

令和 5 年 5 月 1 7 日現在

機関番号：3 2 6 6 6

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：1 8 K 1 6 8 9 9

研究課題名（和文）先天性難聴児における遺伝子解析と言語発達の関連性

研究課題名（英文）Relationship between genetic analysis and language development in children with congenital hearing loss

研究代表者

佐久間 直子（Sakuma, Naoko）

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：4 0 5 6 7 5 4 1

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、先天性感音難聴の小児症例について原因遺伝子の同定と補聴後の言語発達を評価した。遺伝性難聴症例であっても各検査とも学年が上がるととも言語発達検査の得点も増加し、小学3年生以上の症例では聴児の平均値以上の結果となる検査項目も認めた。先天性難聴児の言語発達には原因遺伝子の違いだけでなく、聴力が低下してから難聴と診断されるまでの期間や療育環境などの違いも影響していると考えられた。これらのことより、言語発達において難聴の早期診断と適切な補聴が重要であり、難聴の早期診断や適切治療選択において遺伝学的診断が重要であることが認識された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

感覚器障害戦略研究で提唱された ALADJINによる言語発達検査を行うことにより、遺伝性難聴症例の言語発達の結果が導きだされたことにより、難聴に対する遺伝学的検査およびALADJINの有用性が検討でき、さらには新生児聴覚スクリーニング後の早期からの補聴器装用やリハビリの介入などを進める基準作成へつながることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we identified the causative mutations and evaluated language development in children with congenital sensorineural hearing loss. In most cases, as they moved up through the grades, the scores on the language development tests were increased. Some cases in the third grade and above showed the result above the average for the children with normal hearing. It was thought that the language development in children with congenital hearing loss was affected not only by the difference of causative genes, but also by the deafness period and social background. The importance of early diagnosis of hearing loss and appropriate hearing aid was recognized for language development in children with hearing loss. The genetic test is need for early diagnosis of hearing loss and selection of appropriate treatment.

研究分野：小児難聴 遺伝性難聴

キーワード：遺伝性難聴 先天性難聴 言語発達

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

1．研究開始当初の背景

言語獲得のためには、中等度から重度難聴児に対して補聴器や人工内耳などによる聴覚補償が必須であるが、近年は軽度難聴児であっても早期から補聴器装用した方が、言語発達が良好であるとされている (J.Bruce T. et al., Otolaryngol Head Neck Surg., 2014)。また、先天性難聴は新生児 1000 人中に 1 人程度に認められる比較的頻度の高い障害である。従来は原因不明であるケースがほとんどであったが、遺伝子解析研究の進歩により *GJB2*, *CDH23*, *SLC26A4* などの先天性難聴の原因遺伝子が同定され (宇佐美 Audiology Japan 2011) 現在 120 以上の原因遺伝子が報告されている (Hereditary Hearing loss Homepage)。最近の疫学調査によると、先天性難聴の 50%以上が遺伝性難聴と報告されている (宇佐美 難聴の遺伝子診断とその社会的貢献 2015)。本邦では 2012 年より難聴の遺伝学的検査が保険収載されており、遺伝子診断によって難聴の程度、難聴の型、進行性の有無などが予測可能となったことで、治療法の選択 (補聴器または人工内耳) に有用な情報が得られている。原因遺伝子の違いにより補聴の効果にも差異がある可能性があるが、一定の見解はない。

2．研究の目的

日本語の言語力を評価する方法として感覚器障害戦略研究が提唱している、日本語言語発達検査パッケージ (Assessment of LAanguage Development for Japanese chIldreN: ALADJIN) は基本的要素である音響・音韻といった聴覚的なドメイン (言語) とさらに高度化した語彙・統語と連なる言語的なドメインとから構成されており、小児言語発達期における課題を抽出することが可能である。本研究では、先天性感音難聴症例について次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を網羅的に施行し原因遺伝子を同定するとともに、補聴による音声言語獲得評価を ALADJIN で行い、その関連を検討することを目的とした。

3．研究の方法

横浜市立大学附属市民総合医療センター・横浜市立大学附属病院・日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科の外来に通院している 4 歳から 12 歳までの先天性難聴症例を対象とし、標準純音聴力検査、語音聴力検査、聴性脳幹反応 (ABR)、聴性定常反応 (ASSR) を用い難聴の臨床診断を行った。次に対象症例の血液 (白血球) にて遺伝子解析を行い、American Collage of Medical genetics により提唱されているガイドラインに基づき原因遺伝子変異を同定した。

絵画語彙検査 (PVT-R)、失語症構文検査 (STA)、質問 応答関係検査 (TQAID) を個々の症例に対して施行し、言語発達評価を行った。聴覚障害児の全国集計の度数分布表から算出した学年別平均値、聴児の学年別平均値 (全国 18 の都または県) (聴覚障害児の日本語言語発達のために ~ ALADJIN のすすめより) と対象症例の言語発達検査を比較し、難聴遺伝子との関連を検討した。

4．研究成果

(1) 遺伝学的検査

2018 年 4 月から 2020 年 3 月までに横浜市立大学附属市民総合医療センター耳鼻咽喉科外来または 2020 年 4 月から 2023 年 9 月までに日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科外来を受診した 4 歳から 12 歳までの感音難聴または混合性難聴の症例のうち 30 例で遺伝学的検査を施行し 15 例に遺伝子変異が同定された。

