

## I. 総括研究報告

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（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・特任教授）

研究分担者 松原 篤（弘前大学大学院医学研究科・教授）  
小林 有美子（岩手医科大学医学部・講師）  
和田 哲郎（筑波大学医学医療系・准教授）  
石川 浩太郎（国立障害者リハビリテーションセンター・  
病院リハビリテーション部・部長）  
池園 哲郎（埼玉医科大学医学部・教授）  
武田 英彦（虎の門病院診療部耳鼻咽喉科・部長）  
加我 君孝（東京医療センター臨床研究センター・  
名誉臨床研究センター長）  
大石 直樹（慶應義塾大学医学部・准教授）  
山嵜 達也（東京大学医学部附属病院・教授）  
岩崎 聡（国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科・教授）  
野口 佳裕（国際医療福祉大学医学部・主任教授）  
東野 哲也（国際医療福祉大学病院・病院教授）  
佐野 肇（北里大学医療衛生学部・教授）  
石倉 健司（北里大学医学部・教授）  
將積 日出夫（富山大学学術研究部医学系・教授）  
中西 啓（浜松医科大学医学部・助教）  
曾根 三千彦（名古屋大学大学院医学系研究科・教授）  
北原 糺（奈良県立医科大学医学部・教授）  
内藤 泰（神戸市立医療センター中央市民病院・参事）  
前田 幸英（岡山大学病院耳鼻咽喉科・講師）  
羽藤 直人（愛媛大学大学院医学系研究科・教授）  
山下 裕司（山口大学大学院医学系研究科・教授）  
中川 尚志（九州大学大学院医学研究院・教授）  
鈴木 幹男（琉球大学大学院医学研究科・教授）  
小橋 元（獨協大学医学部・教授）  
村田 敏規（信州大学医学部・教授）  
工 穰（信州大学医学部・教授）

吉村 豪兼 (信州大学学術研究院医学系・講師)  
茂木 英明 (信州大学医学部附属病院・特任准教授)  
西尾 信哉 (信州大学医学部・特任講師)

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)  
新谷 朋子 (札幌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)  
本蔵 陽平 (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)  
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)  
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)  
松延 毅 (日本医科大学耳鼻咽喉科学教室)  
佐久間 直子 (日本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)  
大上 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)  
藤阪 実千郎 (富山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)  
森本 千裕 (奈良県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科)  
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)  
片岡 祐子 (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)  
菅原 一真 (山口大学医学部耳鼻咽喉科)  
武田 憲昭 (徳島大学医学部耳鼻咽喉科)  
高橋 晴雄 (長崎大学病院聴覚・平衡センター)

神田 幸彦（神田 ENT 医院耳鼻咽喉科）  
我那覇 章（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）  
宮之原 郁代（鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）  
古庄 知己（信州大学医学部遺伝医学講座）  
宮川 麻衣子（信州大学医学部人工聴覚器学講座）  
北尻 真一郎（信州大学医学部人工聴覚器学講座）  
稲葉 彩（横浜市立大学附属市民総合センター小児科）  
金子 徹治（東京都立小児総合医療センター臨床試験科）  
奥田 雄介（北里大学医学部小児科学）

## 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、ミトコンドリア難聴、遅発性内リンパ水腫、鯉耳腎症候群およびその類縁疾患について、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。

令和4年度は、前年度までの研究を継続し、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、ワーデンブルグ症候群、鯉耳腎症候群の症例登録レジストリを管理・運営するとともに、全国の拠点医療機関に属する分担研究者および研究協力者より、患者の詳細な臨床情報および DNA 試料を収集し、疾患ごと臨床的所見（臨床像・随伴症状など）の詳細な検討を行なった。また、本研究で全国の共同研究施設より収集された症例に加え、今までの研究で収集されていた日本人難聴患者 10,000 例の遺伝子解析結果および臨床情報を取りまとめて論文として報告した（Usami & Nishio, 2022）。難聴患者に関して 10,000 例規模の遺伝子解析を行なった例は世界的に類を見ず、学術的に非常に大きなインパクトのある結果を示すことができた。特に、原因遺伝子の種類毎に臨床情報の分析を行うことで、難聴の発症時期、難聴の程度および難聴の自然歴に関して明らかにすることができた。本研究成果は適切な治療、介入に非常に有用であり、ガイドラインに資するエビデンスを多数症例で確立することができた。また、研究成果を保険に還元することを目的に、株式会社ビーエムエルと保険検査のアップグレードの準備を行い、保険で実施している「先天性難聴の遺伝学的検査」のアップグレードを実施し、2022年9月20日より実際の臨床の場で検査実施可能な体制を構築した。検査対象の拡充により確定診断率が 10%程度向上させ

ることができた。

若年発症型両側性感音難聴に関しては、前年度より登録症例数が 207 例増加し、合計で 1,384 例の詳細な臨床像が収集された。収集された症例のうち 77%で遺伝学的検査が実施されており、遺伝学的検査が診断に必要な検査として普及していることが確認された。遺伝学的検査の結果としては *CDH23* 遺伝子変異による難聴が最も多く、次いで *KCNQ4* 遺伝子が多かった。既知 11 遺伝子以外の原因遺伝子変異が見出された症例も 13%おり、新規の原因遺伝子として *MYH14*、*TMCI*、*MYO7A* 遺伝子が関与することが明らかとなった。

アッシャー症候群に関しては、前年度より登録症例数が 20 例増加し、合計で 294 例の詳細な臨床像が収集された。収集された症例のうち遺伝学的検査が実施されているのが 60%であった。見出された遺伝子に関しては *USH2A* 遺伝子変異例が最も多く 41%、次いで *MYO7A* が 13%、*CDH23* が 11%であり、他の原因遺伝子はいずれもわずかであった。網膜色素変性症の診断に関しては網膜電図が最も高感度であり 97%の症例で異常所見が見られた。治療実態に関しては *USH2A* 遺伝子変異によるアッシャー症候群は、アッシャー症候群 2 型となり、中等度難聴となる症例が多いことより補聴器の装用例が全体の 65%と多かった。また、人工内耳の装用は全体の 31%であった。補聴器・人工内耳の効果に関してはいずれの遺伝子も良好であるケースが多いことが明らかとなった。

遅発性内リンパ水腫に関しては、前年度より登録症例数が 50 例増加し、合計で 522 例の詳細な臨床像が収集された。また、全国疫学調査より推計された患者人数および過去 14 年間で実施された疫学調査の結果を取りまとめて論文として報告した (Ito et al., 2022a, Ito et al., 2022b)。疫学的特徴として、確実例がやや多く全体の 63%を占めていた。また、罹患側に関しては同側型が全体の 2/3 を占めること、先行する高度難聴は 10 歳未満に多く、原因不明、突発性難聴、ムンプスが原因であるケースが多かった。治療に関しては各種治療法の効果に関して検討を行ったところ、難聴に関しては治療効果に乏しくほとんど改善が認められないのに対して、平衡機能障害に関しては軽度の平衡機能障害を呈する例では著明な改善効果が認められることが明らかとなった。一方、治療前に中等度以上の平衡機能障害を有する例では改善効果が乏しいことが明らかとなった。

鯉耳腎症候群に関しては、前年度より登録症例数が 10 例増加し、合計で 97 例の詳細な臨床像が収集された。診断は、臨床症状のみで診断されている例が 47%と多かったが、遺伝学的検査が活用され診断されている例も 22%認められた。収集された症例のうち 67%で遺伝学的検査が実施されていた。見出された遺伝子に関しては *EYA1* 遺伝子変異例が最も多く 48%、次いで *SIX1* が 9%であった。難聴に関しては中等度難聴の頻度が比較的高く 48%であった。また 15dB 以上の気導骨導差を認める症例が全体の 79%と多く、伝音難聴や混合性難聴の症例が多いことが明らかとなった。また、診断基準では参考事項となっている中耳奇形や内耳奇形を伴う症例がともに全体の 50%以上に認められ、むしろ耳介奇形 (30%) や外耳奇形 (8%) よりも頻度が高いことが明らかとなった。

また、関連疾患として研究を実施しているワーデンブルグ症候群に関しても前年度より登

録症例数が 39 例増加し、合計で 119 例の詳細な臨床像が収集された。保険診療での検査の実施が認められていないこともあり、収集された症例のうち遺伝学的検査が実施されていたのは半数以下の 48%にとどまっていた。見出された遺伝子に関しては *MITF* 遺伝子変異例が最も多く 23%、次いで *SOX10* が 21%、*PAX3* が 19%であった。また、臨床的特徴である色素異常の罹患者頻度に関しては、毛髪色素異常が全体の 30%程度で認められた。一方、虹彩色素以上は全体の 83%に認められ頻度の高い随伴症状であることが明らかとなった。また、その他の症候としては約 10%の症例に精神運動発達遅滞・広範性発達障害を認めることが明らかとなった。登録された症例の中には部分しか症候を呈していない症例もあり、遺伝学的検査の普及とそのための啓蒙活動が必要であると考えられる。

## 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、また、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、遅発性内リンパ水腫、鯉耳腎症候群、ミトコンドリア難聴および類縁疾患について患者の詳細な臨床情報を効率的に収集するためのデータベース (症例登録レジストリ) を構築し、All Japan の研究体制で臨床情報を収集するとともに、分析を行うことで、臨床的特徴や治療実態の把握および治療効果の解析を行い、エビデンスを確立することを目的としている。

若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、鯉耳腎症候群、ミトコンドリア難聴

およびワーデンブルグ症候群においては、遺伝子診断が客観的な診断基準となること、また疾患のサブタイプ分類にも重要な所見となることが明らかとなってきたため、症例登録レジストリに収集された症例を分析することを通して、疾患の自然経過 (すなわち、難聴の進行の程度や視覚障害などの随伴症状の予後予測) の解明と、効果的な治療法の選択に有用であることなどが明らかとなってきた。本年度は前年度までの研究を継続するとともに、若年発症型両側性感音難聴とアッシャー症候群の予後と治療法を検討するために、レジストリに登録されている症例に関して原因遺伝子の種類ごとに難聴の進行や、人工内耳を主とした補聴装用効果の分析を行った。遅発性内リンパ水腫は、先行して難聴、後にめまいを発症する難病であり、有効な治療法が確立していない。めまい発作を抑制する様々な治療が選択されているが、治療法の有効性を含めた包括的な検討が必要である。前年度までの研究により、先行する高度難聴の発症年齢、原因疾患から、ムンプス難聴が主要な原因となっている可能性が明らかとなった。本年度は大幅に登録症例数が増加し

たので、改めて発症年齢を中心に本疾患の分析を行った。また、ワーデンブルグ症候群と鰓耳腎症候群に関しては昨年度開発した症例登録レジストリシステムの運用を継続して実施し、全国の分担研究施設、研究協力施設より情報収集を行ない、両疾患の臨床像を明らかにすることを目的に、疑い例も含めて収集した症例登録を進めた。

本研究を通して、各疾患についての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治療手法に関する新しい診療ガイドラインの作成を目指す計画である。これにより患者の QOL 向上に寄与すること期待される。

## B. 研究方法

本研究では、各々の疾患に関して臨床像および治療実態の把握を行う事を目的に、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、ワーデンブルグ症候群、鰓耳腎症候群に関して症例登録レジストリを構築し、全国から臨床情報等を収集し、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) 日本人難聴患者 10,047 例の遺伝子解析および臨床情報のとりまとめ

本研究で全国の共同研究施設より収集された症例に加え、今までの研究で収集されていた日本人難聴患者の症例数が 10,000 例を超えたことより、10,047 例の次世代シーケンス解析の結果および各遺伝子変異による難聴症例の臨床情報の取りまとめを行った。

具体的には、2012 年から 2022 年の期間に本研究班および全国の共同研究機関より収集された日本難聴患者 10047 例の DNA 試料を用い、次世代シーケンサーによる既知難聴原因遺伝子 63 遺伝子のパネル解析を実施した。見出されたバリエーションのうちミスセンス変異、ナンセンス変異、スプライシング変異、フレームシフト変異などタンパク質に影響を及ぼし得る変異を残すとともに、各種コントロールデータにおける保因者頻度が 1%未満の変異に絞り込みを行った。その後 ACMG ガイドライン 2015 に従い病原性の判断を行った。原因遺伝子候補が同定された症例に関しては、サンガー法による変異の確認を行うとともに、家族サンプルのサンガー法による変異の確認を行い、罹患家族歴との整合性を確認した。原因遺伝子変異の同定された症例に関しては原因遺伝子毎に聴力像、発症年齢等の臨床データの集計を行い、日本人難聴患者の特徴を明らかにした。また、研究成果の臨床還元を目的に、株式会社ビーエムエルとの連携により保険の遺伝学的検査のアップグレードを実施した。

(2) 若年発症型両側性感音難聴の症例登録レジストリおよび遺伝子解析

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こと (40 歳未満の発症)、(2) 両側性であること、(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。元々の診断基準では、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たが、その後の研究により *EYAA*, *MYO6*, *MYO15A*, *POU4F3* 遺伝子変異による難聴が若年発症型両側性感音難聴を呈することが明らかとなったため、2020 年に診断基準の改訂 (4 遺伝子の追加) を行うとともに学会承認を得た。本年度は前年度までの研究を継続し、希少な疾患である若年発症型両側性感音難聴に関して症例登録レジストリを用いた症例の詳細な臨床情報の収集を行うとともに、収集された臨床情報に基づき、遺伝子ごとの症例の臨床像、難聴の程度や、人工内耳をはじめとする補聴装用効果に関して検討を行った。

### (3) 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 (RP) を伴う難病であり、視覚・聴覚の重複障害となり、長期に渡って日常生活に多大な支障をきたすため、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 人とされる希少疾患であるため、病態解明、治療法とともに研究が進んでいない。臨床的にタイプ 1、タイプ 2、タイプ 3 のサブタイプに分類されており、原因遺伝子としてはタイプ 1 の原因として *MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G* 遺伝子が、タイプ 2 の原因として *USH2A*, *ADGRV1* (*GPR98*), *WHRN* (*DFNB31*) 遺伝

子が、タイプ 3 の原因として *CLRN1*, *HARS1* 遺伝子が知られている。しかしながら、希少な疾患であるため症例数が少なく、また進行性の経過を呈するため、臨床情報収集を行なった時期において重症度が異なるなどの課題があり、それぞれの遺伝子の頻度や遺伝子別の臨床像などは明らかにはなっていない。

そこで、本研究では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に、前年度までの研究を継続し症例登録レジストリを用いて詳細な臨床情報の収集をおこなった。また、収集された臨床情報に基づき、症例の臨床像、難聴の程度や眼症状、人工内耳をはじめとする補聴装用効果に関して検討を行った。

(4) 遅発性内リンパ水腫に関する研究  
指定難病である遅発性内リンパ水腫 (Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH) は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性のめまいが反復する疾患である。タイプとしては、先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられる。本年度は、前年度までの研究を継続し症例登録レジストリを活用した臨床情報の収集を進めるとともに、全国疫学調査 2 次調査および症例登録レジストリシステムに収集された臨床情報の分析を行い、症例の臨床像や治療実態とその効果に関して検討を行った。

(5) 鯉耳腎症候群に関する研究  
鯉耳腎症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形な



どの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴および、腎尿路奇形の3つの症状を主な症候とする疾患であり指定難病である。まれに顔面神経麻痺を認めることがあるとされるが、その頻度等は明らかとなっていない。本疾患は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患で主に *EYAI* 遺伝子変異が原因とされるが、他に稀に *SIX1* 遺伝子変異による例が知られている。また、極めて低い頻度ではあるが *SALL1*、*SIX5* の遺伝子変異も原因とされることが知られている。本年度は前年度までの研究を継続し、症例登録レジストリを用いた詳細な臨床情報の収集を行なった。また、収集された情報を用いた分析を行った。

