

## 先天性難聴

宇佐美真一\* (うさみしんいち)

\* 信州大学医学部耳鼻咽喉科

## 要旨

先天性疾患の中でもっとも高頻度に認められる疾患の一つである先天性難聴の約60~70%は遺伝性であるといわれている。近年のヒトゲノム解析研究の発展により、多くの原因遺伝子が同定され報告されるようになり、難聴はもはや原因不明の疾患ではなくなってきている。難聴の遺伝子診断により、正確な診断、予後の推測（難聴の進行、変動、随伴症状の予測）、治療法の選択、難聴の予防、遺伝カウンセリングの際の情報提供に対し有用になってきた。新生児聴覚スクリーニングの普及や人工内耳の発達といった背景のもと、小児難聴の診療現場では難聴の原因診断を検索するための遺伝子診断のニーズが高まってきている。

Key words : *GJB2*, *SLC26A4*, ミトコンドリア遺伝子, インベーター法, 先進医療

## はじめに

先天性難聴の発生頻度は、出生1,000人に約1人といわれており、先天性疾患の中でもっとも高頻度に認められる疾患の一つである。これに小児期に発症する進行性難聴を加えるとおよそ600人に1人の割合で小児難聴患者が見出されるとされている。疫学的な研究から導き出された最近の欧米の研究によれば、先天性難聴のうち約60~70%は遺伝性、残りの30~40%が非遺伝性（感染、外傷、薬物などの環境要因）によるものとされている（図）<sup>1)</sup>。

遺伝性難聴の大半は難聴のみが症状である「非症候群性難聴」であり、現在までに40数種類の原因遺伝子が特定されている<sup>2)</sup>。難聴原因遺伝子のなかでとくに高頻度で見出されているのが*GJB2* 遺伝子変異による難聴で先天性難聴の約20%を占める。次いで頻度が多いのが前庭水管拡大を伴う難聴（*SLC26A4* 遺伝子変異が原因で引き起こされる）である。難聴は変動を繰り返し進行するのが特徴的であり、図でも示されるように4歳時では前庭水管拡大を伴う難聴の割合が増加してくる。この2つの遺伝子で約30%を占め、その他の遺伝子が約30%を占める。遺伝性難聴の約1/3は「症候群性難

聴」とよばれ、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っている。非遺伝性の難聴についてはサイトメガロウイルス感染による難聴が多いことが注目されており、近年分子生物学的な手法を用いた検査での診断例が増えている。

## I なぜ難聴の遺伝子診断か

近年のヒトゲノム解析研究の発展により、多くの原因遺伝子が同定され報告されるようになり、難聴はもはや原因不明の疾患ではなくなってきている。一方近年、新生児聴覚スクリーニングによって難聴児が早期に発見され、人工内耳の発達によって高度難聴児でも聴覚を活用しての言語発達が可能になってきた。このような背景のもと、小児難聴の診療現場では早期の難聴診断に引き続き、難聴の原因診断を検索するための遺伝子診断のニーズが高まってきている。また患者サイドでもなぜ難聴になったかということを知りたいというニーズが高まってきている。

連絡先：\* 〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

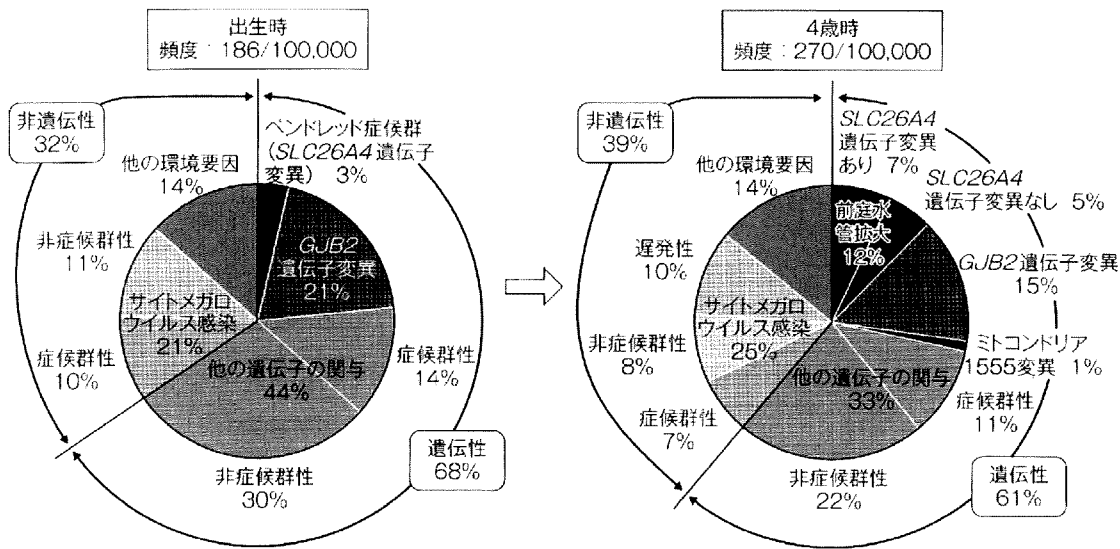


図 小児期発症の難聴の原因 (Morton CC, et al, 2006<sup>1)</sup>)

表1 遺伝子診断の有用性

- 1) 正確な診断
- 2) 予後の推測 (難聴の進行, 変動, 随伴症状の予測)
- 3) 治療法の選択
- 4) 難聴の予防
- 5) 遺伝カウンセリング
- 6) 無駄な検査が省ける

ので介入法の選択 (補聴器か人工内耳か) に有用な情報を提供してくれる。ミトコンドリア遺伝子 1555 変異などの場合, 予防が可能であるなど未発症の家族に対する予防が可能になっている。また遺伝形式がさまざまであるため遺伝カウンセリングの際の正確な情報提供に際しても, 原因となる遺伝子の同定が不可欠になってきた。

## II 難聴の遺伝子診断の有用性

有用性を表1にまとめたが, 正確な診断は医師側, 患者側からみても疾患に対するアプローチの王道であることはいまでもなく, 治療や療育を考える上でまず第一歩であり, 難聴児の両親にとっても難聴の受容とともに原因を知り難聴の特徴を理解することは, 難聴と向き合う際に重要であると考えられる。またそれぞれの遺伝子により臨床像が異なるので難聴の進行性の有無, 変動の有無, 随伴症状の有無を予測するのに有用である。

また GJB2 遺伝子などの場合, 変異の種類によって難聴の程度が異なることが知られている

## III 日本人難聴患者に報告された難聴の原因遺伝子

日本人難聴患者に現在までに報告されている原因遺伝子と頻度を表2にまとめたが, GJB2 遺伝子変異による難聴, SLC26A4 遺伝子変異による難聴, ミトコンドリア変異による難聴が高頻度で見出されている。

表2 日本人難聴患者に報告された難聴の原因遺伝子とその頻度 (報告順)

	文 献	頻 度
ミトコンドリア 3243A>G	Goto et al, 1990 Oshima et al, 1999	0.3% (1/319 Usami et al, 2000) ~ 3% (3/100 Oshima et al, 1999) 外来受診した感音難聴
ミトコンドリア 1555A>G	Hutchin et al, 1993 Usami et al, 1997	3% (11/319 Usami et al, 2000) ~ 5% (7/138 Noguchi et al, 2004) 外来受診した感音難聴 33% (7/21 2/6) アミノ配糖体抗生物質の投与歴のある患者 10% (14/140) 人工内耳患者 57% (13/22) アミノ配糖体抗生物質の投与歴のある人工内耳患者 (Usami et al, 2000)
MYO7A	Liu et al, 1997	(DFNA11 単一家系報告)
POU3F4	Hagiwara et al, 1998	(DFN3 単一家系報告)
GJB2	Fuse et al, 1999 Abe et al, 2000 Kudo et al, 2000	11.3% (259/2,454) 外来受診した感音難聴 (n=1227) (Ohtsuka et al, 2003)  18.3% (62/338) 先天性難聴患者 (Abe et al, 2007)
SLC26A4	Usami et al, 1999 Kitamura et al, 2000 Tsukamoto et al, 2003	90% (9/10) ベンドレット症候群患者 78% (25/32) 前庭水管拡大を伴う難聴患者 (Tsukamoto et al, 2003)
KCNQ4	Akita et al, 2001	1/16 AD 感音難聴患者 (Akita et al, 2001)
Mitochondrial 7511T>C	Ishikawa et al, 2002	(単一家系報告)
TECTA	Iwasaki et al, 2002	(単一家系報告)
WFS1	Komatsu et al, 2002 Noguchi et al, 2006 Fukuoka et al, 2007	3/182 AD 感音難聴患者 3/10 AD 低音障害型感音難聴患者 0/64 AR 感音難聴患者 (Fukuoka et al, 2007)
COCH	Usami et al, 2003	1/23 AD 感音難聴患者 0/20 メニエール病患者 (Usami et al, 2002)
CRYM	Abe et al, 2003	2/192 先天性難聴患者 (Abe et al, 2003)
KIAA1199	Abe et al, 2003	4/192 先天性難聴患者 (Abe et al, 2003)
COL9A3	Asamura et al, 2005	2/147 感音難聴患者 (Asamura et al, 2005)
CDH23	Wagatsuma et al, 2007	5/64 AR 先天性難聴患者 (Wagatsuma et al, 2007).

AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝

(Usami S et al, 2008<sup>3)</sup>, 宇佐美真一「日本人難聴遺伝子データベースホームページ」<http://ent.md.shinshu-u.ac.jp/deafgene.html>)

#### IV 効率的な難聴の原因遺伝子スクリーニング

原因遺伝子の数に関しては従来から数十から100ほどの原因遺伝子が推測されているが、難聴は多種類の遺伝子が「難聴」という同じ表現型をとる（遺伝子異質性：locus heterogeneity）ために、難聴を主訴に外来を受診した患者がどの原因遺伝子が関与しているかを推測することは困難である。現在までに日本人難聴患者からは合計10数種類の原因遺伝子が報告されているが（表2）<sup>3)</sup>、興味あることに日本人で見出される変異は欧米人に見出される変異部位と大きく異なっていることが明らかになっている。

このような日本人の遺伝的背景を考えると、日本人に特徴的なあるいは頻度の多い遺伝子変異を網羅的、効果的にスクリーニングしていくことが重要であると考えられる。インベーター法は同時に多数の変異を検出可能なスクリーニング法として注目されているが、われわれはこのインベーター法を用いた「難聴診断パネル」を用いて、日本人先天性・小児期発症難聴患者300余名における各々の変異の出現頻度の検討を行ったところ、約30%の患者で遺伝子変異の検出が可能であった<sup>4)</sup>。

#### V 「先進医療」としての「先天性難聴の遺伝子診断」

2008年7月に日本人難聴患者に見出された10遺伝子47変異をスクリーニングする「先天

性難聴の遺伝子診断」が先進医療として承認され臨床診療として実施できるようになったが、いよいよ難聴の遺伝子診断が臨床の現場で実施できるようになった意義は大きい。先進医療で承認された「先天性難聴の遺伝子診断」では遺伝学的検査を行い、結果を遺伝カウンセリングとともに返すまでを医療として位置づけている。遺伝学的検査についての詳細については拙著「きこえと遺伝子」<sup>5)</sup>を、また難聴の遺伝カウンセリングについては総説<sup>6)</sup>を参照していただきたい。

#### 文献

- 1) Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening—A silent revolution. *N Engl J Med* 2006; 354: 2151-2164
- 2) Hereditary Hearing Home Page. <http://webh01.ua.ac.be/hhh/>
- 3) Usami S et al: The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. *Acta Otolaryngol* 2008; 128: 446-454
- 4) Abe S, Yamaguchi T, Usami S: Application of Deafness Diagnostic Screening Panel Based on Deafness Mutation/Gene Database Using Invader Assay. *Genetic Testing* 2007; 11: 333-340
- 5) 宇佐美真一: きこえと遺伝子. 金原出版, 2006
- 6) 宇佐美真一: 難聴の遺伝カウンセリング—先進医療としての「先天性難聴の遺伝子診断」をふまえて—. *耳鼻咽喉科臨床* 2008; 101: 727-738

## 予防医学からみた遺伝性難聴

宇佐美真一<sup>\*,\*\*</sup>

Shinichi USAMI

● Key Words ● 予防医学, 遺伝性難聴, ミトコンドリア遺伝子 ●

### I. 予防医学と遺伝子 — 遺伝子診断をどう利用するか —

近年のヒトゲノム解析研究の発展により、従来原因不明であった難聴に関してもこの十年余りの間に数多くの原因遺伝子が同定されてきた。難聴の遺伝子診断が進むにつれ、家族歴のない孤発例でも遺伝子の関与が多いことが明らかになり、“遺伝性難聴”の疾患概念も従来の“家族性難聴”というイメージから“遺伝子が関与している難聴”という概念に変化しつつある。新生児聴覚スクリーニングの普及や人工内耳の発達とも相まって、難聴の診療現場では難聴の原因診断を検索するための遺伝子診断のニーズが高まってきている。日常診療でも遺伝子診断により原因遺伝子を特定することで、その情報を臨床に活かせるようになってきた。すなわち遺伝子診断にもとづく正確な診断、予後の推測（難聴の進行、変動、随伴症状の予測）、治療法の選択、難聴の予防ができるようになってきた。

本稿では、予防医学の面からみた難聴遺伝子診断の有用性についてミトコンドリア遺伝子1555A>G変異と3243A>G変異を例に示し解説を加える。

### II. ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異診断による難聴の発症予防

ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異があるとアミノ配糖体抗生物質に対する感受性が非常に高くなることが知られている<sup>1,2)</sup>。われわれの検討で

\* 信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室, \*\* 同 附属病院先端予防医療センター (〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1)

### 薬物カード

氏名 信州 太郎 殿

上記の方はアミノ配糖体抗生物質により難聴をきたす可能性が高いと思われます。

信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科  
TEL: 外来0263-37-2791 医局37-2666

図1 薬物カード (Usamiら, 1999より改変)

はアミノ配糖体抗生物質投与による難聴患者の約30%、アミノ配糖体抗生物質により高度難聴をきたした人工内耳症例の約60%がこの変異を持っておりアミノ配糖体抗生物質との強い関連性が明らかになっている<sup>3)</sup>。

ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異を持つ患者がなぜアミノグリコシド系抗生物質に対して高感受性を持つかの説明として、1555位の塩基がAからGに変異することによりバクテリア型と類似の部分構造が生じ、アミノ配糖体抗生物質とより結合しやすくなると考えられている<sup>4,5)</sup>。その結果、翻訳阻害および誤ったアミノ酸の取り込みが高頻度で起き、機能低下したタンパクが蓄積することが予測されている<sup>4,5)</sup>。

以前から薬剤の効果や副作用には個人差があることが知られていたが、ヒトゲノムの解明が進むにつれ、このような個人の薬物応答性の違いの要因の1つに遺伝的素因（種々の遺伝子の多型）があることが明らかになってきた。薬剤に対してあらかじめ有効性の高い患者を前もって選別し、副作用を回避することができれば、無駄のないより

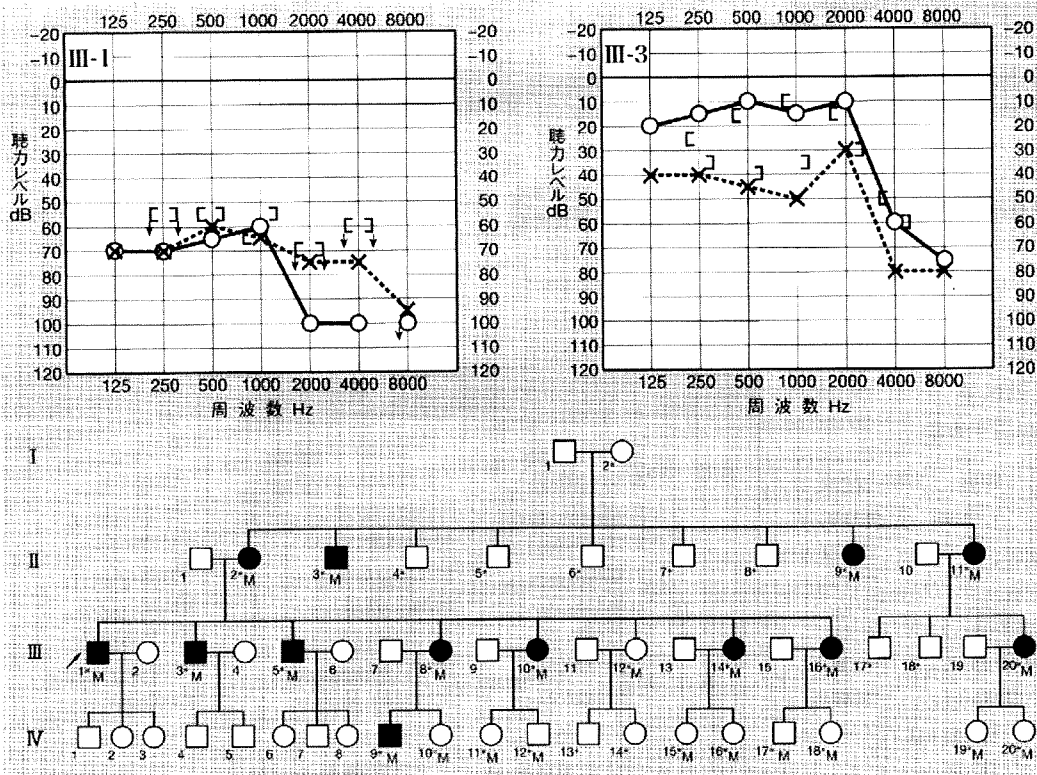


図2 未発症の血縁者の発症予防に有用だった症例(症例1)

家系図: ↑は発端者, Mはミトコンドリア1555A>G変異が見出された患者, \*はミトコンドリア1555A>G変異を持つことが“予測”される血縁者。

効率的でより安全な薬物治療が可能となる。

1555A>G変異を伴う患者の難聴は一般的に両側性、対称性、高音障害型の聴力像を示し、進行性で耳鳴を伴うことが多い<sup>6)</sup>。症例によっては4000~8000 Hzのみが障害される場合もあり、自覚症状を欠くため聴力検査で初めて発見される場合も多い。難聴は非可逆的でいったん発症すると難聴の回復は困難である。ステロイドなど薬物療法が有効であったとする報告はない。中等度難聴に関しては補聴器が、また補聴効果の認められない高度難聴に関しては人工内耳が適応となる<sup>7)</sup>。

ミトコンドリア1555A>G変異に伴う難聴に関してはアミノグリコシド系抗菌薬の投与を避けることにより高度難聴の予防が可能であることから、アミノグリコシド系抗菌薬による難聴者が血縁者にいる場合にはミトコンドリア遺伝子

1555A>G変異の有無を検査し、薬物カード(図1)を配付し予防に努めることが重要である<sup>8)</sup>。すでに臨床では副作用回避を目的に遺伝学的検査の利用が始まっている。

われわれの頻度調査では外来を受診する感音難聴患者の約3%の患者が、この変異を持っていることが明らかになっておりこの遺伝子変異による難聴患者あるいはハイリスク患者の数は全国的にかなり多いことが推測される<sup>3)</sup>。また成人の人工内耳の埋め込み患者の約10%に認められることから、この変異は日本人の言語習得後失聴の重要な原因の一つであると考えられる<sup>3)</sup>。

〔症例1〕59歳, 男性(図2)。

18歳時に腸結核の診断を受け、ストレプトマイシン注射を週に2回、合計20回受けた。1~2カ

月後に両側の耳鳴が、19歳頃には難聴も発症。その後進行し20歳からは補聴器を装着している。

家系：兄弟，母，母方の血縁者に難聴者が多い。

この症例は、家系図に示すようにⅢ-1の発端者の兄弟，母方の叔父，叔母，いとこ，甥に難聴者が認められ，問診で家族歴を詳細に取ることで，母系遺伝形式（ミトコンドリア遺伝）を取る原因遺伝子が疑われる家系である。

発端者が難聴の進行を主訴に受診した際に，難聴の遺伝学的検査を希望したため検査を実施したところミトコンドリア遺伝子1555A>G変異が認められた。その後，血縁者にも遺伝学的検査を勧め，家系図中Mと表記した血縁者よりミトコンドリア1555A>G変異が見出された。遺伝学的検査を実施した後に，結果をもとに遺伝カウンセリングを行い，母系遺伝の説明を行うとともに，薬物カード（図1）の配布を行い，アミノ配糖体抗生物質を避けるように指導を行った。

この家系では，発端者（Ⅲ-1）は腸結核の既往歴があり，ストレプトマイシン投与後に耳鳴と難聴を発症している。また，家系図中Ⅱ-9に示す血縁者は18歳時にストレプトマイシンの注射を受け難聴になった経緯を有している。さらにまた，Ⅳ-9に示す血縁者も，1歳時に風邪が起因となって入院した際に抗生物質の注射を受けた後に難聴を発症している。このように複数の患者がストレプトマイシンなどのアミノ配糖体抗生物質の投与を受けた後に，耳鳴と難聴を発症しており臨床的な特徴からもミトコンドリア1555A>G変異であることが疑われる。

上記，家系図内で\*印をつけた血縁者はミトコンドリア1555A>G変異を有していることが予測される。難聴を発症していない血縁者に関しては，定期的に経過観察（聴力検査）を行う必要があるが，アミノ配糖体抗生物質を避けることで難聴の発症を予防できる可能性が高く，難聴の発症予防という観点から非常に有用な情報を提供できるため，積極的に情報提供を行う必要がある。また，難聴者であっても，聴力図Ⅲ-3に示すように低音部に残存聴力を有する血縁者も多く，今後アミノ配糖体を避けることでさらなる難聴の進行を

予防できる可能性があるため，進行予防に有用な情報を提供することが可能であった。

### Ⅲ. ミトコンドリア遺伝子3243A>G変異診断による合併症の早期発見

tRNA<sup>Leu</sup> (UUR) 遺伝子における3243A>G変異は糖尿病と難聴を伴う症候群の原因遺伝子として知られている遺伝子変異である<sup>9,10</sup>。耳鼻咽喉科外来を受診する感音難聴患者の0.3~3%に認められることが知られている<sup>3,11</sup>。ミトコンドリア遺伝子3243変異を同定することにより難聴の予後（重症度，進行性の有無）が予測できるとともに合併症の予測や対応が可能になる。

この変異は脳卒中様症状と高乳酸血症を伴うミトコンドリア筋症，脳症（Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: MELAS）症例においても認められている。なぜ同じ遺伝子変異がMELAS，糖尿病，感音難聴などの多彩な障害を起こすのかは明らかにされていないが，臓器ごとにヘテロプラスミー<sup>12,13</sup>の割合が異なっているためではないか考えられている。

一般的に，3243A>G変異に伴う難聴は，成人発症，両側，高音障害型，感音難聴を示しており，聴覚検査では内耳性難聴のパターンを示す<sup>11,14</sup>。難聴の進行を止めることは困難であるが，進行した場合には補聴器や人工内耳を検討する<sup>15</sup>。糖尿病に関しては，定期検査を行い早期から食事療法や血糖コントロールを行い，進行や合併症を予防することが望ましい。

#### 〔症例2〕 27歳女性（図3）。

中学生ごろより尿中タンパク陽性。20歳ごろに難聴を自覚。その後，難聴が進行して26歳ごろから補聴器を装着開始。24歳時に1型糖尿病の診断を受け内服薬を服用中。比較的小柄（低身長）。

家族歴：母方の家系の血縁者に難聴者あり。

この症例は家系図Ⅲ-3に示す発端者が難聴の進行と補聴器の不適合を主訴に受診。将来，結婚・出産にあたり難聴が遺伝する可能性を知りたいとのことで遺伝学的検査を希望したために，検

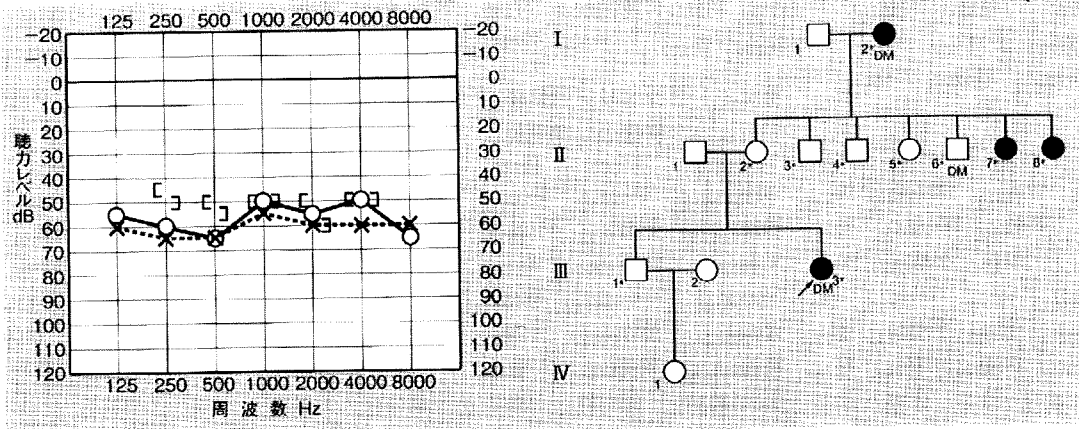


図3 糖尿病の早期発見>合併症の予防につながる症例(症例2)

家系図: ↑は発端者, DMは糖尿病罹患, \*はミトコンドリア3243A>G変異を持つことが“予測”される血縁者。

査を実施したところミトコンドリア3243A>G変異が認められた症例である。この症例での診断のポイントとなったのは、母方の家系内に難聴者が数名認められることより、母系遺伝(ミトコンドリア遺伝)による難聴が示唆された点であった。また、進行性の難聴を示す、糖尿病を随伴する、低身長といった臨床所見も判断の際に有力な情報であった。

遺伝学的検査を実施した後に、結果をもとに遺伝カウンセリングを行い、母系遺伝の説明を行うとともに、

- 1) ミトコンドリア3243A>G変異による難聴は進行性であるため定期的に専門医の検診を受けること
- 2) 難聴が進行した場合には人工内耳の適応となること
- 3) 糖尿病、低身長、尿タンパクといった症状はミトコンドリア3243A>G変異が原因である可能性が高いこと
- 4) ミトコンドリア3243A>G変異を持つ患者の中には、心臓・腎臓・視力障害などの他の症状を伴うケースがあるため、専門医による診察を受けること
- 5) 妊娠・出産に関しては、妊娠時の血糖コントロールが重要であるため専門医とよく相談し、血糖をコントロールすることが重要であること

ること

- 6) 発端者の子供はミトコンドリア3243A>G変異を受け継ぐ可能性が高いため、出産後、聴力・血液、心臓、脳神経等の検査を受けることが必要であること

を説明した。

また、家系図を基に、ミトコンドリア3243A>G変異を受け継いでいる可能性の高い血縁者(家系図内I-2, II-2~8, III-1, III-3)の遺伝学的検査、聴力検査、糖尿病、心臓疾患、腎臓疾患の精査を勧めた。ミトコンドリア3243A>G変異による難聴およびその他の症状に関しては程度がさまざまである可能性があるため、年に1回は採血、検尿、聴力検査を行い、早期に難聴や糖尿病を発見することが重要であることを解説した。特に、家系図内、I-2, II-2~5, II-7, II-8, III-1は、現時点では糖尿病と診断されていないが、発症リスクが高いと考えられるため、定期的に経過観察を行うことで糖尿病の早期発見が可能であり、インシュリンなどによる血糖値のコントロールを行うことで、糖尿病性の合併症を避けることが可能であり、積極的な情報提供が有用なケースであるといえる。

#### おわりに

現在、ミトコンドリア遺伝子1555A>G, 3243A



>G 変異の遺伝子検査は保険適用になっていないが、臨床検査の受託検査として外注検査が可能になっている（株ビー・エム・エル：受託検査項目）。また2008年に先進医療として認められた“先天性難聴の遺伝子診断”ではミトコンドリア遺伝子変異3種類（1555A>G, 3243A>G, 8296A>G変異）が含まれており臨床症例でのスクリーニングが始まっている。今後全国的に実施できる体制が整い、日常診療でも遺伝子診断により原因遺伝子を特定することで、その情報を予防医療に活かせるようになって行くことが期待される。

註1) ヘテロプラスミー：ミトコンドリア遺伝子変異では、変異型ミトコンドリアと野生型ミトコンドリアがどの程度混在しているか（ヘテロプラスミー）が問題となる。ヘテロプラスミーの割合が一定以上になると（閾値を超えると）臨床症状が発症すると言われている。通常の遺伝子検査では末梢血のヘテロプラスミーの割合を見ていることになるが、臓器によりヘテロプラスミーの割合は異なるとされ、一般的には神経系、筋肉、内耳などでヘテロプラスミーの割合が高いことが報告されている。理論的にはヘテロプラスミーの割合と臨床症状は相関すると考えられるが必ずしも相関しない場合も多い。3243変異患者の長期間にわたる聴覚は変異型ヘテロプラスミーレベルに相関するとされている<sup>12)</sup>。ヘテロプラスミーの程度と発症年齢は関係し、ヘテロプラスミーレベルが上昇すると発症年齢が早まるとされる<sup>13)</sup>。

## 文 献

- 1) Prezant T, Agapian J, Bohlman M, et al : Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 4 : 289-294, 1993.
- 2) Hutchin T, Haworth J, Higashi K, et al : A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res* 21 : 4174-4179, 1993.
- 3) Usami S, Abe S, Akita J, et al : Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet* 37 : 38-40, 2000.
- 4) Hobbie SN, Bruell CM, Akshay S, et al : Mitochondrial deafness alleles confer misreading of the genetic code. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 3244-3249, 2008.
- 5) Hobbie SN, Akshay S, Kalapala SK, et al : Genetic analysis of interactions with eukaryotic rRNA identify the mitoribosome as target in aminoglycoside ototoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 20888-20893, 2008.
- 6) Usami S, Abe S, Kasai M, et al : Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* 107 : 483-490, 1997.
- 7) Tono T, Ushisako Y, Kiyomizu K, et al : Cochlear implantation in a patient with profound hearing loss with the A1555G mitochondrial mutation. *Am J Otol* 19 : 754-757, 1998.
- 8) Usami S, Abe S, Shinkawa H, et al : Rapid mass screening method and counseling for the 1555A-->G mitochondrial mutation. *J Hum Genet* 44 : 304-307, 1999.
- 9) Goto Y, et al : A mutation in the tRNA (Leu) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 13 : 651-653, 1990.
- 10) Van den Ouweland JM, et al : Mutation in mitochondrial tRNA (Leu) (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1 : 368-371, 1992.
- 11) Ohshima T, et al : Bilateral sensorineural hearing loss associated with the point mutation in mitochondrial genome. *Laryngoscope* 106 : 43-48, 1996.
- 12) Uimonen S, et al : Hearing impairment in patients with 3243A-->G mtDNA mutation : phenotype and rate of progression. *Hum Genet* 108 : 284-249, 2001.
- 13) Ohkubo K, et al : Mitochondrial gene mutations in the tRNA (Leu (UUR)) region and diabetes ; Prevalence and clinical phenotypes in Japan. *Clin Chem* 47 : 1641-1648, 2001.
- 14) Tamagawa Y, et al : Audiologic findings in patients with a point mutation at nucleotide 3,243 of mitochondrial DNA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106 : 338-342, 1997.
- 15) Hill D, et al : Cochlear implantation in a profoundly deaf patient with MELAS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71 : 281, 2001.

\* \* \*

