

## I. 総括研究報告

平成30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）  
和田 哲郎（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）  
鈴木 幹男（琉球大学医学部耳鼻咽喉科・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）  
將積日出夫（富山大学医学部耳鼻咽喉科）

北原 紘 (奈良県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

西尾 信哉 (信州大学医学部耳鼻咽喉科)

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、①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、②各疾患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 30 年度は、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に属する分担・協力研究者による患者データの収集を行った。若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群に関する患者データを収集し、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解析した。若年発症型両側性感音難聴は、症例登録レジストリに 5 4 7 症例が登録された。症例の家系情報から、遺伝形式としては常染色体優性遺伝の症例が多く、認められた。原因遺伝子の解析結果では、現在の指定難病の要件 7 遺伝子が同定されている症例が 9 8 症例（22%）、しかし、それ以外の遺伝子が同定されている症例が 5 2 症例（12%）あった。また、現時点の遺伝子解析では原因遺伝子が判明していない症例が 2 0 0 症例と約半数（46%）存在した。難聴の重症度に関しては、中等度難聴までが 7 3 % を占めており、指定難病の重症度判定とされる 7 0 dB 以上の高度、重度難聴は、1 4 0 症例（27%）にとどまった。原因遺伝子の追加と難聴の重症度に関して、今後の検討が必要と思われた。

アッシャー症候群は、1 1 4 症例が症例登録レジストリに登録された。臨床症状から解析したサブタイプ分類では、タイプ 1、2、3 がそれぞれ同程度の頻度であった。原因遺伝子による解析では、タイプ 1 では従来の報告と同様の、MYO7A、CDH23 遺伝子変異、タイプ 2 では USH2A 遺伝子変異が多く同定された。しかし、臨床症状でも区別することが難しいタイプ 3 に関しては、明らかとなっている原因遺伝子も少ないため、少数にとどまった。

また、これらに並行して、症例数の把握をより強力に推進するため、全国疫学調査を実施した。全国の調査対象診療科 7 8 4 施設に、一次調査表を送付し、5 9 2 施設（75.5%）から回答を得た。一次調査結果に基づく患者推計では、若年発症型両側性感音難聴は全国に約 7 2 0 症例と推計され、人口 1 0 万人あたり 0.57 人と推定された。アッシャー症候群に関する患者推計では、約 5 1 0 症例と推計され、人口 1 0 万人あたり 0.40 人と推定された。現在、解析を進めている二次調査の結果から、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。

## 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、①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、②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、アッシャー症候群を中心に、All Japan の研究体制で調査研究を行う事により、これら希少な疾患の臨床実態の把握を効率的に実施する。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。

これに並行し、全国疫学調査を実施し、各疾患の発症頻度、重症度別にどれほどの患者数が推定されるかを検討する。

特に、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群においては、遺伝子診断が客

観的な診断基準、また重症度を示すサブタイプ分類にも重要な所見となることから、今後の病状、すなわち難聴の進行の程度や、アッシャー症候群における視覚障害などの予後予測や、効果的な治療法の選択に有用である。

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臨床情報等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*、*KCNQA*、*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、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に属する分担・協力研究者による患者データの収集を行った。

### (2) アッシャー症候群の臨床的特徴、およびサブタイプ分類に関する研究

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各サブタイプ別の、頻度と臨床像を明らかにすることを目的とした。各分担・協力研究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、臨床情報データベース(症例登録レジストリ)を利用して臨床情報を収集、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。

### (3) 若年発症型感音難聴とアッシャー症候群に関する全国疫学調査

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、厚生労働省研究班「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」中村好一先生(自治医科大学公衆衛生学部門)の協力のもと、症例数の把握をより強力的に推進するため、全国疫学調査を実施した。一次調査として、全国の調査対象診療科を2017年1月1日~12月

31日までの1年間に受療した両疾患の患者数を調査した。

(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

若年発症型両側性感音難聴の指定難病の要件として、両側性の40歳未満での若年発症であるという症状以外に、7遺伝子の変異(*ACTG1*、*CDH23*、*COCH*、*KCNQ4*、*TECTA*、*TMPRSS3*、*WFS1*)が同定されることとされているが、これらの難聴遺伝子以外の原因遺伝子でも、同様の症状を来すことが明らかになってきている。このため、臨床情報データベース(症例登録レジストリ)では、上

記の7遺伝子の変異が明らかではないものの臨床症状が診断基準に合致する、疑い例も含めて収集し、解析を行った。また、7遺伝子以外の原因遺伝子を明らかにし、その種類と頻度(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。

その結果、症例登録レジストリに547症例が登録された。症例の家系情報から、遺伝形式としては常染色体優性遺伝の症例が多く、全体の33%(176症例)を占めた。しかしながら、劣性遺伝形式や孤発例もそれぞれ7%(39症例)、30%(161症例)認められた(図1)。

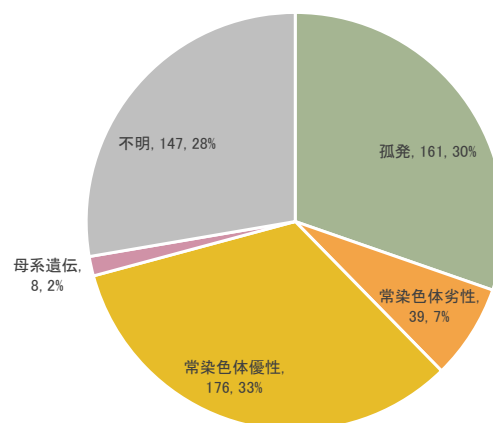


図1 若年発症型両側性感音難聴の遺伝形式常染色体優性遺伝形式が最多(33%)。孤発例、劣性遺伝も多い。

原因遺伝子の解析結果では、現在の指定難



病の要件7遺伝子が同定されている症例が98症例(22%)で、およそ1/4を占めていた。しかし、それ以外の遺伝子が同定されている症例が52症例(12%)あった。また、現時点の遺伝子解析では原因遺伝子が判明していない症例が200症例と約半数(46%)存在し、今後の検討が必要と思われた(図2)。

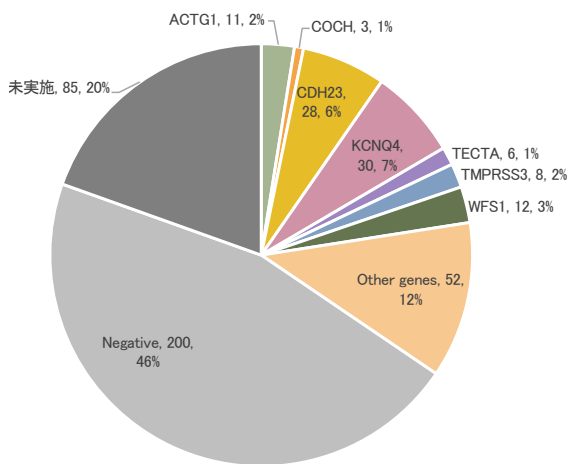


図2 若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子  
現在の診断基準の7遺伝子以外にも同様の症状をきたす遺伝子が同定された

