

- ・ Branchio-Oto-Renal 症候群、van der Hoeve 症候群などの症候性優性遺伝形式をとる難聴を念頭におき、混合性難聴を呈する例では、耳瘻孔、頸部瘻孔、腎機能障害、青色強膜、多発骨折歴などの軽微な随伴症状を見逃さないことが肝要である。

#### (4) 実際のカウンセリング症例

【症例】 43 歳 女性

主 訴：難聴

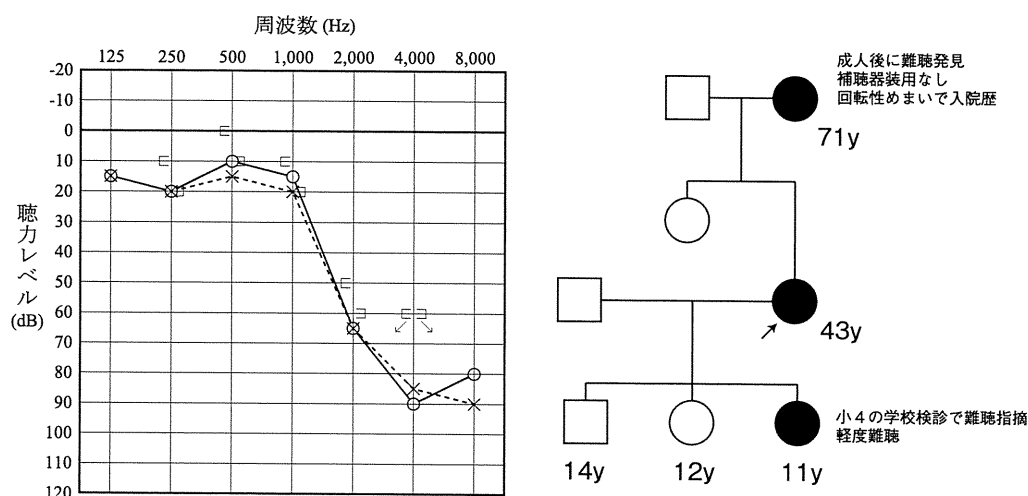
家族歴：母親、娘に難聴

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：成人まで難聴の自覚はない。学校検診で聴力異常の指摘もなし。就職後も問題なかった。出産後より難聴の自覚あり。40歳頃、内緒話が聞き取れない事に気づき近医耳鼻科を受診し、当院へ紹介となった。耳鳴り有り。めまい症状無し。

純音聴力検査：聴力図のような両側高音障害型感音難聴あり

遺伝学的検査結果：難聴遺伝子スクリーニングでは変異（-）KCNQ4 遺伝子 211delC 変異ヘテロ接合体が検出された。



- ・ 211delC 変異は日本人 2 家系目であり、比較的頻度の高い変異と考えられる。
- ・ 遺伝子型と表現型は相関するとされており、ミスセンス変異難聴と比較して成人後発症、高音障害型難聴を示す。
- ・ 遺伝カウンセリングでは、上記に加えて、親やパートナーの理解が重要であること、子どもの難聴再発率は 50% であることを伝えた。十分な説明と理解を行い、子どもについては代諾者（発端者 = 母）の同意を得たうえで、難聴のある祖母と子どもの遺伝学的検査を行った。
- ・ その結果、祖母にも発端者と同様な高音急墜型の難聴があり、KCNQ4 遺伝子 211delC 変異ヘテロ接合体が検出された。しかし、11 歳の次女には遺伝子変異は発見されず、DPOAE で正常反応が認められ、最終的に機能性難聴であることが判明した。母と祖母の難聴の存在が、その発症に関与したと考えられた。
- ・ このように優性遺伝形式の家系内では機能性難聴を生じ易く、注意すべき点と考えられた。長期的な聴覚管理を行いながら、遺伝に関わる様々なサポートを行ってゆく予定である。

## 参考文献

1. 厚生労働省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報告書 代表 宇佐美真一 2011
2. 宇佐美真一： きこえと遺伝子 金原出版 2006
3. 福嶋義光 監訳：トンプソン&トンプソン 遺伝医学 メディカル・サイエンス・インターナショナル 2009

## 5 - 2 オーファンネットについて

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、原因遺伝子変異の種類によりその臨床像が大きく異なり、また家系ごとに原因遺伝子変異部位が異なるため、確定診断のためのツールとしては連鎖マッピング、候補遺伝子の直接シーケンス解析しか手法が確立していない。これらの検査手法は解析および遺伝子変異の解釈に専門的な知識を有するため、ルーチンでの臨床検査としての実施は困難な状況である。

このような状況をふまえ、研究代表者らのグループでは平成 21 年より、希少疾患の遺伝子解析を受託して実施する NPO 法人オーファンネット・ジャパン (<http://onj.jp/index.html>) の運営する遺伝学的検査項目として複数の遺伝子解析を登録して確定診断の支援を行っている。

現在、オーファンネット・ジャパンを通じて遺伝学的検査を実施している遺伝子は下記の通りである。

NOG 遺伝子変異による難聴  
TECTA 遺伝子変異による難聴  
WFS1 遺伝子変異による難聴  
COCH 遺伝子変異による難聴  
CRYM 遺伝子変異による難聴  
KCNQ4 遺伝子変異による難聴  
BOR 症候群 (EYAI 遺伝子)

### オーファンネット・ジャパン (Orphan Net Japan : ONJ) とは

一般市民および医療関係者に対して、希少疾患に対する遺伝子診療の普及、提供、開発、育成支援に関する事業を行い、遺伝子診療を通じて国民の健康増進に広く寄与することを目的として、2007 年（平成 19 年）10 月に設立された。

希少疾患の遺伝子診療ネットワークの整備事業、希少疾患に対する遺伝子診療の普及・提供・育成支援事業、遺伝子診療関連技術の標準化および精度向上事業、遺伝子診療に関する社会啓発事業のうち、特に全国の希少遺伝性疾患に対する遺伝学的検査提供施設の連携をはかり、検査を依頼する医療機関との間のコーディネートを行なう事業を実施している。

# Ⅲ

## 各論

### 1 KCNQ4 遺伝子変異による難聴

#### (1) 概説

KCNQ4 遺伝子は、1999年に Kubisch ら<sup>1)</sup>により常染色体優性遺伝形式をとる *DFNA2* の原因遺伝子として報告された。若年で難聴を発症しその後も両側性に進行する両側進行性感音難聴が特徴的であり、時にめまいやてんかんを伴う症例が報告されている<sup>2)</sup>。その後もフランス、オランダ<sup>3)</sup>、アメリカ<sup>4)</sup>、日本<sup>2)5)</sup>で報告されているが全世界ではまだ18家系しか報告されていない稀な難聴遺伝子である。KCNQ4 遺伝子はカリウムチャネルタンパクをコードしていて、各タンパク質が4つ集まり一つの複合体となりカリウムチャネルを形成する。遺伝子変異によりタンパク質の構造が変化しカリウムが通過しにくいチャネルに変化することが難聴に関わるとされている。また、変異の種類により障害される周波数帯域が異なることが報告されている。今後、優性遺伝難聴家系における KCNQ4 遺伝子変異の頻度、新しい変異の検出、また周波数特異的に聴覚が障害される理由などの研究を進めていく必要がある。

#### (2) 診断基準

##### (臨床的診断基準)

発症年齢は、幼児期から20歳代で、両側進行性感音難聴である。オージオグラムは左右対称であることが多く、高音前傾型あるいは高音急墜型を示す。高音前傾型では幼少から小児期、高音急墜型では青年期(15歳以上)に難聴となることが多い。最終的な難聴の程度は中等度から高度の難聴であることが多い。耳音響放射では反応が減弱あるいは消失しているが側頭骨CTでは異常を認めない。家族歴がある場合には優性遺伝形式で浸透率1で遺伝している。随伴症状としてめまい、てんかんを伴う場合がある。

