

(平成 14 年 10 月 日本耳科学会)

[6] *ATPIA2* 遺伝子変異を伴う難聴家系について： 大塚 明弘、工穰、阿部 聡子、清水謙祐、河野浩万、東野哲也、宇佐美 真一

(平成15年10月 日本耳科学会)

[7] 日本人難聴家系に見出された *COL9A3* 遺伝子変異： 浅村賢二、工穰、福岡久邦、橋本 繁成、阿部 聡子、宇佐美 真一

(平成15年10月 日本耳科学会)

[8] Van der Hoeve 症候群 2 症例の経験

—遺伝カウンセリングと治療について—： 大島章、工穰、 最上由美、 佐藤英子、 大塚明弘、 伊沢真奈美、 鈴木伸嘉、 小林克彦、 鬼頭良輔、 我妻道生、 宇佐美真一 (平成 15 年 10 月 日本耳科学会)

[9] 日本人難聴患者におけるミトコンドリア遺伝子 961 delT 変異の頻度と臨床像について： 小林克彦、浅村賢二、大塚明弘、宇佐美真一

[10] 非症候群性先天性難聴患者に認められた *KIAA1199* protein 遺伝子変異： 阿部聡子、宇佐美真一、中村祐輔

[11] 日本人難聴家系に見出された *COL9A3* 遺伝子変異：浅村賢二、工 穰、鈴木伸嘉、福岡久邦、阿部聡子、宇佐美真一

(平成 16 年 5 月 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会)

[12] 難聴の遺伝子解析と臨床応用 ～インバーダーパネルによる難聴遺伝子スクリーニング～：宇佐美真一

(平成 16 年 9 月 日本臨床検査医学会)

[13] Clinical Features of Patients with *GJB2* (Connexin 26) Mutations : Oguchi T, Ohotsuka A, Hashimoto S, Oshima A, Usami S

(平成 16 年 9 月、10 月 The Moleculer Biology of Hearing and Deafness)

[14] Mutations of the *COL9A3* Gene Cause Non-Syndromic Hearing Loss : Asamura K, Imamura Y,

Aszodi A, Suzuki N, Fukuoka H, Hashimoto S, Takumi Y, Hayashi K, Fassler R, Nakamura Y, Usami S

(同上)

[15] Mutations in the Gene Encoding the Na,K-ATPase aopha2 subunit Cause Non-Syndromic Syndromic : Ohotsuka A, Abe S, Nanba A, Kawano H, Touno T, Nakamura Y, Usami S

(同上)

[16] Collagen Type IX Knock-out Mouse Shows Progressive Hearing Loss : Suzuki N, Kikuchi Y, Takumi Y, Abe S, Imamura Y, Hayashi T, Aszodi A, Fassler R, Usami S

(同上)

[17] 当科難聴外来における遺伝カウンセリングについて : 工 穰、大塚明弘、浅村賢二、大島章、原田大輔、鈴木宏明、宇佐美真一

(平成 16 年 10 月 日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会)

[18] SLC26A4 変異を持つ患者の臨床像 : 鈴木宏明、原田大輔、南場淳司、阿部聡子、宇佐美真一

(同上)

[19] GJB2 変異による難聴 : 臨床像と細胞導入による検討 : 小口智啓、大島 章、大塚明弘、小林有美子、長井今日子、阿部聡子、松永達夫、岩崎 聡、中川尚志、宇佐美真一

(平成 16 年 10 月 日本耳科学会総会)

[20]TECTA 遺伝子変異による難聴とマウス内耳における α -tectorin の 局在 : 茂木英明、鈴木伸嘉、浅村賢二、工 穰、宇佐美真一

(同上)

[21] IX 型コラーゲンノックアウトマウスの聴力と内耳形態について : 鈴木伸嘉、浅村賢二、菊池安剛、工 穰、宇佐美真一

(同上)

[22] マウス内耳における μ -crystallin の局在の検討 : 大島 章、工 穰、宇佐美真一、阿部聡子

(同上)

[23] 難聴原因遺伝子のコードする蛋白の局在について—otoferlin の内耳における局在—：工
穰、大島 章、原田大輔、鈴木伸嘉、浅村賢二、宇佐美真一

(同上)

[24] ATP1A2 遺伝子変異を伴う難聴家系の臨床像について：大塚明弘、阿部聡子、清水謙祐、
河野浩万、東野哲也、宇佐美真一

(同上)

[25] IX 型コラーゲン遺伝子変異による難聴：浅村賢二、鈴木伸嘉、菊池安剛、宇佐美真一、阿
部聡子

(同上)

[26] ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異ヘテロプラスミー症例の検討：呂 旭原、小口智啓、
小林克彦、宇佐美真一、阿部聡子

(同上)

[27] 日本人難聴患者におけるミトコンドリア遺伝子 961delT 変異—ヘテロプラスミーと臨床
像の検討—：小林克彦、小口智啓、呂 旭原、宇佐美真一、阿部聡子

(同上)

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
宇佐美真一	耳鼻科疾患	福嶋義光	遺伝カウンセリングマニュアル	南江堂	東京	2003	112-120