症状として、難聴の聴力像、難聴の程度、重症度の検討を行った結果、高音部の難聴から、全周波数で難聴を来す水平型、低音部の難聴と、非常にバラエティがあり、それぞれの原因遺伝子による難聴の特徴を表すものとなった。難聴の重症度に関しては、500Hzから4000Hzまでの平均聴力で解析したところ、中等度難聴までが73%を占めており、指定難病の重症度判定とされる70dB以上の高度、重度難聴は、140症例

(27%)にとどまった(図3、4)。このうち、現在の7遺伝子変異が同定されている「確実例」は34症例であった。今後、要件となる原因遺伝子を追加すること、重症度に関連した見直しも必要になることが示唆される結果となった。

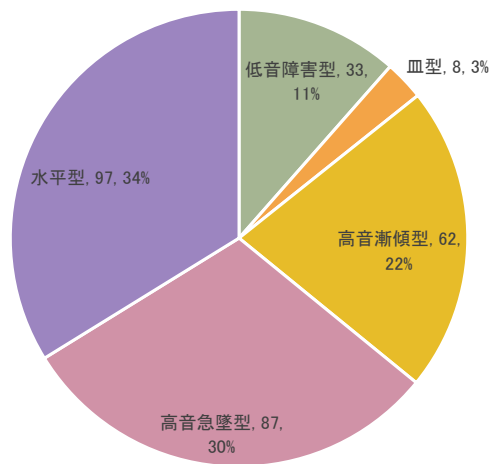


図3 若年発症型両側性感音難聴の聴力像  
高音、中音、低音障害と様々なタイプの難聴を呈する。

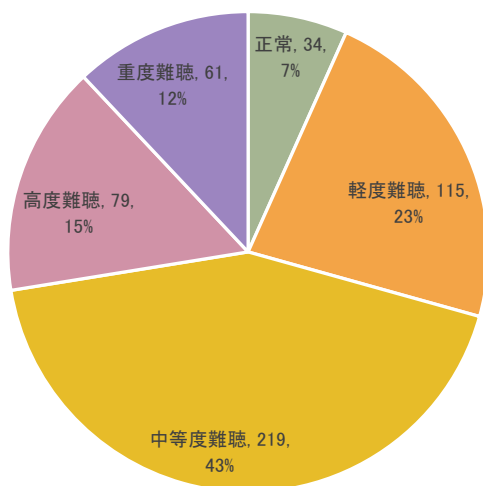


図4 若年発症型両側性感音難聴の程度  
中等度難聴が多く、指定難病の重症度要件を満たす症例は少なかった。

(2) アッシャー症候群の臨床的特徴、お

## よびサブタイプ分類に関する研究

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とした。このため、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）では、疑い例も含めて収集し、解析を行った。アッシャー症候群は、サブタイプにより、難聴が先行して、思春期以降に網膜色素変性症の症状を示す場合もあるためである（表1）。

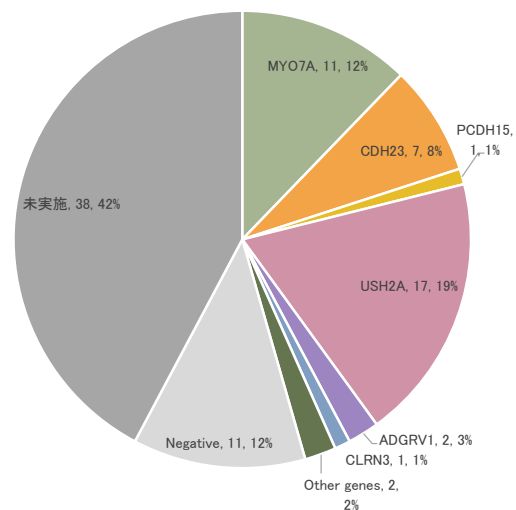
**表1**  
アッシャー症候群のサブタイプ 症状と原因遺伝子

	タイプ1	タイプ2	タイプ3
難聴	先天性 重度	先天性 高音障害型 (中等度～高度)	進行性
前庭機能障害	あり	なし	さまざま
視覚症状	10歳前後	思春期以降	思春期以降
原因遺伝子	MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G, CIB2	USH2A, GPR98, DFNB31	CLRN1

これらのサブタイプは、臨床症状以外にも、原因遺伝子により分類可能な場合もあるため、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。

結果、各分担研究施設から、疑い例を含め114症例が症例登録レジストリに登録された。各研究施設のうち、国立障害者リハビリテーションセンターから登録された症例が17症例と最も多く、これは視覚障害に対するリハビリテーションを含めた診療を行っている特殊な施設でもあるためと考えられた。アッシャー症候群の遺伝形式については、常染色体劣性遺伝形式とされ

ており、それを反映して、孤発例の症例が61症例（59%）、常染色体劣性遺伝形式が26症例（25%）で、全体の85%を占めた。臨床症状から解析したサブタイプ分類では、それぞれが同程度の頻度であった。原因遺伝子による解析では、タイプ1では従来の報告と同様の、MYO7A、CDH23 遺伝子変異、タイプ2では USH2A 遺伝子変異が多く同定された。しかし、臨床症状でも区別することが難しいタイプ3に関しては、明らかとなっている原因遺伝子も少ないため、3症例と少数にとどまった（図5）。



**図5** アッシャー症候群の原因遺伝子別頻度  
タイプ1、2の原因遺伝子が多く同定された。

原因遺伝子が同定されなかった症例や、遺伝学的検査が未実施の症例での今後の検討も必要であると思われる。症例登録レジストリによって、補聴器や人工内耳などの聴覚管理とその結果や、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。

### （３）若年発症型感音難聴とアッシャー症候群に関する全国疫学調査

若年発症型感音難聴とアッシャー症候群の両疾患に関して、疑い例も含めた症例の集積がなされてきている。いずれも希少疾患であるため、厚生労働省研究班「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」中村好一先生（自治医科大学公衆衛生学部門）の協力のもと、症例数の把握をより強力に推進するため、全国疫学調査を実施した。一次調査として、全国の調査対象診療科を2017年1月1日～12月31日までの1年間に受療した両疾患の患者数を調査した。対象診療科として、アッシャー症候群は眼科も含めて調査を行った。前述の難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に倣い、病床規模別に調査対象機関を抽出した。両疾患ともに難治性であるため、多くは比較的規模の大きい医療機関を受診している可能性が高いと考えられた。一次調査としては、回収率を高くするため、可能な限りシンプルな調査票とすべく、若年発症型感音難聴に関しては、原因7遺伝子変異の同定を問わず、「40歳未満に発症の両側性進行性の感音難聴症例（騒音、外傷、薬剤やウイルス感染など既知の外的要因を除く）」とし、アッシャー症候群に関しては、「難聴の網膜色素変性症を伴う」とした。

結果、若年発症型両側性感音難聴に関し

ては、全国の耳鼻咽喉科から抽出した784施設に一次調査表を送付し、592施設（75.5%）から回答を得た。一次調査結果に基づく患者推計では、全国に約720症例と推計され、人口10万人あたり0.57人と推定された（表2）。

階層	抽出率	回収率	報告患者数	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間	
大学病院	100.0%	90.2%	406	450	31	389	511
500床以上	100.0%	81.5%	68	83	14	56	110
400-499床	79.9%	72.6%	18	31	8	16	46
300-399床	40.1%	70.6%	21	74	20	34	114
200-299床	20.3%	60.7%	2	16	15	-14	46
100-199床	10.0%	63.0%	0	0			
99床以下	5.2%	0.0%	0	0			
特別階層	100.0%	100.0%	68	68			
計		75.5%	583	722	43	638	806

