

- 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
21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 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
 25. 鈴木直大、務台英樹、松永達雄: 次世代シーケンサー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
 26. 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ック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
 27. 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
 28. 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
 29. 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
 30. 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
 31. 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
 32. 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
 33. 本田圭司、野口佳裕、加藤智史、奥野秀次、喜多村 健: 耳小骨奇形を合併し診断に苦慮したミトコンドリア DNA3243 変異例. 第 22 回日本耳科学会、名古屋、2012 年 10 月
 34. 野口佳裕、本田圭司、加藤智史、奥野秀次、喜多村 健: 遺伝子診断が有用と考えられた耳小骨奇形による混合難聴合併のミトコンドリア 3243 変異. 第 57 回日本人類遺伝学会、東京、2012 年 10 月。
 35. 石川浩太郎、岩佐陽一郎、茂木英明、宇佐美真一、市村恵一: TECTA 遺伝子変異が同定された優性遺伝高音急墜型難聴家系. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (新潟) 2012 年 5 月 9-12 日
 36. 石川 浩太郎、岩佐 陽一郎、内藤 武彦、茂木 英明、宇佐美 真一、市村 恵一: KCNQ4 遺伝子変異が同定された高音急墜型難聴 3 家系の臨床的検討. 第 22 回日本耳科学会総会・学術講演会 (名古屋) 2012 年 10 月 4-6 日
 37. 堤内亮博、中嶋博史、八木聰明、松田帆、杉崎一樹、林崇弘、和田伊佐雄、柴崎修、新藤晋、中嶋正人、加瀬康弘、池園哲郎: 聴力変動およびめまいの症状を伴わなかった正円窓からの特発性髄液耳漏の一例. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (新潟県新潟市) 2012.5.10-12
 38. 松田帆、池園哲郎、新藤晋、杉崎一樹、堤内亮博、中嶋正人、和田伊佐雄、林崇弘、柴崎修、伊藤彰紀、加瀬康弘: ELISA 法による CTP 蛋白検出検査. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (新潟県新潟市) 2012.5.10-12
 39. 武市紀人、今井聡、福田篤、福田諭、池園哲郎: CTP 検査が唯一の陽性所見であった持続性漿液性耳漏を呈する外リンパ瘻の一例. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (新潟県新潟市) 2012.5.10-12
 40. 佐藤伸矢、池園哲郎、東野哲也: 内耳特異的タンパク質 CTP 蛋白検出により診断できた外リンパ瘻症例: 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (新潟県新潟市)

2012.5.10-12

41. Ikezono T: Round table discussion. Decision making in tympanoplasty. The 9th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery (Nagasaki Japan, June, 2012) 2012.6.3-7
発表年月日 2012.6 発表場所 長崎ブリックホール
42. Ikezono T: Lecture. Novel Biochemical diagnosis of perilymphatic fistula. The 9th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery (Nagasaki Japan, June, 2012) 2012.6.3-7
発表年月日 2012.6 発表場所 長崎ブリックホール
43. 池園哲郎: 突発性難聴の鑑別診断としての外リンパ瘻: 第 57 回日本聴覚医学会総会 (京都府京都市) 2012.10.10-12
44. 松田帆, 堤内亮博, 杉崎一樹, 中嶋正人, 柴崎修, 伊藤彰紀, 新藤晋, 加瀬康弘, 池園哲郎: CTP 蛋白の定量検査法の開発: 第 22 回日本耳科学会総会 (愛知県名古屋市) 2012.10.4-6
45. 堤内亮博, 中嶋正人, 松田帆, 杉崎一樹, 坂本圭, 加瀬康弘, 新藤晋, 池園哲郎: 受傷から 2 年 3 ヶ月経過後に外リンパ瘻閉鎖術を施行した耳かき外傷による迷路気腫の 1 症例: 第 22 回日本耳科学会総会 (愛知県名古屋市) 2012.10.4-6
46. 永井知幸, 池園哲郎: 内耳窓閉鎖術を行った 10 例の CTP(コクリントモ蛋白)の検査結果: 第 22 回日本耳科学会総会 (愛知県名古屋市) 2012.10.4-6
47. 櫛原崇宏, 萩森伸一, 森京子, 金沢敦子, 河田了, 池園哲郎: ELISA 法による内耳関連蛋白(CTP)陽性例の臨床的特徴について: 第 22 回日本耳科学会総会 (愛知県名古屋市) 2012.10.4-6
48. 池園哲郎: 公募インストラクションコース. 外リンパ瘻の診断と治療 Update 新しい検査体制と診断基準改定について: 第 22 回日本耳科学会総会 (愛知県名古屋市) 2012.10.4-6
49. 福田潤弥, 合田正和, 藤本知佐, 池園哲郎, 中川尚志, 日比野浩, 北村嘉章, 阿部晃治, 田村公一, 武田 憲昭: Perilymphatic oozer が疑われた CTP 陽性の耳性髄液漏症例 : 第 22 回日本耳科学会総会 (愛知県名古屋市) 2012.10.4-6
50. 前田幸英, 結縁晃治, 假谷伸, 池園哲郎, 西崎和則: 当科で CTP 検査を行った外リンパ瘻疑いの 5 例 6 耳: 第 71 回日本めまい平衡医学会総会 (東京都千代田区)
51. 池園哲郎, 松田帆, 堤内亮博, 杉崎一樹, 柴崎修, 新藤晋, 水野正浩, 伊藤彰紀: 難治性のめまいと外リンパ瘻: 第 71 回日本めまい平衡医学会総会 (東京都千代田区)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

【PCT】発明の名称: 未変性 Cochlin-tomoprotein (CTP) に反応する抗体及び

それを用いた CTP の測定方法

出願人: 学校法人埼玉医科大学

発明者: 池園哲郎、志風沙登美

特許番号: 取得中

公開番号: WO/2012/133898

(2012 年 10 月 4 日)

