

201128146A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇佐美 真一

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班名簿	-----	1
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) 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班共通臨床調査用紙		
(資料) 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴 診療ガイドライン (試案) 2012		
III. 分担研究報告		
1. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する研究	-----	93
東野 哲也		
2. 優性遺伝形式をとる難聴に関する研究	-----	96
佐藤 宏昭		
3. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究	-----	98
石川浩太郎		
4. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究	-----	102
池園哲郎		
5. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究	-----	107
内藤 泰		
6. Branchio-oto-renal (BOR) 症候群の側頭骨画像所見	-----	111
福島邦博		
7. 非症候性優性遺伝性難聴の聴力像と補聴効果	-----	113
長井今日子		
8. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究	-----	116
鎌谷直之		
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	123
V. 研究成果の刊行物・別刷	-----	127

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 23 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
	長井今日子	群馬大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 講座	助教
	武市 紀人	北海道大学医学部附属病院耳鼻いんこう科	講師
	石川浩太郎	自治医科大学医学部耳鼻咽喉科	講師
	池園 哲郎	日本医科大学医学部耳鼻咽喉科	准教授
	内藤 泰	神戸市立医療センター中央市民病院	副病院長
	福島 邦博	岡山大学医学部耳鼻医員効果	講師
	鎌谷 直之	理化学研究所ゲノム医科学研究センター	センター長

研究協力者	茂木 英明	信州大学医学部耳鼻咽喉科	助教
	福岡 久邦	信州大学医学部耳鼻咽喉科	助教
	内藤 武彦	信州大学医学部耳鼻咽喉科	医員
	西尾 信哉	信州大学医学部耳鼻咽喉科	研究員
	阿部 聡子	虎の門病院 耳鼻咽喉科	非常勤医師
	小林有美子	岩手医科大学耳鼻咽喉科学講座	非常勤医師

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（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

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。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、3) 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、4) 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と、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・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目的としている。

平成 23 年度は昨年度に引き続き臨床情報および遺伝子サンプルの収集を行った。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を明らかとした。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 23 年度は *KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子の解析を行った。また次世代シーケンサーを用いた解析を進めた。以上の結果を踏まえて、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する診療ガイドラインの改定を行った（参考資料：優性遺伝形式をとる遺伝性難聴診療ガイドライン（試案））。

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)、長井今日子(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)、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)、鎌谷直之(理化学研究所ゲノム医科学研究センター・センター長)

研究協力者：

鈴木伸嘉、茂木英明、内藤武彦、宮川麻衣子、岩佐陽一郎、西尾信哉(信州大学医学部耳鼻咽喉科)、阿部聡子(虎の門病院耳鼻咽喉科)、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(岩手医科大学耳鼻咽喉科学講座)、高橋克昌、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)

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。

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、3) 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、4) 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、その診断法および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構築および遺伝子解析を進めた。

(1) 臨床情報収集の継続

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）を把握を大規模で実施することを目的に、共同研究体制（信州大学・岩手医科大学・虎の門病院・群馬大学・宮崎大学・北海道大学・日本医科大学・自治医科大学・神戸市立医療センター中央市民病院・岡山大学）に参加いただき、10施設体制で臨床情報の収集および DNA 試料の収集を実施した。

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（添付資料「症例登録用紙」参考）。

また、書面を用いて十分に説明を行った上、書面で同意を得て採血を行い信州大学で DNA 試料のバンク化を行った。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。

(2) 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

各分担研究機関より収集された臨床情報を基にデータベースを構築し、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。また、ガイドライン改定のための基礎的な情報を提供した。

(3) 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ため、真の疾患頻度

等を算出するためには、全体に含まれるシールド・ドミナント家系の頻度を明らかにする必要がある。

そこで、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者全例を対象に、日本人の劣性遺伝形式をとる遺伝性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、また母系遺伝形式をとるミトコンドリア 1555A>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 変異の解析には PCR-RFLP 法を用いた。

