

## ・ 総合研究報告



厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
総合研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

- 研究代表者 宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
- 研究分担者 福田 諭（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
佐藤 宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科）  
原 晃（筑波大学医学医療系・耳鼻咽喉科）  
石川 浩太郎（国立障害者リハビリテーションセンター）  
池園 哲郎（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）  
野口 佳裕（信州大学医学部人工聴覚器学講座）  
武田 英彦（虎の門病院耳鼻咽喉科）  
加我 君孝（東京医療センター臨床研究センター）  
松永 達雄（東京医療センター臨床研究センター）  
小川 郁（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）  
山嵜 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）  
佐野 肇（北里大学医療衛生学部）  
岩崎 聡（信州大学医学部人工聴覚器学講座）  
曾根 三千彦（名古屋大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科）  
内藤 泰（神戸市立医療センター中央市民病院）  
西崎 和則（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）  
羽藤 直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
中川 尚志（九州大学医学部耳鼻咽喉科）  
東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）  
高橋 晴雄（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学）  
小橋 元（獨協大学医学部公衆衛生学講座）

研究協力者 原渕 保明（旭川医科大学耳鼻咽喉科）  
森田 真也（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
松原 篤（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）  
佐々木 亮（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）  
小林 由美子（岩手医科大学耳鼻咽喉科）  
欠畑 誠治（山形大学医学部耳鼻咽喉科）  
伊藤 吏（山形大学医学部耳鼻咽喉科）  
大森 孝一（京都大学医学部耳鼻咽喉科）  
小川 洋（福島県立医科大学会津医療センター）  
和田 哲郎（筑波大学医学医療系・耳鼻咽喉科）  
松田 帆（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）  
熊川 孝三（虎の門病院耳鼻咽喉科）  
南 修司郎（東京医療センター臨床研究センター）  
神崎 晶（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科）  
岡本 牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）  
村田 考啓（群馬大学大学院医科学専攻高次機能統御系脳神経病態制御学  
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座）  
將積 日出夫（富山大学医学部耳鼻咽喉科）  
茂木 英明（信州大学医学部耳鼻咽喉科）  
鬼頭 良輔（信州大学医学部耳鼻咽喉科）  
宮川 麻衣子（信州大学医学部耳鼻咽喉科）  
岩佐 陽一郎（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）  
古庄 知己（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部）  
武田 憲昭（徳島大学医学部耳鼻咽喉科）  
伊藤 壽一（京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
岡野 高之（京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
北尻 真一郎（京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
藤原 敬三（神戸私立医療センター神戸中央市民病院耳鼻咽喉科）  
前田 幸英（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）  
山下 裕司（山口大学医学部耳鼻咽喉科）  
菅原 一真（山口大学医学部耳鼻咽喉科）  
畑地 憲輔（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学）

松田 圭二（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

中島 崇博（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

鈴木 幹男（琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科）

我那覇 章（琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科）

## 研究要旨

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかしながら、聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、各疾患ごとの患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況である。本研究では、指定難病である若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア病を中心に、その類縁疾患（関連疾患）である急性高度感音難聴（突発性難聴、急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、自己免疫性難聴、ムンプス難聴、音響外傷、薬剤性難聴）および、慢性高度難聴（遺伝性難聴、特発性難聴、症候群性難聴、外耳・中耳・内耳奇形、耳硬化症、サイトメガロ難聴）を対象に、All Japanの研究体制で調査研究を行う事により、希少な疾患の臨床実態および治療効果の把握を効率的に実施し、診断基準の改訂、重症度分類の改訂および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの策定を目的としている。

本研究では、診断基準改定、診療ガイドライン策定および改訂のための基盤情報となる症例登録レジストリ・ソフトウェアを用いた症例登録を中心に研究を実施した。各施設過去20年分（電子カルテの導入時期により過去10年分）の臨床データの収集を目標に、罹患者の詳細な臨床データおよび治療成績の収集を行った。その結果、突発性難聴に関しては3,149例、急性低音障害型感音難聴は1,052例、遺伝性難聴に関しては3,450例と非常に多くの症例の詳細な臨床情報（家族歴、聴力像、随伴症状、重症度）および治療実態（治療法とその効果）のデータを収集することができた。また、集積されたデータを基に、罹患者頻度の推定、臨床実態の把握、治療介入手法の効果に関する検討が行われ、研究成果を遺伝性難聴の診療の手引きに反映させるとともに学術論文として公表した。特に、遺伝性難聴（指定難病の若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴を含む）に関しては、日本聴覚医学会のアドホック委員会との共同で「遺伝性難聴の診療の手引き」を作成するとともに、日本耳鼻咽喉科学会のレビューおよび修正を経て2016年2月に出版することができた。

## A . 研究目的

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質(QOL)の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかしながら、聴覚障害という同一の臨床症状を示す疾患の中に原因の異なる多くの疾患が混在しており、各疾患ごとの患者数が少なく希少であるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない状況である。

本研究では、指定難病である若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア病を中心に、その類縁疾患(関連疾患)である急性高度感音難聴(突発性難聴、急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、自己免疫性難聴、ムンプス難聴、音響外傷、薬剤性難聴)および、慢性高度難聴(遺伝性難聴、特発性難聴、症候群性難聴、外耳・中耳・内耳奇形、耳硬化症、サイトメガロ難聴)を対象に、All Japanの研究体制で調査研究を行う事により、希少な疾患の臨床実態および治療効果の把握を効率的に実施する計画である。

また、臨床情報データベース(症例登録レジストリ)を構築し、全国の拠点医療機関より患者データを収集するとともに、データベースより得られた臨床的所見(臨床像・随伴症状など)を基に、疾患毎の臨床的特徴を取りまとめ、適切な治療方針を示すための各疾患のサブタイプ分類を進める計画である。

特に、遺伝性難聴、症候群性難聴、特発性難聴などにおいては、遺伝子診断が客観的な診断基準として重要な位置を占めるようになってきており、予後の予測や重症度の予測、効果的な治療法の選択に有用である。また、外リンパ特異的タンパク質であるCTPを検出する検査が、突発性難聴と外リンパ瘻の鑑別診断に有効であることが明らかとなってきたため、遺伝子診断やCTP検査などの新しい検査法を組み合わせた診断基準および診療ガイドラインを確立する事を目的とする。

また、各サブタイプに応じた適切な介入手法として、補聴器・人工内耳の有効性に関する検討や適切な療育手法に関する検討を行う。特に近年進歩の著しい残存聴力活用型人工内耳や人工中耳、埋込型骨導補聴器といった新しい治療デバイスを取り入れた新しい診療ガイドラインの作成を目指す。

本研究を通じて臨床実態の把握が進むとともに、医学的エビデンスに基づいた適切な介入手法が示される事で、患者のQOLを大きく向上させることが可能であると期待される。

## B . 研究方法

難聴は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質(QOL)の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。本研究では、各々の疾患の臨床像および治療実態の把握を行う

事を目的に、臨床情報データベース(症例登録レジストリ)を構築し、All Japanの研究体制で全国から試料・臨床情報を収集するとともに、治療効果および介入法の検討を行い、客観的な診断基準および科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成を目的に下記の研究を実施した。

### (1) 臨床情報登録データベースの構築および症例登録

本研究の本研究の対象疾患では希少であるため、臨床情報の収集は全国的かつ継続的に実施する必要がある。研究計画初年度と2年目には、臨床情報調査票を基に作成した臨床情報データベース(症例登録レジストリ)を用いた症例情報の収集を進めた。

具体的には、診断基準を満たす症例を対象に臨床像・随伴症状・治療実態・治療効果などの臨床情報の調査を後ろ向き研究として実施した。また、遺伝性難聴や外リンパ瘻などの疾患では鑑別診断に遺伝子診断やCTP検査が必須であるため、必要に応じて遺伝子診断やCTP検査を実施しその結果も併せて収集を行った。

(2) 適切な医学的介入手法に関する研究  
収集された情報を基に、疾患のタイプ分類を進め、診断基準の改定、重症度分類の改定、科学的エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立を目指し検討を行った。特に、遺伝子診断やCTP検査を組み合わせた客観的な指標に基づく新しい診断基準を確立するとともに、近年進歩の著しい残存

