

(37.5%) diagnosed by family history to 29 patients (45.3%) diagnosed by additional genetic testing. Furthermore, audiograms were found to be symmetrical in 10 of the 11 patients (90.9%) with *GJB2* or *SLC26A4* mutation.

参考文献

- 1) 村井盛子: 先天性感音難聴。(川城信子編) 耳鼻咽喉科診療プラクティス 9 小児の耳鼻咽喉科診療, 文光堂, 104-108, 2002
- 2) 亀井昌代: 小児感音難聴の成因に関する研究—両親の聴力検査成績について。岩手医誌 48: 181-189, 1996
- 3) Kimberling WJ: Genetic testing of hearing loss disorders: in Hashimoto I, et al. (eds), Novel findings of gene diagnosis, regulation of gene expression, and gene therapy. Molecular Medicine. Elsevier Science B.V., Amsterdam, pp21-30, 1999
- 4) Abe S, Yamaguchi T, Usami S: Application of deafness diagnostic screening panel based on deafness mutation/gene database using invader assay. Genet Test 11: 333-340, 2007
- 5) Langenbeck B: Das Symmetriegesetz der erblichen Taubheit. Ztschr. Hals usw Heilk 39: 223, 1936
- 6) 立木孝: 感音難聴, 特にその成因。日耳鼻 79: 1454-1460, 1976
- 7) Pryor SP, Madeo AC, Reynolds JC, et al: SLC26A4/PDS genotype-phenotype correlation in hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct (EVA): evidence that Pendred syndrome and non-syndromic EVA are distinct clinical and genetic entities. J Med Genet 42: 159-165, 2005
- 8) Abe S, Usami S, Shinkawa H, et al: Prevalent connexin 26 gene (*GJB2*) mutations in Japanese. J Med Genet 37: 41-43, 2000
- 9) Ohtsuka A, Yuge I, Kimura S, et al: *GJB2* deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation. Hum Genet 112: 329-333, 2003
- 10) Konigsmark BW, Mengel MC, Haskins H: Familial congenital moderate neural hearing loss. J Laryngol Otol 84: 495-505, 1970
- 11) Oguchi T, Ohtshka A, Hashimoto S, et al: Clinical features of patients with *GJB2* (connexin 26) mutations: severity of hearing loss is correlated with genotypes and protein expression patterns. J Hum Genet 50: 76-83, 2005
- 12) 切替一郎, 松崎力: 家族性難聴の臨床的観察。耳喉 40: 107-119, 1968
- 13) 竹下達也, 日高眞: 遺伝性難聴。JOHNS 6: 70-74, 1990
- 14) 村井盛子, 立木孝: 感音難聴の遺伝。JOHNS 8: 1263-1270, 1992
- 15) Cryns K, Pfister M, Pennings RJ, et al: Mutations in the *WFS1* gene that cause low-frequency sensorineural hearing loss are small non-inactivating mutations. Hum Genet 110: 389-394, 2002
- 16) Govaerts PJ, De Ceulaer G, Daemers K, et al: A new autosomal-dominant locus (*DFNA12*) is responsible for a nonsyndromic, midfrequency, prelingual and nonprogressive sensorineural hearing loss. Am J Otol 19: 718-723, 1998

(原稿受付 平成21.1.15)

別冊請求先: 〒020-8505

岩手県盛岡市内丸19-1

岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座

小林有美子

Reprint request:

Yumiko Kobayashi

Department of Otorhinolaryngology, Iwate Medical University, 19-1 Uchimaru Morioka, Iwate, 020-8505, Japan

【遺伝性疾患の臨床】

難聴の遺伝子診断と治療

宇佐美真一

キーワード●難聴, めまい, 内耳, 遺伝子診断

I 難聴医療の進歩と遺伝子診断の位置付け

ヒトゲノム解析研究の発展に伴い、多くの難聴原因遺伝子が同定された結果、現在では先天性あるいは小児期発症の難聴の60%以上に遺伝子が関与していると考えられている¹⁾。一方で近年、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た言語発達が可能になってきた。このような背景の下、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。

難聴は原因不明の時代が長く続いたが、医学の進歩により原因を明らかにすることが可能になっている。正確な診断は医師にとっても患者側からみても、疾患に対するアプローチの王道であることは言うまでもなく、難聴の治療や療育を考えるうえでの出発点になる。難聴児の両親にとっても、難聴の受容と共に原因を知り、その特徴を理解することは、難聴と向き合う際の出発点であると考えられる。今後は、原因が異なる個々の難聴児に最適な治療を行い、それぞれに応じたオーダーメイドの療育プログラムが組み立てられていくことが望ましい。

遺伝性難聴は難聴以外の症候の有無によって

「症候群性難聴」と「非症候群性難聴」に分類される。「症候群性難聴」は難聴のほか、筋肉骨格系、腎尿路系、神経系の障害、眼の異常、色素異常、代謝異常などの随伴症状を伴っており、それらの症候である程度診断が可能なのが多いが、遺伝子診断は確定診断や遺伝カウンセリングに有用となる。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、現在までに四十数種類の原因遺伝子が特定されている(Hereditary Hearing Loss Homepage. <http://hereditaryhearingloss.org>)。日本人難聴患者には現在までに十数種類の原因遺伝子が報告されている²⁾(表1)。

II 難聴の遺伝子診断の有用性(表2)

遺伝子診断はそれぞれの遺伝子により臨床像が異なっているため正確な診断ができるほか、難聴の重症度の推測、進行、変動、随伴症状の有無の予測、予防に有用である。また、遺伝カウンセリングにおける再発率などの正確な情報提供に際しても有用であることは言うまでもない。正確な診断は遺伝子治療、再生医療といった難聴の根本的な治療法開発のための第一歩であり、正確な診断ができていなければ、そのような治療が実現しても適応になるか否か分からないこともまた事実である。

Genetic Diagnosis of Deafness

Shin-ichi Usami : Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine
信州大学医学部教授(耳鼻咽喉科)

表 1 日本人難聴患者に報告された非症候群性難聴の原因遺伝子 (報告順)

遺伝子	文献
Mitochondrial 1555A>G	Hutchin, <i>et al</i> , 1993
MYO7A	Liu, <i>et al</i> , 1997
POU3F4	Hagiwara, <i>et al</i> , 1998
GJB2	Fuse, <i>et al</i> , 1999
SLC26A4	Usami, <i>et al</i> , 1999
KCNQ4	Akita, <i>et al</i> , 2001
Mitochondrial 7511T>C	Ishikawa, <i>et al</i> , 2002
TECTA	Iwasaki, <i>et al</i> , 2002
WFS1	Komatsu, <i>et al</i> , 2002
COCH	Usami, <i>et al</i> , 2003
CRYM	Abe, <i>et al</i> , 2003
KIAA1199	Abe, <i>et al</i> , 2003
COL9A3	Asamura, <i>et al</i> , 2005
CDH23	Wagatsuma, <i>et al</i> , 2007

Ⅲ 効率的な難聴の原因遺伝子スクリーニング

数十～100ほどの遺伝子が「難聴」という同じ表現型をとるために、難聴を主訴に外来を受診した患者にどの原因遺伝子が関与しているかを推測することは多くの場合困難である。現在までに日本人難聴患者からは合計十数種類の原因遺伝子が報告されている(表1)が、興味深い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であるが、日本人先天性・小児期発症難聴患者300余名における9遺伝子42変異についてスクリーニングしたところ、約30%の患者で遺伝子変異の検出が可能であった³⁾。

