

潜時延長は認めなかった。

10) 言語発達

a. 10 才以下で施行された語彙年令を調査可能であったのは、コネキシン 26 難聴群で 7 人、非コネキシン 26 難聴群 9 人であった。生活年令と語彙年令の差はコネキシン 26 難聴群で平均マイナス 3 年 0 ヶ月、一方非コネキシン 26 難聴群で平均マイナス 2 年 4 ヶ月であった。

b. 読書力を調査可能であったのは、コネキシン 26 難聴群で 9 人、非コネキシン 26 難聴群で 10 人であった。読書力偏差値はコネキシン 26 難聴群で平均 50.8 であり、非コネキシン 26 難聴群で平均 48.3 であった。

c. コネキシン 26 難聴群と非コネキシン 26 難聴群のどちらも、中等度難聴では聴覚によるコミュニケーションが大部分であり、高度難聴から最高度難聴では指文字、手話によるコミュニケーションが増加する傾向が認められ、その分布の仕方に 2 群間で差をほとんど認めなかったが、高度以上の難聴者でコネキシン 26 難聴群では指文字・手話の頻度がやや高い傾向が認められた。

D. 考察

本研究では、原因不明の日本人先天性難聴の原因としてコネキシン 26 遺伝子変異が約半数で関与していること、また遺伝子変異部位と遺伝子型は多様であることが示された。

コネキシン 26 遺伝子変異群では、聴力レベルが中等度難聴と最高度難聴を呈する二峰性の分布を呈したのに対し、非コネキシン 26 難聴群の聴力レベルは高度から最高度難聴のなだらかな一峰性の分布を呈した。この結果は、コネキシン 26 遺伝子変異では、235delChomozygote が最高度難聴を、複合 heterozygote が中等度難聴を呈する傾向が強いという特徴によると考えられた。またコネキシン 26 遺伝子変異群では、両親共あるいは一方が先天性難聴である頻度が高いため、難聴に対して注意が強く中等度難聴であっても早期に発見されやすいことも理由として考えられる。

コネキシン 26 蛋白質発現パターンと聴力レベルの関係は、蛋白質一次構造から推測される機能の状況と実際の聴力レベルにある程度の相関があることが推測されたが、一方予測より高度の難聴を呈することもあり、

遺伝子型から正確に聴力を推測することは困難であることが示された。

コネキシン 26 遺伝子変異群では 25 人中 2 人で難聴進行の病歴が認められ進行性難聴を呈しうることが示されたが、聴力検査を施行された例では進行性難聴を確認できた例はなかった。一方、非コネキシン 26 難聴群では、2 人で進行が、1 人で進行と変動が病歴で認められ、聴力検査を施行された例では 4 人で 10dB 以上の聴力低下が確認された。この結果は、コネキシン 26 遺伝子変異で進行性難聴を呈する可能性は否定できないが確実にないのに対して、非コネキシン 26 遺伝子変異ではある程度の頻度で進行性難聴を呈することを示している。

オーディオグラムの周波数特性では、コネキシン 26 遺伝子変異群と非コネキシン 26 難聴群に顕著な違いが認められた。水平型がコネキシン 26 遺伝子変異群に多い点は、内リンパのカリウムイオンの恒常性維持に働いているコネキシン 26 遺伝子の変異により、内リンパの変化が生じて頂回転から基底回転まで全般に障害されることによると考えられる。また U 字

型や全周波数無反応型が認められない点は、前者がコネキシン 26 以外の特異的原因による聴力型であるためであり、後者は本変異による障害は頂回転では高度障害を起こし難いためであると考えられた。左右対称性に関しては、両群とも約 25% で非対称がみられた。非対称の人達で、左右の耳に対して異なった影響を与える環境因子の存在は認められず、このことは例えコネキシン 26 遺伝子変異以外の遺伝的背景が全く同一であってもある程度の差が人では生じることを示している。

難聴発症との関連が疑われたエピソードは、非コネキシン 26 難聴群で多かった。確定はできないが、非コネキシン 26 難聴群では、実際に報告されたエピソードが難聴発症の原因となっている場合も可能性があると考えられる。

家族歴の特徴としては、コネキシン 26 難聴群で両親の両方が難聴である頻度が高く、これはコネキシン 26 遺伝子が劣性遺伝であること、日本人における先天性難聴の原因におけるコネキシン 26 遺伝子の頻度が最多であることから生じた結果と考えら

れた。

CTの結果は、コネキシシ 26 遺伝子変異では側頭骨の変化を生じないことを裏付けている。

診断年令と補聴開始年令は、コネキシシ 26 難聴群が非コネキシシ 26 難聴群より早期であり、これは両親に難聴者が多いため難聴に対する注意が高かったためであると考えられる。

