

表 2

	年齢	性別	観察年数	右聴力 (dB)	左聴力 (dB)
Pt2	64	男	20年	40.0→76.3	42.5→81.3
Pt3	29	女	10年	28.8→51.3	27.5→50.0
Pt6	34	女	10年	68.8→112.5	61.3→97.5

D. 考察

今回の検討では、純音聴力検査は行ったが、語音聴力検査、DPOAE等は未施行であった。また、問診上、前庭機能障害は否定的であったが、カロリックテストや眼振検査等の平衡機能検査は行っておらず、内耳機能をより詳細に検討するためにはこれらの検査を追加することが必要と考えられた。

今回検討した10症例はPt7を除きいずれも10代以降に難聴が出現し、さらに10年以上聴力をフォローし得た3名では、いずれも平均的な加齢性変化に比べて急速に難聴が進行した。これらの特徴的な聴力悪化パターンが、ある特定の遺伝子変異のタイプで引き起こされている可能性があり、今後の遺伝子解析の結果が待たれる。

9家系の中で、血縁関係がある難聴者のオーディオグラムを実際に検査し得たのは1家系のみであった。それ以外の患者では、両親のいずれかに同じ型の難聴を認めることを確認できておらず、優性遺伝形式の難聴かを判断するにはデータが不十分である。優性遺伝形式をとる遺伝性難聴をより正確に評価するためには、家族に聴力検査や平衡機能検査、遺伝子検査に協力していただくことが不可欠である。

E. 結論

優性遺伝形式をとる難聴の内耳障害を正確に把握するには、より詳細な聴力検査や平衡機能検査を行う必要がある。また、優性遺伝形式をとる難聴であることを確認したり、新たに同定された遺伝子変異が無症候性の多型ではなく難聴の原因遺伝子であることを証明するためには、血縁関係がある難聴者のみならず健聴者にも聴力検査と遺伝子検査に協力していただくことが不可欠である。

今回検討した症例の様に、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の中には成人後に比較的短期間で急速に難聴が進行するものがあり、遺伝子検査を行うことで難聴が進行する前から予後を予測できる可能性がある。

【参考文献】

1. Kimberling WJ. Am J Med Genet, 89: 121-2, 1999.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Branchio-oto-renal (BOR) 症候群の側頭骨画像所見

研究分担者 福島邦博 岡山大学耳鼻咽喉科 講師

研究協力者 大道亮太郎 岡山大学耳鼻咽喉科

研究要旨

Branchio-oto-renal (BOR) 症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とし、常染色体優性遺伝する症候群である。

22歳女性で難聴を主訴に腎臓内科より紹介となったBOR症候群を経験した。側頭骨CTでは中耳、内耳の形態異常を認めた。

A. 研究目的

Branchio-oto-renal (BOR) 症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とし、常染色体優性遺伝を呈する症候群性難聴の一つである。今回、BOR症候群を経験したので、その側頭骨画像所見について若干の文献的考察を加え報告する。

B. 研究方法

症例報告。

C. 研究結果

症例は22歳女性。13歳頃より学校検診で難聴、蛋白尿、尿潜血を指摘されていた。職場検診で蛋白尿を指摘され、前医受診。慢性腎炎症候群につき2011年3月当院腎臓内科紹介となった。入院中両側難聴の精査目的で当科紹介となる。既往として、1歳頃に顎下嚢胞、側頸嚢胞を認め摘出手術を受けている。家族歴に特記事項はない。

初診時、両側耳輪脚付近に耳瘻孔、左頸

部に側頸嚢胞の手術痕を認めた。標準純音聴力検査では混合性難聴を認め、特に250Hzでは両側ともに85dBと低値であった。最高語音明瞭度は右60dBで90%、左70dBで95%であった。その他耳鼻咽喉領域に異常を認めなかった。血液検査ではCr 1.08mg/dLとやや高値、また尿所見では尿蛋白(1+)、尿中β-2MG 0.981mg/Lと異常を認めた。腹部エコーでは左腎8.7cm x5.5cmに比べて、右腎5.5cm x3.3cmと低形成を認めた。

側頭骨CTでは、前庭から外側半規管は低形成、蝸牛回転は1.5回転と低形成、左前庭水管拡張等を認めた。

D. 考察

鰓弓耳腎 (Branchio-oto-renal (BOR)) 症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする症候群である。欧米での頻度は4万人に1人、わが国では推定3,000人の計算となる。

聾耳の2%で比較的頻度が高い症候群性常染色体優性遺伝性疾患の一つである。EYA1遺

伝子変異が約40%であり、まれにSIX1の変異がみられる。SIX5の変異については報告があるものの議論の分かれるところである。頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする。本症候群は先天性の高度難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児高度難聴の約2%を占めるとされている。鰓原性奇形、難聴のみを呈することもあり、同一家系内で同じ遺伝子変異を持つ場合でも、その表現型はさまざまであることが多い。

BOR症候群の側頭骨における形態異常は外耳、中耳、内耳において様々なものが挙げられる。外耳では、外耳道狭窄(21%)・閉鎖(12%)、蛇行(4%)、中耳では耳小骨位置異常(50%)・形態異常(33%)・癒着(25%)、耳小骨連鎖異常(88%)、内耳では蝸牛低形成(63%)・形態異常(33%)、前庭水管拡張(46%)、顔面神経の走行・形態異常(20%)、内耳道の球頭化(25%)・縮小(8%)を認めるとされている。

E. 結論

BOR症候群の患者の側頭骨CTでは、外耳、中耳、内耳の様々な奇形が認められる事が多い。

そのため、伝音難聴、感音難聴や混合難聴など様々な聴力像を呈する。側頸瘻、耳瘻孔を認めた時は、その家族歴や難聴を合併していないかを精査する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

非症候性優性遺伝難聴の聴力像と補聴効果

研究分担者 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)

A. 目的

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の罹患頻度は、非症候性難聴患者 (出生児1000人に1人) の約10%程度と推測されている¹⁾。

非症候性の優性遺伝形式をとる感音難聴の聴力像は、高音漸傾型及び高音急墜型が多い傾向にあるが、水平型や低音障害型、皿型、谷型、山型などを呈する場合もあり多様である。また、難聴の程度も、軽度から中等度が多いと報告されているが、高度から重度難聴となるケースも報告されておりバリエーションに富んでいる。しかも、約半数は、進行性の難聴を呈するため、発見が遅れ後天性発症の両側性感音難聴と診断されるケースも少なくない。従って、優性遺伝家系に出生した児では、これらの事実をふまえ、難聴の早期発見、早期療育が重要で、難聴治療としては各々の聴力像に適した補聴器適合が重要である。