聴力活用型人工内耳(EAS)・人工中耳・埋込型骨導補聴器などの新しい治療デバイスを取り入れた診療ガイドラインを作成することで、患者のQOLを大きく向上を目指し検討を行った。

また日本聴覚医学会のアドホック委員会との合同で「遺伝性難聴の診療の手引き」を作成するとともに、日本耳鼻咽喉科学会によるレビューを受け必要な改定作業を実施し、再申請を行い日本耳鼻咽喉科学会推薦の診療の手引きとして2016年2月に出版することができた。

### (3) 若年発症型両側性感音難聴の罹患者頻度の推計に関する研究

若年発症型両側性感音難聴は、従来、特発性両側性感音難聴として診断されていた疾患のうち、若年での発症、遺伝学的検査の要件を診断基準に加え、より診断特異度を高めた疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された疾患である。診断基準により、(1)遅発性かつ若年発症である(40歳未満の発症)、(2)両側性である。(3)遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれている。と定義されており、両側性進行性の感音難聴を主な症状とする。若年発症型両側性感音難聴の罹患者頻度に関しては、各種論文等より推計値は明らかとなっていたものの、必ずしも十分なデータが得られていなかった。そこで、本研究では日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴患者の占める割合を明らかに

することを目的に、AMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班、AMEDの臨床ゲノム統合データベース整備事業「感覚器障害領域を対象とした統合型臨床ゲノム情報データストレージの構築に関する研究」班との連携により、日本人難聴患者1,120例の網羅的解析を行い、若年発症型両側性感音難聴の原因である7遺伝子(*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子)に変異を認められた症例の頻度と臨床的特徴に関して検討を行った。また、2016年に刊行した「遺伝性難聴の診療の手引き」に関して、関連学会等で発表を行い普及啓発に向けた活動を行った。

#### (4) 新規若年発症型両側性感音難聴原因遺伝子 *POU4F3* 遺伝子変異の臨床像に関する検討

若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子としては7遺伝子(*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子変異)が診断基準に含まれているが、現在までに海外より両側性の進行性感音難聴を呈する原因遺伝子が複数見出され報告されており、日本人難聴患者においても同様の原因遺伝子が関与する可能性が考えられた。そこで、本研究では信州大学医学部耳鼻咽喉科が従来より構築していた日本人難聴遺伝子データベースを用いて、新規の若年発症型両側性感音難聴の候補である *POU4F3* 遺伝子変異症例の割合および臨床像を明らかにすることを目的に遺伝子解析を行うとともに、

*POU4F3* 遺伝子に変異を認められた症例の頻度と臨床的特徴に関して検討を行った。

#### (5) アッシャー症候群の罹患者頻度の推計に関する研究

アッシャー症候群は難聴に網膜色素変性症を伴う難病であり、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引き起こし長期に渡って生活面に支障を来たすため、診断法・治療法の確立が期待されている疾患であり、平成27年7月1日より指定難病に追加された。我が国におけるアッシャー症候群の有病率は、人口10万人に対し0.6人～6.8人とされており、希少な疾患であるため病態解明、治療法ともに研究が進んでいないのが現状である。本研究では、難聴患者としてフォローされている症例の中に含まれるアッシャー症候群症例の頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、日本人難聴患者1,373例のうち先天性の高度または重度難聴患者227例を対象に次世代シーケンサーを用いた原因遺伝子の網羅的解析を行った。また、既知アッシャー症候群原因遺伝子に変異を認められた症例の頻度と臨床的特徴に関して検討を行った。

#### (6) 症例登録レジストリを用いた急性性感音難聴の疫学的研究

本研究の対象疾患では希少であるため、臨床情報の収集は全国的かつ継続的に実施する必要がある。本研究では、臨床情報調査票を基に作成した臨床情報データベース



(症例登録レジストリ)に集積された臨床情報のうち、症例数が比較的多数収集された急性感音難聴を中心に分析を進めた。具体的には、診断基準を満たす症例を対象に後ろ向きに収集された、臨床像・随伴症状・治療実態・治療効果などの臨床情報を基に、疾患の原因に関する疫学的検討、重症度に影響を及ぼす要因の検討、治療介入手法の効果に関する検討、治療効果に影響を及ぼす要因に検討を行った。

(倫理面への配慮)

・当該疫学調査に関しては信州大学医学部および各施設の倫理委員会で承認を得ている。また、匿名化など疫学研究に関する倫理指針を遵守している。

・遺伝子診断に関しては信州大学医学部および各施設の遺伝子解析倫理委員会で承認を得ている。また、実施に当たり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いる。また、外リンパ瘻 CTP 検査に関しては、埼玉医科大学および各施設の倫理委員会で承認を得ている。

・臨床情報の収集および遺伝子診断に際しては、研究協力者に対する十分な説明の後、書面で同意を得てから解析を行っている。また、サンプルには ID 番号を付加して匿名化することで個人情報の漏洩を防止する手順を遵守して行っている。

## C . 研究結果

(1) 若年発症型両側性感音難聴の罹患者頻度の推計に関する研究

日本人難聴患者において若年発症型両側性感音難聴を起こし得る遺伝子変異の種類と頻度(スペクトラム)を明らかにすることを目的に、次世代シーケンサーを用いて日本人難聴患者1,120例およびコントロール269例の合計1,389例を対象に既知難聴原因遺伝子(63遺伝子)の網羅的解析を、AMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班との連携により行った。また、得られたデータより、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子である7遺伝子の変異(*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子変異)を有する症例をピックアップして、日本人難聴患者における頻度を明らかにすると共に、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴の変異スペクトラム(変異の種類と頻度)に関して検討を行った。その結果、*ACTG1* 遺伝子変異が2種類(4症例・0.35%)、*CDH23* 遺伝子変異が12種類(56症例・5%)、*COCH* 遺伝子変異が1種類(1症例・0.08%)、*KCNQ4* 遺伝子変異が1種類(8症例・0.71%)、*TECTA* 遺伝子変異が3種類(4症例・0.36%)、*TMPRSS3* 遺伝子変異が1種類(1症例・0.08%)、*WFS1* 遺伝子変異が6種類(7症例・0.62%)に見出された。*CDH23* 遺伝子に関しては遺伝子変異の見出された59例のうち19例(1.69%)が遅発性の難聴の原因遺伝子変異を有していた。したがって、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴患者

の占める割合は3.9%程度であることが明らかとなった。また、臨床像・遺伝形式に関しては概ね過去の報告と一致した臨床像を呈していたが、*TMPRSS3* 遺伝子変異例、*WFS1* 遺伝子変異例で過去の報告とは異なる臨床像を呈する症例があることが明らかとなった。今後さらに症例の集積を行い、より詳細な臨床像を明らかにするとともに、科学的エビデンスに基づいた介入手法の一般化が必要である。

## (2) 遺伝性難聴に関する研究成果

「遺伝学的検査(先天性難聴)」を受診した症例の臨床データを中心にデータを収集中であり、現時点で1,000例を超える症例の臨床情報(家族歴、聴力像、随伴症状、重症度、治療方法)のデータが収集されている。収集されたデータおよびDNAサンプルを基に、日本人難聴患者の遺伝的背景に関する検討を障害者対策総合研究事業「新しい難聴遺伝子診断システムの開発および臨床応用に関する研究」(代表:宇佐美真一)との連携により実施した。その結果、日本人難聴患者においては、*GJB2* 遺伝子変異による難聴症例の頻度が群を抜いて高く、次いで*CDH23*、*SLC26A4*などの遺伝子変異が中程度の頻度であり、その他多くの稀な原因遺伝子変異が関与することを明らかにした。

また、従来、除外診断で特発性両側性感音難聴(原因不明・中途発症・進行性)とされた難聴症例のうち、遺伝子変異の見出された症例を若年発症型両側性感音難聴として診断基準を設け、難治性疾患として申請

した(若年発症型両側性感音難聴は平成27年7月の追加疾患に選定された)。

## (3) 遺伝性難聴の診療の手引きの普及啓発に関する活動

研究班において策定した「遺伝性難聴の診療の手引き」に関しては、関連学会(日本聴覚医学会および日本耳鼻咽喉科学会)による承認を得て、平成28年2月に日本耳鼻咽喉科学会 推薦、日本聴覚医学会 承認を受けて一般社団法人 日本聴覚医学会 編にて「遺伝性難聴の診療の手引き2016」として出版を行った。

