

## · 總括研究報告

平成29年度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）  
総括研究報告書

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 松原 篤（弘前大学医学部耳鼻咽喉科）

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）

野口 佳裕（国際医療福祉大学医学部耳鼻咽喉科）

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）

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）

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）

村田 敏規（信州大学医学部眼科）

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）

山下 裕司（山口大学医学部耳鼻咽喉科）

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）

鈴木 幹男（琉球大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科）

小橋 元（獨協大学医学部公衆衛生学講座）

茂木 英明（信州大学医学部耳鼻咽喉科）  
中西 啓（浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

研究協力者 片田 彰博（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）  
新谷 朋子（札幌医科大学耳鼻咽喉科）  
小林 由美子（岩手医科大学耳鼻咽喉科）  
佐藤 輝幸（秋田大学医学部耳鼻咽喉科）  
欠畑 誠治（山形大学医学部耳鼻咽喉科）  
宮崎 浩充（東北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）  
阿部 聡子（虎の門病院耳鼻咽喉科）  
西山 信宏（東京医科大学耳鼻咽喉科）  
白井 杏湖（東京医科大学耳鼻咽喉科）  
高橋 優宏（国際医療福祉大学医学部耳鼻咽喉科）  
大神 麻由里（東海大学医学部耳鼻咽喉科）  
荒井 康裕（横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科）  
佐久間 直子（横浜市立大学市民医療センター）  
中村 好一（自治医科大学公衆衛生学部門）  
牧野 伸子（自治医科大学公衆衛生学部門）  
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）  
藤阪実千郎（富山大学医学部耳鼻咽喉科）  
古庄 知己（信州大学医学部遺伝医学講座）  
宮川 麻衣子（信州大学医学部耳鼻咽喉科）  
北尻 真一郎（信州大学医学部耳鼻咽喉科）  
江崎 友子（あいち小児保健医療総合センター）  
竹内 万彦（三重大学医学部耳鼻咽喉科）  
中山 潤（滋賀医科大学耳鼻咽喉科）  
岡野 高之（京都大学医学部耳鼻咽喉科）  
西村 洋（国立病院機構大阪医療センター耳鼻咽喉科）  
太田 有美（大阪大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

石野 岳志（広島大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
益田 慎（県立広島病院耳鼻咽喉科）  
宮之原 郁代（鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
片岡 裕子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉科）  
菅谷 明子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉科）  
武田 憲昭（徳島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）  
神田 幸彦（神田 ENT 医院耳鼻咽喉科）  
松田 圭二（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）  
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、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。

平成 29 年度は、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴と重症度および遺伝子変異の種類とその特徴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。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 *EYA4* 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。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、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。

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とその臨床的特徴について、各施設における症例数と臨床像を調査した。疑い例を含め 47 症例が挙げられ、難聴のみとされていた症例の中に、アッシャー症候群が潜在していると思われた。

また、若年発症型感音難聴およびアッシャー症候群に関する疫学調査、詳細な臨床情報を収集するため、Web ベースの症例登録レジストリ・ソフトウェアを採用し、簡便な症例登録と、高い情報セキュリティでの症例集積可能なシステムの開発および本運用を開始した。今後、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ることで得られた成果は、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。

### 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、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、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

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) 若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴、重症度分類に関する研究

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もの、と定義されている。現在の診断基準では、7遺伝子(*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1* 遺伝子)について病的変異が認められたものとされている。これらの原因遺伝子変異による難聴は、論文などの症例報告から、

両側性で、かつ進行性の感音難聴を呈することが知られているが、希少な疾患であるため、どの程度の進行を示すか、また聴力に関する重症度などは、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について、比較的頻度の高い原因遺伝子から順にその臨床像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5,564例の網羅的解析を行った。具体的には、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子のうち、比較的頻度が高いと考えられる *KCNQ4*、*TECTA*、*WFS1*、*ACTG1* に関して、重症度および進行性に関して分析を行った。

### (2) 新規若年発症型両側性感音難聴原因遺伝子 *EYA4* 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。しかし、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 *EYA4* 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、*EYA4* 遺伝子に変異を認めた症例の頻度と臨床的特徴に関して検討を行った。

### (3) アッシャー症候群の罹患者頻度、および臨床的特徴に関して

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とした。各施設に通院中の難聴患者について、疑い例も含めてピックアップし、可能な症例については、原因遺伝子の探索を行い、症例の臨床像、難聴の程度や眼症状に関して検討を行った。

### (4) 若年発症型感音難聴とアッシャー症候群に関する疫学調査に関して

若年発症型感音難聴やアッシャー症候群は希少疾患であるため、罹患者頻度、詳細な臨床情報をはじめとした重症度などを収集するのは容易ではない。また限定的な地域での調査では偏りが生じる可能性が高い。そのため、All Japan 体制での症例の収集をより強力に推進するため、詳細な臨床情報のフォーマットを統一した形式で入力可能な Web ベースのシステムを開発するとともに本運用を開始した。

#### (5) 急性感音難聴診療の手引き

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。本年度は前年度までに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。

- ・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臨床的特徴、重症度分類に関する研究

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 5,564 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」班および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。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）のうち、比較的頻度が高いと考えられる *KCNQ4*、*TECTA*、*WFS1*、*ACTG1*