また、新規遺伝子変異を見出すとともに、遺伝子解析に基づく患者のサブタイプ分類を進める事を目的に、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*WFS1* 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。

また、予備的検討として、アジレント社の SureSelect Target Enrichment System を用いて、優性遺伝形式を取る遺伝性難聴の原因遺伝子を網羅的に Capture した後に Illumina 社の HiSeq2000 次世代シーケンサーによる解析を行った。得られた Fastq データを Bowtie プログラムでゲノム配列上にマッピングして、見出された変異を直接シーケンス法で確認を行った。

(4) 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する診療ガイドラインの改定

平成 21 年次に作成したガイドラインでは、臨床実態把握を開始した年度であった

ため、症例数が不十分であったため、主として各原因遺伝子ごとの特徴を記載するにとどまらざるを得なかったが、平成 21～23 年度の実態把握調査の結果、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の全体的な特徴が明らかとなってきた。そこで、平成 23 年度は優性遺伝形式をとる遺伝性難聴全体を対象とした総論と、各遺伝子変異による難聴を対象とした各論の 2 部構成にするとともに、臨床現場での診断・治療の状況から遺伝カウンセリングの重要性まで記載した改訂作業を実施した。改定は第 2 回研究打ち合わせ会に併せて執筆分担を決め、各分担研究者が執筆したものを事務局が取りまとめ、相互に意見を求める形で作成した。

(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している。
- ・ 個人情報の保護に配慮し、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. 結果

(1) 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の実態把握

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、共同研究機関より収集された症例と、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 例を併せた約 600 例より、臨床基礎項目、随伴症状、治療実態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) との比較解析を行った。その結果以下の臨床的特徴を明らかにした。

罹患者頻度：本研究における、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) かやや多い結果であった。しかしながら、シェードドミナントが 10% 程度存在するというデータが得られたため、実際の頻度は 12% 程度となり、海外の報告と同程度であることが明らかとなった。

難聴発見時期：優性遺伝形式をとる遺伝性難聴群では、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症例が全体の 24% であり、難聴患者全体の 39% と比較して有意に難聴の発見が遅れることが明らかとなった ($p=0.018$)。

難聴の重症度：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

難聴の程度が軽いことが明らかとなった ($p=0.00004$)。

進行性：優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の 54% 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ことが明らかとなった ($p=0.00002$)。

治療法：優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の大部分が補聴器を使用しており、人工内耳装用者は 4.5% であった。難聴患者全体群における人工内耳装用者の割合は 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重度難聴患者の割合が少ないことが示唆された。

また、補聴器装用効果に関しては、裸耳の聴力の平均 (4 分法) 63.5dB が補聴器装用閾値は 39.3dB と平均して 24.2dB の改善が認められた。補聴器装用後の聴力レベルは平均 40dB であり音声言語獲得のために必要なレベル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。

(2) 遺伝子解析

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者を対象に、GJB2 遺伝子変異およびミトコンドリア 1555A>G 変異の解析を行った。その結果 GJB2 遺伝子変異による難聴症例が 17 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、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 例に認められた。ミトコンドリア遺伝子変異は母系遺伝するため、家系図から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く、精査には遺伝子診断が必要不可欠である。以上より、*GJB2* 遺伝子変異、ミトコンドリア 1555A>G 変異によるシュード・ドミナント（偽優性）の家系がおおよそ 1 割程度存在す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患者を対象に候補遺伝子解析を行った結果、*KCNQ4* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子より新規の原因遺伝子変異を見出した。見出された *KCNQ4* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子では変異の種類と臨床像の間に相関関係が認められており、重症度や予後の推測、適切な介入手法の選択には遺伝子診断が非常に有効であることが示された（図 1）。

