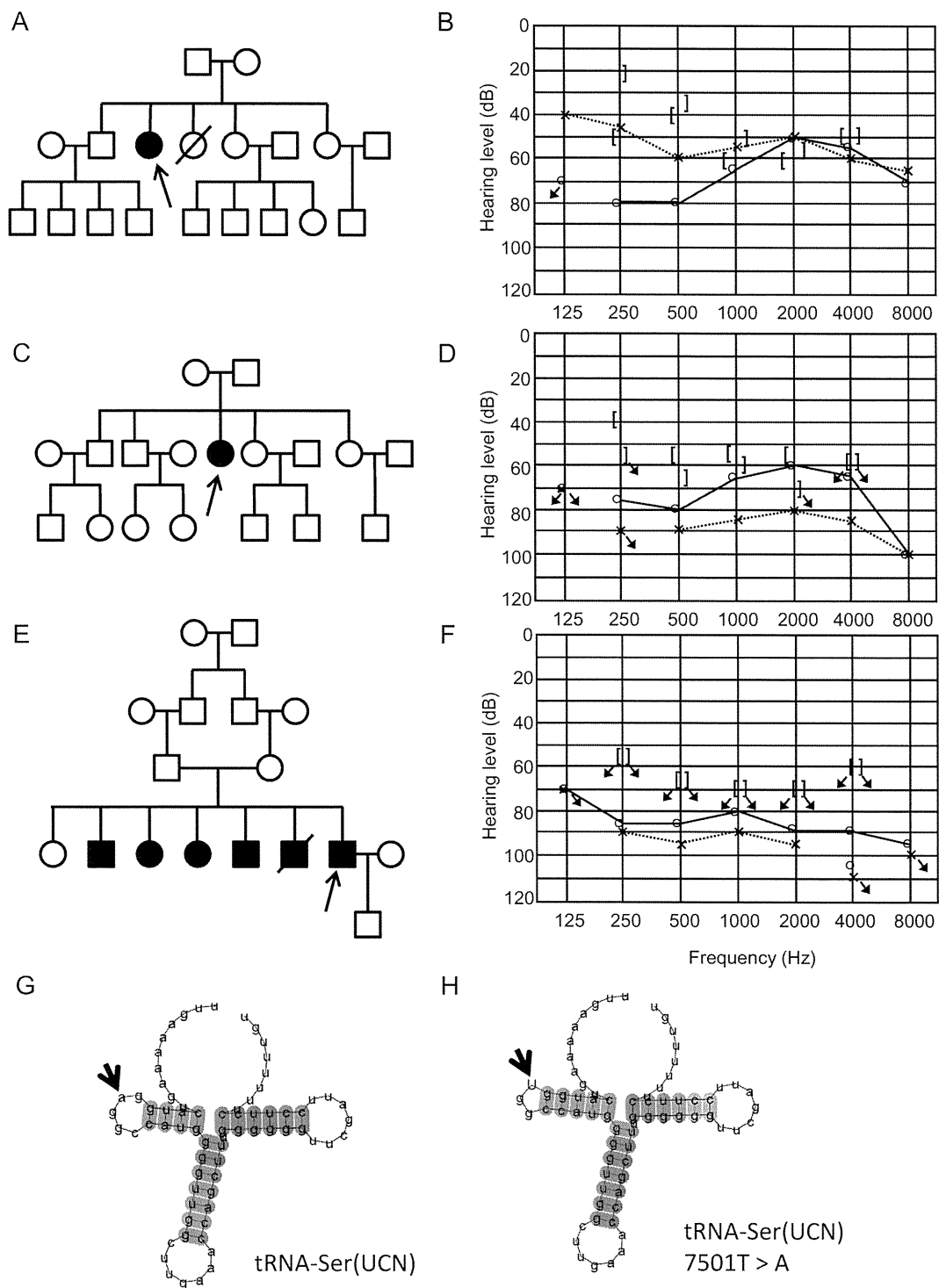


siblings is much higher than in the blood cells and thus may underlie the hearing loss.

Another finding in this study is that three patients with postlingual hearing loss had the homoplasmic m.7501T > A variant in *tRNA<sup>Ser(LCN)</sup>*. Various mutations in *tRNA<sup>Ser(LCN)</sup>*, such as m.7445A > G [15,16], 7472insC [17,59], 7505T > C [60], 7510T > C [18], and 7511T > C [51,59,61], are associated with various types of hearing loss (syndromic or nonsyndromic, prelingual or late-onset), raising the possibility that the m.7501T > A variant, reported elsewhere without detailed investigation [33], is also associated with hearing loss. The low conservation of the variation at this position (29% among mammals) does not support the pathogenicity of the variant, in contrast to the much higher conservation

at m.7472A (61%), 7505A (98%), 7510T (78%), and 7511T (98%). On the other hand, the m.7501T > A variant is predicted to modify the secondary structure of the D-arm in the *tRNA<sup>Ser(LCN)</sup>* transcript; the D-arm is important for the stability of the transcript and the general rate of mitochondrial protein synthesis [55]. Further investigation, such as haplogroup analysis or generating lymphoblastoid cell lines to measure endogenous respiration rates, may help to define the pathogenicity of the m.7501T > A variant.