##### (遺伝子診断)\*

常染色体優性遺伝形式をとり、KCNQ4 遺伝子の exon 領域において missense 変異、deletion 変異、nonsense 変異が同定されている。p.L274H、p.W276S、p.L281S、p.G285S、p.G321S、Q71fs(del13)、Q71fs(delC)、p.E260K、p.D262V、p.W241X、c.664-461del18、p.G287R、p.F182L の各変異<sup>5)6)7)</sup>が報告されている。

#### (3) 治療(エビデンスレベルV, 推奨グレードA)

先天性高度難聴に対しては補聴器装用や人工内耳が有効である。

\* 保険診療外: オーファンネットで実施可能

## (4) 参考文献

1. Christian Kubisch, et al., *KCNQ4*, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness. *Cell* 96(2), 437-446, Feb 5, 1999
2. Jiro Akita, et al., Clinical and genetic features of nonsyndromic autosomal dominant sensorineural hearing loss: *KCNQ4* is a gene responsible in Japanese. *J Hum Gene*, 46: 355-361, 2001
3. Paul J. Coucke, et al., Mutations in the *KCNQ4* gene are responsible for autosomal dominant deafness in four *DFNA2* families. *Hum Molecular Gene.*, 8(7) 1321-1328, 1999
4. Michael Hildebrand et al., Audioprofile-directed screening identifies novel mutations in *KCNQ4* causing hearing loss at the *DFNA2* locus. *Genetics in Medicine*, 10(11) 797-804, 2008
5. Fumiaki Kamada et al., A novel *KCNQ4* one-base deletion in large pedigree with hearing loss: implication for the genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet* 51:455-460, 2006
6. Richard JH Smith, Michael Hildebrand. *DFNA2* Nonsyndromic hearing loss. *GeneReviews*, 2008
7. Jeong-In Baek et al., Pathogenic effects of a novel mutation(c.664\_681 del) in *KCNQ4* channels associated with auditory pathology. 2010 (article in PRESS)

## 2 *TECTA* 遺伝子変異による難聴

## (1) 概説

*TECTA* 遺伝子は常染色体優性、および劣性形式をとる非症候群性難聴 (*DFNA8/12*, *DFNB21*) の原因遺伝子として報告されている。*TECTA* 遺伝子は内耳蝸牛蓋膜の非コラーゲン基質を形成する  $\alpha$ -tectorin をコードする遺伝子である。 $\alpha$ -tectorin はおおまかに3つのドメイン、エンタクチン様 (ENT) ドメイン、ゾナドヘジン (ZA) ドメイン、ゾナ・ペルシダ (ZP ドメイン) により構成されており、それぞれをコードするエクソン領域における変異が表現型に影響を及ぼすと考えられている。

現在までに世界各国から *TECTA* 遺伝子の変異が報告されている。家系により臨床型にバリエーションがあるが、言語習得期前に難聴を発症することも多いようである。ZA ドメインに変異をもつ場合、高音部の感音難聴を示し、ZP ドメインに変異がある場合は特徴的な「皿形」の聴力像を示す。またシステイン残基が他のアミノ酸に変異している場合、進行性をとるという報告があるので聴力の経時的なフォローが必要である。一般的にめまいなどの前庭症状が前面に出ることは少ない。

## (2) 診断基準

難聴は軽度～中等が多いが、高音部や全周波数にわたり高度難聴を呈するものも報告されている。進行性を示すこともある。特に皿型のオージオグラムを呈することが特徴ともなっており、このような聴力像の症例には *TECTA* 遺伝子の ZP ドメインの遺伝子検査が必要である。



(日本人で報告された遺伝子変異) \*

p.R2021H 変異 Iwasaki et al. 2002

p.R1773X、p.H1400W、p.T1866M、p.I1997T (Moteki et al., submitted)

\* 保険診療外: オフアンネットで実施可能

### (3) 治療指針

蝸牛蓋膜に原因があるため、Cochlear conductive hearing loss(蝸牛内伝音難聴)とも呼ぶべき病態が考えられている。このため補聴器装用効果が比較的良好であると報告されている。遺伝子変異により進行性が異なるため、1年毎程度の聴力フォローが妥当と考えられる。

### (4) 参考文献 (エビデンスレベルⅢ b, 推奨グレード A)

1. Verhoeven, K., et al., Mutations in the human alpha-tectorin gene cause autosomal dominant non-syndromic hearing impairment. *Nat Genet*, 1998. 19(1): p. 60-2.
2. Moreno-Pelayo, M.A., et al., A cysteine substitution in the zona pellucida domain of alpha-tectorin results in autosomal dominant, postlingual, progressive, mid frequency hearing loss in a Spanish family. *J Med Genet*, 2001. 38(5): p. E13.
3. Iwasaki, S., et al., Association of clinical features with mutation of *TECTA* in a family with autosomal dominant hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002. 128(8): p. 913-7.
4. Plantinga, R.F., et al., A novel *TECTA* mutation in a Dutch *DFNA8/12* family confirms genotype-phenotype correlation. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2006. 7(2): p. 173-81.
5. Plantinga, R.F., et al., Audiological evaluation of affected members from a Dutch *DFNA8/12 (TECTA)* family. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2007. 8(1): p. 1-7.
6. Bahmad, F., et al., Histopathology of nonsyndromic autosomal dominant midfrequency sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*, 2008. 29(5): p. 601-6.
7. Collin, R.W., et al., Mid-frequency *DFNA8/12* hearing loss caused by a synonymous *TECTA* mutation that affects an exonic splice enhancer. *Eur J Hum Genet*, 2008. 16(12): p. 1430-6.
8. Sagong, B., et al., Two novel missense mutations in the *TECTA* gene in Korean families with autosomal dominant nonsyndromic hearing loss. *Ann Clin Lab Sci*, 2010. 40(4): p. 380-5.
9. Hildebrand, M.S., et al., *DFNA8/12* caused by *TECTA* mutations is the most identified subtype of nonsyndromic autosomal dominant hearing loss. *Hum Mutat*, 2011. 32(7): p. 825-34.

### 3 WFS1 遺伝子変異による難聴

#### (1) 概説

WFS1 遺伝子は4番染色体に存在し、8個のエクソンから構成されている。890個のアミノ酸がコードされており、wolframinというタンパク質をコードしている。Wolframinは細胞内では小胞体に膜タンパクというかたちで存在し、小胞体ストレス(タンパクの品質管理)に関与しているとされているが、明らかな機能についてはいまだ明らかになっていない。内耳においては発生初期より発現が認められており、聴覚形成に重要な役割を担っていると考えられているが、頂回転、基底回転での発現の差はないとされ、なぜ低音障害型の難聴を起こすかは不明である。

WFS1 遺伝子は1998年、常染色体優性遺伝形式を呈するWolfram症候群(DIDMOAD症候群)の原因遺伝子として報告された(Inoue et al. 1998)。Wolfram症候群は糖尿病、視神経萎縮を主症状とし、中枢性尿崩症、感音難聴、尿路系異常、精神遅滞、精神症状など様々な症状を呈する症候群として知られている。その後、低音障害型感音難聴(2000Hz以下の難聴)を特徴とする常染色体優性遺伝形式をとる難聴(DNFA6/14/38)の原因遺伝子座がWFS1遺伝子と同じ領域にあることから変異解析が行われWFS1遺伝子がDNFA6/14/38の原因ともなっていることが報告された(Bespalova et al. 2001, Young et al. 2001)。難聴は進行性とされ、初期には低音部だけの障害であることが多く、難聴の診断時期が5~20歳と遅くなる傾向にある。耳鳴をとともう報告はあるが、めまいはないとされる。海外からは31種類の変異が報告されており、日本人にも従来までに6家系(5変異)に変異が見出されている(Komatsu et al. 2002, Noguchi et al. 2005, Fukuoka et al. 2007, Fujikawa et al. 2010)。表現型(ここでは難聴のタイプ)が遺伝子検索のための有力な手がかりとなる良い例と言える。