に関して、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、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、日本人難聴家系のうち、常染色体優性遺伝形式をとる1,322家系から、*KCNQ4* 遺伝子変異は79症例（24種類）（頻度6.6%）、*TECTA* 遺伝子変異は35症例（30種類）（頻度2.7%）、*WFS1* 遺伝子変異は19症例（13種類）（頻度1.7%）、*ACTG* 遺伝子変異が2種類（4症例・0.35%）に見出された。*KCNQ4* 遺伝子変異では、c.211delC:p.Q71fs が約半数に認められ、日本人に非常に頻度の高い原因であることが明らかとなった。*KCNQ4* 遺伝子変異による難聴の臨床的な特徴に関しては、高音部の難聴をきたす症例が多いが、変異部位により皿型や高音漸傾型の聴力像を呈するケースがあることが明らかとなった。また同様に *TECTA* 遺伝子変異に関しては、c.5597C>T:p.T1866M が複数の家系に認め

られた。この変異は全く異なる人種（オランダ、韓国）からも難聴の原因として報告があり、本遺伝子における Mutation hot spot と考えられた（図1）。

また、*TECTA* 遺伝子変異に関しては、その変異の種類により、聴力像が異なることが明らかとなり、これは従来、症例報告では示されていたものを裏付けるものとなった（図2）。

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患者に関して、頻度の高い遺伝子は常染色体優性遺伝形式をとることが明らかとなった。そのうち、*KCNQ4* 遺伝子と *TECTA* 遺伝子に関しては高頻度に同じ変異が原因となることが示唆された。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、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般化が必要である。

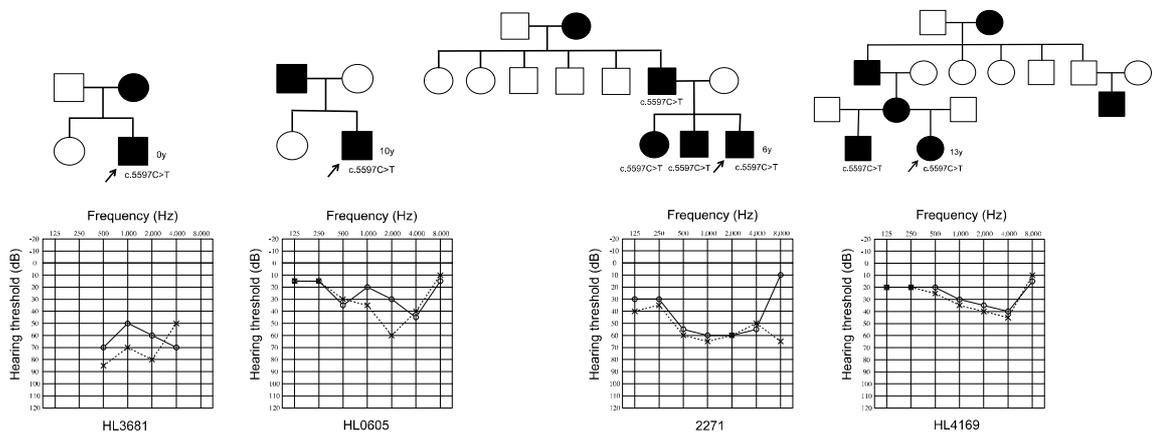


図1 同一の *TECTA* 遺伝子変異が見出された家系とその聴力像  
いずれも常染色体優性遺伝形式をとる難聴家系。いずれも中音域に難聴を示す「皿型」中等度難聴。本変異は海外からも報告があり Mutation hot spot と考えられる。

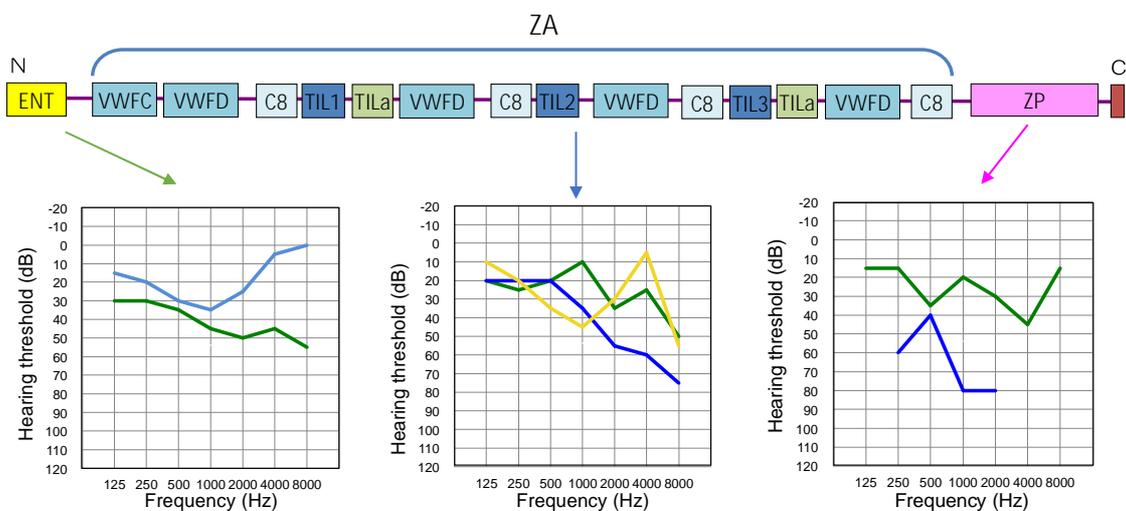


図2 TECTA 遺伝子変異の位置と聴力像

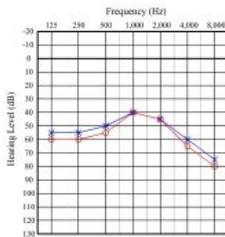
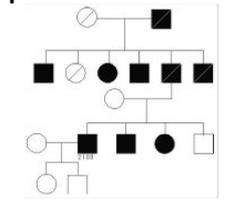
それぞれの変異の位置により、N 末(図左側)に近いと高音部の難聴をきたす傾向があり、C 末端(図右側)の ZP ドメインにおける変異では皿型の難聴を示す傾向が認められる。