また、次世代シーケンサーを用いた予備的解析を実施した。アジレント社の SureSelect Target Enrichment System を用いて、優性遺伝形式を取る遺伝性難聴の原因遺伝子（Hereditary Hearing loss Homepage を参照 <http://hereditary>

hearingloss.org) を網羅的に Capture した後、Illumina 社の HiSeq2000 次世代シーケンサーによる解析を行った。

その結果、遺伝子変異・遺伝子多型も含め多数の塩基置換が検出された。また、そのうち機能低下が容易に考えられる nonsense 変異、splicing junction 変異に関しては直接シーケンス法により変異の有無を確認した。次世代シーケンス法は配列決定時のエラーも多く、実際に直接シーケンスを行ったうちの約半数がエラーで

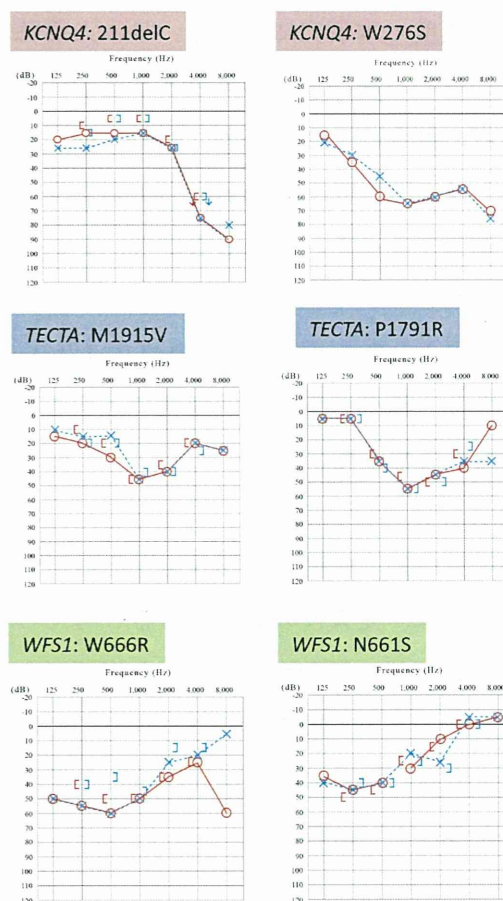


図 1 遺伝子変異の種類と聴力像
本研究で見出された遺伝子変異の一部と聴力を示す。*KCNQ4*、*TECTA*、*WFS1* の各遺伝子変異による難聴症例の臨床像は非常に類似しており、遺伝子診断と組み合わせたサブタイプ分類が重要であることが示唆される。

あったが、多くの原因遺伝子変異を同定することができた。成果を取りまとめて現在論文投稿中である。

D. 考察

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、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、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。

また、新規遺伝子の候補として *KCNQ4* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子の解析を行いに関して、新規遺伝子変異を見出した。図 1 に示すように、見出された変異家系の多くは、類似した聴力像を呈しており遺伝子診断と組み合わせたタイプ分類

が、重症度や予後の予測、適切な治療法の選択に非常に有用であることが明らかとなった。今後、解析の継続および解析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。また、次世代シーケンサーを用いた解析では、変異以外の多型や、次世代シーケンサーのエラーを検出してしまうため、効率は必ずしも良いとは言えないが、50 以上の遺伝子を網羅的に解析できるスループットの高さにより、今後大きなパラダイムシフトとして、次世代シーケンサーを用いた診断（スクリーニング）が必要な時代になる可能性が示唆された。反面、得られるデータが膨大であるため、得られたデータには必ずシーケンスエラーが含まれるなど正確性に問題が有るため、当面の間は従来の直接シーケンス法による確認作業が必要不可欠であると考えられる。

また、以上の結果を踏まえて、平成 23 年度内に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する診療ガイドライン（試案）の改定を行った。診療ガイドラインの改定にあたっては、本研究班の臨床調査の結果明らかと成ってきた優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の特徴を総論で述べ、個別の遺伝子の特徴を各論で述べる形式に改める事ができた。

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大規模で行われ、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。また、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の遺伝子解析により複数の遺伝子で新規遺伝子変異を見出した。見出された遺伝子変異では、原因遺伝子変異の種類ごとに臨床像が大きく異なることが明らかとなったことより、予後の予測や残存聴力活用型人工内耳挿入術などの新しい医学的介入の選択に、遺伝子診断が非常に有効であることが明らかとなった。