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
Suzuki N, Asamura K, Kikuchi Y, Takumi Y, Abe S, Imamura Y, Hayashi T, Aszodi A, Fassler R, <u>Usami S</u>	Type IX collagen knock-out mouse shows progressive hearing loss	<i>Neurosci Res</i>	51(3)	293-8	2005
Asamura K, Abe S, Fukuoka H, Nakamura Y, <u>Usami S</u>	Mutation analysis of COL9A3, a gene highly expressed in the cochlea, in hearing loss patients	<i>Auris Nasus Larynx</i>	In press		2005
Kobayashi K, Oguchi T, Asamura K, Miyagawa M, Horai S, Abe S, <u>Usami S</u>	Genetic features, clinical phenotypes, and prevalence of sensorineural hearing loss associated with the 961delT mitochondrial mutation	<i>Auris Nasus Larynx</i>	In press		2005
Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Goto Y, <u>Usami S</u>	Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside	<i>Ann Otol Rhinol Laryngol</i>	114(2)	153-60	2005
Asamura K, Abe S, Imamura Y, Aszodi A, Suzuki N, Hashimoto S, Takumi Y, Hayashi T, Fassler R, Nakamura Y, <u>Usami S</u>	Type IX collagen is crucial for normal hearing	<i>Neuroscience</i>	132(2)	493-500	2005
Oguchi T, Ohtsuka A, Hashimoto S, Oshima A, Abe S, Kobayashi Y, Nagai K, Matsunaga T, Iwasaki S, Nakagawa T, <u>Usami S</u>	Clinical features of patients with GJB2 (connexin 26) mutations: severity of hearing loss is correlated with genotypes and protein expression patterns	<i>J Hum Genet</i>	50(2)	76-83	2005

Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Ohtsuka A, Asamura K, <u>Usami S</u>	Deafness due to A1555G mitochondrial mutation without use of aminoglycoside	<i>Laryngoscope</i>	114(6)	1085-91	2004
Abe S, Katagiri T, Saito-Hisaminato A, <u>Usami S</u> , Inoue Y, Tsunoda T, Nakamura Y	Identification of CRYM as a candidate responsible for nonsyndromic deafness, through cDNA microarray analysis of human cochlear and vestibular tissues	<i>Am J Hum Genet</i>	72(1)	73-82	2003
Abe S, Koyama K, <u>Usami S</u> , Nakamura Y	Construction and characterization of a vestibular-specific cDNA library using T7-based RNA amplification	<i>J Hum Genet</i>	48(3)	142-9	2003
Ohtsuka A, Yuge I, Kimura S, Namba A, Abe S, Van Laer L, Van Camp G, <u>Usami S</u>	GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation	<i>Hum Genet</i>	112(4)	329-33	2003
Park HJ, Shaukat S, Liu XZ, Hahn SH, Naz S, Ghosh M, Kim HN, Moon SK, Abe S, Tukamoto K, Riazuddin S, Kabra M, Erdenetungalag R, Radnaabazar J, Khan S, Pandya A, <u>Usami SI</u> , Nance WE, Wilcox ER, Griffith AJ	Origins and frequencies of SLC26A4 (PDS) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness	<i>J Med Genet</i>	40(4)	242-8	2003
<u>Usami S</u> , Takahashi K, Yuge I, Ohtsuka A, Namba A, Abe S, Fransen E, Patthy L, Otting G, Van Camp G	Mutations in the COCH gene are a frequent cause of autosomal dominant progressive cochleo-vestibular dysfunction, but not of Meniere's disease	<i>Eur J Hum Genet</i>	11(10)	744-8	2003
Abe S, <u>Usami S</u> , Nakamura Y	Mutations in the gene encoding KIAA1199 protein, an inner-ear protein expressed in Deiters' cells and the fibrocytes, as the cause of nonsyndromic hearing loss	<i>J Hum Genet</i>	48(11)	564-70	2003

Tsukamoto K, Suzuki H, Harada D, Namba A, Abe S, <u>Usami S</u>	Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese	<i>Eur J Hum Genet</i>	11(12)	916-22	2003
宇佐美真一	2.アミノ配糖体抗生物質による難聴 update -遺伝子学的アプローチ-	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	75(2)	101-5	2003
Ishinaga H, Shimizu T, Yuta A, Tsukamoto K, <u>Usami S</u> , Majima Y	Pendred's syndrome with goiter and enlarged vestibular aqueducts diagnosed by PDS gene mutation	<i>Head Neck</i>	24(7)	710-3	2002
Van Camp G, Coucke PJ, Akita J, Fransen E, Abe S, De Leenheer EM, Huygen PL, Cremers CW, <u>Usami S</u>	A mutational hot spot in the KCNQ4 gene responsible for autosomal dominant hearing impairment	<i>Hum Mutat</i>	20(1)	15-9	2002
Yuge I, Ohtsuka A, Matsunaga T, <u>Usami S</u>	Identification of 605ins46, a novel GJB2 mutation in a Japanese family	<i>Auris Nasus Larynx</i>	29(4)	379-82	2002
<u>Usami S</u> , Koda E, Tsukamoto K, Otsuka A, Yuge I, Asamura K, Abe S, Akita J, Namba A	Molecular diagnosis of deafness: impact of gene identification	<i>Audiol Neurotol</i>	7(3)	185-90	2002
Sugata A, Fukushima K, Sugata K, Fukuda S, Kimura N, Gunduz M, Kasai N, <u>Usami S</u> , Smith R, Nishizaki K	High-throughput screening for GJB2 mutations-its clinical application to genetic testing in prelingual deafness screening for GJB2 mutations	<i>Auris Nasus Larynx</i>	29(3)	231-239	2002
Iwasaki S, Harada D, <u>Usami S</u> , Nagura M, Takeshita T, Hoshino T	Association of Clinical Features With Mutation of TECTA in a Family With Autosomal Dominant Hearing Loss	<i>Arch Otolaryngol Head Neck Surg</i>	128(8)	913-7	2002

De Leenheer EM, Ensink RJ, Kunst HP, Marres HA, Talebizadeh Z, Declau F, Smith SD, <u>Usami S</u> , Van de Heyning PH, Van Camp G, Huygen PL, Cremers CW	DFNA2/KCNQ4 and its manifestations	<i>Adv</i> <i>Otorhinolary-</i> <i>ngol</i>	61	41-6	2002
---	---------------------------------------	---	-----------	------	------

