

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

「感覚器（聴覚器）の異常を主徴とする先天異常症候群の研究」

研究分担者 氏名 松永 達雄

所属・職位 国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター聴覚・平衡覚研究部 部長

**研究要旨**

本研究の目的は、耳鼻咽喉科で診断される先天異常症候群の診療を向上するために、臨床的特徴、遺伝学的特徴を解明して、疾患概念の拡張、臨床診断基準の修正につなげることである。今期は、Noonan 症候群、CHARGE 症候群、ワルデンブルグ症候群を対象として研究を行った。Noonan 症候群 5 家系は、全員難聴の診療で受診して遺伝学的検査が行われ、新生突然および難聴以外の多様な症状がそれぞれ 4 家系で認められた。耳鼻咽喉科における本症候群に対する臨床診断の難しさと網羅的遺伝学的検査の有用性が明らかになった。CHARGE 症候群 3 家系も、全員難聴の診療で受診して遺伝学的検査が行われた。臨床診断可能な症状を呈しているが実際には診断されず、遺伝学的検査の結果から診断に至った。診療が分担で進むことが未診断の理由の一つであった。網羅的遺伝学的検査の有用性が明らかになった。ワルデンブルグ症候群の 16 家系では、臨床診断に必要な内眼角開離の指標を検討した。白人データに基づいた基準値を用いると日本人では遺伝学的診断と整合しなくなるため、日本人データに基づいた基準値を算出した。これにより、遺伝学的診断と整合する臨床診断が可能となった。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

務台英樹 国立病院機構東京医療センター臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部 研究員

奈良清光 国立病院機構東京医療センター臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部 研究員

**A. 研究目的**

本研究の目的は、耳鼻咽喉科で診断される先天異常症候群の診療を向上するために、臨床的特徴、遺伝学的特徴を解明して、疾患概念の拡張、臨床診断基準の修正につなげることである。

今期は、Noonan 症候群、CHARGE 症候群、ワルデンブルグ症候群を対象とした。

Noonan 症候群の研究では難聴以外の症状が目立たない患者の臨床像を解明して、今後の早期診断を促進することを目的とした。

CHARGE 症候群の研究では難聴以外にも多様な症状があるものの、臨床診断がされなかった患者の臨床像を明らかにすることで、診断における注意点を解明することを目的とした。

ワルデンブルグ症候群の研究では、臨床診断に必要な内眼角開離の指標である W-index が白人用の基準値しかなく、これを用いた臨床診断は遺伝学的診断と一致しないため、日本人に適した W-index の基準値を定めることを目的とした。

**B. 研究方法**

Noonan 症候群の研究

臨床症状からは診断ができなかった Noonan 症候群の非典型例において、遺伝学的検査によって Noonan 症候群が診断された 5 家系 6 症例を検討した。遺伝学的検査は次世代シーケンサーによるエクソーム解析で行った。臨床情報は、診療記録から収集した。

CHARGE 症候群の研究

臨床症状からは診断ができず、難聴に対する網羅的遺伝学的検査によって CHARGE 症候群と診断された 3 家系 3 症例の臨床像を検討した。遺伝学的検査は次世代シーケンサーによるエクソーム解析および難聴の原因となる 154 遺伝子を対象とした候補遺伝子解析で実施した。臨床情報は、診療記録から収集した。

ワルデンブルグ症候群の研究

ワルデンブルグ症候群の臨床診断がされて、遺伝学的検査により確定診断に至った16家系21症例を検討した。ルデンブルグ症候群の患者の顔面を正面から撮影した写真を用いて内眼角開離を検討した。遺伝学的検査は、患者の末梢血から抽出したDNAを用いて行った。臨床的特徴に基づいて予想されるワルデンブルグ症候群の原因遺伝子(PAX3, MITF, SOX10, EDNRB)のサンガー法解析を行った。各患者のW-indexと原因遺伝子の関係から日本人用のW-indexを算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究開始に先立ち当院および共同研究施設での倫理審査で承認後に開始され、患者、ご家族の書類による説明と同意をうけて、関連する各種の倫理指針を遵守して実施された。