出願番号: PCT/JP2012/058988

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 分担研究報告

日本人における*GJB2*遺伝子保因者頻度に関する研究

研究分担者 伊藤 壽一 京都大学 教授 松尾洋孝 防衛医科大学校 講師
研究協力者 北尻真一郎 京都大学 助教

研究要旨

遺伝性難聴は2000人に一人と高頻度に発症し、原因遺伝子は約100種類以上存在すると考えられている。インベータ法[1]による先天性難聴の遺伝子診断は2008年に先進医療として承認された。その後、先天性難聴の遺伝子診断は2012年4月に保険収載され、広く臨床の場で実施される体制となった。保因者率は次世代の再発率を予測する上で遺伝カウンセリング上重要である。遺伝性難聴の中で*GJB2*遺伝子変異は最も頻度が高い。本研究の目的は日本人における*GJB2*遺伝子変異の保因者頻度と種類を推定することである。対象は健聴者509人で、*GJB2*遺伝子の全コーディング領域を直接シーケンス法で解析した。結果、難聴を起こす既知の変異であるc.235delC 8例, p.V37I 9例, p.T8M 2例 p.[G45E, Y136X] 1例, p.R143W 1例, 難聴を起こすと推測される変異p.I17T 1例, p.F191L 1例を検出し、保因者頻度は約4.13-4.52%(21-23/508)であった。欧米人で高頻度に報告されるc.235delG変異は検出されなかった。従来報告と同様、欧米での変異のスペクトラムと日本人難聴患者における変異のスペクトラムは大きく異なっており民族特異性が高いため、日本人難聴患者の遺伝子変異情報に基づいた解析を行う事の重要性が改めて示された。今後さらに対象者を増やし日本人の*GJB2*遺伝子変異の種類および保因者頻度を全国レベルで検討したい。

A. 研究目的

遺伝性難聴は2000人に一人と高頻度に発症し、原因遺伝子は約100種類存在すると考えられている。インベータ法[1]による先天性難聴の遺伝子診断は2008年に先進医療として承認されたが、その共同実施が2008年4月に認可された。さらに2012年4月に先天性難聴に対する遺伝学的検査が保険収載された。これにより全国レベルで難聴の遺伝子診断が行われる事になる。保因者率は、次世代の再発率を予測する上で不可欠な情

報で、罹患者数の予測や正確な遺伝カウンセリング上重要である。

遺伝性難聴の中で*GJB2*遺伝子変異による難聴は最も頻度が高い。*GJB2*遺伝子は常染色体劣性遺伝形式をとるDFNB1、常染色体優性遺伝形式をとるDFNA3の原因遺伝子で、カリウムイオンのリサイクルに関与するギャップジャンクション蛋白であるコネキシン26をコードする。これまで100種以上の*GJB2*遺伝子変異による難聴が報告されており、変異には民族特異性が報告されている。欧

米人にはc. 35delG、タイ人や韓国人にはp. V37I、日本人にはc. 235delGが多いことが報告されている[2-5]。

*GJB2*遺伝子変異による難聴の多くは常染色体劣性遺伝形式をとり、健常者での保因者頻度は欧米人では約3%と報告されている[2, 6]が、日本人での報告は少ない。本研究の目的は日本人健聴者において*GJB2*遺伝子変異についてスクリーニングし、保因者頻度を確定することである。またその過程において、日本人で新規*GJB2*遺伝子変異が同定される可能性もある。

B. 研究方法

聴力が正常な各地地域住民の健診において同意を得られたサンプルの*GJB2*遺伝子の全コーディング領域を直接シーケンス法で解析し、日本人での各*GJB2*遺伝子変異の保因者頻度を推定する。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言(2000年 英国エジンバラ改訂版)に基づく倫理的原則、本試験実施計画書および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号」を遵守して実施する。また、処方情報解析研究は、文科省及び厚労省が策定した「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)」を遵守して実施する。

また本研究は予め本研究の実施計画書の内容、研究参加者等の的確性等について倫

理審査委員会により審査を受け、承認を得てから実施する。研究の実施時には対象者に、同意説明文書を用いてインフォームドコンセントを行い、文書にて同意が得られた患者に研究に参加して頂く。取得したサンプルは個人識別情報の匿名化を行い、解析結果および患者医療情報はスタンドアローンのコンピューターに保存する。

C. 研究結果

*GJB2*遺伝子変異の保因者頻度に関して、地域住民の健診時に同意を得て509例からゲノムDNAを抽出し、塩基配列の解析を行った。結果を表1に示す。

インバーダー法の対象となっている変異の中で今回検出された*GJB2*遺伝子変異は、c. 235delC, p. V37I, p. [G45E;Y136X], R143W, p. I71T, p. F191L である。

このうちp. V37I 変異が9アレル、c. 235delC 変異は8アレルと高頻度に検出された。

p. I71T変異、p. F191L変異を1アレルずつ検出したが、その病原性については不明である[5]。

インバーダー法の対象となっている変異の他に、p. T8M変異を2アレル検出した。p. T8M変異は難聴者に報告され、病原性が示唆されている[7, 8]。

これらの結果、日本人における*GJB2*遺伝子変異の保因者頻度は21-23/509(4.13-4.52%)と推測された。

今回の解析で検出したp. F106L変異およ

表 1

Gene	Exon	Codon (location)	Nucleotide (change)	Number of patients with mutations (n=509)
<i>GJB2</i>	exon 2	p.L79fs	c.235delC	8 (1.57%)
<i>JB2</i>	exon 2	p.V37I	c.109G>A	9 (1.77%)
<i>GJB2</i>	exon 2	p.T8M	c.23C> T	2 (0.39%)
<i>GJB2</i>	exon 2	p.[G45E; Y136X]	c.[134G>A; 408C>A]	1(0.20%)
<i>GJB2</i>	exon 2	p.R143W	c.427C>T	1(0.20%)
<i>GJB2</i>	exon 2	p.I71T	c.212T>C	1(0.20%)
<i>GJB2</i>	exon 2	p.F191L	c.570T>C	1(0.20%)
<i>GJB2</i>	exon 2	p.C60Y	c.179G>A	1(0.20%)
<i>GJB2</i>	exon 2	p.F106L	c.318C>A	1(0.20%)