厚生労働科学研究（感覚器障害研究）
研究成果発表会（一般向け）

難聴と遺伝

日時：平成17年3月26日（土）
15:00~17:00 入場無料

場所：信州大学医学部附属病院
東病棟9階会議室

講師：宇佐美 真一
(信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座 教授)
福嶋 義光
(信州大学医学部社会予防医学講座 教授)
(信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 部長)

主催：長寿科学振興財団

〈お問い合わせ〉 信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座
TEL 0263-37-2666

難聴と遺伝



宇佐美 真一

(信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座 教授)

福嶋 義光

(信州大学医学部社会予防医学講座 教授)

(信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 部長)

難聴とは



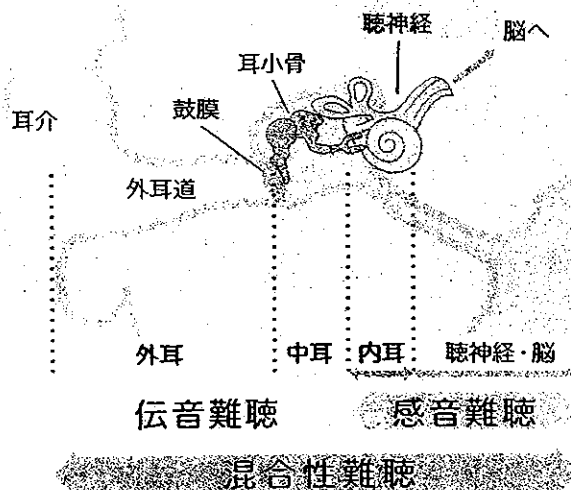
難聴とひとくちに言っても

耳から入った音は、外耳から中耳、内耳を経て、聴神経を通り、脳に伝えられます。この経路のどこに障害が起こっても、音や声がきこえにくくなる難聴が起ります。難聴には、大きく分けて、音を伝える部分に障害がある「伝音難聴」、音を感じる部分に障害がある「感音難聴」、ふたつが合わさった「混合性難聴」があります。またひとくちに難聴と言っても、程度には差がありますし、高い（あるいは低い）音から聞こえなくなるものなど多くの種類があります。また、きこえが悪くなるだけでなく、耳鳴りを伴うもの、めまいを伴うものなど、原因によって症状はさまざまです。

難聴の種類と主な原因

伝音難聴

- 耳あかや異物による外耳道閉塞
- 滲出性^{しんしゅつせい}中耳炎
- 慢性^{しんじゆせい}中耳炎
- 真珠腫性^{ししよこう}中耳炎などによる鼓膜や耳小骨の障害など



感音難聴

- 遺伝性難聴
- 老人性難聴
- 突発性難聴
- メニエール病
- 薬物性難聴
- 聴神経腫瘍など

難聴の程度と聴力

正常 (~30dB)



●小さな声でも聞こえる

軽度 (30~50dB未満)



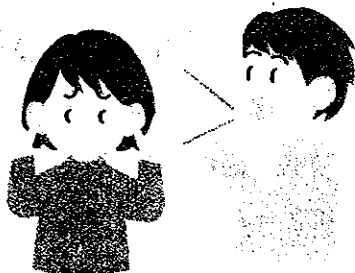
●小さな声やささやき声が聞こえにくい

中等度 (50~70dB未満)



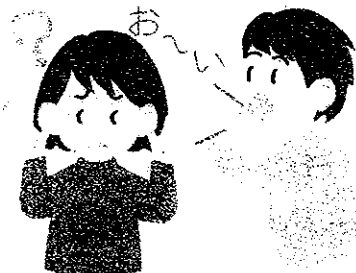
●普通の会話が聞こえにくい

高度 (70~90dB未満)



●大きな声でも聞こえにくい

重度 (聾) (90dB~)



●耳元での大きな声も聞こえにくい
●日常の音声はほとんど聞こえない

さまざまな難聴

- 目がつまったような感じ
- 膜を通して聞いているような感じ



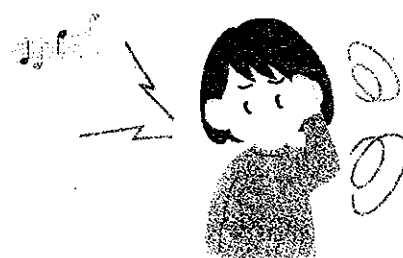
●耳鳴りがする



- 高い(低い)音から聞こえなくなる



- 目の痛み
- 目漏(目だれ)
- めまいなどを伴う

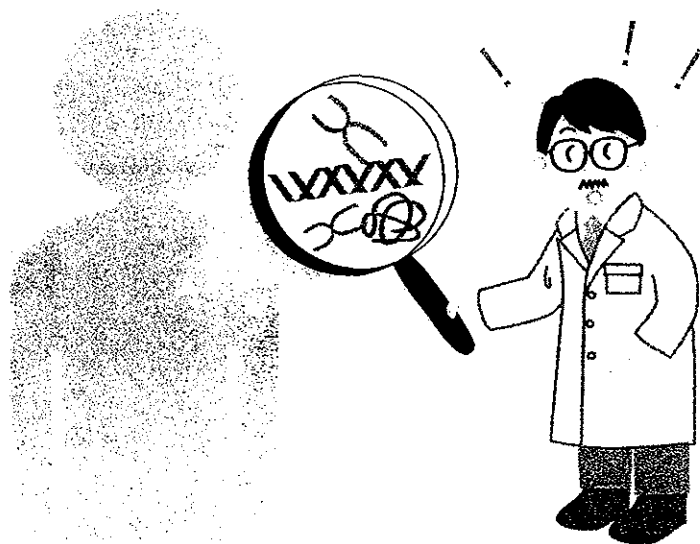


難聴の原因を調べるためにどんな検査をするんですか？

聴力を調べるさまざまな聴力検査のほか、CTやMRI撮影などが行われます。また最近の医学の進歩によって遺伝子の面からも難聴が分かってきましたので、原因を調べたり治療を選択する時の参考にするために遺伝子検査を勧める場合があります。

