

第1回 国際視覚聴覚二重障害医療シンポジウム 2026年2月20日(金) 講演抄録

Abstract 1

17:35 ~ 18:05

Usher syndrome: the underlying genetic defects and their identification

Usher 症候群：遺伝的原因とその同定

座長：岩田 岳（東京医療センター 臨床研究センター 分子細胞生物学研究 名誉部長）

Speaker: Prof. Hannie Kremer

Dept Otorhinolaryngology and Dept Human Genetics, Radboudumc, Nijmegen,
The Netherlands

Abstract:

Usher syndrome is characterized by recessive inheritance of sensorineural hearing loss and retinal degeneration of the type called retinitis pigmentosa. Also vestibular dysfunction can be associated with the syndrome. Four clinical types of Usher syndrome (I-IV) are distinguished which is based on the age of onset and progression of hearing loss and the presence or absence of symptoms of vestibular dysfunction. Also, cases have been described with atypical Usher syndrome. Genetic subtyping of the four clinical types is based on the genes that harbour the causative defects. So far, ten genes have been associated with the syndrome and several of these are among the largest genes in the human genome.

A genetic diagnosis is important for patients and their families in order to receive optimal genetic counselling and information on prognosis as well as for the patient's eligibility for (future) clinical trials and therapies. The fast developments in DNA sequencing allowed the improvement of medical genetic testing which developed from single gene testing to gene panel sequencing or exome sequencing and further to genome sequencing. Currently, state-of-the-art medical genetic testing results in a genetic diagnosis in the majority of cases with Usher syndrome. However, as for other rare diseases, there are cases that remain genetically 'unsolved'. Two important reasons for that are limitations of detection and of interpretation of DNA variants. These will be discussed in the presentation.

Another important point that will be addressed is that a number of genes associated with Usher syndrome is also associated with nonsyndromic hearing loss. As hearing loss associated with these genes is congenital both in case of Usher syndrome and nonsyndromic hearing loss, medical genetic testing is often performed in early childhood. This can lead to uncertainty of the prognosis with regard to retinal degeneration as this occurs later in childhood or in adolescence.

Ongoing and future developments in detection of DNA variants and, importantly, in their interpretation are expected to further improve medical genetic testing in Usher syndrome as well as other rare disorders.

抄録:

アッシャー症候群は、感音性難聴と網膜色素変性症と呼ばれるタイプの網膜変性の劣性遺伝を特徴とする。また、前庭機能障害も本症候群に関連する。アッシャー症候群は、発症年齢、難聴の進行度、前庭機能障害症状の有無に基づき、4つの臨床型（I～IV型）に分

Speaker Abstracts

類される。さらに、非典型的なアッシャー症候群の症例も報告されている。4つの臨床型における遺伝的サブタイピングは、原因となる変異を有する遺伝子に基づいている。これまでに10の遺伝子が本症候群に関連付けられており、そのいくつかはヒトゲノム内で最大級の遺伝子に属する。

遺伝的診断は、患者とその家族が最適な遺伝カウンセリングや予後情報を得るため、また患者の（将来の）臨床試験や治療への適格性を判断するために重要である。DNAシーケンシングの急速な進展により、臨床遺伝子検査も大きく向上した。これらの検査は、単一遺伝子検査から遺伝子パネル解析やエクソーム解析へ、さらにゲノム解析へと発展している。現在、最先端の医療遺伝学的検査により、アッシャー症候群の大多数の症例で遺伝的診断が可能となっている。しかし他の希少疾患と同様、遺伝学的に「未解決」の症例も存在する。その主な原因として、DNA変異の検出限界と解釈限界が挙げられる。本講演ではこれらについて議論する。

もう一つの重要な論点は、アッシャー症候群に関連する複数の遺伝子が非症候性難聴とも関連しているという点である。これらの遺伝子に関連する難聴は、アッシャー症候群でも非症候性難聴でも先天性であるため、臨床遺伝学的検査は幼少期に実施されることが多い。これは、網膜変性が小児期後期または思春期に発症するため、その予後に関する不確実性を招く可能性がある。