## C. 研究結果

### Noonan症候群の研究

父が本症候群と診断された家系以外は新生突然変異による孤発例であった。随伴症状は、難聴のみが1例で、他は低体重、精神運動発達遅延、弱視が1例、カフエオレ班が1例、眼間開離、内眼角贅皮、両側軽度眼瞼下垂、鳩胸、心室中隔欠損、僧房弁逆流、低身長、停留精巣、知的障害が1例、心房中核欠損症、肺動脈狭窄が1例、随伴症状なしが1例であった。成人例では停留精巣、低身長、矯正視力0.87、歯牙異常を認めたが、健聴であった。

### CHARGE症候群の研究

3症例ともに遺伝学的検査でCHD7遺伝子変異が同定された。また、3症例ともに難聴以外にCHARGE症候群を示す所見(症例1:動脈管開存、停留精巣、症例2:低身長、口蓋裂、両耳介低位、軽度の両耳介奇形、運動発達の遅れ、症例3:食道閉鎖、心室中隔欠損、動脈管開存症、運動発達遅れ)も認められ、診断規準からも確定診断可能であった。しかし、実際には遺伝学的検査の結果を確認するまで、CHARGE症候群の診断はされなかった。

### ワルデンブルグ症候群の研究

WS1の13家系中で、PAX3遺伝子変異が5家系、MITF遺伝子変異が4家系、SOX10遺伝子変異が3家系、EDNRB遺伝子が1家系に認められた。つまり、61%で臨床分類と原因遺伝子が不一致であった。PAX3遺伝子変異症例とそれ以外の原因遺伝子症例の境界となるW-index値を算出したところ2.48であった。さらにW-indexの公式に今回のデータを当てはめて日本人用の

W-index (Wj-index) を算出したところ2.51であった。

## D. 考察

### Noonan症候群の研究

耳鼻咽喉科領域でフォローされているNoonan症候群の患者は、小児科領域でフォローされていた患者とは異なる臨床像を持つことが予想される。難聴以外の症状が軽度な患者が多い可能性がある。これらの患者群において、遺伝学的検査を用いた診断と、その臨床像を解明していくことは、これまで知られていなかった本症候群の臨床像の理解につながる。これは、早期診断、治療に役立つ。これによって、言語発達が促進されるとともに、重篤な合併症による影響を最小限に抑制できて、QOLの改善につながる。

### CHARGE症候群の研究

遺伝学的検査でCHD7遺伝子変異が同定された3症例では、CHARGE症候群を示す所見が認められたが、遺伝学的検査の結果を確認するまで、CHARGE症候群の診断をつけることができなかった。ここから早期診断の問題点が明らかになった。まず、出生後のまだ全ての症状を把握できない状況で、かつ全身麻酔下の手術や集中治療室での全身管理を必要とする時期に、診断をつけることは困難であった。

これは、症状に関する情報が乏しく診断基準を満たさないため、そして生命維持に関する症状の治療に集中する時期には疾患名の確定は後回しになるためである。また、それぞれの症状に対して異なる診療科により専門領域の治療が行われるため、各症状が安定すると、その症状を担当した医師が診断名まで考慮を広げることがない点も理由として考えられた。

この状況を改善する一つの案としては、難聴を呈する代表的な症候群の遺伝子検査が耳鼻咽喉科領域で利用できるため、耳鼻咽喉科領域においては網羅的遺伝子検査を活用していくことが考えられる。

### ワルデンブルグ症候群の研究

実際に、これまでのW-indexと日本人用のW-indexを、公開されている日本人健常者の顔面計測値であるKitaokaらによる乳幼児1006人とNakagawaらによる成人254人のデータを用いて検証した。その結果、これまでのW-indexでは日本人健常者の多くがワルデンブルグ症候群に該当してしまうが、日本人用のW-indexあるいはWj-indexではワルデンブルグ症候群に該当しなかった。このことから、W-indexを用いることで、遺伝学的診断と整合性のとれた臨床診断が可能になることが確認された。

本研究で確立された W-index を臨床診断に普及していくことで、日本人のワルデンブルグ症候群患者に対して遺伝学的診断と整合性のとれた臨床診断を実現できる。そして、臨床診断早期からサブタイプの特徴に応じた診療を促進できる。