また、以上の結果を踏まえて、平成 23 年度内に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する診療ガイドライン（試案）の改定を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moteki H, Naito Y, Fujiwara K, Kitoh R, Nishio S Y, Oguchi K, Takumi Y, Usami SI. Different cortical metabolic activation by visual stimuli possibly

due to different time courses of hearing loss in patients with GJB2 and SLC26A4 mutations. *Acta Oto-Laryngol.* 131: 1232-1236. 2011

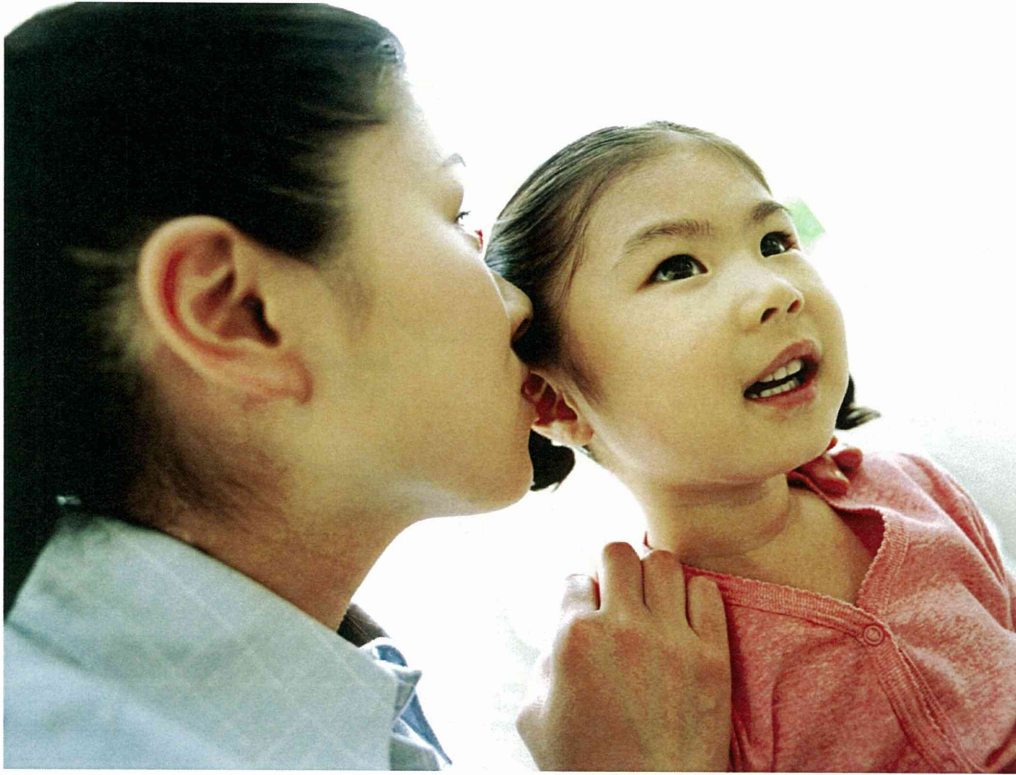
- 2) Usami, S. Nishio, S. Nagano, M. Abe, S. Yamaguchi, T. Simultaneous Screening of Multiple Mutations by Invader Assay Improves Molecular Diagnosis of Hereditary Hearing Loss: A Multicenter Study. *PLoS One.* 7: e31276. 2012
 - 3) Usami, S. Abe, S. Nishio, S. Sakurai, Y. Kojima, H. Tono, T. Suzuki, N. Mutations in the NOG gene are commonly found in congenital stapes ankylosis with symphalangism, but not in otosclerosis. *Clin Genet.* 2012. in press.
 - 4) Usami S. Miyagawa M. Nishio S. Moteki H. Takumi Y. Suzuki M. Kitano Y. Iwasaki S. Patients with CDH23 mutations and the 1555A>G mitochondrial mutations are good candidates for electric acoustic stimulation(EAS). *Acta Otolaryngol.* 132: 377-384. 2012
 - 5) 宇佐美真一 難聴の遺伝子診断 日本臨床 69: 357-367. 2011
 - 6) 宇佐美真一 難聴の遺伝子診断 *Audiology Japan* 54:44-55. 2011
- ### 2. 学会発表
- 1) 宇佐美真一：臨床セミナー(6)難聴の遺