難聴って遺伝するの？

遺伝というと病気が遺伝するようなイメージを持つかも知れませんが、少し意味合いが異なります。現在では、高血圧、糖尿病、アレルギーといったほとんどの病気で遺伝子が関係していると言われてるように、遺伝子と関係する病気は決してめずらしいものではなく、むしろ一般的な病気のほとんどのに遺伝子が関係していると考えられています。生まれつき難聴のお子さんは出生1000人あたり1人いると言われ、他の先天性の病気に比べても頻度が多いことが明らかになってきました。しかもそのうちの半分は遺伝子が関係すると言われていています。また老人性難聴など後天性の難聴でも個人差が大きく難聴になりやすい体質（遺伝子）が関係していると言われていています。したがって難聴の原因を明らかにし、その後の適切な治療法を考えるためには、遺伝子を調べるのが非常に重要になってきました。

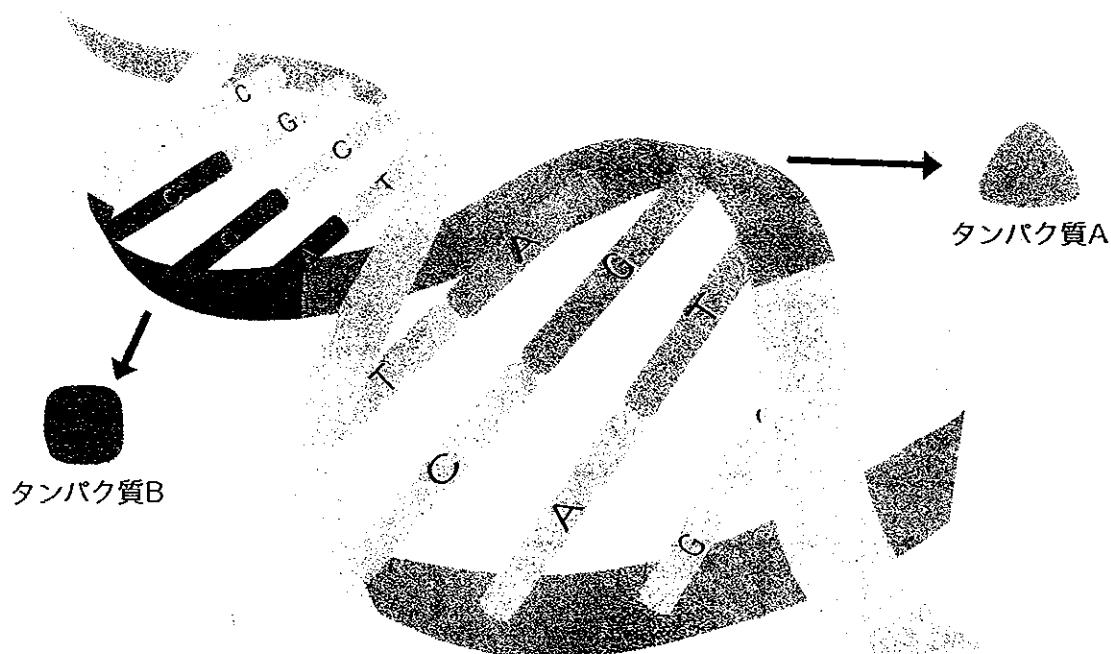


難聴の原因が科学的に解明される

予後や合併症の推測、治療法の選択、予防が可能になる

遺伝子って？

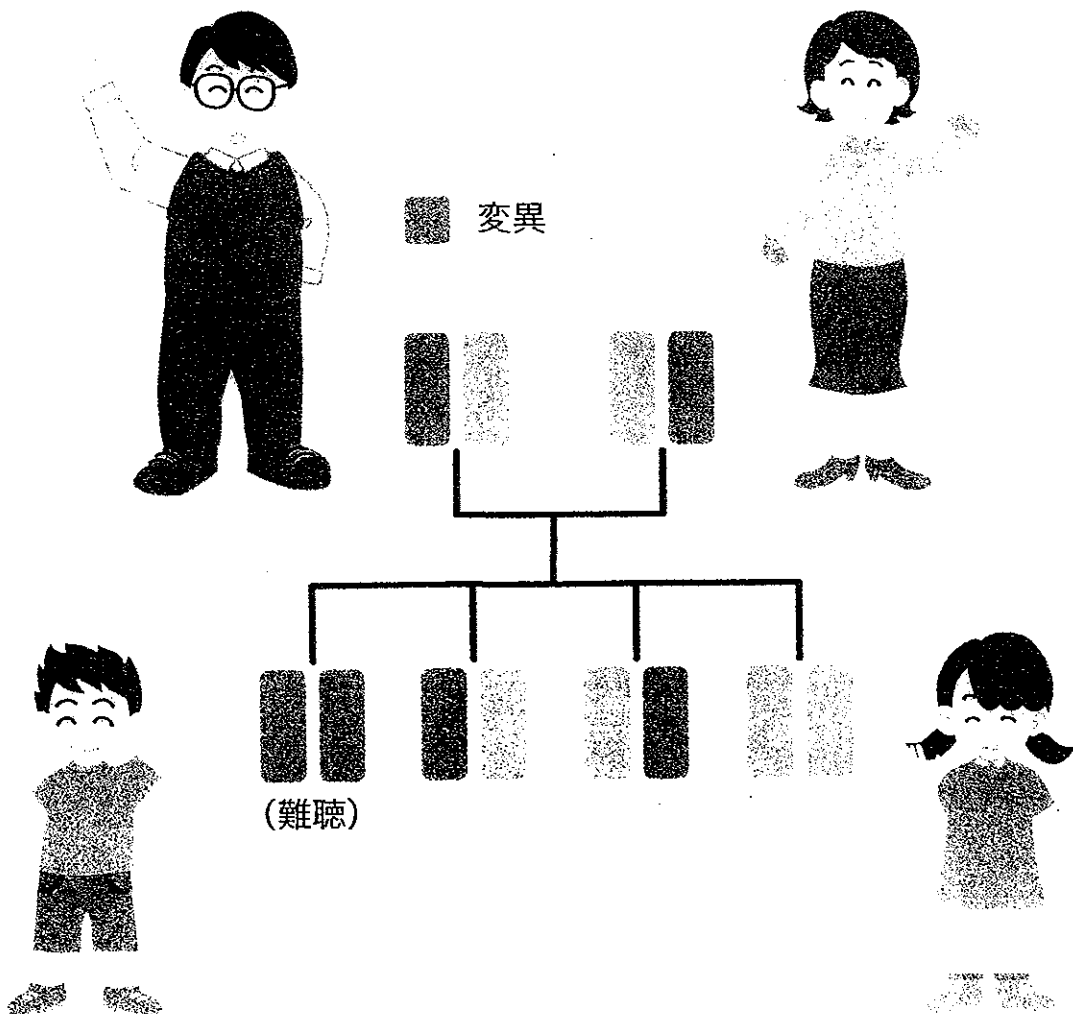
遺伝子というのは生物の体を作る「設計図」にたとえられています。父親と母親から受け継がれた遺伝子（設計図）にもとづいて体の細胞が作られます。遺伝子の種類は3万とも4万とも言われていますが、そのうちだれでも数個の遺伝子に違い（変異）を持っています。ですから、ある一定の割合で高血圧、糖尿病、アレルギーといった病気になったり、あるいはなりやすくなったりするのです。難聴に関連する遺伝子は100種類前後と言われていますが、その遺伝子にたまたま変異があると難聴になったり、あるいはなりやすくなったりすることが分かってきました。



遺伝子の情報（設計図）により、いろいろなタンパク質がつくられる。

両親に難聴がなくても遺伝子がか関係しているのですか？

遺伝子がか関係している難聴の約70%は劣性遺伝形式で遺伝します。人間はだれでも一対（片方は父親由来、もう片方は母親由来）の遺伝子を持っています。劣性遺伝の場合、変異を持った遺伝子を2つ持ったときにはじめて難聴になりますが、1つの遺伝子に変異があってもその人は難聴にはなりません。