びp. C60Y変異は過去に報告がない新規の変異であり、病原性は不明である。

欧米人で高頻度に報告されるc. 235delG変異は検出されなかった。

D. 考察

健診時に得られた地域住民の*GJB2*遺伝子解析からは、上記のように多数の変異が検出されたが、それらのうち病原性のない多型とされている変異を除くと、*GJB2*遺伝子変異の保因者は23例であった。この中でp. I71T変異、p. F191L変異は難聴の病因であるかは不明である。よって、現時点では保因者頻度は21-23/509 (4.13-4.52%)と推定される。

欧米における*GJB2*遺伝子c. 35delG変異の

保因者頻度は2-3%と報告されている[2, 6, 9, 10]。

タイにおける*GJB2*遺伝子p. V37I変異の保因者頻度は8.5%[3]、韓国における*GJB2*遺伝子 p. V37I 変異 の 保 因 者 頻 度 は 1.35%(28/2072) c. 235delC 変異の保因者頻度は1.25% (26/2072) [4]と報告されている

今回我々の解析の結果*GJB2*遺伝子p. V37I変異の保因者頻度は1.57% (8/509) c. 235delC 変異の保因者頻度は1.77% (9/509)であった。欧米におけるコモンミューテーションであるc. 35delG変異は1例も認められなかった。

従来との報告と同様、欧米での変異のスペクトラムと日本人難聴患者における変異の

スペクトラムは大きく異なっており民族特異性が高いため、日本人難聴患者の遺伝子変異情報に基づいた解析を行う事の重要性が改めて示された。

E. 結論

日本人における*GJB2*遺伝子変異の保因者頻度は21-23/509 (4.13-4.52%)と推測された。

今後さらに対象者を増やし、将来的には日本人の*GJB2*遺伝子変異の種類および保因者頻度を全国レベルで検討したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

耳小骨奇形の臨床的観察

稲垣太郎, 鈴木 衛, 河野 淳, 西山信宏, 河口幸江 (東京医科大学)

はじめに

耳小骨奇形は、片側性に生じやすい非進行性の伝音難聴を呈する先天性疾患として知られている。難聴は、両側性であれば言語の遅れ等のため1~2歳で気付かれるが、片側性が多いため、気付かれず就学時健診で指摘されることもある。また稀ではあるが、難聴発症を自覚し、手術で耳小骨奇形が判明する後天性発症の症例もある。

本研究では、手術で耳小骨奇形が確認された症例の難聴の発症時期、術式および治療成績を検討した。

対象

1998年から2011年までの間に東京医科大学病院とその関連病院において聴力改善手術を施行され、術中に耳小骨の形態異常が確認された耳小骨奇形症例32例 (35耳)。男性15例, 女性17例で、年齢は6~67歳(平均26.1歳)であった。船坂の分類1) (図1)に従い、キヌタ・アブミ関節離断 (I-S離断), ツチ骨またはキヌタ骨固着 (M/I固着), アブミ骨底板の固着 (S固着) のMonofocal type 3群とMultifocal群に分類した。また、難聴の発症時期は、難聴発症時の自覚がない「生下時」「学校健診」と、自覚がある「後天性」とに分類した。

術前・術後 (>1年) で標準純音聴力検査

を施行し、気骨導差, Carhart notch (2kHzの骨導閾値の上昇) を調査した。治療成績は、American Academy of Otolaryngology (AAO-HNS) guidelines (1995)を用いて評価した。

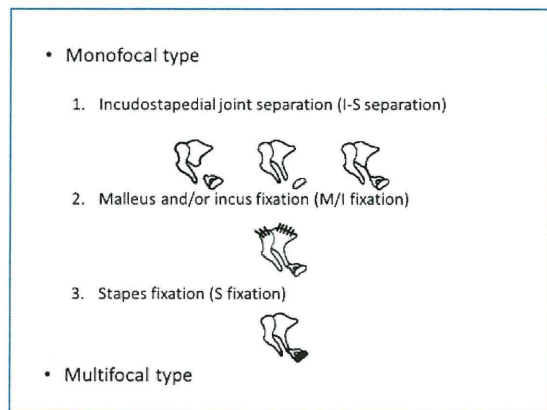


図 1

結果

I-S離断24例 (26耳), M/I固着1例 (1耳), 3例 (4耳), Multifocal 4例 (4耳)であった (表1)。性差はなかった。I-S離断群では他の2群より年齢が高かった。

難聴の発症時期を (表2) に示した。35耳中24耳は、学校健診までに発見されていた。9耳 (25.7%) では難聴発症時の自覚があり、後天性発症と考えられた。2耳で不詳であった。後天性発症の9耳中7耳がI-S離断群であった。

各群での術前・術後の聴力を平均し、(図2) に示した。I-S離断群では水平型, M/I固

表 1

	Age	Gender	
		Male	Female
I-S separation (26 ears)	7-67 (mean: 31.2)	12 ears (10 patients)	14 ears (14 patients)
Monofocal (31 ears)			
M/I fixation (1 ear)	6	0	1 ear (1 patient)
S fixation (4 ears)	6-12 (mean: 9.3)	2 ears (2 patients)	2 ears (1 patient)
Multifocal (4 ears)	6-31 (mean: 15.3)	3 ears (3 patients)	1 ear (1 patient)