#### (2) 診断基準

##### (臨床的診断基準)

言語習得期前に発症する両側感音難聴を呈する。

家系内発症があり、常染色体優性遺伝形式を呈する。

聴力像は低音障害型のオージオグラムを示すことが多いが、進行例では全周波数にわたる高度難聴症例も報告されている。

進行性を示す例も報告されている。

##### (遺伝子診断) \*

WFS1 遺伝子に変異があり、家系内罹患者情報と矛盾しないこと。

日本人難聴家系からの遺伝子変異として5変異(p.K634T, p.A716T, p.K836T, p.A844T, p.E864K)が報告されている。

#### (3) 治療指針 (エビデンスレベルV, 推奨グレードB)

進行性難聴を呈する例も報告されており、定期的に聴力検査を行い経過観察を行うことが重要である。通常軽度の難聴症例には経過観察のみとする場合が多いが、中等度以上の難聴症例には補聴器が用いられる。

\* 保険診療外: オフアンネットで実施可能

## (4) 参考文献

1. Komatsu K, Nakamura N, Ghadami M, Matsumoto N, Kishino T, Ohta T, Niikawa N, Yoshiura K. Confirmation of genetic homogeneity of nonsyndromic low-frequency sensorineural hearing loss by linkage analysis and a *DFNA6/14* mutation in a Japanese family. *J Hum Genet* 2002;47:395-399.
2. Noguchi Y, Yashima T, Hatanaka A, Uzawa M, Yasunami M, Kimura A, Kitamura K. A mutation in Wolfram syndrome type 1 gene in a Japanese family with autosomal dominant low-frequency sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(11):1189-94.
3. Fukuoka H, Kanda Y, Ohta S, Usami S. Mutations in the *WFS1* gene are a frequent cause of autosomal dominant nonsyndromic low-frequency hearing loss in Japanese. *J Hum Genet* 2007;52(6):510-515.
4. Fujikawa T, Noguchi Y, Ito T et al. Additional heterozygous 2507A>C mutation of *WFS1* in progressive hearing loss at lower frequencies. *Laryngoscope* 2010; 120 (1): 166 - 171.
5. Rigoli L, Lombardo F, Di Bella C. Wolfram syndrome and *WFS1* gene. *Clin Genet.* 2011 Feb;79(2):103-17.

## 4 COCH 遺伝子変異による難聴

## (1) 概説

1991年に常染色体優性遺伝性難聴を呈する家系の内耳病理所見が Khetarpal ら<sup>1)</sup>により報告されており、これが現在 *DFNA9* と呼ばれる遺伝性難聴である。Robertson ら<sup>2)</sup>は subtraction hybridization 法で、内耳に特異的に発現する遺伝子、*COCH* (コークまたはコーシュ) を同定した。*COCH* は12のエキソンからなり、染色体14番(14q12-13)に存在している。その後1998年に *DFNA9* の原因遺伝子であることが判明した<sup>3)</sup>。難聴は両側の進行性高音障害型難聴であり加齢性難聴と類似している。*COCH* 遺伝子変異はその他にも半規管裂隙症候群<sup>4)</sup>、心血管障害<sup>5)</sup> などとの関連が指摘されている。

*DFNA9* は臨床所見、ヒト病理所見、原因遺伝子、原因蛋白の生化学的解析、罹患者内耳の変異蛋白解析とその病的意義が揃って報告されている数少ない遺伝性難聴の一つである。この遺伝子の蛋白産物 Cochlin (コクリン) は内耳の細胞外マトリックス蛋白でタイプ2コラーゲン上に発現している<sup>6)</sup>。その機能の詳細ははまだ不明である。

ヒト病理所見<sup>1),7)</sup>では、蝸牛、前庭の広い範囲に変異蛋白(ムコ多糖蛋白)の沈着が特徴的で、これは変異蛋白そのものであることが証明されている<sup>8)</sup>。ある蝸牛では螺旋靱帯、螺旋板縁、基板に著名な好酸性物質(変異蛋白)の沈着がある。コルチ器の変化は症例により程度の差があり内外有毛細胞は部分的に消失している。前庭では、平衡斑と膨大部稜の間質は著名に変性しており、有毛細胞はほぼ完全に消失している。*DFNA9* におけるめまい・難聴発症のメカニズムはドミナント・ネガティブ効果と考えられている。

Cochlin は *DFNA9* 以外の内耳疾患でもその病的意義が報告されており、CD4+ T細胞性自己免疫性難聴の抗原である可能性が指摘されている<sup>9)</sup>。Cochlin には数種類のアイソフォームが知られており、その発現レベルの変化が Usher 症候群動物モデルで見いだされ



ている<sup>10,11)</sup>。緑内障罹患眼において線維柱帯への cochlin 沈着があり、正常眼ではこの所見は観察されない<sup>12)</sup>。

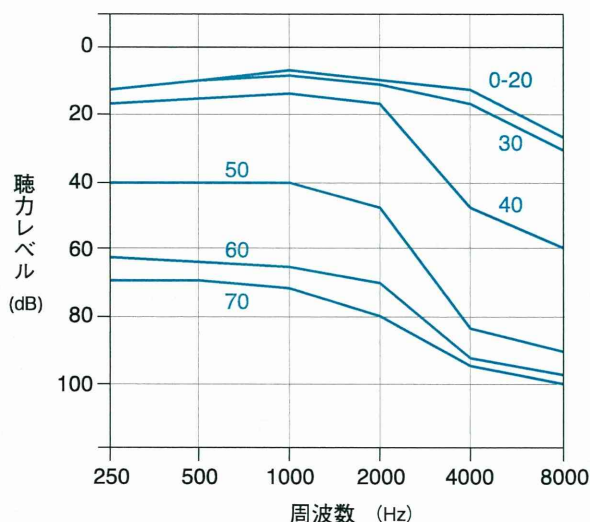
(2) 診断基準

(臨床的診断基準)

A その臨床像は、常染色体優性非症候性遺伝性難聴で35～55歳(平均40歳頃)に発症する。両側性進行性難聴と前庭機能障害が特徴である。

B. 高音が障害され徐々に中、低音域にも及ぶ感音難聴を呈する<sup>13)</sup>(図1 ARTA 参照)。

C. 前庭系の症状は、暗所で著明になる平衡障害、動揺病、歩行時のふらつき、頭位性めまいである。末梢前庭機能は難聴発症と同時期に低下し徐々に進行し60歳以後に無反応になることが多い<sup>14)</sup>。ベルギーとオランダの大家系の調査では p.P51S 変異をもつ *DFNA9* 患者の25%に AAO-HNS のメニエール病診断基準に合致する症状がみられたことから家族性メニエール病の原因遺伝子として注目された<sup>15)</sup>。しかしその後メニエール病症例の *COCH* 遺伝子変異が検索され、現在はメニエール病の原因遺伝子ではないと考えられている<sup>16)</sup>。



