

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者：宇佐美 真一（国立大学法人 信州大学学術研究院医学系）
3. 研究開発の成果：

### ①新しい遺伝子診断法の実用化

平成 27 年度は、次世代シーケンサーを用いた「新しい遺伝子診断システム」の有用性を明らかにすることを目的に、全国の共同研究施設より収集された日本人両側性感音難聴症例 717 例を対象に 2012 年度より保険診療として実施されているインベーター法を用いた難聴の遺伝子解析（13 遺伝子 46 変異のスクリーニング）と、次世代シーケンス法を用いたスクリーニング解析（19 遺伝子 154 変異のスクリーニング、従来保険診療として実施されていた 13 遺伝子 45 変異を含む）の結果の比較を行った。その結果、新しい診断システムでは、解析対象変異数が大幅に増加したことに伴い、変異検出率が 31%から 41%に、確定診断立も 20%から 30%に向上することを明らかにした。また、出口戦略として、臨床検査会社である株式会社ビーエムエルとの連携により「新しい遺伝子診断システム」を 2015 年 8 月 10 日より臨床応用し、研究の成果を日常臨床に還元できた。

### ②遺伝子診断による疾患のタイプ分類と臨床情報の収集

保険診療の遺伝学的検査においても原因診断に至らなかった症例 300 例を対象に次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を実施し、非常に稀な原因遺伝子変異を多数見出し報告することができた (Sakuma et al., J Hum. Genet. 2016, Moteki et al., Clin. Genet. 2015 *in press*)。また、共同研究機関からの検体の収集に関しては、当初計画以上に順調に進行しており、2015 年度目標解析症例数 400 例に対して、800 例を超える検体を収集しており、当初目標を上回るペースで検体の収集を行うことができた。

また、随伴症状の頻度（発生率）、およびその重症度を明らかにすることも目的に調査項目の選定を行うとともに、遺伝性難聴に網膜色素変性症を伴う Usher 症候群の遺伝子解析を行い、遺伝性難聴患者のうち 0.5~1.0%に Usher 症候群を引き起こす原因遺伝子変異が認められることを明らかにした。(Yoshimura et al., J Hum. Genet. 2016.)

### ③原因別に見た治療介入手法の有効性に関する検討

治療法としての人工内耳の治療効果に関する予備的検討を、信州大学において人工内耳埋込術および残存聴力活用型人工内耳挿入術を実施した症例（成人 77 例、小児 88 例）を対象に実施し、難聴の原因、および原因遺伝子ごとに人工内耳による治療効果が異なることが明らかとなった (Miyagawa et al., Otol. Neurotol. 2016)。今後、日本全国から収集されるサンプルに関して同様に解析を進めることで、適切な治療法選択のための基盤を整えることが可能であると期待される。また、残存聴力活用型人工内耳や補聴器などの治療法に影響を及ぼす要因として、難聴の進行（自然経過）が重要であることより、残存聴力活用型人工内耳や補聴器装用症例の難聴の自然経過に関する検討を開始した、その結果、原因遺伝子毎に難聴の進行性が異なり、ACTG1 や KCNQ4 などの遺伝子では低音部の進行が緩徐であるのに対して、CDH23 や SLC26A4 などの遺伝子の場合には比較的進行が早いことが明らかとなった (Miyagawa et al., Acta Otoraryngologica. Submitted)。  
明らかにした。

4. その他