All other variants found in this study, such as m.827A > G, 961insC, and 961delT + Cn, which have been discussed elsewhere with respect to their pathogenicity [21,22,27,30,62], were considered to be non-pathogenic polymorphisms because they were found frequently in



**Figure 4 Pedigrees of families carrying the m.7501T > A variant.** (A-F) Pedigrees of three families carrying the homoplasmic m.7501T > A, and audiograms of the probands (A and B, C and D, E and F). (G,H) Predicted secondary structure of the *tRNA<sup>Ser(UCN)</sup>* transcript (G) and the *tRNA<sup>Ser(UCN)</sup>* with m.7501T > A (H). Because the gene is transcribed in the reverse direction, thymine at 7501 (G) and adenine (H) are indicated as a and u, respectively (bold arrows).

the controls. The other variants, m.663A > G, 709G > A, 750A > G, 752C > T, 1009C > T, 1041A > G, 1107T > C, 1119T > C, 1382A > C, and 1438A > G, were frequently detected in the controls and considered to be nonpathogenic polymorphisms, which is in consistent with a previous report [27]. The spectrum of variants of mitochondrial genes in Japanese individuals was similar to that in a Chinese population [27], for which most of the variants detected in this study (other than the m.904C > T and 7501T > A) have been reported. In contrast, the spectrum was dissimilar to those in other ethnic groups such as the Polish population [19,63]. Our results indicate that ethnic background should be taken into consideration when studying the pathogenicity of mtDNA variants based on their frequencies in controls.

## Conclusions

We sought to detect mitochondrial variants other than m.1555A > G or 3243A > G mutations, which are known to be related to hearing loss, by dHPLC, direct sequencing, and cloning-sequencing in samples from Japanese patients with hearing loss. The homoplasmic m.904C > T variant in *12S rRNA* was considered to be a new candidate mutation associated with hearing loss. The pathogenicity of the m.7501T > A variant in *tRNA-Ser(UCN)* remains inconclusive, and other variants identified in this study, including the heteroplasmic m.1005T > C variant, are not positively associated with hearing loss. No variants were detected in the in *tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>*, *tRNA<sup>Lys</sup>*, *tRNA<sup>His</sup>*, *tRNA<sup>Ser(AGY)</sup>*, and *tRNA<sup>Glu</sup>*.

## Additional material

**Additional file 1: Table S1.** List of animal species and the accession numbers of the mtDNA (GenBank) used to calculate nucleotide conservation.

## Acknowledgements and Funding

This study was supported by a Health Science Research Grant (H16-kankakuki-006 to TM) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, a Grant-in-Aid for Clinical Research to TM from the National Hospital Organization, and by a Grant-in-Aid for Scientific Research (19592001 to TM) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

## Author details

<sup>1</sup>Laboratory of Auditory Disorders, Division of Hearing and Balance Research, National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan. <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan. <sup>3</sup>Division of Otorhinolaryngology, Department of Surgical Subspecialties, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan. <sup>4</sup>Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine, Nagano, Japan.

## Authors' contributions

HM participated in cloning and sequencing, data analysis, and drafted the manuscript. HKo, ET, ITK, and HKa established and conducted the dHPLC analysis, sequencing, and data analysis. HT, SU, and TO coordinated the

study and helped with gene analysis. TM planned and organized the study, examined patients, analyzed data, and helped draft the manuscript. All the authors read and approved the final manuscript.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 6 June 2011 Accepted: 12 October 2011

Published: 12 October 2011

## References

1. Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med* 2006, **354**:2151-2164.
2. Kral A, O'Donoghue GM: Profound deafness in childhood. *N Engl J Med* 2010, **363**:1438-1450.
3. Sakihara Y, Christensen B, Parving A: Prevalence of hereditary hearing impairment in adults. *Scand Audiol* 1999, **28**:39-46.
4. Kokotas H, Petersen MB, Willems PJ: Mitochondrial deafness. *Clin Genet* 2007, **71**:379-391.
5. del Castillo FJ, Rodriguez-Ballesteros M, Martin Y, Arellano B, Gallo-Teran J, Morales-Angulo C, Ramirez-Camacho R, Cruz Tapia M, Solanellas J, Martinez-Conde A, et al: Heteroplasmy for the 1555A > G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in six Spanish families with non-syndromic hearing loss. *J Med Genet* 2003, **40**:632-636.
6. Chen J, Yang L, Yang A, Zhu Y, Zhao J, Sun D, Tao Z, Tang X, Wang J, Wang X, et al: Maternally inherited aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss is associated with the 12S rRNA C1494T mutation in three Han Chinese pedigrees. *Gene* 2007, **401**:4-11.
7. Zhao H, Li R, Wang Q, Yan Q, Deng JH, Han D, Bai Y, Young WY, Guan MX: Maternally inherited aminoglycoside-induced and nonsyndromic deafness is associated with the novel C1494T mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family. *Am J Hum Genet* 2004, **74**:139-152.
8. Chinnery PF, Elliott C, Green GR, Rees A, Coulthard A, Turnbull DM, Griffiths TD: The spectrum of hearing loss due to mitochondrial DNA defects. *Brain* 2000, **123**(Pt 1):82-92.
9. Deschauer M, Muller T, Wieser T, Schulte-Mattler W, Kornhuber M, Zierz S: Hearing impairment is common in various phenotypes of the mitochondrial DNA A3243G mutation. *Arch Neurol* 2001, **58**:1885-1888.
10. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, de Vijlder MF, Struyvenberg PA, van de Kamp JJ, Maassen JA: Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992, **1**:368-371.
11. Maassen JA, Jahangir Tafrechi RS, Janssen GM, Raap AK, Lemkes HH, Hart LM: New insights in the molecular pathogenesis of the maternally inherited diabetes and deafness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006, **35**:385-396.
12. Goto Y, Nonaka I, Horai S: A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990, **348**:651-653.
13. Kobayashi Y, Momoi MY, Tominaga K, Momoi T, Nihei K, Yanagisawa M, Kagawa Y, Ohta S: A point mutation in the mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes). *Biochem Biophys Res Commun* 1990, **173**:816-822.
14. Jin L, Yang A, Zhu Y, Zhao J, Wang X, Yang L, Sun D, Tao Z, Tsushima A, Wu G, et al: Mitochondrial tRNA<sup>Ser(UCN)</sup> gene is the hot spot for mutations associated with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss. *Biochem Biophys Res Commun* 2007, **361**:133-139.
15. Reid FM, Vernham GA, Jacobs HT: A novel mitochondrial point mutation in a maternal pedigree with sensorineural deafness. *Hum Mutat* 1994, **3**:243-247.
16. Maasz A, Komlosi K, Hadzsiev K, Szabo Z, Willems PJ, Gerlinger I, Kosztolanyi G, Mehes K, Melegh B: Phenotypic variants of the deafness-associated mitochondrial DNA A7445G mutation. *Curr Med Chem* 2008, **15**:1257-1262.
17. Verhoeven K, Ensink RJ, Tiranti V, Huygen PL, Johnson DF, Schatteman I, Van Laer L, Verstreken M, Van de Heyning P, Fischel-Ghodsian N, et al: Hearing impairment and neurological dysfunction associated with a

