, 2011.5

泰地秀信

子どものめまい.
小児科臨床ピクシス 27 耳・鼻・のど・
いびき, 喜多村健編, 中山書店
p78-81, 2011.5

泰地秀信

乳様突起炎.
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 83 (特集 耳
鼻咽喉科感染症の完全マスター) :
235-239, 2011

泰地秀信

急性中耳炎の的確な診断と治療法.
MMJ 7 : 86-87, 2011

泰地秀信

乳幼児難聴の聴覚医学的問題「聴覚検
査における問題点」.
Audiology Japan 54: 185-196, 2011

泰地秀信

術中顔面神経モニタリング.
JOHNS 27 : 1675-1678, 2011.10

守本倫子(2011-2012)

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

守本倫子

小児期に注意すべき聴覚障害
外来小児科 14 (2) 138-142, 2011

守本倫子

新生児・乳幼児聴力検査. 目で見る耳
の検査.
JOHNS27 (5) 739-743, 2011

増田佐和子(2011-2012)

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.
77:228-232, 2013 [2012 Nov 29. Epub
ahead of print]

加我君孝(2011-2012)

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

Masuda K, Kaga K

Influence of aging over 10 years on
auditory and vestibular functions

in three patients with auditory neuropathy.

Acta Otolaryngol 131(5):562-8, 2011.

Hans J Ten Dounkellar, Kaga K
Chapter 7. The auditory system.

Clinical Neuroanatomy.

Hans J. Ten Dounkellar Eds.

Springer, 2011 pp305-29

加我君孝、竹腰英樹、新正由紀子、内山勉

新生児聴覚スクリーニング.

小児科臨床. 64(1):52-55, 2011

加我君孝

二つの耳の不思議. 日学新書2 感覚器[視覚と聴覚]と社会とのつながり一見るよろこび、聞くよろこび一. 日本学術協力財団編集・発行 東京 pp136-155, 2011

加我君孝

Auditory nerve disease あるいは Auditory neuropathy—1996年、DPOAE、蝸電図、ABRの組み合わせた調査で見られた聴覚障害一.

日本耳鼻咽喉科学会会報 2928 : 114(5) : 520-3, 2011

加我君孝、森田明夫

聴覚脳幹インプラントの展望.

Clinical Neuroscience

29(12):1415-8, 2011

加我君孝、新正由紀子、内山勉、竹腰英樹

新生児・乳児の難聴はいつまでに診断すべきですか。補聴器はいつから必要ですか。また人工内耳はいつから必要ですか。

小児内科. 43 : 924-296, 2011

岡本康秀(2011-2012)

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. Otolology Japan22(4):758, 2012. 9

2. 学会発表

松永達雄(2011-2012)

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

仲野敦子、有本友季子、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

第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学
術講演会

2011年5月19-21日

京都市

守本倫子、大原卓也、本村朋子、松永
達雄、泰地秀信

両側蝸牛神経低形成による小児難聴
症例の検討

第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学
術講演会

2011年5月19-21日

京都市

有本友季子、仲野敦子、松永達雄、工
藤典代

SOX10 遺伝子の変異を認めた

Waardenburg 症候群の2症例

第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学
術講演会

2011年5月19-21日

京都市

南修司郎、松永達雄、増田佐和子、臼
井智子、藤井正人、加我君孝

WFS1 遺伝子変異と GJB2 遺伝子変異を
併せもった遺伝性管音難聴の1家系

第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学
術講演会

2011年5月19-21日

京都市

松永達雄

シンポジウム「難聴治療に対する遺伝
学的検査の impact」

補聴器に関して

第3回難聴遺伝子の研究会

2011年7月2日

東京

泰地秀信、守本倫子、松永達雄

蝸牛神経低形成の小児例における聴
覚検査所見

第56回日本聴覚医学会総会・学術講
演会

2011年10月27-28日

福岡市

臼井智子、増田佐和子、石川和代、鶴
岡弘美、松永達雄

早期に発見された低音障害型難聴乳
児をきっかけに判明した、まれな遺伝
性難聴の一家系

第56回日本聴覚医学会総会・学術講
演会

2011年10月27-28日

福岡市

渡部高久、松永達雄、井上泰宏、小川
郁

KCNQ4 遺伝子変異を認めた両側性高音
障害型感音難聴の一症例
第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講
演会

2011 年 10 月 27-28 日
福岡市

森貞直哉、橋本総子、大坪裕美、付学
軍、石森真吾、忍頂寺毅史、橋村裕也、
貝藤裕史、鈴木直大、松永達雄、飯島
一誠

MLPA 法で診断しえた *EYAI* 変異による
branchio-oto-renal (BOR) 症候群の
3 家系

第 56 回日本人類遺伝学会大会
2011 年 11 月 10-12 日
千葉市

岡本康秀、松永達雄、川戸美由紀、加
我君孝、小川郁

Pendred 症候群の患者数把握のための
全国調査による検討

第 21 回日本耳科学会
2011 年 11 月 24-26 日
沖縄県宜野湾市

松永達雄、新正由紀子、山本聡、難波
一徳、務台英樹、加我君孝

温度感受性 Auditory Neuropathy にお
ける OTOF 遺伝子の新規特異的変異の
同定

第 21 回日本耳科学会
2011 年 11 月 24-26 日
沖縄県宜野湾市

増田佐和子、臼井智子、松永達雄
小児一側性難聴の CT 所見と聴覚検査
所見

第 21 回日本耳科学会
2011 年 11 月 24-26 日
沖縄県宜野湾市

難波一徳、新谷朋子、藤井正人、加我
君孝、松永達雄

Auditory Neuropathy の原因として同
定された新規変異型 OPA1 蛋白質の予
測構造を用いた病的メカニズムの解
明

第 21 回日本耳科学会
2011 年 11 月 24-26 日
沖縄県宜野湾市

務台英樹、泰地秀信、宇佐美 真一、
松永達雄

dHPLC 法を用いた日本人難聴者におけ
るミトコンドリア遺伝子多型解析

第 21 回日本耳科学会
2011 年 11 月 24-26 日
沖縄県宜野湾市

藤井正人、松永達雄、平川治男、三澤
逸人、吉田晴郎、丸中秀格、永井知幸、
魚住真樹、田中藤信

加齢に伴う難聴患者の QOL と追調査
研究—国立病院機構感覚器ネットワ
ーク研究から—

第 21 回日本耳科学会
2011 年 11 月 24-26 日
沖縄県宜野湾市

仲野敦子、有本友季子、有本昇平、松
永達雄、工藤典代

両側性難聴と一側性難聴における画
像所見の相違—蝸牛神経管狭窄を中
心に—

第 21 回日本耳科学会

2011年11月24-26日
沖縄県宜野湾市

浅沼聡、安達のどか、坂田英明、松永達雄、山嵜達也、加我君孝
蝸牛神経形成不全症例の検討
第21回日本耳科学会
2011年11月24-26日
沖縄県宜野湾市

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
本由紀子、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