例えば両親が1つずつ持っている場合には両親には難聴はありませんが、子供は父親と母親から1つずつ遺伝子を受け継ぐことになりまから1/4の確率で変異を持った遺伝子を2つ持つ可能性があり、そのような場合は難聴になります。ですから、両親に難聴がなくても遺伝子がか関係している難聴の子が生まれますし、むしろそのようなケースの方が多いということが分かっています。



遺伝子検査って？

先天性の難聴のうち約半数は直接遺伝子に関係していると言われてい
るので、難聴の正確な診断には遺伝子検査が欠かせないものになりつつあり
ます。原因遺伝子の種類によって難聴の程度、進行するかどうか、めまい
や他の体の症状が出て来るかどうか、などの予測がある程度可能になりま
す。またこれらの情報にもとづいて適切な治療や予防について話し合うこ
とも可能になります。またそれぞれの家族で正確な遺伝情報にもとづく遺
伝カウンセリングも可能になります。ただし難聴をおこす遺伝子のすべて
が明らかになった訳ではないので、検査をしても必ずしも現時点では原因
が分からないこともあります。しかし医学は急速に進歩しているので、何
年かして結果が明らかになることもあります。このようにメリットの多い
検査ではありますが、もちろん検査をするかしないかはご本人に決定して
いただくことを原則としています。遺伝子は血液から採取するので、通常
の採血のみで済みます。

遺伝子検査ってどこで受けられるの？

難聴の遺伝子検査は残念ながらまだ一般的な検査ではありません。信州大
学医学部附属病院耳鼻咽喉科では希望する患者さんの相談にのっておりま
すのでご相談下さい。



遺伝子検査室

でも遺伝って言うと漠然とした不安があります

そうは言ってもまだ漠然とした不安や悩みがあるかもしれません。それに対して適切な助言を行うのが臨床遺伝の専門医です。信州大学医学部附属病院では、臨床遺伝の専門医が耳鼻咽喉科専門医とっしよに適切なアドバイスが出来るような体制を整えておりますのでご希望の方は遠慮なくご相談下さい。



ご相談ください。

守秘義務（プライバシー）を守ります
遺伝や遺伝病にまつわる不安や悩みの中には、他人に知られたくない事項が含まれていることがあります。ご本人・ご家族の相談内容やプライバシーは厳重に守りますので、安心してご相談ください。