- mutation in the mitochondrial tRNASer(UCN) gene. *Eur J Hum Genet* 1999, 7:45-51.
18. Hutchin TP, Parker MJ, Young ID, Davis AC, Pulleyn LJ, Deeble J, Lench NJ, Markham AF, Mueller RF: A novel mutation in the mitochondrial tRNA(Ser (UCN)) gene in a family with non-syndromic sensorineural hearing impairment. *J Med Genet* 2000, 37:692-694.
  19. Rydzanicz M, Wrobel M, Pollak A, Gawecki W, Brauze D, Kostrzewska-Poczekaj M, Wojsyk-Banaszak I, Lechowicz U, Mueller-Malesinska M, Oldak M, et al: Mutation analysis of mitochondrial 12S rRNA gene in Polish patients with non-syndromic and aminoglycoside-induced hearing loss. *Biochem Biophys Res Commun* 2010, 395:116-121.
  20. Chaig MR, Zernotti ME, Soria NW, Romero OF, Romero MF, Gerez NM: A mutation in mitochondrial 12S rRNA, A827G, in Argentinean family with hearing loss after aminoglycoside treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 2008, 368:631-636.
  21. Bacino C, Prezant TR, Bu X, Fournier P, Fischel-Ghodsian N: Susceptibility mutations in the mitochondrial small ribosomal RNA gene in aminoglycoside induced deafness. *Pharmacogenetics* 1995, 5:165-172.
  22. Li Z, Li R, Chen J, Liao Z, Zhu Y, Qian Y, Xiong S, Heman-Ackah S, Wu J, Choo DI, et al: Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss. *Hum Genet* 2005, 117:9-15.
  23. Thyagarajan D, Bressman S, Bruno C, Przedborski S, Shanske S, Lynch T, Fahn S, DiMauro S: A novel mitochondrial 12SrRNA point mutation in parkinsonism, deafness, and neuropathy. *Ann Neurol* 2000, 48:730-736.
  24. Tessa A, Giannotti A, Tieri L, Vilarinho L, Marotta G, Santorelli FM: Maternally inherited deafness associated with a T1095C mutation in the mDNA. *Eur J Hum Genet* 2001, 9:147-149.
  25. Wang Q, Li R, Zhao H, Peters JL, Liu Q, Yang L, Han D, Greinwald JH Jr, Young WY, Guan MX: Clinical and molecular characterization of a Chinese patient with auditory neuropathy associated with mitochondrial 12S rRNA T1095C mutation. *Am J Med Genet A* 2005, 133A:27-30.
  26. Zhao L, Young WY, Li R, Wang Q, Qian Y, Guan MX: Clinical evaluation and sequence analysis of the complete mitochondrial genome of three Chinese patients with hearing impairment associated with the 12S rRNA T1095C mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 325:1503-1508.
  27. Lu J, Li Z, Zhu Y, Yang A, Li R, Zheng J, Cai Q, Peng G, Zheng W, Tang X, et al: Mitochondrial 12S rRNA variants in 1642 Han Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss. *Mitochondrion* 2010, 10:380-390.
  28. Konings A, Van Camp G, Goethals A, Van Eyken E, Vandeveld A, Ben Azza J, Peeters N, Wuyts W, Smeets H, Van Laer L: Mutation analysis of mitochondrial DNA 12SrRNA and tRNASer(UCN) genes in non-syndromic hearing loss patients. *Mitochondrion* 2008, 8:377-382.
  29. Kobayashi K, Oguchi T, Asamura K, Miyagawa M, Horai S, Abe S, Usami S: Genetic features, clinical phenotypes, and prevalence of sensorineural hearing loss associated with the 961delT mitochondrial mutation. *Auris Nasus Larynx* 2005, 32:119-124.
  30. Yao YG, Salas A, Bravi CM, Bandelt HJ: A reappraisal of complete mtDNA variation in East Asian families with hearing impairment. *Hum Genet* 2006, 119:505-515.
  31. Herrstadt C, Howell N: An evolutionary perspective on pathogenic mtDNA mutations: haplogroup associations of clinical disorders. *Mitochondrion* 2004, 4:791-798.
  32. Kong QP, Bandelt HJ, Sun C, Yao YG, Salas A, Achilli A, Wang CY, Zhong L, Zhu CL, Wu SF, et al: Updating the East Asian mtDNA phylogeny: a prerequisite for the identification of pathogenic mutations. *Hum Mol Genet* 2006, 15:2076-2086.
  33. Tanaka M, Cabrera VM, Gonzalez AM, Larruga JM, Takeyasu T, Fuku N, Guo LJ, Hirose R, Fujita Y, Kurata M, et al: Mitochondrial genome variation in eastern Asia and the peopling of Japan. *Genome Res* 2004, 14:1832-1850.
  34. Achilli A, Perego UA, Bravi CM, Coble MD, Kong QP, Woodward SR, Salas A, Torroni A, Bandelt HJ: The phylogeny of the four pan-American MtdNA haplogroups: implications for evolutionary and disease studies. *PLoS One* 2008, 3:e1764.
  35. Usami S, Abe S, Akita J, Namba A, Shinkawa H, Ishii M, Iwasaki S, Hoshino T, Ito J, Doi K, et al: Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet* 2000, 37:38-40.
  36. Oshima T, Kudo T, Ikeda K: Point mutation of the mitochondrial genome in Japanese deaf-mutism. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001, 63:329-332.
  37. He Y, Wu J, Dressman DC, Iacobuzio-Donahue C, Markowitz SD, Velculescu VE, Diaz LA Jr, Kinzler KW, Vogelstein B, Papadopoulos N: Heteroplasmic mitochondrial DNA mutations in normal and tumour cells. *Nature* 2010, 464:610-614.
  38. Lu J, Wang D, Li R, Li W, Ji J, Zhao J, Ye W, Yang L, Qian Y, Zhu Y, et al: Maternally transmitted diabetes mellitus associated with the mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) A3243G mutation in a four-generation Han Chinese family. *Biochem Biophys Res Commun* 2006, 348:115-119.
  39. Mancuso M, Filosto M, Forli F, Rocchi A, Berrettini S, Siciliano G, Murri L: A non-syndromic hearing loss caused by very low levels of the mtDNA A3243G mutation. *Acta Neurol Scand* 2004, 110:72-74.
  40. Laloi-Michelin M, Meas T, Ambonville C, Bellanne-Chantelot C, Beaufrils S, Massin P, Vialettes B, Gin H, Timsit J, Bauduceau B, et al: The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:3025-3030.
  41. van Den Bosch BJ, de Coe RF, Scholte HR, Nijland JG, van Den Bogaard R, de Visser M, de Die-Smulders CE, Smeets HJ: Mutation analysis of the entire mitochondrial genome using denaturing high performance liquid chromatography. *Nucleic Acids Res* 2000, 28:E89.
  42. Matsunaga T, Hirota E, Bito S, Niimi S, Usami S: Clinical course of hearing and language development in GJB2 and non-GJB2 deafness following habilitation with hearing aids. *Audiol Neurootol* 2006, 11:59-68.
  43. Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Ohtsuka A, Asamura K, Usami S: Deafness due to A1555G mitochondrial mutation without use of aminoglycoside. *Laryngoscope* 2004, 114:1085-1091.
  44. Wada Y, Kayamori Y, Hamasaki N: Protocols for entire mitochondrial DNA sequence by direct sequencing. *Rinsho-Kensa* 2005, 49:59-64. (Japanese).
  45. Hereditary Hearing Loss Homepage. [<http://hereditaryhearingloss.org/>].
  46. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, et al: Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981, 290:457-465.
  47. Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, Lightowlers RN, Turnbull DM, Howell N: Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet* 1999, 23:147.
  48. mtSNP database. [<http://mitsnp.tmg.or.jp/mitsnp/index.shtml>].
  49. MITOMAP. [<http://www.mitomap.org/MITOMAP>].
  50. Uppsala mtDB database. [<http://www.genpat.uu.se/mtDB/>].
  51. Leveque M, Marlin S, Jonard L, Procaccio V, Reynier P, Amati-Bonneau P, Baulande S, Pierron D, Lacombe D, Duriez F, et al: Whole mitochondrial genome screening in maternally inherited non-syndromic hearing impairment using a microarray resequencing mitochondrial DNA chip. *Eur J Hum Genet* 2007, 15:1145-1155.
  52. PhyloTree. [<http://www.phylotree.org/>].
  53. Hamada M, Kiryu H, Sato K, Mituyama T, Asai K: Prediction of RNA secondary structure using generalized centroid estimators. *Bioinformatics* 2009, 25:465-473.
  54. Sato K, Hamada M, Asai K, Mituyama T: CENTROIDFOLD: a web server for RNA secondary structure prediction. *Nucleic Acids Res* 2009, 37:W277-280.
  55. Mollers M, Maniura-Weber K, Kiseljakovic E, Bust M, Hayrapetyan A, Jaksch M, Helm M, Wiesner RJ, von Kleist-Retzow JC: A new mechanism for mtDNA pathogenesis: impairment of post-transcriptional maturation leads to severe depletion of mitochondrial tRNASer(UCN) caused by T7512C and G7497A point mutations. *Nucleic Acids Res* 2005, 33:5647-5658.
  56. Tang X, Yang L, Zhu Y, Liao Z, Wang J, Qian Y, Tao Z, Hu L, Wu G, Lan J, et al: Very low penetrance of hearing loss in seven Han Chinese pedigrees carrying the deafness-associated 12S rRNA A1555G mutation. *Gene* 2007, 393:11-19.
  57. Torroni A, Campos Y, Rengo C, Sellitto D, Achilli A, Magri C, Semino O, Garcia A, Jara P, Arenas J, et al: Mitochondrial DNA haplogroups do not play a role in the variable phenotypic presentation of the A3243G mutation. *Am J Hum Genet* 2003, 72:1005-1012.
  58. Takahashi K, Merchant SN, Miyazawa T, Yamaguchi T, McKenna MJ, Kouda H, Iino Y, Someya T, Tamagawa Y, Takiyama Y, et al: Temporal bone histopathological and quantitative analysis of mitochondrial DNA in MELAS. *Laryngoscope* 2003, 113:1362-1368.