また、出版された遺伝性難聴の診療の手引きの普及啓発に向けた活動として各種学会において教育講演、一般口演での発表を行った。

- ・塚田景大ら. 当科における指定難病(若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、アッシャー症候群)の現状と問題点. 第117回日本耳鼻咽喉科学会
- ・西尾信哉、宇佐美真一. 難聴の遺伝子診断の臨床応用. 第78回耳鼻咽喉科臨床学会
- ・野口佳裕. 日常診療における遺伝子診断—診療の手引きをふまえて. 第26回日本耳科学会
- ・宇佐美真一. 難聴医療従事者に必要な遺伝子診断の知識. 第61回日本聴覚医学会総会 ほか

**また、和文論文として指定難病である若年発症型両側性感音難聴の総説を刊行し疾患**

**概念および診断基準の普及に努めた。**(西尾信哉、宇佐美真一「若年発症型両側性感音難聴」耳喉頭頸. 2016; 88: 224-232.)

#### (4) 新規若年発症型両側性感音難聴原因遺伝子 POU4F3 遺伝子変異の臨床像に関する検討

本研究では、日本人難聴患者において若年発症型両側性感音難聴を起こし得る新規遺伝子の候補として POU4F3 遺伝子に着目し、日本人難聴患者における POU4F3 遺伝子変異の種類と頻度(スペクトラム)を明らかにすることを目的に、次世代シーケンサーを用いて日本人難聴患者2549例の網羅的解析を、AMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班、AMEDの臨床ゲノム統合データベース整備事業「感覚器障害領域を対象とした統合型臨床ゲノム情報データストレージの構築に関する研究」班との連携により行った。遺伝子解析の結果より POU4F3 遺伝子に候補変異を認める家系を抽出し家系解析を行うとともに、臨床像を収集し難聴の進行に関して検討を行った。その結果、日本人難聴患者より検出された POU4F3 遺伝子変異(病的変異候補)は15家系12変異であった。変異の検出された家系はいずれも常染色体優性遺伝形式をとる家系であり、過去の報告に矛盾しない遺伝形式であった。また、罹患者頻度に関しては POU4F3 遺伝子変異の見出された症例は2549例中15例(0.58%)であり、希少な疾患である

ことが明らかとなった。遺伝子変異の認められた15家系より家系内罹患者の情報も含めた24例より詳細な臨床情報を収集した結果、発症年齢は3歳~54歳と幅広く、成人期以降に発症した症例が13例と約半数を占めていた。また、全例難聴の進行を自覚していた。また、聴力像に関しては若年期には皿型の聴力像を有するが高音部が進行し高音障害型となり重度難聴へといたる経過を取ることが世界で初めて明らかとなった。また、遺伝子変異の種類により難聴の進行の程度が異なることが明らかとなり、適切な医療の提供のための基盤情報が得られた。今後の診断基準の改定の際に、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子として追加することが適当である。(Kitano et al., PLoS One 2017)

#### (5) アッシャー症候群の罹患者頻度の推計に関する研究

本研究では、難聴患者としてフォローされている症例の中に含まれるアッシャー症候群症例の頻度と臨床像を明らかにすることを目的に、次世代シーケンサーを用いて日本人難聴患者1,373例を対象に既知 Usher 症候群原因遺伝子の網羅的解析を実施した。遺伝子解析に関してはAMEDの難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班との連携により行った。具体的には、アッシャー症候群のうち最も重症度の高いアッシャー症候群タイプ1症例の臨床像(先天性重度難聴+10歳前後よ

り夜盲が出現)を念頭に、日本人難聴患者1,373例の中から、1)先天性(6歳以下の発症)、2)高度または重度難聴(PTA>70dB)、3)採血時の年齢が10歳未満の症例の3条件を満たす227例を選別し、既知アッシャー原因遺伝子を次世代シーケンサーにより解析した。その結果、アッシャー症候群タイプ1の原因遺伝子のうち3遺伝子(MYO7A、CDH23、PCDH15 遺伝子)にアッシャー症候群の原因となり得る変異9変異が見出された。見出された9種類の遺伝子のうち7種類は新規変異であった。変異を認めた家系5家系について詳細に臨床情報の検討を行ったところ、ミスセンス変異とミスセンス変異の複合ヘテロ接合体を持つ1家系を除く4家系に独歩開始に遅れが認められ、アッシャー症候群の特徴でもある前庭機能障害を合併することを強く示唆する結果であった。以上の結果より、我が国におけるアッシャー症候群の罹患率頻度は人口10万人あたり1.7人程度と推定され、先天性の重度感音難聴としてフォローされている児の1.76%がアッシャー症候群タイプ1症例である可能性を明らかにした。(Yoshimura et al., J Hum Genet 2016)

#### (6) 各疾患毎に臨床情報収集のための調査項目の検討

All Japan の体制で日本における罹患患者数・臨床像・随伴症状・治療実態・治療効果などを把握するためには、情報収集を行

なう患者の選定基準と収集する臨床情報などを統一する必要がある。そこで、研究代表者および研究分担者(特に各疾患の担当者)が主体となって、各疾患毎に患者選定基準(案)および臨床情報調査票(案)を作成した。その後、各班員に配布し内容の検討を行い、最終的な患者選定基準および調査票を作成した。難聴の中には、進行性の難聴を呈するケースも多いため、レトロスペクティブに過去の聴力像や増悪時の加療とその治療効果などの臨床情報を収集するよう配慮を行った。

#### (7) 症例登録レジストリを用いた急性感音難聴の疫学的研究

本研究で収集された症例登録レジストリのデータを用い、急性感音難聴(突発性難聴、急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、ムンプス難聴、急性音響障害)に関して、疫学的解析を行い、重症度・治療効果に関連した因子を検討した。また、得られた結果を学術論文10編としてまとめて報告を行った。

##### 一側ろうおよび非対称性難聴の原因

2006年~2016年の間に信州大学病院を受診した難聴患者の聴力検査データから、一側ろう(罹患側の平均聴力70dB以上、健聴側の平均聴力30dB以内で左右差が40dB以上の症例)および非対称性難聴(罹患側の平均聴力70dB以上、健聴側の平均聴力30dB~55dBで左右差が25dB以上の症例)例を抽出し、その原因に関

して検討を行った。その結果、小児一側ろうは216例、小児非対称性難聴は7例であった。また、成人一側ろうは172例、成人非対称性難聴は125例であった。興味深いことに小児一側ろうと成人一側ろうではその原因が大きく異なっており、小児例では蝸牛神経低形成の割合が高いのに対し、成人例では突発性難聴の占める割合が高いことが明らかとなった。(Usami et al., 2017 in press.)

#### 突発性難聴の重症度および予後に関する因子

症例登録レジストリにデータ収集のなされた突発性難聴3419例のデータを基に突発性難聴の重症度と治療効果に関する因子に関する疫学的検討を行った。その結果、めまいの随伴、糖尿病の既往、脳梗塞の既往、心疾患の既往、高齢が重症症例に多く認められた。また、治療効果に関する因子としては、めまいの随伴、高齢、心疾患の既往、治療開始の遅れ(7日以降)が治療効果不良と関連があることを見出した(Kitoh et al., 2017 in press)。また、国民健康栄養調査の一般母集団との比較より、突発性難聴症例では糖尿病の罹患者の割合が有意に高く、また、喫煙者の割合も有意に高いことが明らかとなった(Umesawa et al., 2017 in press)。また、治療手法に関しては、ステロイド剤の全身投与が標準的治療として行われているが、その効果に関しては未確立である。本研究ではステ

ロイド剤単独群と、ステロイド剤とプロスタグランディン E1 製剤の併用群の比較検討が行われ、プロスタグランディン E1 製剤併用群のほうが良好な聴力改善を認めることを明らかにした。また、プロスタグランディン E1 製剤の併用効果は発症後3日以内に治療開始をした群で良好であり局所循環障害の改善による治療効果の増加である可能性が示唆される結果が得られた(Okada et al., 2017 in press)