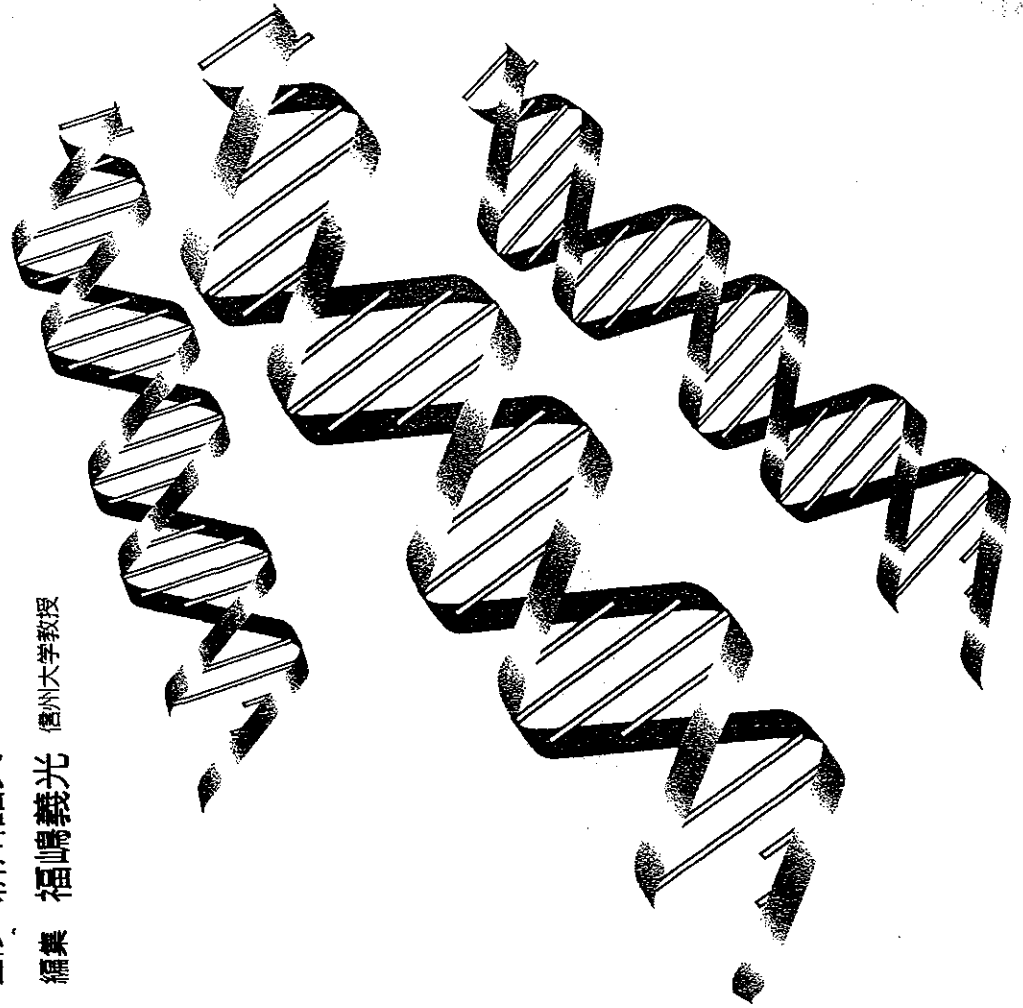
問い合わせ先

信州大学医学部耳鼻咽喉科
390-8621 松本市旭3-1-1
Tel:0263-37-2666
Fax:0263-36-9164
e-mail: i-jibi@hsp.md.shinshu-u.ac.jp

遺伝カウンセリング マニュアル

[改訂第2版]

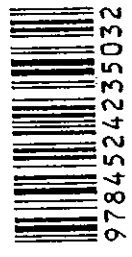
監修 新川昭夫 長崎大学教授
編集 福嶋義光 信州大学教授



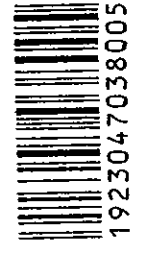
遺伝カウンセリングマニュアル

改訂第2版

監修 新川昭夫 長崎大学教授
編集 福嶋義光 信州大学教授



9784524235032

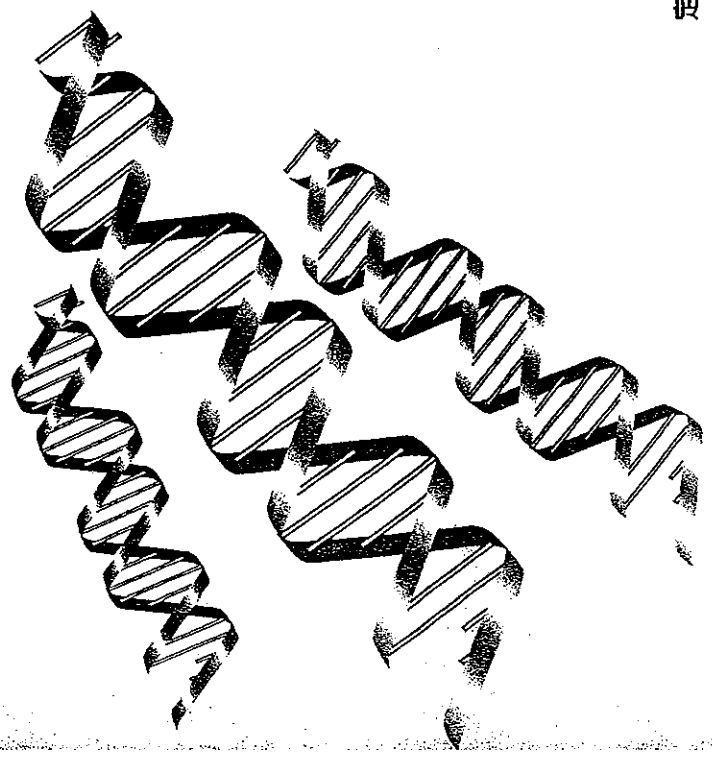


1923047038005

ISBN 4-524-23503-5

C3047 ¥3800E

遺伝カウンセリング
マニュアル [改訂第2版]



南江堂

定価(本体3,800+税)

7 遺伝性難聴 hereditary deafness (hearing impairment)