一方、非症候性優性遺伝難聴に対する補聴器の有効性についての詳細な報告はなく、補聴効果についての検討が必要である。本報告では、群馬大学耳鼻咽喉科難聴児支援センターにて、難聴の診断、補聴器適合、療育を一貫して行われた優性遺伝難聴児の補聴効果と、有用性について検討した結果を報告する。

B. 対象と方法

(1) 対象：群馬大学耳鼻咽喉科難聴児支援センターにて、難聴の診断、補聴器適合、療育を一貫して行い、長期経過観察 (平均経過観察期間：7年)

し得た優性遺伝難聴児12例である。対象の聴力像の重ね合せグラフを図1に示す

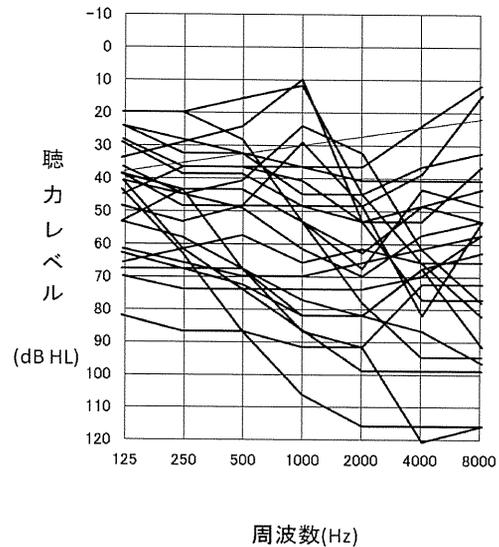


図1、対象の聴力像の重ね合わせグラフ (12例、24耳)

聴力図の内訳は、高音急墜型4例、水平型2例、谷型2例、低音障害型2例、皿型1例、山型1例である。平均聴力レベルは、左耳 60.5dB (1SD = +24.5) で、右耳 60.4dB

(1SD = +23.5) であった。初診時の年齢分布は4か月～10歳 (中央値：4歳6カ月) で、最終経過観察時の年齢は、6歳10カ月～19歳4カ月 (中央値：11歳) であった。男女比は、女兒11例、男児1例である。また、難聴が発見されたきっかけは、新生児聴覚スクリーニング2例、1歳半検診2例、3歳児検診2例、就学児検診または学校検診6例と進行性難聴のため、発見が遅くなった難聴児が半数いた。

(2) 補聴効果判定の方法

①57S語表による語音明瞭度を、閾値上+40dBの検査音圧で測定した良聴耳裸耳での測定結果と、検査音圧60dBで測定した補聴器装用耳の結果と比較した。検査語表の提示はスピーカ

法で行った。なお、測定に用いた補聴器は十分に調整適合された器種である。

②Wechsler式 (WPPSIまたは、WISCⅢ) 知能検査による言語的な抽象的思考レベルの評価を、補聴器装用開始後5年目に行った。

C. 結果と考察

(1) 裸耳の語音明瞭度と補聴耳の語音明瞭度の比較 (図2に示す。)

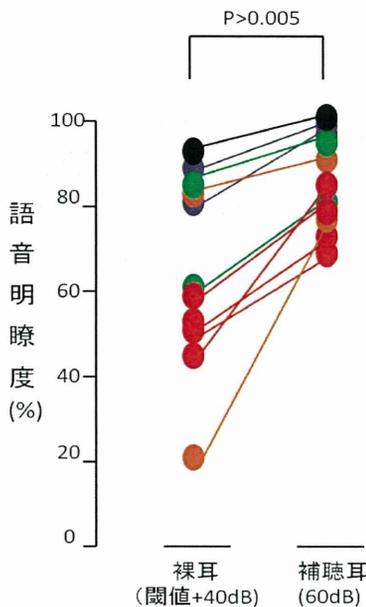


図2、裸耳語音明瞭度と補聴耳語音明瞭度の比較
赤○は高音急墜型聴力像を示し、緑○は低音障害型を示し、橙○は水平型を示し、紫○は谷型を示し、黒○は皿型及び山型を示す。聴力像に関係なく、いずれの聴力像でも、裸耳の語音明瞭度と比べ、有意に補聴耳の語音明瞭度の改善を認めた。

(2) Wechsler式 (WPPSIまたは、WISCⅢ) 知能検査による言語的な抽象的思考レベルの結果を、図3に示す。

本研究結果で、非症候性優性遺伝形式をとる感音難聴児では聴力像に関わらず、高い補聴効果が期待できることが判明した。その理由として、非症候性優性遺伝形式をとる感音難聴の原因遺伝子として、KCNQ4、COCH、TECTA、MYO7Aなどが知られているが、おそらく病変が内耳の有毛細胞や

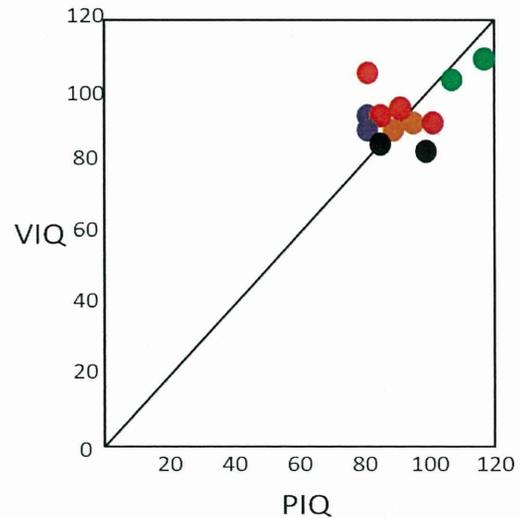


図3、Wechsler式 (WPPSIまたは、WISCⅢ) 知能検査の結果

赤○は高音急墜型聴力像を示し、緑○は低音障害型を示し、橙○は水平型を示し、紫○は谷型を示し、黒○は皿型及び山型を示す。いずれの聴力像でも、補聴器常用と療育により、平均値以上の言語的な抽象的思考レベルの獲得を認め、難聴による言語の遅れは認めなかった。