#### 急性低音障害型感音難聴の疫学的検討

急性低音障害型感音難聴は突発性難聴と類似の疾患ではあるが、低音部のみに障害が限局すること、治療効果が良好であることから別の疾患であることが提唱されているが、国際的には認知されておらず、突発性難聴と一連の疾患であると考えられている。本研究では、突発性難聴と急性低音障害型感音難聴の比較より、急性低音障害型感音難聴では、有意に若年者の割合が高く、また女性の比率も高いことが明らかとなり、別の疾患群である可能性が強く支持される結果を得た(Yoshida et al., 2017 in press)。また、治療効果に関する検討も行われ突発性難聴と比較して予後が比較的良好であることが確かめられた(Sato et al., 2017 in press)

#### 外リンパ瘻CTP検査に関する検討

外リンパ瘻はダイビングや飛行機、鼻擤みなど何らかの誘引を機に発症する難聴とめまいを特徴とする疾患であると考えられて

きたが、実際の診断では手術による瘻孔の確認以外に診断する手法が無いことより、その実態は必ずしも明確でなかった。本研究では中耳洗浄液中に含まれる内耳特異的タンパク質 CTP を検出する新しい検査手法の有効性や CTP 検査で検出される外リンパろう症例の特徴に関して検討を行った。その結果、中耳疾患等が起因となっている症例では 30 日以内に検査を実施したほうが CTP 陽性率が高いのに比し、ダイビングや飛行機、鼻擤みなどの誘引を有する例や誘引を有しない特発性の例では、検査時期と陽性率の間に相関を認められないことが明らかとなった。また、ダイビングや飛行機、鼻擤みなどの誘引を有する例や誘引を有しない特発性の例の比較において、誘引を有しない特発性の例でも誘引を有する例と同程度の CTP 陽性例が存在することが明らかとなり、従来突発性難聴と考えられていた症例の中に外リンパ瘻による難聴症例が混在している可能性があることが明らかとなった。(Matsuda et al., 2017 in press)

#### ムンプス難聴の疫学調査

ムンプス難聴はムンプス発症数日後に片側の難聴を呈する疾患であり、ムンプスに伴う後遺症として頻度の高い症状である。本研究では全国の共同研究施設より集積された 67 例を対象にワクチン接種の有無、重症度、治療効果に関する検討が行われた。その結果、ムンプス難聴を発症した症例の大部分はワクチン未接種あるいは不明であった。また、重症度に関しては重度難聴と

なる例が大部分であり、治療効果もほとんど見られず 96.6% が治療無効例であることが明らかとなった。以上の結果より、ムンプス難聴は症状が出現すると重症となる例がほとんどであり、また治療効果も期待できないことが明らかとなったため、ワクチン接種による予防活動の重要性が明らかとなった。(Morita et al., 2017 in press)

#### 急性音響外傷に関する検討

急性音響外傷は強大音響暴露後に発症する難聴であり、銃火器の使用によるものや花火等の爆裂によるものと、コンサート等で大音響暴露後に発症するものがあるが、その 2 群の間の差異に関しては必ずしも明らかとなっていなかった。本研究では全国より集積された 54 症例のデータを分析するとともに論文レビューを実施し、銃火器の使用によるものや花火等の爆裂によるものと、コンサート等で大音響暴露後に発症するものの比較を行った。その結果、前者では治療効果はほとんど見られなかったのに対して、コンサート等の大音響暴露後の難聴では有意に治療効果良好であることが明らかとなり、これら 2 つの疾患は治療効果の有無からも異なる病態である可能性が示唆された (Wada et al., 2017 in press)。

#### D. 考察

本研究では、症例登録レジストリ・ソフトウェアを用いた症例登録を実施し、突発性難聴と遺伝性難聴に関しては 3,000 例を超える症例の詳細な臨床情報家族歴、聴力

像、随伴症状、重症度)および治療実態(治療法とその効果)のデータが収集された。また、集積されたデータを基に、罹患者頻度の推定、臨床実態の把握、治療介入手法の効果に関する検討が行われ、研究成果を遺伝性難聴の診療の手引きに反映させるとともに学術論文として公表した。特に、遺伝性難聴(指定難病の若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴を含む)に関しては、日本聴覚医学会のアドホック委員会との共同で「遺伝性難聴の診療の手引き」を作成するとともに、日本耳鼻咽喉科学会のレビューおよび修正を経て2016年2月に出版することができた。また、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴の割合および遺伝子変異の種類と頻度を明らかにすることを目的にAMED研究班と連携して遺伝子解析を進めるとともに、変異の見出された症例の臨床情報を収集し、その臨床的特徴を明らかにした。その結果、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴患者の占める割合は3.9%程度であることが明らかとなった。また、臨床像・遺伝形式に関しては概ね過去の報告と一致した臨床像を呈していたが、過去の報告とは異なる臨床像を呈する症例があることが明らかとなった。特に各遺伝子変異症例の臨床像に関しては、罹患者数が少なく希少であることから、必ずしも典型的な臨床的特徴をとならに非典型例が多く存在することが示唆されるため、今後、さらに解析対象を増やし広く症例を集積していくことが必要であろう。また、

若年発症型両側性感音難聴を引き起こし得る新規の原因遺伝子候補として *POU4F3* 遺伝子に着目し、日本人難聴患者における頻度、臨床的特徴を明らかにした。*POU4F3* 遺伝子変異による難聴症例の中には遅発性の発症と考えられる症例も多く、また全例進行の自覚を有していたことから、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子であると考えられる。今後さらに症例の集積を行い臨床像や効果的な治療法に関して明らかにしていくとともに、本研究により得られた成果は次年度以降の診断基準の改定・診療ガイドラインの改定の際に反映する計画である。

また、アッシャー症候群に関しては、我が国における罹患者頻度の推計を目的に、日本人難聴患者のうち先天性重度感音難聴症例に絞って解析を行い、日本人における罹患者がおおよそ10万人に1.7人であることを明らかにした。また、変異を認めた症例では、独歩開始の遅れを認める場合が多く遺伝学的検査と組み合わせることで早期介入を行うための重要な情報になり得ることを明らかにした。

また、類縁疾患である急性感音難聴に関しては、本研究のために開発された症例登録レジストリ・ソフトウェアを用いた症例登録を通じて集積した臨床情報の詳細な分析を行い、学術論文10編としてまとめて成果を報告した。突発性難聴では、収集された情報より、重症度・治療効果に関連した因子を検討したところ、めまい症状の随伴、心疾患の既往、脳梗塞の既往、糖尿病の既

往が関連していることが明らかとなった。また、治療法に関しては大部分の症例で副腎皮質ステロイド剤が標準的治療として用いられていた。また、副腎皮質ステロイド剤との併用薬剤に関して検討を行ったところ、副腎皮質ステロイドに加え、ビタミン B12 製剤、ATP 製剤を併用薬として用いる例が全体の 6 割程度を占め、プロスタンディン製剤、ビタミン B12 製剤、ATP 製剤を併用薬として用いる例が全体の 3 割を占めることが明らかとなった。また、プロスタンディン製剤を併用した群では、併用しなかった群よりも、初診時の重症度が高いにもかかわらず、同等の治療成績となることが比較的多数の症例の検討により明らかになった。今回の調査はその対象が大学病院であることより一般的な患者集団より重症例が多いことが特徴であるが、今後のさらに大規模な集団で検討を行うことにより、重症度の高い症例に対する治療法としてのエビデンスを確立することで、診療ガイドラインへの記載に値するデータが得られることが期待される非常に重要なデータが得られたと考えられる。また、急性低音障害型感音難聴、外リンパ瘻、急性音響外傷、ムンプス難聴についても症例登録レジストリに集積されたデータを基に詳細な検討が行われ、日本発となる学術的に重要な情報が得られた。本研究により得られた成果は、発症メカニズムの解明や、今後の新たな治療法開発のための重要な基盤情報となることが示唆される。

また、2016 年に刊行した「遺伝性難聴の

診療の手引き」に関して、関連学会等で発表を行い普及啓発に向けた活動を行った。

## E . 結論

本研究では、症例登録レジストリ・ソフトウェアを用いた症例登録を実施し、All Japan の研究体制で大規模に詳細な臨床情報(家族歴、聴力像、随伴症状、重症度)および治療実態(治療法とその効果)のデータが収集された。また、集積されたデータを基に、罹患者頻度の推定、臨床実態の把握、治療介入手法の効果に関する検討が行われ、研究成果を遺伝性難聴の診療の手引きに反映させるとともに学術論文として公表した。特に、遺伝性難聴(指定難病の若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、ミトコンドリア難聴を含む)に関しては、日本聴覚医学会のアドホック委員会との共同で「遺伝性難聴の診療の手引き」を作成するとともに、日本耳鼻咽喉科学会のレビューおよび修正を経て2016年2月に出版することができた。

