

重症度の予測／治療法の選択

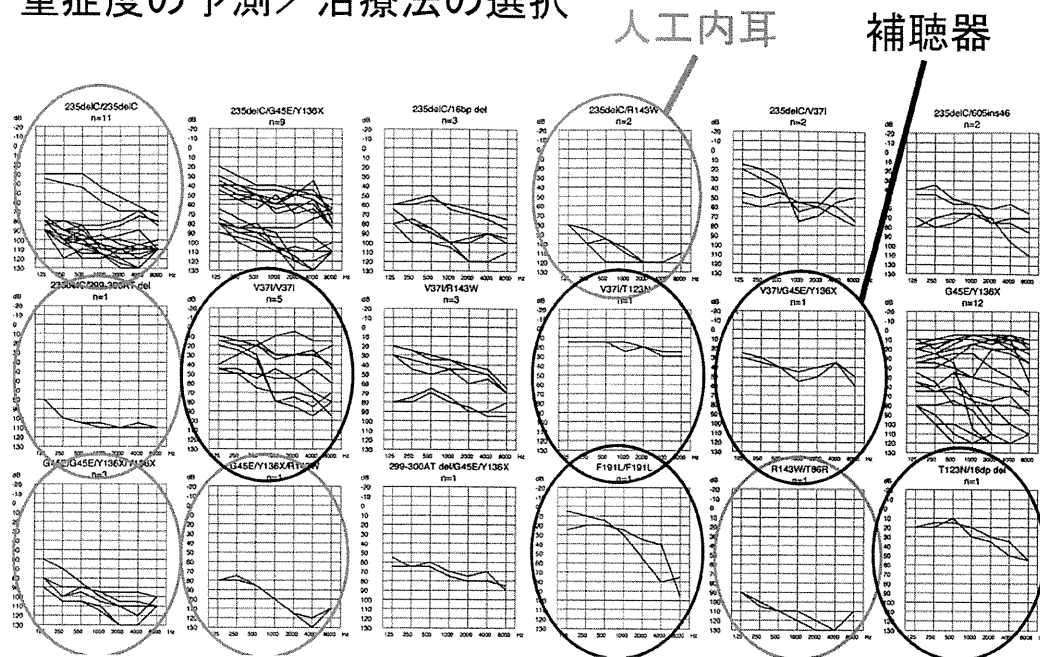


図2 GJB2 遺伝子変異による難聴患者の重症度予測 (Oguchi, et al, 2005) と治療法の選択

「先進医療」としての「先天性難聴の遺伝子診断」

日本人難聴患者には現在までに10数種類の原因遺伝子が報告されている (Usami, et al, 2008). 難聴は多種類の遺伝子が「難聴」という同じ症状を呈するために、難聴を主訴に外来を受診した患者がどの原因遺伝子が関与しているかを推測することは困難な場合が多い。インベーター法は同時に多数の変異を検出可能なスクリーニング法として優れているが (Abe, et al, 2007), インベーター法を用いた難聴遺伝子スクリーニング「先天性難聴の遺伝子診断」が2008年7月に先進医療として承認され

臨床診療として実施できるようになった。近年の分子遺伝学の進歩を受けて難聴の遺伝子解析研究が進められてきたが、いよいよ難聴の遺伝子診断が臨床の現場で実施できるようになった意義は大きい。先進医療で承認された「先天性難聴の遺伝子診断」では遺伝学的検査を行い、結果を遺伝カウンセリングとともに返すまでを医療として位置づけている。今後遺伝子診断が日常診療で一般化されるにつれ、それに伴う遺伝カウンセリングの充実が求められている。

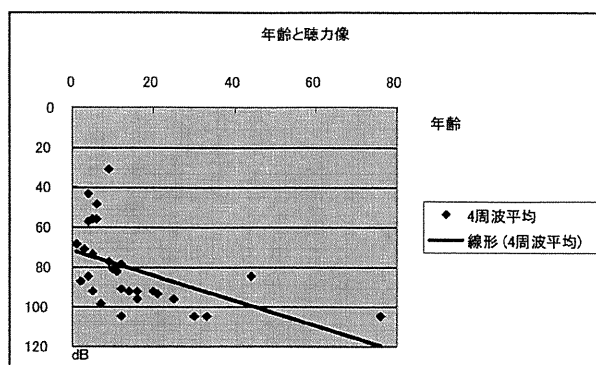
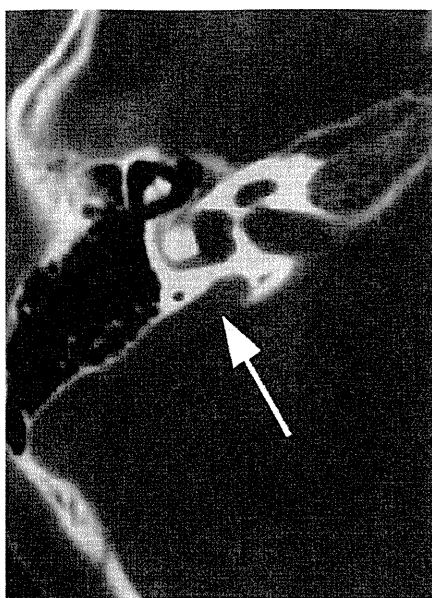


図3 *SLC26A4* 遺伝子変異による難聴患者のCT所見と難聴の進行度 (Suzuki, et al, 2007)

日本人難聴患者に高頻度に見出される難聴遺伝子

1) *GJB2*

日本人先天性難聴患者の約25%に *GJB2* 遺伝子変異が見出されこの遺伝子変異が日本人の難聴の原因としても重要な位置を占めることが明らかとなっている。この遺伝子変異を持つ難聴児は中等度から高度難聴を呈することが多く、補聴器や人工内耳の適応となる症例が多い。われわれの検討では遺伝子型（変異の種類）と難聴の程度に相関関係があることが明らかになっており（図2）、遺伝子検査は難聴の早期診断の一助になるとともに聴力像を予想し治療法を選択する際にも参考になる。近年、