表 2

	Infancy	Enrollment for medical examination	Acquired	Unknown	Total
I-S separation	13	4	7	2	26
M/I fixation	0	1	0	0	1
S fixation	0	4	0	0	4
Multifocal	1	1	2	0	4
Total (rate %)	14 (40.0)	10 (28.6)	9 (25.7)	2 (5.7)	35 (100.0)

表 3

A-B gap	I-S separation (17 ears)	M/I fixation (1 ear)	S fixation (3 ears)	Multifocal (3 ears)	total (24 ears)
1) 0-10dB	5	0	2	0	7
2) 11-20dB	9	0	1	0	10
3) 21-30dB	2	1	0	2	5
4) > 30dB	1	0	0	1	2
Success rate (%)	29.4	0.0	66.7	0.0	29.2

着群, S固着群ではstiffness curveで、Multifocal群では水平型, stiffness curve両者の特徴を持つオーディオグラムであった。Carhart notchはS固着以外の群でも見られた。

術式はI-S離断, M/I固着に対しては鼓室形成術が, S固着に対してはアブミ骨手術が施行されていた。I-S 関節が過可動性となっていた症例では、耳介軟骨をIS間にはさみ、骨パテで固定することで聴力の改善が得られた。

術後、全ての群で気骨導差は改善したが、Multifocal群では他の2群に比べると改善はわずかであった。手術の成功率をAAO-HNSの気骨導差10dB以下でみると、I-S離断群29.4%, S固着群66.7%で、全体では29.2%であった(表3)。

考察

I-S離断群の平均年齢が他の群より高かったのは、耳小骨奇形の25.7%にみられた

後天性発症の難聴の多くがI-S離断群であったためと思われる。後天性発症の理由は2つ考えられる。自然消退した真珠腫による侵食²⁾や萎縮性変化³⁾により発症したものと、元来存在した奇形に何らかの力が加わり難聴が顕在化したものとである。I-S 関節が緩んだ症例で、Valsalvaをすることで聴力の改善を得ていたという報告がある⁴⁾。その症例では、Valsalvaが耳小骨連鎖の緊張を高めるのに有効な間は難聴を訴えなかったが、Valsalvaが無効になってから難聴を訴え受診したとのことである。

オーディオグラム上の気骨導差の型は各群で異なっていた。I-S離断群では水平型、M/I固着群、S固着群ではstiffness curveであり、オーディオグラムから術前に耳小骨奇形の型はある程度予測することが可能と考える。一方、Carhart notch はS固着に特異的

ではないという報告がある⁵⁾。本検討でも他の群で見られたことから、Carhart notchはS固着以外に、耳小骨の形態異常も示唆すると考える。

術式は、ほとんどが定型通り行われていたが、耳小骨連鎖の形状により工夫を要する症例もあった。通常I-S離断では離断部位に軟骨をはさみ耳小骨連鎖の再建を行うが、十分な間隙がない症例では、骨パテを使用して緩んだ連鎖を固定する術式が有効であった。聴力改善のためには、耳小骨連鎖の緊張を高めること、鼓室壁との癒着を除去することが重要であると考えられる。

手術で気骨導差を完全になくすことは困難である。治療成績の評価法はさまざま⁶⁻⁸⁾であるが、気骨導差10dB以下でみると、とくにI-S離断群の成績を上げるための工夫が必要と考えられた。

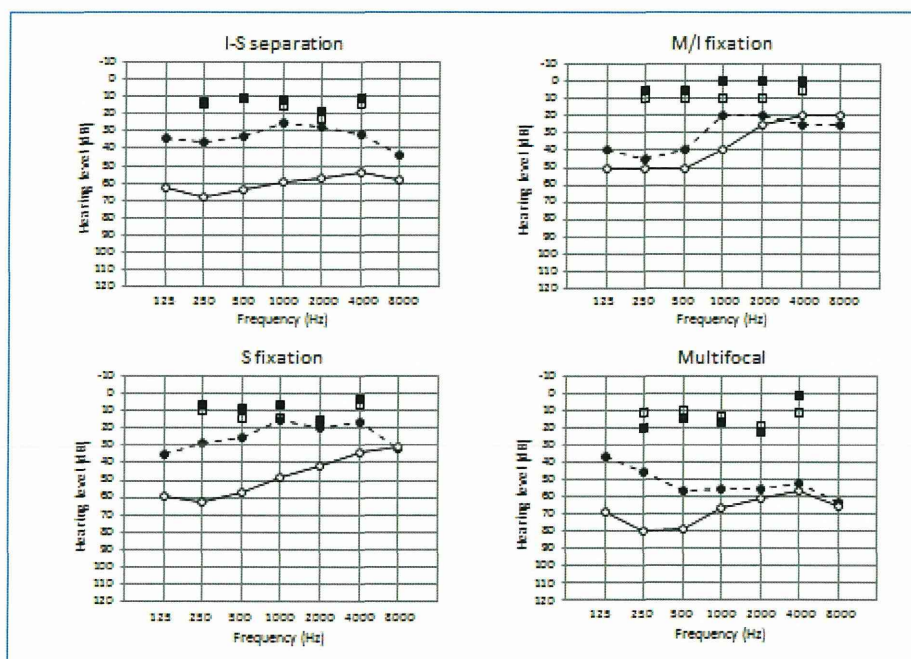


図 2

結論

後天性発症の耳小骨奇形では、I-S 離断の症例が多かった。オージオグラム上での気骨導差の型から耳小骨奇形の型はある程度予測することが可能である。緩んだ連鎖を固定するのに骨パテの使用が有効であった。後天性発症の伝音難聴でも、耳小骨奇形は鑑別診断の1つになりうる。