## ( 2 ) 新規若年発症型両側性感音難聴原因遺伝子 EYA4 遺伝子変異の臨床像に関する検討

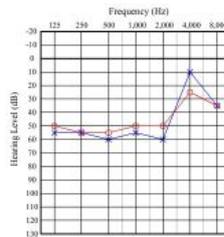
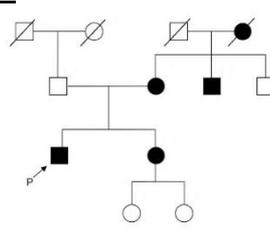
本研究では、日本人難聴患者において若年発症型両側性感音難聴を起こし得る新規遺伝子の候補として EYA4 遺伝子に着目し、日本人難聴患者における EYA4 遺伝子変異の種類と頻度(スペクトラム)を明らかにすることを目的に、次世代シーケンサーを用いて日本人難聴患者 5,564 例の網羅的解析を、AMED の難治性疾患実用化研究事業「科学的エビデンスに基づいた遺伝性難聴の治療法確立に関する調査研究」班、AMED の臨床ゲノム統合データベース整備事業「感覚器障害領域を対象とした統合型臨床ゲノム情報データストレージの構築に関する研究」班との連携により行った。遺伝子解析の結果より EYA4 遺伝子に候補変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 EYA4 遺伝子変異(病的変異候補)は 10 家系 10 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、従来の報告と同様の遺伝形式であった。また、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴のなかでも EYA4 遺伝子変異による難聴は比較的希少と考えられており、今回の研究でも、常染色体優性遺伝家系の 1,322 家系中その頻度は 10 例(0.7%)と頻度としては少なく、希少な難聴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症例の臨床情報から、その多くが 20 歳前後に難聴を発症しており、進行性の中等度難聴を示していた(図 3)。遺伝子変異の種類(ミスセンスまたはナンセンス変異)や、変異の遺伝子上の箇所による難聴の程度には明らかな相関は認められなかった。これらの結果から、EYA4 遺伝子変異による難聴に対して、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、

#1



#2



#3

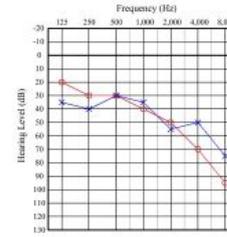
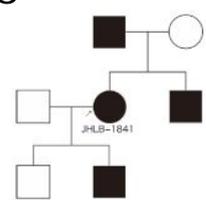


図3 EYA4 遺伝子変異症例の聴力像の3症例

いずれも常染色体優性遺伝形式をとる難聴家系。中等度難聴であり、いずれも自覚的に難聴の進行が認められた。

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と考えられる。(論文投稿準備中)

### (3) アッシャー症候群の罹患者頻度、および臨床的特徴に関して

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とした。各施設に通院中の難聴患者について、疑い例も含めてピックアップし、可能な症例については、原因遺伝子の探索を行い、症例の臨床像、難聴の程度や眼症状に関して検討を行った。各分担研究施設からの集計では、疑い例を含め47症例が挙げられ、そのうち約10症例については遺伝子解析により既知のアッシャー症候群の原因遺伝子変異が確認された。各施設に

とその結果や、眼症状を含めた詳細な臨床情報が得られており、今後の適切な介入方法の策定に関する基盤情報が得られつつある。また疑い例に関しては、今後遺伝学的検査も含め、耳、眼症状に関する精査がなされる予定である。

### (4) 若年発症型感音難聴とアッシャー症候群に関する疫学調査に関して

前述のアッシャー症候群と同様に、若年発症型感音難聴に関しても、疑い例も含めた症例の集積されてきている。これらは希少疾患であるため、All Japan 体制での症例の収集をより強力に推進するため、詳細な臨床情報を集積すべく、統一したフォーマットで入力可能な Web ベースのシステムを開発するとともに、本運用を開始した。これは各分担、協力施設でフォーマットに入力、インターネット経由で送信される方式であ

り、そのためのログイン ID、パスワードで入力者を限定し、非常に高度なセキュリティ対策が講じられた暗号化送信方式を用いている。この Web ベースの調査基盤を構築することで、従来行われていた紙媒体による郵送などにかかる時間的ロスを軽減し、また誤配送や紛失に伴う個人情報の漏洩の危険性を最小限にすることが可能になった。臨床情報入力に関わる労力を低減することで、より多くの症例を集積しやすくなり、これらを解析することで、正確な罹患者数、頻度、重症度などを含めた詳細な臨床情報、補聴器や人工内耳などの介入方法のアウトカムが得られつつある。

#### (5) 急性感音難聴診療の手引き

本年度は前年度までに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。

#### **D. 考察**

平成 29 年度は、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴について、頻度の高い遺伝子、およびそれら変異の種類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、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、*KCNQ4*、*TECTA*、*WFS1* 遺伝子変異が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に高頻度に見出される占めることが明らかとなった。また、遺伝形式に関しては、常染色体優性遺伝形式をとる症例が多く、実臨床における診断において、家族歴の聴取が重要であることが示された。常染色体優性遺伝形式をとる若年発症型感音難聴のうち、これら 3 つの遺伝子が原因となるものが 10% 程度を占めており、難聴の進行の程度などの臨床的な特徴を重点的に検討する必要があると思われた。*KCNQ4* 遺伝子が高音部の難聴を特徴とするのに対し、*TECTA* 遺伝子の場合には遺伝子変異の場所によって聴力像に違いがあり、特に *TECTA* 遺伝子変異では、臨床てきには稀な谷～皿型のオージオグラムを呈する、中音域の難聴が見られることが確認され、過去の報告を裏付けるものとなった。両遺伝子とも、異なる難聴家系から同一の遺伝子変異が複数見出されていることも重要な知見であると考えられた。その他の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、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 *EYA4* 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。*EYA4* 遺伝子変異による難聴症例の多くは 20 歳後に難聴を発症し、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。今回の研究では、稀な原因とは思われたが、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必要があると思われる。