また、類縁疾患である急性感音難聴に関しては、症例登録レジストリ・ソフトウェアを用いた症例登録を通じて集積した臨床情報の詳細な分析を行い、疾患の原因に関する疫学調査を行うとともに、重症度や予後と関連する因子を明らかにした。また、治療法としてステロイド剤+プロスタンディン製剤の有効性に関して明らかにした。以上の結果を学術論文10編としてまとめて成果を報告した。



## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- [1] Moteki H, Yoshimura H, Azaiez H, Booth KT, Shearer AE, Sloan CM, Kolbe DL, Murata T, Smith RJ, Usami S. USH2 Caused by *GPR98* Mutation Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Advance of the Occurrence of Visual Symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:123-128. 2015
- [2] Yoshimura H, Oshikawa C, Nakayama J, Moteki H, Usami S. Identification of a Novel *CLRN1* Gene Mutation in Usher Syndrome Type 3 : Two Case Reports. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:94-99. 2015
- [3] Yoshimura H, Hashimoto T, Murata T, Fukushima K, Sugaya A, Nishio S, Usami S. Novel *ABHD12* Mutations in PHARC Patients: The Differential Diagnosis of Deaf-Blindness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:77-83. 2015
- [4] Miyagawa M, Nishio S, Sakurai Y, Hattori M, Tsukada K, Moteki H, Kojima H, Usami S. The Patients Associated with *TMPRSS3* Mutations are Good Candidates for Electric Acoustic Stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:193-204. 2015
- [5] Iwasa Y, Moteki H, Hattori M, Sato R, Nishio S, Takumi Y, Usami S. Non-ocular Stickler Syndrome with a Novel Mutation in *COL11A2* Diagnosed by Massively Parallel Sequencing in Japanese Hearing Loss Patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:111-117. 2015
- [6] Tsukada K, Ichinose A, Miyagawa M, Mori K, Hattori M, Nishio S, Naito Y, Kitajiri S, Usami S. Detailed Hearing and Vestibular Profiles in the Patients with *COCH* Mutations. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:100-110. 2015
- [7] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Takumi Y, Usami S. Germinal Mosaicism in a Family with BO Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:118-122. 2015
- [8] Mori K, Moteki H, Kobayashi Y, Azaiez H, Booth KT, Nishio S, Sato H, Smith RJ, Usami S. Mutations in *LOXHD1* Gene Cause Various Types and Severities of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:135-141. 2015
- [9] Mori K, Miyanohara I, Moteki H, Nishio S, Kurono Y, Usami S. Novel Mutations in *GRXCR1* at DFNB25 Lead to Progressive Hearing Loss and Dizziness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:129-134. 2015
- [10] Nishio S, Hattori M, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Naito T, Yoshimura H, Iwasa Y, Mori K, Shima Y, Sakuma N, Usami S.

- Gene Expression Profiles of Cochlea and Vestibular Endorgans: Localization and Function of Genes Causing Deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:6-48. 2015
- [11] Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Hattori M, Sato A, Sato Y, Motobayashi M, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. Hearing Loss Caused by a *P2RX2* Mutation Identified in a MELAS Family with a Coexisting Mitochondrial 3243AG Mutation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:177-183. 2015
- [12] Ichinose A, Moteki H, Hattori M, Nishio S, Usami S. Novel Mutation in *LRTOMT* Associated with Moderate Progressive Hearing Loss in Autosomal Recessive Inheritance. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:142-147. 2015
- [13] Nishio S, Usami S. Deafness Gene Variations in a 1120 Nonsyndromic Hearing Loss Cohort: Molecular Epidemiology and Deafness Mutation Spectrum of Patients in Japan. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:49-60. 2015
- [14] Miyagawa M, Nishio S, Ichinose A, Iwasaki S, Murata T, Kitajiri S, Usami S. Mutational Spectrum and Clinical Features of patients with *ACTG1* Mutations identified by Massively Parallel DNA Sequencing. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:84-93. 2015
- [15] Sakuma N, Moteki H, Azaiez H, Booth KT, Takahashi M, Arai Y, Shearer AE, Sloan CM, Nishio S, Kolbe DL, Iwasaki S, Oridate N, Smith RJ, Usami S. Novel *PTPRQ* Mutations Identified in Three Congenital Hearing Loss Patients with Various Types of Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:184-192. 2015
- [16] Moteki H, Shearer AE, Izumi S, Kubota Y, Azaiez H, Booth KT, Sato A, Sloan CM, Kolbe DL, Shearer AE, Smith RJ, Usami S. De Novo Mutation in X-Linked Hearing Loss-Associated *POU3F4* in a Sporadic case of Congenital Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:169-176. 2015
- [17] Miyagawa M, Nishio S, Hattori M, Moteki H, Kobayashi Y, Saton H, Watanabe T, Naito Y, Oshikawa C, Usami S. Mutations in the *MYO15A* Gene are a Significant Cause of Nonsyndromic Hearing Loss: Massively Parallel DNA Sequencing-Based Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:158-168. 2015
- [18] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S. Vestibular Functions of Hereditary Hearing Loss Patients with *GJB2* Mutations. *Audiol Neurootol.* 20(3):147-152. 2015

- [19] Tsukada K, Nishio S, Hattori M, Usami S. Ethnic-Specific Spectrum of *GJB2* and *SLC26A4* Mutations: Their Origin and a Literature Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:61-76. 2015
- [20] Miyagawa M, Nishio S, Kumakawa K, Usami S. Massively Parallel DNA Sequencing Successfully Identified Seven Families with Deafness-Associated *MYO6* Mutations: The Mutational Spectrum and Clinical Characteristics. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124:148-157. 2015
- [21] Inaba Y, Motobayashi M, Nishioka M, Kaneko T, Yamauchi S, Kawasaki Y, Shiba N, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Takumi Y, Usami S, Koike K. Correlation Between White Matter Lesions and Intelligence Quotient in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Neurol.* 55:52-57. 2016
- [22] 日本聴覚医学会編 遺伝性難聴の診療の手引き 2016 金原出版 2016 東京
- [23] 鬼頭良輔、森健太郎、宇佐美真一. 突発性難聴に対するステロイド鼓室内投与症例の検討 耳鼻臨床. 108(4):267-272. 2015
- [24] 西尾信哉、鬼頭良輔、宇佐美真一. 突発性難聴の遺伝的背景. *MB ENT.* 183:58-67. 2015
- [25] Yoshimura H, Miyagawa M, Kumakawa K, Nishio S, Usami S. Frequency of Usher syndrome type 1 in deaf children by massively parallel DNA sequencing. *J Hum Genet.* 2016; 61: 419-422.
- [26] Kitoh R, Moteki H, Nishio S, Shinden S, Kanzaki S, Iwasaki S, Ogawa K, Usami S. The effects of cochlear implantation in Japanese single-sided deafness patients: five case reports. *Acta Otolaryngol.* 2016; 136: 460-464.
- [27] Kitoh R, Nishio S, Ogawa K, Okamura M, Kitamura K, Gyo K, Sato H, Nakashima T, Fukuda S, Fukushima K, Hara A, Yamasoba T, Usami S. *SOD1* gene polymorphisms in sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2016; 136: 465-469.
- [28] Miyagawa M, Nishio S, Usami S. A Comprehensive Study on the Etiology of Patients Receiving Cochlear Implantation With Special Emphasis on Genetic Epidemiology. *Otol Neurotol.* 2016; 37: e126-134.
- [29] Sakuma N, Moteki H, Takahashi M, Nishio S, Arai Y, Yamashita Y, Oridate N, Usami S. An effective screening strategy for deafness in combination with a next-generation sequencing platform: a consecutive analysis. *J*

Hum Genet. 2016; 61: 162230-261.

2016; 8: 1310-1324.