この遺伝子変異を持つ患者の人工内耳の成績が良好であることが報告されており、今後遺伝子診断が人工内耳の適応を決定する際にも重要な情報になるとと思われる。

2) *SLC26A4*

「前庭水管拡大」は最も頻度が多い内耳奇形の一つであるが（図3）、「前庭水管拡大を伴った非症候群性難聴」の原因遺伝子として *SLC26A4* 遺伝子変異が知られている。遺伝子診断は難聴の変動性、進行性、予想される随伴症状（めまい、甲状腺腫など）などを説明する際に有用な情報を提供してることが多い。

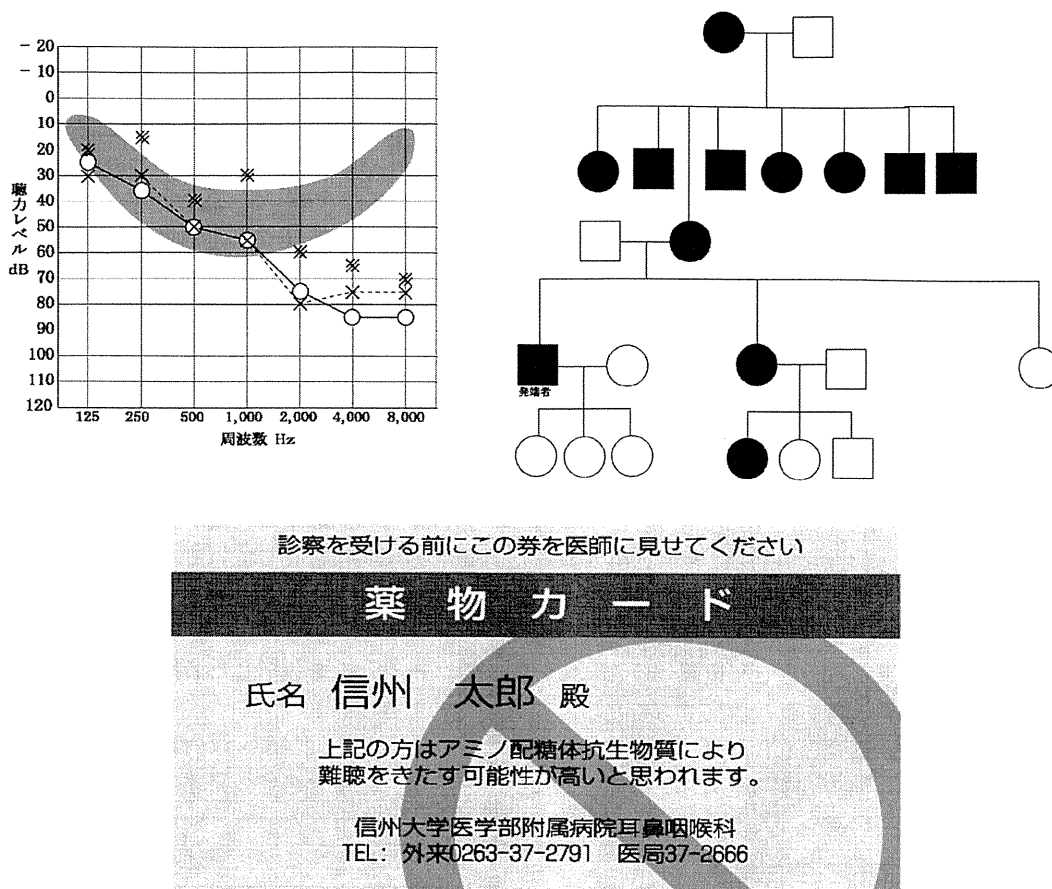


図4 ミトコンドリア1555変異による難聴症例のオージオグラム，家系図，および薬物カード

3) ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異

アミノ配糖体抗生物質に対する内耳の易受傷性がミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異に関連することが明らかになっている。この遺伝子変異は外来を受診する感音難聴患者の約3%に、またアミノ配糖体抗生物質の投与歴がある難聴患者の約30%に見出されている。難聴の程度には個人差があるが、この遺伝子変異による難聴では進行例も認められることから定期的に聴力検査を行い経過観察することが重要である。通常、中等度以上の難聴症例には補聴器が用いられるが補聴効果の認められない高度難聴に関しては人工内耳の良い適応になることが多い。このミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異に伴う難聴に関してはアミノ配糖体抗生物質の投与を避けること

により高度難聴はある程度予防が可能であることから、現在われわれの施設ではミトコンドリア遺伝子変異のスクリーニングシステムを確立するとともに薬物カード(図4)を配付し予防に努めることが重要である。

参考文献

- 1) 宇佐美真一: きこえと遺伝子. 金原出版; 2006.
- 2) 宇佐美真一: 難聴の遺伝カウンセリング—先進医療としての「先天性難聴の遺伝子診断」をふまえて—. 耳鼻咽喉科臨床 2008; 101: 727-738.

連絡先 〒390-8621 松本市旭3-1-1

信州大学医学部耳鼻咽喉科 宇佐美真一

耳・側頭骨 内耳奇形

宇佐美真一*
Shinichi USAMI

● Key Words ●画像診断, 高分解側頭骨 CT, MRI, 感音難聴●

はじめに

最近の画像診断の発達により感音難聴患者の中に内耳奇形が見出されるようになり、側頭骨 CT や内耳 MRI は難聴や平衡障害の原因検索に欠かせない手段となっている。小児難聴患者のうち数%から 30%に何らかの内耳奇形が見出されることが報告されており、高分解側頭骨 CT は中耳疾患ばかりでなく内耳疾患においても有用な情報を得ることができる検査として位置づけられている。内耳は側頭骨に囲まれた器官であるため、内耳奇形の診断には側頭骨 CT が適しているが、軟部組織の評価には MRI が必要となる。一般的には内耳奇形を認める症例や、人工内耳埋め込み術を予定する患者には蝸牛内の状態を評価するとともに蝸牛神経の有無に関してさらに内耳 MRI を用いて精査が行われることが多い。