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を明らかにするべく、各分担施設における症例のピックアップを中心に、その臨床的な特徴を調査した。難聴のみと思われていた症例の中に、その時点では眼症状が現れていないアッシャー症候群の症例の存在が示唆され、これらの症例の詳細な検討をもとに、確定診断に結びつけば、より正確な疫学調査結果が得られるものと思われる。本成果は次年度の全国疫学調査につながる成果であり、罹患者数の把握だけでなく、詳細な臨床情報、介入方法の策定へ向けた大きなデータベース構築の基礎となるとと思われる。

また、Web ベースの症例登録レジストリ・ソフトウェアを開発・本格運用を開始した。本レジストリを用いた症例登録により、簡便な症例登録と、高い情報セキュリティでの症例集積が可能と思われる。また、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ることで得られた成果は、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

平成 29 年度は、日本人難聴患者における若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴と難聴の重症度、原因となる遺伝子変異の種類とその特徴を明らかにすることを目的に遺伝子解析を進め、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うち、常染色体優性遺伝形式をとる原因遺伝子が多く、実地臨床では家族歴の聴取が重要であることが示された。また、高頻度に認められる原因遺伝子別に、難聴の臨床像が異なること、また進行性の難聴を呈することが明らかとなった。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 *EYA4* 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。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。

アッシャー症候群に関しては、難聴のみと思われていた症例の中に、その時点では眼症状が現れていないアッシャー症候群の症例の存在が示唆され、疑い例を含め多くの症例が潜在していると思われた。次年度の症例登録レジストリで、より正確な罹患者数を把握できると思われた。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ることで得られた成果は、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。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Arai Y, Takahashi M, Sakuma N, Nishio S, Oridate N, Usami SI. (2017) Compound heterozygous dominant and recessive *GJB2* mutations cause deafness with palmoplantar keratoderma. *Acta Oto-Laryngologica Case Reports* 2(1): 137-140
- 2) Ikezono T, Matsumura T, Matsuda H, Shikaze S, Saitoh S, Shindo S, Hasegawa S, Seung Ha Oh, Hagiwara Y, Ogawa Y, Ogawa H, Sato H, Tono T, Araki R, Maeda Y, Usami SI, Kase Y (2018) The diagnostic performance of a novel ELISA for human CTP (Cochlin-tomoprotein) to detect perilymph leakage. *PLoS One* 29;13(1): e0191498
- 3) Iwasaki S, Usami SI, Takahashi H, Kanda Y, Tono T, Doi K, Kumakawa K, Gyo K, Naito Y, Kanzaki S, Yamanaka N, Kaga K. (2017) Round Window Application of an Active Middle Ear Implant: A Comparison With Hearing Aid Usage in Japan. *Otology and Neurotology* 38(6): e145-e151
- 4) Kaneshiro S, Hiraumi H, Shimamoto K, Sasamori K, Kobayashi Y, Sato H (2018) Cochlear implant function in a patient with Jervell and Lange-Nielsen syndrome after defibrillation by countershock. *Auris Nasus Larynx* 45(4): 890-893
- 5) Kitano T, Miyagawa M, Nishio SY, Moteki H, Oda K, Ohyama K, Miyazaki H, Hidaka H, Nakamura KI, Murata T, Matsuoka R, Ohta Y, Nishiyama N, Kumakawa N, Furutate S, Iwasaki S, Yamada T, Ohta Y, Uehara N, Noguchi Y, Usami SI (2017) POU4F3 mutation screening in Japanese hearing loss patients: Massively parallel DNA sequencing-based analysis identified novel variants associated with autosomal dominant hearing loss. *PLoS One* 17;12(5): e0177636
- 6) Kitoh R, Nishio SY, Usami SI. (2017) Prognostic impact of gene polymorphisms in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S24-S29
- 7) 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, (2017) Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S8-S16
- 8) Korver AM, Smith RJ, Van Camp G, Schleiss MR, Bitner-Glindzicz MA, Lustig LR, Usami SI, Boudewyns AN. (2017) Congenital hearing loss. *Nature Reviews Disease Primers* 3: 16094
- 9) Maeda Y, Takao S, Sugaya A, Kataoka Y, Kariya S, Tanaka S, Nagayasu R, Nakagawa A, Nishizaki K. (2018) Relationship between pure-tone audiogram findings and speech perception among older Japanese persons. *Acta Oto-Laryngologica* 138(2): 140-144
- 10) 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. (2017) A nationwide multicenter study of the Cochlin tomo-protein detection test: clinical characteristics of perilymphatic fistula cases. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S53-S59
- 11) Morita S, Fujiwara K, 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 (2017) The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S44-S47
- 12) Moteki H, Nishio SY, Miyagawa M, Tsukada K, Iwasaki S, Usami SI. (2017) Long-term results of hearing preservation cochlear implant surgery in patients with residual low frequency hearing. *Acta Oto-Laryngologica* 137(5): 516-521
- 13) Nagato S, Sugahara K, Hirose Y, Takemoto Y, Hashimoto M, Fujii H, Yamashita H (2018) Oral