(図1) (ARTA: age related typical audiogram<sup>13)</sup>)。

(遺伝子診断) \*

今まで 12 箇所のミスセンス変異と、1 カ所のインフレーム欠失がベルギー、オランダ、アメリカ、オーストラリア、ハンガリー、韓国、日本<sup>15)</sup>、中国の4大陸で報告されている(表2)。

\* 保険診療外: オーファンネットで実施可能

(3) 治療 (エビデンスレベルV, 推奨グレードA～B)

難聴は後天性で言語習得にはほぼ問題が無い。進行性に増悪するケースが多く定期的な検査、経過観察が必要となる。中等度以上の難聴の場合では補聴器、人工内耳の適応となる。



前庭症状もあることから対症療法をおこなう。非症候群性難聴ではあるが、報告によっては心血管系の疾患の頻度が高いこと、記憶障害、夜間の視力障害などが指摘されており診療上注意する。

(表 2) DFNA9 で同定されている COCH 変異

	Origin	Exon	Nucleotide	Amino acid	ドメイン	文献
1	Belgium & The Netherlands	4	c.C207T	p.P51S	FCH/LCCL	(Fransen et al., 1999)(de Kok et al., 1999)
2	United States	4	c.T253G	p.V66G	FCH/LCCL	(Robertson et al., 1998)
3	The Netherlands	5	c.G315T	p.G87W	FCH/LCCL	(Collin et al., 2006)
4	United States & The Netherlands	5	c.G319A	p.G88E	FCH/LCCL	(Robertson et al., 1998)(Kemperman et al., 2005)
5	Hungary	5	366_368delGTA	p.V104del	FCH/LCCL	(Nagy et al., 2004)
6	The Netherlands	5	c.T382C	p.I109T	FCH/LCCL	(Pauw et al., 2007)
7	Australia	5	c.T382A	p.I109N	FCH/LCCL	(Kamarinos et al., 2001)
8	United States & Korea	5	c.T405C	p.W117R	FCH/LCCL	(Robertson et al., 1998)(Baek et al., 2010)
9	Japan	5	c.G411A	p.A119T	FCH/LCCL	(Usami et al., 2003)
10	United States	5	c.T418C	p.F121S	FCH/LCCL	(Hidebrand et al., 2010)
11	China	12	c.T1591C	p.M512T	vWFA2	(Yuan et al., 2008)
12	United States	12	c.G1681T	p.C542F	vWFA2	(Street et al., 2005)
13	China	12	c.G1681A	p.C542Y	vWFA2	(Yuan et al., 2008)

#### (4) 参考文献

1. Khetarpal U, Schuknecht H, Gacek RR, et al. Autosomal dominant sensorineural hearing loss. Pedigrees, audiologic findings, and temporal bone findings in two kindreds. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 117: 1032-1042, 1991
2. Robertson NG, Khetarpal U, Gutierrez-Espeleta GA, et al. Isolation of novel and known genes from a human fetal cochlear cDNA library using subtractive hybridization and differential screening. Genomics 23: 42-50, 1994
3. Robertson NG, Lu L, Heller S, et al. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. Nat Genet 20: 299-303, 1998
4. Hildebrand MS, Tack D, Deluca A, et al. Mutation in the COCH gene is associated with superior semicircular canal dehiscence. Am J Med Genet A. 149A(2):280-5, 2009.
5. Bom SJ, Kemperman MH, De Kok YJ, et al. Progressive cochleovestibular impairment caused by a point mutation in the COCH gene at DFNA9. Laryngoscope. 109:1525-30, 1999.
6. Mizuta K, Ikezono T, Iwasaki S, et al. Ultrastructural co-localization of cochlin and type II collagen in the rat semicircular canal. Neuroscience Letters. 434:104-107.2008
7. Merchant SN, Linthicum FH, Nadol JB Jr: Histopathology of the inner ear in DFNA9. Adv Otorhinolaryngol 56: 212-217, 2000
8. Robertson NG, Cremers CW, Huygen PL, Ikezono T et al. Cochlin immunostaining of inner ear pathologic deposits and proteomic analysis in DFNA9 deafness and vestibular dysfunction. Hum Mol Genet. 2006; 15:1071-1085.

9. Baek MJ, Park HM, Johnson JM, et al. Increased frequencies of cochlin-specific T cells in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Immunol.* 177:4203-10, 2006.
10. Ikezono T, Shindo S, Li L, Omori A, et al. Identification of a novel Cochlin isoform in the perilymph: insights to Cochlin function and the pathogenesis of *DFNA9*. *Biochem Biophys Res Commun*, 314(2): 440-446, 2004
11. Chance MR, Chang J, Liu S, et al. Proteomics, bioinformatics and targeted gene expression analysis reveals up-regulation of cochlin and identifies other potential biomarkers in the mouse model for deafness in Usher syndrome type 1F. *Hum Mol Genet.* 19:1515-27, 2010.
12. Bhattacharya SK, Rockwood EJ, Smith SD, et al. Proteomics reveal Cochlin deposits associated with glaucomatous trabecular meshwork. *J Biol Chem.* 280:6080-4, 2005.
13. Kemperman MH, Bom SJ, Lemaire FX, et al. *DFNA9/COCH* and its phenotype. *Adv Otorhinolaryngol* 61: 66-72, 2002
14. Verhagen WI, Bom SJ, Fransen E, et al. Hereditary cochleovestibular dysfunction due to a *COCH* gene mutation (*DFNA9*): a follow-up study of a family. *Clin Otolaryngol* 26: 477-483, 2001
15. Fransen E, Verstreken M, Verhagen WI, et al. High prevalence of symptoms of Meniere's disease in three families with a mutation in the *COCH* gene. *Hum Mol Genet* 8: 1425-1429, 1999
16. Usami S, Takahashi K, Yuge I, et al. Mutations in the *COCH* gene are a frequent cause of autosomal dominant progressive cochleo-vestibular dysfunction, but not of Meniere's disease. *Eur J Hum Genet* 11: 744-748, 2003

## 5 MYO7A 遺伝子変異による難聴

### (1) 概説

ミオシンはアクチンと複合体を形成し、ATPを加水分解することで得たエネルギーを機械的エネルギーに変換することにより収縮運動を行う収縮タンパクである。ミオシンは頭部のアミノ酸配列の違いで少なくとも20のクラスに分かれている。その1つであるMYO7A遺伝子は、内耳では蝸牛の内および外有毛細胞、前庭のI型、II型有毛細胞に存在し、聴毛間の連結、エンドサイトーシス、膜のリサイクル機構に関与している可能性が示唆されている。

MYO7Aを原因遺伝子とする遺伝性難聴には、網膜色素変性症を伴う症候群性難聴のUsher症候群I B、非症候群性常染色体優性遺伝形式難聴DFNA11、非症候群性常染色体劣性遺伝形式難聴DFNB2の3つが挙げられる。この中でDFNA11は日本人家系で最初に同定され、その後アメリカ、オランダ、ドイツ、イタリア、中国から報告されている。

### (2) 診断基準

#### (臨床的診断基準)

発症年齢は乳児期から20歳代で、両側進行性感音難聴である。オージオグラムは左右

対称で平坦型あるいは高音漸傾型を示すが、低音域から始まることもある。最終的な難聴の程度は中等度から高度難聴が多い。補充現象は陽性、耳音響放射検査は反応を認めず、迷路性難聴の検査所見を示す。側頭骨CTでは異常を認めない。平衡障害の訴えはないが、自発眼振ならびに温度眼振の低下が認められる症例があり前庭障害も合併していると考えられる。内耳障害以外の臨床症状はなく、眼科的検査でも異常は認められない。