最高語音明瞭度と最高母音明瞭度は、コネキシシ 26 難聴群が非コネキシシ 26 難聴群で差がなく、先天性難聴はその大部分が内耳性難聴によることを示していると考えられた。

聴性脳幹反応では、コネキシシ 26 難聴群はすべて内耳障害による典型的なパターンを呈したが、非コネキシシ 26 難聴群では I 波閾値が V 波閾値より低い例が 2 人に認められ、蝸牛より中枢側の変化を伴っている可能性も考えられた。

言語発達の指標として、10 才以下で語彙発達、6 才から 15 才までで読書力、5 才以上でコミュニケーション手段を検討したところ、語彙発達に関してはコネキシシ 26 難聴群が非コネキシシ 26 難聴群より遅れている

傾向が認められた。この原因として、コネキシシ 26 難聴群で両親の難聴者が多いことが、幼児期の言語発達に差を生じる原因である可能性が疑われた。読書力に関しては両群に差を認めなかった。これは、学校などの教育機関で言語学習の環境が整えば、知能に差がない内耳性難聴であるので聴覚レベルに応じた発達が可能であることを示している。コミュニケーション手段では、高度難聴者における指文字・手話の頻度がコネキシシ 26 難聴群で高かったが、それ以外には差を認めなかった。小児の高度難聴者でのコミュニケーション手段の選択には、両親の考えが大きく影響を受けるため、両親に難聴者が多く指文字・手話の使用者の多いコネキシシ 26 難聴群では、子供の指文字・手話の使用頻度が高くなる可能性が考えられた。

E. 結論

- 1) コネキシシ 26 遺伝子変異による先天性聴覚障害では、進行性の経過を示す場合もありうる。
- 2) コネキシシ 26 遺伝子変異による先天性聴覚障害では、遺伝子

型から予測される蛋白質の一次構造の組み合わせに基づいた機能と聴覚レベルとの間にある程度の相関が認められるが、異なる場合もあり遺伝カウンセリングには慎重な活用が求められる。

- 3) コネキシン 26 難聴と非コネキシン 26 難聴では、聴力レベルの分布、オーディオグラムの形態、難聴進行、発症に関連の疑われるエピソード、家族歴、CT 検査結果、診断及び補聴開始年令、語彙発達、コミュニケーション手段、ABR 波形の特徴に差が認められた。一方、オーディオグラム左右対称性、最高語音明瞭度、最高母音明瞭度、読書力に差を認めなかった。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

難聴遺伝子研究の現況と展望

松永達雄

医療 2004 印刷中

2. 学会発表

第13回 日本耳科学会総会 15年
10月16-18日、幕張、コネキシン26
遺伝子変異による日本人先天性難聴
の遺伝子型と聴覚像

松永達雄、鈴木隆史、熊野御堂浩、
弓削勇、大塚明弘、泰地秀信、新美
成二、宇佐美真一

27th Annual Midwinter Research
Meeting of the Association for Research
in Otolaryngology, Daytona Beach,
Florida, USA, T. Matsunaga, H.
Kumanomido, M. Fujii, S. Niimi, M. J.
Kenyon, S. Smith, T. Taggart, S. Usami.
Genotype-phenotype relationship of
connexin 26 mutations in the Japanese
population. 2004年2月21-26日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生省労働科学研究費（感覚器障害研究事業）

総括研究報告書

遺伝子変異による進行性聴覚障害に対する医療指針の作成

4. A1555G ミトコンドリア DNA 変異およびコネキシン 26 遺伝子
変異による進行性聴覚障害に対する医療指針

分担研究者 松永達雄

独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
聴覚障害研究室長

主任研究者 泰地秀信

国立成育医療センター 耳鼻咽喉科医長

研究要旨：A1555G ミトコンドリア DNA 変異およびコネキシン 26 遺伝子変異による進行性聴覚障害に対する医療指針を作成した。

A. 研究目的

ミトコンドリア DNA1555 変異、コネキシン 26 遺伝子変異による進行性聴覚障害に対しての医療指針を作成する。

B. 研究方法

3 年間の本研究事業の結果をもとに、A1555G ミトコンドリア DNA 変異およびコネキシン 26 遺伝子変異による進行性聴覚障害に対する医療指針

を作成した。作成にあたっては、特に本研究の目的であった以下の 5 項目に留意した。1) 聴覚障害の臨床像の詳細を明らかにして、早期鑑別診断を効率化する。2) 発症要因（遺伝因子と環境因子）を解明し、聴覚障害の予後の推定と予防に活用する。3) 治療法と聴覚リハビリテーション効果を評価して、現時点で最適な治療法と聴覚リハビリテーション方法の選択を可能とする。4) ミトコンドリ