参考文献

- 1) Funasaka S. Congenital ossicular anomalies without malformations of the external ear. Arch Otorhinolaryngol 224:231-240, 1979
- 2) Kodama K, Hara M, Hasegawa M, et al. Two cases of spontaneous regression of congenital cholesteatomas. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 76:142-144, 2012
- 3) Imauchi Y, Karino S, Yamasoba T. Acquired atrophy of the long process of the incus. Otolaryngol Head Neck Surg 132:156-158, 2005
- 4) 下郡 博明, 吉田 周平, 菅原 一真, 金谷 浩一郎, 山下 裕司. バルサルバにて聴力改善を認めた両側耳小骨連鎖異常. 耳鼻咽喉科臨床104:791-795, 2011
- 5) Kashio A, Ito K, Kakigi A, et al. Charhart notch 2-kHz bone conduction threshold dip. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 137:236-240, 2011
- 6) Hashimoto S, Yamamoto Y, Satoh H, et al. Surgical treatment of 52 cases of auditory ossicular malformations. Auris Nasus Larynx 29:17-18, 2002
- 7) Kisilevsky VE, Bailie NA, Dutt SN, et al. hearing results of stapedotomy and malleo-vestibulopexy in congenital hearing loss. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 73:1712-1717, 2009
- 8) Thomeer HG, Kunst HP, Cremers CW. Congenital stapes ankylosis associated with another ossicular chain anomaly: surgical results in 30 ears. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 137:935-941, 2011

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ogawa Y, Otsuka K, Shimizu S, Inagaki T, Kondo T, Suzuki M : Subjective visual vertical perception in patients with vestibular neuritis and sudden sensorineural hearing loss. J Vestib Res 22:205-211, 2012
- Inagaki T, Cureoglu S, Morita N, Terao K, Sato T, Suzuki M, Paparella MM : Vestibular system changes in sudden deafness with and without vertigo: A human temporal bone study. Otol Neurotol 33:1151-1155, 2012
- 白井杏湖, 河口幸江, 萩原 晃, 大塚康司, 小林賀子, 櫻井恵梨子, 岡田拓朗, 矢富正徳, 鈴木 衛 : 外リンパ瘻を疑い手術を施行した6例の検討. 耳鼻臨床 105 : 925-931, 2012

2. 学会発表

- Yatomi M, Kawaguchi S, Suzuki M: Aplasia of bilateral semicircular canal with normal cochlear development and stapedia fixation. The 14th Korea Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (Kyoto) (2012. 4. 12~14)
- Ohta Y, Suzuki M, Otsuka K, Ogawa Y: A case of hyperpneumatization of temporal bone presenting with vertigo. The 14th Korea Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (Kyoto) (2012. 4. 12~14)
- Shirai K, Kawaguchi S, Hagiwara A,

- Otsuka K, Kobayashi N, Sakurai E, Okada T, Yatomi M, Suzuki M: Clinical observation of perilymphatic fistula cases that underwent surgery. The 14th Korea Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (Kyoto) (2012. 4. 12~14)
- 河野 淳, 西山 信宏, 河口 幸江, 白井 杏湖, 鈴木 衛: 乳児補聴器装用の現状と問題点. 第113回日本耳鼻咽喉科学会(新潟) (2012. 5. 9~12)
 - 河口幸江、白井杏湖、河野 淳、西山信宏、近藤貴仁、岡田拓朗、矢富正徳、鈴木 衛: 新生児聴覚スクリーニングで発見され補聴を要した聴覚障害児の経過. 第113回日本耳鼻咽喉科学会(新潟) (2012. 5. 9~12)
 - 河野 淳, 西山信宏, 河口幸江, 池谷 淳, 白井杏湖, 鈴木 衛: 慢性中耳炎への人工内耳埋め込み術. 第22回日本耳科学会(名古屋) (2012. 10. 4~6)
 - 小川恭生, 稲垣太郎, 鈴木 衛: 突発性難聴症例の眼振所見と聴力予後. 第22回日本耳科学会(名古屋) (2012. 10. 4~6)
 - 稲垣太郎, 河野 淳, 小川恭生, 清水雅明, 根岸美帆, 川田百合, 鈴木 衛: アブミ骨底板直上を通過する顔面神経走行異常を伴った耳硬化症の1例. 第22回日本耳科学会(名古屋) (2012. 10. 4~6)
 - 池谷 淳, 河野 淳, 西山信宏, 河口幸江, 白井杏湖, 鈴木 衛: 人工内耳埋め込み術の合併症についての検討. 第22回日本耳科学会(名古屋) (2012. 10. 4~6)
 - 河野 淳, 西山信宏, 河口幸江, 白井杏湖, 富澤文子, 芥野由美子, 野波尚子, 南雲麻衣, 鈴木 衛, 齋藤友介: 当院における難聴乳幼児への対応の現状—診断確定と補聴の個別化対応. 第57回日本聴覚医学会(京都) (2012. 10. 11~12)
 - 白井杏湖, 河野 淳, 齋藤友介, 西山信宏, 河口幸江, 富澤文子, 芥野由美子, 野波尚子, 鈴木 衛: 人工内耳装用効果に対する主観的評価と語音聴取成績との関係. 第57回日本聴覚医学会(京都) (2012. 10. 11~12)
 - 富澤文子, 河野 淳, 芥野由美子, 野波尚子, 西山信宏, 鈴木 衛: 人工内耳装用児の語彙力の継時的な変化について. 第57回日本聴覚医学会(京都) (2012. 10. 11~12)
 - 野波尚子, 河野 淳, 富澤文子, 芥野由美子, 西山信宏, 鈴木 衛: 補聴器外来における補聴器購入の検討. 第57回日本聴覚医学会(京都) (2012. 10. 11~12)
 - 齋藤友介, 河野 淳, 白井杏湖, 西山信宏, 河口幸江, 富澤文子, 芥野由美子, 野波尚子, 鈴木 衛: 多様な生活場面における聞こえが人工内耳装用者の満足感ならびに役立ち度に及ぼす影響. 第57回日本聴覚医学会(京都) (2012. 10. 11~12)
 - 吉川智子, 河野 淳, 池田勝久, 西山信宏, 富澤文子, 芥野由美子, 野波尚子, 鈴木 衛: 遺伝性不整脈と難聴を呈するCACNA1D 遺伝子変異と Jervell and Larng-Nielsen 症候群の検討. 第57回日本聴覚医学会(京都) (2012. 10. 11~12)
 - 穂積亜季, 河野 淳, 西山信宏, 河口幸江, 白井杏湖, 鈴木 衛: 成人における聴性定常反応 (ASSR) と聴性脳幹反応 (ABR) の検討. 第57回日本聴覚医学会(京都) (2012. 10. 11~12)
 - 西山信宏, 河野 淳, 白井杏湖, 富澤文子, 芥野由美子, 鈴木 衛: 術中ART値の人工内耳プログラミングへの応用. 第57回日本音声言語医学会(大阪) (2012. 10. 18~19)
 - 富澤文子, 河野 淳, 芥野由美子, 野波尚子, 梶川 恵, 西山信宏, 鈴木 衛: 初期の装用困難な症例について. 第57回日本音声言語医学会(大阪) (2012. 10. 18~19)
 - 野波尚子, 河野 淳, 富澤文子, 芥野由美子, 梶川 恵, 南雲麻衣, 白井杏湖, 西山信宏, 鈴木 衛: 当科における80歳以上で人工内耳手術をした症例の検討. 第57回日本音声言語医学会(大阪) (2012. 10. 18~19)
 - 芥野由美子, 河野 淳, 富澤文子, 野波尚子, 梶川 恵, 南雲麻衣, 白井杏湖, 西山信宏, 鈴木 衛: 人工内耳装用成人における雑音下での聴取成績について.

