

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09885

研究課題名（和文）人工内耳装用患者の原因遺伝子の網羅的解析と臨床的特徴の解明に関する研究

研究課題名（英文）Comprehensive analysis of causative genes in cochlear implant patients and research on elucidation of clinical characteristics

研究代表者

宮川 麻衣子 (MIYAGAWA, Maiko)

信州大学・医学部・特任講師

研究者番号：60467165

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、今まで実施してきたパイロット研究をさらに発展させ、全国の共同研究施設（全国80施設）より収集された8,000例を超える難聴症例のうち、人工内耳・EASを装用している症例を対象に、原因診断として次世代シーケンサーを用いた既知難聴原因遺伝子の網羅的解析を行い難聴の原因を同定する。また、原因の同定された症例を対象に、人工内耳・EASの装用閾値と日本語聴取成績に関する情報を2次調査として収集し分析を行った。その結果、原因遺伝子毎の人工内耳の効果を明らかにすることができた。特に症例数の多かったCDH23遺伝子に関しては、人工内耳の装用効果が良好であることを論文として報告することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により原因遺伝子毎の人工内耳の効果を明らかにすることができた。特に症例数の多かったCDH23遺伝子に関しては、人工内耳の装用効果が良好であったが、補聴器装用症例に関しては元の聴力閾値により、改善がやや不十分な症例もあった。今回の研究で得られたデータは、人工内耳や補聴器の治療効果の予測に有用な情報であり、特に補聴器での改善が不十分な症例に関しては人工内耳の検討を勧める根拠となる有用なデータが得られた。今後、治療法の選択などの際に活用されることで難聴患者のQOL向上に有益であると考えている。

研究成果の概要（英文）：Cochlear implantation (CI) is the most important and effective treatment for patients with profound sensorineural hearing loss. However, the outcomes of CI vary among patients. One of the reasons of this heterogeneous outcome for cochlear implantation is thought to be the heterogeneous nature of hearing loss. Indeed, genetic factors, the most common etiology in severe-to-profound hearing loss, might be one of the key determinants of outcomes for CI and electric acoustic stimulation (EAS). The patients with genetic causes involving an “intra-cochlear” etiology showed good CI/EAS outcomes. In this study, we performed next-generation sequencing analysis for CI patients and identified genetic cause. We also analyzed CI outcome for each gene. The data obtained in this study will be useful to select more appropriate clinical treatment based on genetic diagnosis.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：難聴 遺伝子 人工内耳 補聴器 残存聴力活用型人工内耳

## 1. 研究開始当初の背景

### （1）人工内耳の装用効果

先天性難聴は newborn 1000 人に 1 人に認められる頻度の高い先天性障害の一つである。疫学調査によるとそのうち 60%程度は遺伝子の関与する難聴であることが報告されている。聴力レベルが高度～重度難聴の場合、補聴器では会話に必要なレベルの補聴が困難である例が多く人工内耳の適応となる。人工内耳や残存聴力活用型人工内耳（EAS）は重度の難聴であっても 30dB 程度の聴取閾値を得ることができる非常に優れた治療法であるが、その装用効果は個人差が大きいことも報告されている。人工内耳の装用効果に個人差をもたらす要因としては、難聴発症時期、補聴器装用開始時年齢、人工内耳装用開始時年齢、発達障害の有無、療育環境、コミュニケーションモードなどの様々な要因の関与が報告されているが、難聴の原因の違いも装用効果に個人差をもたらす大きな要因であると考えられている。

### （2）難聴の原因診断の発達

近年の遺伝学的解析手法の進歩により、多くの難聴原因遺伝子が同定され、それに伴い、難聴発症のメカニズムも徐々に明らかとなってきた。信州大学で人工内耳や EAS 手術を行った症例を対象に実施したパイロット研究では、先天性難聴の 85%、遅発性難聴の 42%の原因を同定することができた。このように、先天性難聴および遅発性難聴のいずれにおいても、最も頻度の高い原因は遺伝子の関与するものであるが、先天性難聴患者群と遅発性難聴患者群では原因遺伝子の種類と頻度に大きな違いを認めた。これは、原因遺伝子の種類ごとに難聴の発症メカニズムが異なるため、発症時期、聴力型や進行速度などの臨床的特徴が異なると考えられる。