## E. 結論

### Noonan 症候群の研究

難聴患者の遺伝学的診断が Noonan 症候群の臨床像を広げることにつながり、それは本症候群の早期診断、治療に役立つと考えられた。

### CHARGE 症候群の研究

耳鼻咽喉科医師は、難聴に対する網羅的遺伝学的検査の実施と CHARGE 症候群に特異的特徴の把握により、本症候群の診断を向上できると考えられた。

### ワルデンブルグ症候群の研究

日本人ワルデンブルグ症候群患者の測定値から日本人用の W-index を算出し、2.51 という基準値を得た。この基準値を用いることで、遺伝学的診断と整合性のとれた臨床診断が可能となると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kanno A, Mutai M, Namba K, Morita N, Nakano A, Ogahara N, Sugiuchi T, Ogawa K, Matsunaga T\*. Frequency and Specific Characteristics of the Incomplete Partition Type III Anomaly in Children. *Laryngoscope* 2017; 127(7):1662-1669
- 2) Hosoya M, Fujioka M, Sone T, Okamoto S, Akamatsu W, Ukai H, Ueda HR, Ogawa K, Matsunaga T, Okano H\*. Cochlear cell modeling using disease-specific iPSCs unveils a degenerative phenotype and suggests treatments for congenital progressive hearing loss. *Cell Rep.* 2017; 18(1):68-81
- 3) Mutai H, Watabe T, Kosaki K, Ogawa K, Matsunaga T\*. Mitochondrial mutations in maternally inherited hearing loss. *BMC Medical Genetics* 2017; 18(1):32
- 4) Morimoto N, Mutai H, Namba K, Kaneko H, Kosaki R, Matsunaga T\*. Homozygous EDNRB Mutation in a Patient with Waardenburg Syndrome Type 1. *Auris Nasus Larynx* 2018; 45(2):222-226
- 5) Yamazawa K\*, Yamada Y, Kuroda T, Mutai H, Matsunaga T, Komiyama O, Takahashi T. Spontaneous intramural duodenal hematoma as the manifestation of Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018; 176(2):496-498
- 6) Unzaki A, Morisada N\*, Nozu K, Ye MJ, Ito S, Matsunaga T, Ishikura K, Ina S, Nagatani K, Okamoto T, Inaba Y, Ito N, Igarashi T, Kanda S, Ito K, Omune K, Iwaki T, Ueno K, Yahata M, Ohtsuka Y, Nishi E, Takahashi N, Ishikawa T, Goto S, Okamoto N, Iijima K. Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-otorenal syndrome. *J Hum Genet.* 2018; 63:647–656,doi: 10.1038/s10038-018-0429-8
- 7) Matsushima K\*, Nakano A, Arimoto Y, Mutai H, Yamazawa K, Murayama K, Matsunaga T. High-level heteroplasmy for the m.7445A>G mitochondrial DNA mutation can cause progressive sensorineural hearing loss in infancy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018; 108:125-131
- 8) Shigemizu D\*, Miya F, Akiyama S, Okuda S, Borojevich KA, Fujimoto A, Nakagawa H, Ozaki K, Niida S, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Kato M, Yamasaki M, Matsunaga T, Mutai H, Kosaki K, Tsunoda T\*. IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis. *Sci Rep.* 2018; 8:5608 doi:10.1038/s41598-018-23978-z
- 9) 松永達雄\*遺伝性難聴と内耳再生医療. *日本医事新報* : 東京 2017; 4846:29
- 10) Suzuki N, Mutai H, Miya F, Tsunoda T, Terashima H, Morimoto N, Matsunaga T\*. A case report of reversible generalized seizures in a patient with Waardenburg syndrome associated with a novel nonsense mutation in the penultimate exon of SOX10. *BMC Pediatr.* 2018; 18(1):171
- 11) Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, Cushman BJ, Grant AR, Siegert RK, Shen J, Chapin A, Boczek NJ, Schimmenti LA, Murry JB, Hasadsri L, Nara K, Kenna M, Booth KT, Azaiez H, Griffith A, Avraham KB, Kremer H, Rehm HL, Amr SS, Abou Tayoun AN\*, ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. *Hum Mutat.* 2018; 39(11):1593-1613
- 12) Mutai H\*, Miya F, Shibata H, Yasutomi Y, Tsunoda T, Matsunaga T. Gene expression dataset for whole cochlea of *Macaca fascicularis*. *Sci Rep.* 2018; 8(1):15554