- 伝子診断—早期診断・早期療育との関連—, 第 112 回日本耳鼻咽喉科科学会総会・学術講演会, 京都 (2011 年 5 月)
- 2) Genetics markers and hearing preservation with Japanese children. 13th Symposium on Cochlear Implants Children. 2011. 7. 14-16 シカゴ
- 3) Shin-ichi Usami: Genetic diagnosis of Japanese congenital deafness using Invader assay. International meeting of Otolology society of China. 2011. 8. 4-5 北京
- 4) Shin-ichi Usami: Genetic markers and hearing preservation. Collegium Oto-Rhino -laryngologium Amicitiae Sacrum. 2011. 9. 5-7 ベルギー
- 5) 工 穰、岩佐陽一郎、吉村豪兼、矢野卓也、内藤武彦、宮川麻衣子、茂木英明、西尾信哉、宇佐美真一: 先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」の現状, 第 56 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会, 福岡 (2011 年 10 月)
- 6) 岩佐陽一郎、岩崎 聡、西尾信哉、工 穰、宇佐美真一、熊川孝三、東野哲也、佐藤宏昭、長井今日子、武 紀人、石川浩太郎、池園哲郎、内藤 泰、福島邦博: 優性遺伝形式を取る遺伝性難聴に関する調査研究, 第 56 回 日本聴覚医学会総会・学術講演会, 福岡 (2011 年 10 月)
- 7) Yutaka Takumi, Shinichi Usami: Genetic diagnosis of Japanese congenital deafness using Invader assay. 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 神戸 (2011 年 12 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