表 2 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

Ⅳ 先進医療としての「先天性難聴の遺伝子診断」

10遺伝子47変異の難聴遺伝子スクリーニングと遺伝カウンセリングを組み合わせた「先天性難聴の遺伝子診断」が、2008年7月1日付けで厚生労働省により先進医療として承認された。「先天性難聴の遺伝子診断」では、遺伝学的検査を行い、検査結果を遺伝カウンセリングと共に返すまでを医療として位置付けている。現時点で先天性難聴の30～40%が診断可能で、有用性が確認されている。

これは難聴の遺伝子解析研究の臨床応用への具体的な第一歩になるとともに、今回、遺伝学的検査が遺伝カウンセリングと共に医療として認められた点で画期的なものである。難聴の原因を知ることは難聴の治療にとっての第一歩であり、先天性難聴の遺伝子診断は今後ますますニーズが高まると考えられる。

Ⅴ 難聴の原因遺伝子とその治療

日本人難聴患者に高頻度に見出され、臨床的に遺伝子診断の有用性が高い3つの遺伝子と、その臨床症状の特徴について概説する。

1. GJB2

GJB2遺伝子は細胞間の結合様式の1つであるギャップ結合蛋白(コネキシン26)をコードする遺伝子で、現時点で最も高頻度に見出される先天性難聴の原因遺伝子である。筆者らが行った大規模研究では、日本人先天性難聴患者の約25%にGJB2遺伝子変異が見出され、この遺伝子変異が日本人の先天性難聴の原因として重

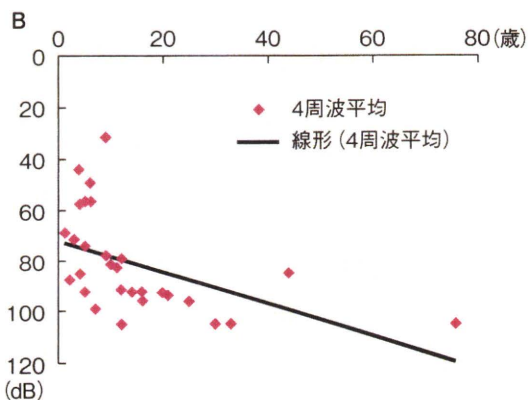
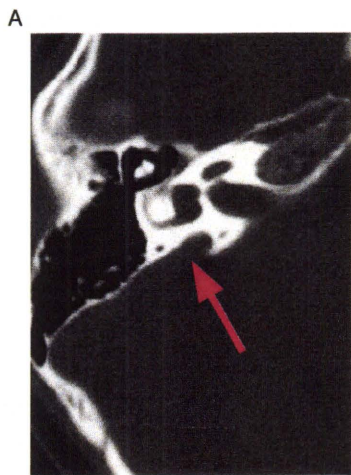


図2 *SLC26A4* 遺伝子変異による難聴患者のCT所見 (A: 矢印は前庭水管拡大) と難聴の進行度 (B)

(Suzuki H, et al : *Acta Otolaryngol* 2007 ; 127 : 1292-1297 より引用)

聴患者の約3%に、またアミノ配糖体抗生物質の投与歴がある難聴患者の約30%にこの遺伝子変異が見出されている。

難聴の程度には個人差があるが、この遺伝子変異による難聴では進行例も認められることから、定期的に聴力検査を行い経過観察することが重要である。通常、中等度以上の難聴症例には補聴器が用いられるが、補聴効果の認められない高度難聴に関しては人工内耳の良い適応になることが多い。

ミトコンドリア遺伝子は母系遺伝をすること

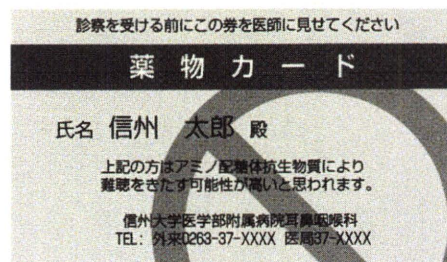
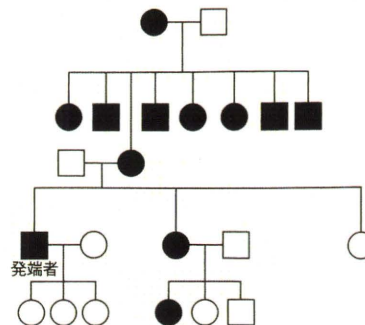


図3 ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異患者の家系図と薬物カード

(Usami S, et al : *J Hum Genet* 1999 ; 44 : 304-307 より引用, 改変)

が知られており、家系内に多くの難聴未発症者がいることが多い(図3上)⁷⁾。この変異に伴う難聴に関しては、アミノ配糖体抗生物質の投与を避けることにより高度難聴はある程度予防が可能であることから、現在、筆者らの施設ではミトコンドリア遺伝子変異のスクリーニングシステムを確立するとともに薬物カード(図3下)⁷⁾を配付し、予防に努めている。

..... 文 献

- 1) Morton CC, et al : *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2151-2164.
- 2) Usami S, et al : *Acta Otolaryngol* 2008 ; 128 : 446-454.
- 3) Abe S, et al : *Genet Test* 2007 ; 11 : 333-340.
- 4) Tsukada K, et al : *Clin Genet* 2010 ; in press.
- 5) Oguchi T, et al : *J Hum Genet* 2005 ; 50 : 76-83.
- 6) Suzuki H, et al : *Acta Otolaryngol* 2007 ; 127 : 1292-1297.
- 7) Usami S, et al : *J Hum Genet* 1999 ; 44 : 304-307.

疾患群の遺伝学的検査 (Genetic Testing) と遺伝子検査 (Gene-Based Testing)

難 聴

Molecular diagnosis of deafness

宇佐美真一

Key words : 難聴, めまい, 内耳, 遺伝子診断

1. 概 念

疫学調査によれば出生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るが、これは他の先天性疾患に比較しても極めて頻度が高く、難聴はすべての先天性の疾患のうちでも最も多い疾患の一つであるともいうことができる。新生児聴覚スクリーニングの普及に伴い難聴の早期診断、早期療育の必要性が高まってきている。先天性難聴あるいは小児期発症の難聴の60-70%は遺伝子の関与によるものと推測されており¹⁾、難聴の正確な診断にはもはや遺伝子を抜きには考えられないようになってきつつある。ここ数年で多くの難聴の原因遺伝子が明らかにされた結果、遺伝子診断は難聴の正確な診断、治療法の選択、予後の推測、合併症の予測、更には予防や遺伝カウンセリングといったものに関して重要な情報を提供してくれるようになってきた。2008年7月に‘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ことになったが、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。

2. 難聴の原因遺伝子

遺伝性難聴は難聴のほかに症候を伴うか否か

によって‘症候群性難聴’と‘非症候群性難聴’に分類されている。

遺伝性難聴の約30%を占めるとされている‘症候群性難聴’に関しては現在までに400種類を超える疾患群が知られ、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う症候群が報告されている。‘症候群性難聴’の中では幾つかの症候群で既に原因遺伝子が特定されている(表1)。