表2 若年発症型両側性感音難聴の患者数推計

アッシャー症候群に関しては、全国の耳鼻咽喉科から抽出した784施設に一次調査表を送付し、592施設（75.5%）から回答を得られ、眼科では847施設に送付し569施設（67.2%）から回答を得た。一次調査結果に基づく患者推計では、約510症例と推計され、人口10万人あたり0.40人と推定された（表3）。

これら2疾患ともに、診断基準をシンプルにした調査を行っているため、やや特異性が低くなっている可能性が考えられた。また、アッシャー症候群は耳鼻科と眼科など複数の診療科でフォローアップされているため、重複して報告されている可能性が考えられた。このため、一次調査に引き続き、二次調査を行い、診断不適格や重複を確認し、推定患者数を修正する予定である。

階層	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間	
大学病院	122	8	106	138
500床以上	26	6	15	37
400-499床	2	1	0	4
300-399床	11	5	1	21
200-299床	17	15	-12	46
100-199床	0			
99床以下	0			
特別階層	8			
計	186	19	149	223

階層	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間	
大学病院	146	16	114	178
500床以上	21	3	15	27
400-499床	37	10	17	57
300-399床	31	62	-90	152
200-299床	54	30	-5	113
100-199床	38	25	-11	87
99床以下	0			
計	327	76	179	475

表3 アッシュャー症候群の患者数推計  
上段が耳鼻咽喉科、下段が眼科の調査対象  
施設からの報告数

#### D. 考察

平成30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、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に属する分担・協力研究者による患者データの収集を行った。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、症例登録レジストリに547症例が登録され、症例の家系情報から、遺伝形式

としては常染色体優性遺伝の症例が多く、全体の33%（176症例）を占めることが明らかとなった。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。原因遺伝子の解析結果では、現在の指定難病の要件7遺伝子が同定されている症例がおおよそ1/4を占めていたものの、それ以外の遺伝子が同定されている症例が52症例（12%）あった。また、現時点での遺伝子解析では原因遺伝子が判明していない症例が200症例と約半数（46%）存在した。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、これらを対象に検討を行う必要があると思われる。難聴の症状、程度に関しては、原因遺伝子の表現型を反映し、*KCNQ4* 遺伝子が高音部の難聴、*TECTA* 遺伝子では中音域、*WFS1* 遺伝子では低音域と、さまざまな難聴の症状を示すことが明らかになった。難聴の程度に関して、指定難病の重症度要件を満たす、高度・重度難聴を呈する症例は、140症例、全体の27%にとどまった。このうち、現在の7遺伝子変異が同定されている「確実例」は34症例であった。今後、要件となる原因遺伝子を追加することと合わせ、重症度に関連した見直しも必要になることが示唆された。いずれにせよ、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。昨年度の報告で、新規候補遺伝子として *EYA4* 遺伝子変異による難聴症例を挙げたが、今後さらに症例の集積を行い、他の候補遺伝

子に関しても、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も、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を構築し、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。アッシャー症候群のサブタイプ別の症例数、原因遺伝子のスペクトラムが明らかになり、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、適切な介入方法の開発にもつながるものと思われる。

並行して行った両疾患における全国疫学調査では、我が国における罹患者頻度を明らかにするべく、より正確な疫学調査結果が得られつつある。罹患者数の把握だけではなく、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、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。

## E. 結論

平成30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、現在の診断基準にある7遺伝子以外にも、同様の難聴をきたす原因遺伝子があることが示唆された。加えて、若年発症型両側性感音難聴は進行性の難聴を呈するため、診断される時点では重症度要件を満たす高度難聴は少ないことが明らかとなり、今後は原因遺伝子の追加とともに、難聴の程度に関する見直しも必要になることが示唆された。

アッシャー症候群に関しては、疑い例を含め多くの症例が潜在していると思われた。サブタイプ別の頻度とその原因遺伝子が明らかとなり、難聴や視覚障害に対する今後の介入方法の検討に資する結果がえられた。全国疫学調査では、大規模な一次調査の結果、上記の2疾患の罹患者頻度が明らかになりつつある。現在、解析を進めている二次調査の結果から、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. Abe S, Takeda H, Nishio SY, Usami SI. Sensorineural hearing loss and

- mild cardiac phenotype caused by an *EYAA* mutation. *Human Genome Variation* 5:1-4, 2018
2. Abe S, Nishio SY, Yokota Y, Moteki H, Kumakawa K, Usami SI. Diagnostic pitfalls for *GJB2*-related hearing loss: A novel deletion detected by Array-CGH analysis in a Japanese patient with congenital profound hearing loss. *Clin. Case Rep.* 6: 2111-2116, 2018
  3. 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. Microsoft Excel による重心動揺検査解析ソフトウェアの作成. *Equilibrium Res.* 77:88-98, 2018
  4. Endo S, Mizuta K, Yamatodani T, Nakanishi H, Hosokawa K, Misawa K, Hosokawa S, Mineta H. A case of improved hearing with cochlear implantation in Gaucher disease type 1. *Auris Nasus Larynx* 45: 603-607, 2018
  5. Hori T, Sugahara K, Tsuda J, Hirose Y, Hashimoto M, Takemoto Y, Tarumoto S, Yamashita H. Oral administration of an herbal medicine to prevent progressive hearing loss in a mouse model of diabetes. *Auris Nasus Larynx*. (in press)
  6. Hosokawa S, Hosokawa K, Takahashi G, Sugiyama K, Nakanishi H, Takebayashi S, Mineta H. Hyperbaric Oxygen Therapy as Concurrent Treatment with Systemic Steroids for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Comparison of Three Different Steroid Treatments. *Audiol. Neurootol.* 233:145-151, 2018
  7. Hosoya M, Saeki T, Saegusa C, Matsunaga T, Okano H, Fujioka M, Ogawa K. Estimating the concentration of therapeutic range using disease-specific iPS cells: Low-dose rapamycin therapy for Pendred syndrome. *Regen. Ther.* 17:10:54-63, 2018. doi: 10.1016/j.reth.2018.11.001. (Available online)
  8. Fujii H, Hashimoto M, Sugahara K, Ikeda T, Hirose Y, Yamashita H. Quantitative Analysis of Smooth Pursuit Eye Movement Using Video-Oculography. *Arch Otolaryngol Rhinol.* 4:30-34, 2018
  9. 古舘佐起子, 岩崎聡, 高橋優宏, 品川潤, 岡野光博. 肺結核から診断された結核性中耳炎の1例. *耳喉頭頸* 90:679-683, 2018
  10. Fushiki H, Maruyama M, Shojaku H. Adaptation of the vertical vestibulo-ocular reflex in cats during low-frequency vertical rotation. *Auris Nasus Larynx.* 45:242-7, 2018