- administration of geranylgeranylacetone to protect vestibular hair cells. *Auris Nasus Larynx* 45(3): 412-416
- 14) Nishio SY, Usami SI. (2017) Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. *Acta Oto-Laryngologica* 137(7): 730-742
- 15) Nishio SY, Usami SI. (2017) The Clinical Next-Generation Sequencing Database: A Tool for the Unified Management of Clinical Information and Genetic Variants to Accelerate Variant Pathogenicity Classification. *Human Mutation* 38(3): 252-259
- 16) Nishio SY, Takumi Y, Usami SI (2017) Laser-capture micro dissection combined with next-generation sequencing analysis of cell type-specific deafness gene expression in the mouse cochlea. *Hearing Research* 348: 87-97
- 17) Noguchi Y, Fukuda S, Fukushima K, Gyo K, Hara A, Nakashima T, Ogawa K, Okamoto M, Sato H, Usami S, Yamasoba T, Yokoyama T, Kitamura K (2017) A nationwide study on enlargement of the vestibular aqueduct in Japan. *Auris Nasus Larynx* 44(1): 33-39
- 18) Okada M, Hato N, Nishio SY, Kitoh R, Ogawa K, Kanzaki S, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata S, 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 (2017) The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S30-S33
- 19) Omae K, Kanemaru S, Nakatani E, Kaneda H, Nishimura T, Tona R, Naito Y, Kawamoto A, Fukushima M (2017) Regenerative treatment for tympanic membrane perforation using gelatin sponge with basic fibroblast growth factor. *Auris Nasus Larynx* 44(6): 664-671
- 20) 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 S,

- 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 (2017) Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S34-S37
- 21) Takemoto Y, Hirose Y, Sugihara K, Hashimoto M, Hara H, Yamashita H (2018) Protective effect of an astaxanthin nanoemulsion against neomycin-induced hair-cell damage in zebrafish. *Auris Nasus Larynx* 45(1): 20-25
- 22) Van de Heyning P, Távora-Vieira D, Mertens G, Van Rompaey V, Rajan GP, Müller J, Hempel JM, Leander D, Polterauer D, Marx M, Usami SI, Kitoh R, Miyagawa M, Moteki H, Smilsky K, Baumgartner WD, Keintzel TG, Sprinzi GM, Wolf-Magele A, Arndt S, Wesarg T, Zirn S, Baumann U, Weissgerber T, Rader T, Hagen R, Kurz A, Rak K, Stokroos R, George E, Polo R, Medina M, Henkin Y, Hilly O, Ulanovski D, Rajeswaran R, Kameswaran M, Di Gregorio MF, Zernotti ME. (2017) Towards a Unified Testing Framework for Single-Sided Deafness Studies: A Consensus Paper. *Audiology and Neurotology* 21(6): 391-398
- 23) 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 (2017) Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S17-S23
- 24) Usami SI (2017) Acute sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S1
- 25) Usami SI, Kitoh R, Moteki H, Nishio SY, Kitano T, Kobayashi M, Shinagawa J, Yokota Y, Sugiyama K, Watanabe K. (2017) Etiology of single-sided deafness and asymmetrical hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S2-S7

- 26) 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 (2017) Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced hearing loss in terms of treatment and hearing prognosis. *Acta Oto-Laryngologica* 137(sup565): S48-S52
- 27) Yamamoto R, Naito Y, Tona R, Tamaya R, Moroto S, Fujiwara K, Shinohara S, Takebayashi S, Kikuchi M, Michida T (2017) Audio-visual speech perception in prelingually deafened Japanese children following sequential bilateral cochlear implantation. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 102: 160-168
- 28) 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 (2017) 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 Oto-Laryngologica* 137(sup565): S38-S43
- 29) 藤井直子、諸頭三郎、大西晶子、内藤泰 (2017) 残存聴力活用型人工内耳の小児例における有用性：5 症例の検討 - . *小児耳鼻咽喉科* 38(2): 116-125
- 30) 藤原敬三、内藤泰 (2017) 中耳腫瘍性病変. *Monthly Book ENTONI* 205: 31-37
- 31) 南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、山本修子、細谷誠、若林毅、利國桂太郎、松永達雄、加我君孝 (2017) 当医療センターで初回人工内耳手術を行った聴覚障害児 138 児の療育先およびその後の就学状況調査. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 89(3): 265-269
- 32) 諸頭三郎、内藤泰 (2017) 聴覚リハビリテーション. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 89(9) 672-681
- 33) 諸頭三郎、内藤泰 (2017) 小児の人工内耳手術と療育に関するトピックスは？. *JOHNS* 33(10): 1403-1408
- 34) 茂木英明、宇佐美真一 (2017) 人工内