(6) ワーデンブルグ症候群に関する研究  
ワーデンブルグ症候群は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患であり、症候群性難聴の一つである。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性難聴、内眼角離解を呈することが特徴である。また、稀な症状として精神発達遅滞や上腕の奇形、ヒルシュスプルング病を合併する例も知られているが、その頻度等に関しては未だ不明である。現在までに原因遺伝子として、*PAX3*、*MITF*、*SNAI2*、*SOX10*、*EDNRB*、*EDN3* 遺伝子が知られているが、それぞれの原因遺伝子の頻度およびそれぞれの遺伝子変異によるワーデンブルグ症候群症例の臨床的特徴は明らかとなっていない。そこで、本研究では前年度までの研究を継続し、症例登録レジストリを用いた臨床情報の収集を行うとともに、収集された情報を用いた分析を行った。

#### (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に申請し承認を得て実施している。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。また、遺伝子解析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承認を得ている。また、実施に当たり人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に関する倫理指針を遵守している。遺伝子解析に際しては、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番号を付与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) 日本人難聴患者 10,047 例の遺伝子解析および臨床情報のとりまとめ

本研究で全国の共同研究施設より収集された症例に加え、今までの研究で収集されていた日本人難聴患者の症例数が 10,000 例を超えたことより、10,047 例の次世代シーケンス解析の結果および各遺伝子変異による難聴症例の臨床情報の取りまとめを行った。

その結果、日本人難聴患者の原因遺伝子の種類と頻度が明らかとなった。(図1)に示すように、日本人難聴患者のうち 38.2%に相当する 3896 例の原因遺伝子変異を同定することができた。日本人難聴患者に最も高頻度に認められる難聴の原因遺伝子は

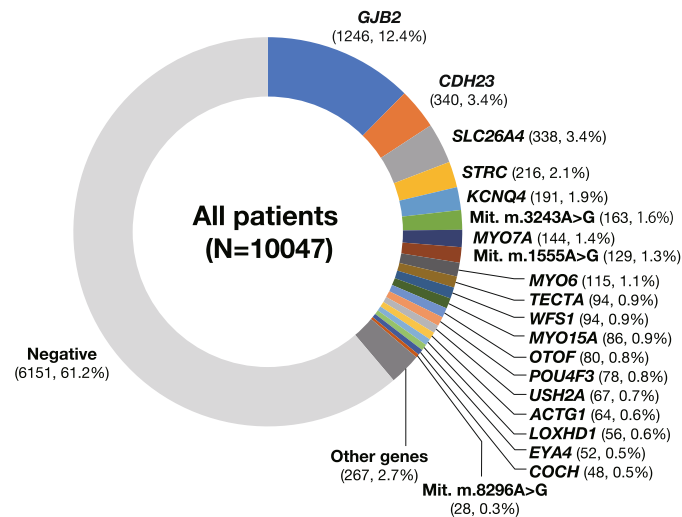


図1:日本人難聴患者 10047 例の遺伝子解析の結果 (Usami & Nishio, Hum Genet. 2022)  
日本人難聴患者 10047 例を対象に既知難聴原因遺伝子 63 遺伝子のパネル解析を実施した結果、約 40%の症例で原因遺伝子を特定することができた。

*GJB2* 遺伝子であり、全体の 12.4%に相当する 1246 人から検出された。次いで比較的高頻度に認める遺伝子として *CDH23* 遺伝子 340 例・3.4%、*SLC26A4* 遺伝子 338 例・3.4%、*STRC* 遺伝子 216 例・2.1%、*KCNQ4* 遺伝子 191 例 1.9%、ミトコンドリア m.3243A>G 変異 163 例・1.6%、*MYO7A* 遺伝子 144 例、1.4%、ミトコンドリア m.1555A>G 変異 129 例・1.1%、*MYO6* 遺伝子 115 例・1.1%の順であった。また、その他にも 1%未満の頻度で多くの原因遺伝子が関与しており、全体で 51 種類の原因遺伝子を同定することができた。

次に対象症例を発症年齢、遺伝形式、難聴の程度で分類して、同様にどのような原因遺伝子が関与するかに関して検討を行った。まず、発症年齢に関して詳細に見ていくと (図2A)、先天性難聴患者を多く含む 6 歳未満発症群 (Pre-lingual onset 群) では、診断率が高く約半数の 49%で原因遺伝子変異の同定が可能であった。見出された原因遺伝子としては *GJB2* 遺伝子が最も多く

を占めていた。次いで *SLC26A4* 遺伝子が 6%、*CDH23* 遺伝子が 4%、*STRC* 遺伝子が 3%、*MYO15A* 遺伝子が 2%、*OTOF* 遺伝子が 1%の順であった。

それに対し、6 歳～39 歳までの間に発症した若年発症型両側性感音難聴に相当する群では、全体の 33%に原因遺伝子変異が同定された。見出された原因遺伝子としては、*KCNQ4* 遺伝子が最も多く 5%を占めており、次いでミトコンドリア m.3243A>G 変異が 4%、*GJB2* 遺伝子が 3%、*CDH23* 遺伝子が 3%、*MYO6* 遺伝子が 2%、ミトコンドリア m.1555A>G 変異が 2%、*MYO7A* 遺伝子が 3%、*ACTG1* 遺伝子が 1%、*POU4F3* 遺伝子が 1%、*WFS1* 遺伝子が 1%を占めており、若年発症型両側性感音難聴の原因として知られる 11 遺伝子が多く見出されることが明らかとなった。

また、40 歳以降に発症した遅発性難聴群 (一部加齢性難聴を含む) についても、18%の症例から原因遺伝子が同定され、先天性から遅発性発症までの幅広い難聴に遺伝子

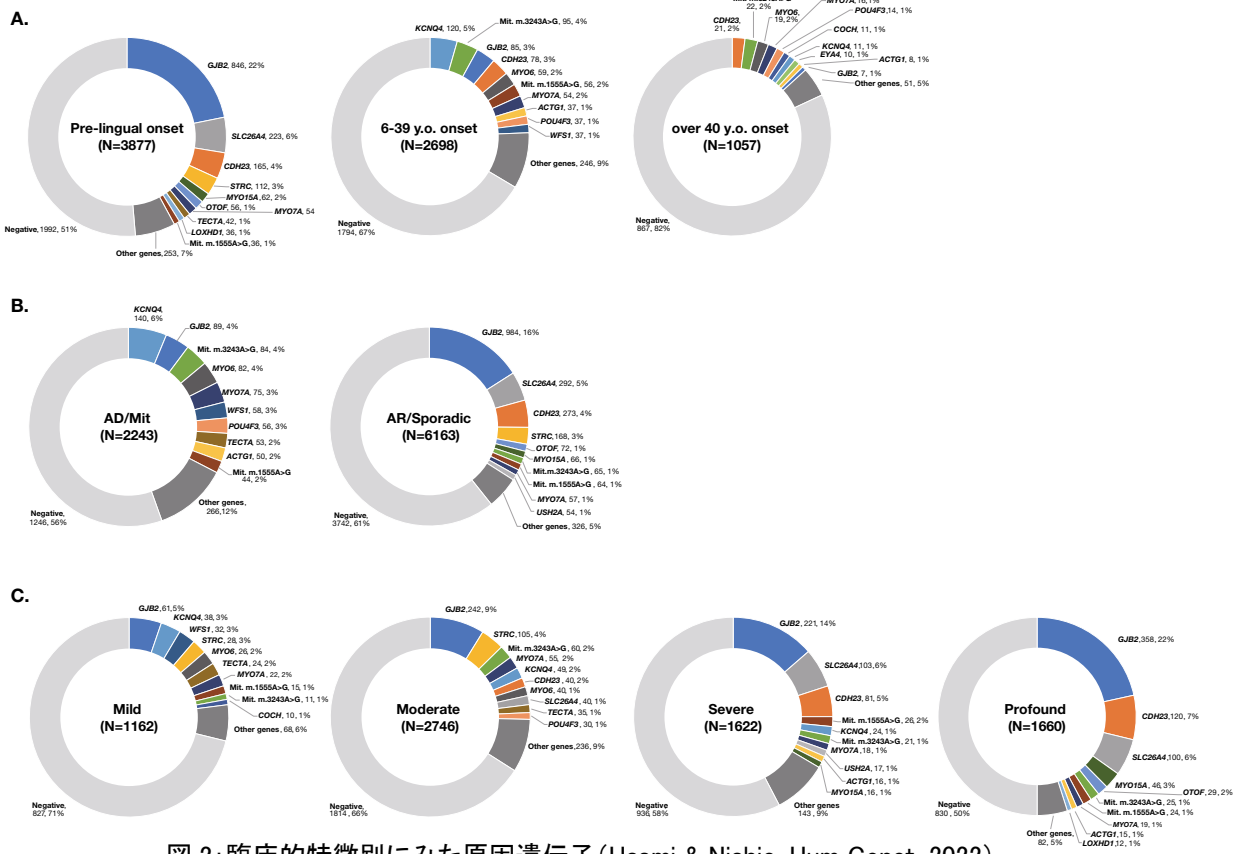


図 2: 臨床的特徴別にみた原因遺伝子 (Usami & Nishio, Hum Genet. 2022)  
 A: 難聴発症年齢別: 0-6 歳発症、6-39 歳発症、40 歳以降発症  
 B: 遺伝形式別: 常染色体顕性遺伝 or 母系遺伝、常染色体潜性 or 孤発例  
 C: 難聴の重症度別: 軽度難聴、中等度難聴、高度難聴、重度難聴

が関与することが明らかとなった。また、40 歳以降発症の群では *CDH23* 遺伝子が多量に多く、次いでミトコンドリア m.3243A>G 変異、*MYO6* 遺伝子、*MYO7A* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子、*COCH* 遺伝子などの遺伝子が多くみられた。このように、発症年齢別に比較を行うと、年齢毎に次世代シーケンサーを用いたパネル解析の診断率が異なるだけでなく、関与する原因遺伝子の種類や頻度が異なることが明らかとなった。同様に、遺伝形式ごとに見出される原因遺伝子の種類をまとめた (図 2B)。その結果、遺伝形式別では常染色体顕性遺伝形式あるいは母系遺伝形式をとる家系で 44%、常染色

体潜性遺伝形式あるいは孤発例では 39% の症例で原因遺伝子を同定することができた。常染色体顕性遺伝形式あるいは母系遺伝形式をとる家系では *KCNQ4* 遺伝子が最も多く、6% の症例に見出された。次いで、*GJB2* 遺伝子、ミトコンドリア m.3243A>G 変異、*MYO6* 遺伝子、*MYO7A* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*ACTG1* 遺伝子、ミトコンドリア m.1555A>G 変異の順であった。これら比較的頻度の高い原因遺伝子のうち、*KCNQ4*、*MYO6*、*WFS1*、*POU4F3*、*TECTA*、*ACTG1* は若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子であり、常染色体顕性遺伝形式あるいは母系遺伝形式をとる家系に多く認められることが明らかとなった。さらに、難聴の程度

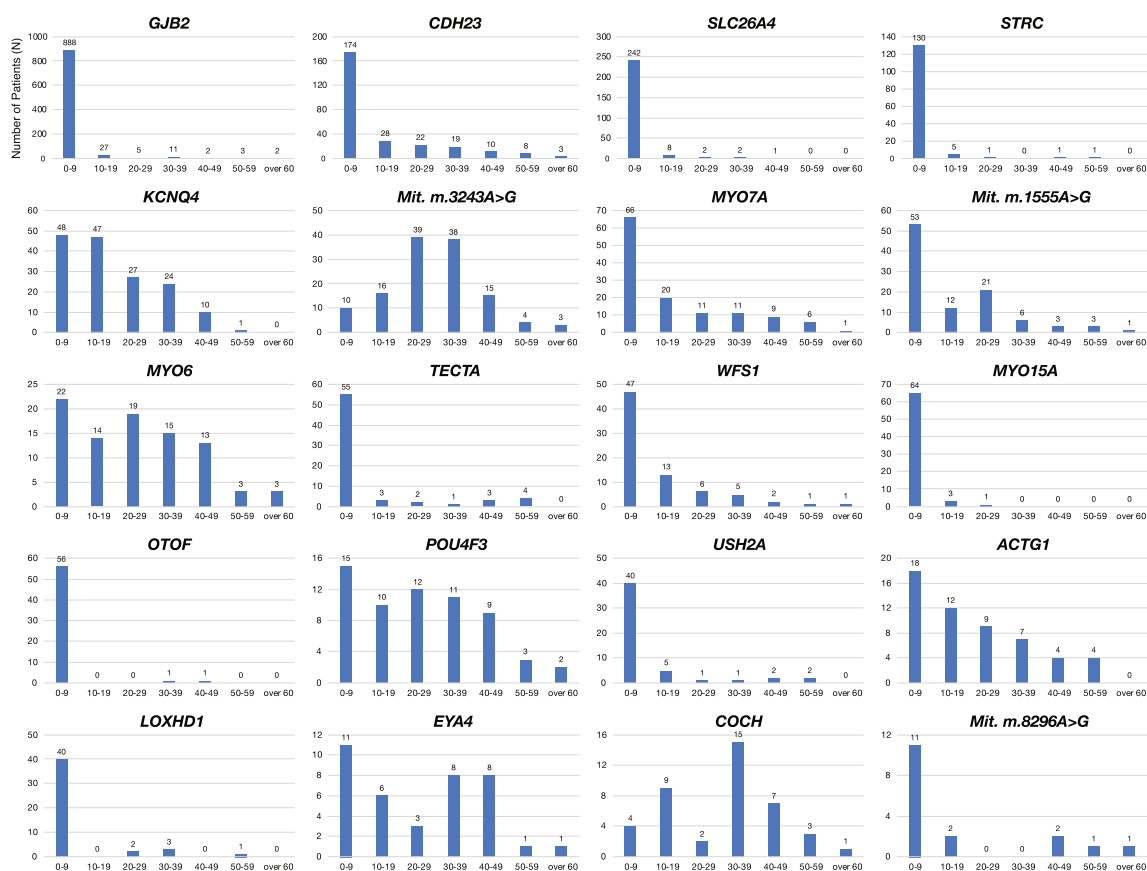


図3: 日本人難聴患者より見出された主な原因遺伝子ごとの難聴発症年齢 (Usami & Nishio, Hum Genet. 2022)

ごとに見出される原因遺伝子の種類をまとめた(図2C)。その結果、軽度難聴群では29%、中等度難聴群では34%、高度難聴群では42%、重度難聴群では50%の症例で原因遺伝子変異を同定することが可能であった。見出された原因遺伝子についても難聴の重症度ごとに特徴があり、軽度難聴では *GJB2* 遺伝子が最も多く、次いで *KCNQ4* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子、*STRC* 遺伝子、*MYO6* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*MYO7A* 遺伝子、ミトコンドリア m. 1555A>G、ミトコンドリア m. 3243A>G 変異、*COCH* 遺伝子が認められた。また中等度難聴患者群では *GJB2* 遺伝子が最も多く、次いで *STRC* 遺伝子、ミトコンドリア m. 3243A>G、

*MYO7A* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*MYO6* 遺伝子、*SLC26A4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子の順であった。なお、軽度～中等度難聴に認められる *GJB2* 遺伝子症例の多くは p.V37I バリエントの関与する難聴であった。高度難聴および重度難聴では関与する遺伝子の種類が軽度～中等度難聴とは大きく異なり、*GJB2* 遺伝子が最も多く、次いで *CDH23* 遺伝子や *SLC26A4* 遺伝子の関与する難聴の割合が多くを占めていた。解析結果から、若年発症型両側性感音難聴の多くが遅発性・進行性難聴であり徐々に悪化していくことが特徴であるため、軽度～中等度難聴患者群に多く認められる