- 13) Hosoya M, Minami SB\*, Enomoto C, Matsunaga T, Kaga K. Elongated EABR Wave Latencies Observed in Patients With Auditory Neuropathy Caused by OTOF Mutation. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2018; 3(5):388-393
- 14) Hosoya M, Saeki T, Saegusa C, Matsunaga T, Okano H, Fujioka M, Ogawa K. Estimating the concentration of therapeutic range using disease-specific iPSCs: Low-dose rapamycin therapy for Pendred syndrome. *Regen Ther*. 2018;10:54-63
- 15) Suzuki H, Kurosawa K, Fukuda K, Ijima K, Sumazaki R, Saito S, Kosaki R, Hirasawa A, Okazaki Y, Imai K, Matsunaga T, Iwata T, Kosaki K\*. Japanese pathogenic variant database: DPV. *Transl Sci Rare Dis*. 2018;3:133-137
- 16) Kitao K, Mutai H, Namba K, Morimoto N, Nakano A, Arimoto Y, Sugiuchi T, Masuda S, Okamoto Y, Morita N, Sakamoto H, Shintani T, Fukuda S, Kaga K, Matsunaga T\*. Deterioration in Distortion Product Otoacoustic Emissions in Auditory Neuropathy Patients with Distinct Clinical and Genetic Backgrounds. *Ear Hear*. 2019;40(1):184-191.
- 17) 増田圭奈子\*, 五島史行, 松永達雄. 小児めまいの間診票 (日本語版 DHI-PC) の有用性の検討. *Otol Jpn*. 2018; 28(5):708-714
- 18) 松永達雄\*. 先天性難聴児のゲノム診療の意義と動向. *公衆衛生* 2018; 82(6)468-473
- 19) 松永達雄\*. 遺伝学的診療の進め方. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 2018;90(8):598-604
- 20) 松永達雄\*. 臨床像起点の遺伝性難聴診療の確立. *Otol Jpn*. 2018;28(2):65-69.
- 21) 松永達雄\*. ゲノム医療(遺伝子医療)の今 希少疾患・難病の遺伝カウンセリング. *保健の科学*. 2018;60(10) 677-681.
- 22) 松永達雄\*. 遺伝性難聴の診断の進歩 In : 山嵜達也 編集. *医学のあゆみ BOOKS 耳鼻咽喉科診療の進歩 40のエッセンス*. 医歯薬出版 : 東京 2018; 7-10
- 23) 松永達雄\*. 前庭水管拡大症 In : 森山寛 監修. 大森孝一, 藤枝重治, 小島博己, 猪原秀典 編集. *今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第4版*. 医学書院 : 東京 2018; 257-258
- 24) 松永達雄\*. 耳介・外耳道の先天異常 (耳瘻孔を含む) congenital anomalies of auricle and external ear canal In : 福井次矢, 高木誠, 小室一成 総編集. *今日の治療指針 2019年版 (私はこう治療している)*. 医学書院 : 東京 2019; 1545
- 25) Hatabu N, Katori N, Sato T, Maeda N, Suzuki E, Komiyama O, Tsutsui H, Nagao T, Nakauchi-Takahashi H, Matsunaga T, Ishii T, Hasegawa T, Yamazawa K\*. A Familial Case of a Whole Germline CDC73 Deletion Discordant for Primary Hyperparathyroidism. *Horm Res Paediatr*. 2019; 92(1):56-63
- 26) DiStefano MT, Hemphill SE, Oza AM., Siegert RK., Grant AR., Hughes MY., Cushman BJ., Azaiez H, Booth KT., Chapin A, Duzkale H, Matsunaga T, Shen J, Zhang W, Kenna M, Schimmenti LA., Tekin M, Rehm HL., Abou Tayoun AN., Amr SS\* on behalf of the ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group. ClinGen Expert Clinical Validity Curation of 164 Hearing Loss Gene-Disease Pairs. *Genet Med*. 2019; 21:2239-2247
- 27) Minami S, Nara K, Mutai H, Morimoto N, Sakamoto H, Takiguchi T, Kaga K, Matsunaga T\*. A clinical and genetic study of 16 Japanese families with Waardenburg syndrome. *Gene*. 2019. 708(1):86-90
- 28) Shen J\*, Oza AM, Castillo I, Duzkale H, Matsunaga T, Pandya A, Kang HP, Mar-Heyming R, Guhan S, Moyer K, Lo C, Kenna M, Alexander JJ, Zhang Y, Hirsch Y, Luo M, Cao Y, Choy KW, Cheng YF, Avraham KB, Hu X, Garrido G, Moreno-Pelayo MA, Greinwald J, Zhang K, Zeng Y, Brownstein Z, Basel-Salmon L, Davidov B, Frydman M, Weiden T, Nagan N, Willis A, Hemphill SE, Grant AR, Siegert RK, DiStefano MT, Amr SS, Rehm HL, Abou Tayoun AN\* on behalf of the ClinGen Hearing Loss Working Group. Consensus interpretation of the p.Met34Thr and p.Val37Ile variants in GJB2 by the ClinGen Hearing Loss Expert Panel. *Genet Med*. 2019; 21:2442-2452
- 29) Wasano K\*, Takahashi S, Rosenberg SK, Kojima T, Mutai H, Matsunaga T, Ogawa K, Homma K\*. Systematic quantification of the anion transport function of pendrin (SLC26A4) and its disease-associated variants. *Human Mutation*. 2019; 41(1):316-331
- 30) Maeda-Katahira A, Nakamura N, Hayashi T, Katagiri S, Shimizu S, Ohde H, Matsunaga T, Kaga K, Nakano T, Kameya S, Matsuura T, Fujinami K, Iwata T, Tsunoda K\*. Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort. *Molecular Vision*. 2019; (25): 559-573