#### (遺伝子診断)

日本人家系ではコイルドコイル構造部位のアミノ酸欠失が認められたが、アメリカ、オランダ、イタリア、中国家系ではミオシン頭部のミスセンス変異(部位は全て異なる)、ドイツ家系では頸部IQモチーフのミスセンス変異が同定されている。

#### (3) 治療(エビデンスレベルV, 推奨グレードA~B)

補聴器装用、難聴が重度になれば人工内耳も適応となる。

#### (4) 参考文献

1. Liu XZ, Walsh J, Tamagawa Y, Kitamura K, Nishizawa M, Steel KP, Brown SD. Autosomal dominant non-syndromic deafness caused by a mutation in the myosin VIIA gene. *Nat Genet.* 1997 Nov;17(3):268-9.
2. Tamagawa Y, Kitamura K, Ishida T, Ishikawa K, Tanaka H, Tsuji S, Nishizawa M. A gene for a dominant form of non-syndromic sensorineural deafness (*DFNA11*) maps within the region containing the *DFNB2* recessive deafness gene. *Hum Mol Genet.* 1996 Jun;5(6):849-52.
3. Tamagawa Y, Ishikawa Ka, Ishikawa Ko, Ishida T, Kitamura K, Makino S, Tsuru T, Ichimura K. Clinical presentation of *DFNA11* (*MYO7A*). *Adv Otorhinolaryngol.* 2002;61:79-84.
4. Tamagawa Y, Ishikawa Ka, Ishikawa Ko, Ishida T, Kitamura K, Makino S, Tsuru T, Ichimura K. Phenotype of *DFNA11*, a nonsyndromic hearing loss caused by a myosin VIIA mutation. *Laryngoscope* 2002;112:292-297.
5. Street VA, Kallman JC, Kiemele KL. Modifier controls severity of a novel dominant low-frequency MyosinVIIA (*MYO7A*) auditory mutation. *J Med Genet.* 2004 May;41(5):e62.
6. Luijendijk MW, Van Wijk E, Bischoff AM, Krieger E, Huygen PL, Pennings RJ, Brunner HG, Cremers CW, Cremers FP, Kremer H. Identification and molecular modelling of a mutation in the motor head domain of myosin VIIA in a family with autosomal dominant hearing impairment (*DFNA11*). *Hum Genet.* 2004 Jul;115(2):149-56.
7. Bolz H, Bolz SS, Schade G, Kothe C, Mohrmann G, Hess M, Gal A. Impaired calmodulin binding of myosin-7A causes autosomal dominant hearing loss (*DFNA11*). *Hum Mutat.* 2004 Sep;24(3):274-5.
8. Di Leva F, D' Adamo P, Cubellis MV, D' Eustacchio A, Errichiello M, Saulino C, Auletta G, Giannini P, Donaudy F, Ciccodicola A, Gasparini P, Franzè A, Marciano E. Identification of a novel mutation in the myosin VIIA motor domain in a family with autosomal dominant hearing loss (*DFNA11*). *Audiol Neurootol.* 2006;11(3):157-64.



9. Sun Y, Chen J, Sun H, Cheng J, Li J, Lu Y, Lu Y, Jin Z, Zhu Y, Ouyang X, Yan D, Dai P, Han D, Yang W, Wang R, Liu X, Yuan H. Novel missense mutations in MYO7A underlying postlingual high- or low-frequency non-syndromic hearing impairment in two large families from China. *J Hum Genet.* 2011 Jan;56(1):64-70.

## 6 CRYM 遺伝子変異による難聴

### (1) 概説

研究代表者らのグループが、新規難聴原因遺伝子を見つけるため DNA マイクロアレイ解析を用いて内耳に高発現している遺伝子群を明らかにし、難聴患者に対し変異スクリーニングを行った。内耳に高発現する遺伝子の一つである *CRYM*( $\mu$ -crystallin) 遺伝子のスクリーニングを行ったところ、*CRYM* 遺伝子の変異が認められた。*CRYM* 遺伝子の mRNA は蝸牛全回転のラセン靭帯とラセン板縁の繊維細胞に発現が認められ、免疫組織化学的検討ではラセン靭帯の線維細胞に強いシグナルが認められた。*CRYM* 遺伝子がコードする  $\mu$ -crystallin は、NADP-regulated thyroid hormone-binding protein という甲状腺ホルモン結合タンパクであることがわかっており、甲状腺ホルモンを介して内耳の機能にかかわっている可能性が考えられている。*In vitro* の実験では、*CRYM* 変異は  $\mu$ -crystallin と甲状腺ホルモン (T3) は全く T3 と結合能を示さず、聴覚の維持に必要な遺伝子の転写が行われられない可能性が考えられている。

### (2) 診断基準

#### (臨床的診断基準)

先天性～小児期発症の両側感音難聴。聴力レベルは高度から中等度を示す。前庭機能障害や聴力悪化はない。非症候群性難聴である。

#### (遺伝子診断)\*

*CRYM* 遺伝子のエクソン 8 (最終エクソン) に 2 種類のミスセンス変異 (p.K314T, p.X315Y) が報告されている。変異を持つ家系は少なく、比較的稀な難聴原因遺伝子ではないかと考えられる。

### (3) 治療 (エビデンスレベル V, 推奨グレード A～B)

補聴器、人工内耳を用いて療育を行う。内服による治療は行われていない。

### (4) 参考文献:

1. Identification of *CRYM* as a candidate responsible for nonsyndromic deafness, through cDNA microarray analysis of human cochlear and vestibular tissues. Abe S, et al. *Am J Hum Genet.* 2003 72:73-82.
2. *CRYM* mutations cause deafness through thyroid hormone binding properties in the fibrocytes of the cochlea. Oshima A, et al. *J Med Genet.* 2006 43: e25

\* 保険診療外: オーフアンネットで実施可能



## 7 優性遺伝形式をとる難聴を伴う症候群性の疾患

タイプ分類の項でも取り上げたように、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴は、難聴以外に明確な臨床症状を有さない「非症候群性難聴（non-syndromic hearing loss）」と、難聴以外の臨床症状を有する「症候群性難聴（syndromic hearing loss）」に大別される。

症候群性難聴は頻度は低いものの各種の特徴的な症候の組み合わせを有しているため、非症候群性難聴と比較し、その診断は容易である。臨床では難聴以外の随伴症状（耳瘻孔、頸部瘻孔、腎機能障害、青色強膜、多発骨折歴、指骨癒合、幼少期からの白髪化など）を見逃さないことが肝要である。本ガイドラインでは、優性遺伝形式をとる症候群性難聴のうち比較的頻度の高い疾患について取り上げた。

### 7-1 EYA1 遺伝子変異による難聴（BOR 症候群）

#### (1) 概説

鰓弓耳腎（Branchio-oto-renal (BOR)）症候群は、1975年に Melnick ら<sup>1)</sup>により報告された鰓原性奇形（branchiogenic dysplasia：側頸瘻、耳瘻孔、外耳奇形など）、難聴（otodysplasia：内耳奇形、中耳奇形など）、腎形成不全（renal dysplasia）を特徴とする症候群で、常染色体優性遺伝を示すまれな疾患である。欧米では出生4万人あたり1人<sup>2)</sup>に見られるとされ、本邦においても数家系の報告がある<sup>3,4,5)</sup>。本症候群の亜型として腎形成不全を伴わないものを branchio-oto (BO) syndrome と呼ぶ。原因として、最も多いのが *EYA1* 遺伝子の異常によるもので<sup>6)</sup>、そのほか *SIX1*, *SIX5*, *SIX6*, *SALL1*<sup>7,8,9)</sup> などの遺伝子変異が原因とされているが、いまなお BOR 症候群の発症原因は未解明の部分が多い。