ア DNA 変異による難聴に対する新規のスクリーニング法、診断法、治療法、リハビリテーション法の開発する。5) 動物モデルを作成して、内耳ミトコンドリア障害の病態メカニズムを解明し、実験的に予防・治療法を開発する。

C. 研究結果、考察、結論

まず A1555G ミトコンドリア DNA 変異による聴覚障害の医療指針について記す。本研究により明らかとなった本遺伝子変異による難聴の特徴は以下の 7 点である。1) 本遺伝子変異を有する場合にはアミノグリコシド系薬剤の投与歴がなくても高頻度に難聴を生じうる。2) 発症は後天性難聴に限られる。3) 同胞内発症者の難聴の程度と時期が類似する。4) 10 才以前の発症者は、その後 10 年程度で急速に進行して高度難聴となる可能性が高い。5) 10 才以後の発症者は、進行は緩徐で、ほとんど高度難聴にはならない。6) 純音聴力検査では例外なく高音急墜型あるいは高音漸傾型であり、軽度から高度難聴に至るまでほぼ内耳障害のみの聴覚検査上の特徴を呈する。7) 本遺伝子変

異では、前庭機能障害を疑わせるめまいを呈することはない。従来、本遺伝子変異による難聴の特徴として、母系家族歴やアミノグリコシド系抗生剤投与歴などの存在が知られていたが、以上のような臨床像の特徴を複数呈する難聴者に対しても遺伝子検査を行なうことにより高感度かつ効率的に診断を確定することが可能となる。尚、診断に際して、特に注意が必要なのは、言語獲得後 10 才以前に発症する場合である。言語習得後に軽度難聴から徐々に進行すること、そして難聴を理解し訴えることが年少者には困難であることから、難聴の発見が遅れることが多い。少しでも疑われる場合には、専門施設に精査を依頼し、定期的な聴覚検査をするべきである (OAE が特に診断に有効である)。難聴が固定すると現時点では有効な治療はなく、自然改善もない。一方、耳鳴は自然に改善することも多い。補聴器による聴覚リハビリ効果が比較的有効であり、高度難聴者では人工内耳の効果が高い。10 才以前の発症者では、早期からの適切な聴力リハビリテーションの開始、継続が重要である。本人お

よび家族への医学的、社会的、教育的そして心理的な支援も必要不可欠である。患者にアミノグリコシド系抗生物質に注意することを伝えることが重要であるが、さらに家系内の母系メンバーも全員が同じ遺伝的体質を有するため、患者のプライバシーを考慮して、患者の同意を得られる範囲で、薬剤の危険性について知らせるべきである。家系内でミトコンドリア DNA は完全に同一であり、また修飾因子となる核遺伝子はまだ不明であり、現在は遺伝子検査で難聴発症を予測することはできない。身体的あるいは心理的ストレスが契機で難聴、耳鳴を発症することがあること、耳鳴のみで発症した場合は、後に高頻度に難聴も発症することも伝えて、予防に役立てる。内耳ミトコンドリア障害の動物モデルでの解析から、蝸牛では外側壁線維細胞がミトコンドリア障害に脆弱性が高いことが明らかとなり、今後この細胞を標的とした治療法を開発する必要がある。

続いて、コネキシン 26 遺伝子変異による聴覚障害の医療指針について記す。先天性難聴でコネキシン 26 遺

伝子変異を検査する必要が生じた場合には、特に多数の対象者が存在する場合は、まず日本人で頻度の高い 4 種類程の変異部位のスクリーニング検査で選別してから、シークエンス解析することで効率的かつ高感度に診断可能である。原因不明の後天性感音難聴では、現時点では本遺伝子変異検査の実用性はない。現在、本遺伝子変異による難聴に対して有効な治療法はないが、難聴の程度に応じて補聴器あるいは人工内耳による聴覚リハビリテーションが有効である。難聴の進行は、コネキシン 26 難聴では非コネキシン 26 難聴と比較して起こり難いが、コネキシン 26 遺伝子変異による先天性難聴の約 10% で難聴の進行があることを考慮して補聴器などの聴覚管理を行なうことは必要である。少なくとも一部の遺伝子型では、変異蛋白質の一次構造から推定される機能障害の程度と実際の聴覚障害の程度との間に相関性があり、また難聴の進行性との相関が疑われる遺伝子型もあり、今後、遺伝子型の決定が難聴の遺伝カウンセリングに役立つ可能性がある。235delG 変異の homozygote では高