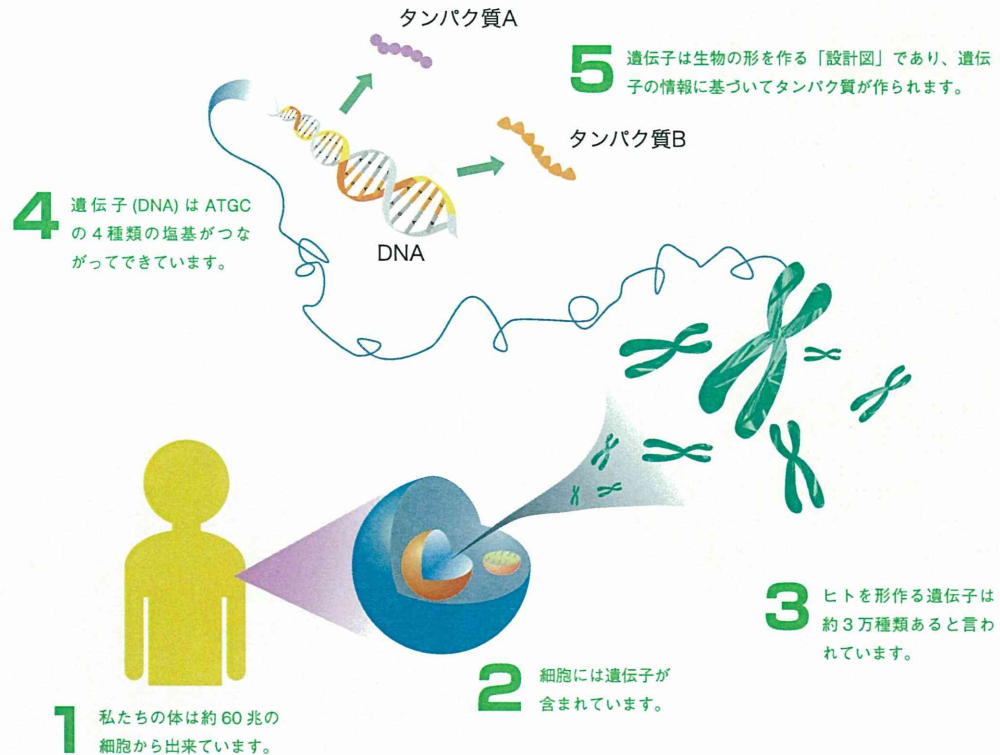


研究協力をお願い

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

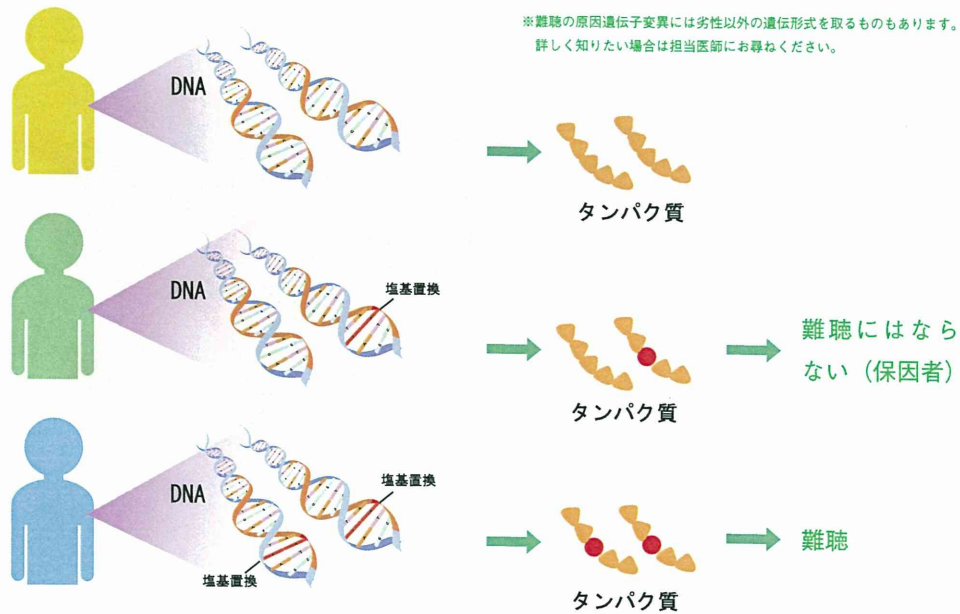


● 遺伝子とは

「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1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。

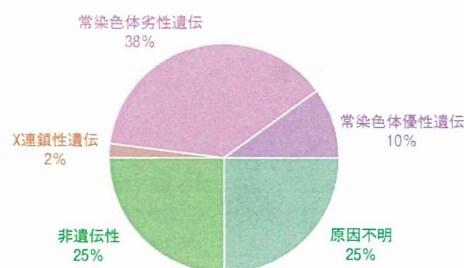
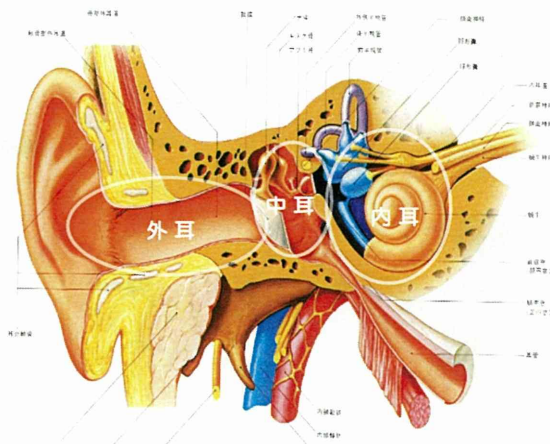
また、人体を形作る約 60 兆個の細胞では頻繁に遺伝子の変化が起きていますが、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子構造の変化のうちごく一部のみが病気を引き起こし遺伝する病気として現れます。

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持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%程度は非遺伝性の環境要因、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原因による難聴であると言われていています。（近年、この非遺伝性的難聴の原因のうち、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。