I. 内耳奇形の分類

難聴患者に内耳奇形が認められることは画像診断が用いられるようになる以前から剖検例で知られていた。1791 年に Mondini は、蝸牛が 1.5 回転のみで回転間隔壁の欠損が認められた先天性難聴患者の症例報告をしている。現在では画像診断で骨迷路に異常が見つかった症例に対し単に Mondini 奇形と表記され、いくつかの蝸牛低形成のバリエーションを包括した名称として用いられていることも多い。

また Michel (1863) は内耳の完全欠損を報告、その後、側頭骨病理の発達により種々の奇形が報告されるようになった。Scheibe (1892) は骨迷路は正常に発達するが、膜迷路のうち蝸牛と球形嚢(進化学的に新しい器官)のみに変性が見出されるタイプ (Cochleo-saccular dysplasia) を報告している。Bing-Sieberman (1950), Alexander (1904)

表 1 内耳奇形の分類に関する対応表 (Kavanagh and Magill 1989 より改変)

	Schuknecht (1967) ¹⁾	Jackler (1987) ²⁾
内耳の無形成	Michel aplasia	Labyrinthine aplasia (Michael deformity) 内耳の無形成
骨迷路の異常	Mondini deformity	Cochlear aplasia (蝸牛無形成型) Cochlear hypoplasia (蝸牛低形成型) Incomplete partition (蝸牛骨隔壁低形成型) Common cavity (蝸牛共通腔型) Vestibule-lateral semi-circular canal dysplasia (前庭-外側半規管異形成型) Enlarged vestibular aqueduct (前庭水管拡大)
膜迷路の異常	Scheibe dysplasia Bing-Sieberman dysplasia Alexander dysplasia	

* 信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室
〔〒 390-8621 長野県松本市旭 3-1-1〕

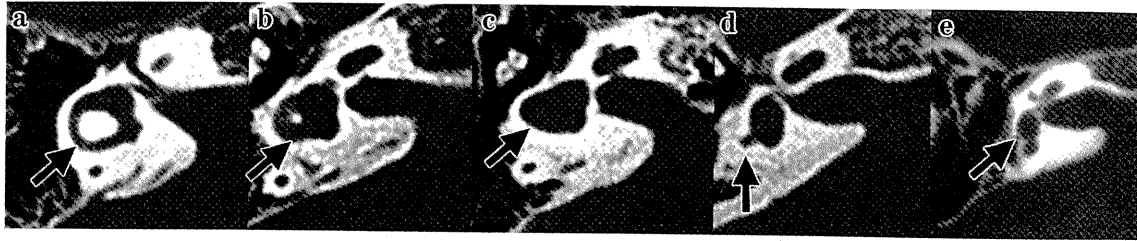


図 1 外側半規管奇形
a: 正常, b: 前庭拡大, c: 嚢状, d: 低形成, e: 無形成

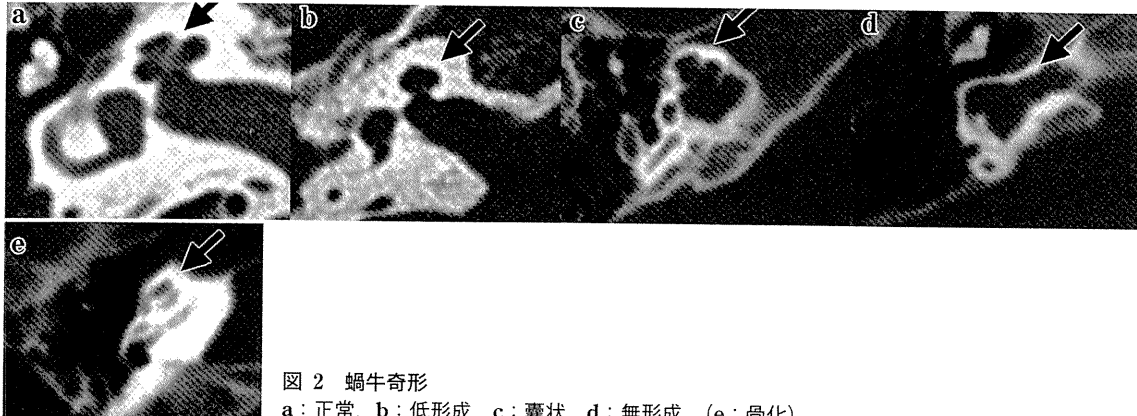


図 2 蝸牛奇形
a: 正常, b: 低形成, c: 嚢状, d: 無形成, (e: 骨化)

もそれぞれ膜迷路の奇形を報告している。これらの報告をもとに1967年Schuknechtによって内耳奇形の病理組織学的分類がなされたが、それぞれの奇形は、発見者の名前で作記されることが一般的であった¹⁾(表1)。

高分解能側頭骨CTの実用化により剖検例を待つまでもなく患者の内耳奇形を評価できるようになり、内耳の画像診断が急速に発展した。1987年Jacklerらは断層撮影とCTで多数の内耳奇形の評価から内耳発生と共通点があることを見出し、内耳発生がある時点で停止し発育不全を生じた結果であるという仮説を立て、内耳発生をもとにした分類を提唱し現在まで広く用いられている²⁾(表1)。

II. 前庭・半規管奇形

前庭・半規管奇形に関しては図1に示すようにさまざまな程度の形成異常が見られる。前庭拡大(図1-b)についてはJackler(1987)²⁾によれば直径5mm以上が拡大と定義されている。半規管奇

形の中では外側半規管奇形が最も多く認められる。これは外側半規管が発生上最も遅く形成されるためと考えられている。

半規管奇形は難聴の程度が高度になるに伴い頻度が高くなるが、正常聴力者のなかにも半規管奇形が認められることがあるため、めまいや難聴を認めない健常者でも半規管形成異常を伴うことが稀ではないことが推測されている。おそらく他の前庭末梢器や視覚や深部知覚による代償により平衡機能は保たれるため、半規管形成異常単独では臨床症状として出現することは少ないと考えられている。