度難聴が、compound heterozygote ではなく中等度難聴を呈する傾向が高い。コネキシン 26 難聴では非コネキシン 26 難聴に比較して両親難聴の家族歴が多いことが一つの特徴であり、先天性難聴で両親も先天性難聴であった場合にコネキシン 26 遺伝子変異の可能性が高いといえる。コネキシン 26 難聴では難聴発症に関連しそうなエピソードが乏しい点も特徴である。最も基本的な聴覚検査であるオーディオグラムでは、コネキシン 26 難聴では非コネキシン 26 難聴と比較して水平型を示す頻度が高い点、U 字型や全周波数無反応を呈する例がない点などが特徴である。またオーディオグラムの聴覚レベルの左右差も約 25% で認められることから、左右差があっても遺伝子変異による難聴を否定できない。最高語音明瞭度、最高母音明瞭度、聴性脳幹反応には内耳性難聴の特徴以外に特別の所見はない。CT では全例で正常所見を呈する。言語発達は、コネキシン 26 難聴群において非コネキシン 26 難聴群と比べて、幼小児期の語彙発達に遅れが出る傾向があるが、6 才から 15 才の読書力検査には差がでなかった。コネキシ

ン 26 難聴群の高度難聴者では、手話・指文字の使用頻度が高い傾向がある。

D. 研究危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

Yuge I, Ohtsuka A, Matsunaga T, Usami S. Identification of 605ins46, a novel GJB mutation in a Japanese family. *Auris Nasus Larynx* 29: 379-382, 2002.

Matsunaga T, Hirota E. Familial lateral semicircular canal malformation with external and middle ear abnormalities. *Am J Med Genet* 116A: 360-367, 2003.

松永達雄、難聴遺伝子研究の現況と展望、医療、2004、印刷中

Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Goto Y, Usami S. Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a

large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004 in press.

Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Ohtsuka A, Asamura K, Usami S.

Deafness due to A1555G mitochondrial mutation without use of aminoglycoside. Laryngoscope 2004 in press.

Hoya N, Okamoto Y, Kamiya K, Fujii M, Matsunaga T.

A novel animal model of acute cochlear mitochondrial dysfunction. Neuroreport 2004 in press.

Okamoto Y, Hoya N, Kamiya K, Fujii M, Ogawa K, Matsunaga T. Permanent threshold shift caused by acute cochlear mitochondrial dysfunction is primarily mediated by degeneration of lateral wall. Audiol & Neurootol in review.

2. 学会発表

松永達雄、廣田栄子、武智司尾子、鬼越美帆、新美成二、熊ノ御堂浩、佐藤美奈子、浅村賢二、弓削勇、宇佐美真一：耳鳴と難聴を主訴としたミトコンドリア DNA1555 変異の一症例：補聴器による聴覚リハビリテーション効果。第 1 回耳鳴りと難聴の研究会、2001.

弓削勇、大塚明弘、大島章、松永達雄、宇佐美真一：新たなコネキシン 26 遺伝子変異が同定された一家系。第 11 回日本耳科学会総会、2001

松永達雄、廣田栄子

家族性外耳・中耳・外側半規管奇形の臨床像

第 103 回日本耳鼻咽喉科学会総会、東京、2002 年 5 月 16-18 日

松永達雄、泰地秀信、廣田栄子、熊野御堂浩、武智司尾子、吉川千絵

新しい疾患概念「家族性外耳・中耳・外側半規管奇形」の提唱

第 152 回日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会学術講演会、東京、2002 年 9 月 21 日

松永達雄、熊野御堂浩、城間将江、
廣田栄子、佐藤美奈子、泰地秀信、
新美成二、宇佐美真一

ミトコンドリア DNA の A1555G 変
異を伴う日本人大家系における聴覚
障害の特徴とその修飾因子

第2回日本ミトコンドリア研究会、東
京、2002年12月19-21日

松永達雄、鈴木隆史、保谷則之、増
田圭奈子、岡本康秀、泰地秀信、熊
野御堂浩、城間将江、廣田栄子、新
美成二、佐藤美奈子、宇佐美真一

ミトコンドリア DNA の A1555G 変
異に伴う聴覚障害の特徴とその修飾
因子

第154回日本耳鼻咽喉科学会東京都
地方部会学術講演会、東京、2003年
1月18日

T. Matsunaga, M. Shiroma, H.
Kumanomido, E. Hirota, S. Niimi,
M. Sato, H. Taiji, S. Usami

Delineation of the phenotypic
expression in a large Japanese
family with A1555G mutation

26 th Midwinter Meeting on
Hearing and Balance, Association

for Research in Otolaryngology,
Daytona Beach, 2003年2月23-27
日

松永達雄、熊野御堂浩、鈴木隆史、
城間将江、廣田栄子、佐藤美奈子、
泰地秀信、新美成二、宇佐美真一

A1555G ミトコンドリア DNA 変異
を伴う聴覚障害の発症・修飾因子

第104回日本耳鼻咽喉科学会総
会・学術講演会 5月22日-24日、
東京

Hoya N, Okamoto Y, Nakagawa S,
Suzuki T, Taiji H, Matsunaga T.