ことが改めて示された。

次に、原因遺伝子ごとに、難聴の発症年齢に関して分析を行った (図3)。その結果、原因遺伝子の種類ごとに特徴的な発症年齢を有することが明らかとなった。*GJB2* 遺伝子、*SLC26A4* 遺伝子、*STRC* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*OTOF* 遺伝子、*LOXHD1* 遺伝子に関しては、先天発症が大部分を占めており、遅発性の症例はほとんど認められなかった。一方、*CDH23* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、ミトコンドリア m. 3243A>G 変異、ミトコンドリア m. 1555A>G 変異、*MYO6* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子、*ACTG1* 遺伝子、*EYA4* 遺伝子、*COCH* 遺伝子変異による難聴患者では遅発性の症例が比較的多く認められることが明らかとなった。これらの遺伝子は全て若年発症型両側性感音難聴、ミトコンドリア難聴の原因として知られている遺伝子であり、診断基準の妥当性を裏付ける強力なエビデンスを示すことができたと考えている。

次に、原因遺伝子毎の難聴の程度と年齢による変化 (自然経過) を明らかにすることを目的に、原因遺伝子変異の同定された症例の聴力像を収集するとともに 10 歳ごとの平均値を算出しオージオグラムに示した (図4)。その結果、*GJB2* 遺伝子変異による難聴では先天性の高度難聴が多く、聴力の変化はわずかであることが明らかとなった。*STRC* 遺伝子変異による難聴では先天性の軽度～中等度難聴が多く、難聴はほとんど進行しないことが明らかとなった。一方、それ以外の原因遺伝子の関与する難聴は大部分が進行性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の原因遺伝子に着目して見ていくと、*KCNQ4* 遺伝子では先天性の高音障害型難聴を呈し、高音部

が加齢とともに徐々に進行し高音急墜型の難聴となっていた。*CDH23* 遺伝子では認められるバリエーションの種類により大きく聴力型が異なっており、p. P240L や p. E956K などのバリエーションが関与する症例では先天性の高度～重度難聴を呈するのに対し、p. R1588W や p. R2029W バリエーションの関与する場合には低音部に残存聴力を有する高音障害型難聴を呈し、徐々に進行していくことが示された。*MYO6* 遺伝子に関しては水平型の難聴であったものが、年齢が上がるにつれ徐々に進行していた。*TECTA* 遺伝子に関しては中音域が障害される皿型の聴力像を呈するのが特徴であり年齢とともに徐々に進行するものの、聴力は比較的温存され中等度難聴となる例が多かった。*WFS1* 遺伝子変異による難聴では若年時には低音障害型の難聴を呈するものの、年齢が上がるにつれ徐々に高音域の聴力も障害されることが明らかとなった。*POU4F3* 遺伝子に関しては、若年時は中音域が障害される皿型の聴力像を呈しているが徐々に高音部の難聴が進行し、60 代以降では重度難聴のレベルまで進行することが明らかとなった。*ACTG1* 遺伝子に関しては、若年時には高音障害型の軽度難聴であったものが全周波数にわたり徐々に進行することが明らかとなった。*EYA4* 遺伝子に関しては若年時には水平型の軽度難聴であったものが比較的早く進行し水平型の中等度難聴となることが明らかとなった。*COCH* 遺伝子に関しては、高音障害型の難聴であったものが 50 歳以降に全周波数の難聴が進行し高音障害型の高度難聴まで進行することが明らかとなった。

このように、大規模症例の分析をすすめたことで、原因遺伝子ごとの聴力像の特徴を

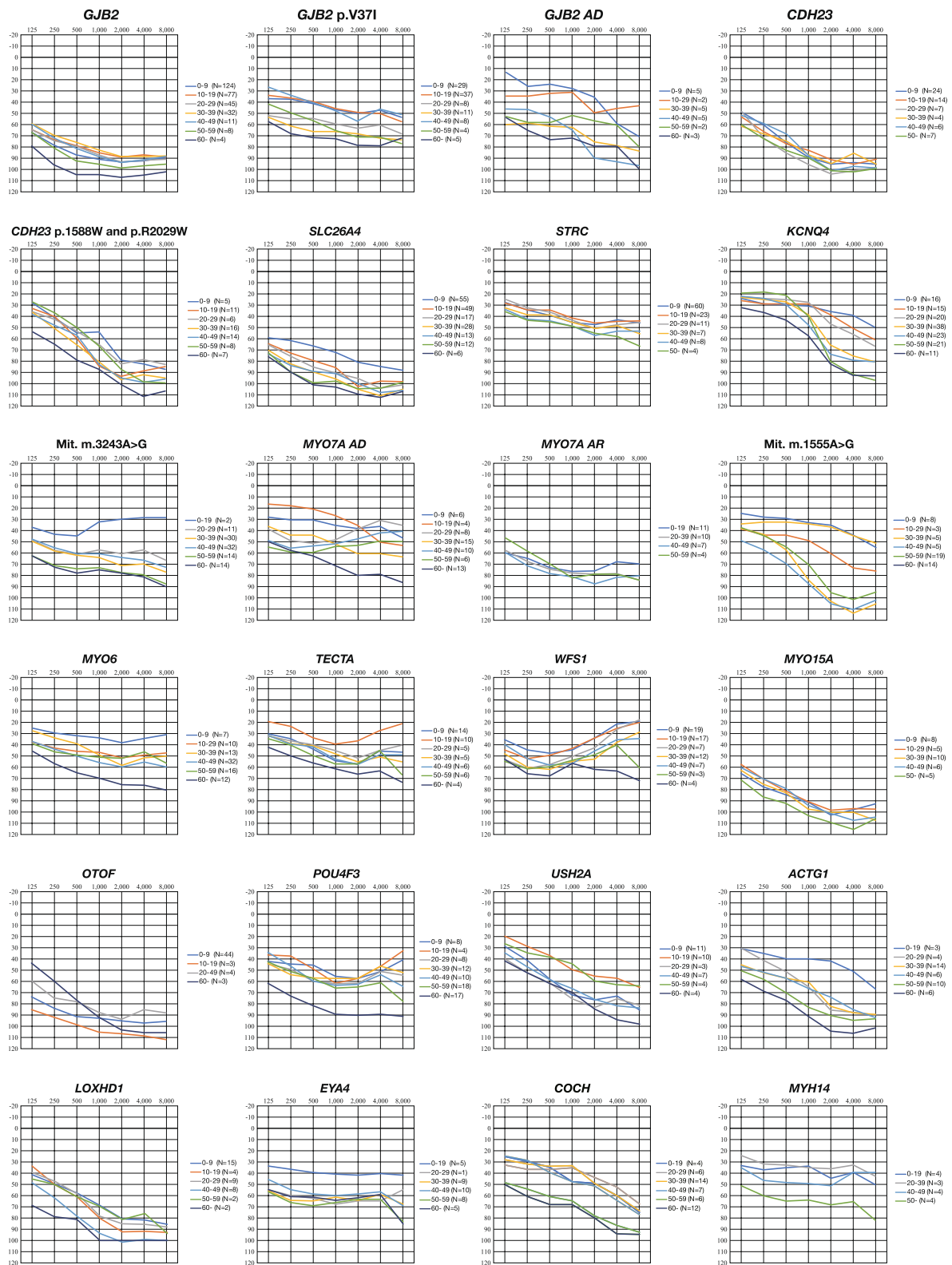


図4: 日本人難聴患者より見出された主な原因遺伝子ごとの年齢別聴力像  
(Usami & Nishio, Hum Genet. 2022)

明らかにすることができた。特に、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子に関して、聴力型のみならず年齢別の平均聴力を明らかにし、難聴の進行（自然経過）の予測が可能となるデータを得ることができたことは、最適な治療法を考える上でも欠かすことのできない重要なエビデンスであり、診療ガイドラインに資する非常に大きな成果を得ることが出来たと考えている。

## （2）保険検査（遺伝学的検査）のアップグレード

前述のように、日本人難聴患者 10047 例の次世代シーケンス解析の結果をまとめて論文として報告したが、見出されたバリエーションの情報を保険の遺伝学的検査に反映させることで、遺伝学的検査の診断率の向上が期待される。そこで、本研究の成果を保険に還元することを目的に、株式会社ビーエムエルとの連携により保険検査のアップグレードの準備・技術移転を行い「先天性難聴の遺伝学的検査」を 50 遺伝子 1135 バリエーションまで解析対象を増加するアップグレードを実施し、2022 年 9 月 20 日より実際の臨床の場で検査実施可能な体制を構築した。これにより確定診断率が 10%程度向上した（図5）。

また、若年発症型両側性感音難聴の診断基準の改定（4 遺伝子が原因遺伝子として追加）されたことを受け、株式会社ビーエムエルと協議を行い、保険の検査「若年発症型両側性感音難聴の遺伝学的検査」に 4 遺伝子を追加して 11 遺伝子の解析を行うようにアップグレードを実施し、2022 年 9 月 20 日より実際の臨床の場で検査実施可能な体制を構築した。

Information BML  
No. 2022-47 Date 2022.9

### 新規受託項目

確客 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。  
平素は格別なご愛顧を賜り厚くお礼申し上げます。  
この度、下記項目につきまして、検査の受託を開始いたしますのでご案内申し上げます。  
謹白

記

項目名  
● 先天性難聴の遺伝子解析 (Ver.2) (依頼コード No.13749)  
受託開始日 2022年9月20日(火) ご依頼分より

先天性難聴の遺伝子解析については、2012年にInvader法を用いた13遺伝子48バリエーションのスクリーニング検査として受託開始し、その後、次世代シーケンス法(NGS法)との併用により19遺伝子154バリエーションのスクリーニングできる検査として実施してきました。  
本検査につきまして、この度、徳州大学名義教授 宇佐美英一先生のご協力を得て、最新の遺伝子解析研究の成果を反映し、さらに解析対象を50遺伝子1135バリエーションと大幅にアップグレードした検査内容に更新して受託開始させていただくことになりましたのでご案内いたします。

新検査内容は、宇佐美先生のグループが実施した日本人難聴患者10,047例の遺伝子解析で見出されたバリエーションに加え、それ以降の解析で見つかった機能喪失型バリエーションも対象に含まれます。この更新により、難聴患者全体の約40%、遺伝子の関与する先天性難聴患者では約50%の症例で、原因となるバリエーションの特定が可能となるが見込まれます。

裏面に続きます

株式会社ビーエムエル  
〒100-0001 東京都千代田区千代田5-21-3  
TEL 03-5561-1101 FAX 03-5561-1361  
E-MAIL info@bem-el.com

株式会社ビーエムエル  
TEL 03-5561-1101 FAX 03-5561-1361  
E-MAIL info@bem-el.com

資料、お問い合わせは担当または最寄りの支店までお問い合わせください。

図5: 保険診療の遺伝学的検査アップグレードの案内パンフレット

## （3）若年発症型両側性感音難聴の臨床的特徴に関する研究

若年発症型両側性感音難聴は、両側性の40歳未満での若年発症の難聴であるという症状に加え、11 遺伝子の変異 (*ACTG1*, *CDH23*, *COCH*, *EYAA*, *KCNQ4*, *MYO6*, *MYO15A*, *POU4F3*, *TECTA*, *TMPRSS3*, *WFS1*) が同定されることとされている。本年度は前年度までの研究を継続し、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）には、11 遺伝子が同定された症例に加え、現時点では原因遺伝子変異が明らかとなっていないが臨床症状が診断基準に合致する「疑い例」も含めて情報収集および解析を行った。また、保険で検査が実施できるのが 11 遺伝子のみであるため、その他の原因遺伝子の種類と頻度（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)の網羅的解析を行った。本年度は前年度より登録症例数が 207 例増加し、合計で 1,384 例の詳細な臨床像が収集された。

収集された 1384 例のうち、診断基準に関して記載のあった 1328 例に関しては、原因遺伝子まで同定されている確実例が 298 例で全体の 22%、臨床症状は満たすものの原因遺伝子が同定されていない疑い例が 1030 例で全体の 78%であった (図 6)。

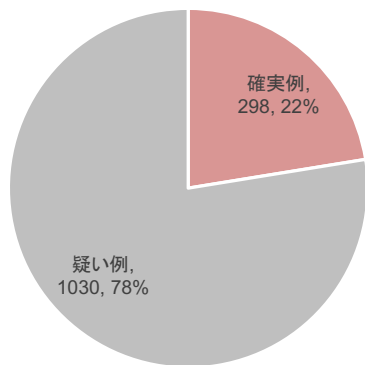


図6 登録された若年発症型両側性感音難聴症例と診断基準

遺伝学的検査の実施状況に関しては、遺伝学的検査を実施している症例が実施している症例が全体の 77%を占めており、多数の症例で遺伝学的検査が実施されていることが明らかとなり、診断のために必要な検査として広く実施されていることが明らかとなった (図 7)。

罹患家族歴から推定される遺伝形式としては孤発例が 37%と最も多く、次いで常染色体顕性遺伝形式をとる例が 36%と多く認められた。他に常染色体潜性遺伝形式をとる

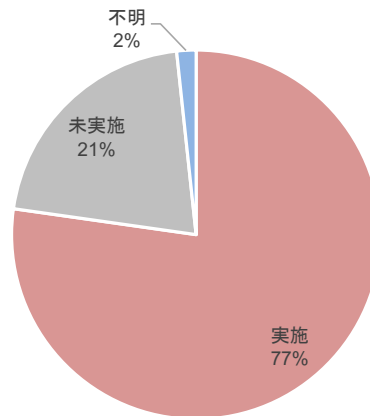


図7 若年発症型両側性感音難聴症例の遺伝学的検査の実施状況

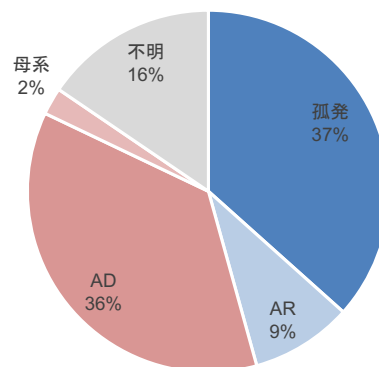


図8 登録された若年発症型両側性感音難聴症例の罹患家族歴から推定された遺伝形式

例が 9%、母系遺伝形式をとる例が 2%に認められ、従来の報告通り孤発例と顕性遺伝形式をとる症例の割合が多いことが確認された (図 8)。

遺伝学的検査の結果としては全体の約半数の 46%の症例で原因遺伝子が同定されていた (図 9)。見出された原因遺伝子としては *CDH23* 遺伝子変異による難聴症例が最も多く 89 例、9%に認められた。次いで、*KCNQ4*



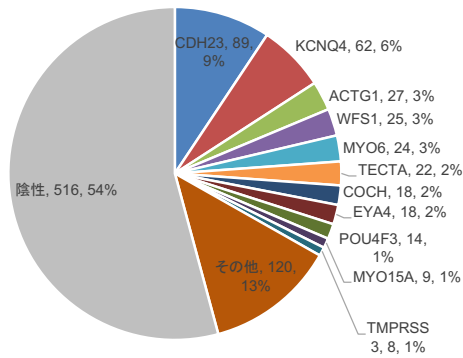


図9 若年発症型両側性感音難聴症例より見出された原因遺伝子

遺伝子が 62 例 6%、*ACTG1* 遺伝子が 27 例 3%、*WFS1* 遺伝子が 25 例 3%、*MYO6* 遺伝子が 24 例 3%、*TECTA* 遺伝子が 22 例 2%、*COCH* 遺伝子が 18 例 2%、*EYA4* 遺伝子が 18 例 2%、*POU4F3* 遺伝子が 14 例 1%、*MYO15A* 遺伝子が 9 例 1%、*TMPRSS3* 遺伝子が 8 例 1%に認められた。また、その他の原因遺伝子が同定された症例が 120 例 13%認められた (図9)。その他の遺伝子には *MYH14* 遺伝子、*TMCI* 遺伝子、*MYO7A* 遺伝子などの原因遺伝子が含まれていた。

