

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 障害者対策総合研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Comprehensive Research
for Persons with Disabilities

研究開発課題名： (日本語) 新生児聴覚スクリーニングにおける Auditory Neuropathy Spectrum
Disorders 症例の長期追跡研究
(英語) A long-term follow-up study for Auditory Neuropathy Spectrum
Disorders in new born hearing screening

研究開発担当者 (日本語) 東京医療センター 名誉臨床研究センター長 加我君孝
所属 役職 氏名： (英語) National Tokyo Medical Center, Emeritus Director,
National Institute of Sensory Organs, Kimitaka Kaga

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 遺伝子検査
開発課題名： (英語) Genetic Research for AN、ANSD
研究開発分担者 (日本語) 東京医療センター 部長 松永達雄
所属 役職 氏名： (英語) National Tokyo Medical Center, Division Director, Tatsuo Matsunaga

分担研究 (日本語) ANSD のフォローアップ研究とデータ整理
開発課題名： (英語) Study for ANSD and follow-up the patients
研究開発分担者 (日本語) 東京医療センター 研究員 (医師) 新正由紀子
所属 役職 氏名： (英語) National Tokyo Medical Center, Researcher (MD) , Yukiko Shinjo

分担研究 (日本語) 対象症例のフォローアップ研究
開発課題名： (英語) Follow-up the patients with ANSD
研究開発分担者 (日本語) 東京医療センター 研究員 (医師) 坂田英明
所属 役職 氏名： (英語) National Tokyo Medical Center, Researcher (MD), Hideaki Sakata

分担研究 (日本語) 対象症例の検査と言語発達チェック
開発課題名: (英語) Examination for the patients with ANSD
研究開発分担者 (日本語) 目白大学 講師 富澤晃文
所属 役職 氏名: (英語) Mejiro University, Lecturer, Akifumi Tomizawa

分担研究 (日本語) ANSD のフォローアップ研究
開発課題名: (英語) Study for ANSD and follow-up the patients
研究開発分担者 (日本語) 東京都立東部療育センター 病院長 加我牧子
所属 役職 氏名: (英語) Tokyo Metropolitan Tobu Medical Center for Children with Development Disabilities, Director, Makiko Kaga

分担研究 (日本語) ANSD のフォローアップ研究と人工内耳手術による評価
開発課題名: (英語) Study for ANSD and follow-up the patients, Development of language after Cochlear Implantation
研究開発分担者 (日本語) 神田 ENT クリニック 院長 神田幸彦
所属 役職 氏名: (英語) Kanda E.N.T Clinic, Director, Yukihiko Kanda

分担研究 (日本語) ANSD のフォローアップ研究
開発課題名: (英語) Study for ANSD and follow-up the patients
研究開発分担者 (日本語) 埼玉県立小児医療センター 部長 浅沼聡
所属 役職 氏名: (英語) Saitama Children's Medical Center, Division Director, Satoshi Asanuma

分担研究 (日本語) ANSD のフォローアップ研究
開発課題名: (英語) Study for ANSD and follow-up the patients
研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 医長 守本倫子
所属 役職 氏名: (英語) National Center for Child Health and Development, Division Director, Noriko Morimoto

分担研究 (日本語) ANSD のフォローアップ研究
開発課題名: (英語) Study for ANSD and follow-up the patients
研究開発分担者 (日本語) 千葉県こども病院 部長 仲野敦子
所属 役職 氏名: (英語) Chiba Children's Hospital, Division Director, Atsuko Nakano

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

Auditory Neuropathy (AN) と Auditory Neuropathy Spectrum Disorders (ANSD) について、①精密聴力検査による電気生理学的研究、②病因解明のための *OTOF*、*OPAI* の難聴遺伝子の同定、③治療として人工内耳手術あるいは補聴器の装用の効果について研究開発を行った。①については電気生理学的に内毛細胞と聴神経の間のシナプス異常が主であること、その異常は軽度から重度まで幅があることと、②については ANSD では責任遺伝子は主に *OTOF* であり、成人例では *OPAI* が加わること、例外的に *GJB2*、*CDH23* でもあり得ることを明らかにした。③については AN も ANSD も聴力障害の克服には人工内耳手術が良い効果があげられるが、例外的に補聴器の効果のある例もあること、さらにどちらにも必要としない例も存在することが明らかとなった。人工内耳術中に EABR の記録に成功した。

以上の成果を英文で ANL 誌 (2016)、邦文で耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (2017.6 掲載予定) に診断と治療の指針を公表し提案した。これらの成果によって 2017 年 11 月初めにスウェーデン・ストックホルムのノーベルフォーラムで開催される AN と ANSD の国際シンポジウムに招待され、特別講演を行うことになった。

英文

In 1996, a new type of bilateral hearing disorder was discerned and published almost simultaneously by Kaga et al and Starr et al. Although the pathophysiology of this disorder as reported by each author was essentially identical, Kaga used the term “auditory nerve disease” and Starr used the term “auditory neuropathy”.