III. 蝸牛奇形

前庭・半規管奇形と同様、蝸牛奇形についても図2に示すようにさまざまな程度の形成異常が見られる。Jackler(1987)²⁾によれば直径7mm以下が蝸牛低形成とされる。蝸牛に奇形が存在する症例では、奇形が高度になるに従い難聴が高度になる傾向があることが明らかになっている。

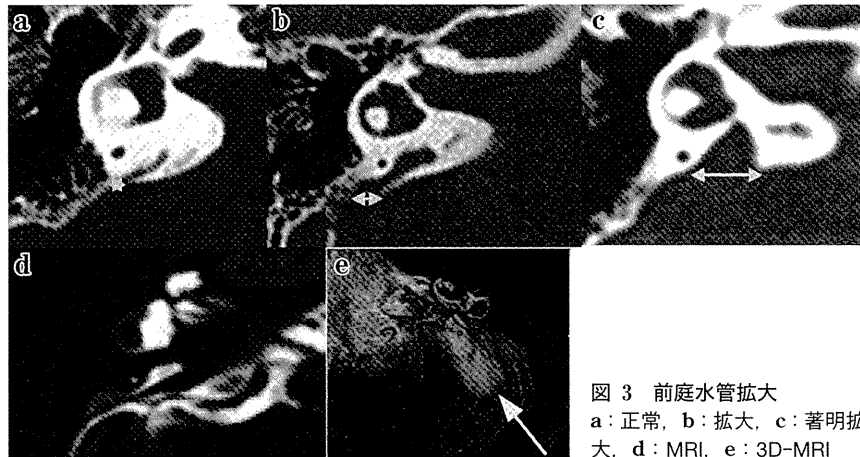


図3 前庭水管拡大
a: 正常, b: 拡大, c: 著明拡大, d: MRI, e: 3D-MRI

表2 SLC26A4 遺伝子の変異が引き起こす疾患群

	前庭水管拡大を伴った 非症候群性難聴 (いわゆる前庭水管拡大症)	境界型	Pendred 症候群
前庭水管拡大	+	+	+
難聴	+	+	+
甲状腺腫	-	+/-	+
ヨード有機化障害 (Perchlorate 放出試験陽性)	-	+/-	+

IV. 前庭水管拡大

前庭水管拡大は1978年にValvassoriにより、内リンパ嚢拡大と前庭水管拡大が認められる新しい内耳奇形として報告された。半規管形成異常とともに頻度が多い内耳奇形として知られているが、前庭水管拡大はCTやMRIにより拡大した前庭水管および内リンパ嚢を確認することで容易に診断ができる(図3)。とくに内リンパ嚢は大部分が側頭骨外に存在するためにMRIでの診断が有用である。

前庭水管拡大の画像診断基準としてさまざまな基準が用いられているが、開口部>2.0 mm以上あるいは中間部>1.5 mm以上という基準が用いられることが多い。症例によっては前庭水管拡大の他、蝸牛低形成、前庭拡大など他の内耳奇形を伴うことがある。Davidsonら(1999)³⁾、McClayら(2008)⁴⁾によれば前庭水管拡大患者のうち70~80%に蝸牛および蝸牛軸の低形成を伴うとされる。

1999年にPendred症候群の原因遺伝子であるSLC26A4(PDS)遺伝子が前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴(いわゆる前庭水管拡大症)の原因遺伝子でもあることが明らかにされた⁵⁾。前庭水管拡大患者の80~90%にSLC26A4遺伝子変異が見出されており最も重要な病因と考えられている。その後Pendred症候群にも前庭水管拡大が伴うことが明らかにされ、前庭水管拡大を伴った非症候群性難聴症例と連続した疾患群であることが明らかになった。両疾患群の間には多くの移行型が存在することが報告されている(表2)。

前庭水管拡大を伴った難聴症例は次のような特徴的な臨床像を示すことが知られている⁶⁾。すなわち、

- 1) 高音障害型の感音難聴
- 2) 低音部ではA-B gapを伴う
- 3) 聴力変動をきたす
- 4) 年齢とともに聴力が進行する場合が多い(図4)

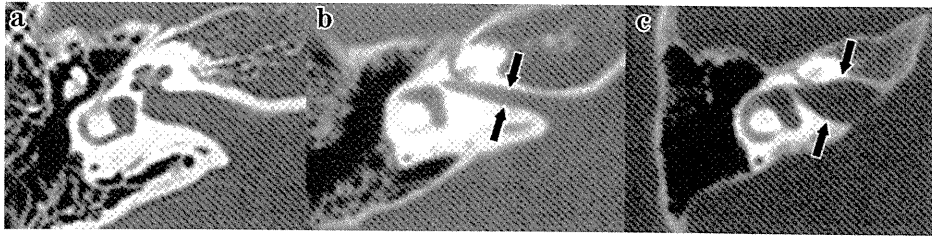


図 4 内耳道奇形
a: 正常, b: 狭窄, c: 拡大

5) 約 70% の症例でめまいを伴う

6) 約 30% の症例で甲状腺腫を合併する (Pendred 症候群), この場合 10 歳以降に明らかになることが多い

といった特徴である。

前庭水管拡大はその他, BOR (branchio-otorenal) 症候群などの症候群にも報告されており, *SLC26A4* 遺伝子変異が見出されない症例には他の病因が考えられている。

V. 内耳道狭窄

Jackler (1987)²⁾によれば CT による骨迷路の評価で直径 10 mm 以上が拡大, 直径 3 mm 以下が狭窄とされる。内耳道狭窄は文献によれば内耳奇形の 10% 程度に見られるとされ, 通常一側性であり, 他の外耳, 中耳, 内耳奇形や症候群と合併することが多い⁷⁻¹⁰⁾。蝸牛, 前庭神経の無形成, 低形成が原因とされており, 蝸牛神経, 上前庭神経, 下前庭神経, 顔面神経の同定には MRI が有効である (図 5)。文献的には内耳道狭窄が認められた症例のうち 60% に蝸牛神経欠損が認められると報告されている⁷⁾。