11. 伊東伸祐, Nguyen Trong Nghia, 中西亮人, 館野宏彦, 阿部秀晴, 高倉大匡, 石田正幸, 藤坂実千郎, 將積日出夫. フリーソフトを用いた前庭動眼反射の教育用ツール開発. *耳鼻咽喉科ニューロサイエンス* 32:15-17, 2018
12. 伊藤妙子, 乾洋史, 西村忠己, 和田佳郎, 山中敏彰, 北原紘. 当院めまいセンターにおけるメニエール病内リンパ水腫陽性率の検討. *Equilibrium Res.* 77:158-164, 2018
13. 岩崎聡, 高橋優宏. 先天性外耳道閉鎖症に対する人工中耳手術: 術式の選択とその手技について. *Otol. Japan* 29:39-43, 2019
14. Iwasa YI, Tsukada K, Kobayashi M, Kitano T, Mori K, Yoshimura H, Fukuoka H, Usami SI. Bilateral delayed endolymphatic hydrops evaluated by bilateral intratympanic injection of gadodiamide with 3T-MRI. *PLoS One* 13(12):e0206891, 2018
15. Kaneshiro S, Hiraumi H, Shimamoto K, Sasamori K, Kobayashi Y, Sato H. Case report: Cochlear implant function in a patient with Jervell and Lange-Nielsen syndrome after defibrillation by countershock. *Auris Nasus Larynx* 45:890-893, 2018
16. Kishimoto I, Yamazaki H, Naito Y, Moroto S, Yamazaki T. First Implant-Induced Changes in Rostral Brainstem Impair Second Implant Outcomes in Sequential Bilateral Cochlear Implant Children With Long Inter-Implant Delay. *Otol. Neurotol.* 40:e364-e372, 2019. doi: 10.1097/MAO.0000000000002130. [Epub ahead of print]
17. 北原紘. 総説: メニエール病の治療. *日耳鼻* 121:1056-1062, 2018
18. 北原紘, 宇佐美真一, 内藤泰, 室伏利久. めまい平衡リハビリテーションの実態に関するアンケート調査. *Equilibrium Res.* 77:43-46, 2018
19. 北原紘. 指定難病最前線 遅発性内リンパ水腫の診断と治療. *新薬と臨床* 67:58-62, 2018
20. Kitahara T. Evidence of surgical treatments for intractable Meniere's disease -review-. *Auris Nasus Larynx* 45:393-398, 2018
21. 北尻真一郎, 西尾信哉, 宮川麻衣子, 宇佐美真一. <遺伝子変異による耳鼻咽喉科疾患>感音難聴. *耳喉頭頸* 90:632-638, 2018
22. 北尻真一郎, 宇佐美真一. 難聴の遺伝カウンセリング. *耳鼻臨床* 111:212-213, 2018
23. Kobayashi M, Miyagawa M, Nishio SY, Moteki H, Fujikawa T, Ohyama K, Sakaguchi H, Miyanochara I,

- Sugaya A, Naito Y, Morita SY, Kanda Y, Takahashi M, Ishikawa K, Nagano Y, Tono T, Oshikawa C, Kihara C, Takahashi H, Noguchi Y, Usami SI. *WFS1* mutation screening in a large series of Japanese hearing loss patients: Massively parallel DNA sequencing-based analysis. *PLoS One* 13(3):e0193359, 2018.
24. 久保田江里, 櫻井梓, 高橋優宏, 古館佐起子, 品川潤, 岩崎聡. 聴力レベルによる補聴器と人工内耳の比較 (第1報). *Audiology Japan* 61: 531-537, 2018
25. 茂木英明. 人工聴覚器の進歩. *医学と薬学* 75:199-205, 2018
26. Moteki H, Isaka Y, Inaba Y, Motobayashi M, Nishio SY, Ohira S, Yano T, Iwasaki S, Shinozawa T, Moteki H, Isaka Y, Inaba Y, Koike K, Usami SI. A rational approach to identifying newborns with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection by dried blood spot screening. *Acta Otolaryngol.* 7:1-5, 2018
27. Moteki H, Nishio SY, Miyagawa M, Tsukada K, Noguchi Y, Usami SI. Feasibility of hearing preservation for residual hearing with longer cochlear implant electrodes. *Acta Otolaryngol.* 138:1080-1085, 2019
28. 内藤泰. わかりやすい感覚器疾患[V 感覚器疾患の治療]聴覚・平衡覚/6 中枢聴覚・前庭疾患. *日本医師会雑誌* 147 特別号 1:275-276, 2018
29. Nakanishi H, Kawashima Y, Kurima K, Muskett JA, Kim HJ, Brewer CC, Griffith AJ. Gradual symmetric progression of DFNA34 hearing loss caused by an NLRP3 mutation and cochlear autoinflammation. *Otol. Neurotol.* 39:e181-e185, 2018
30. Nakanishi H, Kurima K, Pan B, Wangemann P, Fitzgerald TS, Géléoc GS, Holt JR, Griffith AJ. *Tmc2* expression partially restores auditory function in a mouse model of DFNB7/B11 deafness caused by loss of *Tmc1* function. *Sci. Rep.* 14:12125, 2018
31. 中西啓, 遠藤志織, 大和谷崇, 細川誠二, 峯田周幸. 診断に難渋した中耳放線菌症例. *耳鼻臨床* 111:669-674, 2018.
32. 中西啓, 岩崎聡, 遠藤志織, 大和谷崇, 水田邦博, 峯田周幸. 当院におけるアッシャー症候群タイプ1の臨床所見の検討. *Audiology Japan* 60:484-491, 2018
33. Nevoux J, Barbara M, Dornhoffer J, Gibson W, Kitahara T, Darrouzet V. International consensus (ICON) on



- treatment of Ménière's disease.  
*Eur. Ann. Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 135(S):S29-S32, 2018
34. Nishio SY, Moteki H, Usami SI. Simple and efficient germline copy number variant visualization method for the Ion AmpliSeq™ custom panel. *Mol. Genet Genomic Med.* 6:678-686, 2018
35. 西尾信哉, 宇佐美真一. 最新の遺伝学的検査. *耳喉頭頸* 90:606-615, 2018
36. 野口佳裕. 遺伝外来で行う遺伝カウンセリング. *耳喉頭頸* 90:622-627, 2018
37. 野口佳裕, 西尾信哉, 宇佐美真一. 次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断のピットフォール. *Audiology Japan* 61:129-135, 2018
38. Oikawa K, Kobayashi Y, Hiraumi H, Yonemoto K, Sato H: Body balance function of cochlear implant patients with and without sound conditions. *Clin. Neurophysiol.* 129:2112-2117, 2018
39. Takahashi M, Arai Y, Sakuma N, Yabuki K, Sano D, Nishimura G, Oridate N, Usami SI. Cochlear volume as a predictive factor for residual-hearing preservation after conventional cochlear implantation. *Acta otolaryngol.* 138:345-350, 2018
40. 塚田景大, 茂木英明, 安川梨香, 宇佐美真一. 遅発性内リンパ水腫に類似した臨床経過をたどり両側重度難聴となった原因不明の内耳炎症例. *Equilibrium Res.* 78:61-68, 2019
41. 阪上雅治, 北原紘, 伊藤妙子, 西村忠己, 和田佳郎, 山中敏彰. 当院めまいセンターにおけるめまい疾患統計およびめまい検査異常検出率. *Equilibrium Res.* 77:136-142, 2018
42. 菅原一真, 山下裕司. 薬剤性難聴. *JOHNS* 35:56-58, 2019
43. 菅谷明子, 片岡祐子, 峠和美, 假谷伸, 前田幸英, 大道亮太郎, 佐藤吏江, 西崎和則. 次世代シーケンサーを併用した難聴の遺伝学的検査が有用であった小児難聴の3例. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 39:145-150, 2018
44. 將積日出夫. わかりやすい感覚器疾患 [V 感覚器疾患の検査法] 平衡機能検査. *日本医師会雑誌* 147 特別号 1:214-215, 2018
45. 將積日出夫. 眼振検査と瘻孔症状検査. *JOHNS* 34: 874-876, 2018.
46. 將積日出夫. 指定難病 遅発性内リンパ水腫. *日耳鼻* 121:1243-1249, 2018
47. 高橋優宏, 岩崎聡, 西尾信哉, 鬼頭良輔, 新田清一, 神崎晶, 小川郁, 宇佐美真一. 一側聾に対する人工内耳の装用効果. *Audiology Japan* 61:270-276, 2018