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(Hereditary Hearing Home Page : <http://webh01.ua.ac.be/hhh/>)。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²⁾、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いだされている。

3. 難聴の遺伝子診断

難聴の原因遺伝子は数10-100種類程度あるといわれるが臨床的には難聴という同じ症状をきたすため、受診した患者の原因遺伝子を見いだすのは必ずしも容易でない。また難聴の原因遺伝子すべてをスクリーニングするのは実際に

Shin-ichi Usami: Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine 信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室

表 1 既に原因遺伝子が特定されている主な症候群性難聴

症候群	随伴症状	原因遺伝子
Alport 症候群	腎障害	<i>COL4A3, COL4A4, COL4A5</i>
Branchio-Oto-Renal (BOR) 症候群	耳瘻孔, 頸部瘻孔, 内耳, 中耳奇形, 尿路奇形	<i>EYA1, SIX5, SIX1</i>
Jervell and Lange-Nielsen 症候群	心電図異常 (QT 延長)	<i>KCNQ1, KCNE1</i>
Norrie 症候群	視覚障害 (硝子体腔内白色腫瘍)	<i>NDP</i>
Pendred 症候群	甲状腺腫	<i>SLC26A4, FOXI1</i>
Usher 症候群	視覚障害 (網膜色素変性)	<i>MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, SANS, USH2A, VLGR1, WHRN, USH3</i>
Waardenburg 症候群	色素異常 (白色の前髪, 虹彩異色, 白斑)	<i>PAX3, MITF, SNAIL2, EDNRB, EDN3, SOX10</i>
Treacher Collins 症候群	下眼瞼の欠損, 小顎症, 小耳症, 口蓋裂	<i>TCOF1</i>
Stickler 症候群	近視, 硝子体網膜変性, 関節変性, 顔面正中部の低形成, 脊椎体の不整, 口蓋裂	<i>COL2A1, COL9A1, COL11A2, COL11A1</i>
ミトコンドリア症候群		ミトコンドリア遺伝子

は困難である。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。著者らは同時に多数の変異を検出可能なインベーター法を用い日本人先天性・小児期発症難聴患者 300 余人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³⁾。現在、このインベーター法を用いて 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されている。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付けている^{4,5)}。

4. 日本人難聴患者に高頻度に見いだされる難聴遺伝子

日本人難聴患者に高頻度に見いだされ臨床的に遺伝子診断の価値が定着している 3 つの遺伝子とその臨床症状の特徴について概説する。

a. *GJB2*

GJB2 遺伝子は細胞間の結合様式の一つであるギャップ結合タンパク (コネキシン 26) をコードする遺伝子で、現時点で最も高頻度で見いだされる先天性難聴の原因遺伝子として全世界で研究が進められている。著者らの検討では日本人先天性難聴患者のうち約 25% に *GJB2* 遺伝子変異が見いだされ、この遺伝子変異が日本人の難聴の原因としても重要な位置を占めることが明らかとなっている⁶⁾。現在までに全世界で 100 以上の変異が報告されているが日本人患者からは合計 15 の変異が見いだされており、なかでも 235delC と呼ばれる変異が最も頻度が多

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²⁾より引用)

AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝

	参考文献	頻度
ミトコンドリア 3243A>G	Gotoら, 1990 Oshimaら, 1999	0.3% (1/319 Usamiら, 2000)-3% (3/100 Oshimaら, 1999) 外来受診した感音難聴
ミトコンドリア 1555A>G	Hutchinら, 1993 Usamiら, 1997	3% (11/319 Usamiら, 2000)-5% (7/138 Noguchiら, 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ら, 2000)
MYO7A	Liuら, 1997	(single DFNA11 family)
POU3F4	Hagiwaraら, 1998	(single DFN3 family)
GJB2	Fuseら, 1999 Abeら, 2000 Kudoら, 2000	11.3% (259/2,454)外来受診した感音難聴(n=1,227) (Ohtsukaら, 2003) 18.3% (62/338)先天性難聴患者 (Abeら, 2007)
SLC26A4	Usamiら, 1999 Kitamuraら, 2000 Tsukamotoら, 2003	90% (9/10)Pendred症候群患者 78% (25/32)前庭水管拡大を伴う難聴患者 (Tsukamotoら, 2003)
KCNQ4	Akitaら, 2001	1/16 AD感音難聴患者(Akitaら, 2001)
ミトコンドリア 7511T>C	Ishikawaら, 2002	(single maternally inherited family)
TECTA	Iwasakiら, 2002	(single mid-frequency involved family)
WFS1	Komatsuら, 2002 Noguchiら, 2006 Fukuokaら, 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ら, 2007)
COCH	Usamiら, 2003	1/23 AD感音難聴患者 0/20 Ménière病患者 (Usamiら, 2002)
CRYM	Abeら, 2003	2/192 先天性難聴患者 (Abeら, 2003)
KIAA1199	Abeら, 2003	4/192 先天性難聴患者 (Abeら, 2003)
COL9A3	Asamuraら, 2005	2/147 感音難聴患者 (Asamuraら, 2005)
CDH23	Wagatsumaら, 2007	5/64 AR先天性難聴患者 (Wagatsumaら, 2007)

いことが知られている⁶⁾。著者らの検討では遺伝子型と難聴の程度に相関関係があることが明らかになっており^{6,7)}(図1)。遺伝子検査は難聴の早期診断の一助になるとともに聴力像を予想

