

日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 事後評価報告書

公開

I. 基本情報

研究開発課題名:(日本語) 新生児・乳幼児の視覚聴覚二重障害に対する遺伝学的スクリーニングの研究開発
(英語) Study and development of genetic screening for deafblindness in early childhood

研究開発実施期間:平成/令和4年5月16日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名:(日本語) 松永 達雄
(英語) Tatsuo Matsunaga

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 独立行政法人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／(併) 臨床遺伝センター・部長／(併) センター長

(英語) National Hospital Organization Tokyo Medical Center
Division of Hearing and Balance Research / Medical Genetics Center
Director / Director

II. 研究開発の概要

(和文) 2ページ以上

1. 研究開発の概要

目的

視覚と聴覚は協力して情報収集とコミュニケーションの機能に働いており、一方の感覚のみが障害された場合は、残された感覚で障害された機能をある程度補うことができ、医療でも残された感覚を活用している。しかし両方の感覚が障害されると、それが困難になるため、発達、生活、医療に大きな支障をきたす。申請者はこれまで本障害に対する難治性疾患政策研究事業などの研究班の代表研究者として取り組んでおり、その過程で新生児・乳幼児における本障害のスクリーニングの必要性に気づいて構想を得た。

新生児・乳幼児の視覚と聴覚は、障害の発見が遅れると機能回復や言語獲得が著しく困難になる。このため新生児聴覚スクリーニングが普及しており、乳幼児期に発症する難聴も各種聴力検査で早期に発見可能となっている。一方、新生児・乳幼児の視覚障害の早期発見の体制は実現していない。先天性難聴児に先天性視覚障害を合併する頻度は、健聴児における頻度と比較して非常に高い。このため、難聴の新生児・乳幼児に対して、視覚障害の合併をスクリーニングして、早期に視覚聴覚二重障害(盲ろう)を発見する意義が大きい。先天性難聴の頻度は出生540人に1人と多い。しかし、現在の眼科学的な視覚検査で新生児・乳幼児の視覚障害を検出することは、技術的にも経済的にも極めて困難なため、新生児の視覚スクリーニングはまだ存在せず、乳幼児期の視覚評価も簡単ではない。このため視覚聴覚二重障害児の視覚障害を早期発見することが困難となってい

る。一方、早期診断ができると、視覚障害や難聴に対する医療資源を有効活用することができる。このため早期発見された難聴に対する眼疾患の迅速かつ効率的なスクリーニングが必要とされている。

本研究の目的は、視覚と聴覚の両方が障害された状態である視覚聴覚二重障害を、早期に発見するための遺伝学的スクリーニングの開発である。新生児・乳幼児の視覚聴覚二重障害の主たる原因は遺伝的要因であることから、難聴児に対する視覚聴覚二重障害の遺伝学的スクリーニングが有用であると考えた。現在、保険適用の難聴遺伝子検査で検出できる遺伝子は、難聴以外の症状を伴わない非症候群性難聴にほぼ限定されている。本研究では、まず新生児・乳幼児期に発症する視覚聴覚二重障害の遺伝学的背景を解明し、原因遺伝子を検出できる遺伝学的スクリーニング検査を開発し、その有効性を検証する。検査の迅速性も有効性の評価項目に含める。本スクリーニングで原因不明の場合の診療および研究における対応方法も確立する。本検査に対する遺伝カウンセリングの資料、教育の体制も準備する。

この開発によって難聴児における眼疾患の合併を早期に鑑別し、視覚聴覚二重障害に対する適切な医療を早期に開始できる。この結果、本障害の進行を最小限に抑え、機能の回復と全体的な発達を大きく促進し、教育、コミュニケーション、社会参加を向上できる。

方法

本研究では、先天性あるいは乳幼児期に発症する視覚聴覚二重障害の遺伝学的原因と臨床像を検討し、同定された原因遺伝子の種類と頻度、臨床像の関係を解明する。その結果を基に、先天性あるいは乳幼児の視覚聴覚二重障害を検出できる遺伝学的スクリーニング検査を開発する。

対象者に対する研究の説明と同意取得、試料採取、臨床情報収集は各施設の研究者が実施する。視覚聴覚二重障害の遺伝子解析とバリエーション評価は東京医療センター、かずさ遺伝子検査室、慶應義塾大学臨床遺伝学センターで実施する（1-3年目）。

視覚聴覚二重障害のスクリーニング対象遺伝子は、全研究者の合議で決定し（3年目前期）、ターゲットリシーケンス条件の確定（3年目前期）とスクリーニングの試行（3年目中期）は東京医療センターとかずさDNA研究所で実施する。併行して遺伝カウンセリングの説明資料を全研究者で作成する（3年目前期）。遺伝学的スクリーニングの有用性は東京医療センターで検証する（3年目後期）。

（1）臨床情報と試料の収集

先天性あるいは乳幼児期に発症する難聴の患者とその親族の臨床情報と試料を収集し、累計1000例を目的とする。

（2）研究遺伝子・ゲノム検査

東京医療センター、かずさ遺伝子検査室、慶應義塾大学臨床遺伝学センターで視覚聴覚二重障害の遺伝子解析とバリエーション評価を行う。まずターゲットリシーケンス（保険検査データの二次利用による解析）、それで原因不明の場合は全エクソームシーケンス/全ゲノムシーケンス、それで原因不明の場合もしくは親族の検体やこの段階までの遺伝子検査、臨床所見からコピー数異常が疑われるなどの必要がある場合には、その他の遺伝子解析を実施する。その他の遺伝子解析としては、サンガーシーケンス解析、MLPA解析等を実施する。