59. Tiranti V, Chariot P, Carella F, Toscano A, Soliveri P, Girlanda P, Carrara F, Fratta GM, Reid FM, Mariotti C, *et al*: Maternally inherited hearing loss, ataxia and myoclonus associated with a novel point mutation in mitochondrial tRNASer(UCN) gene. *Hum Mol Genet* 1995, **4**:1421-1427.
60. Tang X, Li R, Zheng J, Cai Q, Zhang T, Gong S, Zheng W, He X, Zhu Y, Xue L, *et al*: Maternally inherited hearing loss is associated with the novel mitochondrial tRNA Ser(UCN) 7505T > C mutation in a Han Chinese family. *Mol Genet Metab* 2010, **100**:57-64.
61. Sue CM, Tanji K, Hadjigeorgiou G, Andreu AL, Nishino I, Krishna S, Bruno C, Hirano M, Shanske S, Bonilla E, *et al*: Maternally inherited hearing loss in a large kindred with a novel T7511C mutation in the mitochondrial DNA tRNA(Ser(UCN)) gene. *Neurology* 1999, **52**:1905-1908.
62. Young WY, Zhao L, Qian Y, Wang Q, Li N, Greinwald JH Jr, Guan MX: Extremely low penetrance of hearing loss in four Chinese families with the mitochondrial 12S rRNA A1555G mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, **328**:1244-1251.
63. Rydzanicz M, Wrobel M, Cywinska K, Froehlich D, Gawecki W, Szyfter W, Szyfter K: Screening of the general Polish population for deafness-associated mutations in mitochondrial 12S rRNA and tRNA Ser(UCN) genes. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009, **13**:167-172.

#### Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2350/12/135/prepub>

doi:10.1186/1471-2350-12-135

**Cite this article as:** Mutai *et al*: Systematic analysis of mitochondrial genes associated with hearing loss in the Japanese population: dHPLC reveals a new candidate mutation. *BMC Medical Genetics* 2011 **12**:135.

Submit your next manuscript to BioMed Central  
and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## IV. 資料

医療者関係各位殿

平成22年10月吉日

平成22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

「鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝子診断法の確立と診療体制モデル構築に関する研究」

主任研究者 飯島一誠（神戸大学大学院医学研究科小児科学分野こども発育学部門）

「鰓弓耳腎（BOR）症候群の発症頻度等の全国調査」二次調査のお願い

拝啓

秋冷の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

昨年の本研究班による「鰓弓耳腎（BOR）症候群の発症頻度等の全国調査」にご協力いただき、誠にありがとうございました。皆様のご協力によりまして、平成21年度の報告書を別紙のようにまとめさせていただくことができました。

さて今回その結果を踏まえ、平成22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の調査研究として二次調査を実施させていただくこととなりました。前回の調査により患者数の予測ができましたが、現在までの調査では患者様のニーズは何か、また今後どのような治療をご提供すればよいか不明であり、そのために本症候群に対するさらに詳しい調査を行うこととさせていただきます。今回の調査によって本症候群の実態を明らかにし、より適切な治療を早期に患者様に提供できるように啓発してまいりたいと考えております。

そのため今回の二次調査用紙は、医療者の視点、患者様の視点から本疾患の現状を把握したいと考え、「医療者用」「患者様用」に分けて調査させていただくこととしました。調査方法については、別紙をご参照ください。

ご多忙中誠に恐縮ですが、何とぞ本調査にご協力いただきますよう宜しくお願い申し上げます。

敬具

神戸大学大学院医学研究科  
小児科学分野こども発育学部門  
特命教授 飯島 一誠

## 【調査方法について】

### 1. この封書の中に入っているもの

- (1) 二次調査のお願い（医療者用）
- (2) 調査方法について
- (3) 総括研究報告書
- (4) 医療者用調査用紙
- (5) 医療者返信用封筒
- (6) 患者様送付用封筒（患者様送付用封筒には以下のものが入っております）

- ・ 調査のお願い（患者様用）
- ・ 患者様用調査用紙
- ・ 患者様返信用封筒

※ 患者様の個人情報保護の観点から、封筒には「送付用」「返信用」とのみ表書きしております。

### 2. 調査用紙回収方法

#### (1) 医療者用：先生方にご記載願います。

- ・ 患者様ごとに調査用紙をご用意しております。調査用紙1ページ目最上段に患者様の性別、生年月日、年齢が記載されておりますので、それぞれの患者様につき1通ずつご記載ください（前回調査でご報告いただいたにもかかわらず調査書がない患者様につきましては、診断基準などと照らし合わせ今回は調査対象外とさせていただきます。どうかご了承ください）。
- ・ 別添えの「医療者用返信用封筒」にて2010年11月末日までにご返送ください。