#### (2) 診断基準

##### （臨床的診断基準）

家族歴のない患者では、以下の主症状を3つかそれ以上、あるいは主症状を2つと副症状を2つかそれ以上。家族歴のある患者では、主症状を1つかそれ以上で診断する。

##### 主症状

- 第2鰓弓奇形（鰓溝性瘻孔あるいは鰓溝性嚢胞がある。鰓溝性瘻孔は胸鎖乳突筋の前方で、通常は頸部の下方1/3の部位の微小な開口。鰓溝性嚢胞は胸鎖乳突筋の奥で、通常は舌骨の上方に触知する腫瘤。）
- 難聴（程度は軽度から高度まで様々であり、種類も伝音難聴、感音難聴、混合性難聴のいずれもありうる。）
- 耳小窩（耳輪の前方、耳珠の上方の陥凹）
- 耳介奇形（耳介上部の欠損）
- 腎奇形（腎無形成、腎低形成、腎異形成、腎盂尿管移行部狭窄、水腎症、膀胱尿管逆流症など）

##### 副症状

- 外耳道奇形（外耳道閉鎖、狭窄）
- 中耳奇形（耳小骨の奇形、変位、脱臼、固着。中耳腔の狭小化、奇形）

- 内耳奇形(蝸牛低形成、蝸牛小管拡大、前庭水管拡大、外側半規管低形成)
- 副耳
- その他(顔面非対象、口蓋奇形)

(遺伝子診断)\*

常染色体優性遺伝形式をとり、EYA1 遺伝子変異が約 40%の頻度で認められる<sup>6)</sup>。SIX1, SIX5, SIX6, SALL1 遺伝子変異も原因のひとつであるが極めて頻度は低い<sup>7,8,9)</sup>。半数以上の症例では原因遺伝子は依然として不明である<sup>10)</sup>。

\* 保険診療外: オーフアンネットで実施可能

(3) 治療(エビデンスレベルV, 推奨グレードA~B)

先天性高度難聴に対しては補聴器装用や人工内耳。腎不全に進行した場合には、透析や腎移植が必要。頸瘻・耳瘻孔などに感染を繰り返す場合には瘻孔切除術を行う。耳科領域においては、頻度は必ずしも高くはないが本疾患に先天性真珠腫の合併の報告が有り<sup>3,11)</sup>、慎重な観察が必要である。

(4) 参考文献

1. Melnick M, Bixler D, Silk K, Yune H, Nance WE. Autosomal dominant Branchiootorenal dysplasia. Birth Defects Orig Artic Ser 11:121-128, 1975
2. Fraser FC, Sproule JR, Halal F. Frequency of the branchio-oto-renal (BOR) syndrome in children with profound hearing loss. Am J Med Genet 7: 341-349, 1980
3. Kusano H, Murai K, Chiba H et al. Three cases of branchio-oto renal dysplasia. Otol JPN 7: 1-7, 1997
4. Usami S, Abe S, Shinkawa H, Deffenbacher K, Kumar S, Kimberling WJ. EYA1 nonsense mutation in a Japanese branchio-oto-renal syndrome family. J Hum Genet 44: 261-265, 1999
5. Fukuda S, Kuroda T, Chida E, Shimizu R, Usami S, Koda E, Abe S, Namba A, Kitamura K, Inuyama Y. A family affected by branchio-oto syndrome with EYA1 mutations. Auris Nasus Larynx 28: S7-11, 2001
6. Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R et al. A human homologue of the Drosophila eyes bsent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. Nat Genet 15: 157-164, 1997
7. Ruf RG, Xu PX, Silivius D et al. SIX1 mutations cause branchio^oto-renal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. Proc Natl Acad Sci USA 101: 8090-8095, 2004
8. Hoskins BE, Cramer CH, Silivius D et al. Transcription factor SIX5 is mutated in patients with branchio-oto-renal syndrome. Am J Hum Genet 80: 800-804, 2007
9. Kochhar A, Orten DJ, Sorensen JL et al. SIX6 mutation screening in 247 branchio-oto-renal syndrome families: A recurrent missense mutation associated with BOR. Hum Mutat 29: 565, 2008

10. Milunsky JM, Maher TM, Zhao G et al. Genotype-phenotype analysis of the branchio-oculo-facial syndrome. *Am J Med Genet Part A* 155: 22-32, 2010
11. Lipkin DF, Coker NJ, Jenkins HA. Hereditary congenital cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112: 1097-1100, 1986

## 7-2 NOG 遺伝子変異による難聴

### (1) 概説

Noggin は骨誘導因子 (BMP : bone morphogenetic protein) に拮抗的に作用し、骨形成や関節形成に重要な役割を果たす調節因子である。NOG 遺伝子 (MIM# 602991) は第 17 番染色体長腕領域にあり、同部の遺伝子変異は骨や関節の形成異常をもたらす<sup>1)</sup>。四肢末節骨の癒合、半円柱状外鼻、アブミ骨固着による伝音難聴、遠視など多彩な臨床症状を呈する遺伝性疾患が報告されてきた<sup>2)</sup>。これまで種々の症候群の名称が用いられてきたが、症状が overlap するため疾患概念の整理が求められてきた<sup>3)</sup>。近年の遺伝子解析から、NOG 遺伝子変異による症候群は以下の 5 つの表現型にまとめられている。

- ①指短縮症 B2 型 : Brachydactyly, type B2 (BDB2)
- ②多発性骨癒合症候群 1 : Multiple synostosis syndrome 1 (SYNS1)
- ③幅広い拇指と拇趾を伴うアブミ骨固着症 : Stapes ankylosis with broad thumb and toes (SABTT)
- ④近位指骨癒合症 : Proximal symphalangism (SYM1)
- ⑤手根・足根骨癒合症候群 : Tarsal-carpal coalition syndrome (TCC)

これらの症候群は症状が互いに overlap しており、NOG 遺伝子異常による症候群を包括的に取扱う名称として、NOG-related-symphalangism spectrum disorder (NOG-SSD) が提唱されている<sup>4)</sup>。

伝音難聴の浸透率は報告により差がある。BDB2 の難聴の詳細な検討は無く、TCC では伝音難聴は少ないとされる。一方 SYM1、SYNS1、SABTT においてアブミ骨固着による伝音難聴は特徴的所見である<sup>5)</sup>。

### (2) 診断基準

#### (臨床的診断基準)

関節癒合、(アブミ骨固着による) 伝音難聴、手足の異常があれば本症候群を強く疑う。

- ・ 手 足 : 近位指骨癒合、末節骨短縮あるいは消失、幅広いかつ／または短い拇指、合指症、手根骨／足根骨癒合など
- ・ 顔 面 : 半円柱状外鼻、鼻翼低形成など
- ・ 眼 : 遠視、斜視
- ・ 耳 : 伝音難聴 (一側または両側)
- ・ その他 : 頸椎癒合、肘関節や股関節可動制限など

これらの特徴的所見を踏まえ、SYM1、SYNS1、および SABTT に分類される。SABTT では遠視が特徴的であり、同症状は SYM1 および SYNS1 の報告例では 3% 未満



であること、SYNS1はfacio-audio-symphalangismの別名称に示されるように特徴的顔貌を呈することなどから、相互の症候群を区別する<sup>5)</sup>。

(遺伝子診断) \*

常染色体優性遺伝形式をとる。家族歴のない症例でも*de novo*変異の可能性があるので、*NOG* 遺伝子変異を同定して診断を確定する<sup>6)</sup>。これまでに複数のミスセンス変異、フレームシフト等が確認されている。<sup>4,6)</sup>

\* 保険診療外: オーフアンネットで実施可能

(3) 治療 (エビデンスレベル**IV b~V**, 推奨グレード**B~C**)