収集された症例の難聴の程度 (重症度) に関しては、指定難病の重症度分類に従い、500Hz、1000Hz、2000Hz の 3 周波数平均聴力で検討を行った。その結果、正常 (25dB 未満) が 11% の 123 例であった。軽度難聴 (25dB 以上 40dB 未満) が 24% の 275 例、中等度難聴 (40dB 以上 70dB 未満) が 44% の 516 例、高度難聴 (70dB 以上 90dB 未満) が 12% の 140 例、重度難聴 (90dB 以上) が 9% の 110 例であり、軽度～中等度難聴の症例が 68% と大部分を占めた (図 10)。なお、正常聴力に分類された 123 例は、いずれも高音部 (4000Hz、8000Hz) や低音部 (125Hz、250Hz)

には難聴を有するものの、中音域である 500Hz、1000Hz、2000Hz の 3 周波数平均聴力では 25dB 未満であり正常に分類された症例であった。

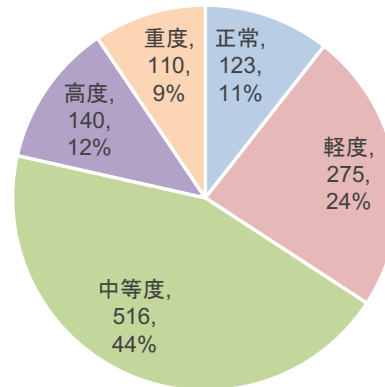


図 10 若年発症型両側性感音難聴症例の難聴の重症度

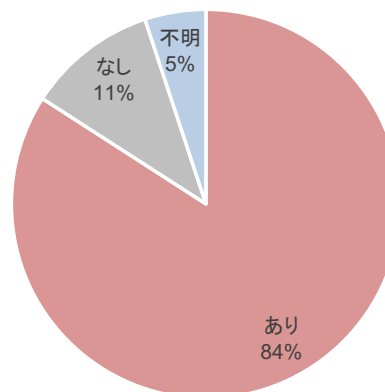


図 11 若年発症型両側性感音難聴症例の難聴の進行

また、難聴の進行に関しては診断基準の解説において、遅発性の若年発症について「40 歳未満での発症が標準純音聴力検査で確認されたもの」あるいは「遅発性の発症あるいは観察期間中の進行が確認できたもの」と定義されていることもあり進行性難聴の症例が多く 84%の症例で難聴の進行を認め

た (図 11)。

難聴以外の耳症状としては、耳鳴を有する症例が多く、1143 例 (57%) が耳鳴を自覚していた (図 12)。一方、めまいを随伴する症例は比較的少数であり、258 例 (19%) であった (図 13)。

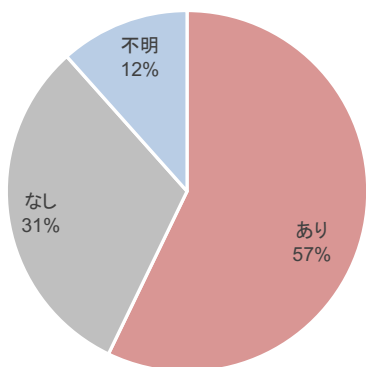


図 12 若年発症型両側性感音難聴症例: 耳鳴の随伴

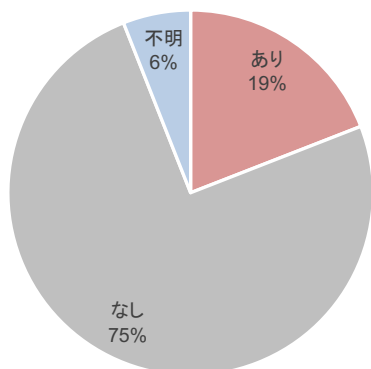


図 13 若年発症型両側性感音難聴症例: めまい症状の合併

難聴に対する治療としては根本的治療法が存在しないため、難聴の程度に応じて補聴器あるいは人工内耳を用いた補聴が行われていた。図 10 で示したように本疾患の症例

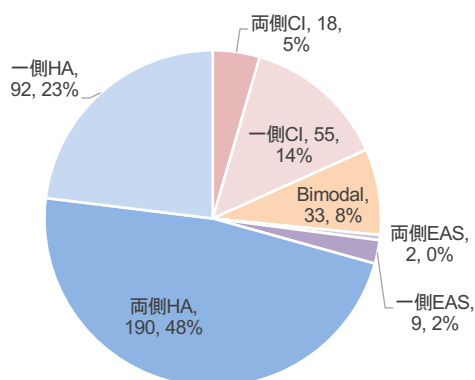


図 14 若年発症型両側性感音難聴症例の治療実態

では軽度～中等度難聴の症例が多く認められることを反映し補聴器を装着している症例が多く、両側補聴器装着が 190 例 48%、一側補聴器装着が 92 例 23% であった。また人工内耳を装着している症例も 106 例認め全体の 27% であった。内訳としては一側人工内耳が最も多く 55 例 14%、片側に補聴器を装着し反対側に人工内耳を装着している Bimodal が 33 例 8%、両側人工内耳装着が 18 例 5% に認められた。また、残存聴力活用型人工内耳 (EAS) を装着している症例も 11 例 2% に認められた (図 14)。補聴器・人工内耳の装着効果に関しては表 1 に示すように概ね良好であり、25dB～38.3dB の装着閾値が得られており、会話音のレベルである 40～60dB をカバーできるレベルの補聴がなされている症例が多かった。人工内耳はもともとの聴力レベルが高度難聴以上の症例に適応される治療であり重度難聴であっても、電流レベルで聴取閾値を調整できるため、標準偏差が小さい傾向になった。一方、補聴器装着症例ではもともとの聴力レベルの差が大きいこともあり標準偏差がやや大きい傾向にあった。

表1 若年発症型両側性感音難聴症例に対する補聴器、人工内耳、EASの装用閾値

	平均装用閾値
両側CI	27.5 ± 7.3dB
一側CI	32.5 ± 9.5dB
Bimodal	32.6 ± 7.2dB
両側HA	37.5 ± 10.4dB
一側HA	38.3 ± 12.9dB
両側EAS	25.0 dB
一側EAS	34.4 ± 5.9dB

また、平均+1SDの聴力レベルで見ると、一側補聴器装用症例では51.2dBとなり、補聴効果が不十分であり人工内耳の適応であると考えられる症例も含まれていると考えられた。人工内耳の適応は必ずしも聴力レベルのみで判断される訳ではないが、今後ガイドライン作成の際に、現行の人工内耳適応基準を掲載するなどの啓蒙が必要であると考えられた。

また、若年発症型両側性感音難聴を呈する新規の遺伝子として *MYO7A* 遺伝子に関して詳細な臨床像に関して分析を行った。*MYO7A* 遺伝子は、常染色体顕性遺伝形式をとる難聴の原因であるだけでなく、常染色体潜性遺伝形式をとる難聴およびアッシャー症候群1型の3つの異なる臨床症状を呈する原因遺伝子として知られている。本研究およびAMED班研究により遺伝学的検査を実施していた症例に関して、病的と考えられる *MYO7A* 遺伝子バリエントを有する症例をピックアップし、その臨床像に関して詳細に分析を実施したところ、常染色体顕性遺伝形式をとる難聴症例が70例、常染色体潜性遺伝形式をとる難聴が24例、アッシャー症

候群を呈する症例が21例見出された。遺伝形式で難聴発症時期を比較すると、常染色体潜性遺伝形式をとる難聴およびアッシャー症候群1型症例の場合には先天性の難聴を呈する症例が大部分であるのに対し、常染色体顕性遺伝形式を呈する難聴の場合には、遅発性の難聴を呈する症例が大部分であった(図15)。

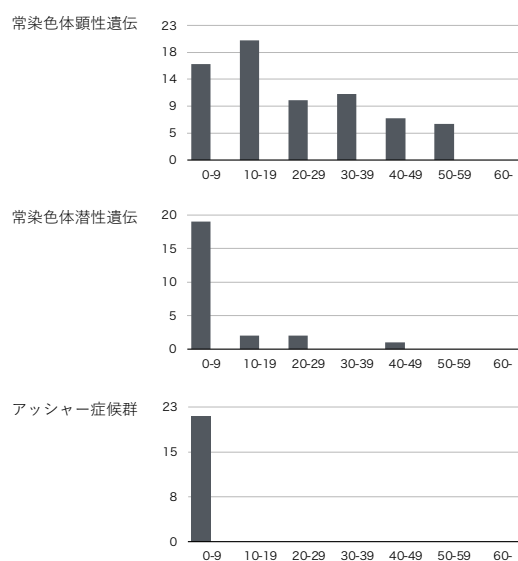


図15 *MYO7A* 遺伝子変異による難聴症例の3つの臨床型と発症年齢

また、難聴の程度と年齢の相関に関して検討を行ったところ、常染色体顕性遺伝形式を呈する症例では、年齢とともに難聴が増悪していくことが明らかとなった(図4)。このように、常染色体顕性遺伝形式を呈する *MYO7A* 遺伝子変異による難聴は、遅発性の進行性難聴という臨床像を呈することが明らかとなり、新規の若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子であることが明らかとなった。今後、診断基準の改訂(原因遺伝子の追加)の手続きを行い、研究成果を臨床の場に還元して行く計画である。

### (3) アッシャー症候群の臨床的特徴

本研究では、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、臨床情報データベース（症例登録レジストリ）に「疑い例」も含めて収集し、解析を行った。本年度は前年度より登録症例数が 20 例増加し、合計で 294 例の詳細な臨床像が収集された。

アッシャー症候群の診断基準では、1) 臨床症状のみ（難聴+網膜色素変性症）、2) 難聴+遺伝子、3) 網膜色素変性症+遺伝子の3つのカテゴリーにより診断がなされるが、多くの症例で難聴+網膜色素変性症の臨床症状のみで診断がなされており、全体の75%を占めていた（図16）。

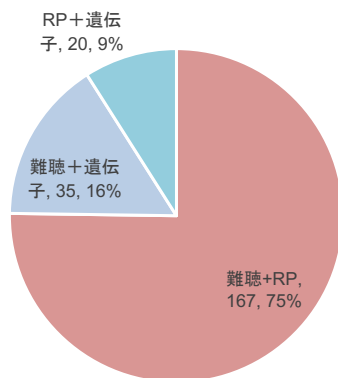


図16 アッシャー症候群症例:診断カテゴリー

また、アッシャー症候群は臨床経過によりタイプ1（先天性重度難聴、前庭機能障害、10歳前後に網膜色素変性症出現）、タイプ2（先天性の高音漸傾型中等度難聴、思春期前後に網膜色素変性症出現）、タイプ3（進行性難聴、網膜色素変性症の出現時期は様々）に分類される。今回までにレジストリに登録された症例では、タイプ1が44症

例（18%）、タイプ2が70症例（28%）、タイプ3が55症例（22%）、またタイプ不明が78症例（32%）であった（図17）。

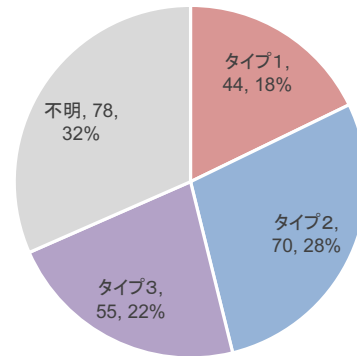


図17 アッシャー症候群症例:タイプ分類

また、遺伝形式については、孤発例が113症例（47%）ともっと多く、次いで常染色体潜性遺伝形式が41症例（17%）で、全体の64%を占めた。一方、常染色体顕性遺伝（形式は9症例（4%））であり、大部分の症例が孤発例あるいは常染色体潜性遺伝形式を呈することが明らかとなった（図18）。

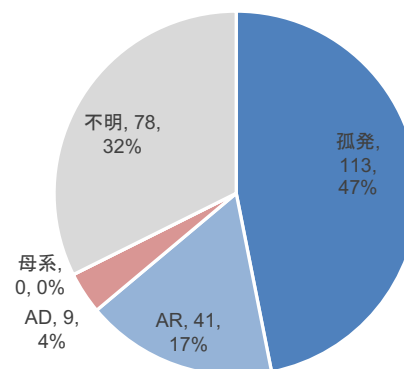


図18 アッシャー症候群症例:遺伝形式

遺伝学的検査は、157症例（60%）で実施されており、79症例（30%）で未実施、26症

例 (10%) は実施の有無が不明であった (図 19)。

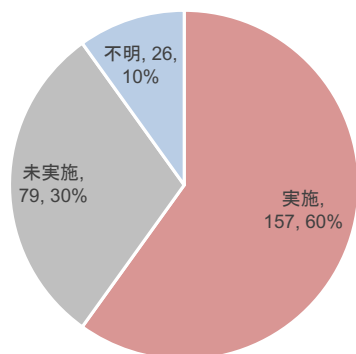


図 19 アッシャー症候群症例: 遺伝学的検査実施状況

また、遺伝学的検査の結果としては、タイプ 1 では *MYO7A* 遺伝子変異症例が最も多く 15 例 13% であり、次いで *CDH23* 遺伝子変異症例 12 例 11% が多かった。一方、タイプ 2 では *USH2A* 遺伝子変異症例が大部分を占め 46 例 41% であり、*ADGRV1* 遺伝子変異は 3 例 3% であった。またタイプ 3 の原因である *CLRN1*、*HARS1* はそれぞれ 1 例であった (図 20)。

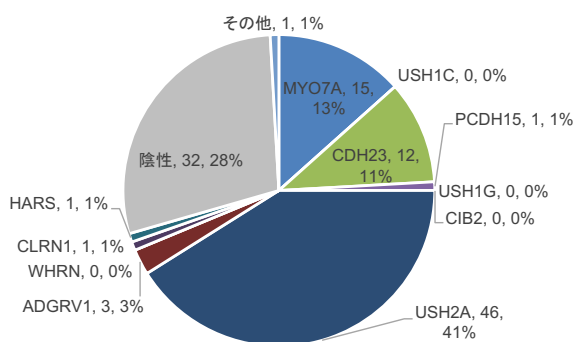


図 20 アッシャー症候群症例の原因遺伝子

難聴の程度 (重症度) に関しては、指定難病の重症度分類に従い、500Hz、1000Hz、2000Hz

の 3 周波数平均聴力で検討を行った。その結果、正常 (25dB 未満) が 6% の 11 例であった。軽度難聴 (25dB 以上 40dB 未満) が 9% の 18 例、中等度難聴 (40dB 以上 70dB 未満) が 39% の 76 例、高度難聴 (70dB 以上 90dB 未満) が 18% の 36 例、重度難聴 (90dB 以上) が 28% の 56 例であり、中等度難聴の症例が多いものの、高度～重度難聴の症例も多数認められた (図 21)。

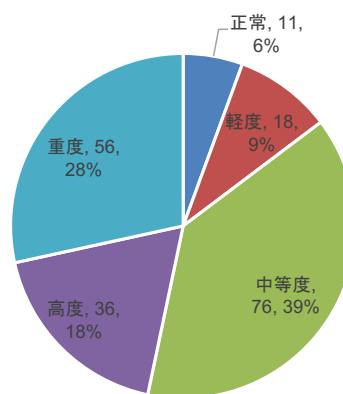


図 21 アッシャー症候群症例: 難聴の程度

アッシャー症候群の視覚症状としては夜盲、視野狭窄が広く知られているが夜盲の自覚に関しては 72% の 176 例が自覚していた (図 22)。

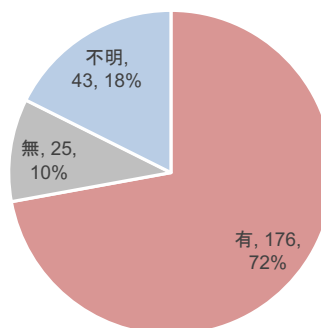


図 22 アッシャー症候群症例: 夜盲の自覚

また、視野狭窄に関しても71%に相当する171例が自覚していた(図23)。視野狭窄の種類としては求心性の視野狭窄が最も多く、次いで輪状暗点、地図状暗点が多く、中心暗転はわずかであった(図24)。