第57回日本音声言語医学会（大阪）
（2012. 10. 18～19）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

日小耳症・外耳道閉鎖症の遺伝子変異と補聴下の両耳聴に関する研究

研究分担者 加我君孝 東京医療センター 名誉臨床研究センター長
松永達雄 東京医療センター 聴覚障害研究室長
研究協力者 竹腰英樹 国際両福祉大学三田病院 准教授
朝戸裕貴 獨協医科大学形成外科 教授

研究要旨

遺両側及び片側の先天性小耳症の遺伝子変異の探索と補聴下の両耳聴の実現のために研究計画を立案した。小耳症・外耳道閉鎖症に対しては形成外科と耳科の合同手術により、耳介・外耳道の形成術により整容的な耳の再建と同時に、中耳奇形に対する聴力の改善術を行ってきた。症例の中からインフォームドコンセントを得られた場合に、①小耳症・外耳道閉鎖症の遺伝子変異の探索のために採血を行った。平成25年3月までに5例の採血を行った。両耳聴実現のために、②片側小耳症の場合、術側は耳穴型補聴器を準備した、③両側小耳症の術前まで両耳骨導補聴器を準備した。学校での教育効果を向上させるために両耳骨導補聴器のために初めてFMシステムを導入した。

A. 研究目的

小耳症・外耳道閉鎖症は、発生学的に第1鰓弓症候群あるいは、第1・第2鰓弓症候群に含まれる。これまでこの疾患の遺伝子単発的な変異についてはHOX遺伝子の報告もあるが、まだ研究が不十分でわかっていない。本研究では小耳症・外耳道閉鎖症に難聴遺伝子変異があることを想定して探索する。同時に、機能的に両耳聴実現のために、すでに形成外科と耳科の合同手術によって耳介・外耳道形成を行った片側耳と両側耳の症例に対してカナル型補聴器を準備し、両耳聴を実現させるべく研究する。両側小耳症の術前の症例に対しては学校教育のために両耳骨導補聴器に対してFMシステムが実現できるか研究する。

B. 研究方法

1. 遺伝子変異の探索

形成外科と耳科の合同で小耳症・外耳道閉鎖症に対して耳介・外耳道の再建術と、中耳奇形に対して聴力改善術を実施した。その症例の遺伝子変異を探索する。片側例と両側例の両方を含める。

2. 補聴下の両耳聴の可塑性の研究

①片側の手術を行った症例に対して、耳穴型補聴器をフィッティングし、両耳聴体験が可能か調べる。

②両側の術前の症例に対しては、学校教育の両耳骨導補聴器装用をすすめ、かつ教師と生徒の間でFMシステムの実現のための方式について研究する。

(倫理面への配慮)

本研究は東京医療センター倫理委員会の審査を経て実施した)

C. 研究結果

- ①小耳症・外耳道閉鎖症術後症例の片側症例4例、両側症例1例の難聴遺伝子変異を調べ、採血し、ビーエムエルと契約し信州大学耳鼻咽喉科学教室に解析を依頼した(表1)。
- ②片側を手術した症例7例に対して、オーダーメイド、カナル型補聴器を用意し、両耳聴が実現したか否かインタビューを行った(表2)。その結果全症例とも心理的には両耳聴を体験していることが

わかった。今後リオン社製の方向感検査装置を用いて、時間差と音圧差に分けて客観的な検査する計画である。

- ③両側の小耳症・外耳道閉鎖症例に対して、これまで両耳骨導補聴器を処方してきた(図1)。教育のためのFMシステムは、両耳骨導補聴器のシューに骨導振動子を接続させるために実現できなかった。しかし、補聴器の本体のTコイルを受信して使用し、患者の首のまわりにFM受信機をかけ、教師がマイクとFM送信機を用いると、FMシステムが機能することがわかった(図2)。このFMシステムはフォナック社のMyLinkを用いた。