手術療法が有効である。アブミ骨手術により著明な聴力改善が得られる<sup>7)</sup>。しかしながら無効例も少数ながら存在する。ツチキヌタ関節固着、アブミ骨底板の再固着などが原因とされる<sup>8)</sup>。したがって術後成績は非症候性の耳硬化症より劣る。

(4) 参考文献

- 1) Valenzuela DM, Economides AN, Rojas E, et al. Identification of mammalian noggin and its expression in the adult nervous system. *J Neurosci* 15: 6077-6084, 1995.
- 2) Teunissen B, Cremers WR. An autosomal dominant inherited syndrome with congenital stapes ankylosis. *Laryngoscope* 100: 380-384, 1990.
- 3) 東野哲也、中島崇博、河野浩万、他. 遠視と指骨異常を伴う遺伝性伝音難聴. *Audiol Jpn* 45: 131-136, 2002.
- 4) Tommy A. Potti, Elizabeth M. Petty, Marci M. Lesperance. A Comprehensive review of reported heritable noggin-associated syndromes and proposed clinical utility of one broadly inclusive diagnostic term: *NOG*-related-symphalangism spectrum disorder (*NOG*-SSD). *Hum Mutat* 32: 877-886, 2011.
- 5) Weekamp HH, Kremer H, Hoefsloot LH, et al. Teunissen Cremers syndrome: a clinical, surgical, and genetic report. *Otol Neurotol* 26: 38-51, 2005.
- 6) Usami S, Abe S, Nishio S, et al. Mutation in the *NOG* gene are commonly found in congenital stapes ankylosis with symphalangism, but not in otosclerosis. *Clin Genet*, 2012 [Epub ahead of print], in print.
- 7) Massey BL, Hillman TA, Shelton C. Stapedectomy in congenital stapes fixation: are hearing outcomes poorer? *Otolaryngol Head Neck Surg* 134: 816-818, 2006.
- 8) Brown DJ, Kim TB, Petty EM, et al. Characterization of a stapes ankylosis family with a *NOG* mutation. *Oto Neurotol* 24: 210-215, 2003.



## 7 - 3 van der Hoeve 症候群

### (1) 概説：

骨形成不全症（osteogenesis imperfecta、以下OI）はコラーゲンの合成異常により結合織に種々の病態が生じる遺伝性疾患で、2.5～3万人に一人の頻度で発生し骨系統疾患の中で最も頻度の高い疾患である。I～IV型の4つに分類されるが<sup>1)</sup>、青色強膜と難聴を伴うものはI型に分類され、1918年 van der Hoeve と de Kleyn<sup>2)</sup> が初めてその家系を報告したことから Van der Hoeve 症候群と呼ばれる。

### (2) 診断基準

#### (臨床的診断基準)

本症候群の三主徴は難聴、易骨折性、青色強膜である。三主徴がすべて揃う例はそれほど多くない。青色強膜の頻度が90%と最も高く、難聴、易骨折性はそれぞれ60%と報告されている<sup>3)</sup>。

本症候群の聴覚障害の特徴は、①耳硬化症類似の伝音難聴もしくは混合性難聴、感音難聴で、②左右対称性を示し、③難聴の程度は伝音難聴成分を示すものでは中等度難聴、感音難聴を示すものでは高度難聴である<sup>4, 5)</sup>。感音難聴は約11%にみられるが、多くは20代から緩慢に進行する伝音難聴もしくは混合性難聴である<sup>6)</sup>。

めまいを伴う例もあり、原因は末梢前庭障害と考えられている<sup>7, 8)</sup>。耳鳴を訴える例もみられる。

難聴に関して、家族歴の聴取のみでは発端者以外に難聴者がいない場合でも、聴力検査を行うと軽度難聴が判明したり、将来混合性難聴が出現したりする場合がある<sup>5)</sup>。先に述べたとおり青色強膜は本疾患において最も高頻度に認められる症状であり<sup>3)</sup>、その診断に重要であると考えられるため、OI家系内メンバーにおいて特に青色強膜を呈する者に関しては、実際の聴力検査や経過観察が必要である。

#### (遺伝子診断)

OIの原因のほとんどはタイプ1コラーゲン遺伝子異変異である。本症候群は主にCOL1A1遺伝子が原因とされている<sup>9)</sup>。

遺伝形式は他のOIの多くと同様、常染色体優性遺伝であるが、前述のように家系内のメンバーにおいては三主徴が揃わない例も少なくない。

### (3) 治療（エビデンスレベルⅣb～Ⅴ，推奨グレードA）

伝音成分を呈するものは手術の適応となる。感音難聴に対しては高度難聴であることが多いため、補聴器装用となる。人工内耳症例の報告は多くはないが散見される。OI患者の人工内耳手術では、骨がもろく硬化肥厚しており蝸牛内電極刺激が顔面神経を刺激しやすいためプログラミングの調整を要する<sup>10)</sup>。また骨病変が高度な例では電極の誤挿入の可能性もあるため、術前の側頭骨病変の画像評価が必須である<sup>11)</sup>。

伝音難聴の病態は耳硬化症類似のアブミ骨底の固着、及び骨形成不全症の骨脆弱性としてのアブミ骨上部構造の脆弱性による骨折が原因<sup>12, 13)</sup>とされ、術式はstapedotomyが選択される。本症候群では通常の耳硬化症と比べアブミ骨の強度が弱く、血管増生が盛んであるため、術創の出血、floating footplateなどに留意する必要がある<sup>12, 13)</sup>。術後成績はおおむね良好である。

(4) 参考文献

1. Sillence DO, Senn A, Danks M: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet 16 : 101-116, 1979
2. Van der Hoeve J unt de Kleyn A: Blaue Sclera, Knochenbrüchigkeit und Schwerhörigkeit . Albrecht van Graefes Arch Klin Ophthalmol 95: 81-93, 1918
3. Konigsmark BW, Gorlin RJ: Osteogenesis imperfecta. Genetic and metabolic deafness. Genetic and metabolic deafness, Konigsmark BW and Gorlin RJ (eds). Saunders ;1976:pp202-205
4. 村井盛子、立木孝、小笠原真弓 : van der Hoeve 症候群の 1 例 . 耳喉 58 : 127-132, 1986.
5. Riedner ED, Levin LS, Holliday MJ: Hearing patterns in dominant osteogenesis imperfecta. Arch Otolaryngol 106: 737-740, 1980.
6. Pedersen U: Hearing loss in patients with osteogenesis imperfecta. A clinical and audiological study of 201 patients. Scand Audiol 13:67-74, 1984
7. 小野寿之、西村秀夫、高田憲ら . : 眩暈を主訴とした van der Hoeve 症候群の 2 症例 . 耳喉 58: 393-396, 1986.
8. Kuurila K, Kentala E, Karjalainen S, et al: Vestibular dysfunction in adult patients with osteogenesis imperfect. Am J Med Genet A 120A:350-358, 2003
9. Sykes B, Ogilvie D, Wordsworth P, et al: Consistent linkage of dominantly inherited osteogenesis imperfecta to the type 1 collagen loci: *COL1A1* and *COL1A2*. Am J Hum Genet, 46: 293-307, 1990.
10. Szilvassy J, Jori J, Czigner J, et al: Cochlear implantation in osteogenesis imperfecta. Acta Otorhinolaryngol Belg 52:253-256, 1998
11. Rotteveel LJ, Beynon AJ, Mens LH, et al: Cochlear implantation in 3 patients with osteogenesis imperfecta: imaging, surgery and programming issues. Audiol Neurotol 13:73-85, 2008.
12. Kuurila K, Pynneónen S, Grénman R: Stapes surgery in osteogenesis imperfecta in Finland. Ann Otol Rhinol Laryngol 113:187-193, 2004
13. 高橋姿、和田匡史、山本裕ら . : van der Hoeve 症候群のアブミ骨手術 3 症例 . 耳展 37: 424-430, 1994.