Local application of a
mitochondrial toxin, 3-
Nitropropionic Acid causes dose
dependent ABR threshold shift on
rat cochlea: a model for sudden
deafness.

40 th Inner Ear Biology Workshop,
Granada, Spain, 2003年9月7-10
日

松永達雄、熊野御堂浩、城間将江、
佐藤美奈子、廣田栄子、泰地秀信、
新美成二、宇佐美真一

A1555G ミトコンドリア DNA 変異

に伴う聴覚障害の特徴と病態生理

第 48 回 日本聴覚医学会総会 15
年 9 月 25 日、26 日、東京

鈴木隆史、保谷則之、岡本康秀、増
田圭奈子、泰地秀信、松永達雄

遺伝子変異の疑われる原因不明後天
性感音性難聴における難聴遺伝子ス
クリーニング

第 13 回 日本耳科学会総会 15 年
10 月 16-18 日、幕張

岡本康秀、保谷則之、増田圭奈子、
鈴木隆史、泰地秀信、松永達雄

ミトコンドリアトキシン投与による
内耳障害：突発性難聴モデルの組織
学的検討

第 13 回 日本耳科学会総会 15 年
10 月 16-18 日、幕張

保谷則之、岡本康秀、鈴木隆史、増
田圭奈子、泰地秀信、松永達雄

ミトコンドリアトキシン投与による
ラット内耳障害：突発性難聴モデル
の作成

第 13 回 日本耳科学会総会 15 年
10 月 16-18 日、幕張

松永達雄、鈴木隆史、熊野御堂浩、
弓削勇、大塚明弘、泰地秀信、新美
成二、宇佐美真一

コネキシン 26 遺伝子変異による日本
人先天性難聴の遺伝子型と聴覚像

第 13 回 日本耳科学会総会 15 年
10 月 16-18 日、幕張、

神谷和作、保谷則之、岡本康秀、新
田清一、中川進、藤井正人、松永達
雄

内耳ミトコンドリア機能障害による
難聴モデルラットの作成とその難聴
の病態解析

第 3 回 日本ミトコンドリア研究会
15 年 12 月 18-20 日、福岡

松永達雄

遺伝子変異による進行性聴覚障害に
対する医療指針の作成

平成 15 年度 厚生労働科学研究感覚
器障害研究成果発表会

平成 16 年 1 月 16 日、東京

T. Matsunaga, H. Kumanomido, M.
Fujii, S. Niimi, M. J. Kenyon, S.
Smith, T. Taggart, S. Usami.

Genotype-phenotype relationship of connexin 26 mutations in the Japanese population. 27 th Annual Midwinter Research Meeting of the Association for Research in Otolaryngology, Daytona Beach, Florida, USA, 2004 年 2 月 21-26 日

Y. Okamoto, N. Hoya, K. Kamiya, M. Fujii, T. Matsunaga.
Degeneration of the fibrocytes in

the spiral ligament primarily mediates hearing loss caused by acute cochlear mitochondrial dysfunction. 27 th Annual Midwinter Research Meeting of the Association for Research in Otolaryngology, Daytona Beach, Florida, USA, 2004 年 2 月 21-26 日

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yuge I, Ohtsuka A, Matsunaga T, Usami S, Matsunaga T, Usami S,	Identification of 605ins46, a novel GJB mutation in a Japanese family.	Auris Nasus Larynx	29	379-382	2002
Matsunaga T, Hirota E.	Familial lateral semicircular canal malformation with external and middle ear abnormalities.	Am J Med Genet	116A	360-367	2003
松永達雄	難聴遺伝子研究の現況と展望	医療	2004		印刷中
Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Goto Y, Usami S	Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside.	Ann Otol Rhinol Laryngol	2004		in press
Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Ohtsuka A, Asamura K, Usami S	Deafness due to A1555G mitochondrial mutation without use of aminoglycoside.	Laryngoscope	2004		in press
Hoya N, Okamoto Y, Kaniya K, Fujii M, Matsunaga T	A novel animal model of acute cochlear mitochondrial dysfunction.	Neuroreport	2004		in press

20030604

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。