[30] Moteki H, Azaiez H, Booth K.T, Shearer A.E, Sloan C.M, Kolbe D.L, Nishio S, Hattori M, Usami S, Smith R.J.H. Comprehensive genetic testing with ethnic-specific filtering by allele frequency in a Japanese hearing-loss population. Clin Genet. 2016; 89: 466-472.

[31] Moteki H, Azaiez H, Sloan-Heggen CM, Booth K, Nishio S, Wakui K, Yamaguchi T, Kolbe DL, Iwasa Y, Shearer AE, Fukushima Y, Smith RJ, Usami S. Detection and Confirmation of Deafness-Causing Copy Number Variations in the STRC Gene by Massively Parallel Sequencing and Comparative Genomic Hybridization. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2016; 125:918-923.

[32] Mori K, Moteki H, Miyagawa M, Nishio SY, Usami S. Social Health Insurance-Based Simultaneous Screening for 154 Mutations in 19 Deafness Genes Efficiently Identified Causative Mutations in Japanese Hearing Loss Patients. PLoS ONE 2016; 11: e0162230.

[33] Ueyama T, Ninoyu Y, Nishio S, Miyoshi T, Torii H, Nishimura K, Sugahara K, Sakata H, Thumkeo D, Sakaguchi H, Watanabe N, Usami S, Saito N, Kitajiri S. Constitutive activation of DIA1 (DIAPH1) via C-terminal truncation causes human sensorineural hearing loss.

EMBO Molecular Medicine

[34] Moteki H, Nishio S, Miyagawa M, Tsukada K, Iwasaki S, Usami S. Long-term results of hearing preservation cochlear implant surgery in patients with residual low frequency hearing. Acta Otolaryngol. 2016; 17: 1-6.

[35] Iwasa Y, Nishio S, Usami S. Comprehensive Genetic Analysis of Japanese Autosomal Dominant Sensorineural Hearing Loss Patients. PLoS One 2016; 11: e0166781.

[36] Nishio SY, Usami SI. The Clinical Next-Generation Sequencing Database: A Tool for the Unified Management of Clinical Information and Genetic Variants to Accelerate Variant Pathogenicity Classification. Hum Mutat. 2017; 38: 252-259.

[37] Nishio SY, Usami SI. Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. Acta Otolaryngol. 2017 *in press*.

[38] Morita S, Fujiwara K, Fukuda A, Fukuda S, Nishio SY, Kitoh R, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nishizaki K, Ogawa K, Sano H, Sato H, Sone M, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. The clinical features and prognosis of

mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.

[39] Usami SI, Kitoh R, Moteki H, Nishio SY, Kitano T, Kobayashi M, Shinagawa J, Yokota Y, Sugiyama K, Watanabe K. Etiology of single-sided deafness and asymmetrical hearing loss. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.

[40] Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, kanzaki S, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.

[41] Wada T, Sano H, Nishio SY, Kitoh R, Ikezono T, Iwasaki S, Kaga k, matsubara A, Matsunaga T, Murata T, naito Y, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Hara A, Usami SI. Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced hearing loss in terms of treatment and hearing prognosis. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.

[42] Kitoh R, Nishio SY, Usami SI. Prognostic impact of gene polymorphisms in patients with

idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.

[43] Umesawa M, Kobashi G, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.

[44] Usami SI. Acute sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.

[45] Matsuda H, Sakamoto K, Matsumura T, Saito S, Shindo S, Fukushima K, Nishio SY, Kitoh R, Shibasaki O, Ito A, Araki R, Usami SI, Suzuki M, Ogawa K, Hasegawa T, Hagiwara Y, Kase Y, Ikezono T. A nationwide multicenter study of the Cochlin tomo-protein detection test: clinical characteristics of perilymphatic fistula cases. *Acta Otolaryngol.*2017 *in press*.

[46] Sato H, Kuwashima S, Nishio SY, Kitoh R, Fukuda S, Hara A, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Ogawa K, Sano H,

Sone M, Shojaku H, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.

[47] Yoshida T, Sone M, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, kaga K, kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017 *in press*.

[48] 西尾信哉、宇佐美真一:若年発症型両側性感音難聴. *耳喉頭頸*. 2016; 88: 224-232.

[49] 宇佐美真一:聴覚障害と遺伝. *Medical Science Digest*. 2016; 42:166-169.

[50] 宇佐美真一:人工聴覚器手術 人工内耳手術ー残存聴力型人工内耳ー. *JOHNS* 2016; 32: 1282-1284.

[51] 茂木英明、宇佐美真一:残存聴力活用型人工内耳(EAS: Electric Acoustic Stimulation)における内耳機能温存. *Otol Jpn*. 2016; 26: 149-153.

[52] 西尾信哉、宇佐美真一:難聴の遺伝子診断とその臨床応用. *耳鼻臨床*. 2016; 109: 828-829.

[53] 西尾信哉、宇佐美真一:難聴の遺伝学的検査の現状と展望. *医学のあゆみ*. 2017; 261: 337-339.

[54] 宇佐美真一、塚田景大 進行性難聴、変動する難聴. *MB ENT*. 2017; 205: 1-5

## 2. 学会発表

[1] 本林光雄、稲葉雄二、山内翔子、川崎洋一郎、柴直子、井坂友一、矢野卓也、西尾信哉、茂木英明、岩崎聡、宇佐美真一、小池健一:先天性サイトメガロウイルス感染児の聴力・神経学的予後に関する前方視的臨床研究. 第10回 日本小児耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.8-9. 軽井沢プリンスホテル

[2] 小林有美子、水川知子、佐藤宏昭、宇佐美真一:岩手医科大学における先天性難聴遺伝子検査症例の検討. 第10回 日本小児耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.8-9. 軽井沢プリンスホテル

[3] 宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一:次世代シーケンサーによる人工内耳装用患者の遺伝子解析. 第10回 日本小児耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.8-9. 軽井沢プリンスホテル

- [4] 茂木英明、宇佐美真一:先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染による難聴. 第 10 回 日本小児耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.8-9. 軽井沢プリンスホテル
- [5] 山内翔子、稲葉雄二、川崎洋一郎、本林光雄、柴直子、宮川麻衣子、工 穰、宇佐美真一、小池健一:遺伝性難聴児における神経発達の検討. 第 10 回 日本小児耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.8-9. 軽井沢プリンスホテル
- [6] 宮川麻衣子、宇佐美真一:「小児人工内耳適応基準 (2014) をめぐって」遺伝子診断との関連について. 第 10 回 日本小児耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.8-9. 軽井沢プリンスホテル
- [7] Usami S. Importance of Genetic Testing for Cochlear Implantation Candidates. 10th APSCI 2015. 2015.4.30-5.3. 北京、中国
- [8] Miyagawa M, Usami S. Etiology of Single Sided Deafness and Cochlear Implantation. 10th APSCI 2015. 2015.4.30-5.3. 北京、中国
- [9] 宇佐美真一:難聴の遺伝子診断とその社会的貢献. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [10] 岩崎聡、岩佐陽一郎、吉村豪兼、高橋優宏、鬼頭良輔、宇佐美真一、加我君孝:一側性高度感音難聴に対して人工内耳埋込術を施行した 1 症例. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [11] 吉村豪兼、茂木英明、神田幸彦、西尾信哉、岩崎聡、宇佐美真一: 遺伝学的検査により早期診断された非症候群性難聴児に混在する Usher 症候群. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [12] 石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一: 難聴原因遺伝子の同定と共に別の遺伝子変異保因者であることが診断された 2 家系. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [13] 茂木英明、宇佐美真一: 遺伝子コピー数変化 (Copy Number Variation) による先天性感音難聴症例. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [14] 宮川麻衣子、茂木英明、宇佐美真一: 次世代シーケンサーによる人工内耳装用患者の原因遺伝子解析. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- [15] 松田帆、杉崎一樹、新藤晋、柴崎修、井上智恵、伊藤彰紀、加瀬康弘、宇佐美