48. 工穰. 難病医療費助成制度の紹介と申請の仕方. *耳喉頭頸* 90:341-345, 2018
49. 塚田景大, 福岡久邦, 宇佐美真一. ムンプス難聴症例における平衡機能障害の検討. *耳鼻と臨床* 63:203-210, 2018
50. 塚田景大, 宇佐美真一. 遺伝性難聴から見た蝸牛と前庭. *Equilibrium Res.* 77:180-187, 2018
51. Yamamoto M, Ishikawa K, Aoki M, Mizuta K, Ito Y, Asai M, Shojaku H, *et al.*. Japanese standard for clinical stabilometry assessment: Current status and future directions. *Auris Nasus Larynx.* 45:201-206, 2018
52. 山唄達也. わかりやすい感覚器疾患 [II 感覚器症候のみかた] 聴覚・平衡覚 難聴. *日本医師会雑誌* 147 特別号 1:100-101, 2018
53. 山崎朋子, 内藤泰. 聴覚検査 中枢性聴覚検査. *JOHNS* 34:867-870, 2018
54. 山崎朋子, 内藤泰: 特集 人工内耳 人工内耳の適応と術前の準備. *Rehabilitation Engineering* 33:126-129, 2018.
55. Yokota Y, Moteki H, Nishio SY, Yamaguchi T, Wakui K, Kobayashi Y, Ohyama K, Miyazaki H, Matsuoka R, Abe S, Kumakawa K, Takahashi M, Sakaguchi H, Uehara N, Ishino T, Kosho T, Fukushima Y, Usami SI. Frequency and clinical features of hearing loss caused by *STRC* deletions. *Sci Rep.* 13(9):4408, 2019
56. Yoshimura H, Shibata SB, Ranum PT, Moteki H, Smith RJH. Targeted Allele Suppression Prevents Progressive Hearing Loss in the Mature Murine Model of Human *TMC1* Deafness. *Mol. Ther.* 27:681-690, 2019
2. 学会発表
1. Usami SI. The Genetics Background of the patients with Cochlear Implantations. Arab Cochlear Implants Conference, 2018. 4. 4-15 (Dubai Healthcare City, Dubai)
2. Takakura H, Shojaku H, Watanabe Y, Tsubota M, Fujisaka M, Suzuki M, Takeda N. Epidemiological characteristics of Meniere's disease in Japan -update-. 17th Korea Japan Joint meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, 2018. 4. 6-8 (Gwang-ju, South Korea)
3. 將積日出夫. 難治性めまいの診断と治療—最近の動向を踏まえて—. 第16回山梨県めまい・難聴・耳鳴研究会, 2018. 4. 19 (甲府)
4. Usami SI. The genetic background of the patients with cochlear impla

- ntation. International Congress of  
 ORL-HNS 2018, 2018. 4. 27-29 (Grand  
 Hilton Seoul, South Korea)
5. 將積日出夫. 指定難病 遅発性内リン  
 パ水腫について. 第 297 回富山県聴覚  
 障害研究会, 2018. 5. 16 (富山市).
  6. Ikezono T. Vestibular Evaluation  
 and Tests PERILYMPHATIC FISTULA  
 (PLF): DIAGNOSIS AND TREATMENT.  
 6th East Asian Symposium on  
 Otology (EASO 2018), 2018. 5. 24-26  
 (Millennium Hilton Hotel, Seoul,  
 South Korea)
  7. Sugahara K, Hashimoto M, Yamashita  
 M. EXPRESSION OF AGES IN THE  
 COCHLEA OF METABOLIC SYNDROME  
 MODEL MICE. 6th East Asian  
 Symposium on Otology (EASO 2018),  
 2018. 5. 24-26 (Millennium Hilton  
 Hotel, Seoul, South Korea)
  8. Usami SI. Next Generation Sequenci  
 ng for Deafness Applied to Social  
 Health Insurance-Based Genetic Tes  
 ting. 6th East Asian Symposium on  
 Otology (EASO 2018), 2018. 5. 24-26  
 (Millennium Hilton Hotel, Seoul, S  
 outh Korea)
  9. Yamashita H. Astaxanthin Nano-  
 Emulsion Can Protect Hair Cells  
 Against the Ototoxicity of  
 Aminoglycosides. 6th East Asian  
 Symposium on Otology (EASO 2018),  
 2018. 5. 24-26 (Millennium Hilton  
 Hotel, Seoul, South Korea)
  10. 北原紘. メニエール病の治療. *In* 第11  
 9回日本耳鼻咽喉科学会総会・教育セミ  
 ナー「メニエール病の診断と治療」. 第  
 119回日本耳鼻咽喉科学会. 2018. 5. 30  
 -6. 2 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
  11. 將積日出夫. 指定難病 遅発性内リン  
 パ水腫. *In* 第119回日本耳鼻咽喉科学  
 会ランチョンセミナー. 第119回日本  
 耳鼻咽喉科学会. 2018. 5. 30-6. 2 (横浜  
 国際平和会議場, 横浜市)
  12. 宇佐美真一. AMED 研究: 耳科学・神経  
 耳科学 (シンポジスト). 第119回日本  
 耳鼻咽喉科学会. 2018. 5. 30-6. 2 (横浜  
 国際平和会議場, 横浜市)
  13. 横田陽. *STRC* 遺伝子Copy Number Var  
 iation (CNV) による難聴と日本人難  
 聴車における頻度. 第119回日本耳鼻  
 咽喉科学会. 2018. 5. 30-6. 2 (横浜国際  
 平和会議場, 横浜市)
  14. 將積日出夫. 難治性めまいの診断と治  
 療—Up-to-date—. 第 71 回川崎市耳  
 鼻咽喉科セミナー, 2018. 6. 7 (川崎市)
  15. Inui H, Ito T, Sakamoto T, Kitahara  
 T. MR volumetric measurement of  
 endolymphatic space in patients  
 without vertigo or hearing loss.  
 30th Bárány Society Meeting,  
 2018. 6. 10-13 (Uppsala, Sweden)
  16. Ito T, Inui H, Inoue T, Katsube Y,  
 Sakamoto T, Yamanaka T, Kasahara M,  
 Kitahara T. New strategy for  
 diagnosis of Meniere's disease—