- 耳適応の難聴. Monthly Book ENTONI 208: 61-65
- 35) 茂木英明、宇佐美真一 (2017) 難聴医療の進歩-遺伝子診断、人工内耳の将来展望-. 信州医学 65(6): 343-353
- 36) 茂木英明、西尾信哉、宇佐美真一 (2017) 先天性難聴の遺伝学的検査先天性難聴の遺伝学的検査-次世代シーケンサーの臨床応用-. Ontology Japan 27(2): 135-140
- 37) 内藤泰 (2017) 内耳奇形. JOHNS 33(9): 1365-1373
- 38) 中西啓、遠藤志織、大和谷崇、峯田周幸 (2017) *EYA1* 遺伝子変異による Branchio-Oto 症候群例. 耳鼻咽喉科臨床 110(9): 629-635
- 39) 中西啓、岩崎聡、遠藤志織、大和谷崇、水田邦博、峯田周幸 (2017) 当院におけるアッシャー症候群タイプ1の臨床初見の検討. Audiology Japan 60(6): 484-491
- 40) 西尾信哉、宇佐美真一 (2017) 難聴の遺伝学的検査の現状と展望. 医学のあゆみ 261(4): 337-339
- 41) 西尾信哉、宇佐美真一 (2017) アッシャー症候群の特徴と診断基. 新薬と臨床 66(5): 690-695
- 42) 笹森かおり、金城伸祐、小林有美子、平海晴一、佐藤宏昭、西尾信哉、宇佐美真一 (2017) 中低音障害型感音難聴を呈した *TMPRSS3* 遺伝子変異例. 耳鼻咽喉科臨床 110(9): 575-579
- 43) 宇佐美真一 (2017) 内耳研究に魅せられて: 形態学から遺伝子研究まで. Ontology Japan 27(1): 1-10
- 44) 宇佐美真一 (2017) 先天性難聴診療の実際. 外来小児科 20(3): 335-338
- 45) 宇佐美真一、塚田景大 (2017) 進行性難聴、変動する難聴. Monthly Book ENTONI 205: 1-5
2. 学会発表
- 1) 西尾信哉. 次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断. 第2回次世代シーケンス解析講習会. 2017.1.21-22. 信州大学医学部第1臨床講堂(松本市)
- 2) 北野友裕. 日本人難聴患者における *POU4F3* 遺伝子変異の頻度とスペクトラム. 第2回次世代シーケンス解析講習会. 2017.1.21-22. 信州大学医学部第1臨床講堂(松本市)
- 3) 小林正史. 日本人難聴患者における

- WFS1 遺伝子変異の頻度とスペクトラム. 第2回次世代シーケンス解析講習会. 2017.1.21-22. 信州大学医学部第1臨床講堂(松本市)
- 4) 宇佐美真一. 耳鼻咽喉科領域の遺伝子診断(学術セミナー). 第118回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会. 2017.5.17-20. 広島国際会議場(ANAクラウンプラザホテル広島)(広島市)
- 5) 石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一. WFS1 遺伝子変異が同定された優性遺伝形式遺伝性難聴の家系. 第118回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会. 2017.5.17-20. 広島国際会議場(ANAクラウンプラザホテル広島)(広島市)
- 6) 野口佳裕、西尾信哉、和佐野浩一郎、宇佐美真一. 外耳、中耳奇形例に対する *HOXA2* 遺伝子解析. 第118回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会. 2017.5.17-20. 広島国際会議場(ANAクラウンプラザホテル広島)(広島市)
- 7) 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. 第118回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会. 2017.5.17-20. 広島国際会議場(ANAクラウンプラザホテル広島)(広島市)
- 8) 茂木英明、西尾信哉、宮川麻衣子、矢野卓也、岩崎聡、宇佐美真一. 先天性サイトメガロウイルス感染による難聴-長野県新生児9,000名に対するスクリーニングプロジェクト. 第118回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会. 2017.5.17-20. 広島国際会議場(ANAクラウンプラザホテル広島)(広島市)
- 9) Usami SI. Single-sided deafness: evaluation and management. ENT WORLD CONGRESS (IFOS) 2017. 2017.6.24-28 (Paris)
- 10) Usami SI. Genetics of deafness. ENT WORLD CONGRESS (IFOS) 2017. 2017.6.24-28 (Paris)
- 11) 茂木英明、杉山健二郎、塚田景大、宮川麻衣子、野口佳裕、宇佐美真一. 両側同時人工内耳埋め込みを行った症例の検討. 第79回耳鼻咽喉科臨床学会・学術講演会. 2017.7.6-7. 海峡メッセ下関(下関市)
- 12) 塚田景大、小林正史、宮川麻衣子、宇佐美真一. *SLC26A4* 遺伝子変異症例における聴力・めまいの長期経過. 第79回耳鼻咽喉科臨床学会・学術講演会. 2017.7.6-7. 海峡メッセ下関(下関市)
- 13) 杉山健二郎、茂木英明、宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一. 日本人難聴患

- 者における *POU3F4* 遺伝子変異の検討.  
第 79 回耳鼻咽喉科臨床学会・学術講演  
会. 2017.7.6-7. 海峡メッセ下関(下関市)
- 14) 品川潤、茂木英明、西尾信哉、宇佐美  
真一. 次世代シーケンサーを用いた日  
本人難聴患者における *EYA4* 遺伝子変  
異の検討. 第 79 回耳鼻咽喉科臨床学  
会・学術講演会. 2017.7.6-7. 海峡メッセ  
下関(下関市)
- 15) 鬼頭良輔. 突発性難聴の疫学調査およ  
び遺伝子多型 (SNPs) が突発性難聴の  
予後に及ぼす影響. 日本聴覚医学会第  
3 回耳鳴り難聴研究会. 2017.7.8. 慶応  
大学(東京)
- 16) 宇佐美真一. 難聴とミトコンドリア遺  
伝子変異. ミトコンドリアシンポジウ  
ム. 2017.8.28. AMED201 会議室(東京)
- 17) Iwasa Y, Tsukada K, Fukuoka H, Usami SI.  
Evaluation of Delayed Endolymphatic  
Hydrops Using 3T MRI (poster).  
AAO-HNSF ENT Annual Meeting.  
2017.9.10-13. (CHICAGO)
- 18) Moteki H, Nishio SY, Miyagawa M,  
Tsukada K, Noguchi Y, Usami SI.  
Acoustic Stimulation in Cases with Less  
Residual Hearing (poster). AAO-HNSF  
ENT Annual Meeting. 2017.9.10-13.  
(CHICAGO)
- 19) Nishio SY, Usami SI. NGS-Based Genetic  
Testing for Deafness (poster). AAO-HNSF  
ENT Annual Meeting. 2017.9.10-13.  
(CHICAGO)
- 20) Shinagawa J, Moteki H, Nishio SY, Usami  
SI. Novel Mutations in *EYA4* Lead to  
Progressive hearing Loss (poster).  
AAO-HNSF ENT Annual Meeting.  
2017.9.10-13. (CHICAGO)
- 21) Ito Y, Kitoh R, Moteki H, Nishio SY,  
Usami SI. SPEECH PERCEPTION  
OUTCOMES AND SOUND  
LOCALIZATION IMPROVEMENT  
AFTER COCHLEAR IMPLANTATION  
IN SINGLE-SIDED DEAFNESS  
PATIENTS (poster). APCSLH 2017.  
2017.9.17-19. 国際医療福祉大学成田キ  
ャンパス(成田市)
- 22) Tsushima Y, Moteki H, Miyagawa M,  
Nishio SY, Usami SI. IMPROVEMENT  
IN JAPANESE MONOSYLLABLE  
PERCEPTION IN EAS PATIENTS  
(poster). APCSLH 2017. 2017.9.17-19.  
国際医療福祉大学成田キャンパス(成  
田市)
- 23) Suzuki K, Miyagawa M, Moteki H, Nishio  
SY, Usami SI. IMPROVEMENT IN  
MUSIC PERCEPTION AFTER  
COCHLEAR IMPLANTATION AND