- 31) 山本修子、南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、松永達雄、伊藤文展、遠藤理奈子、橋本陽介、石川直明、加我君孝. 東京医療センターにおける成人人工内耳症例の適応と有用性の検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 2019; 122(8):1118-1126
- 32) 松永達雄\*. 「第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会シンポジウム」難聴のゲノム医療. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2019;122:16-21
- 33) 松永達雄. 視覚聴覚二重障害の診療. JOHNS Vol. 35 No.9 2019: 1377-1378 頁. 2019 年 9 月発行
- 34) 松永達雄. 遺伝情報をどう管理し、活用するか—耳科領域—. JOHNS Vol. 35 No.10 2019: 1452-1454 頁. 2019 年 9 月発行
2. 学会発表
- 1) Minami SB, Nara K, Mutai H, Morimoto N, Inoue M, Masuda Sa, Masuda Sh, Sakamoto H, Misawa H, Takiguchi T, Kaga K, Matsunaga T. Clinical and Genetic Studies of 21 families with Japanese Waardenburg Syndrome. IFOS. 2017 年 6 月 24-28 日, Paris, France
- 2) Hosoya M, Masato F, Matsunaga T, Ogawa K. Cochlear cell modeling using disease-specific iPSCs unveiled a degenerative phenotype and treatments of a congenital progressive hearing loss. IFOS. 2017 年 6 月 24-28 日, Paris, France
- 3) Hemphill SE, Cushman BJ, Oza AM, Shen J, Chapin A, Booth K, Azaiez H, Duzkale H, Zhang W, Matsunaga T, Rehm HL, Tayoun ANA, Amr SS, DiStefano MT, on behalf of the ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group. Progress in evaluating the clinical validity of gene-disease associations in hearing loss. Curating the Clinical Genome Meeting 2017. 2017 年 6 月 28-30 日, Washington, DC, USA, ポスター
- 4) Matsunaga T. Personalized medicine for hereditary hearing loss by phenotype-driven approach. 14th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2017 年 12 月 1-2 日, Kaohsiung, Taiwan
- 5) Saeki T, Hosoya M, Nishiyama T, Matuzaki S, Shibata S, Matsunaga T, Fujioka M, Ogawa K, Okano H. The localization of PENDING aggregation in Pendred syndrome patient specific iPSCs derived outer sulcus cells. Association for research in otolaryngology 41st Annual MidWinter Meeting 2018 年 2 月 10-14 日, San Diego, California, USA
- 6) Mutai H, Momozawa Y, Kamatani Y, Kubo M, Matsunaga T. Whole Exome Sequencing to Discover Novel Genes Associated with Hearing Loss. Association for research in otolaryngology 41st Annual MidWinter Meeting 2018 年 2 月 10-14 日, San Diego, California, USA
- 7) 南修司郎、奈良清光、務台英樹、守本倫子、井上真規、増田佐和子、益田慎、阪本浩一、三澤逸人、瀧口哲也、加我君孝、松永達雄. Waardenburg 症候群 21 家系の遺伝的および臨床的検討. 日本耳鼻咽喉科学会総会. 広島 2017 年 5 月 17-20 日
- 8) 南修司郎、奈良清光、務台英樹、加我君孝、松永達雄. Waardenburg 症候群 11 家系の遺伝的及び臨床的検討 ~日本人 W-index 作成の試み~. (ポスター) 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 神戸 2017 年 11 月 15-18 日
- 9) 重水大智、宮冬樹、秋山真太郎、奥田修二郎、キースボロエビッチ、藤本明洋、中川英刀、尾崎浩一、新飯田俊平、金村米博、岡本伸彦、齋藤伸治、加藤光広、山崎麻美、松永達雄、務台英樹、小崎健次郎、角田達彦. 疾患原因変異発見のための正確な中間サイズインデル検出法の開発. 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 神戸 2017 年 11 月 15-18 日
- 10) 宮冬樹、重水大智、金村米博、齋藤伸治、岡本伸彦、加藤光広、山崎麻美、松永達雄、務台英樹、小崎健次郎. 既存の exome 解析では疾患原因変異同定が困難な検体の原因変異探索手法の開発.