し治療法を選択する際にも参考になる。

b. SLC26A4

画像診断も原因遺伝子を絞りこむために重要な役割をもつ(図2)。先天性難聴児の数-20%

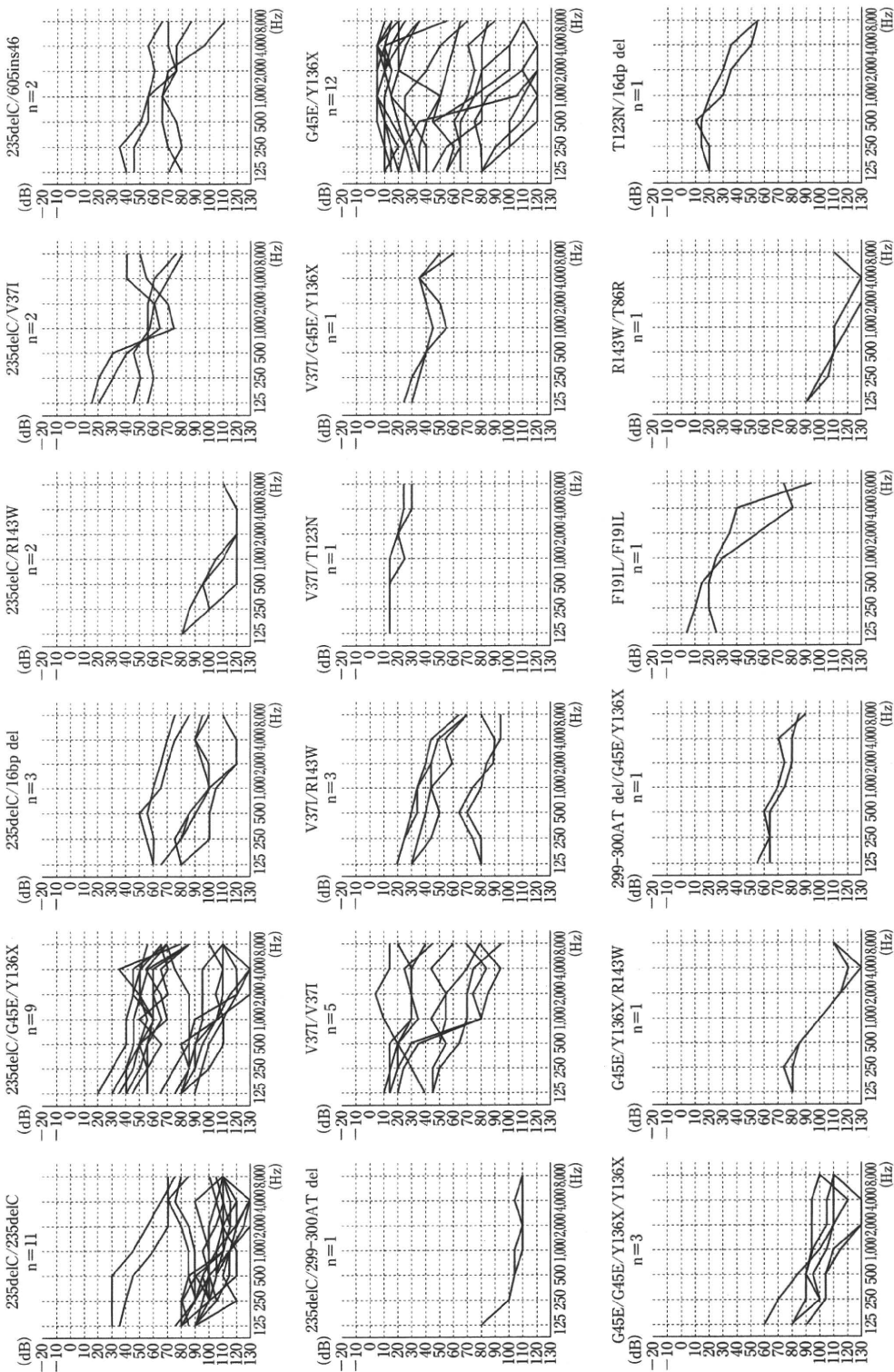


図 1 G/JB2 遺伝子変異による難聴患者の重症度予測⁷⁾と治療法の選択

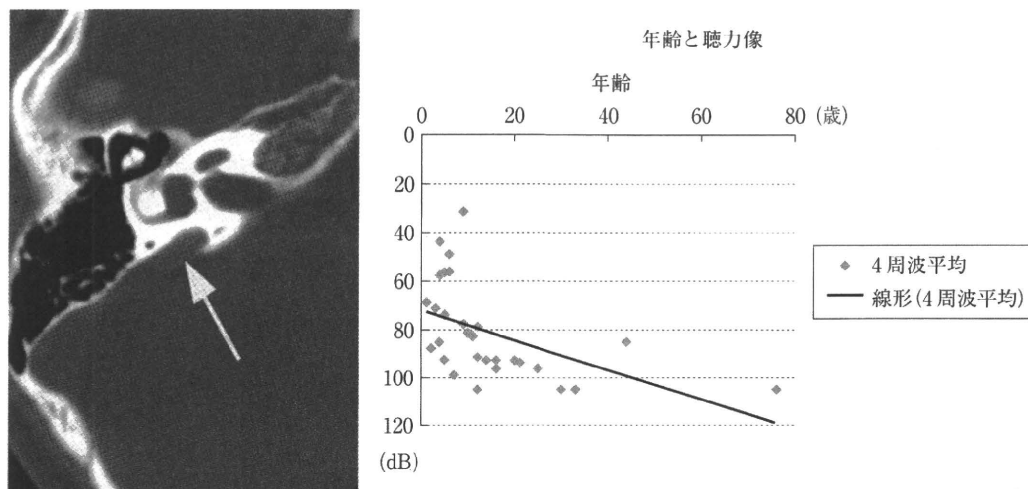


図2 *SLC26A4* 遺伝子変異による難聴患者のCT所見と難聴の進行度(文献⁹⁾より引用)

ほどに何らかの内耳奇形が見いだされると報告されているが、種々の内耳奇形の中でも‘前庭水管拡大’は頻度が多い奇形として知られ、我が国でも最近この奇形を伴った難聴症例が数多く報告されるようになり注目を集めている。一連の遺伝子解析を通じて、甲状腺腫を伴う Pendred 症候群の原因遺伝子(*SLC26A4*)が同時に‘前庭水管拡大を伴った難聴’の原因遺伝子になっていることが明らかにされている⁹⁾。したがって従来2つの異なる疾患と考えられていた両疾患は今後①前庭水管拡大、②*SLC26A4* 遺伝子変異、③変動する難聴を共通の臨床的特徴としてもつ‘*SLC26A4* 遺伝子の変異が引き起こす同一の疾患群’として診断、加療されるべきだと考えられる。遺伝子診断は難聴の変動性、進行性、予想される随伴症状(めまい、甲状腺腫など)などを説明する際に有用な情報を提供してくれることが多い。

c. ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異

近年、アミノ配糖体抗生物質に対する内耳の易受傷性がミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異に関連することが報告され、難聴との関連が分子遺伝学的に明らかとなった。難聴の程度には個人差があるが、この遺伝子変異による難聴では進行例も認められることから定期的に聴力検査を行い経過観察することが重要である。通常、中等度以上の難聴症例には補聴器が用いられるが補聴効果の認められない高度難聴に関しては人工内耳の良い適応になることが多い。このミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異に伴う難聴に関してはアミノ配糖体抗生物質の投与を避けることにより高度難聴はある程度予防が可能であることから、現在著者らの施設ではミトコンドリア遺伝子変異のスクリーニングシステムを確立するとともに薬物カード(図3)を配付し予防に努めている⁹⁾。

■ 文 献

- 1) Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med* 354: 2151–2164, 2006.
- 2) Usami S, et al: The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. *Acta Otolaryngol* 128: 446–454, 2008.
- 3) Abe S, et al: Application of deafness diagnostic screening panel based on deafness mutation/gene database using invader assay. *Genet Test* 11: 333–340, 2007.
- 4) 宇佐美真一: きこえと遺伝子, 金原出版, 2006.