#### (2) 患者様用：患者様にご記載いただきます。

- ・ 患者様に送付用封筒をお渡しいただき、ご記入の上患者様ご自身で送付いただくようお願いしていただけませんでしょうか。患者様用の返信用封筒は、送付用封筒に同封しております。
- ・ 現在定期的に受診されていない方、もしくは定期的に受診されていても受診間隔が空いてしばらく受診する予定のない患者様には、誠にお手数ですが送付用封筒を患者様あてご郵送願えませんでしょうか（送付用封筒の表面に患者様ご住所、お名前、および裏面に貴院名、ご住所をご記入いただき、そのまま投函してください）。個人情報保護の観点から、当方からの直接送付を控えさせていただきます。
- ・ 患者様調査用紙も2010年11月末日までにご送付いただくようご指導お願い申し上げます。

### 3. 本調査に関するお問い合わせ先

神戸大学大学院内科系講座小児科学 小児急性疾患学 特命助教 森貞直哉

〒650-0017 神戸市中央区楠町7丁目5番1号

FAX 078-382-6090（医局）

e-mail morisada@med.kobe-u.ac.jp



# 「鰓弓耳腎（BOR）症候群の発症頻度等の全国調査」二次調査用紙（医療者用）

本調査用紙には以下の患者様についてご記載願います。

事務局用集計番号	_____
性別	_____ <u>男</u> ・ <u>女</u> _____
生年月日	_____年 _____月 _____日生
年齢	_____歳（2010年9月現在）

## 1. BOR 症候群について

### (1) 診断について

- ① 患者さまが、本症に関連して初めて医療機関を受診したきっかけは何でしょうか？  
（ 頸瘻/頸嚢胞 ・ 難聴 ・ 耳瘻孔 ・ 耳介奇形 ・ 腎疾患 ・ 不明 ・  
その他 \_\_\_\_\_ ）
- ② それは何歳頃でしょうか？ （ \_\_\_\_\_ ）歳ころ
- ③ BOR 症候群と診断されたのは何歳頃でしょうか？ （ \_\_\_\_\_ ）歳ころ
- ④ BOR 症候群はどこで診断されたのでしょうか？  
（ 自院 \_\_\_\_\_ 科 ・ 他院 \_\_\_\_\_ 科 ・ 不明 \_\_\_\_\_ ）
- ⑤ 当初から BOR 症候群と診断されていましたか？ （ はい ・ いいえ ・ 不明 \_\_\_\_\_ ）
- ⑥ （⑤でいいえとお答えの方）当初の診断名は何だったのでしょうか？ お分かりでしたらお答えください。（ \_\_\_\_\_ ）

### (2) 診療科について

- ① 現在も定期的な受診がありますか？ （ はい ・ いいえ ・ 不明 \_\_\_\_\_ ）
- ② （①ではいいえとお答えの方）現在定期的に受診している診療科は？ （複数回答可）  
（ 自院 小児科 ・ 耳鼻咽喉科 ・ その他 \_\_\_\_\_  
他院 小児科 ・ 耳鼻咽喉科 ・ その他 \_\_\_\_\_  
不明 ・ なし ・ その他 \_\_\_\_\_ ）

(3) 生活状況などについて

① 就業、就学、日常生活などで患者様がお困りの点がありますか？

( はい ・ いいえ ・ 不明 )

② (①ではいとお答えの方) 具体的に教えてください。

( )

③ 知的発達の遅れはありますか？

( はい ・ 疑いあり ・ いいえ ・ 不明 )

④ 生活面について、貴院で指導されていることはありますか？

( はい ・ いいえ ・ 不明 )

⑤ (④ではいとお答えの方) 具体的にどのような指導をされていますか？

( )

⑥ 学校や職場と、生活や就学、就業のことで連絡を取り合うことがありましたか？

( はい ・ いいえ ・ 不明 )

⑦ (⑥ではいとお答えの方) どのようなことでしたか？お分かりでしたらお答えください。

( )

2. 難聴、頸瘻/頸嚢胞などについて

(1) 難聴について

① 難聴はありますか？ ( はい ・ いいえ ・ 不明 )

※ (①ではいとお答えの方のみ以下お答えください)

② 難聴のタイプは何でしょうか？

( 感音性 ・ 伝音性 ・ 混合性 ・ 不明 )

③ 難聴は両側ですか？片側ですか？ ( 両側 ・ 片側 ( 右 ・ 左 ) ・ 不明 )

④ 難聴は進行していますか？ ( はい ・ いいえ ・ 不明 )

⑤ 補聴器は使用していますか？ ( はい ・ いいえ ・ 不明 )

⑥ (⑤ではいとお答えの方) 補聴器は有効ですか？ ( はい ・ いいえ ・ 不明 )

⑦ 難聴に対して外科的治療は行われましたか？ ( はい ・ いいえ ・ 不明 )

⑧ (⑦ではいとお答えの方)

どのような手術を受けましたか？

( )

外科手術により聴力の改善が見られましたか？ ( はい ・ いいえ ・ 不明 )

(2) 頰瘻/頰嚢胞について

① 頰瘻/頰嚢胞などがあります（ありました）か？

( はい ・ いいえ ・ 不明 )

② (①ではいとお答えの方) これらの奇形に対して、外科的治療は行われましたか？

( はい ・ いいえ ・ 不明 )

(3) 耳介などの奇形について

① 耳介奇形や耳瘻孔などの奇形はありますか？ ( はい ・ いいえ ・ 不明 )

※ (①ではいとお答えの方のみ以下お答えください)

② どのような異常がありますか？ (複数選択可)

( 小耳症 ・ 副耳 ・ 耳瘻孔 ・ その他 )

③ これらの奇形に対して、外科的治療は行われましたか？

( はい ・ いいえ ・ 不明 )