DNA変異の検出、そして特にその解釈における現在進行中および将来の発展は、アッシャー症候群をはじめとする希少疾患における医療遺伝学的検査をさらに改善することが期待されている。

Abstract 2

18 : 05 ~ 18 : 35

Medical Care and Clinical Research for Deafblindness in Otolaryngology

耳鼻咽喉科における視覚聴覚二重障害の医療と臨床研究

座長：神崎 晶（東京医療センター 臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部 聴覚障害研究室 室長）

Speaker: Prof. Ronald Pennings

Dept Otorhinolaryngology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

Abstract:

In this presentation an overview will be presented on the clinical care provided to subjects born with a sensorineural hearing loss who undergo genome sequencing to identify the cause of hearing loss. A substantial part of these subjects will be identified with a genetic form of deafblindness and Usher syndrome is the most prominent and important genetic diagnosis that can be encountered. The following questions will be addressed in this presentation:

- How do you counsel parents and subjects on genome sequencing for congenital sensorineural hearing loss?
- How do we counsel parents and subjects in whom we have identified pathogenic variants in one of the Usher syndrome genes?
- How do you inform parents about the uncertainties of future visual function in subjects with genetic defects in Usher syndrome type 1 genes?
- How do you discuss finding pathogenic variants in Usher type 2 genes?

Counseling of parents of these subjects is complex and emotional. Guidance in this process and future perspectives that can be used for counseling are presented based on clinical research of Usher syndrome. In addition, the progress in the development of genetic therapies is emphasized.

抄録:

本講演では、感音性難聴を先天的に有する対象者に対し、難聴の原因を特定するためのゲノムシーケンスを実施した際の臨床的ケアについて概説する。これらの対象者の相当数において遺伝性視覚聴覚二重障害が同定され、特にアッシャー症候群は遭遇する可能性のある最も顕著かつ重要な遺伝性診断である。本発表では以下の課題に取り組む：

- 先天性感音難聴に対するゲノムシーケンス検査について、両親および患児（者）にどのようにカウンセリングを行うか？
- アッシャー症候群関連遺伝子の一つに病原性変異を同定した場合、両親および患児（者）にどのようにカウンセリングを行うか？
- アッシャー症候群 1 型関連遺伝子に遺伝的欠損を有する患児（者）の将来の視機能に関する不確実性について、保護者にはどのように伝えるか？

Speaker Abstracts

- アッシャー症候群 2 型遺伝子における病原性変異の発見について、どのように説明すべきか？

これらの対象者の親へのカウンセリングは複雑で感情的な側面を伴う。アッシャー症候群の臨床研究に基づき、このプロセスにおけるガイダンスとカウンセリングに活用可能な将来展望を提示する。さらに、遺伝子治療の開発における進展についても重点を置いて取り上げる。

Abstract 3

18 : 40 ~ 19 : 10

Clinical management and research for deaf-blindness in Ophthalmology

眼科における視覚聴覚二重障害の医療と研究

座長：岩田 岳（東京医療センター 臨床研究センター 分子細胞生物学研究 名誉部長）

Speaker: Prof. Mariya Moosajee

Moorfields Eye Hospital and UCL Institute of Ophthalmology, London, The United Kingdom

Abstract:

There are several causes of deaf-blindness, the most common worldwide is Usher syndrome. Some rarer conditions can be misdiagnosed as Usher syndrome, such as PHARC syndrome. In this talk, I will go through the clinical management that we offer patients presenting with dual sensory hearing and sight loss, and emphasise the need for molecular diagnosis through genetic testing. I will share examples of some of the research we are undertaking to develop novel treatments for deafblind patients including non-viral gene therapy that can accommodate large genes such as USH2A, which is not amenable to conventional AAV vectors.