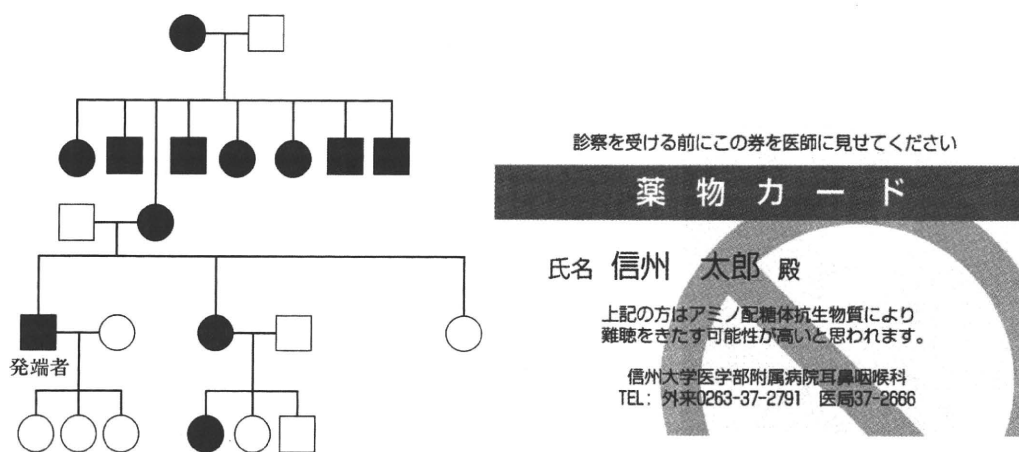


図3 ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異患者の家系図と薬物カード(文献⁹⁾より改変)

- 5) 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 101: 727-738, 2008.
- 6) Tsukada K, et al: A large cohort study of *GJB2* mutations in Japanese hearing loss patients. Clin Genet, 2010. (in press)
- 7) Oguchi T, et al: Clinical features of patients with *GJB2*(connexin 26) mutations: severity of hearing loss is correlated with genotypes and protein expression patterns. J Hum Genet 50: 76-83, 2005.
- 8) Suzuki H, et al: Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with *SLC26A4* mutations. Acta Otolaryngol 127: 1292-1297, 2007.
- 9) Usami S, et al: Rapid mass screening method and counseling for the 1555A>G mitochondrial mutation. J Hum Genet 44: 304-307, 1999.

難聴の遺伝子診断

Molecular diagnosis of deafness

宇佐美真一

Abstract

Despite advances in discovery of deafness genes, clinical application still entails difficulties because of the genetic heterogeneity of deafness. In order to establish strategy for clinical application, we reviewed the genes responsible for hearing loss patients in Japan (Usami S et al; Acta Otolaryngol 128: 446–454, 2008), and discussed diagnostic strategy for mutation screening based on a mutation/gene database (Abe S et al; Genet Test 11: 333–340, 2007).

Our series of mutation screenings has revealed that mutations in *GJB2*, *SLC26A4*, and *CDH23*, and the 1555A>G mutation in the mitochondrial 12S rRNA, were the major causes of hearing loss in Japanese patients. Interestingly, spectrums of *GJB2*, *SLC26A4*, and *CDH23* mutations found in the Japanese population were quite different from those reported in populations with European ancestry. Our simultaneous screening of the multiple deafness mutations was based on the mutation spectrum of a corresponding population. The multicenter trial for this assay using an Invader panel revealed that approximately 40% of congenital hearing loss subjects could be diagnosed. This assay will enable us to detect deafness mutations in an efficient and practical manner in the clinical platform.

Key words: deafness, vertigo, genetic testing

はじめに

—難聴を取り巻く環境の大きな変化—

この10年あまり難聴(特に先天性難聴)を取り巻く環境が、新生児聴覚スクリーニング、遺伝子診断、人工内耳の登場により大きく変化した。本稿ではこのうち難聴の遺伝子診断を中心に、難聴医療がどのように変わってきたかを概説する。

1. 難聴医療の進歩

a. 早期発見

先天性難聴は出生1,000人に1人生まれ、先天性疾患の中では最も高頻度に認められる疾患の一つである。難聴児の多くは難聴以外には何ら異常を示さない児であり、従来は言葉が出ない、音に対する反応がないなどをきっかけに2–3歳で発見されることが多かった。また原因も不明で、有効な治療法もなく、難聴児は補聴器を使用し、ろう学校に通学するという選択肢

Shin-ichi Usami: Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine 信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座

0047-1852/11/¥40/頁/JCOPY

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¹⁹⁾。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²⁰⁾。

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^{18,21)}。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²²⁾。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。

8. 難聴の遺伝カウンセリングのポイント

遺伝学的検査は通常の臨床検査と異なり、患者個人の遺伝情報を取り扱うという点で個人のアイデンティティに深くかかわる倫理的な側面を併せ持った検査である。遺伝子診断の結果を返す場合には遺伝カウンセリングとともに返すことが望ましい。先進医療として承認された「先天性難聴の遺伝子診断」では遺伝学的検査を行うだけでなく、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。信州大学病院では「遺伝子診療部」と連携して難聴の遺伝子診療を行っているが、難聴の遺伝子医療では難聴のメカニズム、予後、治療の専門

知識をもつ耳鼻咽喉科医と遺伝や遺伝子のことについて正確な情報提供ができる臨床遺伝専門医との連携が重要である^{2,3)}。主なポイントを以下に示す。

(1) クライアントが何を求めているかを適切に判断する必要がある。難聴の遺伝子診断の際には、クライアントが難聴の今後の治療に関する情報を求める場合も多く、耳鼻咽喉科専門医とともに臨床遺伝専門医が共同して行うのが望ましい。

(2) 原因遺伝子が特定された場合、耳鼻咽喉科医が中心となりそれぞれの予後や治療法の選択に対し適切な情報や選択肢を与える。

(3) 耳鼻咽喉科医が中心となり難聴は早期診断し、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。

(4) 原因遺伝子が特定されない場合、臨床遺伝専門医が中心になり、考えられる遺伝形式、それに基づく一般的な再発危険率に基づき説明する。難聴の場合、遺伝性異質性がある(多種類の遺伝子が難聴という同じ表現型をとる)ことに注意して説明する。つまり常染色体劣性遺伝の場合、両親が難聴者であっても原因遺伝子が異なれば子どもが難聴になるとは限らない。また次子を考えている場合、耳鼻咽喉科医は原因は何であれ新生児聴覚スクリーニングによる早期発見、早期療育がポイントであることを説明する。

■ 文 献

- 1) Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening—A silent revolution. *N Engl J Med* 354: 2151–2164, 2006.
- 2) 宇佐美真一: きこえと遺伝子. 金原出版, 2006.
- 3) 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* 101: 727–738, 2008.
- 4) Usami S, et al: The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. *Acta Otolaryngol* 128: 446–454, 2008.
- 5) Ohtsuka A, et al: GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation. *Hum Genet* 112: 329–333, 2003.
- 6) Abe S, et al: Application of deafness diagnostic screening panel based on deafness mutation/gene database using Invader assay. *Genet Test* 11: 333–340, 2007.
- 7) Tsukada K, et al: A large cohort study of GJB2 mutations in Japanese hearing loss patients. *Clin Genet* 78: 464–470, 2010.

- 8) Fukushima K, et al: Better speech performance in cochlear implant patients with GJB2-related deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **62**: 151-157, 2002.
- 9) Tono T, et al: Cochlear implantation in a patient with profound hearing loss with the A1555G mitochondrial mutation. *Am J Otol* **19**: 754-757, 1998.
- 10) Usami S, et al: Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet* **104**: 188-192, 1999.
- 11) Suzuki H, et al: Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with SLC26A4 mutations. *Acta Otolaryngol* **127**: 1292-1297, 2007.
- 12) Usami S, et al: Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet* **37**: 38-40, 2000.
- 13) Usami S, et al: Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* **107**: 483-490, 1997.
- 14) Usami S, et al: Sensorineural hearing loss associated with the mitochondrial mutations. *Adv Otorhinolaryngol* **56**: 203-211, 2000.
- 15) Usami S, et al: Rapid mass screening method and counseling for the 1555A>G mitochondrial mutation. *J Hum Genet* **44**: 304-307, 1999.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Ohshima T, et al: Bilateral sensorineural hearing loss associated with the point mutation in mitochondrial genome. *Laryngoscope* **106**: 43-48, 1996.
- 19) Uimonen S, et al: Hearing impairment in patients with 3243A→G mtDNA mutation: phenotype and rate of progression. *Hum Genet* **108**(4): 284-289, 2001.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) Hill D, et al: Cochlear implantation in a profoundly deaf patient with MELAS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **71**: 281, 2001.

