

200936269A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する
調査研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇佐美 真一

平成 22 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する
調査研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇佐美 真一

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 研究班名簿	3
II. 総括研究報告	
優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究	7
宇佐美 真一	
(資料) DNA採血時患者用説明用紙	25
(資料) 症例登録用紙	30
III. 分担研究報告	
当科における優性遺伝形式をとる非症候群性感音難聴患者の 聴力像	39
佐藤 宏昭	
Dominant mid-frequency sensorineural hearing loss 症例の 検討	42
佐藤 宏昭	
宮崎大学における遺伝学的検査症例:優性遺伝形式か疑われる 難聴家系について	45
東野 哲也	
ATP1A2遺伝子変異を伴う難聴1家系の臨床像	47
東野 哲也	
優性遺伝形式両側高度難聴家系への人工内耳の有用性	50
古屋 信彦	

TECTA変異による難聴患者の遺伝子解析と臨床像	54
宇佐美 真一・工 穰	
WFS1変異による難聴患者の遺伝子解析と臨床像	56
宇佐美 真一・工 穰	
KCNQ4 変異による難聴患者の遺伝子解析と臨床像	58
宇佐美 真一・工 穰	
優性遺伝形式をとる難聴の遺伝カウンセリング	62
熊川 孝三・阿部 聡子	
当科に通院中の優性遺伝形式か疑われる遺伝性難聴症例	65
石川 浩太郎	
Waardenburg症候群の一家系	67
武市 紀人	
優性遺伝の可能性が疑われた両側感音難聴例	70
内藤 泰	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	73
V. 研究成果の刊行物・別刷	77

I. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班

研究班名簿

平成 21 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	宇佐美真一	信州大学医学部耳鼻咽喉科	教 授
研究分担者	工 穰	信州大学医学部耳鼻咽喉科	准教授
	熊川 孝三	虎の門病院 耳鼻咽喉科・聴覚センター	部長
	東野 哲也	宮崎大学医学部感覚運動医学講座耳鼻咽喉 喉・頭頸部外科学分野	教授
	佐藤 宏昭	岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座	教授
研究協力者	鈴木 伸嘉	信州大学医学部耳鼻咽喉科	助教
	茂木 英明	信州大学医学部耳鼻咽喉科	助教
	西尾 信哉	信州大学医学部附属病院耳鼻いんこう科	特任研究員
	阿部 聡子	虎の門病院 耳鼻咽喉科	非常勤医師
	河野 浩万	宮崎大学医学部感覚運動医学講座耳鼻咽喉 喉・頭頸部外科学分野	准教授
	小林有美子	岩手医科大学耳鼻咽喉科学講座	非常勤医師
	高橋 克昌	群馬大学大学院医科学専攻高次機能統御 系脳神経病態制御学耳鼻咽喉科・頭頸部外 科学講座	助教
	武市 紀人	北海道大学医学部耳鼻咽喉科	助教
	石川浩太郎	自治医科大学耳鼻咽喉科	講師
	池園 哲郎	日本医科大学耳鼻咽喉科	准教授
	内藤 泰	神戸市立医療センター中央市民病院	病院長
	福島 邦博	岡山大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科	講師

Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究

研究代表者 宇佐美真一 信州大学医学部耳 教授

研究要旨

先天性難聴は newborn 1000 人に 1 人に認められる頻度の高い先天性障害のひとつである。特に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、1) 罹患者数が少なく希少であり、2) 家系ごとに原因遺伝子や臨床経過が大きく異なるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されておらず、多くの場合発症メカニズムは不明である。また、進行性の難聴である場合が多く、長期に渡って生活面に支障を来す。さらに、優性遺伝形式で遺伝するため、再発率（次の世代に難聴が遺伝する確率）が 50% であることより、患者の心理的負担が非常に大きいため、診断法・治療法の開発が期待されている。本研究では、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者を対象に、難聴の経過や随伴症状などの臨床情報および治療実態の調査を行いデータベース化することで、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の実態把握と治療法確立のための基盤整備を行った。その結果、先天性難聴患者全体と比較をした場合、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者の臨床的な特徴として、軽度～中等度難聴の場合が多く、かつ進行性の難聴が多いため、難聴発見が遅れる傾向にあることが明らかとなった。また、難聴の程度や進行性にはばらつきが大きく、タイプ別に治療指針を示すことが必要であることが明らかとなった。また、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、原因遺伝子ごとに臨床像が大きく異なると考えられるため、適切な介入手法選択のためには原因検索としての遺伝子解析が有効である。平成 21 年度は 250 例を対象に *KCNQ4* 遺伝子の解析を実施し新規遺伝子変異を含む 7 種類の原因遺伝子変異を見いだした。今後、症例を増加するとともに解析を継続することで、更なる成果が期待できる。

研究分担者：

工 穰（信州大学医学部耳鼻咽喉科 准教授）、熊川 孝三（虎の門病院耳鼻咽喉科・

聴覚センター 部長）、東野 哲也（宮崎大学医学部感覚運動医学講座耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野 教授）、佐藤 宏昭（岩手医