日本人類遺伝学会第 62 回大会.神戸  
2017 年 11 月 15-18 日

- 11)前田亜希子、中村奈津子、藤波芳、野田徹、松永達雄、加我君孝、林孝彰、冲永聡子、角田和繁.**Auditory neuropathy** を合併した常染色体優性視神経萎縮症の 3 例.第 65 回日本臨床視覚電気生理学会.大阪 2017 年 11 月 17-18 日
- 12)川崎泰士、平賀良彦、和佐野浩一郎、務台英樹、松永達雄、小川郁.難聴を伴う骨形成不全症 I 型の症例における **COL1A1** 遺伝子検査による確定診断.第 27 回日本耳科学会総会・学術講演会.横浜 2017 年 11 月 22-24 日
- 13)松永達雄、加我君孝、務台英樹、奈良清光、南修司郎、山本修子、藤岡正人、小川郁.臨床像起点の遺伝性難聴診療の確立.第 27 回日本耳科学会総会・学術講演会. テーマセッション,横浜 2017 年 11 月 22-24 日
- 14)仲野敦子、有本友季子、松永達雄.**PTPN11** 遺伝子変異が検出された難聴児の検討.第 27 回日本耳科学会総会・学術講演会. 横浜 2017 年 11 月 22-24 日
- 15)森貞直哉、野津寛大、石倉健司、伊藤秀一、松永達雄、飯島一誠.本邦における鯉耳腎 (**BOR**) 症候群の原因遺伝子と臨床像.第 40 回日本小児遺伝学会学術集会.東京都港区 2018 年 1 月 12-13 日
- 16)Nakano A, Arimoto Y, Matsunaga T. A de novo mutation in **PTPN11** in a child being considered as non-syndromic sensorineural hearing loss. 14th Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology. 2018 年 6 月 2-5 日, Stockholm, Sweden.
- 17)Matsunaga T, Nara K, Inoue S, Yamamoto N, Minami S, Kaga K, Mutai H. Identification of novel candidate deafness genes by whole exome sequencing in patients with hearing loss. Corlas Annual Meeting 2018. 2018 年 9 月 16-19 日, Beijing, China.
- 18)南修司郎、山本修子、松永達雄、五島史行、伊藤文展、利國圭太郎、石川直明、加我君孝. 先天性難聴または言語習得前難聴で成人後に人工内耳手術を行なった症例の検討. 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会. 横浜 2018 年 5 月 30 日-6 月 2 日
- 19)吉浜圭祐、関水真理子、猪狩雄一、中原奈々、斎藤真、伊藤文展、松永達雄、小澤宏之、小川郁. 頸動脈小体腫瘍症例における **SDHB・SDHD** の生殖細胞系列遺伝子変異、および腫瘍組織内蛋白発現の解析. 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会. 横浜 2018 年 5 月 30 日-6 月 2 日
- 20)南修司郎、山本修子、松永達雄、五島史行、伊藤文展、利國圭太郎、石川直明、加我君孝. 良聴耳平均聴力レベル **90dB** 未満で人工内耳手術を行った症例の検討. 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会. 横浜 2018 年 5 月 30 日-6 月 2 日
- 21)松永達雄. 難聴のゲノム医療. 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会 シンポジウム (2) ゲノム医療新時代: 耳鼻咽喉科臨床への応用. 横浜 2018 年 6 月 1 日
- 22)加藤秀敏、南修司郎、山本修子、松永達雄、加我君孝. 当補聴器外来における軽・中等度難聴児への対応. 第 4 回 耳鳴難聴研究会. 東京都新宿区 2018 年 7 月 14 日
- 23)務台英樹、和佐野浩一郎、奈良清光、松永達雄.**Exome** 解析により同定された新規難聴原因候補 **SLC12A2** 変異とその機能解析. 第 28 回日本耳科学会総会・学術講演会. 大阪 2018 年 10 月 3-6 日
- 24)元山華穂子、磯島豪、高宮聖実、佐藤恭弘、小山隆之、高橋和浩、森田訓子、松永達雄、三牧正和. 尿路感染症時の低カルシウム血症から診断した **HDR** 症候群の 1 例. 第 52 回日本小児内分泌学会学術集会. 東京都江東区 2018 年 10 月 4-6 日
- 25)吉浜圭祐、務台英樹、和佐野浩一郎、関水真理子、中原奈々、斎藤真、中村伸太郎、小澤宏之、松永達雄、小川郁. **Whole Exome Sequencing** を用いた頸動脈小体腫瘍症例に対する **Germline mutation** 検索の試み. 日本人類遺伝学会第 63 回大会. 横浜 2018 年 10 月 12 日
- 26)務台英樹、和佐野浩一郎、桃沢幸秀、鎌谷洋一郎、宮冬樹、奈良清光、角田達彦、本間和明、久保充明、松永達雄. **Whole Exome Sequencing** により同定された新規難聴原因候補 **SLC12A2**. 日