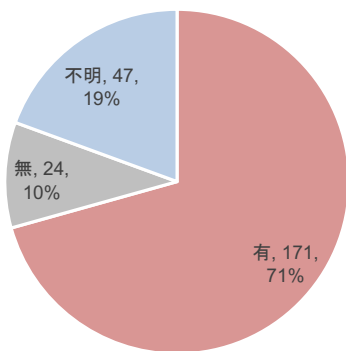


図23 アッシャー症候群症例: 視野狭窄

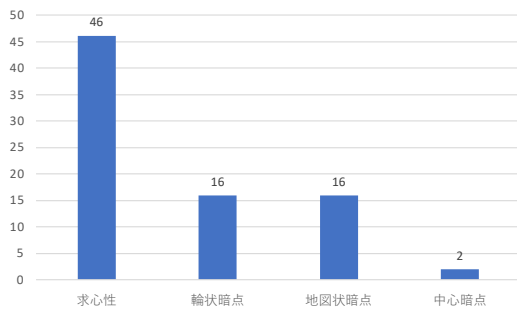


図24 アッシャー症候群症例: 視野狭窄の種類

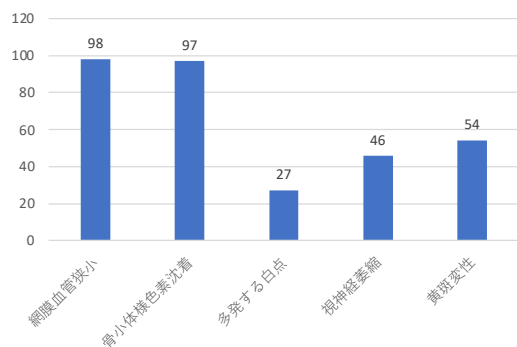


図25: アッシャー症候群の眼底所見

眼底所見に関しては、診断基準に明記されている網膜血管狭小、骨小体緑色素沈着を呈する症例が比較的多く、次いで黄斑変性や視神経萎縮、多発白点の順であった(図25)。

また眼科的検査としては診断基準に網膜電図、光干渉断層像、眼底自発蛍光が記載されているが、網膜電図が異常となる割合が最も高く、97%の症例で異常所見が認められた。一方、光干渉断層像では74%で異常所見が、眼底自発蛍光では89%の症例で異常所見が認められ、網膜電図が最も感度が高いことが明らかとなった(図26~28)。

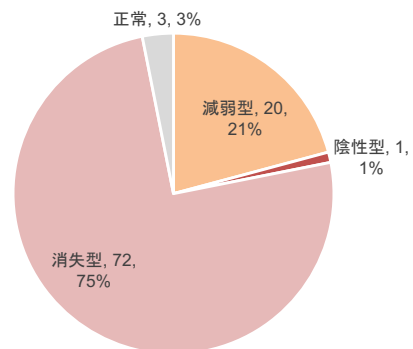


図26: アッシャー症候群の検査所見: 網膜電図

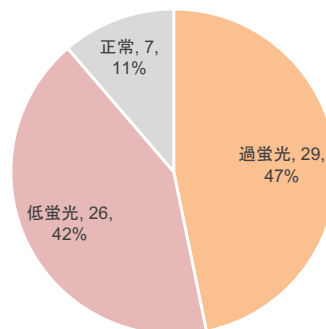


図27: アッシャー症候群の検査所見: 眼底自発蛍光

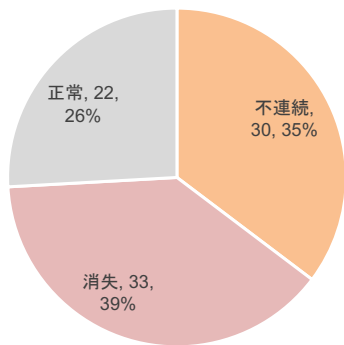


図 28: アッシャー症候群の検査所見: 光干渉断層像

難聴に対する治療としては根本的治療法が存在しないため、難聴の程度に応じて補聴器あるいは人工内耳を用いた補聴が行われていた。

全体としては補聴器を装用している症例が多く、両側補聴器装用が 41 例 45%、一側補聴器装用が 18 例 20%であった。また人工内耳を装用している症例も 28 例認め全体の 31%であった。内訳としては一側人工内耳と両側人工内耳がほぼ同数でそれぞれ 11 例 12%、10 例 11%であった。片側に補聴器を装用し反対側に人工内耳を装用している Bimodal 症例も 7 例 8%認められた(図 29)。

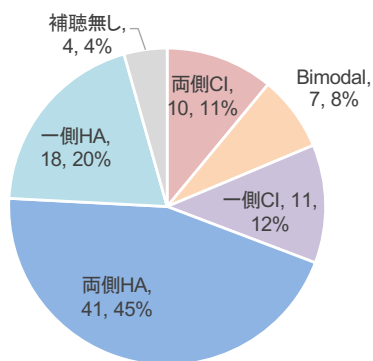


図 29 アッシャー症候群症例の治療実態

また、補聴機器を使用していない症例も 4 例 4%に認められた。

上記の症例登録レジストリを用いた疫学的検討に加え、AMED「症候群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」班との連携により遺伝子解析を実施した。従来、アッシャー症候群の遺伝子解析に関しては、次世代シーケンサーを用いて点変異（主に Single Nucleotide Variant および Small Insertion/deletion 変異）を検出することが主流であったが、近年多くの疾患の原因として Copy Number Variation(CNV)の関与が明らかとなってきた。そこで、信州大学にて開発した CNV 解析手法 (Nishio et al., Mol Genet Genomic Med. 2018) を用いて、アッシャー症候群を対象に CNV 解析を実施したところ、複数例より *USH2A* 遺伝子の部分欠失と SNV の複合ヘテロ接合によるアッシャー症候群症例を見出すことができた(図 30)。このように、CNV の関与するアッシャー症候群症例の存在が明らかとなってきたため、アッシャー症候群の遺伝学的検査に関しては CNV 解析を実施することが不可欠であることが明らかとなった。

#### (4) 遅発性内リンパ水腫に関する研究

遅発性内リンパ水腫 (Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH) は、先行する高度難聴が基礎疾患としてあり、数年から数十年後に内リンパ水腫が形成され、難治性のめまいが反復する疾患である。タイプとしては、先行する高度難聴と同側に内リンパ水腫ができる同側型と、反対側に内リンパ水腫ができる対側型に分けられる。

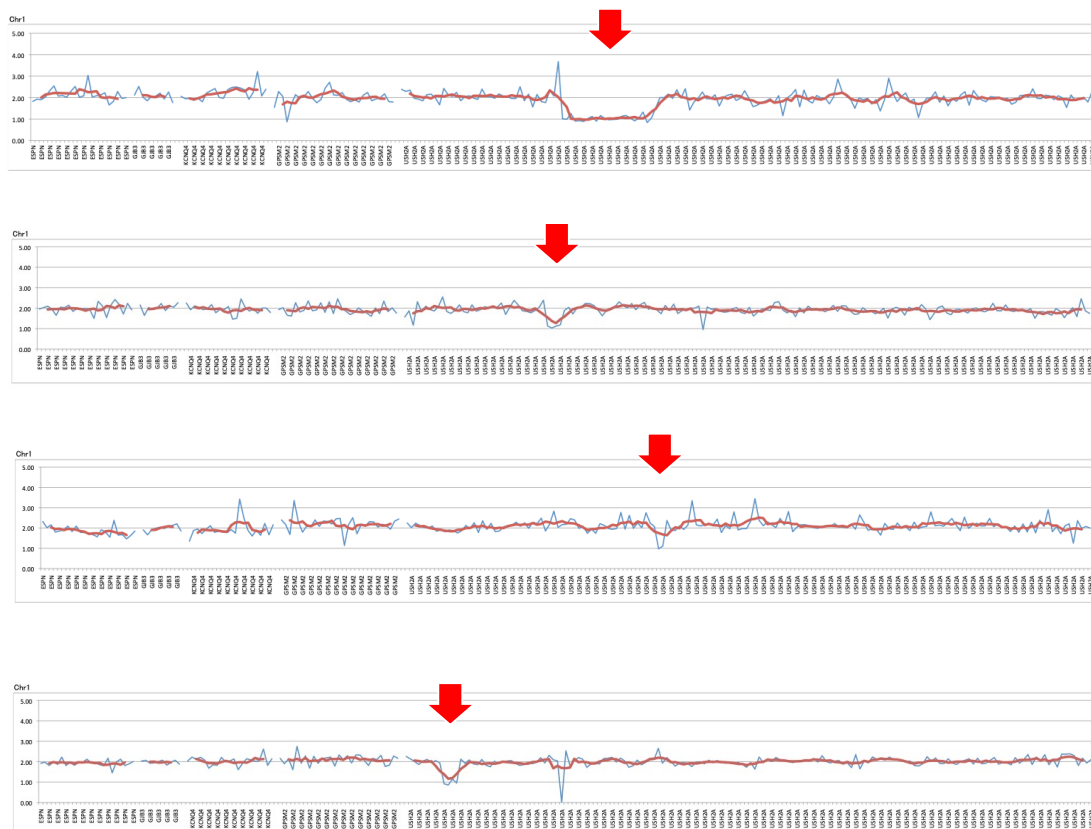


図 30 USH2A 遺伝子の SNV+CNV によるアツシャー症候群症例  
 赤矢印が欠失部位を示す。症例により欠失領域が異なるため特定の probe を用いた MLPA 解析では検出できない場合もあり、NGS の Read Depth データを用いた CNV 解析が有用であることが明らかとなった。

遅発性内リンパ水腫に関しては、前年度より登録症例数が 50 例増加し、合計で 522 例の詳細な臨床像が収集された。また、全国疫学調査より推計された患者人数および過去 14 年間で実施された疫学調査の結果を取りまとめて論文として報告した (Ito et al., 2022a, Ito et al., 2022b)。  
 遅発性内リンパ水腫症例登録レジストリに登録された症例のうち、診断基準に基づく確実例は 316 症例 (63%)、疑い例は 189 症例 (37%) であり、2/3 を確実例が占めていた (図 31)。

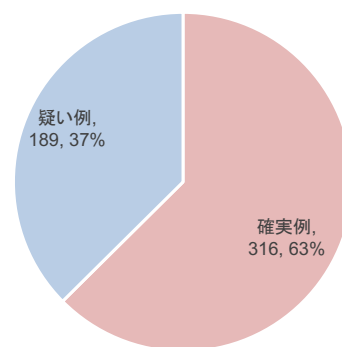


図 31: 遅発性内リンパ水腫: 診断基準



また、タイプ別に分類すると、先行する高度難聴と同側に遅発性内リンパ水腫を生じる同側型が 324 症例 (66%)、先行する高度難聴と反対側に遅発性内リンパ水腫を生じる対側型が 165 症例(34%)であった(図 32)。

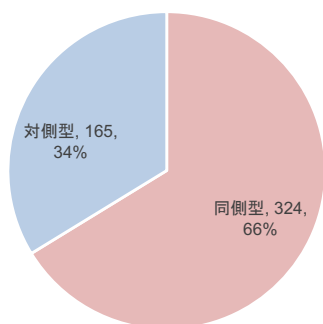


図 32: 遅発性内リンパ水腫: タイプ

性比としては女性患者の方がやや多く 56% を占めていたがほぼ同程度であった(図 33)。

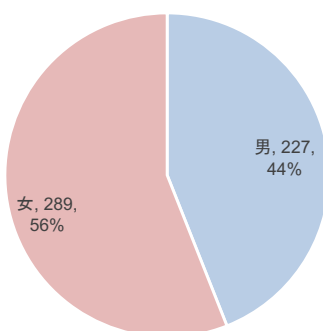


図 33: 遅発性内リンパ水腫: 性比

遅発性内リンパ水腫に先行する高度難聴の原因としては原因不明が最も多く 121 例 (38%) であり、次いで突発性難聴 120 例 (37%)、ムンプス難聴 43 例 (14%) が多く認められた(図 34)。

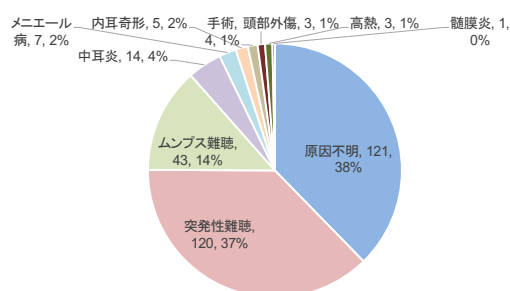


図 34 遅発性内リンパ水腫: 先行する高度難聴の原因

平衡機能障害の重症度に関しては、初診時の時点で軽症例が多く 227 例で全体の 52% を占めていた。また、中等度症例が 68 例 (16%)、高度平衡機能障害は 22 例(5%)であった(図 35)。

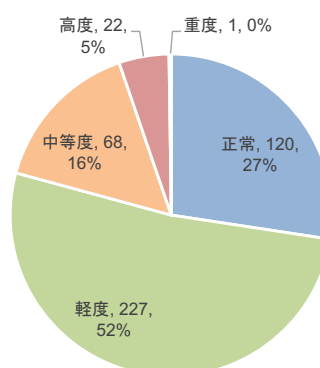


図 35 遅発性内リンパ水腫: 平衡機能障害の重症度

めまい発作の頻度に関しては一定しない症例が 191 例 41%と最も多く、次いで月に一回程度の症例が 148 例 31%と比較的よく認められた。しかしながら週に一回程度という発作頻度の高い症例も 76 例 16%に認められ、症例ごとのばらつきが大きかった(図 36)。

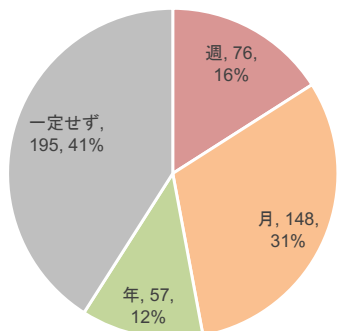


図 36 遅発性内リンパ水腫:めまい発作の頻度

聴覚障害の重症度に関しては、聴力に左右差のある症例が多いことより、良聴耳の聴力に関して指定難病の重症度分類に従い、500Hz、1000Hz、2000Hz の3周波数平均聴力で検討を行った。その結果、正常 (25dB 未満) が 51% の 224 例であった。軽度難聴 (25dB 以上 40dB 未満) が 17% の 75 例、中等度難聴 (40dB 以上 70dB 未満) が 16% の 69 例、高度難聴 (70dB 以上 90dB 未満) が 6% の 28 例、重度難聴 (90dB 以上) が 10% の 45 例であった (図 37)。

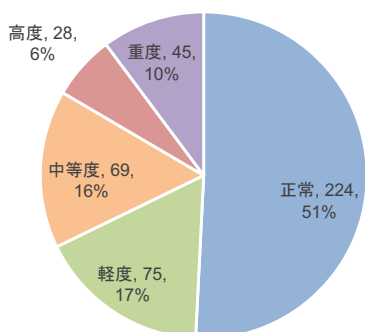


図 37 遅発性内リンパ水腫:聴覚障害の重症度

治療に関しては薬物療法を中心に様々な治療が実施されていたが、その治療効果に関

しては、平衡機能障害に関しては改善を認める (図 38) のに対し、聴力障害に関してはほとんど治療効果が期待できず、治療後も難聴が残存する症例が大部分であることが明らかとなった (図 39)。

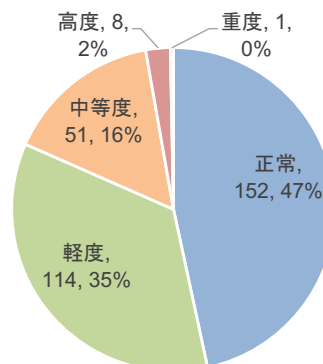


図 38 遅発性内リンパ水腫:治療6ヶ月時の平衡機能障害の重症度

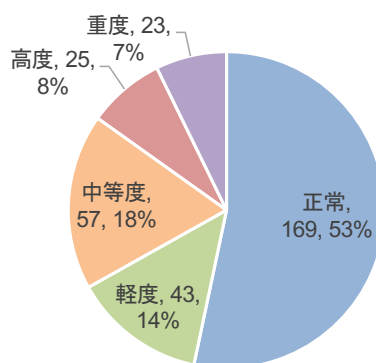


図 39 遅発性内リンパ水腫:治療6ヶ月時の聴覚障害の重症度

#### (5) 鰓腎耳症候群に関する研究

鰓腎耳 (Branchio-oto-renal: BOR) 症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴および、腎尿路奇

形の3つの症状を主な特徴とする疾患である。本疾患は常染色体顕性遺伝形式をとる遺伝性疾患で主に *EYAI* 遺伝子変異が原因とされるが、稀に *SIX1* 遺伝子変異が認められる。また、他に極めて低い頻度ではあるが *SALL1*、*SIX5* の遺伝子変異も原因とされることが知られている。本症候群は先天性高度難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児高度難聴の約2%を占めるとされ、鰓原性奇形、難聴のみを呈することもあり、同一家系内で同じ遺伝子変異を持つ場合でも、その表現型はさまざまであるとされる。本年度は、前年度までの研究を継続して症例登録を行い、登録症例数が10例増加し、合計で97例の詳細な臨床像が収集された。鰓耳腎症候群の診断基準として、①家族歴のない患者では、主症状を3つ以上、または、主症状を2つ以上かつ遺伝子診断された者、または②一親等に家族歴のある患者では、主症状を1つ以上かつ遺伝子診断された者と定められている。症例登録レジストりに登録された症例のうち、臨床症状のみから診断されている症例は39例(47%)であった。一方、遺伝学的検査が活用されている症例数は18例(22%)であった(図40)。

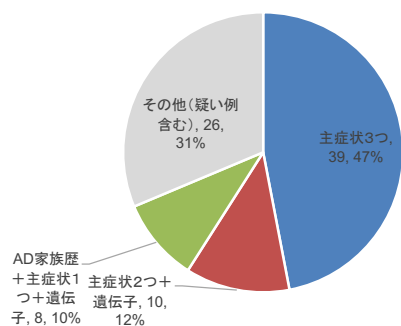


図40 鰓耳腎症候群:診断基準

遺伝形式に関しては、いずれの原因遺伝子も常染色体顕性遺伝形式をとることから、常染色体顕性遺伝が43症例46%と多く認められた。これに加えて孤発例が18症例20%に認められた(図41)。なお、遺伝学的検査により、孤発例の多くは新生突然変異により生じた症例であることが確認されている。

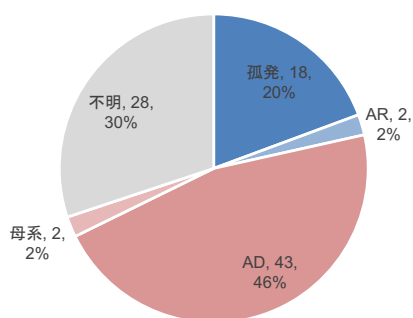


図41 鰓耳腎症候群:遺伝形式

登録された症例のうち、遺伝学的検査が実施されていたのは76例67%であり、実施されていない症例も約3割認められた(図42)。

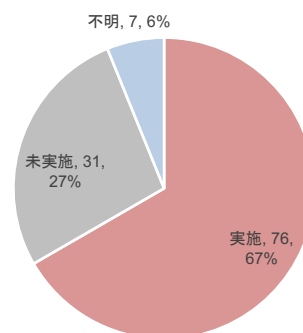


図42 鰓耳腎症候群:遺伝学的検査実施状況

遺伝学的検査の結果としては、*EYAI* 遺伝子変異が多く20例48%の症例に認められた。また、*SIX1* 遺伝子変異も4例9%の症例に認められた(図43)。*SIX5*、*SALL1* 遺伝子変異を有する

症例は認められなかった。

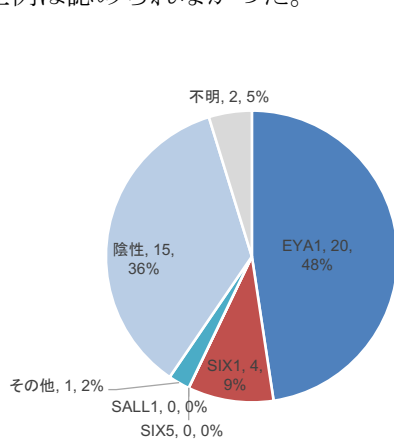


図 43 鰓耳腎症候群:原因遺伝子

難聴に随伴する外表奇形の中では耳瘻孔・頸部瘻孔の合併が最も頻度が高く、両側に瘻孔を有する例が 53 例 58%を占めた。一側のみに瘻孔を有する症例も 15 例 17%に認めた (図 44)。

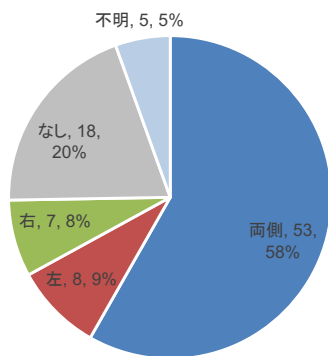


図 44 鰓耳腎症候群:耳瘻孔・頸部瘻孔

一方、鰓溝性嚢胞、耳小窩に関しては比較的頻度が低く、鰓溝性嚢胞は全体で 10 例 11%のみに認められ (図 45)、耳小窩に関しては 2 例 2%に認めるのみであった (図 46)。このように鰓原性奇形である耳瘻孔・頸部瘻孔、鰓溝性嚢胞、耳小窩の頻度には大きな差が認められた。

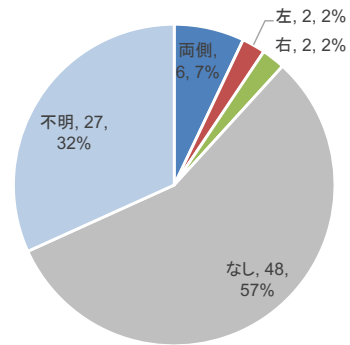


図 45 鰓耳腎症候群:鰓溝性嚢胞

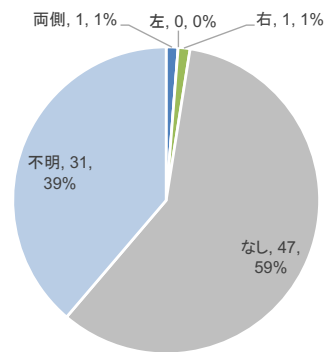


図 46 鰓耳腎症候群:耳小窩

また、耳介～内耳の奇形に関しても同様に症状を有する患者の割合を検討した。登録された症例のうち耳介奇形を有する例は合計 26 例 (30%) に認められた (図 47)。

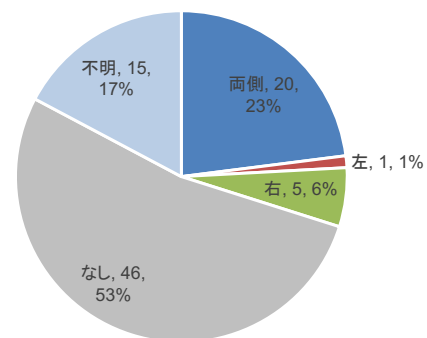


図 47 鰓耳腎症候群:耳介奇形

耳介奇形の種類としては小耳が7例と最も多く、耳介奇形、コップ型耳介が6例、耳介低形成が4例、耳介低位が4例であった(図48)。耳介後方回転を認めた症例はなかった。

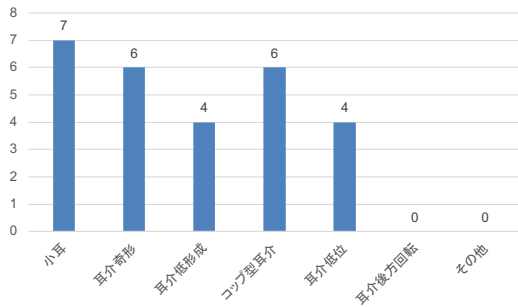


図48 鰓耳腎症候群: 耳介奇形の種類

外耳奇形を有する例は比較的稀であり合計6例(8%)に認められた(図49)。

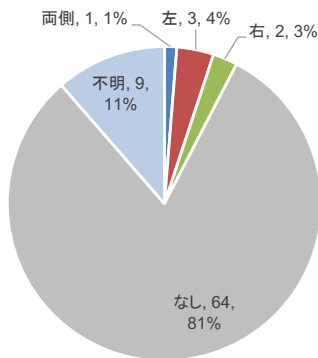


図49 鰓耳腎症候群: 外耳奇形

外耳奇形の種類としては外耳道狭窄が5例、外耳道閉鎖が3例であった。

中耳の奇形は鰓耳腎症候群に比較的多く認められる奇形であり全体の56%の59症例で認められた(図50)。

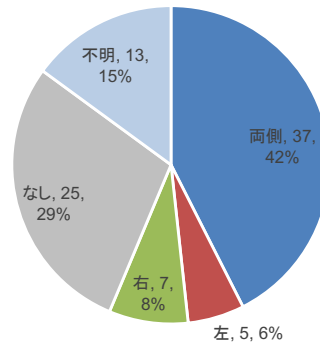


図50 鰓耳腎症候群: 中耳奇形

奇形の種類としては耳小骨の奇形が35例と最も多く、次いであぶみ骨固着が22例に、耳小骨変位が7例に認められた(図51)。

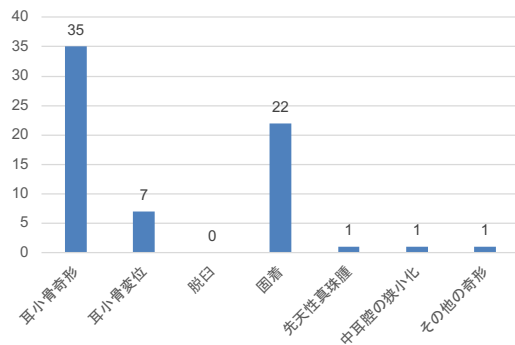


図51 鰓耳腎症候群: 中耳奇形の種類

また、内耳奇形も比較的多く全体の55%の46症例に認めた(図52)。

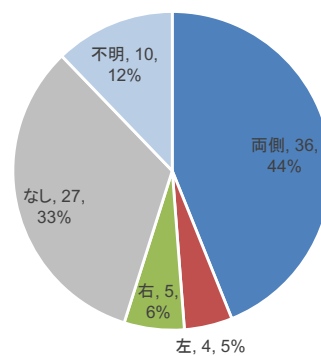


図52 鰓耳腎症候群: 内耳奇形

内耳奇形の内訳としては蝸牛低形成が最も多く 33 例に見られ、他に前庭水管拡大が 17 例、外側半規管低形成が 10 例に認められた (図 53)。

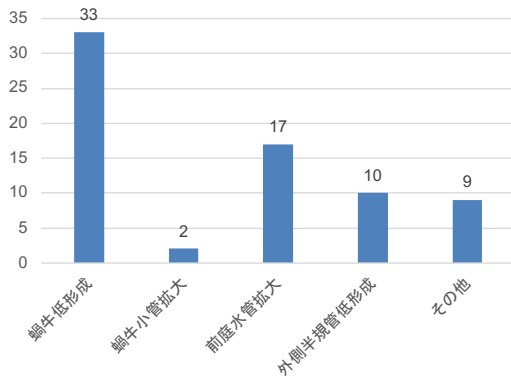


図 53 聴覚腎症候群:内耳奇形詳細

また、聴覚腎症候群に伴う腎奇形は、18 例 (21%) に認められたが、耳鼻咽喉科ベースの調査で有るため、不明な症例が多くを占めた (図 54)。

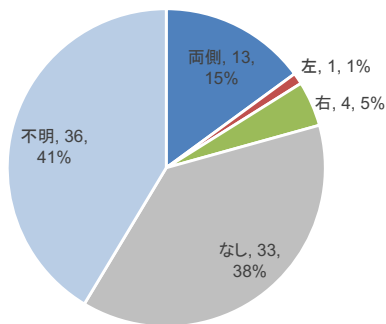


図 54 聴覚腎症候群:腎奇形

腎奇形の詳細に関しては腎低形成を有する症例が最も多く、次いで水腎症、腎異形成、膀胱尿管逆流症、多嚢胞性異形成腎、腎無形成が認められた (図 55)

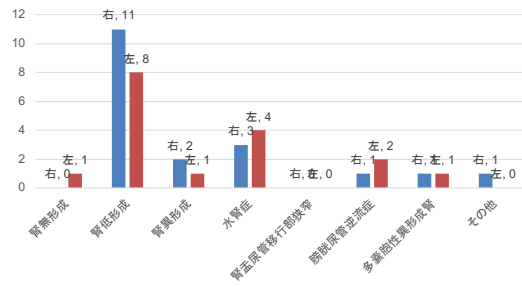


図 55 聴覚腎症候群:腎奇形詳細

### (6) ワーデンブルグ症候群に関する研究

ワーデンブルグ症候群は常染色体顕性遺伝形式をとる遺伝性疾患であり、症候群性難聴の一つである。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性難聴、眼角離解を呈することが特徴である。また、稀な症状として精神発達遅滞や上腕の奇形、ヒルシュスプルング病を合併する例もある。本年度は症例登録レジストリに新たに 39 症例追加され合計 119 症例の情報が収集された。

症例登録レジストリに登録された 119 症例のうち、孤発例が 38 症例 (39%)、常染色体顕性遺伝形式が 38 症例 (38%) と大部分を占めた (図 56)。孤発例の多くは新生突然変異によるものと考えられる。

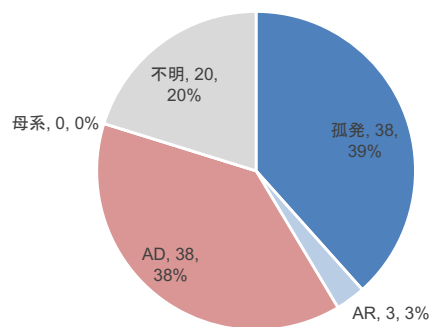


図 56 ワーデンブルグ症候群:遺伝形式

登録された症例のうち、遺伝学的検査を実施されていたのは約半数の 52 例 48%であった (図 57)。

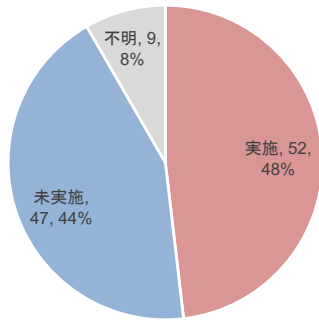


図 57 ワーデンブルグ症候群: 遺伝学的検査

遺伝学的検査の結果としては、*PAX3* 遺伝子変異が 10 例 (19%)、*MITF* 遺伝子変異が 12 例 (23%)、*SOX10* 遺伝子変異が 11 例 (21%)、*EDN3* 遺伝子変異が 1 例 (2%)、*EDNRB* 遺伝子変異が 3 例 (6%) に同定されていた (図 58)。