- volumetric measurement of endolymphatic space using three dimensional MRI —. 30th Bárány Society Meeting, 2018. 6. 10-13 (Uppsala, Sweden)
17. Nakanishi A, Shojaku H. Estimating the prevalence of benign paroxysmal positional vertigo using a questionnaire: a pilot study. 30th Bárány Society Meeting, 2018. 6. 10-13 (Uppsala, Sweden)
  18. Sasaki A, Ikezono T, Matsuda H, Takeda I, Matsubara A. A prospective study of Cochlin-tomoprotein detection test in sudden sensorineural hearing loss cases. 30th Bárány Society Meeting, 2018. 6. 10-13 (Uppsala, Sweden)
  19. Shojaku H, Takakura H, Fujisaka M, Asai M, Tsubota M, Watanabe Y. Intermittent pressure therapy of intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops using the transtympanic membrane massage device: Long-term result. 30th Bárány Society Meeting, 2018. 6. 10-13 (Uppsala, Sweden)
  20. Ikezono T. Perilymphatic Fistula (PLF): Diagnosis and Treatment. EAONO 2018 9th EAONO instructional workshop, 2018. 6. 20-23 (Copenhagen, Denmark)
  21. 金城伸祐, 小林有美子, 及川かおり, 嶋本記里人, 平海晴一, 宇佐美真一, 佐藤宏昭. 難聴児への次世代スクリーニング検査で発見し得た *STRC* 遺伝子変異の1例. 第80回耳鼻咽喉科臨床学会, 2018. 6. 29-30 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
  22. 北原紘. メニエール病難治例に対する内リンパ嚢開放術. 第80回耳鼻咽喉科臨床学会, 2018. 6. 29-30 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
  23. 小林有美子, 及川かおり, 金城伸祐, 平海晴一, 佐藤宏昭, 宇佐美真一. 当科成人難聴遺伝子診断患者における若年発症型両側性感音難聴の検討. 第80回耳鼻咽喉科臨床学会, 2018. 6. 29-30 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
  24. 茂木英明, 塚田景大, 宇佐美真一. *CDH23* 遺伝子変異症例における人工内耳の長期成績. 第80回耳鼻咽喉科臨床学会, 2018. 6. 29-30 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
  25. 將積日出夫. 中耳加圧療法. *In* 第80回耳鼻咽喉科臨床学会シンポジウム メニエール病の最前線. 第80回耳鼻咽喉科臨床学会, 2018. 6. 29-30 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
  26. 藤岡正人. 疾患 iPS 細胞を用いた難聴の創薬研究～動物モデル不在の病気へのチャレンジ～. 第39回日本炎症・再生医学, 2018. 7. 11-12 (東京)
  27. 佐伯翼, 細谷誠, 芝田晋介, 小川郁, 藤岡正人, 岡野栄之. ヒト iPS 細胞由来内耳蝸牛外らせん溝細胞における

- PENDRIN*相互作用因子の同定. 第39回日本炎症・再生医学, 2018.7.11-12 (東京)
28. 中西啓, 峯田周幸. *PAX3* 遺伝子変異にて発症したWaardenburg 症候群例. 第13回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2018.7.12-13 (ワークピア横浜, 横浜市)
  29. 小林有美子, 金城伸祐, 佐藤宏昭 他. 成人難聴遺伝子検査症例の検討. 第4回耳鳴・難聴研究会, 2018.7.14 (東京)
  30. 宮嶋宏樹, 北尻真一郎, 西尾信哉, 茂木英明, 宇佐美真一. *ACTG1* 遺伝子変異による難聴症例の検討. 第66回中部地方部会連合会, 2018.7.14-15 (岐阜市)
  31. 將積日出夫. めまいの漢方治療. 富山大学和漢薬研究所第23回夏期セミナー, 2018.8.8 (富山市)
  32. 伊東伸祐, Nguyen Nghia Trong, 將積日出夫, 赤荻勝一, 中里瑛, 牛島良介, 田里博, 芦澤雄三. フレンツェル眼鏡用小型赤外線眼振撮影システムの開発. 第36回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 2018.8.25 (大阪).
  33. 佐藤宏昭. 何で遺伝子を調べるの?—きこえと遺伝子—. 公開市民講座～気になる、がん、難聴、生活習慣病「いでんなの?」～岩手で出来る! いでん医療, 2018.9.1 (盛岡市)
  34. 將積日出夫. 難治性めまいの診断と治療—最近の話題—. 第41回香川県めまい講習会, 2018.9.6 (高松市)
  35. Nishio S, Moteki H, Usami S. Simple and efficient copy number Variant analysis method for the Ion AmpliSeq custom panel. 42nd ANNUAL MidWinter Meeting, 2019.9.13 (Baltimore, Maryland, USA)
  36. Noguchi Y, Nishio S, Usami S. Two Different Sequencing Platforms Identified an Additional Phenotype Caused by a *HOXA2* Variant in a Family with Mixed Hearing Loss and Middle Ear Anomaly without Microtia. 42nd ANNUAL MidWinter Meeting, 2019.9.13 (Baltimore, Maryland, USA)
  37. Yoshimura H, Shibata S, Ranum P, Moteki H, Smith RJH. Targeted Allele Suppression Prevents Progressive Hearing Loss in the Mature Murine Model of Human *TMC1* Deafness. 42nd ANNUAL MidWinter Meeting, 2019.9.13 (Baltimore, Maryland, USA)
  38. Kitahara T, Yamanaka T. Effects of the intra-endolymphatic sac application of steroids for intractable Meniere's disease. Annual Meeting of Collegium ORLAS, 2018.9.17-19 (Beijing, China)
  39. 藤岡正人. 幹細胞生物学を応用した内耳性難聴治療法の開発研究. 第28回日本耳科学会総会・学術講演, 2018.10.3-6 (大阪国際会議場, 大阪)
  40. 細谷誠, 藤岡正人, 小川郁. ヒト iPS 細胞の内耳病態研究への応用と未来へ