- 真一. CTP陽性症例の臨床的検討. 第116回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2015.5.20-23. 東京国際フォーラム
- 診断した一家系. 第77回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [16] 岩崎聡、岩佐陽一郎、宇佐美真一、加我君孝:人工中耳の適応と今後の可能性について. 第77回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [21] 宇佐美真一:次世代シーケンスの臨床応用～先天性難聴、遺伝性結合組織疾患のパネル解析を中心に～. 第39回日本遺伝カウンセリング学会. 2015.6.26-28. 三井ガーデンホテル千葉
- [17] 鬼頭良輔、北野友裕、海沼和幸、宇佐美真一:当科におけるシスプラチンを用いた化学放射線療法の聴力変化の検討. 第77回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [22] Usami SI, Miyagawa M, Nishio SY, Moteki H: Benefit of Genetic Testing for Cochlear Implantation Candidates. 2015 Annual CORLAS Meeting. 2015.8.24-26. Palace Hotel, San Francisco USA
- [18] 塚田景大、市瀬彩、宮川麻衣子、森健太郎、内藤泰、北尻真一郎、宇佐美真一:日本人に見出された *COCH* 遺伝子変異症例. 第77回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [23] 佐久間直子、茂木英明、高橋優宏、宮川麻衣子. 荒井康裕、西尾信哉、井上真規、吉田高史、折立伸彦、宇佐美真一:人工内耳埋込術を施行した *PTPRQ* 遺伝子変異による両側感音難聴の1例. 第25回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [19] 宮川麻衣子、工 穰、宇佐美真一:次世代シーケンサーにより見出されたBO症候群の性腺モザイク. 第77回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラアクトシティホテル浜松
- [24] 鬼頭良輔、茂木英明、宇佐美真一、岩崎聡:一側性高度感音難聴に対して人工内耳埋め込み術を施行した2症例～術後経過と使用状況の関連性について. 第25回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [20] 茂木英明、吉村豪兼、宇佐美真一:次世代シーケンサー解析にて *GPR98* 遺伝子変異を同定し、Usher 症候群 Type2 と
- [25] 野口佳裕、喜多村健:全国調査における前庭水管拡大症の純音聴力検査所見



- の検討. 第 25 回日本耳科学会.  
2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [26] 松田帆、新藤晋、柴崎修、井上智恵、  
荒木隆一郎、伊藤彰紀、加藤康弘、宇佐  
美真一、鈴木衛、池園哲郎:外リンパ嚢疑  
い症例の CTP 測定値、臨床所見および内  
耳窓閉鎖術の検討. 第 25 回日本耳科学  
会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [27] 茂木英明、宇佐美真一: ミトコンドリア  
ア脳筋症家系に認められた *P2RX2* 遺伝  
子変異による進行性感音難聴. 第 25 回  
日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリッ  
クホール
- [28] 西尾信哉、宮川麻衣子、内藤武彦、岩  
佐陽一郎、市瀬彩、宇佐美真一: 次世代  
シーケンサーを用いた日本人難聴患  
1120 例の網羅的遺伝子解析. 第 25 回日  
本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリッ  
クホール
- [29] 宮川麻衣子、西尾信哉、茂木英明、小  
林有美子、佐藤宏昭、渡辺知緒、内藤泰、  
押川千恵、宇佐美真一: 次世代シーケン  
サーを用いて見出された *MYO15A* 遺伝  
子変異症例—臨床像と CI 術後成績の検  
討—. 第 25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10.  
長崎ブリックホール
- [30] 森健太郎、小林有美子、茂木英明、宮  
川麻衣子、佐藤宏昭、宇佐美真一: 次世  
代シーケンサーで同定された稀な遺伝  
子変異を原因とする難聴の臨床像. 第  
25 回日本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブ  
リックホール
- [31] 吉村豪兼、宮川麻衣子、熊川孝三、西  
尾信哉、宇佐美真一: 先天性高度感音難  
聴における Usher 症候群タイプ 1 原因遺  
伝子解析. 第 25 回日本耳科学会.  
2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [32] 岩佐陽一郎、西尾信哉、宇佐美真一: 優  
性遺伝形式をとる遺伝性難聴 76 家系に  
対する遺伝学的解析. 第 25 回日本耳科  
学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリックホール
- [33] 石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一:  
遺伝子検査、CMV 検査を用いた非症候  
群性先天性難聴の原因診断. 第 25 回日  
本耳科学会. 2015.10.7-10. 長崎ブリッ  
クホール
- [34] 西尾信哉、宮川麻衣子、内藤武彦、岩  
佐陽一郎、市瀬彩、宇佐美真一: 次世代  
シーケンサーを用いた日本人難聴患者  
1120 例の網羅的遺伝子解析. 第 60 回日  
本人類遺伝学会. 2015.10.14-17. 京王プ  
ラザホテル、東京
- [35] 宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子、  
西尾信哉、長野誠、山口敏和: 次世代シ  
ーケンサーを用いた難聴の遺伝子診断  
～保険収載された遺伝学的検査への臨

- 床応用～. 第 60 回日本人類遺伝学会.  
2015.10.14-17. 京王プラザホテル、東京
- [36] 宮川麻衣子、西尾信哉、服部充、工 穰、  
宇佐美真一: 次世代シーケンサーにより  
見出された BO 症候群の性腺モザイク.  
第 60 回日本人類遺伝学会. 2015.10.14-17.  
京王プラザホテル、東京
- [37] 茂木英明、吉村豪兼、宇佐美真一: 次  
世代シーケンサーによる難聴遺伝子解  
析により眼症状発症前に Usher 症候群と  
診断し得た一家系. 第 60 回日本人類遺  
伝学会. 2015.10.14-17. 京王プラザホテ  
ル、東京
- [38] 宇佐美真一、宮川麻衣子、西尾信哉、  
池園哲郎、石川浩太郎、岩崎聡、岡本牧  
人、小川郁、加我君孝、熊川孝三、小橋  
元、坂田英明、佐藤宏昭、佐野肇、曾根  
三千彦、高橋晴雄、武田英彦、東野哲也、  
内藤泰、中川尚志、西崎和則、野口佳裕、  
羽藤直人、原 晃、福田諭、松永達雄、  
山岨達也: 若年発症型両側性感音難聴の  
臨床的特徴について. 第 60 回 日本聴  
覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23.  
京王プラザホテル、東京
- [39] 宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一:  
成人人工内耳装用者の遺伝的背景～若  
年発症型両側性感音難聴患者との関連  
性について～. 第 60 回 日本聴覚医学  
会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王  
プラザホテル、東京
- [40] 西尾信哉、宮川麻衣子、池園哲郎、石  
川浩太郎、岩崎聡、岡本牧人、小川郁、  
加我君孝、熊川孝三、小橋元、坂田英明、  
佐藤宏昭、佐野肇、曾根三千彦、高橋晴  
雄、武田英彦、東野哲也、内藤泰、中川  
尚志、西崎和則、野口佳裕、羽藤直人、  
原 晃、福田諭、松永達雄、山岨達也、  
宇佐美真一: 特発性両側性感音難聴患者  
に対する遺伝学的検査～次世代シーケ  
ンサーを用いた検査～. 第 60 回 日本  
聴覚医学会総会・学術講演会.  
2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [41] 鬼頭良輔、西尾信哉、池園哲郎、石川  
浩太郎、岩崎聡、岡本牧人、小川郁、加  
我君孝、熊川孝三、小橋元、坂田英明、  
佐藤宏昭、佐野肇、曾根三千彦、高橋晴  
雄、武田英彦、東野哲也、内藤泰、中川  
尚志、西崎和則、野口佳裕、羽藤直人、  
原 晃、福田諭、松永達雄、山岨達也、  
宇佐美真一: 臨床情報調査票を用いた突  
発性難聴の疫学調査～難治性聴覚障害  
に関する調査研究班. 第 60 回 日本聴  
覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23.  
京王プラザホテル、東京
- [42] 小川郁、宇佐美真一: 急性高度難聴の  
診断基準改訂について. 第 60 回 日本  
聴覚医学会総会・学術講演会.  
2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京