支持細胞、血管条などに限局し、聴覚中枢の障害を伴わないためであると推測された²⁾。

D. 結論

近年、新生児聴覚スクリーニングが広く普及し、早期に先天性難聴が発見されるとともに、早期難聴治療、療育により、正常児と劣らない言語力が期待できるようになった。一方、非症候性優性遺伝難聴児では、進行性が約半数を占め、就学児検診や学校検診などで発見される児が少なくない。優性遺伝形式をとる家系の乳幼児では、新生児聴覚スクリーニングで難聴が疑われなかったとしても、その後の言語や聴覚の発達に十分に留意することが重要である。

また、優性遺伝形式をとる難聴児では、高い補聴効果が期待できるため、難聴治療として、まず、補聴器適合を試みるべきである。

【引用文献】

1. Smith R, JH, Shearer AE, Hildebrand MS, et al :
Deafness and hereditary hearing loss
overview. In : Pagon RA, Bird TD, Dolan CR,
Stephens K, editors. GeneReviews
{Internet}. Seattle (WA) : University of
Washington, Seattle : 1999, Feb 14.
2. Bomm Sagong, Raekli Park, et al : Two Novel
Missense Mutations in the TECTA Gene in
Korean Families with Autosomal Dominant
Nonsyndromic Hearing Loss :
Anals of Clinical Laboratory Science, vol
40, No 4. : p380-385, 2010

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究

研究分担者 鎌谷直之 東京女子医科大学教授

(2011年12月まで、理化学研究所ゲノム医科学研究センター・センター長)

研究要旨

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の原因は次第に解明されてきた。これには全ゲノム配列の解明や、連鎖解析など、コンピュータを用いた高度な分析技術が大きな役割を果たしている。それとともに、遺伝学的、統計学的、あるいは遺伝統計学的知識や技術が極めて重要になりつつある。東京女子医科大学、理化学研究所ゲノム医科学研究センターでのゲノム解析でのゲノム研究の経験を生かし、本研究の研究者に対し遺伝学的、統計学的、あるいは遺伝統計学的方面からの知識、技術、研究成果を得るための注意などの提供を目的とする。会議への出席、講演、直接のアドバイスなどにより以上の目的を達することができた。

A. 研究目的

ゲノム医学研究で得られた経験を生かし、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴研究の研究者に対し、遺伝学的、統計学的、および遺伝統計学的技術と知識を提供し、研究成果を得るための注意、手法や解釈の問題点、不明点の解決法などの手助けを行うことを目的とする。

B. 研究方法

理研においてはGWASを中心に、さまざまな遺伝的研究を行っている。それによって得られた経験を生かし、更には優性遺伝形式をとる遺伝性難聴研究に関する論文を多数読み、疾患の知識を吸収する。会議に出席し、解析手法や結果の解釈の問題点について指摘する。また、問題点の解決法などについても指摘する。さらに様々な手法で適切な助言を行う。

(倫理面への配慮)

三省指針（ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針）を遵守した。

C. 研究結果

本研究とは異なるが、当センターでは様々な遺伝学的研究を行い、それにより疾患に関連する遺伝子を発見することに成功している。優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の原因遺伝子を検索するための技術や概念について、報告会での講演、面接での助言、メールでの説明などにより解説した。例えば、最近の次世代シーケンサーによる解析においても、見つかった変異を難聴の原因と推定、確定するための論理は容易ではない。それには、単なる膨大なデータの情報解析だけではなく、遺伝統計学、分子進化学などの高度な理論の理解と応用が必要である。それらについて研究班の研究者について解説や指導を行った。研究範囲外の研究者にも同様の解説を行った。例えば、家系図か

ら、原因遺伝子検索の戦略を建てる手法については難解な遺伝統計学の手法が必要である。更に、見つかった変異の解釈のためには分子進化学の理解が不可欠である。

D. 考察

どのような医学分野であっても、遺伝病は存在することが多い。しかし、その分野で遺伝統計学、統計学、分子進化学などの知識や技術を持った研究者は少ない。我が国において、人間の多様性を考慮した教育を更に進める必要があることがわかった。また、少数の患者が存在する家系図があるとき、遺伝病の可能性、遺伝病の場合の遺伝形式の推定法などの教育が必要であることもわかった。また、次世代シーケンサーなどのデータにはエラーが存在すること、そのエラーをどのように処理するかが重要であることを教育することの大切さも指摘できる。

E. 結論

優性遺伝形式をとる遺伝性難病の研究については、1. 家系情報の十分な分析、2. 候補遺伝子、あるいはゲノムワイドアプローチによる関連遺伝子検索、3. データの遺伝統計学、分子遺伝学に基づいた解析、が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Gieger C, Radhakrishnan A, Cvejic A, Tang W, Porcu E, Pistis G, ... Kamatani N, ..., Soranzo N. New gene functions in megakaryopoiesis and platelet formation. *Nature*. 2011 Nov 30;480(7376):201-8.
- 2) Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K,

Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M. Variants of C-C Motif Chemokine 22 (CCL22) Are Associated with Susceptibility to Atopic Dermatitis: Case-Control Studies. *PLoS One*. 2011;6(11):e26987.

- 3) Kumasaka N, Fujisawa H, Hosono N, Okada Y, Takahashi A, Nakamura Y, Kubo M, Kamatani N. PlatinumCNV: A Bayesian Gaussian mixture model for genotyping copy number polymorphisms using SNP array signal intensity data. *Genet Epidemiol*. 2011 Dec;35(8):831-44.
- 4) Ochi H, Hayes CN, Abe H, Hayashida Y, Uchiyama T, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. Toward the Establishment of a Prediction System for the Personalized Treatment of Chronic Hepatitis C. *J Infect Dis*. 2011 Nov 28. [Epub ahead of print]
- 5) Umeno J, Asano K, Matsushita T, Matsumoto T, Kiyohara Y, Iida M, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M. Meta-analysis of published studies identified eight additional common susceptibility loci for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Dec;17(12):2407-15.
- 6) Takahashi Y, Kou I, Takahashi A, Johnson TA, Kono K, Kawakami N, Uno K, Ito M, Minami S, Yanagida H, Taneichi H, Tsuji T, Suzuki T, Sudo H, Kotani T, Watanabe K, Chiba K, Hosono N, Kamatani N, Tsunoda T, Toyama Y, Kubo M, Matsumoto M, Ikegawa S. A genome-wide association study identifies common variants near LBX1 associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Genet*. 2011 Oct 23.
- 7) Mbarek H, Ochi H, Urabe Y, Kumar V, Kubo M, Hosono N, Takahashi A, Kamatani Y, Miki D, Abe H, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population. *Hum Mol Genet*. 2011 Oct 1;20(19):3884-92.
- 8) Yosifova A, Mushiroda T, Kubo M, Takahashi A, Kamatani Y, Kamatani N, Stoianov D, Vazharova R, Karachanak S, Zaharieva I, Dimova I, Hadjidekova S, Milanova V, Madjirova N, Gerdjikov I, Tolev T, Poryazova N, O'Donovan MC, Owen MJ, Kirov G, Toncheva D, Nakamura Y. Genome-wide association study on bipolar disorder in the Bulgarian population. *Genes Brain Behav*. 2011 Oct;10(7):789-97.
- 9) Srinivasan Y, Sasa M, Honda J, Takahashi A, Uno S, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Zembutsu H. Genome-wide association study of epirubicin-induced leukopenia in Japanese patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 Sep;21(9):552-8.
- 10) Iida A, Takahashi A, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei

- T, Tokuda T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano I, Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, Ikegawa S. A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Hum Mol Genet.* 2011 Sep 15;20(18):3684-92.
- 11) Kim YJ, Go MJ, Hu C, Hong CB, Kim YK, Lee JY, Hwang JY, Oh JH, Kim DJ, Kim NH, Kim S, Hong EJ, Kim JH, Min H, Kim Y, Zhang R, Jia W, Okada Y, Takahashi A, Kubo M, Tanaka T, Kamatani N, Matsuda K; MAGIC consortium, Park T, Oh B, Kimm K, Kang D, Shin C, Cho NH, Kim HL, Han BG, Lee JY, Cho YS. Large-scale genome-wide association studies in East Asians identify new genetic loci influencing metabolic traits. *Nat Genet.* 2011 Sep 11;43(10):990-5.
- 12) Arakawa S, Takahashi A, Ashikawa K, Hosono N, Aoi T, Yasuda M, Oshima Y, Yoshida S, Enaida H, Tsuchihashi T, Mori K, Honda S, Negi A, Arakawa A, Kadonosono K, Kiyohara Y, Kamatani N, Nakamura Y, Ishibashi T, Kubo M. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for exudative age-related macular degeneration in the Japanese population. *Nat Genet.* 2011 Sep 11;43(10):1001-4.
- 13) Nakabayashi K, Tajima A, Yamamoto K, Takahashi A, Hata K, Takashima Y, Koyanagi M, Nakaoka H, Akamizu T, Ishikawa N, Kubota S, Maeda S, Tsunoda T, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Sasazuki T, Shirasawa S. Identification of independent risk loci for Graves' disease within the MHC in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2011 Sep 8.
- 14) Abe H, Hayes CN, Ochi H, Tsuge M, Miki D, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Inverse association of IL28B genotype and liver mRNA expression of genes promoting or suppressing antiviral state. *J Med Virol.* 2011 Sep;83(9):1597-607.
- 15) Okada Y, Yamazaki K, Umeno J, Takahashi A, Kumasaka N, Ashikawa K, Aoi T, Takazoe M, Matsui T, Hirano A, Matsumoto T, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K, Kubo M. HLA -Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2011 Sep;141(3):864-871.
- 16) Maekawa K, Hamaguchi T, Saito Y, Tatewaki N, Kurose K, Kaniwa N, Nakajima TE, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Yoshida T, Kamatani N, Ura T, Saito M, Muro K, Fuse N, Yoshino T, Doi T, Otsu A, Saijo N, Sawada JI, Okuda H, Matsumura Y. Genetic variation and haplotype structures of the glutathione S-transferase genes, GSTA1 and GSTA2, in Japanese colorectal cancer patients. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2011 Aug 16.
- 17) Chantarangsu S, Mushiroya T, Mahasirimongkol S, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Manosuthi W, Tantisiriwat W, Charoenyingwattana A, Sura T, Takahashi A, Kubo M, Kamatani N, Chantratita W, Nakamura Y. Genome-wide association study identifies variations in 6p21.3 associated with nevirapine-induced rash. *Clin Infect Dis.* 2011 Aug;53(4):341-8.
- 18) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Miyagawa T, Adachi M, Tanaka H, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Taniguchi M, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Himes BE, Litonjua AA, Tantisira KG, Weiss ST, Kamatani N, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet.* 2011 Jul 31;43(9):893-6.
- 19) Nyberg F, Barratt BJ, Mushiroya T, Takahashi A, Jawaid A, Hada S, Umemura T, Fukuoka M, Nakata K, Ohe Y, Kato H, Kudoh S, March R, Nakamura Y, Kamatani N. Interstitial lung disease in gefitinib-treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer: genome-wide analysis of genetic data. *Pharmacogenomics.* 2011 Jul;12(7):965-75.
- 20) Miki D, Ochi H, Hayes CN, Abe H, Yoshima T, Aikata H, Ikeda K, Kumada H, Toyota J, Morizono T, Tsunoda T, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nat Genet.* 2011 Jul 3;43(8):797-800.
- 21) Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Infect Dis.* 2011 Jul 1;204(1):84-93.
- 22) Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, Ueda T, Yamamoto T, Yamanaka H, Matsuzawa Y. Multicenter, open-label study of long-term administration of febuxostat (TMX-67) in Japanese patients with hyperuricemia including gout. *J Clin Rheumatol.* 2011 Jun;17(4 Suppl 2):S50-6.
- 23) Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, Ueda T, Yamamoto T, Yamanaka H, Matsuzawa Y. An allopurinol-controlled, randomized, double-dummy, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J Clin Rheumatol.* 2011 Jun;17(4 Suppl 2):S13-8.
- 24) Nalls MA, Couper DJ, Tanaka T, van Rooij FJ, Chen MH, Smith AV, Toniolo D, Zaki NA, Yang Q, Greinacher A, Wood AR, Garcia M, Gasparini P, Liu Y, Lumley T, Folsom AR, Reiner AP, Gieger C, Lagou V, Felix JF, Völzke H, Goussakova NA, Biffi A, Döring A, Völker U, Chong S, Wiggins KL, Rendon A, Dehghan A, Moore M, Taylor K, Wilson JG, Lettre G, Hofman