文 献

- 1) Schuknecht HF: Pathology of sensorineural deafness of genetic origin. Deafness in Childhood. McConnell F, Ward PH (eds), p69, Vanderbilt University Press, Nashville TN, 1967.
- 2) Jackler RK, Luxford WM, House WF: Congenital malformations of the inner ear; A classification based on embryogenesis. Laryngoscope 97: 2-14, 1987.
- 3) Davidson HC, Harnsberger HR, Lemmerling MM, et al: MR evaluation of vestibulocochlear anomalies

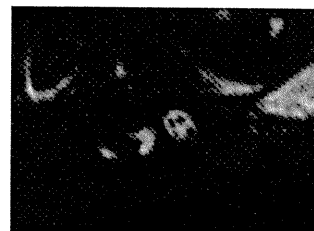


図 5 MRI による神経の評価 (正常例)

- associated with large endolymphatic duct and sac. Am J Neuroradiol 20: 1435-1441, 1999.
- 4) McClay JE, Booth TN, Parry DA, et al: Evaluation of pediatric sensorineural hearing loss with magnetic resonance imaging. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 134: 945-952, 2008.
- 5) Usami S, Abe S, Weston MD, et al: Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. Human Genetics 104: 188-192, 1999.
- 6) Suzuki H, Oshima A, Tsukamoto K, et al: Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with *SLC26A4* mutations. Acta Otolaryngol 127: 1292-1297, 2007
- 7) Adunka OF, Jewells V, Buchman CA: Value of computed tomography in the evaluation of children with cochlear nerve deficiency. Otol Neurotol 28: 597-604, 2007.
- 8) Ferreira T, Shayestehfar B, Lufkin R: Narrow, duplicated internal auditory canal. Neuroradiology 45: 308-310, 2003.
- 9) Baek SK, Chae SW, Jung HH: Congenital internal auditory canal stenosis. J Laryngol Otol 117: 784-787, 2003.
- 10) Demir OI, Cakmakci H, Erdag TK, et al: Narrow duplicated internal auditory canal; Radiological findings and review of the literature. Pediatr Radiol 35: 1220-1223, 2005.

当科小児難聴外来の過去10年間における難聴の遺伝学的検討

小林有美子¹⁾, 佐藤宏昭¹⁾, 岩井詔子²⁾, 村井盛子³⁾, 宇佐美真一⁴⁾

¹⁾岩手医科大学耳鼻咽喉科, ²⁾耳鼻咽喉科 岩井クリニック

³⁾盛岡市立病院耳鼻咽喉科, ⁴⁾信州大学耳鼻咽喉科

要旨：今回我々は、1997年から2007年までの間に岩手医科大学耳鼻咽喉科小児難聴外来を受診した、明らかな外因のない両側感音難聴患者64例を対象とし、*GJB2* 変異、*SLC26A4* 変異、ミトコンドリア A1555G 変異について解析を行った結果と、それ以前に本人及び家族の聴力検査、オーディオグラムの特徴などから遺伝性難聴と診断されていた例と比較検討し、遺伝性難聴の頻度がどの程度変化したのか、またそのオーディオグラムの特徴について検討を行った。両側感音難聴64例のうち、難聴の病因と考えられる遺伝子変異が見つかったのは11例（17.2%）であった（*GJB2* 変異9例、*SLC26A4*2例）。遺伝性難聴の頻度は遺伝子検査以外の検査から診断した例に遺伝子検査で確認された例を加えることによって、全体の45.3%となった。遺伝子変異例のオーディオグラムの特徴は、その左右対称性などこれまで知られている遺伝性難聴の特徴と一致することが多いことがわかった。

キーワード

遺伝性難聴, *GJB2*, 非症候性感音難聴

はじめに

遺伝性難聴は従来、症状や随伴する他の異常所見、遺伝形式などによって分類、診断されてきた。2001年時点での当科小児難聴外来の1432例の統計では、感音難聴児のうち遺伝性は約30%で、原因不明は約60%であった¹⁾。しかし、原因不明例の両側感音難聴児の両親における難聴発現率は一般成人に比べ有意に高いことから²⁾、原因不明例の中には遺伝性難聴が少なからず含まれている可能性がある¹⁾。実際、近年難聴の遺伝子座の報告が相次ぎ、1999年には Kimberling により、先天性感音難聴の約50%が遺伝性難聴と報告されるようになった³⁾。しかし、2006年より信州大学で行われている、日本人難聴者に高頻度にみられる10遺伝子44変異を対象としたインベーター法による網羅的解析における変異同定率は30%程度⁴⁾で、これまでより多くの変異患者

が見つかるようになったが、遺伝性難聴の疑われる患者すべての原因特定には至っていない。

日常の外来診療においては、難聴の確定診断のためには周産期からの生育歴、聴覚検査、家族歴聴取と家族の聴力検査が重要である。特に、遺伝性難聴におけるオーディオグラムの聴力型に関する研究は、しばしばその遺伝性を推定する上で役立ってきた。1936年 Langenbeck⁵⁾ は両側罹患で左右のオーディオグラムが一致しているものを左右対称性オーディオグラムと呼び、この難聴の原因に遺伝性素因の関与していることを示す所見と考えた。また家系内に難聴者がいる場合、そのオーディオグラムの相似性は遺伝性難聴の大きな特徴とされてきたが、立木⁶⁾ は家系内難聴者のオーディオグラムを重ね合わせて検討することにより、「遺伝性難聴の家系内難聴者オーディオグラムの三原則」、すなわち非交叉の原則、一致の原則、分離の原則を提唱し、Langenbeck によって

発表された「左右対称性の法則⁵⁾」とともに、遺伝性難聴の臨床診断をする上で一つの試金石となりうるとした。これらのうち特に充足率の高いのは非交叉原則であるが、これは遺伝性難聴の家系内難聴者のオージオグラムを重ね合わせると、交叉する部分がないという原則である。このような特徴が、遺伝子検査導入後も遺伝性難聴を特徴づける所見として有用であるかどうか検討することは興味深いと思われた。