表 1. DNA 採血リスト

片側小耳症	両側小耳症
17歳 女子 高校生	13歳 男子 中学生
18歳 男子 高校生	
22歳 男性 大学生	
36歳 男性 会社員	

表 2. カナル型補聴器装用リスト

片側小耳症	両側小耳症
13歳 男子 中学生	11歳 男子 小学生 (Treacher Collins 症候群)
17歳 女子 高校生	40歳 女性 地方公務員
18歳 男子 高校生	
22歳 男性 大学生	
36歳 男性 会社員	

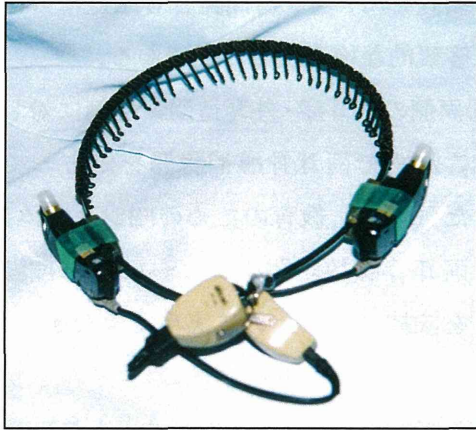


図1. 両耳骨導補聴器の写真



図2. FM受信機を首にかけている写真

D. 考察

小耳症・外耳道閉鎖症の原因は、染色体異常では4種類のトリソミー（13、18、21、22）及び3種類の染色体の腕欠失（5P-、18P-、18q-）が報告されている。他の奇形に合併する例として、Goldenhar症候群がある。遺伝子変異の同定されている症例群では Treacher Collins症候群の *TCOF1* 遺伝子、Townes-Brocks症候群では *SALL 1* 遺伝子変異、内耳奇形を伴う *FGF3* 遺伝子変異、高度難聴と口蓋裂を伴う *HOXA2* 遺伝子変異などが報告されている。耳介、外耳道、中耳が発生する第1鰓弓、第2鰓弓の配列決定にはホメオボックス遺伝子の *Hox* 遺伝子や *Gsc* 遺伝子が関与していることが知られている。しかし、小耳症だけに限定している遺伝因子はこれまで報告がない。エンドセリン遺伝子の *ET1* のノックアウト欠損マウスでは、

耳介低形成・外耳道閉鎖のマウスが生まれることが Kurihara et al によって報告されているが、ヒトの小耳症例では *FT1* 遺伝子変異は見出されていない。

片側小耳症・外耳道閉鎖症の術後の聴力の成績は術直後は良好であっても長期フォローを行うと鼓膜の浅在化や骨増殖などにより不十分となる場合が多い。反対側が正常であるため、これまで術側の聴力は不十分のまま放置されていた。本研究では、術側にカナル型補聴器を本研究費で準備し、希望者に装用をすすめている。年齢が高校生から大学生になるにつれ両耳で聴きたいという希望者が増えるからである。患者は本来伝音難聴のため補聴効果が大きくかつ今回の研究で両耳聴を楽しむことが出来ることがわかった。次年度の研究でリオン社の方向感装置を用いて、時間差と音圧差に

分けてそれぞれの閾値が正常範囲にあるか否か客観的に研究する計画である。

両側小耳症例に対しては骨導補聴器を装着させることで聴覚言語を発達させるように取り組んできた。その結果は成功をおさめている。第Ⅰ期の1歳から5歳の就学前は行動しやすいようにヘッドバンド一体型骨導補聴器を装着、第Ⅱ期の就学時の6歳から10～12歳は手術まではヘアバンド一体型骨導補聴器の装着、第Ⅲ期の13歳以降の手術後は両耳耳穴型補聴器の装着をすすめてきた。学校教育においては難聴児にはFM補聴システムによりワイヤレスで教師の声をマイクを通して直接補聴器に伝える仕組みが用いられている。このシステムはこれまで気導補聴器が対象である。気導補聴器の「シュー」の部位に受信機を接続させる方式で、人工内耳と同様である。しかし骨導補聴器の場合、「シュー」に骨導振動子をつなぐために、従来の考え方ではFMシステムは使えない。しかし最近のFM補聴技術の進歩により、補聴器本体のTコイルを用いると、患者がFM受信・送信システムを首のまわりにつけ、教師がFM送信システムを用いると両耳に直接送信できる工夫を今回実現することが出来た。このFMシステムが必要な年齢は小学生から中学生までの間という教育上大切な時期である。教育の効果を向上させるために骨導補聴器のためのFMシステムの普及に努力が必要である。術後の両耳カナル型補聴についても今後FMシステムの技術開発を教育上期待したい。

E. 結論

1. 片耳及び両耳の小耳症・外耳道閉鎖症に対する遺伝子変異の探索のために平成25年3月までに片側4例、両側1例のDNA採血を行った。文献的にはまだ報告はないが、本研究で次年度にわたって取り組む。
2. 片側を手術した7例に対して、カナル型補聴器を用意した。心理的に両耳聴を体験できていることがわかった。次年度方向感検査を行い、時間差・音圧差に分けて客観的に調べる予定である。
3. 両側小耳症・外耳道閉鎖症の1例に対し、両耳骨導補聴器装着下にFM補聴システムを使用する方式を工夫し導入した。

F. 研究発表

1. 論文発表
加我君孝編：新生児・幼小児の耳音響放射とABR. 診断と治療社、東京、2012
加我君孝編：新耳鼻咽喉科学. 南山堂、東京、2013.1
加我君孝、竹腰英樹、加地展之、朝戸裕貴：両側小耳症・外耳道閉鎖症に対する手術—2つの耳の形と機能を再建する—。都耳鼻会報 2012, No. 138, pp50-56
増田毅、加我君孝：両側内耳奇形児の平衡機能と運動の発達について. Equilibrium Res. 2012, 71(4):270-75
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 2012, 15(10):696-700
2. 学会発表
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 2012.10.12 京都市