- EAS (poster). APCSLH 2017. 2017.9.17-19. 国際医療福祉大学成田キャンパス (成田市)
- 24) Murohisa S, Moteki H, Nishio SY, Usami SI. HEARING PRESERVATION AND OUTCOMES OF EAS USING LONGER ELECTRODES (poster). APCSLH 2017. 2017.9.17-19. 国際医療福祉大学成田キャンパス (成田市)
- 25) Gonda A, Miyagawa M, Moteki H, Usami SI. RELATIONSHIP BETWEEN ETIOLOGY AND EARLY AUDITORY DEVELOPMENT AFTER PEDIATRIC COCHLEAR IMPLANTATION (poster). APCSLH 2017. 2017.9.17-19. 国際医療福祉大学成田キャンパス (成田市)
- 26) Iwasaki S, Usami SI, Takahashi H, Tono T, Doi K. ROUND WINDOW APPLICATION OF VIBRANT SOUNDBRIDGE: A COMPARISON WITH HEARING AID USAGE IN JAPAN. APSCI 2017. 2017.9.19-22. Turkish Republic of Noethern Cyprus (Famagusta)
- 27) Moteki H, Nishio SY, Miyagawa M, Tsukada K, Noguchi Y, Usami SI. FEASIBILITY OF HEARING PRESERVATION WITH CONVENTIONAL COCHLEAR IMPLANT AND ACOUSTIC STIMULATION FOR RESIDUAL HEARING. APSCI 2017. 2017.9.19-22. Turkish Republic of Noethern Cyprus (Famagusta)
- 28) 伊藤嘉彦、鬼頭良輔、宇佐美真一. 当院における一側性難聴患者に対する音源定位評価. 第 62 回日本音声言語医学会総会. 2017.10.5-6. 仙台国際センター (仙台市)
- 29) 鬼頭良輔、茂木英明、宇佐美真一. 一側性高度感音難聴患者における人工内耳術後の騒音下語音・方向感の長期経過について. 第 62 回日本音声言語医学会総会. 2017.10.5-6. 仙台国際センター (仙台市)
- 30) 茂木英明、権田綾子、伊藤嘉彦、宇佐美真一. 人工内耳術後に内耳リンパ液が消失した一例. 第 62 回日本音声言語医学会総会. 2017.10.5-6. 仙台国際センター (仙台市)
- 31) 権田綾子、宮川麻衣子、茂木英明、宇佐美真一. 小児人工内耳装用児における初期聴性行動の発達について. 第 62 回日本音声言語医学会総会. 2017.10.5-6. 仙台国際センター (仙台市)
- 32) 野口佳裕、宮川麻衣子、茂木英明、宇佐美真一. ヌーナン症候群および類縁疾患における人工内耳. 第 62 回日本聴

- 覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 33) 茂木英明、杉山健二郎、塚田景大、宮川麻衣子、宇佐美真一. 小児両側同時人工内耳埋め込み術に関する検討. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 34) 宇佐美真一. 難治性聴覚障害に関する調査研究班 厚労省研究班レジストリから得られた急性感音難聴に関する新知見. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 35) 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（2014-2016年度のまとめ）. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 36) 梅澤光政、小橋元、鬼頭良輔、西尾信哉、宇佐美真一. 突発性難聴の発症及び重症度に及ぼす生活習慣の影響. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 37) 和田哲郎、佐野肇、西尾信哉、鬼頭良輔、中馬越真理子、中山雅博、廣瀬由紀、西村文吾、田中秀峰、田淵経司、大久保英樹、宇佐美真一、原晃. 難治性聴覚障害に関する調査研究班 狭義の音響外傷とその他の急性音響性難聴の治療経過. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 38) 森田真也、西尾信哉、鬼頭良輔、宇佐美真一. ムンプス難聴の臨床的特徴と予後. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 39) 横田陽、茂木英明、西尾信哉、宮崎浩充、日高浩史、大山健二、宇佐美真一. *STRC* 遺伝子 Copy Number Variation (CNV)による感音難聴の2症例. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 40) 岡晋一郎、岩佐陽一郎、西尾信哉、茂木英明、宇佐美真一. *COL11A2* 遺伝子変異による Stickler 症候群3型の2症例. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 41) 大上麻由里、追川陽子、塚原桃子、清水福子、鈴木典子、大川智恵、大上研二、飯田正弘、西尾信哉、宇佐美真一. *USH2A* 遺伝子変異が同定された両中等度難聴3兄妹例. 第62回日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡（福岡市）
- 42) 安川梨香、平松憲、茂木英明、西尾信哉、宇佐美真一. 日本人難聴患者 6004例における *TECTA* 遺伝子変異-難聴遺