本人類遺伝学会第 63 回大会. 横浜 2018 年 10 月 12 日

- 27)宮冬樹、重水大智、金村米博、齋藤伸治、岡本伸彦、加藤光広、松永達雄、務台英樹、小崎健次郎、角田達彦. exome 解析による疾患原因変異探索の限界を突破するための手法の検証. 本人類遺伝学会第 63 回大会. 横浜 2018 年 10 月 10-13 日
- 28)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. EYA4 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. 神戸 2018 年 10 月 17-19 日
- 29)森田訓子、黒木良子、小川剛、伊藤健、井上沙聡、松永達雄. 尿路感染症による敗血症、痙攣重積発作を契機に判明した HDR 症候群症例の検討. 第 63 回日本聴覚医学会. 神戸 2018 年 10 月 17-19 日
- 30)遠藤理奈子、山本修子、南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、小島敬史、橋本陽介、石川直明、松永達雄、加我君孝. 当科で乳幼児期に人工内耳手術を施行した重度難聴児 185 児の療育・就学状況調査. 第 63 回日本聴覚医学会. 神戸 2018 年 10 月 17-19 日
- 31)Mutai H, Wasano K, Momozawa Y, Kamatani Y, Miya F, Masuda S, Morimoto N, Nara K, Takahashi S, Tsunoda T, Homma K, Kubo M, Matsunaga T. Identification and Characterization of SLC12A2 as a Candidate of Nonsyndromic Sensorineural Hearing Loss in Human. 42nd Annual MidWinter Meeting, Association for Research in Otolaryngology. Baltimore Marriott Waterfront, Baltimore, Maryland, USA. 2019 年 2 月 12 日
- 32)Yoshihama K, Ozawa H, Mutai H, Matsunaga T, Ogawa K. Carotid Body Tumor Occurred with SDHA Germline Variants, Three Japanese Cases. AAO-HNSF. New Orleans, USA. 2019 年 9 月 15-18 日
- 33)橋本陽介、南修司郎、石川直明、遠藤理奈子、伊藤文展、和佐野浩一郎、松永達雄、加我君孝. 人工内耳埋込術を行った auditory neuropathy の中等度難聴児例. 第