今回我々は、感音難聴児及びその家族に対し、ミトコンドリア DNA A1555G 変異（以下、A1555G 変異）、*GJB2* 変異、*SLC26A4* 変異の有無について直接シーケンス法で解析を行い、それ以前に本人及び家族の聴力検査結果、オージオグラムの特徴や他の臨床的特徴、画像検査などから遺伝性難聴あるいは原因不明と診断されていた例と比較検討し、遺伝性難聴の診断頻度がどの程度変化したのか、また遺伝子検査導入後、変異陽性例にどの程度オージオグラムにおける臨床的特徴が合致するののかについて検討したので、若干の考察を加えて報告する。

対 象

1997年から2007年までの過去10年間に岩手医科大学耳鼻咽喉科小児難聴外来で遺伝学的検査を行ったのは、410例、123家系である。これらの家系の発端者の内訳は、両側感音難聴64例、一側感音難聴45例、混合難聴や伝音難聴14例であった。一側感音難聴から遺伝子変異が2例見つかったが、この変異が直接一側難聴を引き起こす原因とは現時点では確定できなかったため、今回は両側感音難聴64例（男32、女32。平均年齢11.5歳（1～34歳））を対象とした。また、発端者の難聴はすべて、明らかな外因を認めないものであった。難聴の程度は軽度難聴22例、中等度難聴19例、高度難聴23例であった。また、難聴の確定診断は純音聴力検査によるものが50例、CORが10例、ABRが4例であった。

方 法

(1) 両側感音難聴64例に対して、遺伝子解析(*GJB2* 変異、*SLC26A4* 変異、A1555G 変異)の変異同定率、変異の内訳、症候群性/非症候群性、難聴の発症様式について検討した。*GJB2* 遺伝子、

SLC26A4 遺伝子については、直接シーケンス法により翻訳領域およびイントロン・エキソン境界の解析を行った。

(2) 両側感音難聴64例を、遺伝子検査以外の検査方法（本人及び家族の聴力検査、オージオグラムの特徴や他の臨床的特徴、画像検査など）で遺伝性難聴群と原因不明群に分類し、両群からそれぞれ遺伝子変異陽性例がどの程度みつき、またそれによって遺伝性難聴の比率がどの程度増加したかを検討した。

(3) 変異陽性例のオージオグラム及びその臨床的特徴をみるために、オージオグラムの左右対称性がみられるかどうか、また家系内難聴者がいる場合、それらのオージオグラムを重ね合わせるにより、遺伝性難聴のオージオグラムの一つの特徴である非交叉がみられるかどうかを検討した。

なお、本研究は岩手医科大学倫理委員会で審査、承認されており、事前に被験者本人にインフォームドコンセントを行い、文書により同意を得て行った。16歳以上の未成年者及び16歳未満の者については、代諾者（親権者、後見人や保佐人が定まっているときはその人）に対してインフォームドコンセントを行い、同意を得られたものに対して採血を行った。

結 果

(1) 両側感音難聴64例のうち、遺伝子変異が同定されたのは11例（17.2%）であった。

変異の内訳は64例中 *GJB2* 変異が9例（14.1%）、*SLC26A4* 変異は2例（3.1%）で、A1555G 変異例は認められなかった。すべて非症候群性で、発症様式は孤発例5例、常染色体劣性遺伝（以下AR）6例で優性遺伝は認められなかった。

(2) 遺伝子検査以外の臨床検査、臨床的特徴（オージオグラムの特徴、家系図聴取、可能な限りの家族の聴力検査など）から診断した発症様式で両側感音難聴64例を分類すると、遺伝性難聴群24例（37.5%）、原因不明群40例（62.5%）であった。

これら2群から遺伝子変異陽性例は、遺伝性難聴群から6例、原因不明群から5例が同定された。従って、原因不明群から新たに遺伝性難聴と診断された5例を遺伝性難聴群24例に加えると29例となり、

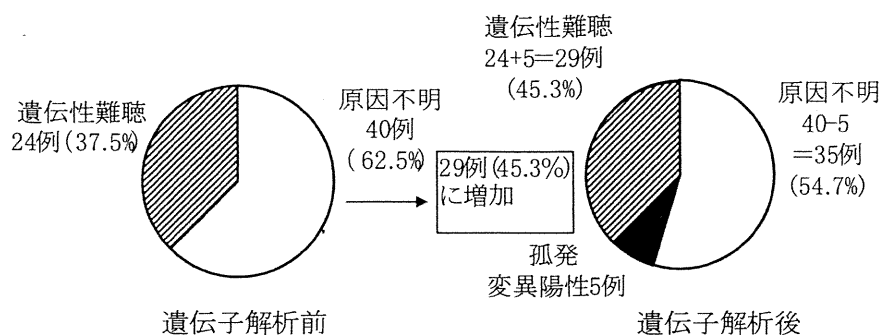


図1 遺伝性難聴の割合

表1 遺伝子変異陽性例の臨床像
(AR群：発症様式として常染色体劣性遺伝形式をとるもの、*印：症例 (図2参照))

孤発	年齢 (才)	性別	変異	両耳性	聴力障害	聴力型	発症様式	家族の聴力	非交叉
1	7	女	<i>GJB2</i> 235delC・V37I 複合ヘテロ	非対称	軽度	高音障害	—	—	—
2	8	男	<i>GJB2</i> 235delC・V37I 複合ヘテロ	対称	軽度	高音障害	—	—	—
3	4	女	<i>GJB2</i> 235delC・G45E・Y136X 複合ヘテロ	対称	中等度	水平型	—	—	—
4	5	女	<i>GJB2</i> 176-191del16bp・235delC 複合ヘテロ	対称	高度	ろう型	—	—	—
5	16	女	<i>SLC26A4</i> IVS7-2・A>G・H723R 複合ヘテロ	対称	高度	ろう型	—	—	—
AR群									
1	6	男	<i>GJB2</i> G45E・Y136・F191L 複合ヘテロ	対称	軽度	谷型	AR	父軽度など	なし*
2	12	女	<i>GJB2</i> 235delC ホモ	対称	中等度	水平型	AR	姉 高度	あり
3	16	女	<i>GJB2</i> V37I ホモ	対称	中等度	高音障害	AR	弟 軽度	あり
4	2	女	<i>GJB2</i> 235delC ホモ	対称	高度	ろう型	AR	母 中等度	—
5	3	男	<i>GJB2</i> 235delC ホモ	対称	高度	ろう型	AR	姉 中等度	あり
6	21	男	<i>SLC26A4</i> T721M ヘテロ	対称	高度	高音障害	AR	姉 中等度	あり