- 伝子データベースの解析から. 第 62 回  
日本聴覚医学会総会. 2017.10.18-20. ア  
クロス福岡 (福岡市)
- 43) 石川浩太郎、西尾信哉、宇佐美真一. 当  
科における *GJB2* 遺伝子変異による難  
聴症例の検討. 第 62 回日本聴覚医学会  
総会. 2017.10.18-20. アクロス福岡 (福  
岡市)
- 44) 荒井康裕、宇佐美真一、高橋優宏、佐  
久間直子、西尾信哉. *GJB2* 遺伝子変異  
による常染色体優性遺伝形式を呈する  
掌 角化症を伴う先天性感音難聴の一  
家系. 第 62 回日本聴覚医学会総会.  
2017.10.18-20. アクロス福岡 (福岡市)
- 45) Usami SI. Hearing Preservation Rate and  
EAS Using FLEX28 Electrodes. XVI  
Hearing and Structure Preservation  
Workshop. 2017.11.2-5. Perth, Australia
- 46) 西尾信哉. 遺伝性難聴を対象とした臨  
床ゲノムデータベースの構築. 第 7 回  
東北大学感覚器コアセンター講演会.  
2017/11/6. 東北大学 (仙台市)
- 47) Miyagawa M. Mutation spectrum and  
genotype-phenotype correlation of  
hearingloss patients caused by *SLC26A4*  
mutations in the Japanese: a large cohort  
study. 第 62 回日本人類遺伝学会.  
2017.11.15-18.神戸国際会議場(神戸市)
- 48) 野口佳裕、西尾信哉、和佐野浩一郎、  
藤川太郎、木村彰方. *HOXA2* 重複変異  
は常染色体優性非症候群性混合性難聴  
と中耳奇形を引き起こす(A duplication  
mutation in *HOXA2* causes autosomal  
dominant nonsyndromic mixed hearing  
loss and middle ear anomaly). 第 62 回日  
本人類遺伝学会. 2017.11.15-18.神戸国  
際会議場 (神戸市)
- 49) 西尾信哉、宇佐美真一. 遺伝性難聴患  
者を対象とした臨床ゲノムデータベ  
ースの構築 (Clinical next-generation  
sequencing database of deafness: unified  
management tool of clinical and genetic  
information). 第 62 回日本人類遺伝学会.  
2017.11.15-18.神戸国際会議場(神戸市)
- 50) 宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子、  
西尾信哉. 保険収載された難聴の遺伝  
学的検査の現状 (Current status of social  
health based genetic testing for deafness ).  
第 62 回日本人類遺伝学会 .  
2017.11.15-18.神戸国際会議場(神戸市)
- 51) 茂木英明、横田陽、岡晋一郎、西尾信  
哉、山口智美、涌井敬子、宇佐美真一.  
*STRC* 遺伝子におけるコピー数変化に  
よる難聴 (Copy number variants in the  
*STRC* gene are a common cause of  
moderate hearing loss in a Japanese  
population)(ポスター発表). 第 62 回日

- 本人類遺伝学会. 2017.11.15-18.神戸国際会議場(神戸市)
- 52) 西尾信哉. 遺伝性難聴患者を対象とした臨床ゲノムデータベースの構築. 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 53) 茂木英明. エビデンスに基づく人工内耳の適応拡大. 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 54) 宇佐美真一. 低侵襲の人工内耳手術とその先にあるもの(イブニングセミナー). 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 55) 茂木英明. 通常人工内耳とEASのシームレス化に向けて~FLEX28電極を用いたEAS~両側同時人工内耳のメリットと注意すべきポイント 人工内耳装用者に対するMRIの経験(イブニングセミナー). 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 56) 出浦美智恵, 西尾信哉, 宇佐美真一. Waardenburg 症候群日本人患者の遺伝子変異と臨床症状について. 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 57) 阿部聡子, 三澤建, 武田英彦, 西尾信哉, 宇佐美真一. *EYA4* 遺伝子変異による遺伝生感音難聴の1家系. 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 58) 松崎佐栄子, 藤岡正人, 細谷誠, 佐伯翼, 阿部聡子, 西尾信哉, 松永達雄, 宇佐美真一, 小川郁. *EYA4* 遺伝子変異特異的疾患 ips 細胞の樹立. 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 59) 神崎晶, 西尾信哉, 武田英彦, 岡田昌浩, 藤岡正人, 寺西正明, 伊藤吏, 菅原一真, 内田育恵, 狩野章太郎, 小川洋, 鬼頭良輔, 曾根三千彦, 羽藤直人, 小川郁, 宇佐美真一. 突発性難聴の治療に関するシステムティックレビュー. 第27回日本耳科学会. 2017.11.22-24. パシフィコ横浜(横浜市)
- 60) 北野友裕, 塚田景大, 小林正史, 宇佐美真一. *POU4F3* 遺伝子変異症例における平衡機能障害の検討(ポスター発表). 第76回日本めまい平衡医学会. 2017.11.29-12.1. 軽井沢プリンスホテル(軽井沢町)