## 7 - 4 Waardenburg 症候群

(1) 概説

Waardenburg 症候群 (以下 WS) は 1951 年に Waardenburg が初めて報告したもので、常染色体優性遺伝性症候群性難聴の一つである<sup>1)</sup>。臨床的には聴覚および色素異常症を呈することが知られ、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性神経性難聴、眼角離解を呈する。常染色体優性遺伝性症候群性難聴の内では最も頻度の高いものの一つで、難聴児童の 2～4%<sup>2-4)</sup>に見られると言われ、本邦では約 50000 人に一人と言われている<sup>5)</sup>。

難聴は軽度から高度難聴まで様々なタイプの感音難聴が報告されており、両側性が多いが時に一側難聴例の報告もある。難聴の浸透率は36から69%とさまざまに特に高度難聴は全体の23%程度とされる。一部に auditory neuropathy を呈する報告もある。前庭機能異常も報告されており、特に画像的な後半規管の無形性が比較的特異的所見として知られている。

毛髪異常では、特に白色の前髪や幼小児期からの白髪化が特徴的である。虹彩は左右での虹彩の色が異なり（虹彩異色）、時に鮮やかな青色を呈する。外表奇形ではこの他に、頭部の生え際が低く、眉が中央で癒合（眉毛叢生症）していることがある。また、まれに口蓋裂を合併する場合もある。

基本的には常染色体優性の遺伝形式を取るが、孤発例も多い。

(2) 診断基準

(臨床的診断基準)

WSはその臨床像から4つのタイプに分かれる。WS1型では内眼角離解と、突出した鼻根（鼻根部過形成）が見られ、WS2型はWS1型で内眼角離解・鼻根部過形成が無いものを指す。WS3型は眼角離解と上肢の奇形を伴う。WS4型は Waardenburg-Shah syndrome としても知られており、Hirschsprung 病を合併する。（レベルIV b）

W index：内眼角、瞳孔の正中側と外眼角の距離を測定し、内眼角乖離の臨床診断としている。

正常：1.76 +/- 0.16 (+/- SD)

異所性：2.61 +/- 0.19 (+/- SD) ⑩

診断閾値：2.07 (Waardenburg Consrtium recommendation)

(遺伝子診断)

現在までに下記の遺伝子が報告されている

タイプ		OMIM	遺伝子	遺伝子座	文献
I	WS1	193500	<i>PAX3</i>	2q35	5
II	a WSIIa	193510	<i>MITF</i>	3p14-p12.3	6
	b WSIIb	600193		1p21-p13.3	7
	c WSIIc	606662		8p23	8
	d WSIIId	608890	<i>SNAI2</i>	8q11	9
III	WS3	148820	<i>PAX3</i>	2q35	10
IV	a WS4a	277580	<i>EDNRB</i>	13q22.3	11
	b WS4b	131242	<i>EDN3</i>	20q13.22	12
	c WS4c	602229	<i>SOX10</i>	22q13.1	13

(3) 治療方針 (エビデンスレベルIV b, 推奨グレード B)

根本的な治療は存在しないが、難聴に対しては、その程度に応じて補聴器や人工内耳が用いられることが多い。人工内耳の術後聴取<sup>17-19)</sup>については、その他の人工内耳例と同様かそれ以上とする報告が多いが、一部に存在する Auditory neuropathy では人工内耳の効果が乏しいという報告<sup>19)</sup>もある。虹彩異色や部分白子症に対しては、サングラス等の紫外線防御が指導される。口蓋裂や Hirschsprung 病を合併する場合には、それぞれの病態に応じた治療が必要になる。



## (4) 参考文献

1. Waardenburg PJ: A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness. *Am J Hum Genet* 3 195-253 1951
2. 木村美雄: Waardenburg-Klein 症候群の症候学および遺伝学的検討 *Audiol Jpn* 12 57-92 1969
3. DiGeorge AM, Olmsted RW, Harley RD: Waardenburg synd *J Pediatr* 57 649-669, 1960
4. 玉田彰、小林敏代: 静岡県下における Waardenburg 症候群の 4 家系図 *日耳鼻* 83 1616-1619 1980
5. 半田順俊: 金眼銀眼の猫と人 遺伝 21 41-45 1967
6. Kirkpatrick, S. J., Kent, C. M., Laxova, R., Sekhon, G. S. Waardenburg syndrome type I in a child with deletion (2)(q35q36.2). (Letter) *Am. J. Med. Genet.* 44: 699-700, 1992.
7. Lalwani, A. K., Baldwin, C. T., Morell, R., Friedman, T. B., San Agustin, T. B., Milunsky, A., Adair, R., Asher, J. H., Wilcox, E. R., Farrer, L. A. A locus for Waardenburg syndrome type II maps to chromosome 1p13.3-2.1. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 55 (suppl.): A14 only, 1994.
8. Lalwani, A. K., Baldwin, C. T., Morell, R., Friedman, T. B., San Agustin, T. B., Milunsky, A., Adair, R., Asher, J. H., Wilcox, E. R., Farrer, L. A. A locus for Waardenburg syndrome type II maps to chromosome 1p13.3-2.1. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 55 (suppl.): A14 only, 1994.
9. Selicorni, A., Gueneri, S., Ratti, A., Pizzuti, A. Cytogenetic mapping of a novel locus for type II Waardenburg syndrome. *Hum. Genet.* 110: 64-67, 2002.
10. Sanchez-Martin, M., Rodriguez-Garcia, A., Perez-Losada, J., Sagrera, A., Read, A. P., Sanchez-Garcia, I. *SLUG (SNAI2)* deletions in patients with Waardenburg disease. *Hum. Molec. Genet.* 11: 3231-3236, 2002.
11. Tassabehji, M., Newton, V. E., Liu, X.-Z., Brady, A., Donnai, D., Krajewska-Walasek, M., Murday, V., Norman, A., Obersztyn, E., Reardon, W., Rice, J. C., Trembath, R., Wieacker, P., Whiteford, M., Winter, R., Read, A. P. The mutational spectrum in Waardenburg syndrome. *Hum. Molec. Genet.* 4: 2131-2137, 1995.
12. Syrris, P., Carter, N. D., Patton, M. A. Novel nonsense mutation of the endothelin-B receptor gene in a family with Waardenburg-Hirschsprung disease. *Am. J. Med. Genet.* 87: 69-71, 1999.
13. Hofstra, R. M. W., Osinga, J., Tan-Sindhunata, G., Wu, Y., Kamsteeg, E.-J., Stulp, R. P., van Ravenswaaij-Arts, C., Majoor-Krakauer, D., Angrist, M., Chakravarti, A., Meijers, C., Buys, C. H. C. M. A homozygous mutation in the endothelin-3 gene associated with a combined Hirschsprung type 2 and Hirschsprung phenotype (Shah-Waardenburg syndrome). *Nature Genet.* 12: 445-447, 1996.
14. Bondurand, N., Dastot-Le Moal, F., Stanchina, L., Collot, N., Baral, V., Marlin, S., Attie-Bitach, T., Giurgea, I., Skopinski, L., Reardon, W., Toutain, A., Sarda, P., Echaieb, A., Lackmy-Port-Lis, M., Touraine, R., Amiel, J., Goossens, M., Pingault, V. Deletions at the *SOX10* gene locus gene Waardenburg syndrome types 2 and 4. *Am. J. Hum.*