- A, Bis JC, Pirastu N, Fox CS, Meisinger C, Sambrook J, Arepalli S, Nauck M, Prokisch H, Stephens J, Glazer NL, Cupples LA, Okada Y, Takahashi A, Kamatani Y, Matsuda K, Tsunoda T, Tanaka T, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K, Kamatani N, Stumvoll M, Tönjes A, Prokopenko I, Illig T, Patel KV, Garner SF, Kuhnel B, Mangino M, Oostra BA, Thein SL, Coresh J, Wichmann HE, Menzel S, Lin J, Pistis G, Uitterlinden AG, Spector TD, Teumer A, Eiriksdottir G, Gudnason V, Bandinelli S, Fratoulopoulos A, Chakravarti A, van Duijn CM, Melzer D, Ouwehand WH, Levy D, Boerwinkle E, Singleton AB, Hernandez DG, Longo DL, Soranzo N, Witteman JC, Psaty BM, Ferrucci L, Harris TB, O'Donnell CJ, Ganesh SK. Multiple loci are associated with white blood cell phenotypes. *PLoS Genet.* 2011 Jun;7(6):e1002113.
- 25) Okada Y, Hirota T, Kamatani Y, Takahashi A, Ohmiya H, Kumasaka N, Higasa K, Yamaguchi-Kabata Y, Hosono N, Nalls MA, Chen MH, van Rooij FJ, Smith AV, Tanaka T, Couper DJ, Zakai NA, Ferrucci L, Longo DL, Hernandez DG, Witteman JC, Harris TB, O'Donnell CJ, Ganesh SK, Matsuda K, Tsunoda T, Tanaka T, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M, Yamamoto K, Kamatani N. Identification of nine novel loci associated with white blood cell subtypes in a Japanese population. *PLoS Genet.* 2011 Jun;7(6):e1002067.
- 26) Azakami T, Hayes CN, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Common genetic polymorphism of ITPA gene affects ribavirin-induced anemia and effect of peg-interferon plus ribavirin therapy. *J Med Virol.* 2011 Jun;83(6):1048-57.
- 27) Hashimoto Y, Ochi H, Abe H, Hayashida Y, Tsuge M, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Nelson Hayes C, Ohishi W, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. Prediction of response to peginterferon-alfa-2b plus ribavirin therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol.* 2011 Jun;83(6):981-8.
- 28) Kumar V, Matsuo K, Takahashi A, Hosono N, Tsunoda T, Kamatani N, Kong SY, Nakagawa H, Cui R, Tanikawa C, Seto M, Morishima Y, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Common variants on 14q32 and 13q12 are associated with DLBCL susceptibility. *J Hum Genet.* 2011 Jun;56(6):436-9.
- 29) Cui R, Okada Y, Jang SG, Ku JL, Park JG, Kamatani Y, Hosono N, Tsunoda T, Kumar V, Tanikawa C, Kamatani N, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Common variant in 6q26-q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population. *Gut.* 2011 Jun;60(6):799-805.
- 30) Hiraga N, Abe H, Imamura M, Tsuge M, Takahashi S, Hayes CN, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Impact of viral amino acid substitutions and host interleukin -28b polymorphism on replication and susceptibility to interferon of hepatitis C virus. *Hepatology.* 2011 May 26.
- 31) Misawa K, Kamatani N. ParaHaplo 3.0: A program package for imputation and a haplotype-based whole-genome association study using hybrid parallel computing. *Source Code Biol Med.* 2011 May 24;6(1):10.
- 32) Kou I, Takahashi A, Urano T, Fukui N, Ito H, Ozaki K, Tanaka T, Hosoi T, Shiraki M, Inoue S, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M, Mori S, Ikegawa S. Common variants in a novel gene, FONG on chromosome 2q33.1 confer risk of osteoporosis in Japanese. *PLoS One.* 2011 May 6;6(5):e19641.
- 33) Kumar V, Kato N, Urabe Y, Takahashi A, Muroyama R, Hosono N, Otsuka M, Tateishi R, Omata M, Nakagawa H, Koike K, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nat Genet.* 2011 May;43(5):455-8.
- 34) Cha PC, Takahashi A, Hosono N, Low SK, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y. A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nat Genet.* 2011 May;43(5):447-50.
- 35) Dai J, Kim OH, Cho TJ, Miyake N, Song HR, Karasugi T, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Nagai T, Matsumoto N, Ohashi H, Kamatani N, Nishimura G, Furuichi T, Takahashi A, Ikegawa S. A founder mutation of CANT1 common in Korean and Japanese Desbuquois dysplasia. *J Hum Genet.* 2011 May;56(5):398-400.
- 36) Kumar V, Kato N, Urabe Y, Takahashi A, Muroyama R, Hosono N, Otsuka M, Tateishi R, Omata M, Nakagawa H, Koike K, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nat Genet.* 2011 May;43(5):455-8.
- 37) Cha PC, Takahashi A, Hosono N, Low SK, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y. A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nat Genet.* 2011 May;43(5):447-50.
- 38) Iida A, Takahashi A, Deng M, Zhang Y, Wang J, Atsuta N, Tanaka F, Kamei T, Sano M, Oshima S, Tokuda T, Morita M, Akimoto C, Nakajima M, Kubo M, Kamatani N, Nakano I, Sobue G, Nakamura Y, Fan D, Ikegawa S. Replication analysis of SNPs on 9p21.2 and 19p13.3 with amyotrophic lateral sclerosis in East Asians. *Neurobiol Aging.* 2011 Apr;32(4):757.e13-4.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 <i>GJB2</i> and <i>SLC26A4</i> mutations.	Acta Oto-Laryngol.	131	1232-1236	2011
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
Usami, S. Abe, S. Nishio, S. Sakurai, Y. Kojima, H. Tono, T. Suzuki, N.	Mutations in the <i>NOG</i> gene are commonly found in congenital stapes ankylosis with symphalangism, but not in otosclerosis.	Clin Genet.	In press		2012

Usami S. Miyagawa M. Nishio S. Moteki H. Takami 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
宇佐美真一	難聴の遺伝子診断	日本臨床	69	357-367	2011
宇佐美真一	難聴の遺伝子診断	Audiology Japan	54	44-55	2011

V. 研究成果の刊行物・別刷



Original Article

Mutations in the *NOG* gene are commonly found in congenital stapes ankylosis with symphalangism, but not in otosclerosis

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. © John Wiley & Sons A/S, 2012

Human noggin (*NOG*) is a responsible gene for multiple synostosis syndrome (SYNS1) and proximal symphalangism (SYM1), two conditions that are recently known to be within a wider range of clinical manifestations of stapes ankylosis with symphalangism. This study was performed to determine the range of phenotype caused by *NOG* mutations, using Japanese patients with various phenotypes including sporadic inherited SYM1, dominantly inherited SYM1, stapes ankylosis with broad thumb and toes (Teunissen and Cremer syndrome). In addition, 33 patients with typical otosclerosis (without symphalangism) were studied. Direct sequencing analysis disclosed three novel mutations of the *NOG* gene in three SYM1 families. None of the otosclerosis patients without symphalangism had *NOG* mutations, indicating that *NOG* mutations may be restrictively found within patients with various skeletal abnormalities. These results together with the literature review indicated that there are no clear genotype–phenotype correlations for *NOG* mutations. With regard to surgical outcome, most of the patients in these three families with *NOG* mutations showed remarkable air–bone gap recovery after stapes surgery. Molecular genetic testing is useful to differentiate syndromic stapes ankylosis from otosclerosis, and even mild skeletal anomalies can be a diagnostic indicator of *NOG*-associated disease.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

S Usami^a, S Abe^{a,b}, S Nishio^a, Y Sakurai^c, H Kojima^c, T Tono^d and N Suzuki^a

^aDepartment of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan, ^bDepartment of Otorhinolaryngology, Abe ENT Clinic, Ota-ku, Japan, ^cDepartment of Otorhinolaryngology, Jikei University School of Medicine, Minato-ku, Tokyo, Japan, and ^dDepartment of Otorhinolaryngology, University of Miyazaki Faculty of Medicine, Miyazaki, Japan

Key words: – otosclerosis – stapes ankylosis – stapes ankylosis with broad – SYM1 – symphalangism – Teunissen and Cremer syndrome – thumb and toes

Corresponding author: Shin-ichi Usami, Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan.
Tel.: +81 263 37 2666;
fax: +81 263 36 9164;
e-mail: usami@shinshu-u.ac.jp

Received 9 August 2011, revised and accepted for publication 12 December 2011

Human noggin (*NOG*) is a responsible gene for a wide range of clinical manifestations of stapes ankylosis with symphalangism. Proximal symphalangism (SYM1: MIM #185800) (1) is known as an autosomal dominant disorder with high penetrance. The most common clinical features are the immobility of the proximal interphalangea (PIP) joints of the hands and toes, and congenital conductive hearing loss due to stapes ankylosis. Multiple synostosis syndrome (SYNS1: MIM#186500) (1) is characterized by a more severe phenotype of the proximal symphalangism, such as progressive and expanded bony fusion of joints and unique facial manifestations. In addition, mutations in

NOG have been identified in Tarsal–Carpal Coalition syndrome (TCC: MIM#186570) (2), stapes ankylosis with broad thumb and toes (MIM#184460) (Teunissen and Cremer syndrome) (3), and Brachydactyly type B2 (BDB2: MIM#611377) (4).

Otosclerosis (MIM#166800) is known as the single most common cause of progressive conductive hearing loss, characterized by abnormal bone remodeling in the otic capsule. Although there are a small number of familial cases that are likely to be monogenic, the majority of cases are sporadic. A series of studies has suggested that this condition involves both genetic and environmental factors (5).

Typical otosclerosis was included in this study because it is an interesting question as to whether some of the typical otosclerosis is a continuum of a category of disease caused by *NOG* mutations. We thought this may be true because (i) within SYM1, *NOG* mutations were found in patients with minor skeletal anomalies without symphalangism (3), and (ii) stapes ankylosis is an important phenotype of the animal model for *NOG*^{+/-} mice (6).

To date, no detailed survey was available for *NOG* mutations in the stapes ankylosis patients with symphalangism in Asian populations. Therefore this study was undertaken to address whether *NOG* mutations are also causative and commonly found in those populations and if so, whether there is a different mutation spectrum.

In addition, previously reported *NOG* mutations were reviewed to determine their spectrum as well as whether there are any particular genotype–phenotype correlations caused by *NOG* mutations.

Materials and methods

Subjects

We ascertained three Japanese families to be associated with conductive hearing loss and symphalangism, including an autosomal dominant SYM1 family, a sporadic SYM1 case with normal parents, and an autosomal dominant stapes ankylosis with broad thumb and toes (Teunissen and Cremer syndrome) family. Thirty-three Japanese otosclerosis patients, who underwent stapes surgery, were also screened for mutations in the *NOG* gene. Their clinical symptoms, including ages at surgery (36–77 years old: average 54.4 years old), onset age (15–57 years old: average 37.3 years old), gender (10 male and 23 female), laterality (9 unilateral and 24 bilateral), and hearing threshold (average 63.1 dB), are summarized in Table 1. Average onset age, was hearing threshold, was evaluated using pure-tone audiometry classified by a pure-tone average over 250, 500, 1000, 2000, and 4000 Hz. By detailed anamnestic and medical examination, no patients had any associated skeletal abnormalities. All of the patients were sporadic cases and no similar condition was observed within their familial members. Satisfactory outcomes after stapes surgery were obtained in all 33 subjects.

We obtained informed consent for participation in this project from each subject and also from 192 normal control subjects who were unrelated Japanese individuals without any noticeable hearing loss evaluated by auditory testing. Otologic examination, audiometric analysis, and radiologic imaging were carried out for each patient.

Family 1

As shown in the pedigree (Fig. S1a), patient #991 was diagnosed with symmetric conductive hearing loss of 50 dB (Fig. 1b) at the age of 6 years. Tympanography indicated type A sclerosis and absence of the stapedius reflex, whereas otomicroscopy results were

Table 1. Clinical symptoms of Otosclerosis patients

Patient number	Age	Gender	Onset age	Affected side	Hearing threshold (right)	Hearing threshold (left)
1	48	M	36	Bilateral	68.3	56.3
2	59	F	45	Bilateral	56.3	56.3
3	43	F	38	Left	10.8	64.0
4	36	M	25	Bilateral	61.3	66.3
5	46	F	40	Right	38.0	19.0
6	44	F	33	Bilateral	59.0	66.0
7	65	F	49	Bilateral	81.0	63.0
8	77	F	57	Bilateral	104.0	105.0
9	45	F	41	Bilateral	56.0	69.0
10	44	F	30	Left	30.0	80.0
11	61	F	44	Bilateral	23.0	68.0
12	58	F	49	Right	76.0	35.0
13	43	M	25	Left	14.0	49.0
14	58	F	47	Bilateral	53.0	50.0
15	54	F	38	Bilateral	57.0	45.0
16	53	F	40	Right	58.0	6.0
17	44	F	25	Bilateral	53.0	56.0
18	62	F	48	Bilateral	42.5	52.5
19	43	F	33	Bilateral	27.0	45.0
20	57	F	40	Left	26.0	65.0
21	65	F	15	Bilateral	53.0	50.0
22	54	M	46	Bilateral	50.0	30.0
23	48	F	23	Bilateral	71.0	56.0
24	62	F	39	Bilateral	38.0	37.0
25	76	F	43	Bilateral	78.0	75.0
26	71	M	41	Bilateral	91.3	97.5
27	71	F	40	Bilateral	126.3	110.0
28	45	M	45	Left	42.5	73.75
29	41	F	30	Bilateral	98.8	95
30	44	M	30	Left	30.0	76.3
31	44	M	30	Right	58.8	38.8
32	64	M	35	Bilateral	51.0	46.0
33	70	M	30	Bilateral	48.8	53.8

F, female; M, male.

normal. Temporal bone computed tomography (CT) scan revealed no inner or middle ear malformations. Her hearing level was stable and non-progressive, and she received hearing aids in both ears. At the age of 17, exploratory tympanotomy of the left ear showed bony fixation of the footplate without any other deformities in the middle ear and stapedotomy using a Teflon piston and wire was performed, resulting in a remarkable improvement in hearing. One year later, stapedotomy was undertaken in her right ear also. After the surgery, the postoperative hearing levels showed 20–30 dB and she did not use her hearing aids. The X-ray presented in Fig. 1 shows symphalangism in the PIP joints of the second to fifth fingers of both hands and in the distal interphalangeal (DIP) joints of the left second and fifth fingers and of the right fifth finger. There was symphalangism in both hands, resulting in limited mobility of the fingers. Symphalangism (fixation of the proximal interphalangeal joint) in both feet was also found. The ankylosis was confirmed by X-ray examination

Stapes ankylosis with *NOG* mutation

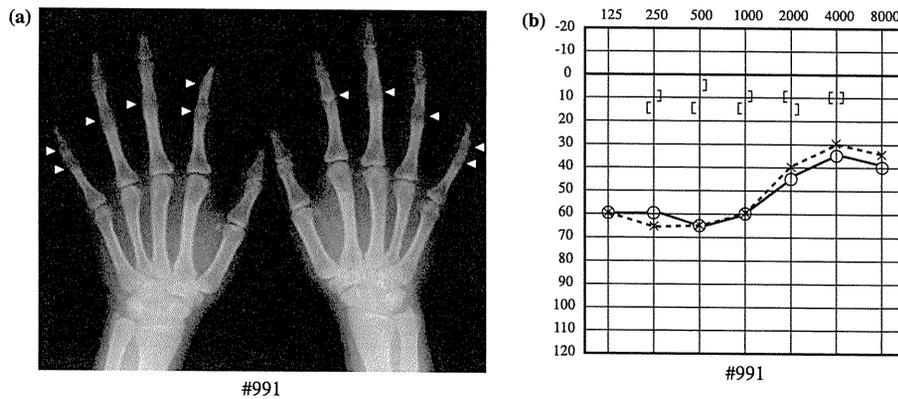


Fig. 1. (a) Photograph with arrowheads indicating symphalangism in the hands of patient #991. (b) Audiograms from patient #991 showing conductive hearing loss.

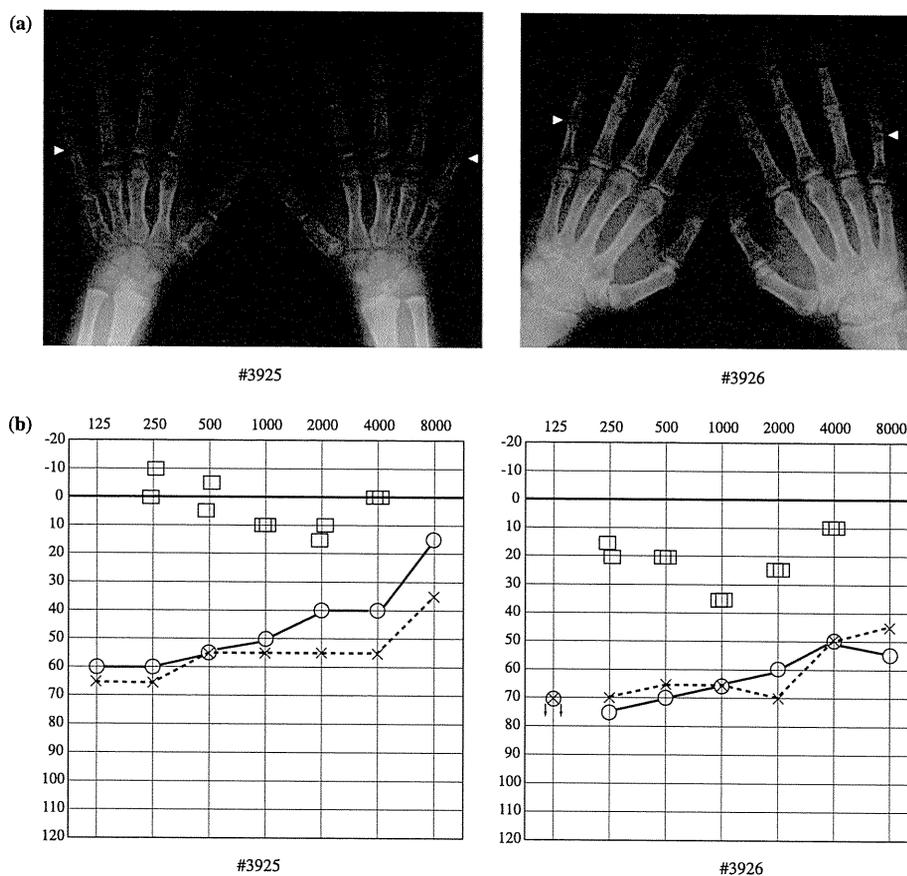


Fig. 2. (a) Photograph with arrowheads indicating symphalangism in the hands of patients #3925 and #3926. (b) Audiograms from patients #3925 and #3926 showing conductive hearing loss.

(Fig. 1a). Congenital hyperopia (only in this patient within the family) was also present.

Family 2

As shown in the pedigree (Fig. S2a), a girl and her father (patients #3925 and #3926) visited our hospital due to bilateral hearing loss. Audiograms indicated bilateral mixed hearing loss (Fig. 2b). Anamnestic

evaluation suggested that the hearing loss was non-progressive without any associated symptoms such as ear fullness, tinnitus or vertigo. Patient #3926 underwent stapedotomy at the age of 42, achieving significant recovery of his hearing. There was symphalangism in the PIP joint of both fifth fingers, resulting in limited mobility of the fingers. Fixation of the proximal interphalangeal joint was not found in either foot. The ankylosis was confirmed by X-ray examination

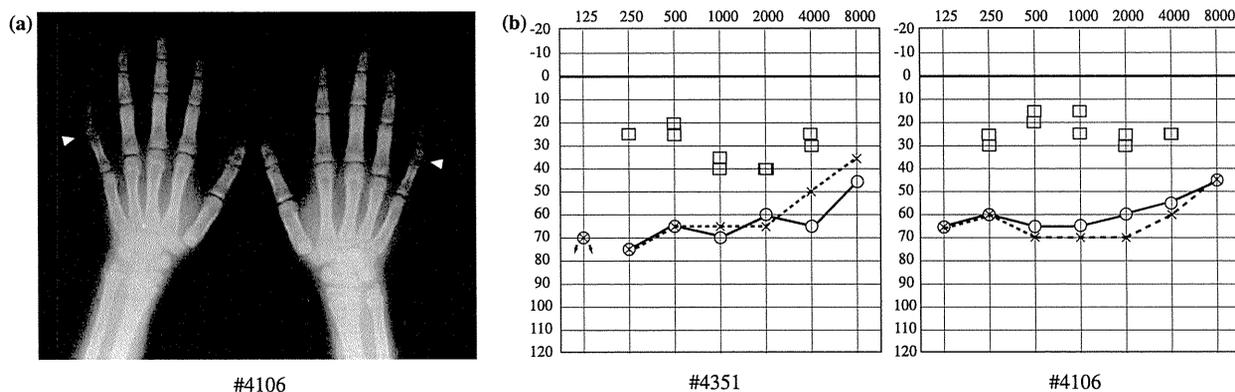


Fig. 3. (a) Photograph with arrowheads indicating symphalangism in the hands of patients #4106. (b) Audiograms from patients #4106 and #4351 showing conductive hearing loss.

(Fig. 2a). Congenital hyperopia was not present in this family.

Family 3

The pedigree shows hearing loss was inherited in four generations, indicating autosomal dominant inheritance (Fig. S3a). In addition to conductive hearing loss (Fig. 3b), the family members were associated with the following clinical phenotype in various degrees: hyperopia, broad thumbs and first toes, symphalangism, syndactyly, and fused cervical vertebrae (Fig. S3a). The clinical diagnosis was therefore stapes ankylosis with broad thumb and toes (3) or Teunissen and Cremer syndrome (7). Patient #4351 had conductive hearing loss, hyperopia, broad thumbs and first toes, symphalangism, and syndactyly. She noted her hearing loss around age 10. Stapedotomy was performed when she was 37 (right) and 38 (left) years old, achieving significant recovery of hearing. Patient #4106 had conductive hearing loss, hyperopia, broad thumbs and first toes, and fused cervical vertebrae. His hearing loss was noted around age 3 and was diagnosed at the age of 8. Stapedotomy was performed when he was 9 (right) and 10 (left) years old, achieving significant recovery of hearing.

Mutation identification

Human *NOG* gene coding is constituted of one single exon, in which an open reading frame of 696 nucleotides encodes a *NOG* polypeptide of 232 amino acids. A sequence obtained from GeneBank U31202 was used to design primers containing the entire coding region of *NOG*. Two fragments to entirely cover the coding region of *NOG* were amplified with polymerase chain reaction (PCR) and two specific primer pairs, as follows: F1, 5'-CTTGTGTGCCTTTCTCCGC-3'; R1, 5'-TACTGGATGGGAATCCAGCC-3'; and F2, 5'-TACGACCCAGGCTTCATGGC-3'; R2, 5'-TAGCACGAGCACTTGCACCTC-3'.

PCR reactions were carried out in 25 μ l total volume containing 40 ng of genomic DNA, 10 pmol of each

primer, 2 mM dNTPs, $\times 10$ PCR buffer and 0.2 U of ExTaq polymerase (Takara, Tokyo, Japan). PCR conditions were denaturing at 94°C for 2 min; 35 cycles at 96°C for 30 s, 60°C for 30 s, 72°C for 1 min extension, with a final extension step at 72°C for 5 min in a Perkin-Elmer 9600 thermal cycler (Perkin-Elmer, Foster City, CA). PCR products were purified with a Suprec filter (Takara) and sequenced directly, using four primers (F1, R1, F2, and R2) and ABI BigDye terminators, on an ABI 3100 sequencer (Perkin-Elmer).

Results

Three novel mutations of the *NOG* gene were found by direct sequencing analysis in three families, whose common clinical features were compatible with SYM1, i.e. immobility of the PIP joints of the hands and toes, and congenital conductive hearing loss due to stapes ankylosis. Patient #991 of family 1 had a heterozygous G>T transversion at nucleotide 551 (Fig. S1b), predicting a cysteine (C) for phenylalanine (F) substitution at amino acid 184 (C184F) in the coding region of *NOG*. Since the C184F mutation was not found in either parent and was found only in the proband (patient #991), it was suggested that the mutation arose *de novo* in only the affected individual. Patients #3925 and #3926 of family 2 had a heterozygous T>A transversion at nucleotide 463 (Fig. S2b), predicting a cysteine (C) for serine (S) substitution at amino acid 155 (C155F) in the coding region of *NOG*. Patients #4106 and #4351 had a heterozygous C215X mutation.

None of the otosclerosis patients had *NOG* mutations. These three mutations were not observed in any of the other family members nor in the 192 unrelated Japanese controls (384 chromosomes).

Discussion

This study identified three novel mutations in the *NOG* gene in families with symphalangism, being consistent with the previous work showing that *NOG* is the responsible gene for SYM1 and stapes ankylosis with