④ その他に奇形症状があればお答えください。

( )

3. 腎疾患について

(1) 腎疾患はありますか？ (複数回答可)

( ある ・ ない ・ 不明 )

※(1)であるとのお答えの方のみ以下お答えください。

(2) どのような疾患がありますか？ (重複可能)

腎無形成 ( 左 ・ 右 ・ 両側 ・ 不明 )

腎低形成 ( 左 ・ 右 ・ 両側 ・ 不明 )

腎盂尿管移行部狭窄 ( 左 ・ 右 ・ 両側 ・ 不明 )

水腎症 ( 左 ・ 右 ・ 両側 ・ 不明 )

膀胱尿管逆流症 ( 左 ・ 右 ・ 両側 ・ 不明 )

多嚢胞性異形成腎 (MCDK) ( 左 ・ 右 ・ 両側 ・ 不明 )

その他 ( )

(3) 推定 GFR (糸球体濾過率) 算定のために、最近の身長とクレアチニン値を教えてください。

身長 ( ) (cm)

血清クレアチニン ( ) (mg/dl) 測定方法 ( 酵素法 ・ Jaffe 法 )

測定時の年齢 ( ) 歳

※ 身長と血清クレアチニンは、同時に測定した、最近の結果をご記入ください。

(4) 腎疾患に対する治療について

① どのような治療を受けていますか？

( 経過観察のみ ・ 投薬のみ ・ 外科的処置 ・ 透析中 ・ 腎移植後 ・ 不明 ・  
その他 )

② 具体的な治療（薬剤名、術式など）をお答えください。

( )

4. その他、本症候群に関連したと思われるその他の症状があればご記載ください。

※因果関係が明らかでなくても結構です。

5. 遺伝子解析について

(1) 遺伝子解析は行われましたか？ ( はい ・ いいえ ・ 不明 )

(2) ((1)ではいいえとお答えの方のみ) 遺伝子異常について教えてください

① 異常があった遺伝子はどれでしょうか？

( *EYAI* ・ *SIX5* ・ *SALL1* ・ *SIX1* ・ 不明 ・  
その他 )

② 遺伝子異常について、おわかりでしたら更に具体的に教えてください

( )

(3) 遺伝相談について

① 遺伝カウンセリングは行われましたか？ ( はい ・ いいえ ・ 不明 )

② ((1)で はい とお答えの方) カウンセリングはどなたが行いましたか？

( 小児科医 ・ 耳鼻科医 ・ 遺伝専門医 ・ 不明 ・ その他 )

6. BOR 症候群の患者様を診療する上で、現在お困りの点や、今後必要と思われること（疾患情報提供体制など）があれば自由に記載してください。

本調査用紙は、平成 22 年 11 月末日までにご返送ください。

ご協力誠にありがとうございました。

患者様ならびにご家族各位殿

平成22年10月吉日

「鰓弓耳腎（BOR）症候群の発症頻度等の全国調査」 ご協力をお願い

拝啓

秋冷の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。突然お手紙を送付させていただいたこと、どうかご容赦願います。

私どもは鰓弓耳腎（Branchio-oto-renal（BOR））症候群について研究をしております。BOR症候群は、くびや耳にある小さな穴、耳の形の異常、難聴、そして腎臓病を主症状とする病気です。欧米での頻度は4万人に1人程度とされていますが、わが国において患者様がどのくらいいらっしゃるか、どのような治療をうけていらっしゃるかなど、詳しいことはいまだに分かっておりません。そのため本疾患の患者様に対して必要と考えられる医療が実際に患者様に提供されているかどうかなど、不明なままとなっております。

そこで本研究班ではわが国におけるBOR症候群の患者数・発症頻度を把握するための全国調査を、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の調査研究として医療機関を対象に実施いたしました。その結果さらに詳しい調査が必要と考えましたが、医療者の視点のみならず、患者様からの視点を調査させていただき、わが国における本疾患の実情を把握し、よりよい医療を提供できる体制を構築しようと考えております。

患者様ならびにご家族様におかれましては、別紙の調査用紙にご記入をいただき、別添えの返信用封筒にて本年11月末日までにご返送願いたく存じます。なお、本調査はおかかりの医療機関を通じて匿名により行われております（患者様のお名前、ご住所などは研究班では一切把握しておりません）。また収集いたしました情報は本調査においてのみ使用し、調査結果は患者様が特定されないような形で公表させていただきますことも申し添えます。

突然のお願いで誠に恐縮ではございますが、何とぞ本調査にご協力いただきますようよろしくお願い申し上げます。

敬具

神戸大学大学院医学研究科  
小児科学分野こども発育学部門  
特命教授 飯島 一誠

**【本調査の方法】**

- ・ 封筒内の調査用紙にご記入いただき、同封の返信用封筒でご送付ください。
- ・ 患者様の氏名、ご住所などは、封筒、調査用紙いずれにも一切ご記入いただく必要はございません。

**【お問い合わせ先】**

神戸大学大学院内科系講座小児科学 小ども急性疾患学  
特命助教 森貞直哉

〒650-0017

神戸市中央区楠町7丁目5番1号

FAX 078-382-6090

e-mail [morisada@med.kobe-u.ac.jp](mailto:morisada@med.kobe-u.ac.jp)

# 「鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の発症頻度等の全国調査」調査用紙 (患者様用)

## 1. BOR 症候群について

### (1) 診断について

① この病気 (BOR 症候群) に関連して、初めて医療機関を受診したきっかけは何だったでしょうか？

( 耳の聞こえが悪い ・ 耳の形がおかしい ・ 耳の近くや首に小さな穴がある ・ 首から汁のようなものがでる ・ 覚えていない ・ その他： )