全体に占める遺伝性難聴の割合は45.3%となった (図1)。

(3) 遺伝子変異陽性例のオーディオグラムや他の臨床的特徴を検討するために、11例をさらに、家系内難聴者を認めなかった孤発群と家系内難聴者を認めた群に分けて表に示した (家系内難聴者のいた群は遺伝形式からAR群とした)。(表1)

オーディオグラムの左右対称性についてみると、孤発群の一例を除いた10例はすべて左右対称性のオーディオグラムを呈した。聴力障害の程度は軽度 (3例)、中等度 (3例)、高度 (5例) すべての程度がみられた。聴力型は高音障害型、谷型、ろう型がみられ、*SLC26A4* 変異の2例はこの遺伝子変異に特

微的な、低音域に気骨導差を認める高音障害型オーディオグラムを呈し、聴器画像検査にて両耳に前庭水管拡大を認めた。AR群の症例6ではヘテロ接合しか検出されなかったが、Pryorら⁷⁾によるとその場合でも、前庭水管拡大症や特徴的な聴力型があれば遺伝子変異が難聴の発症に関与している可能性があるとしているため、遺伝子変異陽性例として検討に加えた。

AR群6例の発端者と家系内難聴者の重ね合わせオーディオグラムを作成し、遺伝性難聴のオーディオグラムの3原則として立木⁹⁾により提唱された非交叉、一致、分離の3原則のうち、一番充足率が高いとされる非交叉について調べた結果、ABRによる

1例を除いた5例中4例に非交叉が認められた。非交叉(-)と判断した、家系内に難聴者が多発していた*GJB2*変異の一家系は、聴力検査を行った患者のすべての重ね合わせオーディオグラムは2~8kHzにわたって交叉がみられ非交叉(-)であった。遺伝子検査によって2名が発端者の難聴と無関係の老人性難聴と判明したため(オーディオグラムB)、これらを除いて検討すると谷型と高音障害型の二つのパターンに分かれた(分離)。

考 察

過去10年間に小児難聴外来で遺伝子検査を行った結果、両側感音難聴64例のうち11例(17.2%)に*GJB2*ないし*SLC26A4*の遺伝子変異が同定された。これらの遺伝子変異陽性11例中9例と最も多く検出された*GJB2*変異は日本人先天性難聴の約20%に見られる^{8,9)}ことから、ほぼ従来の報告と一致した。また遺伝性難聴の頻度はオーディオグラムの特徴、家系図聴取、可能な限りの家族の聴力検査などから診断した例に遺伝子検査で確認された例を加えることによって、全体の45.3%となりKimberling(1999)³⁾の報告と同程度となることがわかった。

遺伝性難聴のオーディオグラムの特徴として知られているのは、オーディオグラムの左右対称性⁵⁾と家系内難聴者オーディオグラムの類似性⁶⁾である。類似性については、立木によると家系内メンバーのオーディオグラムが完全に「一致」する確率はそれほど高くない⁶⁾。しかし多数の遺伝性難聴患者オーディオグラムの重ね合わせの検討から、オーディオグラムに一致が見られない場合でも、それらのオーディオグラムは交叉しないことを述べた。つまり、家系内メンバーの重ね合わせオーディオグラムを作成し、そのオーディオグラムが一致していなくても軽度、中等度、高度などの難聴を示す数名のオーディオグラムは交叉しないことが多い(ただし、唯一交叉が4kHzと8kHzの間で起こることが多く、この場合は例外として「非交叉」と判定するとある)。たとえば、中等度難聴例のオーディオグラムが完全に軽度の例と高度の例の間に入っている所見などである。これは、あるメンバーの聴力が時間の経過とともに変化していく経過を、何人かのメンバーであらわしている姿と考えられる点で意義が大きく、つまりある家系の難聴の

その障害部位特異性の推察に役立つ知見であるとしている。さらに、2例以上のオーディオグラムが一致した上でそれが二つ以上のグループに分かれている場合を「分離の原則」とし、「遺伝性難聴の家系内難聴者オーディオグラムの三原則」とよんだ。この三原則の充足率は、立木の報告によると非交叉92.1%、一致48.7%、分離34.6%である。今回我々は、遺伝性難聴の臨床的特徴として高頻度に見られることを予測し、遺伝子変異陽性例に対し非交叉の有無について調べたところ、家系内難聴者のいるAR群で、オーディオグラムの得られた5家系中4家系(80%)に認められた。また、家系内に難聴者が多発していたが非交叉(-)と判断した残りの1家系については、遺伝子検査で老人性難聴と判明した2症例を除いてオーディオグラムを重ね合わせるとパターンが谷型(オーディオグラムD)と高音障害型(オーディオグラムE)の二つに分かれ、「分離」が遺伝子検査導入によって明確となった(図2)。このように遺伝子検査によって、遺伝性難聴のオーディオグラムにおける特徴がより明確になっていくかどうかは、今後このような家系内難聴者の比較的多い症例を増やして検討したい。

さらに、発端者のオーディオグラムの左右対称性をみると、孤発の一例を除いてすべて対称性であった。また一致、分離についても検討したが、一家系のオーディオグラム例数が少なく充足率を検討するまでには至らなかった。

非症候性遺伝性難聴の分類のひとつとして知られるKonigsmark¹⁰⁾の分類を表に示す(表2)。従来から遺伝性難聴として、このような症状分類が知られていたわけであるが、今回遺伝子検査で変異が判明した例で本分類にあてはまるものは少数であった。しかし、自験例には遺伝子変異陰性例に、例えばDominant mid-frequency sensorineural hearing lossに該当する症例があったことから、今後検索遺伝子を増やしての検討が待たれる。一方、Konigsmarkの分類にはない、孤発例は遺伝子変異陽性例の半数に認められた。