しかない時代が続いた。通常、子どもは両親の発音をまねて言語が次第に発達してくる。したがって正確な発音が聞き取れなければ正確な発音をすることは不可能である。言語発達には臨界期(2-4歳)がありその時期に十分な音の情報が入らない場合、発音や言語発達の獲得に不利になることが明らかになり、近年、新生児聴覚スクリーニングにより難聴を早期に発見し、早期に介入や療育を行い言語発達を促そうとする流れが定着している。現在多くの自治体で新生児聴覚スクリーニングが始まり難聴児が出生直後に診断されるようになってきている。

b. 原因の特定

難聴は長い間原因不明の疾患であったが、従来の疫学的な研究から先天性難聴の少なくとも50%は遺伝子の関与によるものと推測されていた。ヒトゲノムの解明に伴い、多くの疾患の原因遺伝子が特定されてきたが、難聴でもこの10年余りの間に多くの原因遺伝子が同定されてきている。原因遺伝子によって発症時期、進行性、前庭症状、随伴症状が異なることから、遺伝子診断は難聴の正確な診断、治療法の選択、予後の推測、合併症の予測、更には予防や遺伝カウンセリングといったものに関して重要な情報を提供してくれるようになってきた。今後数年のうちに難聴の分類は原因遺伝子ごとに再分類されていき、難聴患者に対する個別化医療が進んでいくと思われる。原因遺伝子の特定により、難聴のメカニズム、病態がピンポイントに理解可能になった。それに伴い近い将来難聴の医療にとって遺伝子診断は欠かせないものになることが予想される。

c. 人工内耳の発達

難聴に対する根本的な治療法の開発はこれからの課題になるが、重度の難聴患者では人工内耳が非常に効果を上げている。成人例(後天性難聴)ではいうまでもなく、現在重度の先天性難聴児に対する介入法としても人工内耳が普及し効果を上げている。従来重度難聴児に対しては補聴器では十分な補聴効果が得られない場合が多く、発音や言語発達に限界があったが、この10年余り先天性難聴児に対する人工内耳装

用者が世界的に増え、その有効性が実証されている。

2. 原因の特定はなぜ必要か

改めていうまでもなく‘難聴’は症状名であり診断名ではない。難聴は原因不明の時代が長く続いたが、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、もはや難聴は原因不明の疾患ではなくなってきている。例えば、内科医が‘腹痛’という診断名ではなく腹痛の原因を検索し患者にとって最適な治療法を考えるのと同じように、難聴の原因診断が可能になった現在、正確な診断は医療従事者側、療育関係者側、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うまでもなく、治療や療育を考えるうえでの出発点である。原因が異なる難聴児に対し同じ考え、同じプログラムで療育を進めていこうということ自体無理があるのは明らかで、今後は原因が異なる個々の難聴児に最適なオーダーメイドの療育プログラムが組まれていくことが望ましい。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の出発点であると考えられる。

3. なぜ難聴の遺伝子診断か

疫学的な研究により従来から先天性難聴の60-70%は遺伝子の関与によるものと推測されているが(図1)¹⁾、難聴の原因を知るためには遺伝学的検査が必要不可欠になってきている。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言語発達を促すことが可能になってきた。小児難聴では早期に難聴の有無について診断がなされた後、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。

図1は欧米のデータをまとめたものであるが、難聴原因遺伝子の中で特に高頻度で見いだされ

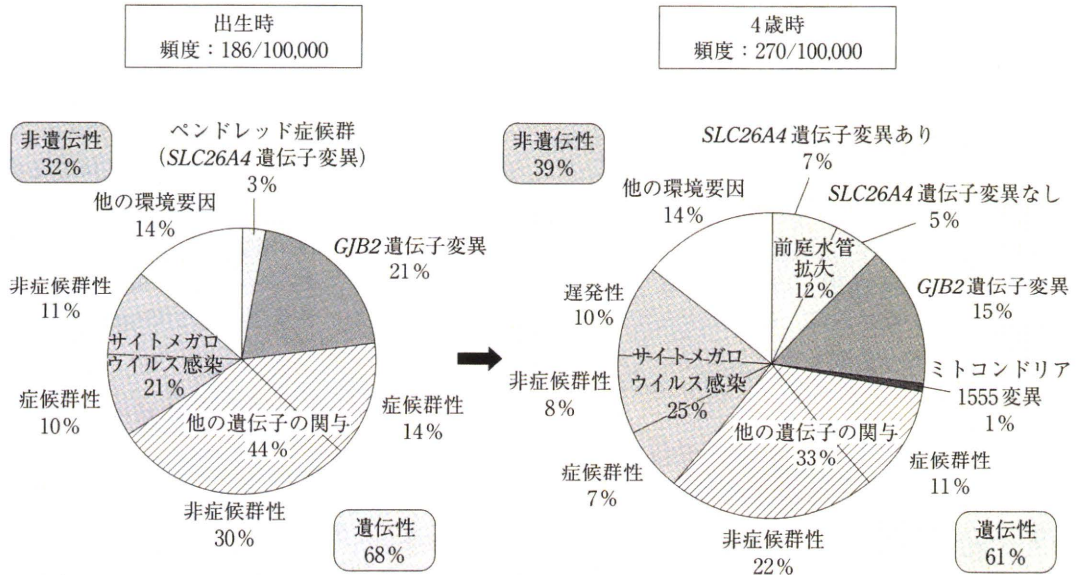


図1 小児期発症の難聴の原因(文献¹⁾より引用)

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% を占めることが知られている。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1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。このうち約 1/3 は‘症候群性難聴’と呼ばれ、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。症候群性難聴に関しては随伴する症候である程度診断が可能なのが多いが、遺伝子検索は確定診断や遺伝カウンセリングに有用となる。

4. 難聴の遺伝子診断の有用性

近年の分子遺伝学の進歩により難聴の病態が分子レベルで明らかになってきた。根本的な治療法はまだ開発されていないが、現時点でも、難聴の遺伝子診断が耳鼻咽喉科の日常臨床に応用され、次第にその有用性が認識されるようになってきている^{2,3)}。有用性を表1にまとめたが、正

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 |

(文献²⁾より引用)

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うえ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。

また遺伝形式が様々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。‘原因遺伝子を突き止めても治らないのであれば検査する必要はない’ということを行う患者(場合によっては医療従事者)がまだ多いのも事実である。しかしながら遺伝子治療、再生医療といった治療が近い将来可能になったときに、正確な診断ができていなければ、そのような治療が適応になるか否かもわからないこともまた事実である。