- の展望～その長所・短所と位置付け～.  
第 28 回日本耳科学会総会・学術講演,  
2018. 10. 3-6 (大阪国際会議場, 大阪)
41. 石川浩太郎, 西尾信哉, 宇佐美真一.  
*TECTA* 遺伝子変異が同定された優性遺  
伝形式遺伝性難聴の1家系. 第28回日  
本耳科学会総会・学術講演, 2018. 10. 3-  
6 (大阪国際会議場, 大阪)
  42. 石野岳志, 園山徹, 竹野幸夫, 茂木英  
明, 宇佐美真一. *EYA4* 遺伝子コピー数  
変異が原因と考えられた非症候群性家  
族性難聴の一家系. 第28回日本耳科学  
会総会・学術講演, 2018. 10. 3-6 (大阪  
国際会議場, 大阪)
  43. 喜多知子, 伊木健浩, 水越彬文, 宇佐  
美真一, 北尻真一郎. ヒトiPS細胞を  
用いたミトコンドリア1555変異難聴の  
病態解明. 第28回日本耳科学会総会・  
学術講演, 2018. 10. 3-6 (大阪国際会議  
場, 大阪)
  44. 前田泰規, 佐々木亮, 後藤真一, 宇佐  
美真一, 松原 篤. 岩木健康増進プロ  
ジェクトによる一般住民におけるミト  
コンドリア遺伝子 (1555A>G, 1494C>T)  
の頻度の検討. 第 28 回日本耳科学会  
総会・学術講演, 2018. 10. 3-6 (大阪国  
際会議場, 大阪)
  45. 三枝智香, 細谷誠, 佐伯翼, 藤岡正人,  
小川郁. 低用量ラパマイシン経口投与  
はマウス蝸牛外らせん溝細胞において  
オートファジーを誘導する. 第 28 回  
日本耳科学会総会・学術講演,  
2018. 10. 3-6 (大阪国際会議場, 大阪)
  46. 森安仁, 武田英彦, 小林万里菜, 三澤  
建, 渡部涼子, 阿部聡子, 熊川孝三,  
西尾信哉, 宇佐美真一. 長期経過観察  
中に人工内耳埋込術を施行した  
*Epstein* 症候群の一例. 第 28 回日本耳  
科学会総会・学術講演, 2018. 10. 3-6  
(大阪国際会議場, 大阪)
  47. 中西啓, 川島慶之, 峯田周幸. 非症候群  
性難聴DFNA34 の原因遺伝子同定およ  
び病態解. 第28回日本耳科学会総会・  
学術講演, 2018. 10. 3-6 (大阪国際会議  
場, 大阪)
  48. 西尾信哉, 茂木英明, 宇佐美真一. 次  
世代シーケンス解析データを用いた  
遺伝子コピー数. 第28回日本耳科学会  
総会・学術講演, 2018. 10. 3-6 (大阪国  
際会議場, 大阪)
  49. 佐伯翼, 細谷誠, 三枝智香, 藤岡正人,  
小川郁. ヒト iPS 細胞由来内耳蝸牛外  
らせん溝細胞における *PENDRIN* 相互作  
用因子の同定. 第 28 回日本耳科学会  
総会・学術講演, 2018. 10. 3-6 (大阪国  
際会議場, 大阪)
  50. 品川潤, 西尾信哉, 茂木英明, 野口佳  
裕, 宇佐美真一. *EYA4* 遺伝子変異症  
例の聴力像の検討. 第28回日本耳科学  
会総会・学術講演, 2018. 10. 3-6 (大阪  
国際会議場, 大阪)
  51. 鈴木成尚, 佐伯翼, 藤岡正人, 細谷誠,  
三枝智香, 神崎晶, 大石直樹, 西山崇  
経, 野口勝, 小川郁. コモンマーモセ  
ット蝸牛におけるミトコンドリアの観  
察. 第 28 回日本耳科学会総会・学術講

- 演, 2018. 10. 3-6 (大阪国際会議場, 大阪)
52. 宇佐美真一. 薬剤性難聴とミトコンドリア遺伝子変異. 第28回日本耳科学会総会・学術講演, 2018. 10. 3-6 (大阪国際会議場, 大阪)
  53. 吉村豪兼, 宇佐美真一. 遺伝子治療のためのマウス蝸牛へのウイルスベクター投与方法. 第28回日本耳科学会総会・学術講演, 2018. 10. 3-6 (大阪国際会議場, 大阪)
  54. 和佐野浩一郎, 務台英樹, 松永達雄, 宇佐美真一, 小川郁. ペンドリン(*SLC26A4*) 変異に対する機能解析をもとにした病因性の検討. 第28回日本耳科学会総会・学術講演, 2018. 10. 3-6 (大阪国際会議場, 大阪)
  55. 佐藤宏昭. 聴覚障害の最新治療と人工聴覚器の進歩. 第62回社会保険指導者講習会, 2018. 10. 3. (東京)
  56. Naito Y. Local experience 2 — Bilateral CI in children. Auditory implant workshop in Osaka 2018, 2018. 10. 7 (Osaka)
  57. 荒井康裕, 森下大輝, 佐久間直子, 高橋優宏, 西尾信哉, 宇佐美真一. *STRC* 遺伝子のCNVによる欠失とフレームシフト変異の複合ヘテロ接合体による難聴を呈した双子症例. 第63回日本人類遺伝学会, 2018. 10. 10-13 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
  58. 藤岡正人, 細谷誠, 佐伯翼, 三枝智香, 廣井有香, 岡野栄之, 小川郁. 遺伝性難聴 Pendred 症候群/DFNB4 に対する疾患iPS 創薬研究. 第63回日本人類遺伝学会, 2018. 10. 10-13 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
  59. 金城伸祐, 小林有美子, 及川かおり, 嶋本記理人, 平海晴一, 福島明宗, 茂木英明, 宇佐美真一. 難聴児へ次世代シーケンス解析で発見した*STRC* 遺伝子変異の一例. 第63回日本人類遺伝学会, 2018. 10. 10-13 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
  60. 北野友裕, 茂木英明, 西尾信哉, 北尻真一郎, 野口佳裕, 宇佐美真一. 日本人で初めて見出された*CLDN14* 変異による難聴症例. 第63回日本人類遺伝学会, 2018. 10. 10-13 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
  61. 小林有美子, 金城伸祐, 佐藤宏昭 他. 遺伝的知識を盛り込んだ「いわて型聴覚障害児(者)支援」体制作りへの取り組み. 第63回日本人類遺伝学会, 2018. 10. 10-13 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
  62. 前川カルナ, 西尾信哉, 宇佐美真一. *LOXHD1* 遺伝子変異とその表現型. 第63回日本人類遺伝学会, 2018. 10. 10-13 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
  63. 茂木英明, 横田陽, 西尾信哉, 涌井敬子, 山口智美, 熊川孝三, 武田英彦, 安部聡子, 古庄知己, 福嶋義光, 宇佐美真一. X連鎖遺伝形式をとる*POU3F4* 遺伝子の欠失による難聴症例. 第63回日本人類遺伝学会, 2018. 10. 10-13 (横浜国際平和会議場, 横浜市)