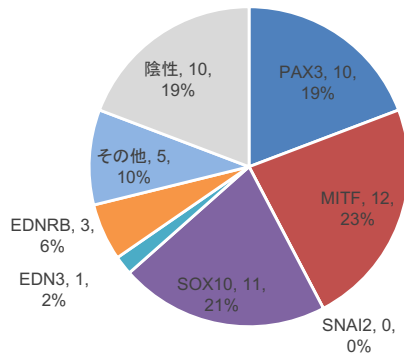


図 58 ワーデンブルグ症候群: 原因遺伝子

ワーデンブルグ症候群に伴う随伴症状としては、内眼角離開、虹彩色素異常、毛髪色素異常、皮膚色素異常などが知られている。これら随伴症状を有する症例の割合に関して検討を行った。その結果、内眼角離開を伴う例が 28 例 (27%) 認められた (図 59)。

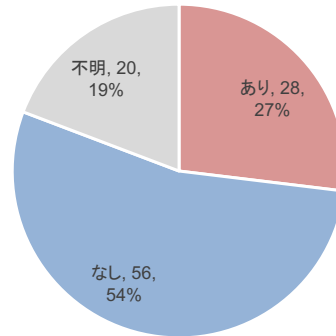


図 59 ワーデンブルグ症候群: 内眼角離開

また、毛髪色素異常は全体の 30%に認められた (図 60)。前頭部白髪束が 15 例、毛髪低色素の症例が 12 例、早期白髪が 5 例に認められた (図 61)

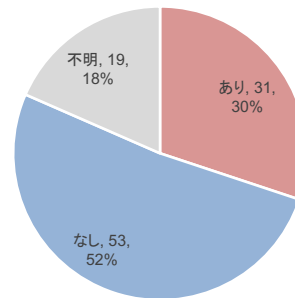


図 60 ワーデンブルグ症候群: 毛髪色素異常

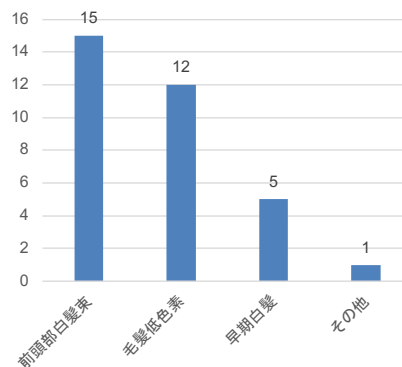


図 61 ワーデンブルグ症候群: 毛髪色素異常 (詳細)

随伴症状の中では虹彩色素異常が最も多く認められ、全体の 83%にあたる 88 例に認められた (図 62)

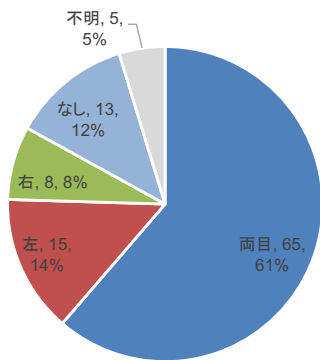


図 62 ワーデンブルグ症候群:虹彩色素異常

虹彩色素異常の種類としては、完全虹彩異色が最も多く 27 例に見られた。他に輝く青色虹彩が 22 例、低形成の青色虹彩が 11 例、部分的虹彩異色が 6 例に認められた (図 63)。

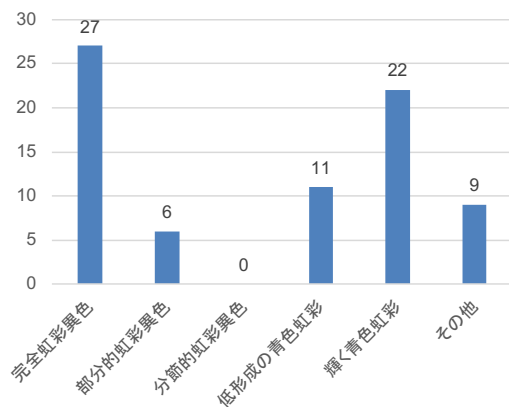


図 63 ワーデンブルグ症候群:虹彩色素異常 (詳細)

皮膚色素異常に関しては比較的少なく、全体の 8%に認められた (図 64)。種類としては先天性白皮、雀卵斑がそれぞれ 3 例に認められ、部分白子症は 1 例のみであった。

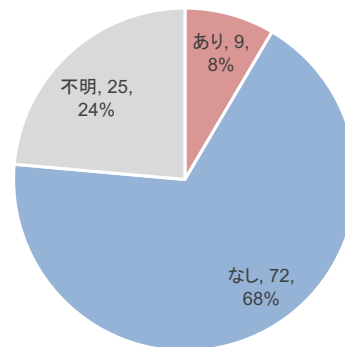


図 64 ワーデンブルグ症候群:皮膚色素異常

また、ワーデンブルグ症候群 4 型の特徴であるヒルシュスプルング病が認められた症例が全体の 10%の 10 症例に認められた。ワーデンブルグ症候群 3 型の特徴である上肢の奇形を伴う症例は認められなかった。また、その他の症候としては精神運動発達遅滞が 9 例、広汎性発達障害が 4 例、二分脊椎が 1 例に認められ、11%が何らかの発達障害を合併することが明らかとなった (図 65)。

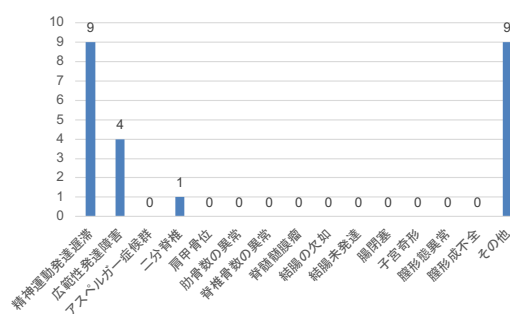


図 65 ワーデンブルグ症候群:その他の症候

### (7) 研究成果の市民への公開

研究で得られた成果を一般市民に広く公開することを目的に、2022 年 10 月 22 日に「難聴の診断と治療の進歩」と題して市民公開



講座をビジョンセンター品川 301A 会議室で実施した(図 66)。市民公開講座は患者団体(一般社団法人全日本難聴者・中途失聴者団体連合会、特定非営利活動法人信州きこえとことばのセンターやまびこ)、AMED 班との共同で開催し、一般市民約 60 名の参加者があった(図 67)。講演会では研究の成果に関して紹介するとともに患者団体より 3 名の患者さんに体験談をご紹介いただいた。また、講演会の実施に際しては難聴患者に対する情報保障として、遠隔パソコン要約筆記(会場の音声情報を Zoom で長野県および大阪の要約筆記者に送付し、文字情報にして会場のプロジェクタおよびスマートフォン・タブレット等にリアルタイムで表示する)および磁気ループの設置を行った(図 67 下段)。



図 67 市民公開講座の様子

市民公開講座

難聴の診断と治療の進歩

事前参加申込はこちらから！

**日時：2022年10月22日(土)**  
14:30-16:00 (14:10 開場)

**場所：ビジョンセンター品川 301A**  
〒108-0074 東京都港区高輪 4-10-8 京急第7ビル

**内容：「難聴の診断と治療の進歩」宇佐美真一先生**  
(信州大学名誉教授、信州大学医学部科学研究「難聴性難聴障害に関する調査研究」研究代表者  
日本聴覚研究開発機構「近視性難聴の診断ガイドライン改定に向けた診断・治療エビデンスの抽出」班 研究代表者)  
「患者さんの体験談」

**参加費：無料** (先着 100 名・事前参加申込は右上 QR コードから)  
情報保障として要約筆記およびアヒリングループを用意しております！

主 催：信州大学医学部人工聴覚科学講座、厚生労働科学研究「難聴性難聴障害に関する調査研究」班  
日本聴覚研究開発機構「近視性難聴の診断ガイドライン改定に向けた診断・治療エビデンスの抽出」班  
共 催：NPO 法人 信州きこえとことばのセンターやまびこ、一般社団法人 全日本難聴者・中途失聴者団体連合会、関東ブロック事務局：〒390-8621 長野県北本市 3-1-1 信州大学医学部人工聴覚科学講座 TEL:0263-31-3602

図 66 市民公開講座ポスター

#### D. 考察

本研究では、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研究者、協力研究者による患者データの収集を行った。新たに、若年発症型両側性感音難聴は 207 症例増加し全体で 1,384 症例に、アッシャー症候群症例は 20 症例増加し全体で 294 症例、遅発性内リンパ水腫は 50 症例増加し全体で 522 症例、鰓耳腎症候群は 10 症例増加し全体 97 症例、ワーデンブルグ症候群は 39 症例増加し全体で 119 症例が登録された。収集された情報を基に聴力像や随伴症状など多くの症例の情報を検討することで、各疾患の臨床的特徴を明らかにすることができたと考えている。

### 日本人難聴患者 10047 例の遺伝子解析

本年度は、本研究で全国の共同研究施設より収集された症例に加え、今までの研究で収集されていた日本人難聴患者 10,047 例の遺伝子解析結果および臨床情報を取りまとめて論文として報告することができた (Usami & Nishio, 2022)。その結果、原因遺伝子の種類と頻度を明らかにするとともに、原因遺伝子毎の発症年齢や聴力型、難聴の進行に関して明らかにすることができた。難聴患者に関して 10,000 例規模の遺伝子解析を行なった例は世界的に類を見ず、学術的に非常に大きなインパクトのある結果を示すことができた。本研究結果は適切な治療、介入に非常に有用であり、ガイドラインに資するエビデンスを多数症例で確立することができたと考えている。加えて、研究の成果を保険に還元することを目的に、株式会社ビーエムエルと保険検査のアップグレードの準備を行い、保険で実施している「先天性難聴の遺伝学的検査」のアップグレードを実施し、2022年9月20日より実際の臨床の場で検査実施可能な体制を構築した。これにより確定診断率が10%程度向上させることができ、診断状非常に有用な検査として実際の臨床に研究成果を還元することができた。

### 若年発症型両側性感音難聴

症例登録レジストりに登録された若年発症型両側性感音難聴症例の家系情報から、遺伝形式としては孤発例が最も多いが、常染色体顕性遺伝形式をとる症例も多いことが改めて示された。また、2020年の診断基準改定で追加された *EYA4*、*MYO6*、*MYO15A*、*POU4F3* 遺伝子に関して、保険診療で実施し

ている若年発症型両側性感音難聴の遺伝学的検査で対応可能となるよう、株式会社ビーエムエルと連携し、保険検査のアップグレードを実施し、研究成果を臨床に還元することができた。

原因遺伝子の解析結果では、その他の遺伝子が関与する例が13%に認められた。そのうち、昨年度までに *MYH14* 遺伝子変異による難聴および *TMCI* 遺伝子変異による難聴が若年発症の進行性難聴を呈し得ることを明らかにすることができた。本年度は新たに *MYO7A* 遺伝子変異による難聴のうち常染色体顕性遺伝形式をとる症例では遅発性の進行性難聴を呈し、若年発症の進行性難聴を呈し得ることが明らかとなったため、今後の診断基準改定の際にこれら3遺伝子を追加することが妥当であると考えている。難聴の程度は様々であったが、進行性難聴を呈する症例が多く、難聴の程度に応じて補聴器や人工内耳などが選択されていた。これら遺伝子変異を含め収集された臨床情報のさらなる検討を行い、診断基準の改定・および診療ガイドラインの改定を計画している。

### アッシャー症候群

本年度までにレジストりに登録されたアッシャー症候群のうちタイプ1が18%、タイプ2が28%とタイプ2の方が多いことが明らかとなり、欧米における頻度と類似していることが明らかとなった。一方、タイプ不明とされる症例が32%に見られたがこれは、アッシャー症候群が耳鼻咽喉科と眼科のふたつの診療科をまたぐ難病であるため、それぞれの専門でない症状に関して明確な診断ができないことが一因であると考えられ、

今後さらなる連携の上で診療していく必要があることが明らかとなった。

遺伝学的検査は過半数の 60%で実施されていたが、未実施の症例も 30%あり、さらに遺伝学的検査の必要性を周知するとともに、実施率向上のための啓蒙活動が必要であると考えられる。

難聴の程度は従来の報告通りタイプ毎に大きく異なっていた。そのため補聴器や人工内耳などそのため補聴機器の選択もタイプ分類や原因遺伝子毎に検討されるべきであると考えられる。また、眼科的症候としては夜盲と視野狭窄、視力低下の割合が多かった。眼底所見では網膜血管狭小、骨小体様色素沈着が多かった。また検査所見では網膜電図の異常が最も多く認められ、アッシュャー症候群の診断には網膜電図検査が最も有用であることを改めて確認することができた。

#### 遅発性内リンパ水腫

遅発性内リンパ水腫に関しては、新規に 50 例の症例が登録され、合計で 522 例分の詳細な臨床情報が収集された。

登録された症例では確実例が 63%と多く、また同側型が全体の 2/3 の 66%を占めていた。先行する高度難聴原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順が多かった。治療法に関しては浸透圧利尿剤などの薬物療法を中心に様々な治療法が用いられていた。治療効果に関しては、平衡機能障害に関しては多くの症例で治療効果を認めるものの、聴力障害に関してはほとんど治療効果が認められないことが明らかとなった。

希少な疾患であること、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

あるため、今後、さらに症例を集積し疫学的・臨床的特徴を分析するとともに、発症メカニズム等についても検討していくことが必要である。

#### 鰓耳腎症候群

鰓耳腎症候群に関しては追加で 10 症例の詳細な臨床情報が集積され合計で 97 例の臨床情報が集積された。登録された 97 症例のうち、67 例で遺伝学的検査が実施されていた。原因遺伝子としては *EYAI* 遺伝子変異による症例が多く、少数 *SIXI* 遺伝子変異による症例が認められた。また、本疾患において、耳瘻孔・頸部瘻孔が高い頻度で認められたこと、中耳、内耳奇形が半数以上の症例に認められることが明らかとなった。耳介奇形や外耳奇形の頻度と比較して中耳、内耳奇形を伴う症例が多いことが明らかとなったため、今後、診断基準の改定・診療ガイドラインの改定、および指定難病認定取得のための啓蒙活動が必要であると考えられる。

また、腎奇形に関して、本調査研究では耳鼻咽喉科ベースであったため情報不明とする症例が多かったが、低形成腎の割合が高いことが明らかとなった。今後、小児科などの診療科と連携し、それぞれの診療科に受診する鰓耳腎症候群患者の特徴や差異に関してさらに詳細に調査・研究を進めていく必要性が明らかとなった。

#### ワーデンブルグ症候群

本年度は前年度に加えて 39 例新規に症例登録がなされ合計で 119 例の詳細な臨床情報が収集された。遺伝形式としては 38%が常染色体顕性遺伝形式をとる家系であったが、

孤発例も39%に認められた。これら孤発例が生じる原因として、*de novo* 変異が比較的多く見つかることに加え、1親等近親者が部分的にしか症状を有してなく、非罹患者と診断されている例が考えられるため、遺伝学的検査を行うことが重要である。

登録された症例のうち、約半数の52症例で遺伝学的検査が実施されていた。原因遺伝子としては *PAX3*, *MITF*, *SOX10*, *EDNRB*, *EDN3* 遺伝子変異が同定されていた。また、本疾患で難聴に伴う随伴症状としては、虹彩色素異常が多く認められ、また、その他の随伴する色素異常ならびに奇形もある程度の頻度で認められた。加えて、精神運動発達遅滞や広範性発達障害を伴う症例も11%程度に認められることが明らかとなった。