5. 難聴の原因遺伝子検索の特殊性：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、実際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(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>)⁴⁾、興味あることに、日本人で見いだされる変異は欧米人に見いだ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。これは創始者効果によるものであることが証明されており^{4,5)}、これらの日本人に特徴的な、あるいは頻度の高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原因を特定するために効率的であると考えられる。インベーター法は複数の遺伝子において多数の変異を同時に検出可能なスクリーニング法として注目されているが、1回のアッセイでミトコンドリア遺伝子変異がホモプラスミーかヘテロプラスミーかも判定可能であり、従来のミトコンドリア遺伝子変異検出法と比較しても非常に優れた検査法である。日本人先天性・小児期発症難聴患者300余人における9遺伝子42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⁶⁾。多施設共同研究としてインベーター法を用い10遺伝子47変異の有無について一次スクリーニングを実施、更に必要に応じ直接シーケンス法を用いた二次スクリーニングを行い変異確認。新規変異検索を行った結果、難聴患者の約35%(発症年齢が6歳以下の先天性難聴患者に限ると44.3%)の検出率が得られ、インベーター法によるスクリーニングが臨床検査として有用であることが確認された(Usami et al., 投稿中)。

6. 先進医療としての難聴の遺伝子診断

多くの疾患でも同様に遺伝子解析研究が終了すると、多額の研究費を必要とする遺伝子解析自体が行われなくなるという現象が起き、費用負担の面から臨床に応用するという本来の最終目的の達成が困難になるという問題が生じている。

難聴に関しては、そのような問題点を踏まえ臨床応用の第一歩として2008年7月に‘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が開始されている。現在までに信州大学で実施した52症例での集計結果では約45%の症例で原因遺伝子が見いだされている(図2)。従来の先進医療ではすべてを自施設で行わなければならないという縛りがあり、実施可能な施設に限られていたが、2010年4月からは先進医療の共同実施(検査の受託側と委託側で共同し先進医療を実施)が可能になり、全国規模で難聴の遺伝子診断が臨床の現場で実施できるよう体制作りが進んでいる。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。後述のように各遺伝子に関して丁寧な説明と情報提供が行われている。

7. 日本人に多く見いだされる原因遺伝子

インベーター法による網羅的な難聴遺伝子解析により、日本人難聴患者において高頻度で見いだされる遺伝子/遺伝子変異が次第に明らかになってきた。先天性難聴ではGJB2遺伝子変

変異の見つかる頻度 44.2%(確定診断率 32.7%)

・23家系/52家系(n=134)

<i>GJB2</i>	劣性ホモ	2家系
<i>GJB2</i>	劣性コンパウンドヘテロ	8家系
<i>SLC26A4</i>	劣性ホモ	1家系
<i>SLC26A4</i>	劣性コンパウンドヘテロ	3家系
<i>GJB2</i>	劣性ヘテロ	4家系
<i>SLC26A4</i>	劣性ヘテロ	2家系
ミトコンドリア A8296G		1家系
ミトコンドリア A3243G		2家系

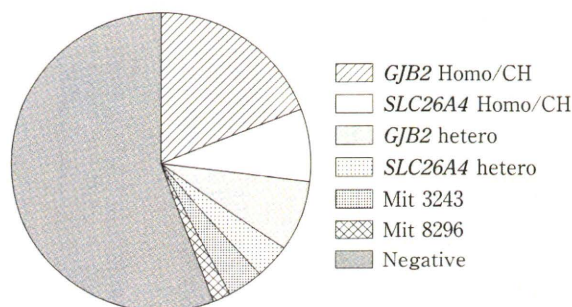


図2 信州大学における先進医療(先天性難聴の遺伝子診断)の現況

異, *SLC26A4* 遺伝子変異が多く(図2), 後天性難聴にはミトコンドリア遺伝子変異が多く見いだされる。それぞれの遺伝子変異による難聴について解説するとともに, 実際にどのように臨床で応用されているかを紹介する。

a. *GJB2* 遺伝子変異による難聴: 先天性難聴に最も多く見いだされる原因遺伝子

GJB2 遺伝子は細胞間の結合様式の一つであるギャップ結合タンパク(コネキシン26)をコードする遺伝子で, 内耳のカリウムイオンのリサイクルに重要な働きを担っていると考えられている。現時点で最も高頻度で見いだされる先天性難聴の原因遺伝子として全世界で研究が進められている。日本人難聴患者1,343例について*GJB2* 遺伝子変異頻度を検討した結果では, 191例(14.2%)に遺伝子変異が認められている⁷⁾。難聴の発症年齢別(0-3歳, 4-5歳, 6歳-)では, 0-3歳(先天性または言語獲得前難聴)の難聴患者の約25%に*GJB2* 遺伝子変異が認められ, 日本人先天性難聴患者の重要な原因の一つであることが明らかとなっている⁷⁾。

現在全世界で, 100種類以上の*GJB2* 遺伝子変異が報告されており, 変異の頻度および種類の分布は人種によって大きく異なっていることが報告されている⁴⁾。日本人難聴患者には26種類の遺伝子変異が報告され, その中でも235delC変異の頻度が最も多く, 次いでV37I, G45E/Y136X, R143W, 176-191 del16bp変異の順に多く認められている⁷⁾(図3)。*GJB2* 遺伝子変異による難聴の場合, 遺伝子型と難聴の程度には

相関関係があることが明らかになっている⁷⁾(図4)。すなわち235delCをはじめ欠失, 挿入変異, ストップ変異が含まれる場合, より高度の難聴になる傾向が報告されている。一方, ミスセンス変異の場合は軽度から中等度難聴の場合が多い傾向があることが報告されている。

発見年齢別に遺伝子型を検討した場合, 0-3歳では235delCが58.5%と高く, 発見年齢が高くなるほどその頻度は少なくなることが報告されている。一方, V37Iは発見年齢が高くなるほど頻度は高くなり, V37Iをもつ難聴患者は発見年齢が遅れることが明らかになっている⁷⁾(図3)。これは235delCを含む難聴患者は高度難聴を呈するのに比し, V37I変異は難聴が軽度であるため難聴の発見が遅れることが原因であると考えられている。また, V37I変異症例は日本人における*GJB2* 遺伝子変異の中では2番目に多い変異であるが, 対照(正常聴力)群では最も頻度が高い変異であることが明らかになっている。これはV37I変異症例の難聴が軽度であるために患者が病院を受診しない, もしくは診療医が患者の難聴が軽度であるため遺伝学的検査を勧めない可能性があるためと考えられている。

GJB2 遺伝子変異では変異のタイプと聴力像に相関関係があることから, 調整定常反応などの聴覚検査と組み合わせることにより重症度を予測し, 治療法を選択する際に有用な情報となる。現在までに*GJB2* 遺伝子変異による先天性難聴患者に対する人工内耳, あるいはミトコンドリア1555変異などによる後天性難聴患者に

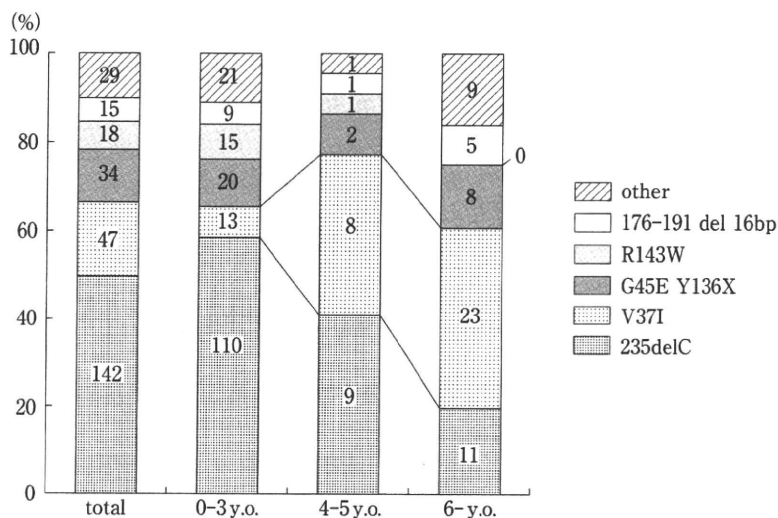


図3 GJB2 遺伝子変異の種類と発見年齢(文献⁷⁾より引用)