抄録:

聴覚視覚二重障害には複数の原因があり、世界的に最もよく認めるのはアッシャー症候群である。より稀な疾患の中にはアッシャー症候群と誤診されるものもあり、その一例として PHARC 症候群が挙げられる。本講演では、聴覚と視覚の二重感覚障害を呈する患者に対して当院が提供する臨床的対応について解説し、遺伝学的検査による分子診断の重要性を強調する。聴覚視覚二重障害患者向けの新たな治療法開発に向けた私たちの研究事例も幾つか紹介する。その中には従来の AAV ベクターでは対応困難な USH2A のような大型遺伝子にも対応可能な非ウイルス性遺伝子治療も含まれる。

Abstract 4

19 : 10 ~ 19 : 40

Developing splicing modulation therapies for Usher syndrome type 2a: opportunities and challenges

Usher 症候群 2A 型に対するスプライシング調節療法の開発：可能性と課題

座長：神崎 晶（東京医療センター 臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部 聴覚障害研究室 室長）

Speaker: Prof. Erwin van Wijk

Dept Otorhinolaryngology, Radboud university medical center, Nijmegen, The Netherlands

Abstract:

Mutations in *USH2A* are the most frequent cause of both syndromic and non-syndromic retinitis pigmentosa (RP), for which currently no treatment options exist. It is generally believed that RP due to mutations in this gene is caused by a loss-of-function mechanism. In total, over 1500 different mutations have been identified in *USH2A* of which several are seen more frequently: c.2299delG (p.Glu767fs*21), c.2276G>T (p.Cys759Phe), c.7595-2144A>G (p.Lys2532Thrfs*56) and .

The size of the coding sequence (15,606 bp) and the presence of multiple alternatively spliced *USH2A* transcripts with unknown significance, hamper the development of gene augmentation therapy. Another difficulty in the development of a therapy is the lack of a suitable animal model. The currently available *Ush2a* mouse model displays only mild retina degeneration with a very late age of onset. Zebrafish *ush2a* mutant models however, show an early onset retinal dysfunction and are as such provide a unique opportunity to evaluate future therapeutic strategies.

Antisense oligonucleotide (ASO)-based splice modulation has been proven to hold great promise as a therapeutic strategy for a number of hereditary conditions, including Usher syndrome. Upon pre-mRNA binding, ASOs will prevent or stimulate binding of the spliceosome thereby modulating splicing events. ASOs can be designed and applied for different genes and genetic disorders as the specificity depends on their nucleotide sequence.

In this presentation opportunities and challenges in the (pre)clinical development of splicing modulation therapies for the future treatment of *USH2A*-associated retinal degeneration will be discussed.

抄録:

USH2A 遺伝子の変異は、症候性および非症候性網膜色素変性症 (RP) の最も頻度の高い原因であり、現在有効な治療法は存在しない。この遺伝子変異による RP は、一般に機能喪失メカニズムによって引き起こされると考えられている。これまでに *USH2A* 遺伝子において 1500 種類以上の異なる変異が同定されており、そのうち特に頻度が高いものとして以下が挙げられる: c.2299delG (p.Glu767fs*21), c.2276G>T (p.Cys759Phe), c.7595-2144A>G (p.Lys2532Thrfs*56) and .

コーディング領域の大きさ (15,606 bp) と、意義不明の複数のオルタナティブスプライシング産物を有する *USH2A* 転写産物の存在が、遺伝子増幅療法の開発を妨げている。治療法開発における別の困難は、適切な動物モデルの欠如である。現在利用可能な *Ush2a* マウスモデルは、軽度の網膜変性のみを示し、発症年齢が非常に遅い。一方、ゼブラフィッシュ *Ush2a* 変異体モデルは早期発症の網膜機能障害を示し、将来の治療戦略を評価するユニークな機会を提供する。

アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) によるスプライシング調節は、アッシャー症候群を含む多くの遺伝性疾患に対する治療戦略として大きな可能性を秘めていることが実証されている。pre mRNA に結合した ASO はスプライソソームの結合を阻害または促進し、スプライシング過程を調節する。ASO の特異性はヌクレオチド配列に依存するため、ASO は異なる遺伝子や遺伝性疾患向けに設計・適用が可能である。

本講演では、*USH2A* 関連網膜変性症の将来治療に向けたスプライシング調節療法の (前) 臨床開発における機会と課題について議論する。