ワーデンブルグ症候群は虹彩色素異常など特徴的な臨床症状があることから臨床的に診断される例が多いが、難聴・随伴症状ともに不完全浸透であり、随伴症状を伴わない例もあること、なおかつ原因遺伝子の検出率が比較的高いことから、早急な遺伝学的検査の拡充とそのための啓蒙活動が必要であると考えられた。

## E. 結論

令和4年度は、若年発症型両側性感音難聴、アッシャー症候群、遅発性内リンパ水腫、鰓耳腎症候群に加え、ワーデンブルグ症候群について、臨床実態を効率的に把握することを目的に、患者データからなる臨床情報データベース（症例登録レジストリ）を活用して、臨床情報を収集するとともに、疾患ごと臨床的所見（臨床像・随伴症状など）に基づき臨床的特徴を解析した。また、大きな成果として日本人難聴患者10047例

の遺伝子解析の結果を取りまとめて報告するとともに、原因遺伝子毎の臨床的特徴を明らかにすることができた。本成果はガイドライン改定のための基盤情報として非常に有益である。また、研究成果の臨床への還元として、保険で実施している遺伝学的検査（先天性難聴・若年発症型両側性感音難聴）のアップグレードを株式会社ビーエムエルとの連携で実施することができた。また、若年発症型両側性感音難聴を呈する新規の原因遺伝子として *MYO7A* 遺伝子による難聴が関与することを明らかにすることができた。昨年度までに見出した *MYH14* 遺伝子、*TMC1* 遺伝子に加え、これら3遺伝子を次年度以降診断基準改定時に追加する予定である。

アッシャー症候群に関しては、サブタイプ別の頻度とその原因遺伝子が明らかとなるとともに、補聴器や人工内耳などの治療効果に関する結果が得られた。今後、ガイドラインの策定および普及のための啓蒙活動が必要であると考えられる。

遅発性内リンパ水腫に関しては、先行する高度難聴は原因不明、突発性難聴、ムンプスの順であることが明らかとなった。また、各種治療の効果に関しては平衡機能障害は改善する例が多いものの、聴覚障害に関しては治療効果がほとんど認められず難聴が残存する症例が多いことが明らかとなったため、補聴器・人工内耳などの補聴による対応が必要であることが明らかとなった。ワーデンブルグ症候群および鰓耳腎症候群は、一昨年度開発した症例登録レジストリを活用して継続的に臨床情報の収集を行った。両疾患ともに原因となる遺伝子が同定される頻度が比較的高いことから、遺伝学

的検査の拡充とそのための啓蒙活動が必要であると考えられる。また、各種随伴症状が不完全浸透であり、同一家系内においても症状が異なる例も認められたことより、遺伝学的検査の重要性が改めて明らかとなった。

上記のように調査研究に関しては着実に成果が得られており、診療ガイドライン改定のための基盤情報が整ってきたため、次年度以降に本研究の成果を反映したガイドラインの改定作業を進める。また、症例登録レジストリに集積されたデータを詳細に検討することで、各疾患の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考えられ得る。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- [1] Nishio SY, Usami SI. Frequency of the *STRC-CATSPER2* deletion in *STRC*-associated hearing loss patients. *Sci Rep.* 2022;12(1):634.
- [2] Usami SI, Isaka Y, Miyagawa M, Nishio SY. Variants in *CDH23* cause a broad spectrum of hearing loss from non-syndromic to syndromic hearing loss as well as from congenital to age-related hearing loss. *Hum Genet.* 2022;141(3-4):903-914.
- [3] Mori A, Takeda H, Kobayashi M, Misawa T, Watanabe R, Abe S, Kumakawa K, Nishio SY, Usami SI, Yamasoba T. Successful cochlear implantation in a patient with Epstein syndrome during long-term follow-up. *Auris Nasus Larynx.* 2022;49:308-312.
- [4] Van de Heyning P, Roland P, Lassaletta L, Agrawal S, Atlas M, Baumgartner WD, Brown K, Caversaccio M, Dazert S, Gstöttner W, Hagen R, Hagr A, Jablonski G.E., Kameswaran M, Kuzovkov V, Leinung M, Yongxin Li, Loth A, Magel A, Mlynski R, Mueller J, Parnes L, Radeloff A, Raine C, Rajan G, Schmutzhard J, Skarzynski H, Skarzynski PH, Sprinzl G, Staecker H, Stover T, Tavora-Viera D, Topsakal V, Usami SI, Van Rompaey V, Weiss N.M., Wimmer W, Zernotti M, Gavilan J. Suitable Electrode Choice for Robotic-Assisted Cochlear Implant Surgery: A Systematic Literature Review of Manual Electrode Insertion Adverse Events. *Front Surg.*2022;9:823219.
- [5] Uehara N, Fujita T, Yamashita D, Yokoi J, Katsunuma S, Kakigi A, Nishio SY, Nibu KI, Usami SI. Genetic background in late-onset sensorineural hearing loss patients. *J Hum Genet.* 2022;67(4):223-230.
- [6] Kitoh R, Nishio SY, Usami SI. Speech perception in noise in patients with idiopathic sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol.*2022;142(3-4):302-307.
- [7] Nishio SY, Usami SI. Prevalence and clinical features of autosomal dominant and recessive *TMCI*-associated hearing loss. *Hum Genet.* 2022;141(3-4):929-937.
- [8] Usami SI, Nishio SY. The genetic etiology of hearing loss in Japan revealed by the social health insurance-based

- genetic testing of 10K patients. *Hum Genet.*2022;141(3-4):665-681.
- [9] Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T, Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI. Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an *OTOF*-related hearing loss cohort in Japan. *Hum Genet.* 2022;141(3-4):865-875.
- [10] Miyoshi T, Belyantseva IA, Kitajiri SI, Miyajima H, Nishio SY, Usami SI, Kim BJ, Choi BY, Omori K, Shroff H, Friedman TB. Human deafness-associated variants alter the dynamics of key molecules in hair cell stereocilia F-actin cores. *Hum Genet.* 2022;141(3-4):363-382.
- [11] Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Yamasoba T, Kashio A, Iwasaki S, Takahashi M, Naito Y, Fujiwara K, Sugaya A, Takahashi H, Kitaoka K, Usami SI. Etiology of hearing loss affects auditory skill development and vocabulary development in pediatric cochlear implantation cases. *Acta Otolaryngol.* 2022;142(3-4):308-315.
- [12] Ito S, Takakura H, Akaogi K, Shojaku H, Takeda N, Suzuki M, Watanabe Y, Aoki M, Doi K, Ikezono T, Kakigi A, Kitahara T, Koizuka I, Murofushi T, Naganuma H, Omori K, Takahashi K, Takumida M, Usami SI, Yamashita H. A 14-year nationwide epidemiological analysis of delayed endolymphatic hydrops in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2022;142(7-8):568-574.
- [13] Van de Heyning PH, Dazert S, Gavilan J, Lassaletta L, Lorens A, Rajan GP, Skarzynski H, Skarzynski PH, Tavora-Vieira D, Topsakal V, Usami SI, Van Rompaey V, Weiss NM, Polak M. Systematic Literature Review of Hearing Preservation Rates in Cochlear Implantation Associated With Medium- and Longer-Length Flexible Lateral Wall Electrode Arrays. *Front Surg.*2022; 9 :893839.
- [14] Ito S, Takakura H, Akaogi K, Shojaku H, Kitahara T, Nishio SY, Usami SI. Intractable Hearing Disorder Consortium. Estimated number and prevalence of patients with delayed endolymphatic hydrops in Japan: a nationwide survey. *Acta Otolaryngol.* 2022;142(9-12):675-678.
- [15] Kitoh R, Takumi Y, Nishio SY, Usami SI. Sound localization in patients with idiopathic sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2023;143(1):43-48.
- [16] Gürkov R, Barath K, de Foer B, Fukushima M, Gluth M, Hornibrook J,

- Perez-Fernandez N, Pyykkö I, Sone M, Usami SI, Wang W, Zou J, Naganawa S. A plea for systematic literature analysis and conclusive study design, comment on: "Systematic review of magnetic resonance imaging for diagnosis of Meniere disease". *J Vestib Res.*2023;33(2):151-157.
- [17] 宇佐美真一. 難聴遺伝子の各タイプ別人工内耳術後の聴覚・言語発達の比較. *JOHNS.* 2022;38(2):187-191.
- [18] 宇佐美真一. 遺伝性難聴 解析技術の進歩と臨床応用. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科.* 2022;94(4):370-382.
- [19] 西尾信哉, 宇佐美真一. 遺伝学的検査の用語を理解する. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科.* 2022;94:1002-1008.
2. 学会発表
- [1] 西尾信哉. 教育講演「アップグレードされた難聴の遺伝学的検査のポイント」. 第 67 回日本聴覚医学会・学術講演会・第 13 回難聴遺伝子の研究会. 2022/10/6. やまぎん県民ホール
- [2] 石川浩太郎, 西尾信哉, 宇佐美真一. *OTOG* 遺伝子変異による中等度難聴を呈した 2 症例の聴力経過. 第 67 回日本聴覚医学会・学術講演会. 2022/10/6. 山形テレサ・やまぎん県民ホール
- [3] 中西啓, 喜寿淳哉, 新村大地, 西尾信哉, 宇佐美真一, 三澤清. 当院における *CDH23* 遺伝子バリエーション例における聴力像の検討. 第 67 回日本聴覚医学会・学術講演会. 2022/10/6. 山形テレサ・やまぎん県民ホール
- [4] 後藤真一, 佐々木亮, 木村恵, 松原篤, 西尾信哉, 宇佐美真一. 家庭内セグレーション解析により確定し得た *MYO6* 遺伝子変異による難聴例. 第 67 回日本聴覚医学会・学術講演会. 2022/10/6. 山形テレサ・やまぎん県民ホール
- [5] 原 稔, 熊川孝三, 松本恭子, 三浦康士郎, 比野平恭之, 神尾友信, 西尾信哉, 宇佐美真一. 神尾記念病院における難聴遺伝子検査の現況報告. 第 67 回日本聴覚医学会・学術講演会. 2022/10/6. 山形テレサ・やまぎん県民ホール
- [6] 柳谷諒子, 和佐野浩一郎, 大上麻由里, 鈴木典子, 大川智恵, 大上研二, 西尾信哉, 宇佐美真一. *DIAPH1* の病的バリエーションによる進行性難聴を認めた一家系. 第 67 回日本聴覚医学会・学術講演会. 2022/10/6. 山形テレサ・やまぎん県民ホール
- [7] 織田潔, 香取幸夫, 宇佐美真一, 西尾信哉. *STRC-CATSPER2* 遺伝子 2copy loss による難聴の 3 症例. 第 67 回日本聴覚医学会・学術講演会. 2022/10/6. 山形テレサ・やまぎん県民ホール
- [8] 鈴政俊, 水足邦雄, 栗岡隆臣, 西尾信哉, 宇佐美真一, 塩谷彰浩. *STRC* 遺伝子の 2copy loss が原因の Deafness-infertility syndrome の 1 症例. 第 67 回日本聴覚医学会・学術講演会. 2022/10/6. 山形テレサ・やまぎん県民ホール
- [9] 鬼頭良輔, 権田綾子, 西尾信哉, 宇佐美真一, 工 穰. 一側性高度感音難聴に対する人工内耳手術による方向感の改善について～突発性難聴患者の方向感検査との比較. 第 67 回日本聴覚医学

- 会・学術講演会. 2022/10/6. 山形テレサ・やまぎん県民ホール
- [10] 荒井康弘、高田顕太郎、和田昴、内山唯史、梅宮彩香、蜂谷純、吉田佳那、西尾信哉、宇佐美真一. 当科における若年発症型両側性感音難聴人工内耳症例の変遷の検討. 第 67 回日本聴覚医学会・学術講演会. 2022/10/6. 山形テレサ・やまぎん県民ホール
- [11] 小林万里菜、武田英彦、射場恵、熊谷文愛、三澤建、熊川孝三、西尾信哉、宇佐美真一. m.3243A>G 変異による重度難聴に対し、人工内耳埋め込み術を施工した 10 症例の術後聴取成績について. 第 67 回日本聴覚医学会・学術講演会. 2022/10/7. 山形テレサ・やまぎん県民ホール
- [12] 品川潤、吉村豪兼、宇佐美真一、工穰. 人工内耳装用者における子音聴取の異聴傾向ー若年者と高齢者の比較ー. 第 67 回日本聴覚医学会・学術講演会. 2022/10/7. 山形テレサ・やまぎん県民ホール
- [13] 茂木英明、西尾信哉、宇佐美真一. ロングリードシーケンサーによる *STRC* 遺伝子バリエーションの探索. 第 32 回日本耳科学会総会・学術講演会. 2022/10/20. パシフィコ横浜ノース
- [14] 小林万里菜、武田英彦、寺村侑、三澤建、渡部涼子、熊川孝三、西尾信哉、宇佐美真一. 当科で経験した m.3243A>G 変異による難聴を認めた 20 症例の臨床経過について. 第 32 回日本耳科学会総会・学術講演会. 2022/10/20. パシフィコ横浜ノース
- [15] 中西啓、嘉彦淳哉、新村大地、南條菜央、西尾信哉、宇佐美真一、三澤清. 当院における若年発症型両側性感音難聴例の検討. 第 32 回日本耳科学会総会・学術講演会. 2022/10/20. パシフィコ横浜ノース
- [16] 小池隆史、岩崎聡、高橋優宏、古館佐起子、岡晋一郎、小山田匠吾、西尾信哉、宇佐美真一. *POU4F3* 遺伝子変異による難聴症例の検討. 第 32 回日本耳科学会総会・学術講演会. 2022/10/20. パシフィコ横浜ノース
- [17] 春日麻里子、吉村豪兼、品川潤、工穰、宇佐美真一. 先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴 31 例の自然経過. 第 32 回日本耳科学会総会・学術講演会. 2022/10/20. パシフィコ横浜ノース
- [18] 片田彰博、熊井琢美、岸部 幹、高原幹、西尾信哉、宇佐美真一、林 達哉. 人工内耳埋め込み術を施工した新規 *MYO15A* 複合ヘテロ接合体例. 第 32 回日本耳科学会総会・学術講演会. 2022/10/20. パシフィコ横浜ノース
- [19] 伊東伸祐、將積日出夫、北原紘、西尾信哉、宇佐美真一. 難治性聴覚障害に関する調査研究班. 遅発性内リンパ腫に関する臨床情報収集・データ解析 (疫学的特徴の検討) 第 2 報. 第 32 回日本耳科学会総会・学術講演会. 2022/10/20. パシフィコ横浜ノース
- [20] 荒井康裕、瀬尾徹、西尾信哉、和田昴、高田顕太郎、宇佐美真一、折館伸彦. 成人になって診断された CMV 感染症による遅発性内リンパ水腫の 1 例. 第 32 回日本耳科学会総会・学術講演会. 2022/10/20. パシフィコ横浜ノース



- [21] Shin-ichi Usami. Molecular Diagnosis of Deafness: From a CI/EAS Perspective. 19th Hearing and Structure Preservation Workshop. 2022/10/27. Stuttgart, Germany.
- [22] 宇佐美真一. 日本人難聴患者 10047 名の遺伝的背景. 第 67 回日本人類遺伝学会. 2022/12/16. パシフィコ横浜
- [23] 西尾信哉、宇佐美真一. 難聴の遺伝学的検査のアップグレード. 第 67 回日本人類遺伝学会. 2022/12/16. パシフィコ横浜
- [24] 小池隆史、岩崎聡、高橋優宏、岡晋一郎、小山田匠吾、西尾信哉、宇佐美真一. *POU4F3* 遺伝子変異による難聴症

例の検討. 第 67 回日本人類遺伝学会.  
2022/12/16. パシフィコ横浜

**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