Auditory neuropathy (AN) in adults is an acquired disorder characterized by mild-to-moderate pure-tone hearing loss, poor speech discrimination, and absence of the auditory brainstem response (ABR) all in the presence of normal cochlear outer hair cell function as indicated by normal distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) and evoked summing potentials (SPs) by electrocochleography (ECochG). A variety of processes and etiologies are thought to be involved in its pathophysiology including mutations of the *OTOF* and/or *OPAI* genes. Most of the subsequent reports in the literature discuss the various auditory profiles of patients with AN and in this report we present the profiles of an additional 17 cases of adult AN. Cochlear implants are useful for the reacquisition of hearing in adult AN although hearing aids are ineffective.

In 2008 the new term of Auditory Neuropathy Spectrum Disorders (ANSD) was proposed by the Colorado Children’s Hospital group following a comprehensive study of newborn hearing test results. When both ABRs and DPOAEs were present in particular cases during newborn screening they were classified as ANSD. In 2013, our group in the Tokyo Medical Center classified ANSD into three types by following changes in ABRs and DPOAEs over time with development. In Type I there is normalization of hearing over time, Type II shows a change into profound hearing loss and Type III is true AN. We emphasize that, in adults, ANSD is not the same as AN.

ANSD in newborns is not the same as AN in adults (acquired type). Various hypothesis of the pathophysiology of AN are proposed: presynaptic or postsynaptic disorders of synapses between inner hair cells and the cochlear nerve, desynchronization within the cochlear nerve, demyelination

or axonal atrophy of the cochlear nerve. Genetic mutations in AN involving *OTOF*, *OPAI* and other genes have been reported. However, there is the possibility of unknown mutations because the reported gene mutations are not commonly detected.

Cochlear implantation in adult AN patients and in infants with ANSD, which progresses into profound hearing loss or does not progress with development (true congenital AN) is very effective in the reacquisition of good speech and hearing. The essential pathophysiology of AN can be either pre- or postsynaptic and involve pathology between the inner ear hair cells and the cochlear nerve.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2 件、国際誌 1 件）

1. 加我君孝. AN と ANSD、JOHNS、2015、31、11、1601-6.
2. Kaga K. Auditory neuropathy and auditory neuropathy spectrum disorders, *Auris Nasus Larynx*, 2016, 43, 1, 10-20.
3. 加我君孝. AN と ANSD、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、2017.6 掲載予定.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 聴性脳幹反応無反応の低酸素虚血性脳症後遺症における耳音響放射、口頭、山本晃子、加我牧子、日本小児神経学会、2014/5/26、国内.
2. 遺伝子解析を行った Auditory Neuropathy における DPOAE の経過、口頭、北尾恭子、守本倫子、仲野敦子、有本友季子、杉内智子、増田佐和子、岡本康秀、森田訓子、加我君孝、松永達雄、第 59 回日本聴覚医学会、2014/11/27、国内.
3. 遺伝子解析をした Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSD) の DPOAE の経過、口頭、北尾恭子、守本倫子、仲野敦子、有本友季子、杉内智子、増田佐和子、岡本康秀、森田訓子、加我君孝、松永達雄、第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会、2015/5/20、国内.
4. 先天性 Auditory Neuropathy を呈した学齢児 1 例の聴覚検査所見と補聴の経過、口頭、富澤晃文、力武正浩、坂田英明、加我君孝、第 60 回日本聴覚医学会総会、2015/10/21、国内.
5. Auditory Neuropathy 小児の人工内耳術後言語成績、口頭、佐藤裕子、柳澤瞳、守本倫子、小森学、吉濱圭祐、藤井可絵、松永達雄、第 60 回日本聴覚医学会総会、2015/10/22、国内.
6. Late onset auditory nerve disease (auditory neuropathy)、講演、Kaga K、5th East Asia Symposium on Otology, 2nd Asian Otology Meeting, The Chinese University of Hong Kong ENT Conference 2016、2016/5/27、国外.
7. Auditory Neuropathy. 講演、加我君孝、第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会、2016/6/23、国内.
8. Auditory neuropathy and auditory neuropathy spectrum disorder、講演、Kaga K、吉林省耳鼻咽喉科-頭頸外科国際（中・日・韓）論壇、2016/9/10、国外.

9. Auditory neuropathy spectrum disorders 3 児の人工内耳 EABR 波形の検討、口頭、南修司郎、山本修子、細谷誠、松永達雄、加我君孝、第 26 回日本耳科学会総会、2016/10/7、国内.
10. Auditory Neuropathy と診断した中国大連から受診した女子中学生の 1 例—A Case of Auditory Neuroapthy from China—、口頭、成穎、木村優介、増田毅、松永達雄、加我君孝、第 213 回日耳鼻東京都地方部会・学術講演会、2016/11/5、国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
該当なし