(2) 対象症例の遺伝子変異と検査時年齢

同意が得られた 10 例について言語発達検査を施行した。

GJB2 遺伝子変異のホモまたは複合ヘテロ接合体 4 例、*CDH23* 遺伝子変異の複合ヘテロ接合体

3 例、*SLC26A4* 遺伝子変異の複合ヘテロ接合体 2 例であった。

(3) 絵画語い発達検査(PVT-R)

7 例 (未就学児 3 例、就学児 4 例) で施行した。7 例中 6 例は語彙年齢が実年齢より低い結果であったが、未就学児 3 例は聴覚障害児の学年別平均値と同程度、就学児 3 例は聴覚障害児の学年別平均値より良好の結果であった。残りの 1 例は語彙年齢と実年齢が同じであり、聴児の学年別平均値と同程度の結果であった。

(4) 失語症構文検査(STA)

6 例 (未就学児 2 例、就学児 4 例) で施行した。6 例中未就学児 2 例は聴覚障害児の平均値より良好、就学児 3 例は聴児の平均値と同程度、残りの 1 例は聴覚障害児の平均値より低い結果であった。

5 : 質問応答関係検査(TQAID)

5 例 (未就学児 3 例、就学児 2 例) で施行した。聴覚障害児の学年別平均値以上が 3 例、以下が 2 例であった。全 5 例とも、発達年齢が実年齢より低い結果であったが、未就学児 2 例と就学児 1 例は聴覚障害児の学年別平均値より良好の結果であった。残りの未就学児 1 例と就学児 1 例は聴覚障害児の学年別平均値より低い結果であった。

本研究では各検査とも学年が上がるとともに得点も増加し、小学 3 年生以上の症例では聴児の平均値以上の結果となる検査項目も認められた。先天性難聴児の言語発達には原因遺伝子の違いだけでなく、失聴期間 (聴力が低下してから難聴と診断されるまでの期間) や療育環境などの違い、も影響していると考えられた。これらのことより、言語発達において難聴の早期診断と適切な補聴が重要であり、難聴の早期診断や適切治療選択において遺伝学的診断が重要であることが認識された。

	検査時年齢	遺伝子変異
1	4:09	<i>GJB2</i>
2	5:05	<i>GJB2</i>
3	5:10	<i>CDH23</i>
4	6:08	<i>GJB2</i>
5	7:06	<i>SLC26A4</i>
6	8:09	<i>CDH23</i>
7	9:04	<i>CDH23</i>
8	10:01	<i>SLC26A4</i>
9	11:01	<i>GJB2</i>
10	7:09	<i>CDH23</i>

絵画語い発達検査(n=7)

	検査時年齢	検査時学年	遺伝子変異	発達障害	PVT-R			
					修正得点	語彙年齢	聴覚障害児*	聴児**
1	4:09	年中	<i>GJB2</i>	ASD	10	3:06	8.8	
3	5:10	年長	<i>CDH23</i>		12	3:10	13.1	27
4	6:08	年長	<i>GJB2</i>		12	3:10	13.1	27
5	7:06	1年生	<i>SLC26A4</i>	ASD	25	5:08	17.5	35.6
6	8:09	3年生	<i>CDH23</i>		31	6:05	30.1	52.1
7	9:04	4年生	<i>CDH23</i>		39	7:05	35.6	60.3
8	10:01	4年生	<i>SLC26A4</i>		58	10:01	35.6	60.3

* 聴覚障害児の度数分布表から計算した学年別平均値
** 聴児の学年別平均値

失語症構文検査(n=6)

検査時 年齢	検査時 学年	遺伝子 変異	発達 障害	STA理解			STA産生			
				得点	聴覚障 害児*	聴児**	点数	聴覚 障害児*	聴児**	
1	4:09	年中	<i>GJB2</i>	ASD	20	17.1	N/A	23	14.8	N/A
2	5:05	年中	<i>GJB2</i>		23	17.1	N/A	26	14.8	N/A
6	8:09	3年生	<i>CDH23</i>		36	25.8	36.1	52	38.1	51.7
7	9:04	4年生	<i>CDH23</i>		19	25.6	37.8	33	38.4	53.6
8	10:01	4年生	<i>SLC26A4</i>		39	25.6	37.8	53	38.4	53.6
9	11:01	5年生	<i>GJB2</i>		37	27.7	37.4	54	44.5	54.5

* 聴覚障害児の度数分布表から計算した学年別平均値
** 聴児の学年別平均値

質問-応答関係検査(n=5)

	検査時 年齢	検査時 学年	遺伝子 変異	発達 障害	TQAID			
					総得点	発達年齢	聴覚 障害児*	聴児*
1	4:09	年中	<i>GJB2</i>	ASD	135	3歳後半	126.2	N/A
3	5:10	年長	<i>CDH23</i>		146	4歳台	157.6	228
4	6:08	年長	<i>GJB2</i>		164	4歳台	157.6	228
5	7:06	1年生	<i>SLC26A4</i>	ASD	199	4歳台	192.9	252.1
7	9:04	4年生	<i>CDH23</i>		218	5歳台	243.2	278.4

* 聴覚障害児の度数分布表から計算した学年別平均値
** 聴児の学年別平均値

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 佐久間 直子
2 . 発表標題 遺伝性難聴症例における人工内耳術後成績の検討
3 . 学会等名 第64回日本聴覚医学会総会・学術講演会
4 . 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------