- [43] 小林有美子、水川知子、嶋本記里人、平海晴一、佐藤宏昭、櫻井孝男、及川絵美子、村井盛子、森健太郎、宇佐美真一: LOXHD1 遺伝子変異が同定された兄弟症例. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [44] 岩崎聡、岩佐陽一郎、吉村豪兼、高橋優宏、宇佐美真一、加我君孝: 一側性高度感音難聴に対する人工内耳症例の長期成績. 第 60 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2015.10.21-23. 京王プラザホテル、東京
- [45] Nishio S, Usami S. Deafness gene variations in a 1,120 nonsyndromic hearing loss cohort: Molecular epidemiology and deafness mutation spectrum of patients in Japan. 第 13 回国際人類遺伝学会. 2016.4.3-7. 京都国際会館
- [46] Usami S. Massively parallel DNA sequencing for deafness applied to social health insurance-based genetic testing. 第 13 回国際人類遺伝学会. 2016.4.3-7. 京都国際会館
- [47] 宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子. 小児に対する残存聴力活用型人工内耳. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016.5.18-21. 名古屋国際会議場
- [48] 茂木英明、宮川麻衣子、宇佐美真一. 先天性難聴の遺伝子診断における遺伝子コピー数変化 ( Copy Number Variation ) 同定の試み. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016.5.18-21. 名古屋国際会議場
- [49] 野口佳裕、喜多村健: 全国調査における前庭水管拡大症 387 例の臨床所見の検討. 第 74 回 日本めまい平衡医学会総会. 2015.11.25-27. 長良川国際会議場、岐阜都ホテル
- [50] 塚田景大、宮川麻衣子、吉村豪兼、岩佐陽一郎、宇佐美真一. 当科における指定難病 ( 若年発症型両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、アッシャー症候群 ) の現状と問題点. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016.5.18-21. 名古屋国際会議場
- [51] 鬼頭良輔、茂木英明、新田清一、神崎晶、岩崎聡、小川郁、宇佐美真一. 一側性高度感音難聴に対する人工内耳埋め込み術～多施設共同臨床研究における 5 症例の結果のまとめ. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016.5.18-21. 名古屋国際会議場
- [52] 小林正史、宮川麻衣子、茂木英明、宇佐美真一. 次世代シーケンサーによって見出された日本人難聴患者における WFS1 遺伝子変異の検討. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016.5.18-21. 名古屋国際会議場
- [53] 北野友裕、宮川麻衣子、茂木英明、宇佐美真一. 次世代シーケンサーを用いた日

- 本人難聴患者における POU4F3 遺伝子変異の検討. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会. 2016.5.18-21.名古屋国際会議場
- [54] Usami S. The Effects of Cochlear Implantation in Japanese Single-Sided deafness Patients:Five Case Reports. Asian Consensus in Management of Ear Diseases 2016.5.27-29. The Chinese University of Hong Kong
- [55] Tsukada K, Fukuoka H, Usami S.. Comprehensive vestibular functions of hereditary hearing loss patients with GJB2 mutations. 29th Barany Society Meeting 2016. 2016.6.5-8. Seoul, Korea
- [56] 西尾信哉、宇佐美真一. 難聴の遺伝子診断の臨床応用. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016.6.23-24. 城山観光ホテル(鹿児島)
- [57] 笹森かおり、金城信祐、小林有美子、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真一. 若年発症型進行性感音難聴を呈した *TMPRSS3* 遺伝子変異例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016.6.23-24. 城山観光ホテル(鹿児島)
- [58] 小林有美子、嶋本紀里人、水川知子、笹森かおり、金城信祐、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真一. 当科における小児残存聴力活用型人工内耳植込み術 2 症例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016.6.23-24. 城山観光ホテル(鹿児島)
- [59] 石川浩太郎、西尾信哉、岩崎聡、宇佐美真一. 保存臍帯で診断し人工内耳埋込術を行った先天性 CMV 感染による小児難聴の 1 例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2016.6.23-24. 城山観光ホテル(鹿児島)
- [60] 小林有美子、水川知子、笹森かおり、金城信祐、平海晴一、佐藤宏明、宇佐美真一. 小児残存聴力活用型人工内耳植込み術 2 症例. 第 11 回 日本小児耳鼻咽喉科学会. 2016.6.30-7.1. ホテルクレメント徳島(徳島市)
- [61] Usami S. EAS in children-with special reference to etiology. Collegium 2016. 2016.8.28-31. Bordeaux, France.
- [62] 宇佐美真一. 内耳研究に魅せられて: 形態学から遺伝子研究まで. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21(長野市)
- [63] 野口佳裕. 日常診療における遺伝子診断—診療の手引きをふまえて. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21(長野市)
- [64] 野口佳裕、西尾信哉、宇佐美真一. HOXA2 変異によるアブミ骨奇形を呈する常染色体優性遺伝性混合性難聴. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21(長野市)
- [65] 茂木英明、西尾信哉、宇佐美真一. 先

- 天性難聴の遺伝学的検査一次世代シーケンサーの臨床応用一. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [66] 佐久間直子、茂木英明、高橋優宏、荒井康裕、西尾信哉、折館伸彦、宇佐美真一. 難聴に対する遺伝学的診断の検討. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [67] 岩佐陽一郎、西尾信哉、宇佐美真一. 当科データベースにおける次世代シーケンサーを用いた *OTOF* 遺伝子の変異解析. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [68] 吉村豪兼、宇佐美真一. 全エキソーム解析で見出された新規難聴原因遺伝子と考えられる *CDC14A* 遺伝子変異症例. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [69] 茂木英明、宮川麻衣子、西尾信哉、塚田景大、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一. 残存聴力活用型人工内耳 (EAS: Electric Acoustic Stimulation) における残存聴力と聴取成績. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [70] 鬼頭良輔、西尾信哉、宇佐美真一. 突発性難聴の治療効果と関連する遺伝子多型の検討～難治性内耳疾患の遺伝子バンクプロジェクト～. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [71] 岩崎聡、岩佐陽一郎、鈴木伸嘉、宇佐美真一、加我君孝. BONEBRIDGE を実施した外耳道閉鎖症の 1 例. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [72] 鈴木宏明、野口佳裕、茂木英明、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一. 当科における鼓室形成術、外耳道形成術後の人工中耳 VSB (Vibrant Soundbridge) 適応症例の検討. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [73] 高橋晴雄、野口圭裕. 各種人工聴覚器手術 (人工内耳、人工中耳、植込型骨導補聴器). 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [74] 宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一. 人工内耳装用患者の遺伝学的背景とその装用成績. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [75] 森健太郎、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーをベースにした 19 遺伝子 154 変異の難聴遺伝学的検査. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [76] 北野友裕、宮川麻衣子、西尾信哉、茂木英明、野口佳裕、宇佐美真一. 次世代シーケンサーにより見出された *POU4F3* 遺伝

- 子変異症例の臨床像. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [77] 出浦美智恵、西尾信哉、宇佐美真一. 次世代シーケンサーを用いた日本人症候群性難聴の遺伝子解析. 第 26 回日本耳科学会. 2016.10.5-8. ホテル国際 21 (長野市)
- [78] 宇佐美真一. 難聴医療従事者に必要な遺伝子診断の知識. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016.10.19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)
- [79] 山口智也、岡野高之、山本典行、山崎博司、西尾信哉、宇佐美真一、山口忍、近藤香菜子、石田愛、大森孝一. 人工内耳埋め込み術を行った *CDH23* 複合ヘテロ接合体変異を有する同胞 2 例. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016.10.19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)
- [80] 工 穰、森健太郎、鈴木宏明、宇佐美真一. 骨導閾値上昇例に対する骨道インプラントと人工中耳の効果と適応について. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016.10.19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)
- [81] 杉山健二郎、岡晋一郎、宮川麻衣子、鈴木宏明、鬼頭良輔、茂木英明、工 穰、野口佳裕、岩崎聡、宇佐美真一. 成人中途失聴者に対する人工内耳症例の検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016.10.19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)
- [82] 鬼頭良輔、西尾信哉、宇佐美真一. 臨床情報調査票を用いた突発性難聴の疫学調査～治療内容についての検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016.10.19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)
- [83] 藤原敬三、内藤泰、宇佐美真一、道田哲彦. 当科で施行した先天性難聴の遺伝学的検査に関する検討. 第 61 回日本聴覚医学会総会. 2016.10.19-21. 盛岡グランドホテル (盛岡市)
- [84] 塚田景大、小林正史、森健太郎、宮川麻衣子、宇佐美真. *SLC26A4* 遺伝子変異症例における平衡障害の検討. 第 75 回日本めまい平衡医学会総会. 2016.10.27-28. 大阪国際会議場
- [85] 北野友裕、塚田景大、森健太郎、小林正史. 小児人工内耳症例における術後平衡機能の検討. 第 75 回日本めまい平衡医学会総会. 2016.10.27-28. 大阪国際会議場