### （3）人工内耳の装用効果と遺伝子

人工内耳は蝸牛に挿入した電極アレイにより聴神経を電気的に刺激することで聴取能を改善させる医療機器であるが、原因遺伝子の種類によりその効果が異なることが示唆されている。内耳の有毛細胞や血管条などに発現する原因遺伝子の場合には、人工内耳からの電気刺激を受容する聴神経は正常であることが多いのに対し、聴神経にも発現する原因遺伝子の場合には、電気刺激を受容する効率も低下するため、人工内耳の効果が限定的になることが知られている。パイロット研究として信州大学で人工内耳を実施した症例に関して検討を行ったところ、内耳に得意的に発現する原因遺伝子の関与する難聴症例は、その他の原因による難聴症例と比較して、人工内耳の装用効果が良好であった（Miyagawa et al., 2016）。しかしながら、少数の症例での検討であるため、より強固なエビデンスを得るためには多数症例での検討が必要な状況であった。

## 2. 研究の目的

本研究では、今まで実施してきたパイロット研究をさらに発展させ、全国の共同研究施設（全国 80 施設）より収集された 8,000 例を超える難聴症例のうち、人工内耳・EAS を装用している症例を対象に、原因診断として次世代シーケンサーを用いた既知難聴原因遺伝子の網羅的解析を行い難聴の原因を同定する。また、原因の同定された症例を対象に、人工内耳・EAS の装用閾値と日本語聴取成績に関する情報を 2 次調査として収集し分析を行う計画である。

このように大規模の症例を対象に網羅的遺伝子解析および人工内耳の効果に関する検討を行った報告は今までになく、従来の少数サンプルの検討では、他の要因に埋もれてしまいなかなか見えてこなかった人工内耳装用効果と原因遺伝子の関連性をより詳細に明らかにすることが可能であると考えられる。

## 3. 研究の方法

### （1）人工内耳・EAS 装用患者の原因遺伝子解析

本研究では、これまでの研究を発展させ、全国の共同研究機関より収集された 8,000 例以上の難聴患者より、人工内耳症例、EAS 症例のサンプルをピックアップして、既知難聴遺伝子の網羅的解析を行い、（1）人工内耳装用患者の原因遺伝子を網羅的に解析する、（2）原因ごとの臨床像（難聴の型、程度、進行性）を明らかにする。（3）原因ごとの人工内耳による効果の相関を明らかにすることを目的に研究を実施した。具体的には、研究実施時に保険診療で実施されているのは、19 遺伝子 154 変異の解析であり、既知難聴原因遺伝子のうちの一部の解析にとどまっていたことより、本研究では既知難聴原因遺伝子 63 遺伝子を対象に次世代シーケンサーを用いたパネル解析を行い、原因遺伝子変異を同定するとともに、その臨床的特徴、人工内耳・EAS の有効性に関して検討を行った。

### （2）新規難聴原因遺伝子の探索

上記で収集された症例のうち、人工内耳・EAS 症例のうち、装用閾値や静寂下での語音聴取は比

較的良好であるにもかかわらず、騒音化での語音聴取が著しく障害される症例をピックアップして全エクソーム解析を行い、新規の難聴原因遺伝子を探索する。このような症例では、その病態の一つに蝸牛神経の障害（特に同期発火の障害）の可能性が示唆されるため、人工内耳装用効果不良因子として重要なだけでなく新規の難聴発症メカニズムの解明につながると期待される。

#### 4. 研究成果

人工内耳やEASを装用している、先天性・遅発性感音難聴症例を対象に次世代シーケンサーを用いた既知難聴原因遺伝子の網羅的解析を行い難聴の原因を明らかにするとともに、原因ごとの臨床的特徴（難聴の発症時期、進行速度など）を明らかにし、原因に基づいて人工内耳の効果を予測することを目的に研究を実施した。

具体的には、人工内耳装用患者の遺伝子解析を進めるとともに、難聴の原因遺伝子別に人工内耳装用効果の分析を行った。その結果、内耳特異的に発現する遺伝子が原因となっている難聴症例では、人工内耳装用後の聴取成績が良好であることを明らかにした。また、*CDH23* 遺伝子など比較的頻度の高い難聴の原因遺伝子に関して検討を行い、難聴の自然経過（聴力の進行）が遺伝子変異の組み合わせにより異なることを明らかにした。また、*CDH23* 遺伝子変異による難聴では補聴器・人工内耳の効果が良好であることを明らかにすることができた（図1、2）。

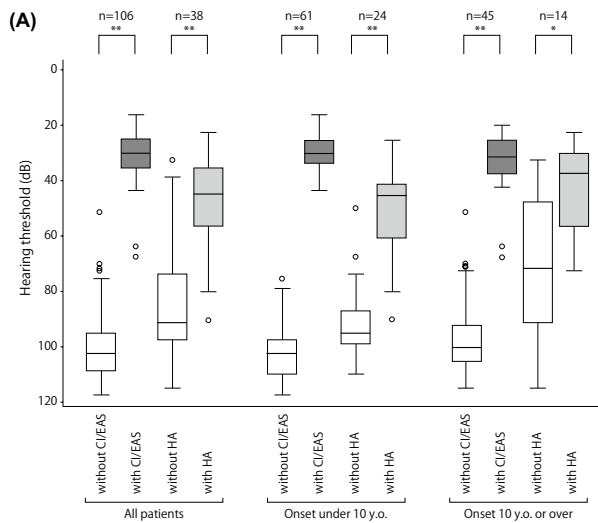


図1 *CDH23* 遺伝子変異による難聴症例の補聴器・人工内耳の装用閾値  
*CDH23* 遺伝子変異による難聴は先天性難聴、遅発性難聴の両方を生じるが、どちらの群でも人工内耳、EASの装用により大幅な聴力閾値の改善を認めた。また、遅発性難聴群では補聴器を装用している症例が多いが、これら症例でも十分な補聴効果を認めた。(Usami et al., 2022)

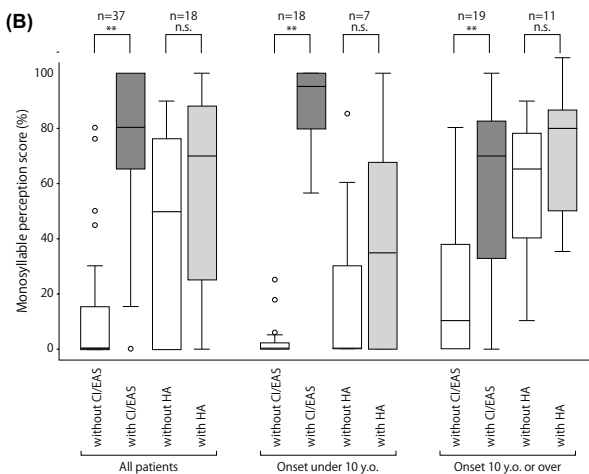


図2 *CDH23* 遺伝子変異による難聴症例の補聴器・人工内耳の装用効果  
*CDH23* 遺伝子変異による難聴は先天性難聴、遅発性難聴の両方を生じるが、どちらの群でも人工内耳、EASの装用により語音弁別能の大幅な改善を認めた。補聴器に関しては元の聴力閾値により改善がやや不十分な症例もあったため、人工内耳を検討する根拠となるデータが得られたと考えている。(Usami et al., 2022)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Usami Shin ichi, Nishio Shin ya, Moteki Hideaki, Miyagawa Maiko, Yoshimura Hidekane	4. 巻 303
2. 論文標題 Cochlear Implantation From the Perspective of Genetic Background	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Anatomical Record	6. 最初と最後の頁 563 ~ 593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ar.24360	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hidekane Yoshimura, Hideaki Moteki, Shin-Ya Nishio, Hiroki Miyajima, Maiko Miyagawa, Shin-Ichi Usami	4. 巻 140
2. 論文標題 Genetic testing has the potential to impact hearing preservation following cochlear implantation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngol.	6. 最初と最後の頁 438 ~ 444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2020.1730439.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oka SI, Day TF, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, et al	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical Characteristics and In Vitro Analysis of MYO6 Variants Causing Late-Onset Progressive Hearing Loss.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes11030273.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura H, Moteki H, Nishio SY, Miyajima H, Miyagawa M, Usami SI.	4. 巻 140
2. 論文標題 Genetic testing has the potential to impact hearing preservation following cochlear implantation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngol.	6. 最初と最後の頁 438-444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2020.1730439.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Usami SI, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Yoshimura H.	4. 巻 303
2. 論文標題 Cochlear Implantation From the Perspective of Genetic Background.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anat Rec.	6. 最初と最後の頁 563-593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ar.24360.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ideura M, Nishio SY, Moteki H, Takumi Y, Miyagawa M, et al	4. 巻 9
2. 論文標題 Comprehensive analysis of syndromic hearing loss patients in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47141-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 宮川麻衣子、前田菜々子、西尾信哉、北野庸子、宇佐美真一
2. 発表標題 LENAシステムを用いた「家庭での語りかけの数」の評価と人工内耳装用効果の関係
3. 学会等名 第65回日本聴覚医学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮川麻衣子、北野庸子、西尾信哉、宇佐美真一
2. 発表標題 長野県における新生児聴覚スクリーニングの現状と遠隔リハビリを組み合わせた難聴児支援
3. 学会等名 第64回日本聴覚医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshimura H, Moteki H, Nishio SY, Miyagawa M, Usami SI
2. 発表標題 Hearing preservation cochlear implant surgery based on genetic testing.
3. 学会等名 Collegium Oto-Rhino-Laryngologium
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