対する人工内耳の有用性は既に報告されており、人工内耳を選択する際の情報として有用である^{8,9)}。

また GJB2 遺伝子変異症例では、耳鳴、めまい、内耳奇形の頻度が両側感音難聴患者と比較し有意に低く、GJB2 遺伝子変異による難聴の臨床的特徴として患者に説明可能である⁷⁾。

b. SLC26A4 遺伝子変異による難聴：内耳奇形を伴い変動しながら進行する難聴

画像診断も原因遺伝子を絞りこむために重要な役割をもつ(図5)。先天性難聴児の数%から20%ほどに何らかの内耳奇形が見いだされると報告されているが、種々の内耳奇形の中でも‘前庭水管拡大’は頻度が高い奇形として知られ、我が国でも最近この奇形を伴った難聴症例が数多く報告されるようになり注目を集めている。一連の遺伝子解析を通じて、甲状腺腫を伴う Pendred 症候群の原因遺伝子(SLC26A4)が同時に‘前庭水管拡大を伴った難聴’の原因遺伝子になっていることが明らかにされている¹⁰⁾。したがって従来2つの異なる疾患と考えられていた両疾患は今後①前庭水管拡大、②SLC26A4 遺伝子変異、③変動する難聴を共通の臨床的特徴としてもつ‘SLC26A4 遺伝子の変異が引き起こす同一の疾患群’として診断、加療されるべ

きだと考えられる。遺伝子診断は難聴の変動性、進行性、予想される随伴症状(めまい、甲状腺腫等)などを説明する際に有用な情報を提供してくれることが多い。

biallelic(ホモもしくは複合ヘテロ接合体)な SLC26A4 遺伝子変異をもつ難聴患者39人の臨床像(聴力レベル、聴力の変動、進行、めまいの有無、甲状腺腫の有無)、また遺伝子型と表現型について比較検討した結果、中等度から高度難聴であり個人差が大きかったが年齢とともに進行する傾向が認められた¹¹⁾。また、いずれの症例も言語習得前の難聴と考えられ、高率で聴力の変動(92.3%)、進行(88.0%)を認めた¹¹⁾。また24人(70.6%)の患者でめまいの合併を認めた。10人(27.8%)の患者で甲状腺腫の合併を認めたが、すべて12歳以降の発症であった¹¹⁾。遺伝子型による難聴の程度の差、随伴症状の違いは認められなかった¹¹⁾。遺伝子診断により、難聴の進行(図5)、めまいなど臨床症状の予後に関して、SLC26A4 遺伝子変異の認められた患者への適切な情報提供が可能となった。

c. ミトコンドリア遺伝子 1555A>G, 3243A>G 変異：発症予防、合併症の早期治療が可能

ヒトミトコンドリアDNAは16,568塩基対か

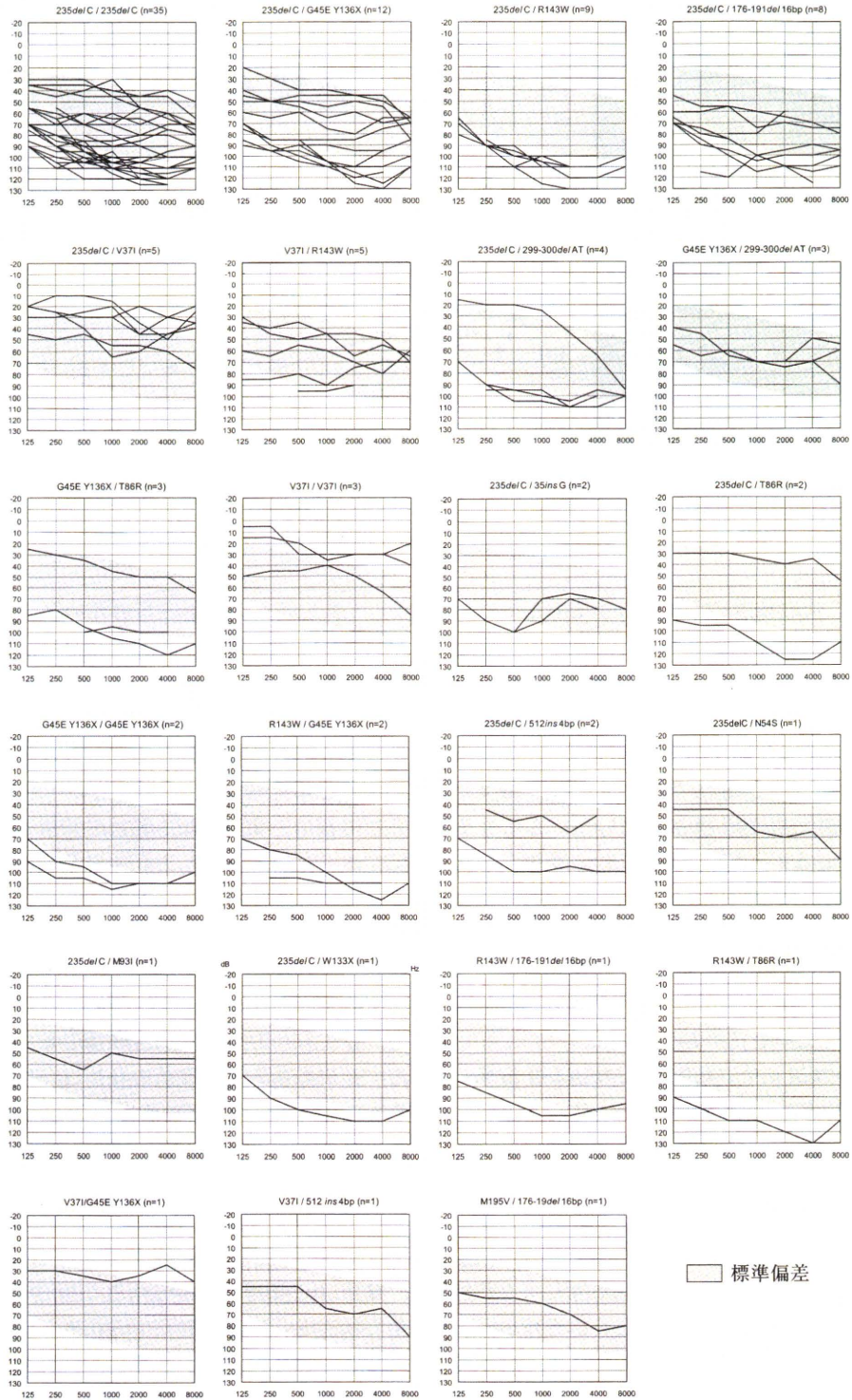


図4 GJB2 遺伝子変異による難聴患者の重症度予測 (文献⁷⁾より改変)