科大学医学部耳鼻咽喉科学講座 教授)、古屋 信彦 (群馬大学大学院医科学専攻高次機能統御系脳神経病態制御学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座 教授)

研究協力者：

鈴木伸嘉、茂木英明、内藤武彦、宮川麻衣子 (信州大学医学部耳鼻咽喉科)、西尾信哉 (信州大学附属病院耳鼻いんこう科)、阿部聡子 (虎の門病院耳鼻咽喉科)、河野浩万、永野由起 (宮崎大学医学部感覚運動医学講座耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野)、小林有美子、水川知子 (岩手医科大学耳鼻咽喉科学講座)、高橋克昌、長井今日子、村田考啓 (群馬大学大学院医科学専攻高次機能統御系脳神経病態制御学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座)、武市紀人 (北海道大学医学部耳鼻咽喉科)、石川浩太郎 (自治医科大学耳鼻咽喉科)、池園哲郎 (日本医科大学耳鼻咽喉科)、内藤泰 (神戸市立センター中央市民病院院長)、福島邦博 (岡山大学医学部耳鼻咽喉科)

A. 研究目的

先天性難聴は新生児 1000 人に 1 人に認められる頻度の高い先天性障害のひとつである。特に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、1) 罹患者数が少なく希少であり、2) 家系ごとに原因遺伝子や臨床経過が大きく異なるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されておらず、多くの場合発症メカニズムは不明である。また、進行性の難聴である場合が多く、長期に渡って生活面に支障を来す。さらに、優性遺伝

形式で遺伝するため、再発率 (次の世代に難聴が遺伝する確率) が 50%であることより、患者の心理的負担が非常に大きいため、診断法・治療法の開発が期待されている。

本研究では、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者を対象に、難聴の経過や随伴症状などの臨床情報および治療実態の調査を行いデータベース化することで、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の実態把握と治療法確立のための基盤整備を行うとともに、原因の特定、発症メカニズムの推定、適切な治療法を開発するための基盤となる遺伝子バンクを構築することを目的としている。

本研究により、臨床情報データベースが構築されることにより、疾患の実態把握および治療方法の実態把握が可能となり、適切な治療法確立のための指針が示されることが期待される。また、将来的に分子遺伝学的解析によって疾患の原因遺伝子が同定されることで、将来的に遺伝子型に応じた進行予防のための治療法が開発が行なわれることが期待される。

B. 研究方法

「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴」の罹患頻度は、非症候群性難聴患者 (新生児 1000 人に 1 人) の約 10%程度と推定されている (Kimbering et al., 1999)。この推定に基づくと、日本人における患者数はおよそ 13,000 人であると考えられるが、日本における実態把握はほとんど行われていないため不明確である。また、中等度難聴が多く進行性の経過をたどることが示唆さ

れているが聴力像・経過とも家系ごとにバリエーションが多く、実際は不明である。そこで、本研究では、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者を対象に、難聴の程度や経過、随伴症状などの臨床情報、補聴器・人工内耳の装用成績などの治療実態の調査を行いデータベース化することで、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の実態把握と治療法確立のための基盤整備を行った。また原因の特定、発症メカニズムの推定、適切な治療法を開発するための基盤となる遺伝子バンクを構築を進めた。

(1) 臨床情報収集のための調査項目の検討

共同研究の体制で優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の実態（日本における罹患患者数・臨床像・随伴症状・治療実態・治療効果など把握）を把握するためには、情報収集を行なう患者の選定基準と収集する臨床情報などを統一する必要がある。また、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の多くは、進行性の難聴を呈するため、家系内の若年者から高齢者までをフォローするとともに、レトロスペクティブに過去の聴力像や増悪時の加療とその治療効果などの臨床情報を収集するための調査項目を策定し1枚の調査用紙にまとめた（添付資料「症例登録用紙」参考）。調査項目としては患者基礎情報（性別、生年月日、年齢、発症年齢、採血日）、問診調査項目（聴力の変動の有無、難聴の進行の有無、耳鳴の有無、めまいの有無、内耳奇形の有無、耳瘻孔の有無、甲状腺腫の有無、糖尿病の既往、結核の既往、

アミノ配糖体抗生物質投与歴、補聴器装用の有無、人工内耳装用の有無、家系内罹患患者）臨床検査結果（初診時のオーディオグラム、最新のオーディオグラム、自記オーディオメトリー、裸耳語音聴力、補聴閾値、補聴時の語音聴力）および現病歴、特記事項とした。

(2) DNA および臨床情報の収集

上記で確定した患者選定基準を満たす患者を対象に、書面を用いて十分に説明を行った上、書面で同意を得て臨床情報調査項目の調査および採血を行い信州大学で情報および試料のとりまとめを行った。臨床情報および採血に先立ち、各研究機関にて匿名化を行い個人情報の保護を徹底して臨床データの収集を実施した。また、試料の搬送に関しては専門の業者に外注して行った。

(3) データベースの構築および優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の実態把握

構築された臨床データベースを基に、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の実態の把握を進め、治療のための方針の取りまとめを行なった。解析対象としては、共同研究機関より新規に収集された 67 名および信州大学医学部耳鼻咽喉科が従来より管理している難聴遺伝子データベースに含まれる優性遺伝形式をとる難聴患者群 377 名を併せた 444 名を用いた。また比較のための対象群として、同データベースの発端者（1715 名）を用いた。

比較項目としては臨床基礎項目（発症年齢、

難聴の程度、聴力の変動、難聴の進行)、随伴症状(めまい、耳鳴、内耳奇形、糖尿病)を比較した。また、新規に収集された67名を対象に臨床基礎項目(難聴の型、進行の程度)、治療実態(補聴器・人工内耳装用の有無、装用閾値、語音弁別検査結果)について検討を行った。統計解析には t 検定、 χ^2 検定を用いた。

(4) 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の遺伝子解析

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の中には、見かけ上、優性遺伝形式を取るように見えるシュード・ドミナント(偽優性)の家系が含まれていることが考えられる。そこで、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者377例を対象に、日本人の難聴の原因として最も高頻度で認められる *GJB2* 遺伝子変異、またミトコンドリア遺伝形式をとるミトコンドリア 1555A>G 変異、3243A>G 変異の解析を行った。*GJB2* 遺伝子の解析にはコーディング領域をPCR法により増幅し直接シーケンス法により解析を行った。ミトコンドリア 1555A>G 変異、3243A>G 変異の解析にはPCR-RFLP法を用いた。また、新規難聴原因遺伝子の探索を目的に、250例を対象に *KCNQ4* 遺伝子の解析を実施した。解析には *KCNQ4* 遺伝子の全エクソンおよびスプライシング領域をPCR法により増幅し直接シーケンス法により解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究の実施に先立ち主任研究機関および共同研究機関とも遺伝子解析倫理委員会に倫理審査の申請を行い、承認を受けた上で実施している。試料の採取に際しては、患者用説明書を用いて十分な説明を行った上、書面で同意を得てから実施する。また、個人情報保護に配慮し、採血を行う時点で各施設において匿名化を行い、個人を特定できないようにした後でDNA抽出および解析を行う手順を遵守して実施している。

C. 研究結果

(1) データベースの構築および優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の実態把握

本研究では優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の実態の把握および治療実態の把握を目的に、共同研究機関より新規に収集された67名および信州大学医学部耳鼻咽喉科が従来より管理している難聴遺伝子データベースに含まれる優性遺伝形式をとる難聴患者群377名を併せた444名より、臨床基礎項目(発症年齢、難聴の程度、聴力の変動、難聴の進行)、随伴症状(めまい、耳鳴、内耳奇形、糖尿病)、治療実態(補聴器・人工内耳装用の有無、装用閾値、語音弁別検査結果)の調査を実施するとともに、同データベースの発端者(1715名)を対象に解析を行った。その結果以下を明らかにした。

(1)-1 頻度:

本研究により、日本人難聴患者に占める優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の割合は

22%であり、海外の報告の10%とほぼ同程度(Kimberling 1999)かあるいはやや多い頻度であることが明らかとなった。日本における難聴患者の頻度はおおよそ1000人1人程度であると考えられているため、日本における優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の罹患者頻度は10,000人に2.2人程度であることが明らかとなった。ただし、本研究の母集団としては難聴の遺伝子検査の研究協力に同意している群を用いているため、家系内に難聴者が多く認められる優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者では、遺伝性の難聴であることが分かりやすいため遺伝子検査に協力する例が多く、実際の患者頻度よりも多めに集積される傾向があることが示唆される。分担研究機関が本年度それぞれ実施した頻度調査では、岩手医大：763例中140例(18.3%)、群馬大学：84例中16例(19%)、宮崎大学：159例中7例(5%)と頻度にばらつきがあるがおおよそ10~20%程度と推測される。次年度以降、調査規模を大きくしてより正確な頻度を把握する必要がある。

(1)-2 発症年齢：

従来、経験的に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者では難聴の程度が比較的軽度であり、かつ進行性の難聴である場合が多いために、相対的に難聴発見年齢がおくることが指摘されていたが、その実態は明らかとなっていなかった。

本研究により、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者の発症時(難聴発見時)の平均

年齢は24.1歳であり、難聴患者全体の平均20.3歳と比較して有為に遅れる傾向にあることが明らかとなった($p=0.006$ t 検定)。また、詳細に見ていくと先天性の難聴であると考えられる6歳未満に難聴が発見されたケースが全体の25%、6歳以降に難聴が発見されたケースが64%であった。一方、難聴患者全体で見ると、6歳未満に難聴が発見されたケースが全体の36%、6歳以降に難聴が発見されたケースが51%であった。先天発症(難聴発見時年齢6歳未満)と後天発症(難聴発見時年齢6歳以上)の比較では、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者のほうが有為に後天発症と考えられる症例が多いことが明らかとなった(図1 $p=0.008$ χ^2 検定)。

いずれも有為な差が認められたことより、従来、経験的に予測されていたとおり優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者群は難聴患者全体と比較して難聴発見年齢が遅れる傾向があることが明らかとなった。次の項で述べるように、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、難聴の程度が比較的軽度であるとともに進行性の難聴であるケースが多いため、難聴の発見が遅れる傾向にあると考えられる。また、今回のデータは0歳から86歳までの優性遺伝形式をとる難聴患者のデータを基に検討を行っているが、ここ10年ほどで、新生児聴覚スクリーニングが普及し難聴が早期に発見されるようになってきたため、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴であっても、今後、発見年齢には徐々に早期化してくると考えられる。

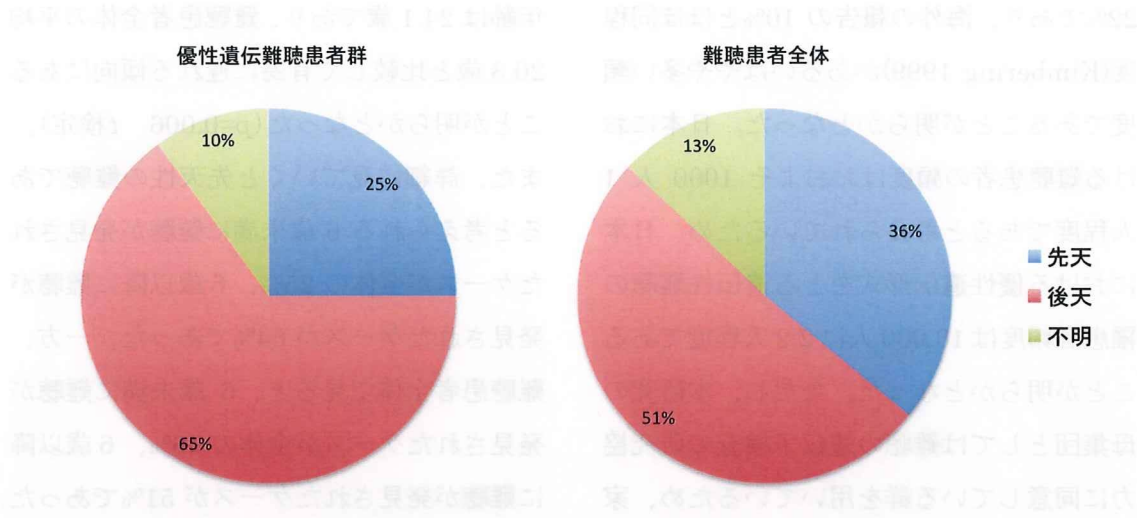


図1 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者と難聴患者全体の難聴発症（診断）年齢の比較（優性遺伝群 n=377、全体 n=1713 p=0.008 χ^2 検定）

(1) - 3 重症度：

前項にも記載したように、経験的に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者は難聴の程度が比較的軽度であると考えられていたが、ケースによっては全音域スケールアウト（測定可能範囲外）となるような重度難聴の症例もあるため、その実態は不明確であった。

本研究により、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者の4分法の平均聴力は58.2dB（標準偏差25.7dB）であることが明らかとなった。一方、難聴患者全体の平均値は65.2dB（標準偏差29.4dB）であり、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者のほうが有為に難聴の程度が軽いことが明らかとなった（ $p=0.00004$ t 検定）。また、国際基準に従い分類したところ優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の63%が軽度～中等度難聴、22%が高度～重度難聴であるのに対して、

難聴患者全体では、46%が軽度～中等度難聴、31%が高度～重度難聴であることが明らかとなった（図2 $p=0.0000003$ χ^2 検定）。

聴力の重症度に関しても、従来から経験的に類推されていたように優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の難聴の程度は軽度であることが示されたが、詳細に見ていくと4分法で100dBを超えるような症例もあり、聴力の程度はかなり多様であることが改めて確かめられた。また、優性遺伝形式をとるため、家系内に複数の罹患者が認められるが、家系内では聴力の型、聴力の程度とも比較的類似していた。従って、家系ごとに原因遺伝子変異が異なるために、難聴の程度もバリエーションに富んでいることが示唆される。

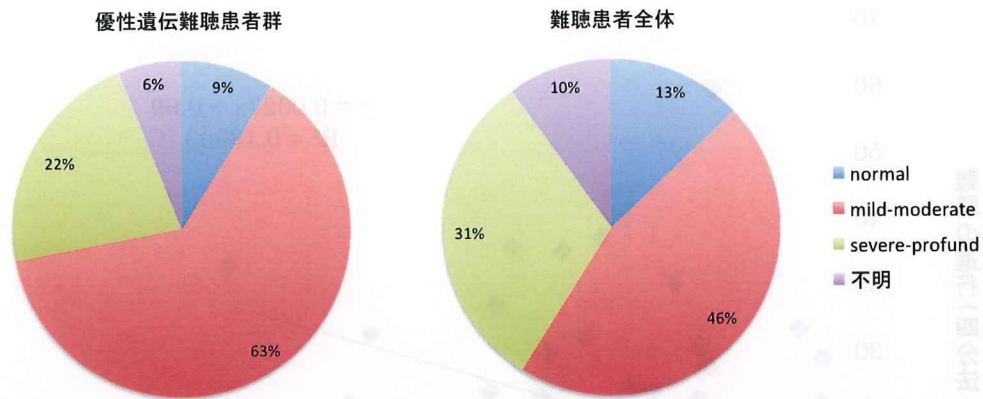


図2 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者と難聴患者全体の難聴の程度（重症度）の比較（優性遺伝群 n=377、全体 n=1713 $p=0.0000003$ χ^2 検定）

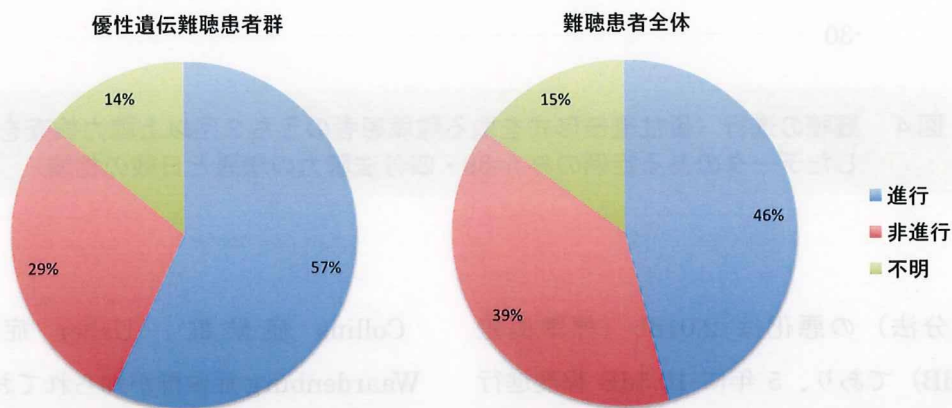


図3 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者と難聴患者全体の難聴進行の自覚頻度の比較（優性遺伝群 n=377、全体 n=1713 $p=0.00002$ χ^2 検定）

(1) -4 進行性：

前項に記載したように、経験的に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者では難聴の程度が比較的軽度であり、かつ進行性の難聴である場合が多いと考えられていたが、進行性の患者の割合、進行の程度に関しては不明であった。本研究では問診票ベースの調査により優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の57%が難聴の進行の自覚があった。

一方、難聴患者全体では46%であり、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の方が進行性の難聴の割合が多いことが明らかとなった。（図3 $p=0.00002$ χ^2 検定）。また、進行の程度を把握するために初診時の聴力増および最新の聴力のデータを収集し進行性に関する検討を行った（非進行性の症例を含む）。その結果、1年あたりの平均聴力

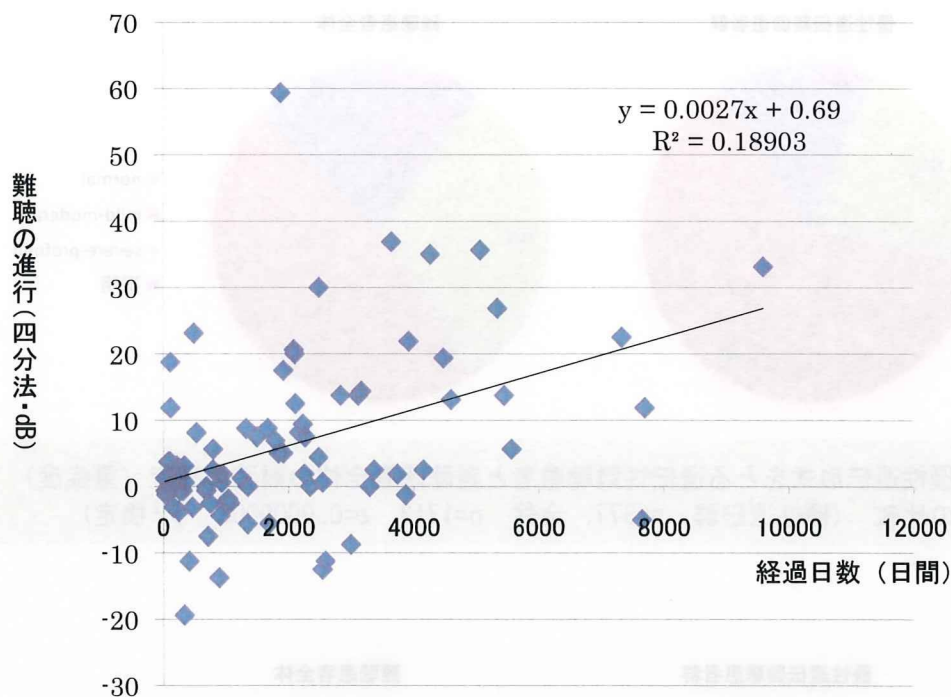


図4 難聴の進行（優性遺伝形式を取る難聴患者のうち2回以上聴力検査を施行したデータのある症例のみ n=88・四分法聴力の増悪と日数の相関）

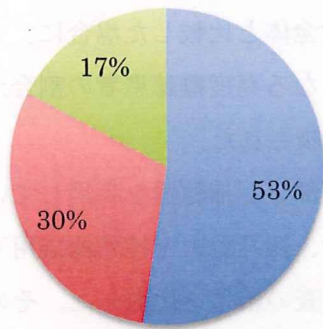
（四分法）の悪化は 2.01db（標準偏差 8.87dB）であり、5年に 10.5dB 程度進行することが明らかとなった（図4）。しかしながら、進行の程度は 0dB～59dB とばらつきが大きく、症例によっては非常に早く進行する例もあることが示された。

(1)-5 随伴症状：

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴は、症候群性の難聴と非症候群性の難聴の2種が従来より知られている。症候群性の難聴を呈する疾患としては、Alport 症候群、Branchio-oto-renal 症候群、Jervell & 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 症候群が知られており、それぞれ難聴以外に様々な随伴症状を有する。優性遺伝形式をとる遺伝性難聴のうち、非症候群性の難聴に関しては、難聴以外の随伴症状としてめまいおよび耳鳴が報告されている。本研究では問診票ベースの調査により優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者のめまいおよび耳鳴の随伴の有無を調べた。その結果、24%がめまいのエピソードがあった。一方、難聴患者全体では 21%であり大きな差は認められなかった。耳鳴に関しては、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の 53%が耳鳴の自覚があった。一方、難聴患者全体では 42%であり、優性遺伝形式を

優性遺伝難聴患者群



難聴患者全体

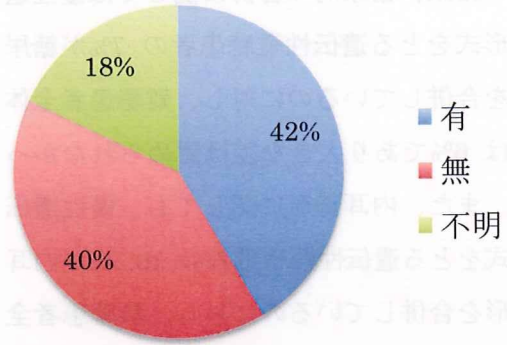


図5 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者と難聴患者全体の耳鳴の自覚頻度の比較 (優性遺伝群 n=377、全体 n=1713 $p=0.058$ χ^2 検定)

とる遺伝性難聴患者の方が耳鳴を随伴する割合が高い傾向があることが明らかとなった。(p=0.058 χ^2 検定 図5)。

従来より、進行性の難聴のケースでは耳鳴を随伴する傾向があることが指摘されていたが、今回のデータにおいても、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者群の方が進行性の割合が高く、また耳鳴を伴うケースが多いことが改めて示された。また、耳鳴と進行の合併率を調べるために、耳鳴の有る群と無い群のそれぞれで難聴の進行の有る患者の頻度と無い患者の頻度を比較した。

その結果、耳鳴の有る患者群では187例中145例(77.5%)に難聴の進行が認められたのに対して、耳鳴の無い患者群では、難聴の進行が107例中48例(44.8%)と有為に頻度が低く(図6 $p<0.000001$ χ^2 検定)、進行性の難聴のケースでは耳鳴を随伴することが示された。

また、めまいと耳鳴以外の随伴症状として、糖尿病の合併の有無および内耳奇形の合併

の有無に関して調査を行った。糖尿病と内耳奇形を調査した根拠としては、難聴に糖尿病を併発する遺伝性難聴の原因としてミトコンドリア 3243A>G 変異が知られており、また前庭水管拡大を伴う遺伝性難聴の原因遺伝子として *SLC26A4* 遺伝子が知られており、それぞれ、母系遺伝形式、劣性遺伝形式をとることが明らかとなっているため、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者における実態把握も同様に有用である可能性が示唆されたため実施した。

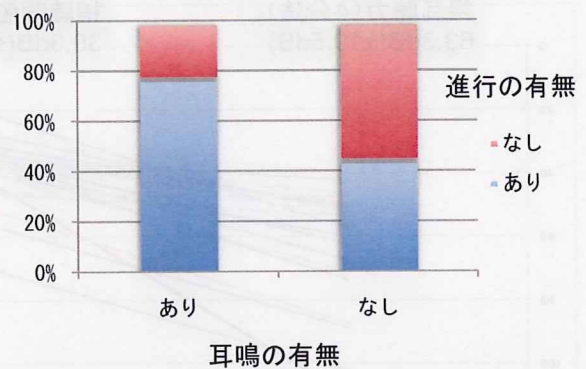


図6 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の耳鳴の有無と進行の有無の関係

その結果、糖尿病の合併に関しては優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の 7%が糖尿病を合併しているのに対し、難聴患者全体では 6%であり大きな差は認められなかった。また、内耳奇形に関しても、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の 19.5%が内耳奇形を合併しているのに対し、難聴患者全体では 22.2%であり、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者では、内耳奇形を合併する割合がやや小さいことが明らかとなった。

(1)-6 治療法：

前項の重症度のところでも述べたように、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、難聴患者全体と比較した場合に、難聴の程度が有為に軽度であることが明らかになった。また、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者のうち、67%が軽度～中等度難聴に該当するため大部分が補聴器を使用しており、人工内耳装用者は 377 名中 17 名（4.5%）であった。今回調査した範囲の難聴患者全体に占める人工内耳装用者の割合は 1717 名中 177 名（10.3%）であり、優性遺伝形式

をとる遺伝性難聴患者では、難聴の程度が難聴患者全体と比較した場合に、人工内耳の適応となる高度難聴患者の割合が少ないことが示唆された。

また、大部分が補聴器を利用しているということで、裸耳聴力と補聴器装用下での音場閾値検査の結果を比較した。その結果、補聴器装用閾値のデータを収集できた 20 名に関しては裸耳の聴力の平均（4 分法）は 63.5dB であり、補聴器装用閾値は 39.3dB と平均して 24.2dB の改善が認められた。補聴器総用後の聴力レベルはおおよそ 40dB 程度であり、おおよそ音声言語獲得のために必要なレベルの聴力までの補聴は出来ているため、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者に対する補聴器による治療は有効であることが有る程度示された。

(2) 遺伝子解析

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の中には、見かけ上、優性遺伝形式を取るように見えるシュード・ドミナント（偽優性）の家系が含まれていることが考えら

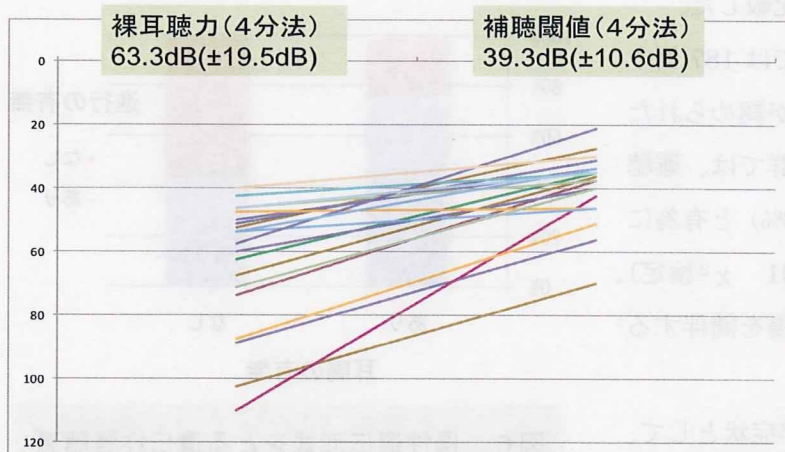


図7 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の裸耳聴力と補聴閾値 (n=20)

れる。そこで、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者 377 例を対象に、日本人の難聴の原因として最も高頻度で認められる *GJB2* 遺伝子変異、またミトコンドリア遺伝形式をとるミトコンドリア 1555A>G 変異、3243A>G 変異の解析を行った。その結果 *GJB2* 遺伝子変異のホモ接合体例が 9 例、コンパウンド・ヘテロ例が 8 例認められた。これらの家系は本来であれば劣性遺伝形式をとるはずだが、難聴患者同士が婚姻した例であったり、患者と保因者の婚姻などにより一見優性遺伝形式に見えるシュード・ドミナント（偽優性）の家系であることが示された。*GJB2* 遺伝子変異は広く浸透しており、保因者頻度が高いため、シュード・ドミナント（偽優性）の家系が生じやすいことが示唆された。また、ミトコンドリア 1555A>G 変異が 21 例、ミトコンドリア 3243A>G 変異が 7 例に認められた。ミトコンドリアの遺伝子変異は母系遺伝形式を取るため、家系図だけでは優性遺伝形式をとる遺伝性難聴と区別が困難なケースが多いため、精査には遺伝子診断が必要不可欠である。従って、*GJB2* 遺伝子変異、ミトコンドリア 1555A>G 変異、ミトコンドリア 3243A>G 変異によるシュード・ドミナント（偽優性）の家系もおおよそ 1 割程度存在することが明らかと成った。また、新規遺伝子の候補として 250 例を対象に *KCNQ4* 遺伝子の解析を実施したところ、9 家系より 4 種類の新規遺伝子変異を含む 7 種類の遺伝子変異を見出した（見出された変異：

F182L：1 例、V230E：1 例、W276S：1 例、P291S：1 例、P291L：1 例、211delC：4 例、806-808del：1 例）。見いだされた変異家系の多くは、進行性の高音急墜型の聴力像を呈しており、今後症例数を増やすとともに臨床像の詳細な解析を行い、将来的には、遺伝子解析によりある程度、重症度や予後を予測することが可能であることが期待される。今後、解析の継続および対象遺伝子の追加によりさらに多くの遺伝子変異が期待できる。

D. 考察

先天性難聴は newborn 1000 人に 1 人に認められる頻度の高い先天性障害のひとつである。特に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、1) 罹患者数が少なく希少であり、2) 家系ごとに原因遺伝子や臨床経過が大きく異なるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されておらず、多くの場合発症メカニズムは不明である。また、進行性の難聴である場合が多く、長期に渡って生活面に支障を来す。さらに、優性遺伝形式で遺伝するため、再発率（次の世代に難聴が遺伝する確率）が 50% であることより、患者の心理的負担が非常に多きため、診断法・治療法の開発が期待されている。本研究では、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者を対象に、難聴の経過や随伴症状などの臨床情報および治療実態の調査を行いデータベース化することで、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の実態把握と治療法確立のための基盤整備を行うとともに、原

因の特定、発症メカニズムの推定、適切な治療法を開発するための基盤となる遺伝子バンクを構築することを目的に研究を実施した。その結果、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の臨床像および治療法の把握が行われその実態をかなり明らかにすることが出来た。

特に、従来より経験的に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者では難聴の程度が比較的軽度であり、かつ進行性の難聴である場合が多いため、相対的に難聴発見年齢がおくれることが指摘されていたが、調査データを基に科学的に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の臨床的特徴を明確にすることができたと考えられる。

- ・ 発見年齢が遅れること（優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者の発症時（難聴発見時）の平均年齢は 24.1 歳であり、難聴患者全体の平均 20.3 歳と比較して有為に遅れる傾向にある $p=0.006$ ）
- ・
- ・ 難聴が軽度であること（優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者の 4 分法の平均聴力は 58.2dB（標準偏差 25.7dB）であり、難聴患者全体の平均 65.2dB（標準偏差 29.4dB）より有為に難聴の程度が軽い $p=0.00004$ ）。
- ・
- ・ 進行性の難聴の割合が多い（優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の 57%が難聴の進行の自覚があり、難聴患者全体の 46%と比較して進行性の難聴の割合

が多い $p=0.00002$ ）。

また、随伴症状に関しては耳鳴に関しては、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の 53%が耳鳴の自覚があり、耳鳴を随伴する割合が高い傾向があることが明らかとなった。

（ $p=0.058$ χ^2 検定）。非常に興味深いことに、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者群に関して、耳鳴の有る群と無い群のそれぞれで難聴の進行の有る患者の頻度と無い患者の頻度比較した。その結果、耳鳴の有る患者群では 187 例中 145 例（77.5%）に難聴の進行が認められたのに対して、耳鳴の無い患者群では、難聴の進行が 107 例中 48 例（44.8%）と有為に頻度が低く（ $p<0.000001$ χ^2 検定）、進行性の難聴のケースでは耳鳴を随伴することが示された。このことより難聴の進行（進行のメカニズム）と耳鳴の間に何らかの相関があることが改めて示された。優性遺伝形式をとる難聴では遺伝子変異によるタンパク質の変化が引き起こされ内耳の機能障害が起こり、その結果として聴覚障害になっていると考えられる。変異タンパク質により、通常の聴覚機能が維持出来なくなった結果、徐々に感覚器に障害（有毛細胞の変性や聴神経の細胞死）が起こり難聴が進行する際に、通常の音刺激経路によらない聴神経刺激が起こり耳鳴が随伴するのではないかと考えられる。一方めまいの併発の頻度が低い理由として、難聴の進行が 1 年に 2dB 程度の比較的緩やかな進行の経緯を辿るため、前庭機能の機能低下があっても、徐々に機能

低下が起こるために、中枢での代償が行われ結果的にはめまい症状を伴わないものと考えられる。

また、治療法に関しては難聴の程度が軽度～中等度難聴が多いため、大部分が補聴器を使用しており、人工内耳装用者は4.5%と少なかった。今回、調査した範囲内では補聴器・人工内耳の装用効果はおおむね良好であった。また補聴器装用患者の補聴器総用後の聴力レベルはおおよそ $39.3\text{dB} \pm 10.8\text{dB}$ であり、おおよそ音声言語獲得のために必要なレベルの聴力までの補聴は出来ているため、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者に対する補聴器による治療は有効であることが示された。また、進行性の難聴であることを考え合わせると、言語取得期には、今回調査した全年齢の平均の結果よりも補聴閾値が良いことが想定される。従って、①早期に難聴を発見し、早期から補聴器の装用を開始することと、②進行性の難聴であるケースが多いため定期的にフォローアップして補聴器装用後の聴取レベルを医療的に管理することが重要である。また、人工内耳を装用している患者は少ないが、将来的に難聴が進行し人工内耳の適応となる患者も出てくることが想定されるため、人工内耳適応となった患者の年齢構成や装用効果に関しては、今後調査規模を拡大して調査して行く必要がある。また、新規遺伝子の候補として250例を対象に *KCNQ4* 遺伝子の解析を実施したところ、新規遺伝子変異を含む7種類の遺伝子変異を見出した。見出された変異家系の多くは、

進行性の高音急墜型の聴力像を呈しており、今後症例数を増やすとともに臨床像の詳細な解析を行い、将来的には、遺伝子解析によりある程度、重症度や予後を予測することが可能であることが期待される今後、解析の継続および対象遺伝子の追加によりさらなる成果が期待できる状況である。

E. 結論

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴は、家系ごとに臨床経過が大きく異なるため、効果的な診断法および治療法は確立されておらず、多くの場合発症メカニズムは不明である。また実態把握もほとんど行われておらず、難聴の程度や治療方針の実態は不明であった。

本研究により、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の実態把握（日本における罹患者数・難聴の程度・進行性・随伴症状など）および治療実態の把握（補聴器・人工内耳の装用効果、言語成績など）が共同研究機関を含めて400例を超える規模で行われ、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の臨床的な特徴を明確にすることができた。これにより、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者は、軽度～中等度難聴の場合が多く、かつ進行性の難聴が多いため、難聴発見が遅れる傾向にあること、また、難聴の程度や進行性にはばらつきが大きく、タイプ別に治療指針を示すことが必要であることが明らかとなった。また、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、原因遺伝子ごとに臨床像が大きく異なると考えられるため、適切な