加我君孝：両側小耳症・外耳道閉鎖に対す
る手術～2つの耳の形と機能を再建する～.
東京都耳鼻咽喉科医会学術講演会
2012.6.9 新宿区

朝戸裕貴：小耳症の手術の新たな工夫. 第8
回青空の会、第7回TCの会 2013.1.20

加我君孝：小耳症・外耳道閉鎖症と術後の
骨導補聴器から気導補聴器へ. 第8回青空の
会、第7回TCの会 2013.1.20

竹腰英樹：新しい埋込型骨導補聴器BAHAと
Bonebridgeの紹介. 第8回青空の会、第7回
TCの会 2013.1.20

G. 知的財産の出願・登録状況
知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特になし

網羅的解析で偶然ミトコンドリアDNA3243変異が 同定された耳小骨奇形症例

研究分担者 喜多村 健（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）
共同研究者 野口 佳裕（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）
本田 圭司（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）
奥野 秀次（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）
加藤 智史（東京都健康長寿医療センター耳鼻咽喉科）

研究要旨

家族歴からは母系遺伝様式が疑われなかったが、ミトコンドリア遺伝子の網羅的解析により、同定されたミトコンドリアDNA3243A>G変異例を報告した。この症例の検討から、ミトコンドリア遺伝子変異による多彩な臨床症状を改めて再認識しておくことと、聴器に生じる臨床所見の精細な把握の必要性を示した。さらに、難聴遺伝子の網羅的解析の有用性を呈示した。

A. 研究目的

ミトコンドリアDNA3243A>G変異（以下、m. 3243A>G）は、ミトコンドリア脳筋症や母系遺伝形式の糖尿病と難聴などの原因変異である。しかし、ミトコンドリア変異はヘテロプラスミーを示し、変異による障害が個々の細胞、臓器ごとに異なる組織特異性を示すことから、必ずしもこれらの症候群に認められる多彩な臨床症状を示さないことがある。今回我々は、家族歴聴取上は母系遺伝の遺伝性難聴が疑われず、耳小骨奇形を有していた症例で、難聴遺伝子の網羅的解析でm. 3243A>Gを診断した1例を経験したので報告する。

B. 研究方法・結果（症例）

・現病歴
47歳女性
主 訴：両難聴
家族歴：母方の祖父に難聴。母と叔母（母の妹）に糖尿病と難聴。
現病歴と経過：幼少時より難聴を指摘され近医耳鼻咽喉科で診察を受けていた。1982年、就職を機に精査目的に当科を受診した。左耳小骨奇形（キヌタ・アブミ関節離断）の診断にて左鼓室形成術Ⅲcを施行された。術後聴力は改善したが、その後は通院が途絶えていた。1997年より徐々に左難聴の増悪を自覚したため、1998年4月（33歳時）に当科を再診した。純音聴力検査では4分法平均聴力レベルで気導が右47.5dB、

左52.5dB、骨導で右27.5dB、左23.8dBの両混合難聴を認めた。側頭骨CTで、コルメラとして用いた軟骨板とアブミ骨の連鎖異常が疑われたため、左鼓室形成術を再度施行した。手術では軟骨板とアブミ骨との連鎖不良を認め、軟骨板とアブミ骨の間に小軟骨片を挿入した。術後、左聴力は回復した。以後、外来経過観察中の純音聴力に大きな変化はなく、2000年に施行された語音弁別能検査における語音弁別能は右95%、左95%であった。同年、難聴の家族歴を有することから、スクリーニングとしてGJB2、m.1555A>G変異の遺伝学的検査を行ったが変異を認めなかった。2008年頃より左難聴の増悪を自覚し、純音聴力検査では左耳の低音域に再び気骨導差を認めるようになった。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に則り行われた。

・難聴遺伝子変異同定後の経過

2009年、Luminex法によるミトコンドリア遺伝子変異網羅的解析(Katoら、J Hum Genet、2010)により、m.3243A>G変異が検出された。本人には、ミトコンドリア遺伝子変異による母系遺伝形式の遺伝性難聴であること、糖尿病の合併やミトコンドリア脳筋症をきたす可能性があること、手術により聴力が回復しても内耳性もしくは後迷路性に難聴が進行する可能性があることを説明した。本症例は手術的治療よりも補聴器装用を希望し、2009年5月より左耳への補聴器装用が

開始となった。

一方、糖尿病合併の可能性があるため当院内内分泌内科を紹介受診したところ、HbA1cは5.3%であったが、尿糖が陽性で75g糖負荷試験にて2時間値278mg/dlであったことから糖尿病型と診断され、食事療法、運動療法が開始された。現時点で糖尿病の悪化はなく、補聴器装用により良好な語音聴取が得られている。

C. 考察

本症例は家族歴聴取から常染色体優性遺伝形式の遺伝性難聴が疑われ、また手術所見より耳小骨奇形も有していたことから、m.3243A>G変異のスクリーニングは施行しなかった。しかし、糖尿病と難聴の家族歴があり本人にも健診にて尿糖陽性を指摘されていたことに着目すれば、m.3243A>G変異をより早期に同定しえた可能性がある。難聴の診断において、耐糖能異常や中枢神経障害、心機能障害などの合併が埋没していないかを念頭に置くことは、ミトコンドリア病を見逃さないための重要な点と考えられた。

本症例では、m.3243A>Gを同定したことで、今後骨導閾値の悪化の可能性があり、難聴への対応として現時点では適切な治療方針の選択に結びつけることができた。また、ミトコンドリア糖尿病は進行が早く、経過中にミトコンドリア脳筋症や心筋症を併発し重篤となることもあるため、早期に確定診断し的確な対応をとる必要がある。本症例では糖尿病が明らかとなり、重症化する