（3）スクリーニング対象遺伝子選択

視覚聴覚二重障害の原因遺伝子の種類と頻度、臨床像との関係を解明する。続いて、全研究者で合議によりスクリーニング対象遺伝子の選択をする。選択にあたっては、各遺伝子バリエーションについては、一定の基準で優先度を設定し、スクリーニング検査に技術的、経済的に搭載可能な範囲で選択する。

（4）遺伝カウンセリング資料作成

全研究者で合議により、選択されたスクリーニング対象遺伝子バリエーションに対する遺伝カウンセリングの説明資料を作成する。

(5) 遺伝学的スクリーニングの開発と検証

2024年度より本研究によって作成された視覚聴覚二重障害遺伝子ターゲットリシーケンスを用いたスクリーニング検査を本研究で収集された試料（患者200例）に対して実施して、分析的妥当性、臨床的妥当性（感度、特異度、陽性的中率、遺伝型と表現型の関係など）、臨床的有用性を評価して、本スクリーニングの有用性を検証する。

結果

新生児・乳幼児の視覚聴覚二重障害に対する遺伝学的スクリーニングの開発を目的として、6歳以下で発症の難聴1000例で以下の検討を行った。まずスクリーニング対象遺伝子選択のために800例で、難聴の原因となる156遺伝子（その中に視覚聴覚二重障害の原因となる36遺伝子を含む）を解析した。それで原因不明の症例の中で、臨床情報から遺伝性難聴の可能性が高いと考えられた21例においては、さらに全エクソーム解析あるいは全ゲノム解析を実施した。この結果、難聴の原因となる遺伝子の原因は443例（55.4%）で認め、54遺伝子に分布した。視覚聴覚二重障害の可能性が高い遺伝子は71例（8.9%）で認め、22遺伝子に分布した。また、可能性は低いが見視覚聴覚二重障害の可能性のある遺伝子は41例（5.1%）で認め、6遺伝子に分布した。検出された全遺伝子に対する遺伝カウンセリング資料を作成し、患者へのフィードバックを実施した。以上の結果を基に、日本人の6歳以下で発症する難聴者で頻度の高い視覚聴覚二重障害の原因となる22遺伝子を確認できた。この結果を基に、視覚聴覚二重障害のスクリーニングとして難聴の原因となる158遺伝子（その中に視覚聴覚二重障害の原因となる39遺伝子を含む）の遺伝子パネルを設計し、200例でその効果を検証した。この結果、難聴の原因は112例（56%）で認め、32遺伝子に分布した。また、視覚聴覚二重障害の遺伝子は13例（6.5%）で認め、8遺伝子に分布した。この中で臨床検査用に選出した63遺伝子1178バリエーションでは、難聴の原因は61例（30.5%）で同定され、視覚聴覚二重障害の可能性のある遺伝子は8例（4%）で同定され、可能性が高い遺伝子は6例（3%）で同定された。以上の結果より、本遺伝学的スクリーニングは新生児・乳幼児の視覚聴覚二重障害の早期診断と介入を促進すると考えられた。

2. 顕著な成果

(1) <医療の分野の進展に資する成果>

概要：(200字程度)

日本人の新生児・乳幼児期に発症する視覚聴覚二重障害の遺伝学的背景を解明した。視覚障害の発症率が高い遺伝子が原因の症例は112例（14%）で認め、22遺伝子に分布した。現在、論文執筆中であるが、全エクソーム解析実施例については方法の開発を中心とした論文を発表した（Hum. Genet. 144, 93-112 (2025)）。

(2) <社会的ニーズに対応する成果>

概要：(200字程度)

これまで新生児・乳幼児の視覚聴覚二重障害に対する遺伝学的検査が確立していなかったが、本研究において、かずさ遺伝子検査室の保険適用の受託検査（先天性難聴遺伝子検査）として実用化した。その効果を検証した結果、難聴の原因は30.5%で同定され、視覚聴覚二重障害の原因は7%で同定された。以上より本遺伝学的検査は新生児・乳幼児の視覚聴覚二重障害の早期診断と介入を促進すると考えられた。

Purpose:

Vision and hearing are essential for communication and development. When both are impaired—known as visual-auditory dual disabilities—early detection is critical, as delays can severely impact language acquisition, daily life, and medical care. While newborn hearing screening is widely practiced, there is currently no equivalent system for detecting visual impairments in infants. This is especially concerning, as children with hearing loss have a much higher incidence of also having congenital visual impairments compared to the general population.

This study aims to develop a genetic screening test for early detection of dual sensory impairments in newborns and infants. Given that most cases are caused by genetic factors, screening children diagnosed with hearing loss for associated visual impairments via genetic testing may allow for early intervention, improving developmental outcomes and quality of life.

Methods:

The study analyzed 1,000 cases of hearing loss in children under age six. Genetic testing was conducted to identify causative genes for both hearing loss and dual sensory impairments. Clinical data and DNA samples were collected, and various genetic analyses—including targeted sequencing and whole genome/exome sequencing—were performed. Based on findings, a gene panel of 158 genes (including 39 associated with dual disabilities) was developed. Genetic counseling materials were also created.

Key Steps:

1. Clinical and genetic data collection from 1,000 cases.
2. Identification of causative genes for hearing and dual impairments.
3. Development of a gene panel for screening.
4. Validation of the screening in 200 cases.
5. Preparation of educational and counseling resources.

Results:

Out of 1,000 cases, the genetic cause of hearing loss was identified in 443 cases (55.4%). Genes associated with dual sensory impairments were found in 71 cases (8.9%), with additional suspected cases in 5.1%. The newly developed screening panel was tested in 200 cases, identifying the genetic cause in 56% and detecting dual impairment-associated genes in 6.5%.

Conclusion:

This genetic screening enables early detection and intervention for children with dual sensory impairments, facilitating better developmental support, targeted therapies, and improved communication and social outcomes.