222 回東京都地方部会例会学術講演会. 東京 2019 年 3 月 23 日

- 34)仲野敦子、有本友季子、船越うらら、松永達雄. 劣性遺伝が疑われた難聴同胞症例の検討. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
- 35)細谷誠、藤岡正人、野口勝、吉浜圭祐、西山崇経、鈴木成尚、大石直樹、神崎晶、松永達雄、小川郁. 当院における難聴遺伝外来の現況とこころみ. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
- 36)和佐野浩一郎、松永達雄. エクソン上の点変異に伴うペンドリンのスプライシング異常に関する検討. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
- 37)松永達雄、奈良清光、務台英樹、井上沙聡、山本修子、細谷誠、和左野浩一郎、南修司郎、加我君孝. ClinGen Hearing Loss Working Group による難聴遺伝子バリエント評価のガイドライン. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
- 38)野口勝、藤岡正人、大石直樹、吉浜圭祐、松永達雄、務台英樹、奈良清光、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、松崎佐栄子、神崎晶、小川郁. 当院の神経線維腫症 2 型症例における NF2 遺伝子の分子遺伝学的検討. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
- 39)藤岡正人、細谷誠、西山崇経、野口勝、鈴木成尚、矢部はる奈、吉浜圭祐、松永達雄、宇佐美真一、小川郁. 遺伝性難聴 Pendred 症候群/DFNB4 の難聴・めまいに対する新規療法の医師主導治験. 第 14 回日本小児耳鼻咽喉科学会. 福岡 5 月 23-24 日
- 40)野口勝、藤岡正人、松永達雄、大石直樹、吉浜圭祐、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、松崎佐栄子、神崎晶、戸田正博、田村亮太、小川郁. 当院の神経線維腫症 2 型症例における NF2 遺伝子の

分子遺伝学的検討. 第 28 回日本聴神経腫瘍研究会. 東京 2019 年 6 月 8 日

- 41)橋本陽介、和佐野浩一郎、奈良清光、南修司郎、務台英樹、松永達雄.極めて希少な遺伝子の病原性バリエーションが原因として疑われた難聴の 1 家系.第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 10 日
- 42)松永達雄、奈良清光、務台英樹、細谷誠、小川郁、加我君孝. 国際研究チームによる 164 難聴遺伝子・疾患の組み合わせに対する臨床的妥当性の評価. 第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
- 43)務台英樹、松永達雄.霊長類蝸牛における高発現遺伝子群の探索. 第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
- 44)仲野敦子、有本友季子、松永達雄.前庭水管拡大症例の検討.第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
- 45)野口勝、藤岡正人、大石直樹、奈良清光、務台英樹、長谷部夏希、松崎佐栄子、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、神崎晶、松永達雄、小川郁. 神経線維腫症 2 型を呈する日本人症例における NF2 遺伝子変異と臨床像の関係. 第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
- 46)藤岡正人、大石直樹、長谷部夏希、野口勝、松永達雄、小澤宏之、鈴木成尚、細谷誠、神崎晶、北村充、小川郁. 当院における神経線維腫症 II 型に対する試み—稀少難治性遺伝性疾患として—. 第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
- 47)松永達雄、奈良清光、務台英樹、井上沙聡、山本修子、和佐野浩一郎、南修司郎、加我君孝.病的意義不明 GJB2 遺伝子バリエーションの解釈への国際共同研

究による挑戦と成果.第 64 回日本聴覚医学会総会・学術講演会.大阪 2019 年 11 月 7 日

- 48)川崎泰士、和佐野浩一郎、高橋優宏、務台英樹、奈良清光、松永達雄. NLRP3 遺伝子解析により variant を同定したクリオピリン関連周期熱症候群症例の長期聴力経過の検討. 第 64 回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 大阪 2019 年 11 月 7 日
- 49)Matsunaga T, Mutai H, Nara K, Wasano K, Minami S, Koga K.Elucidation of Genetic Background and Phenotypic Features in Patients with Hereditary Hearing Loss to Improve Diagnosis and Care Association For Research In Otolaryngology (ARO) 43<sup>rd</sup> Annual MidWinter Meeting.San Jose, California, USA. 2020 年 1 月 25—29 日 (ポスター)
- 50)Noguchi M, Fujioka M, Oishi N, Mutai H, Nara K, Matsunaga T, Ogawa K, Wasano K.Investigation the effects of exonic and intronic variants of NF2 on pre-mRNA splicing.Association For Research In Otolaryngology (ARO) 43<sup>rd</sup> Annual MidWinter Meeting.San Jose, California, USA. 2020 年 1 月 25—29 日 (ポスター)
- 51)Wasano K, Kojima T, Takahashi S, Mutai H, Matsunaga T, Homma K.Investigating the effects of exonic single nucleotide variants of SLC26A4 on pre-mRNA splicing.Association For Research In Otolaryngology (ARO) 43<sup>rd</sup> Annual MidWinter Meeting.San Jose, California, USA. 2020 年 1 月 25 日—29 日 (ポスター)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし