

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。特に、*KCNQ4* 遺伝子の変異による難聴は、遺伝子変異の種類により聴力像が推定可能である事より、残存聴力活用型人工内耳挿入術の適応などのオーダーメイド治療が期待できる状況である。また、次世代シーケンサーを用いた解析も進捗しており、今後、更なる成果が期待できる状況である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Usami S, Miyagawa M, Suzuki N, Moteki H, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S. Genetic background of

candidates for EAS (electric acoustic stimulation). *Audiological Medicine*. 2010, 8:28-32

- 2) Tsukada K, Nishio S, Usami S. A large cohort study of GJB2 mutations in Japanese hearing loss patients. 2010 78: 464-470.
- 3) 宇佐美真一 先天性難聴の遺伝子診断—専門医に必要な難聴遺伝子に関する知識— 日本耳鼻咽喉科学会会報 113: 34-37, 2010
- 4) 小林有美子、佐藤宏昭、岩井詔子、村井盛子、宇佐美真一 当科小児難聴外来の過去 10 年間における難聴の遺伝学的検討 *Audiology Japan* 53:192-198, 2010
- 5) 宇佐美真一 疾患群の遺伝学的検査（Genetic Testing）と遺伝子検査（Gene-Based Testing） 日本臨床 68: 417-422 2011

2. 学会発表

- 1) 内藤武彦、石井正則、東野哲也、宇佐美真一、*KCNQ4* 遺伝子変異による難聴—変異部位と臨床型について—、第 111 回日本耳鼻咽喉科科学会総会・学術講演会、仙台（2010 年 5 月）
- 2) 宇佐美真一、熊川孝三、東野哲也、福島邦博、先進医療(先天性難聴の遺伝子診断)の現況、第 111 回日本耳鼻咽喉科科学会総会・学術講演会、仙台（2010 年 5 月）
- 3) 工 穰、シンポジウム「各施設における難聴遺伝子診療の現況と将来展望」、

- 第 2 回 難聴遺伝子の研究会，東京
(2010 年 7 月)
- 4) 内藤武彦、宮川麻衣子、西尾信哉、宇
佐美真一、佐藤宏昭、熊川孝三、古屋
信彦、東野哲也，優性遺伝形式をとる
遺伝性難聴に関する実態調査と臨床像，
第 20 会日本耳科学会総会，愛媛 (2010
年 10 月)
- 5) 宇佐美真一，遺伝性難聴，日本人類遺
伝学会，大宮 (2010 年 10 月)
- 6) 宇佐美真一，The responsible genes for
Japanese deafness patients and
clinical application using Invader
assay, 2nd East Asian Symposium in
Otology, 台湾 (2011 年 11 月)
- H. 知的所有権の出願・取得状況**
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案取得
なし
 3. その他
なし

(資料) DNA 採血時患者用説明用紙
症例登録用紙

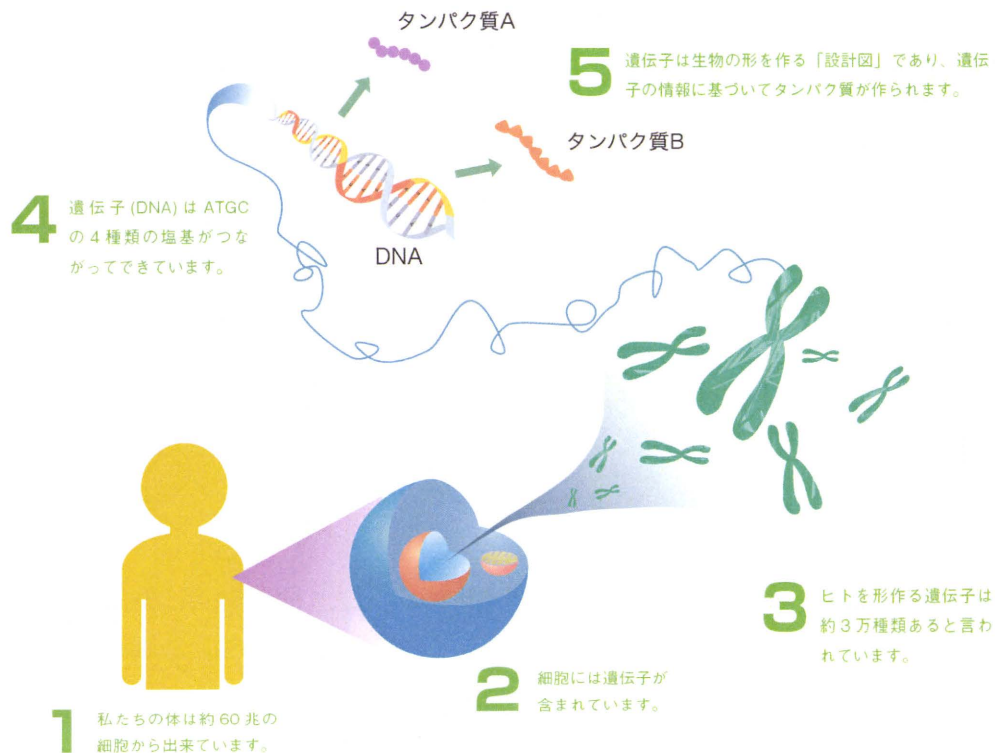


研究協力をお願い

難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究

当院では信州大学医学部耳鼻咽喉科が中心となって進めている、難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する共同研究プロジェクトに協力しています。遺伝子解析プロジェクトでは、遺伝子診断の診断効率の向上を目指すとともに、難聴の発症のメカニズムや原因に応じた適切な治療法の確立を目的とした研究が行われております。今後の医療の発展のため、皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

〇〇大学医学部耳鼻咽喉科

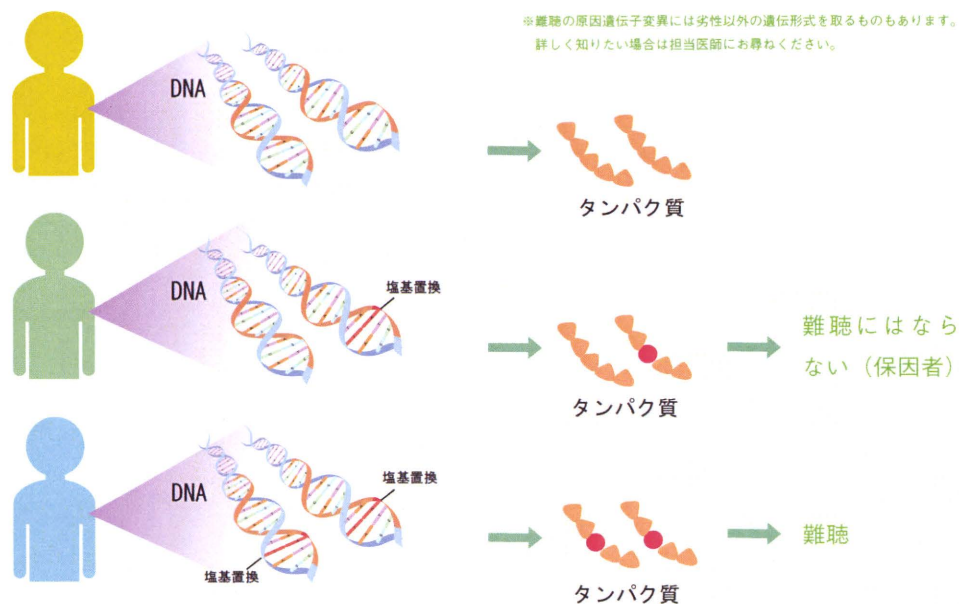


● 遺伝子とは

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたちや体つきだけでなく、病気への罹りやすさなども含まれます。人の体の状態は、遺伝とともに生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」に「子」という字が付き「遺伝子」となると、「遺伝を決定する最小単位」を意味する科学的な言葉になります。ほとんど全ての生物では、遺伝子の本体は「DNA」という物質でできています。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの塩基の連続した鎖です。塩基がいくつもつながって遺伝子が出来上がっています。

人体は約60兆個の細胞から成り立っており、細胞の一つ一つにすべて遺伝子が含まれています。一つの細胞の中には数万種類の遺伝子が存在しており、全ての遺伝情報を総称して「ゲノム」といいます。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つ目の役割は、精密な「体の設計図」としての役割です。受精した一つの卵細胞は、分裂を繰り返してふえ、一個一個の細胞が「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と分かれながら、最終的には約60兆個まで増えて人体を形作ります。遺伝子は、体を形作っている蛋白質の設計図であると同時に、必要な場所で、必要な量の蛋白質を作る命令も含まれています。二つ目の役割は「種の保存」です。先祖から現在まで「人類」という種が保存されてきたのも遺伝子の働きによります。



- 1 私たちの体質は、1人1人異なります。
- 2 体質が異なる原因は、体を作る設計図である遺伝子が1人ずつ異なるからです。
- 3 私たちの体を形作る設計図 (DNA) は、父親由来と母親由来の一組から成り立っています。
- 4 劣性遺伝形式をとる難聴の場合、難聴の原因となる遺伝子を偶然両親から受け継いだ場合に難聴になります。

● 遺伝子と病気

遺伝子の構造は、人それぞれにわずかな違いがあり、その違いのなかにはさまざまな病気の原因となるようなものもあります。ある遺伝子が生まれつき病気を起こしやすい構造をしていると、この遺伝子が伝わった子孫ではそのために病気のである可能性があります。

このように説明すると、遺伝子構造の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれませんが、遺伝子の変化が病気を引き起こすことはきわめてまれなことと考えられています。たとえば、一人一人の顔や指紋が違うのと同じように、生まれつき遺伝子にも違いがありますが、その大部分は病気との直接的な関わりがないことがわかってきました。

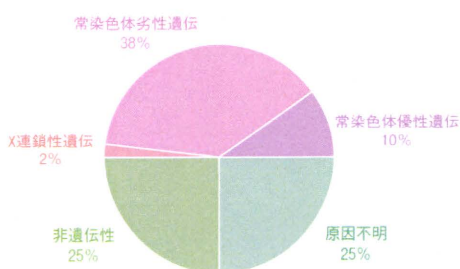
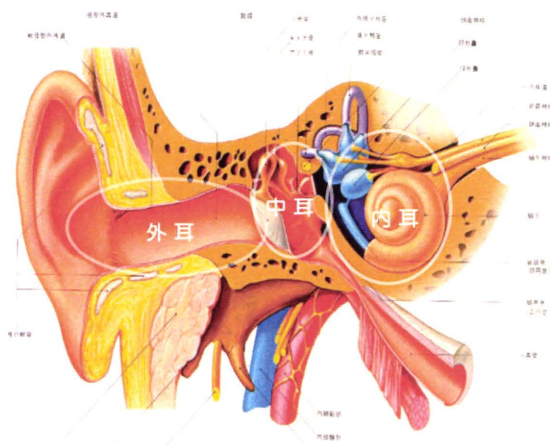
また、人体を形作る約 60 兆個の細胞では頻繁に遺伝子の変化が起きていますが、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子構造の変化のうちごく一部のみが病気を引き起こし遺伝する病気として現れます。

しかし、遺伝病は決してまれなものではありません。全ての新生児の 5% 以上は遺伝性や先天性の病気を持ちます。どんな人でもおよそ 10 種類くらいの劣性遺伝病の遺伝子をもっていると考えられています。家族・親戚に同じ病気の人がいなくても遺伝病が起こってくるのがしばしばあるのは、突然変異だけではなく、その劣性遺伝病の原因となる遺伝子を持っている健康な人同士がたまたま結婚したことによるのです。

最新の調査によると、先天性難聴の原因となる遺伝子は、一般の健康な人でも 30～50 人に 1 人の割合で認められる、とても一般的なものであると推定されています。

1 先天性難聴の障害部位

音の情報は外耳→中耳→内耳→聴神経→脳の順に送られことばとして理解しています。先天性難聴の原因には様々なものがあり、その原因ごとに異なる聴力型や経過を取ることが知られています。



2 先天性難聴の原因

少なくとも50%は遺伝子が関与しているものと推測されています。また25%程度は非遺伝性的な環境要因、例えば感染、外傷、薬物などによる難聴であると言われています。最近ではサイトメガロウイルス感染による先天性難聴が高頻度で見つかることが報告されています。

● 聴覚障害について

先天性の聴覚障害の発生頻度は、出生1000人に約1人とされており、先天性疾患の中で最も高頻度に認められる疾患の一つです。聴覚障害の原因には様々なものがあることが分かっており、その原因ごとに異なる聴力型や経過を取ることが知られています。

近年の調査によると先天性難聴の原因の少なくとも50%は遺伝子が関与しているものと推測されています。遺伝子の関与する難聴のおおよそ8割は劣性遺伝形式を取る遺伝子変異による難聴であると考えられており、先天性難聴の原因の中では最も大部分を占めます（先天性難聴の原因のおおよそ40%）。

また25%程度はウイルス感染症や外傷、薬物など非遺伝性的な原因による難聴であると言われています。（近年、この非遺伝性の難聴の原因のうち、サイトメガロウイルス感染による先天性難聴が、比較的高頻度で見つかることが報告されています。）

このように先天性難聴の原因のうち最も高い割合を占めるのが、遺伝子が関与する難聴であるため、遺伝子を調べる事で、多くの難聴の原因を特定することが出来るようになりました。また、原因が特定されることにより、どのようなタイプの難聴か？、将来進行するのか？、どのような症状や病気を伴うのか？などの有用な情報が得られるようになって来ました。しかしながら、難聴に関わる遺伝子は100種類ほどあると考えられており、現時点ですべての原因が明らかになっているわけではありません。



研究協力のお願ひ (バンク事業への協力のお願ひ)

● 研究目的について

現在行われている難聴の遺伝子診断は、いままでに日本人先天性難聴者から見つかった10遺伝子47変異を調べる検査であり、その診断効率はおおよそ30%～35%です。将来的に難聴の遺伝子診断の効率をより向上させるとともに、より正確に難聴の程度や症状などを調べるためには、さらなる研究の推進が欠かせません。この研究プロジェクトの発展により、難聴の診断効率が上昇し、より正確な予後や症状の予測ができるようになり、将来的には患者さんひとりひとりに合わせたオーダーメイド医療を実現することで、患者さんの生活の質を向上させることを目的としています。皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

※ 研究内容全般に関するお問い合わせは、〇〇大学医学部耳鼻咽喉科 (TEL: XXX-XXX-XXXX) まで、苦情等がある場合は、〇〇大学医学部庶務係 (電話 XXX-XXX-XXXX) までご連絡ください。

遺伝子解析研究の実施計画 (概要)

本遺伝子解析研究計画は信州大学医学部「遺伝子解析倫理委員会」で審査され、信州大学医学部長により承認されたものです。

研究題目	難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究
研究機関名	〇〇大学医学部耳鼻咽喉科
研究責任者氏名	〇〇 〇〇・教授
対象とする疾患名	難聴
調べる遺伝子	難聴関連遺伝子
採血量	遺伝学的検査実施時のサンプルを用いる
研究期間	平成XX年X月X日より 平成XX年X月X日まで
解析結果保持期間	平成XX年X月X日まで
本解析に関するお問い合わせ先	〇〇大学医学部耳鼻咽喉科 TEL: XXX-XXX-XXXX

研究目的

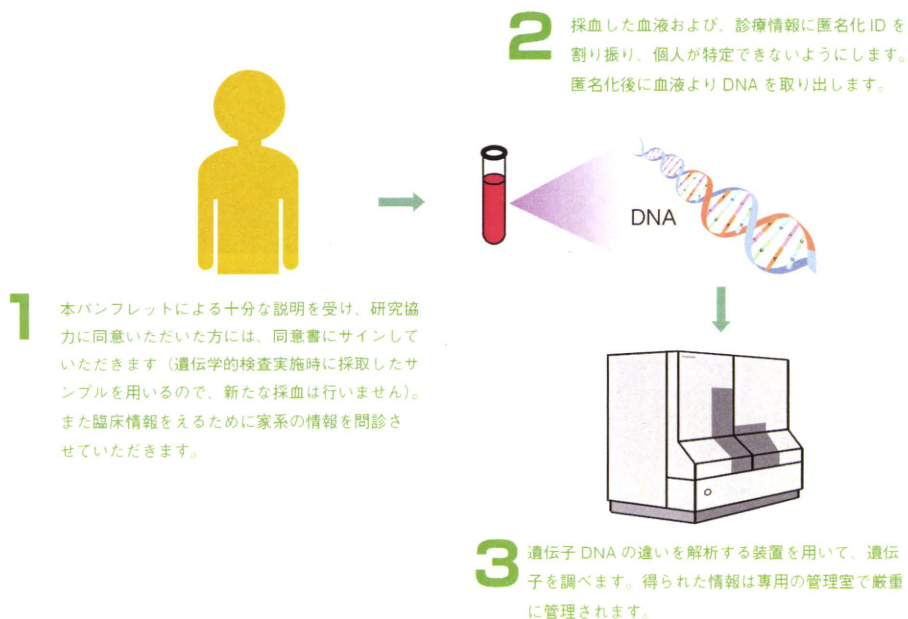
難聴をおこしやすい生まれながらの体質があるかどうかを、血液などから取り出した遺伝子を調べることにより正確に診断できるような遺伝子診断法を作ろうとすることを目的としています。

研究計画

信州大学耳鼻咽喉科及び共同研究機関にて、対象者の全血20mlを採血し、DNAを抽出後遺伝子解析を行います。また、病気の程度などの情報を得るために、診療記録(カルテ)より研究に必要な情報を利用させていただきます。

個人情報保護に関して

本研究では採血後、遺伝子解析前に氏名・住所などの個人情報を削除し、匿名化IDを付与します。提供していただきました試料および得られた情報は専用の管理庫・管理室にて管理いたします。



● 遺伝子研究の方法

本プロジェクトの内容につきまして、本パンフレットを用いた十分な説明を受けた後、研究協力に同意してくださる方には、同意書にサインをいただきます。（遺伝学的検査実施時に採取したサンプルを用いるので、新たな採血はいたしません。）また、病気の情報を得るために、診療情報（カルテ）を拝見させていただくとともに、家系情報などを問診させていただきます。提供していただきました血液および臨床情報には匿名化 ID を割り振り個人が特定できないようにした後に DNA を取り出して、原因の候補遺伝子を解析します。研究協力対象者が未成年者である場合には、本人および親権者に対して同様の説明を行い、同意書に親権者のサインを得てから同様の方法で解析を行います。また結果の返却も希望に従い本人あるいは親権者に返却いたします。

● 個人情報の保護に関して

本プロジェクトでは、分析を行う前に、住所・氏名などの個人情報を削り、匿名化 ID 番号を付けます。従いまして、DNA の解析結果だけから個人が特定されることはありません。個人の情報と匿名化 ID を対応させる対応表は、採血を行った機関が保管します。また、血液から取り出された DNA および得られた解析結果は専用の保管庫・管理室で厳重に管理されます。本プロジェクトにより得られた、研究の成果は、個人が特定されない方法で公表されることがあります。

● 解析結果の開示について

遺伝子解析の結果についての説明は、本人に対してのみ行い、たとえ家族に対しても、本人の承諾がなければ結果を告げることはありません。同じ遺伝子を受け継いでいるかもしれない血縁者への連絡については、解析を受けた本人が行うことを原則としますが、本人の了解のもとに担当医が行うことも可能です。また、病気のことや遺伝子解析に関して、不安に思ったり、相談したいことがある場合は、遺伝カウンセリング担当者が相談を受けます。診療を担当する医師、インフォームド・コンセント担当者等にその旨お伝えください。信州大学医学部附属病院遺伝子診療部：電話 0263-35-4600 [臨床遺伝外来予約係]

● 研究協力により受ける利益と不利益について

原因遺伝子の種類によっては、難聴の程度・進行性の有無・めまいなど他の症状の有無などが、ある程度予測可能となる場合もあります。またそれぞれの家族で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、必ずしも原因が分からないこともあります。このようにメリットの多い検査ではありません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。検査を受けなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。

難聴の遺伝子診断を受けた場合に考えられる利益としては次の事柄があります。

- 1) 正確な診断が出来る（難聴の原因が分かる）
- 2) 重症度や予後の予測、随伴症状の予測が出来る（できないケースもあります）
- 3) 予防が可能になる場合がある
- 4) 遺伝カウンセリングに役立つ情報が得られる

難聴の遺伝子診断を受けた場合に考えられる不利益としては次の事柄があります

- 1) 個人情報の漏洩の可能性がある（しかし、本研究では、採血後、遺伝子解析前に匿名化IDの付与と、氏名・住所などの個人情報の削除を行いますので、DNA解析結果だけから個人が特定されることはありません。また個人と匿名化IDを対応させる対応表は採血を行った機関が保管し、DNAの解析結果とは別の場所で管理されるため、個人情報とDNA解析結果が情報漏洩により結びつく可能性はきわめて低いです。）
- 2) 匿名化により個人情報は保護されるが、検査を受けた本人（場合によっては家族）がその情報を知り得るため、精神的に負担を感じたり、就職・結婚・保険への加入などにおいて社会的差別を受ける可能性が否定できない。

● 費用負担について

遺伝子解析にかかる費用は研究費によって行われますので、その費用をあなたが払う必要はありません。また、この研究への協力に対する報酬は支払われません。本研究の費用は（科学研究費や委任経理金などの研究費）によっています。

● この研究への協力は自由意志です

本プロジェクトに協力するかどうかは任意です。協力されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。一旦同意された場合でも、不利益を受けることなくいつでも一方的に文書により、同意を撤回することができます。（ただし、同意を取り消した時点で、研究結果が論文などで公表されていた等の場合には廃棄できないこともあります。）

● 研究から生じる知的財産について

本研究の成果により特許権などの知的財産が生じる可能性があります。その権利は、国、研究機関および研究遂行者などに属し、試料提供者には属しません。



● 遺伝子解析研究終了後の試料の取り扱いについて

提供いただきました血液などの試料は、匿名化されたまま厳重に保存され、原則として本研究のために使用されます。もし同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきます。この場合も、匿名化したまま試料を使い切るまで保管します。試料を廃棄する場合は、匿名のまま密封容器に廃棄あるいは焼却処分します。将来、保存試料を別の医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し倫理審査委員会の承認を受けます。



本遺伝子解析プロジェクトは下記の施設と共同研究で実施されています。

信州大学	宇佐美真一		九州大学	小宗静男	賀茂康弘
岩手医科大学	佐藤宏昭	小林有美子	愛媛大学	腕清文	羽藤直人
宮崎大学	東野哲也	河野浩万	福岡大学	中川尚志	菅村真由美
弘前大学	新川秀一	南場淳司	北里大学	岡本牧人	佐野肇
群馬大学	古屋信彦	長井今日子	兵庫医大	阪上雅史	齋藤優子
三重大学	竹内万彦		山口大学	山下裕司	菅原一真
山形大学	青柳優	渡辺知結	浜松日赤	岩崎聡	
東京慈恵会医科大学	森山寛	小島博己	東北大学	小林俊光	川瀬哲明
あべ耳鼻咽喉科	阿部聡子	櫻井結華	日本医科大学	八木聡明	池園哲郎
鹿児島大学	黒野祐一	宮之原郁代	和歌山県立医大	山中昇	藤原啓次
琉球大学	鈴木幹男	我那覇章	福島医大	大森孝一	小川洋
長崎大学	高橋晴雄		大阪医大	竹中洋	東川雅彦
神田耳鼻咽喉科	神田幸彦	神田幸彦	自治医大	市村恵一	石川浩太郎
岡山大学	西崎和則	福島邦博	盛岡市民病院	村井盛子	
北海道大学	福田諭	武市紀人	日本医大多摩永山病院	富山俊一	富山俊一
虎の門病院	熊川孝三	熊川孝三	滋賀県立小児保健医療センター	中井麻佐子	中井麻佐子
日本大学	池田稔	鶴原俊太郎	神戸市民医療センター	内藤泰	内藤泰
		野村泰之			

お問い合わせ先

ID: ID番号が入ります

発端者

親族

難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究協力の意思確認書

〇〇大学医学部耳鼻咽喉科 教授 〇〇 〇〇 殿

私は「難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究」について、説明文書を用いて説明を受け、その目的、方法、研究協力による利益および不利益の可能性、個人情報保護の方法等について十分な説明を受け理解しました。

本研究について説明を受け理解した項目をチェックしてください。

- | | |
|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> 遺伝子について | <input type="checkbox"/> 研究協に伴う利益および不利益について |
| <input type="checkbox"/> 遺伝子と病気について | <input type="checkbox"/> 費用の負担について |
| <input type="checkbox"/> 聴覚障害について | <input type="checkbox"/> 研究協力の任意性と同意の撤回について |
| <input type="checkbox"/> 研究目的について | <input type="checkbox"/> 研究から生じる知的財産の帰属について |
| <input type="checkbox"/> 遺伝子研究の流れについて | <input type="checkbox"/> 解析終了後の資料の取り扱いについて |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護に関して | <input type="checkbox"/> 疑問や不安がある時の対応 |
| <input type="checkbox"/> 解析結果の開示について | |

どちらかをチェックしてください。

バンク事業に 同意する 同意しない

私は、以上の説明を十分理解したうえで、研究に協力することを同意いたします。

同意日 平成 年 月 日

検査を受ける方の署名 (または記名・押印、代諾の場合は記名)

代諾者の署名 (または記名・押印)

被検者との続柄

住 所

電 話

説明者の職名および記名・押印 (または署名)

優性遺伝形式を取る遺伝性難聴に関する調査研究症例登録用紙

ID番号 採血日 西暦 年 月 日

性別 男 女

*採血してある場合にのみ記載

生年月日 西暦 年 月 日 歳 発症年齢 歳

○問診調査項目

- 聴力の変動 有 無 不明
- 難聴の進行 有 無 不明
- 耳鳴 有 無 不明
- めまい 有 無 不明
- 内耳奇形（側頭骨CT） 有 無 未施行
- 耳瘻孔・頸部瘻孔 有 無 不明
- 甲状腺腫の有無 有 無 不明
- 糖尿病 有 無 不明
- 結核の既往 有 無 不明
- アミノ配糖体投与歴 有 無 不明
- 補聴器装用 有 無 不明
- 人工内耳装用 有 無 不明

家系図 （同一家系内の他の症例も登録する場合は、家系図にID番号を記入。別添可）

* ASSR, CORでも可、別添可

初診時オーディオグラム（西暦 年 月 日）

最新の聴力オーディオグラム（西暦 年 月 日）

※裏面もご記入下さい。

※下記検査を実施している場合は検査結果のコピーを貼付してください（別添も可）。

自記オージオメトリー（裸耳）（西暦 年 月 日）	語音聴力（裸耳）（西暦 年 月 日）
--------------------------	--------------------

補聴閾値 <input type="checkbox"/> 補聴器、 <input type="checkbox"/> 人工内耳（西暦 年 月 日）	語音聴力（補聴時）（西暦 年 月 日）
--	---------------------

現病歴・その他特記事項（特記すべき基礎疾患などがあればそれも記入）

Ⅲ. 分担研究報告

優性遺伝形式をとる症候群性難聴の2症例

分担研究者：佐藤 宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：小林有美子（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨：

H22年度内に当科を受診した難聴患者のうち、発端者の親または子に既に診断が付いていた症候群性難聴の2症例を経験したので報告する。症例1は二男に高度難聴があり既に当科フォロー中の56歳女性で、子の特徴的所見及び進行性混合性難聴から優性遺伝形式をとる **van der Hoeve** 症候群と診断した。症例2は6ヶ月男児で、母に一側性感音難聴があり当科フォロー歴があった。ABRにて本児にも一側性難聴が判明、母子共に右眼に青色虹彩を認め優性遺伝疾患である **Waardenburg** 症候群と診断した。

A. 研究目的

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴のうち、難聴以外の身体各部の異常を伴う症候群性難聴は比較的診断が容易である。今回我々は当科にて既に発端者の子又は母の難聴フォロー歴を有する症候群性難聴の2症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

H22年度内に当科を受診した難聴患者のうち、優性遺伝形式をとると考えられた難聴患者を収集した。

（倫理面への配慮）

本研究の主旨を説明し同意が得られた症例に対し、当院倫理委員会の承認を得て採血を行った。

C. 研究結果

症例1は二男にvan der Hoeve症候群の診断が付いていた56歳女性。難聴の進行を自覚し近医受診したところ、家族歴を有することから精査目的に当科紹介となった。二男と同様に青色強膜を認め、二男とともに初診した際（28歳）の聴力と比較し、進行性混合性難聴を認めた（図1）。Van der Hoeve症候群の診断で、今後試験的鼓室開放を予定している。

症例2は母にWaardenburg症候群の診断が付いていた6ヶ月男児。新生児聴覚スクリーニングで精査依頼となった。生後2ヶ月、6ヶ月のABRで一側性難聴を認めた。母にも一側性難聴があり、本児の難聴は症候群性である可能性が高いと判断した（図2）。

D. 考察

優性遺伝形式をとる症候群性難聴は非症候群性と比較し、診断が容易であるとされる。今回の症例においては、優性遺伝であることから疾病に関する理解度が高い印象を得た。また症例1に関しては治療方針の決定に遺伝学的情報が有用であった。

E. 結論

優性遺伝形式をとる症候群性難聴の2症例を経験した。既に子又は母に診断が付いているケースであり、優性遺伝疾患であることが疾病理解や治療方針決定に有用であった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図 1

図 1

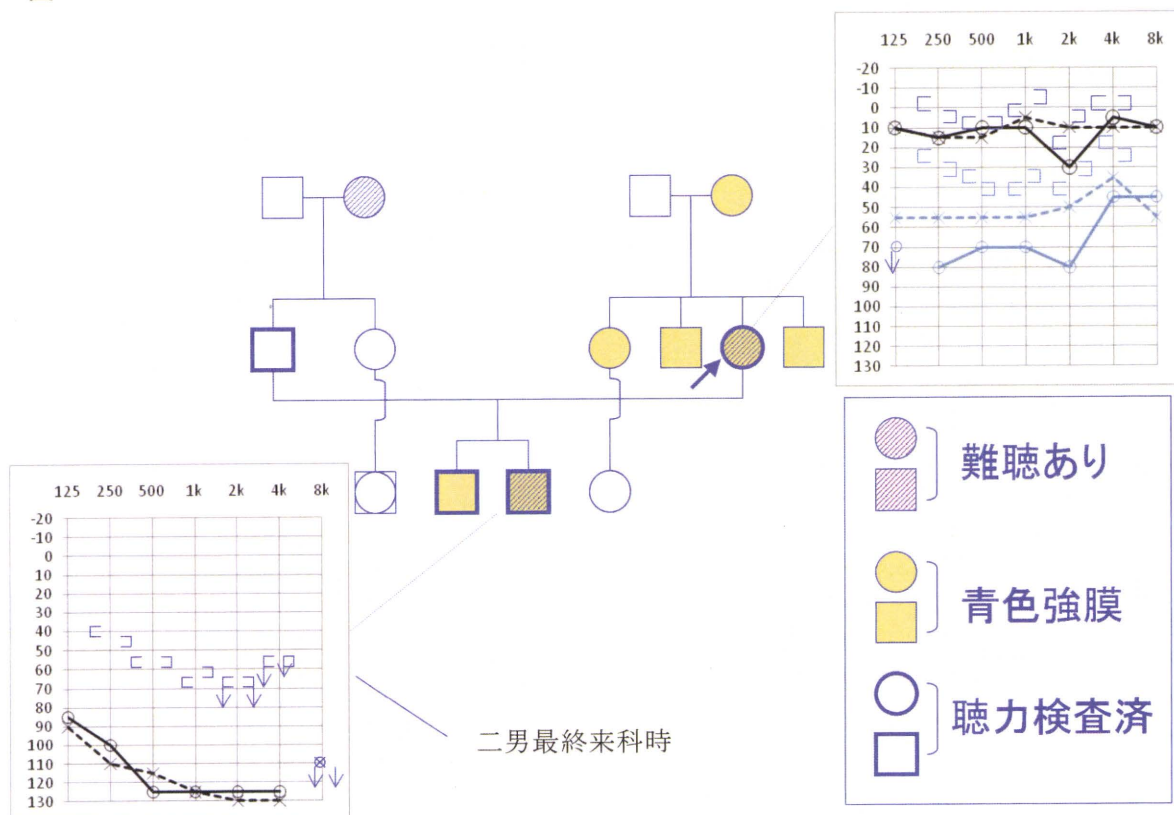
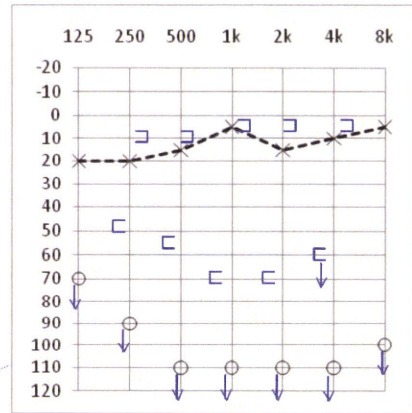
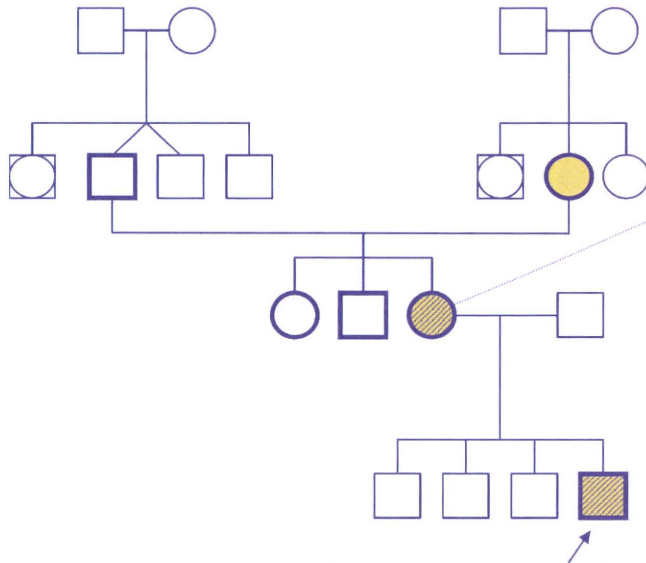








図 2



-  } 右一側難聴
-  }
-  } 青色虹彩
-  }
-  } 聴力検査済
-  }

優性遺伝形式をとる難聴家系の臨床像と遺伝学的検査に関する研究

分担研究者：熊川孝三（虎の門病院耳鼻咽喉科・聴覚センター）

研究協力者：阿部聡子（虎の門病院耳鼻咽喉科・聴覚センター／あべ耳鼻咽喉科）

研究要旨

これまで集積した優性遺伝形式をとる18家系に関する臨床像、検査結果、症例提示を行った。聴力の程度は軽症～重度まで様々であり、劣性遺伝形式難聴より難聴発症年齢が遅く、難聴は進行性である。症例1の両側進行性感音難聴、症例2の一側性感音難聴、症例3の両側混合性難聴患者について具体的な症例提示を行った。常染色体優性遺伝性難聴は多くの原因遺伝子が関与していることが示唆されるため、今後の難聴原因検索方法とともに十分な遺伝カウンセリング体制が構築される事が期待される。

A. 研究目的

常染色体優性遺伝とは、形質が親から子供へ垂直に伝達され、実際の診断は3世代にわたる優性形質の伝達をもって診断が下される（Medical Genetics at a Glanceより引用）。典型的なパターンで優性遺伝形式をとる難聴家系を一般外来で診察する機会はそれほど多くはない。今回、これまで集積した家系に関する臨床像、検査結果、症例提示を行う。

B. 研究方法

対象は、虎の門病院6症例、あべ耳鼻咽喉科12症例の計18症例とした。（男性7名、女性11名）

インフォームドコンセントを取得した後、検体（EDTA-2K加末梢血）を採取し、難聴診断パネル（10遺伝子47遺伝子変異搭載）による遺伝学的検査を行った。遺伝学的検査を行ったのは13名である。また、遺伝カウンセリングは2例に行った。

（倫理面への配慮）

本研究に関しては、院内の倫理委員会で承認を得ている。また、患者に対する十分な説明の上、書面で同意を得て検体の採取を行った。

C. 研究結果

【臨床像】

・発症平均年齢：25.5歳（3歳～63歳）

- ・初診時平均年齢44.6歳（13歳～78歳）
- ・難聴悪化の自覚：17/18例
- ・めまいの自覚：0/18例

【聴力像】

- ・Mild (26-40dB)：3例
- ・Moderate (41-55dB)：2例
- ・Moderately severe(56-70dB)：1例
- ・Severe (71-90dB)：2例
- ・Profound (90dB<)：6例
- ・Other：4例

と様々であった。また、発症年齢は遅く、進行性であることが明らかとなった。様々な聴力像を呈することより、多くの原因遺伝子が関与していることが示唆された。

【遺伝学的検査結果】

インバーダー法によるスクリーニング検査の結果、12/13名には変異は検出されなかった。1名はミトコンドリア遺伝子変異1555A>G変異であった。

【症例1：両側感音難聴】

41歳 女性

21歳頃から難聴出現。22歳頃、某大学病院受診。平成22年8月より、右難聴悪化の自覚あり、現状を知りたいと当院受診。遺伝学的検査：勧めるも、もう少し考えたいとの返答。家系図と臨床像から母系遺伝の可能性も否定できない。

【症例2：右一側性高度難聴】

29歳 女性

幼少時に難聴を指摘された。ウイルス感染、外傷は否定されている。高校生の時、造影剤MRI検査を受け異常なし。結婚したため、子供への遺伝的な影響を知りたいと希望し受診。家系図で、父方祖父母、母親にも難聴があるが表現型が異なる。遺伝学的検査：難聴診断パネルにて変異無し。

【症例2に対する遺伝カウンセリング内容】

- ・高頻度（先天性難聴の原因の約30%を占める）の難聴遺伝子変異は有していなかった。
- ・難聴の原因は遺伝子変異が原因ではない、あるいは他の遺伝子変異が関与している可能性がある。
- ・一側性高度難聴の家族発症の報告はあるが、医学的には一般的ではない。
- ・将来的に妊娠を考える場合、難聴児が生まれる可能性は、血縁者に難聴者がいない方と同程度の確率ではないかと思われる。従って、難聴の遺伝的な影響を心配する必要はそれほどない。

遺伝学的検査結果に基づいて納得の行く遺伝カウンセリングとなった。

【症例3：両側混合性難聴】

38歳 女性

小児期より骨折を繰り返す。青色強膜を有している。28歳頃より、難聴を自覚。補聴器を装用していた。アブミ骨手術を施行。