〔原〕 新生児1,000人に1人の割合で高度難聴児が生まれてくるとされ、先天性難聴はすべての先天性疾患のうちでも最も頻度の多い疾患の1つである。そのうち少なくとも50%は遺伝子の関与によるものと推測されている。また明らかかな家族歴がなく孤発例の患者にもAR形式を取る難聴の原因遺伝子が見出されることが多く、感染、外傷など明らかな原因のあるもの以外は遺伝子変異によるものの可能性が高い。難聴のほとんどは単一遺伝子によるものとされており、原因遺伝子の数に関しては現在では数十から100ほどが想定されている。2002年2月までに症候群性難聴では数十、非症候群性難聴では24(遺伝子座は約70)の遺伝子が特定されている。

〔再発率〕 各遺伝様式に従う。

〔臨床像〕 難聴のほかに随伴症候を伴うか否かで「症候群性難聴」と「非症候群性難聴」に分類される。

1. 症候群性難聴：難聴のほかに随伴症候を伴い、遺伝性難聴の約30%を占め、400種類を超える疾患群が知られている。難聴のほか筋肉骨格系、腎尿路系、神経系、眼の異常、色素異常、代謝異常など種々の奇形や他の疾患を伴う。Alport症候群、branchio-oto-renal (BOR) 症候群、Jervell and Lange-Nielsen 症候群、Norrie 症候群、Pendred 症候群、Stickler 症候群、Treacher Collins 症候群、Usher 症候群、Waardenburg 症候群などの症候群性難聴ではすでに原因遺伝子が単離されている。

2. 非症候群性難聴：約70%を占める。AD形式を取る非症候群性難聴にはDFNA + 番号(現在DFNA1-41)、AR形式を取る非症候群性難聴にはDFNB + 番号(現在DFNB1-30)、またXL形式を取るものにはDFN + 番号(現在DFN1-8)が付けられている。現在までに24種の原因遺伝子が単離されている。

最近では同一の遺伝子がAD形式(DFNA)とAR形式(DFNB)の両者を取りうることで、またさらには同一遺伝子が症候群性難聴と非症候群性難聴の両者を起こしうるなど、難聴の原因遺伝子が明らかになるに伴い従来の難聴の疾患概念や分類が変化してきている。これらの最新

の情報に関しては現在、遺伝性難聴のホームページが設けられている
< <http://www.uia.ac.be/dnalab/hnh/> >.

遺伝カウンセリング

1. 遺伝的異質性がある：多種類の遺伝子が難聴という同じ表現型を取る。したがってARの場合、両親は難聴者であっても必ずしも子供は難聴になるとは限らない。
2. 難聴は早期診断し、補聴器や人工内耳を用いて早期療育を行えば言語習得が可能であることを説明する。
3. 症候群性難聴では難聴以外の症候の経過観察、治療が必要となる場合がある。(宇佐美真一)

Aアッシュャー症候群 Usher syndrome

USH1A [MIM*276900] ; MYO7A [MIM*276903] ; USH1C [MIM*276904] ;
USH2A [MIM*276901] ; USH1C [MIM*608242] ; USH3 [MIM*276902] ;
USH3A [MIM*606397] ; USH1D [MIM*601067] ; USH2C [MIM*605472] ;
USH1F [MIM*602083] ; USH2B [MIM*276906] ; USH1E [MIM*602097] ;
CDH23 [MIM*605516] ; PCDH15 [MIM*605514]

〔原〕 AR. 発症年齢、難聴の進行性、前庭症状の有無などの臨床症状によりI-III型に分類されている。遺伝的異質性があり、いくつかの原因遺伝子が同じ表現型を示すことが明らかになっている。現在、原因遺伝子あるいは遺伝子局在によりさらにいくつかのサブクラスに分けられている(カッコ内は遺伝子あるいは遺伝子局在)。I型はUSH1A(14q32)、USH1B(MYO7A)、USH1C(USH1C)、USH1D(CDH23)、USH1E(21q)、USH1F(PCD15)、II型はUSH2A(USH2A)、USH2B(3q23-q24.2)、USH2C(5q14.3-q21.3)に分類されている。USH3は3番染色体上のUSH3Aが原因遺伝子であることが報告されている。欧米での頻度は10万人当たり3.0-4.4人。

〔再発率〕 25%

〔臨床像〕

1. I型：網膜色素変性症は10歳までに発症。難聴は先天性で高度難聴(95-110dB以上)を示す。また前庭機能障害を伴うのが特徴である。
2. II型：思春期以降の発症。難聴は中等度から高度(40-90dB)。前庭機能障害は正常。
3. III型：進行性の感音難聴を示すのが特徴。発症年齢、前庭機能は個人差あり。

④ 遺伝カウセンセリング症

1. 難聴は中等度から高度難聴の頻度が高く補聴器や人工内耳が必要となる症例が多い。視覚障害との重複障害となるため高度難聴症列の場合、人工内耳が担う役割は大きい。
2. 網膜色素変性症の早期診断には ERG が有用。

(宇佐美真一)

④ Bワートンブルク症候群 Waardenburg syndrome

WS1 [MIM#193500] ; WS2A [MIM#193510] ; Klein - Waardenburg [MIM#148820] ; WS [MIM#277580] ; MITF [MIM*156845] ; EDNRB [MIM*131244] ; EDN3 [MIM*131242] ; SOX10 [MIM*602229]

④ ④ AD. 臨床症状により I-IV 型に分類されている。遺伝的異質性があり、いくつかの原因遺伝子が類似の表現型を示す。すなわち I 型は PAX3 の変異、II 型は MITF 変異、III 型は PAX3, IV 型は EDNRB, EDN3, SOX10 の変異が原因であることが明らかになっていく。日本人での頻度は 50,000 人に 1 人。

④ ④ 浸透率は 50%。浸透率はさまざま。

④ ④

1. I 型：内眼角開離、幅広く高い鼻根部形成、虹彩異色、前頭部の限局性の白髪、連なった両眉毛を特徴とする。難聴の重症度はさまざまである。
2. II 型：内眼角開離が認められないほかは I 型と同様の症状。I 型よりも難聴の頻度は高い。
3. III 型：上肢の形成異常を伴う。
4. IV 型：Hirschsprung 病を伴う。

④ 遺伝カウセンセリング症

1. 症状の程度は個人差がある。
2. 症候で最も問題となる難聴の浸透率は 36-69%、そのうち高度難聴は 23%。

(宇佐美真一)

Ⅲ

耳鼻科疾患

④ C 鰓・耳・腎症候群 branchio-oto-renal (BOR) syndrome

[MIM*601653 ; #113650]

④ ④ AD. 遺伝的異質性があり、少なくとも 2 つの原因遺伝子が同じ表現型を示す。現在そのうち 8 番染色体上に EY4I が同定されている。

④ ④ 50%。

④ ④

1. 耳瘻孔(頸部瘻孔)、難聴、腎奇形を伴うが、表現型には個人差がありこれらの症候のすべてを持つとは限らない。
2. 種々の内耳、中耳、外耳奇形を伴う。

④ 遺伝カウセンセリング症

1. 表現型には個人差がある。
2. 中耳奇形・先天性真珠種を伴うことがあり手術適応になる場合があるので側頭骨 CT を行う。
3. 腎機能に関する検査が必要。

(宇佐美真一)

④ D ベントレッド症候群：前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴 Pendred syndrome

[MIM*605646 ; #274600 ; #600791]

④ ④ AR. 感音性難聴と甲状腺腫を合併する疾患で罹患率は新生児の 1.5-10 万人に 1 人程度。Pendrin と呼ばれる陰イオントランスポーターをコードする遺伝子 SLC26A4 [MIM*605646] (7q31) の変異が原因。臨床的に重症度はさまざままで、甲状腺腫がなく、前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴 [MIM#600791] も同遺伝子の異常による。

④ ④ 25%。

④ ④ 両疾患は 1) 前庭水管拡大、2) PDS 遺伝子変異、3) 難聴を共通の臨床

的特徴として持つ「SLC26A4の変異が引き起こす同一の疾患群」である。難聴の特徴として、1) 高音障害型の感音難聴、2) 低音部では気導-骨導差を伴う、3) 聴力変動をきたす、4) めまいを伴う症例もある、5) 聴力障害が進行する場合がある、中等度難聴では補聴器、高度難聴では人工内耳が適応となる症例が多い、甲状腺機能は正常から軽度低下にとどまるため、新生児スクリーニングでは必ずしも異常を検出できない、Perchlorate放出試験は陽性となり、ヨードの有機化障害が示唆される。まれに甲状腺腫増大のために呼吸困難が生ずる。

遺伝カウンセリング

1. 上記の臨床的特徴を説明する。特に聴力障害が変動すること、進行する可能性があることを説明し定期的な聴力検査を勧める。
2. 難聴は言語習得期には高度である場合は少ないが聴力像によっては補聴器の使用を考える。また進行し高度難聴になった場合には人工内耳の適応になる。
3. 現在までに40を超えて変異が報告されているが、日本人にはSLC26A4のH723R変異が高頻度で見出される。
4. 甲状腺腫は10代、20代で出現する場合があるので甲状腺機能を含め定期的な経過観察が必要。

(宇佐美真一)

E COCH遺伝子による難聴

[MIM#601369 ; *603169]

- ×原○因× AD、14番染色体にあるCOCHの変異による。
- ×再発率× 50%。
- ×臨床像× 難聴は進行性である。両側難聴の進行とともにめまいを伴うのが特徴。両側Ménière病と診断されている場合がある。

遺伝カウンセリング

1. 難聴は後天性で言語習得には問題とならない場合が多いが、進行性である場合が多い定期的な聴力検査を行い、経過観察を行うことが重要である。
2. 中等度以上の難聴は補聴器、人工内耳の適応となる。

(宇佐美真一)

Ⅲ

耳鼻科疾患

F KCNQ4遺伝子による難聴

[MIM*603537 ; #600101]

×原○因× AD、1番染色体にあるKCNQ4の変異による。内耳におけるKイオンのリサイクルが障害されると考えられている。

×再発率× 50%。

×臨床像× 難聴は軽度から中等度難聴が多いが、進行性である。

遺伝カウンセリング

1. 難聴は進行性である場合が多く定期的に聴力検査を行い、経過観察を行うことが重要である。
2. 難聴は軽度から中等度難聴が多く言語習得には問題とならない場合が多いが、日常生活に支障のある場合は補聴器の適応となる。

(宇佐美真一)

G コネキシン26遺伝子(GJB2)による難聴

[MIM*121011 ; #220290 ; #148350 ; #601544 ; #124500]

×原○因× AR[MIM#220290], AD[MIM#601544]ともに報告されているがARの頻度が高い。またまれに皮膚疾患を伴う場合もある[MIM#148350 ; MIM#124500]。13番染色体にあるコネキシン26(GJB2)遺伝子の変異による。内耳におけるKイオンのリサイクルが障害されると考えられている。

×再発率× AD型では50%、AR型では25%。

×臨床像× 難聴は中等度から高度難聴の頻度が高く補聴器や人工内耳が必要となる症例が多い。

遺伝カウンセリング

1. AR形式を取る日本人難聴家系(孤発例を含む)のうち約1/3にGJB2遺伝子変異が見出される。日本人における保因者頻度は1/40~1/50と推定され、保因者同士が結婚す