② それは何歳頃でしょうか？ ( ) 歳ころ

③ BOR 症候群と診断されたのは何歳頃でしょうか？ ( ) 歳ころ

④ ご家族 (血縁のある方) にも同じ病気の方がいますか？

( はい ・ いいえ )

⑤ (⑤ではいとお答えの方) 具体的に教えていただけますでしょうか？

続柄	症状

### (2) 受診されている (されていた) 診療科について

① 現在も定期的に受診されていますか？ ( はい ・ いいえ )

② 受診されている (されていた) 診療科は何でしょうか？

( 小児科、耳鼻科などの**診療科名のみ**お答えください )

(                      科 ) (                      )

(                      科 ) (                      )

※現在も受診中の診療科には○をつけてください

(3) 生活状況などについて

① 就業、就学、日常生活などでお困りの点がありますか？

( はい ・ いいえ ・ わからない )

② (①ではいとお答えの方) 具体的に教えてください。

③ 生活面について、病院から具体的に指導されていることはありますか？

( はい ・ いいえ ・ わからない )

④ (④ではいとお答えの方) 具体的にどのような指導をされていますか？

2. 難聴などについて

(1) 難聴について

① 難聴はありますか？ ( はい ・ いいえ ・ わからない )

※ (①ではいとお答えの方のみ以下お答えください)

② 難聴のタイプをご存知でしょうか？

( 感音性 ・ 伝音性 ・ 混合性 ・ わからない )

③ 難聴は進行していますか？

( はい ・ いいえ ・ わからない )

④ 補聴器は使用していますか？ ( はい ・ いいえ )

⑤ (④ではいとお答えの方) 補聴器は有効ですか？

( はい ・ いいえ ・ わからない )

⑥ 難聴に対して手術は受けましたか？ ( はい ・ いいえ )



⑦ (⑥ではいとお答えの方) 外科手術により聴力が改善しましたか?

( はい ・ いいえ ・ わからない )

(2) 耳などの奇形について

① 耳の形がおかしい、耳や頸部に孔(あな)がある、などの症状がありますか? ( はい ・ いいえ ・ わからない )

※(①ではいとお答えの方のみ以下お答えください)

② どのような異常がありますか?(複数選択可)

( 耳が小さい ・ 耳のそばに小さな突起がある(あった) ・  
耳のそばに孔(あな)がある(あった) ・ その他 )

③ これらに対して、外科的治療(手術)は行われましたか?

( はい ・ いいえ ・ 覚えていない )

④ その他にこの病気に関連したと思われる症状があればお答えください。

( )

3. 腎臓病について

(1) 腎臓の病気はありますか?

( ある ・ ない ・ わからない )

※(1)であるとのお答えの方のみ以下お答えください。

(2) 腎臓病に対する治療について

① どのような腎臓の病気でしょうか?

( )

② 腎臓の手術を受けたことがありますか?

( ある ・ ない ・ 覚えていない )

③ 腎臓病に対して、投薬はされていますか?または過去にされたことがありますか?

( はい ・ いいえ ・ 覚えていない )

④ (②ではいとお答えの方) どのようなお薬か、ご存知でしたらお答えください。

( )

⑤ 将来腎臓の機能が低下する(腎不全になる、透析が必要になる、移植が必要になる、など)可能性がある、と、医師からいらわれていますか?

( はい ・ いいえ ・ わからない )

#### 4. 遺伝子解析について

##### (1) 遺伝子診断について

① 遺伝子診断を受けましたか? ( はい ・ いいえ ・ わからない )

(①ではいとお答えの方 → ②へ、 いいえとお答えの方 → ⑦へ)

② 遺伝子診断を受けた方へ

遺伝子診断の結果をお聞きになりましたか?

( はい ・ いいえ ・ わからない )

(②の質問で はい とお答えの方は③～⑥の質問にもお答えください)

③ 遺伝子診断の結果をお聞きになってどのように感じられましたか?

( 受けてよかった ・ 受けなければよかった ・ 特になし ・

その他、下記に自由に記載してください )

④ 遺伝子診断の結果、遺伝カウンセリングを受けましたか?

( はい ・ いいえ ・ わからない )

⑤ (上の質問で はい とお答えの方) カウンセリングはどなたから受けましたか? ( 小児科医 ・ 耳鼻科医 ・ 遺伝専門医 ・

わからない ・ その他 )

⑥ 医師の説明により、以下のことについてご理解されましたか？

(理解されているものについて○をつけてください)

(a) 患者様のご両親のどちらかが、患者様と同じ遺伝子の異常をお持ちである場合と、そうでない場合があること ( )

(b) 患者様ご自身のお子様も同じ病気になる可能性があること ( )

(①でいいえとお答えの方は、以下の⑦の質問にお答えください)

⑦ 遺伝子診断を受けていない方へ

医師から遺伝子診断についての説明はありましたか？

( はい ・ いいえ ・ わからない )

(上の質問ではいいえとお答えの方) 説明を受けた上で遺伝子診断を受けなかった理由について、よろしければお答えください。

( )

⑧ その他遺伝子診断についてご意見があれば自由に記載してください。

5. 現在お困りの点や、今後必要と思われること(病気についての情報など)、また今後の病気に対するご不安な点など、下欄に自由にお書きください。

お手数ですが、本調査用紙は平成22年11月末日までにご返送ください。

ご協力誠にありがとうございました。