64. Nakanishi H, Mineta H, Griffith AJ. *NLRP3* mutation and cochlear autoinflammation cause syndromic and nonsyndromic hearing loss *DFNA34*. 第63回日本人類遺伝学会, 2018. 10. 10-13 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
65. 西尾信哉, 茂木英明, 宇佐美真一. Ion AmpliSeq データを用いた効果的な遺伝子コピー数解析手法. 第63回日本人類遺伝学会, 2018. 10. 10-13 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
66. 西山信宏, 太田陽子, 白井杏湖, 河口幸江, 河野淳, 沼部博直, 塚原清彰, 西尾信哉, 宇佐美真一. 人工内耳埋め込み術を行った *MYH9* 変異症例. 第63回日本人類遺伝学会, 2018. 10. 10-13 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
67. 大上麻由里, 塚原桃子, 大貫優子, 高橋千果, 和泉俊一郎, 西尾信哉, 宇佐美真一. 次世代シーケンスにより *TMCI* 遺伝子変異が同定された先天性難聴例. 第63回日本人類遺伝学会, 2018. 10. 10-13 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
68. 品川潤, 茂木英明, 西尾信哉, 宇佐美真一. *GJB2* 遺伝子変異のハプロタイプ解析—創始者効果か、変異ホットスポットか—. 第63回日本人類遺伝学会, 2018. 10. 10-13 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
69. 宇佐美真一, 茂木英明, 宮川麻衣子, 西尾信哉. 難聴の遺伝学的検査と疾患得着的データストレージ構築. 第63回日本人類遺伝学会, 2018. 10. 10-13 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
70. 和佐野浩一郎, 務台英樹, 松永達雄, 宇佐美真一, 小川郁, 本間和明. ペンドリン (*SLC26A4*) 変異に対する効率的な機能解析法の開発. 第63回日本人類遺伝学会, 2018. 10. 10-13 (横浜国際平和会議場, 横浜市)
71. 阿部聡子, 西尾信哉, 横田陽, 茂木英明, 熊川孝三, 武田英彦, 宇佐美真一. アレイCGH解析により新規 *GJB2* 遺伝子欠失が見出された先天性高度難聴の一家系: *GJB2* 難聴の診断ピットフォール. 第63回日本聴覚医学会, 2018. 10. 17-19 (神戸国際会議場, 神戸市)
72. 荒井康裕, 磯野泰大, 内山唯史, 梅宮彩香, 佐久間直子, 高橋優宏, 西尾信哉, 宇佐美真一. *STRC* 遺伝子のCNVによる欠失とフレームシフト変異の複合ヘテロ接合体による難聴を呈した双子症例. 第63回日本聴覚医学会, 2018. 10. 17-19 (神戸国際会議場, 神戸市)
73. 後藤真一, 佐々木亮, 木村恵, 阿部尚央, 松原篤, 宇佐美真一. *LOXHD1* 遺伝子変異による難聴をきたした姉弟例. 第63回日本聴覚医学会, 2018. 10. 17-19 (神戸国際会議場, 神戸市)
74. 平松憲, 茂木英明, 西尾信哉, 荒井康裕, 宮崎浩充, 宮之原郁代, 宇佐美真一. *MYH14* 遺伝子変異による難聴症例の検討. 第63回日本聴覚医学会, 2018. 10. 17-19 (神戸国際会議場, 神戸市)
75. 岩佐陽一郎, 北尻真一郎, 西尾信哉, 吉村豪兼, 宇佐美真一. *OTOF* 遺伝子



- p. R1172Q 変異による難聴発症機序の解析. 第63回日本聴覚医学会, 2018.10.17-19 (神戸国際会議場, 神戸市)
76. 松崎佐栄子, 藤岡正人, 吉浜佳祐, 野口勝, 大石直樹, 神崎晶, 務台英樹, 奈良清光, 井上沙聡, 西尾信哉, 山田浩之, 阿部聡子, 宇佐美真一, 松永達雄, 小川郁. *EYAA4* 遺伝子変異難聴4症例の聴力像とその経過. 第63回日本聴覚医学会, 2018.10.17-19 (神戸国際会議場, 神戸市)
77. 道田哲彦, 内藤泰, 藤原敬三, 宇佐美真一. 先天性難聴を有する同胞間で原因遺伝子が異なる症例. 第63回日本聴覚医学会, 2018.10.17-19 (神戸国際会議場, 神戸市)
78. 宮嶋宏樹, 茂木英明, 北尻真一郎, 西尾信哉, 村田孝啓, 池園哲郎, 武田英彦, 阿部聡子, 岩崎聡, 高橋優宏, 内藤泰, 山崎博司, 神田幸彦, 宇佐美真一. *ACTG1* 遺伝子変異による難聴症例の検討. 第63回日本聴覚医学会, 2018.10.17-19 (神戸国際会議場, 神戸市)
79. 二之湯弦, 兵庫美砂子, 小澤聡美, 西尾信哉, 宇佐美真一, 坂口博史. 難聴遺伝子診断症例の検討. 第63回日本聴覚医学会, 2018.10.17-19 (神戸国際会議場, 神戸市)
80. 大上麻由里, 塚原桃子, 鈴木典子, 大川智恵, 大上研二, 飯田政弘, 西尾信哉, 宇佐美真一. *TMC1* 遺伝子変異が同定された先天性難聴成人例. 第63回日本聴覚医学会, 2018.10.17-19 (神戸国際会議場, 神戸市)
81. 岡晋一郎, 茂木英明, 西尾信哉, 宇佐美真一. *MYO6* 遺伝子変異による難聴症例の検討. 第63回日本聴覚医学会, 2018.10.17-19 (神戸国際会議場, 神戸市)
82. 坂田阿希, 浦中司, 星雄二郎, 樫尾明憲, 尾形エリカ, 赤松裕介, 岩崎真一, 山嵜達也. *TECTA* 遺伝子変異と *GJB2* 遺伝子変異が判明した先天性かつ進行性感音難聴人工内耳症例. 第63回日本聴覚医学会, 2018.10.17-19 (神戸国際会議場, 神戸市)
83. 關口美咲, 樫尾明憲, 尾形エリカ, 赤松裕介, 浦中司, 星雄二郎, 安達のどか, 坂田阿希, 岩崎真一, 山嵜達也. 当院における *GJB2* 変異例による聴力像の検討. 第63回日本聴覚医学会, 2018.10.17-19 (神戸国際会議場, 神戸市)
84. 將積日出夫. 難治性めまいの診断と治療—Update—. 第8回北摂感覚器疾患講習会, 2018.11.1 (高槻市)
85. Usami SI. When genetics can predict cochlear implant result? Moroccan Otolaryngology, Head and Neck Surgery Conferences, 2018.11.2-3 (Marrakech, Morocco)
86. 藤坂実千郎, 高倉大匡, 伊東伸祐, 上田直子, 浅井正嗣, 將積日出夫. 当科における内リンパ水腫推定のための内耳造影MRIと神経耳科学的検査. 第77回日本めまい平衡医学会, 2018.11.29-30 (山口市)
87. 伊東伸祐, 高倉大匡, 藤坂実千郎, 赤

- 荻勝一, 將積日出夫, 渡辺行雄, 鈴木衛, 武田憲昭. 対側型遅発性内リンパ水腫の疫学的検討. 第 77 回日本めまい平衡医学会, 2018. 11. 29-30 (山口市)
88. 森健太郎, 塚田景大, 岩佐陽一郎, 宇佐美真一. 当科におけるメニエール病非定型例 (蝸牛型および前庭型) における内リンパ水腫の検討. 第77回日本めまい平衡医学会, 2018. 11. 29-30 (山口市)
89. Shojaku H, Takakura H, Fujisaka M, Asai M, Watanabe Y, Aoki M, Ito Y, Tsubota M. Intermittent pressure therapy of intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops using the transtympanic massage device. 第 77 回日本めまい平衡医学会, 2018. 11. 29-30 (山口市)
90. 將積日出夫, 高倉大匡, 藤坂実千郎, 渡辺行雄, 上田直子, 坪田雅仁. 難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧治療の治療期間の検討. 第 77 回日本めまい平衡医学会, 2018. 11. 29-30 (山口市)
91. 塚田景大, 宮川麻衣子, 森健太郎, 宇佐美真一. *CDH23* および *MYO7A* 遺伝子変異における平衡機能評価について. 第77回日本めまい平衡医学会, 2018. 11. 29-30 (山口市)
92. 野口勝, 藤岡正人. コモンマーモセット蝸牛における老人性難聴遺伝子 *RAP1A*, *XKR4* の発現パターン. 第 8 回日本マーモセット研究会大会, 2019. 2. 6-7 (東京)
93. 宇佐美真一. 遺伝性難聴の診療ガイドライン改定に向けた診断・治療エビデンスの創出. 2018年度6事業合同成果報告会 (難治性疾患実用化研究事業), 2019. 2. 7-8 (東京国際フォーラム, 東京)

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし