

1. 遺伝性難聴に対する治療法開発 ―世界最先端の現場より―

北里大学医学部 教授 (分子遺伝学)

北里大学病院 臨床研究推進センター

臨床研究企画推進部門

藤岡 正人

長い間、“難聴にはいい治療法がない”と言われてきた。実際、統計的に治療効果が示されている難聴治療剤は世界的に見ても数えるほどであり、本邦に到っては、聴力改善を効能・効果にした新薬は実に数十年承認されていない。一方で、難聴は 65 歳以上の 3 割が罹患する“Common disease”であり、罹患者数は世界で 5～30 億人とされる。個人個人の生活の質 (QOL=Quality of Life) の低下に加え、その結果もたらされる社会的孤独や認知症発症リスクをも考慮すると、難聴による世界の経済的損失は年 75 兆円とされる。このような状況の中で、新しい難聴治療法の探索・開発は急務であり、実際、アカデミアやベンチャー企業を中心に世界中で野心的な研究が数多く進められている。

本演題では、これらの国内外の最先端の取組みについて、特に遺伝性難聴に対する治療法開発に焦点を当ててご紹介したい。加齢性の聴力変化には大きな個人差があり、一口に“難聴”と言ってもその病態にはさまざまな要因があるものと想定される。このような多因子疾患において、すべての症例への効果が期待される“万能薬”は論理的に難しいものと考えられ、世界のくすりづくりは、個々人の体質に合わせたベストな薬剤をマッチさせて治療へとつなげる“Personalized-medicine (個別化医療)”へと向かっている。一方で科学的観点から見ると、診断と病態生理が高確率に対応する遺伝性疾患は、技術的に個別化医療にもっとも近いところに位置する。さらに本邦を中心とした、疾患特異的遺伝子情報が中央集権的に集積されているいくつかの国のデータを元に、遺伝学的情報と表現形 (聴力レベル、聴力型、聴力変化、聴覚関連症状など) の相関が記載・記録・蓄積されることによって、“治療しないことによる難聴の進行度”と、“治療でなおるかもしれない難聴の範囲”についての定量的統計学的予想が可能になりつつある。このように、遺伝性難聴という疾患領域は、2026 年現在、治療法開発に必要な社会的ツールが整備されつつある最先端の治療課題とも言えよう。

当日の口演では、これらの領域全体のレビューと、いくつかの基礎研究・臨床研究を例にした治療法開発研究の実際についてをわかりやすくご紹介したい。科学の進歩により“治療法がない”領域が変わりつつあるそのダイナミズムを感じて頂くと同時に、研究領域の鳥瞰的視野を聴衆の皆さまに提供することができれば幸いである。

2. 失明疾患に対する治療の新時代

聖マリアンナ医科大学医学部

眼科学教室 教授

北岡 康史

本邦の失明原因の第一位は緑内障であり、その割合は 40%と、第二位の網膜色素変性 13%、第三位の糖尿病網膜症 10%に比べ、圧倒的に多い。緑内障は高眼圧、血流低下、酸化ストレス、遺伝的要因に加え、加齢による網膜神経節細胞死も関わっており、日本全体の高齢化を鑑みると今後も緑内障による失明の割合がさらに増えると予想される。緑内障治療は眼圧下降が唯一保険適応の治療であり、手術もしくは薬物治療が行われている。しかしながら、眼圧下降が達成されても視野狭窄の進行する症例が多数存在し、眼圧下降以外の治療の開発が望まれている。現在使用されている緑内障治療点眼薬であるブリモニジン酒石酸塩はヒトでも眼圧下降のみならず、視野障害抑制効果が報告されており、他の点眼薬でも神経保護効果が期待できるものも存在する。また、最近緑内障患者の末梢血単核球において、nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)の減少が報告され、その前駆体の臨床研究がいくつかの国で行われている。本講演では、現在までに臨床研究で報告された視野保持効果を持つ薬物をサマライズし、最新の前臨床データも紹介し、これから期待できる新しい治療を提案したい。

3. 聴力改善手術の新時代

慶應義塾大学病院
聴覚センター センター長
大石 直樹

聴力を改善する手術として、慢性中耳炎・真珠腫性中耳炎に対する鼓室形成術が代表的な手術である。過去 50 年以上にわたって行われてきているが、難聴者全体から見るとその適応となる方の割合は少数であり、手術自体も聴力を改善する手段として 100% の成功率には遠い状況が続いている。

「難聴は治らない」という半ば常識化してしまっている状況に対して、聴力を改善させる手術はどこまで可能になっているのか、新しい流れを紹介したい。

1 中耳手術における新しい「チタン製人工耳小骨」の導入

2025 年の秋以降、慢性中耳炎や耳硬化症に対する中耳手術（鼓室形成術、アブミ骨手術）において、新たな人工耳小骨として「チタン製」の耳小骨が導入される。従来、利用可能であった人工耳小骨に比べて、より細かい耳小骨連鎖再建が可能となり、術後の聴力改善率が向上することが期待されている。

2 伝音・混合難聴に対する新しい「骨導インプラント」の導入

鼓室形成術後に残念ながら難聴が残存した場合、従来は繰り返し手術を行うか、あるいは補聴器を用いて聴力低下を補う、という選択肢が一般的であった。しかし、複数回の手術でも聴力改善が難しい場合や、術後の外耳の形態や耳漏などの影響で補聴器を使えない場合も多くみられる。2026 年 1 月以降、新たに導入される予定の「骨導インプラント」は骨伝導を介して音声を届ける人工聴覚器で、皮下埋め込み型のデバイスである。術後の難聴や補聴器が使えない場合、あるいは外耳道閉鎖症などに対して、新たな聴力改善の選択肢になることが期待されている。

3 聴神経腫瘍による感音難聴に対する聴力温存・改善手術の進歩

聴神経腫瘍は一生に 500 人に 1 人の割合でみられる疾患で、多くが難聴や耳鳴りを契機に見つかる。腫瘍が大きくなると難聴が進行し、どのような治療によっても聴力を保つことが難しくなる。従来は聴力は治療目的の二の次で、腫瘍の制御と顔面神経機能温存が治療の主目的であったが、最近では MRI によって「早期発見、早期治療」の流れができていて、より小さな腫瘍に早めに手術を行うことで、将来的な聴力の損失を防ぐ治療がなされている。中には、高度難聴が術後回復する例や、腫瘍の摘出と人工内耳埋め込みを組み合わせることにより聴力再獲得が得られる場合がある。

4. 遺伝性網膜ジストロフィの治療に向けて ～診断から治療導入の実装化を見据えて～

東京慈恵会医科大学
眼科学講座 教授
林 孝彰

2019 年度に新規に視覚障害者認定(18 歳以上)となった 16,504 名の集計では、原因疾患は、1 位：緑内障 (40.7%)、2 位：網膜色素変性 (Retinitis Pigmentosa : RP) (13.0%)、3 位：糖尿病網膜症 (10.2%)と報告されています。この統計は失明 (視覚障害) 原因の構成として捉えられ、RP は緑内障に次ぐ第 2 位となっています。

RP は、網膜の視細胞が徐々に変性・脱落していく遺伝性疾患で、指定難病に認定されています。外界からの光をキャッチする視細胞は光を電気信号に変換し脳へ伝える働きを持ち、ものを見るうえで不可欠な細胞です。視細胞には、暗所で働く杆体細胞と明所で働く錐体細胞の 2 種類があり、RP ではまず杆体機能が障害され、その後、錐体機能も低下します。近年は RP を含む黄斑ジストロフィなどを総称して遺伝性網膜ジストロフィ (Inherited Retinal Dystrophy: IRD) と呼ぶようになってきました。RP の重症型で出生直後から視機能障害を呈する Leber 先天黒内障 (Leber congenital amaurosis: LCA)も IRD の 1 つです。また、視細胞に隣接する網膜色素上皮細胞の機能異常が関与する IRD もあり、*RPE65* 遺伝子変異による IRD が代表例です。

これまで IRD に対して医学的に有効な治療法は確立されていませんでしたが、2023 年に遺伝子治療薬ルクスターナ注[®]が、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD を対象として日本で保険収載されました。遺伝子変異は、病的バリエーションとも呼ばれています。また、*ABCA4*や *RPGR* 遺伝子変異による黄斑ジストロフィ・RP に対して、国内外で臨床試験が開始されています。一方で、国内の大規模遺伝学的解析により、IRD のなかで、*EYS*や *USH2A* 遺伝子変異が多いことが明らかとなっています。*USH2A* 変異は Usher 症候群(視覚障害と難聴)を呈することがあります。

IRD の原因遺伝子は 100 種類以上に及び、遺伝形式、発症年齢、進行速度、臨床像は遺伝子により大きく異なります。そのため、原因遺伝子を特定する遺伝学的検査実施は、確定診断、精度の高い遺伝カウンセリング、今後の治療適応や臨床試験参加を検討する上でも極めて重要です。

本講演では、現時点で治療選択肢が限られる IRD に対し、将来の治療導入を見据えた遺伝学的検査・遺伝子解析研究の取り組みについて、これまでの経験をもとに紹介します。