*GJB2*変異症例の聴力障害の程度は軽、中等度、高度と様々で、一定の傾向はなかった。これは日本人*GJB2*変異症例を変異の型別に検討すると、最も高頻度に見られる235delCでは両側高度感音難聴が

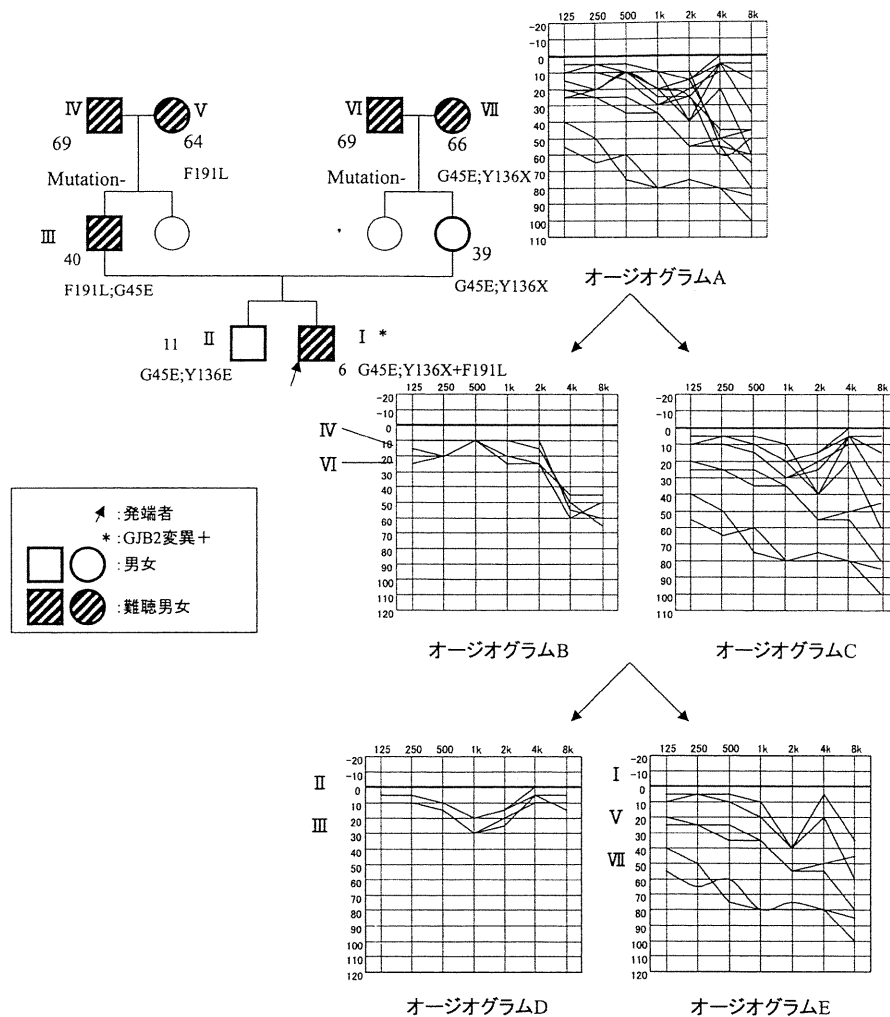


図2 遺伝性難聴家系のオージオグラムと家系図（オージオグラム非交叉（-）の一例）

家系図中、*印：GJB2変異陽性者。I～VII：オージオグラム左端と対応。オージオグラムAはすべての難聴者の重ね合わせオージオグラムで、非交叉（-）、分離（-）。オージオグラムBは発端者難聴発現に無関係と判明した難聴者のみ、CはBを除いたオージオグラム。このオージオグラムCはさらに二つのパターンに分けられ「分離」が明確となる（オージオグラムD、E）。

表2 Hereditary hearing loss without associated abnormality⁹⁾

1. dominant congenital severe deafness
2. dominant progressive nerve deafness
3. dominant unilateral deafness
4. dominant low frequency hearing loss
5. dominant mid-frequency hearing loss
6. otosclerosis
7. recessive congenital severe deafness
8. recessive early-onset neural deafness
9. recessive moderate neural hearing loss
10. sex-linked congenital deafness
11. sex-linked early-onset neural deafness

みられるが、型によって軽度、中等度と様々認められるという報告¹¹⁾を裏付ける結果と考えられた。

オージオグラムの特徴などからの分類は、先に述べた Konigsmark¹⁰⁾の分類も含めこれまでも報告がある。なかでも先天性聾と家族性進行性感音難聴は頻度が多く、よく知られている^{12), 13), 14)}。先天性聾はGJB2に代表される、劣性遺伝形式をとる非症候群性難聴の臨床的症候に比較的合致している。常染色体優性遺伝型の家族性感音難聴はKonigsmark¹⁰⁾の分類では、Dominant progressive nerve deafness, Dominant low-frequency hearing loss, Domi-

nant mid-frequency hearing loss に該当する¹⁴⁾。これらの臨床像をもつ家系の遺伝子座は後に判明しており、たとえば *WFS1* は低音障害型感音難聴が優性遺伝形式で家族内に多発している¹⁵⁾。*TECTA* では非進行性の中音域の感音難聴を呈し、常染色体優性遺伝形式をとることが多い¹⁶⁾。いずれも頻度は少ないが、その診断には従来の分類の知識が有用と思われた。

自験例の変異陰性症例には Konigsmark の分類に合致する例が数例あることから、検索遺伝子の増加により今後さらに遺伝性難聴と診断される症例が発見される可能性があると考えられる。また、このような家族性難聴の患者は自らの家系に難聴者が多発していることを認識しており、原因解明を望んでいることが多い。難聴の遺伝子検索はこのような要望にこたえることのできる、有用な手段のひとつであると思われる。

ま と め

1. 1997年から2007年までの過去10年間に、岩手医科大学小児難聴外来において、明らかな外因のない両側感音難聴児64例に対し遺伝子検査を行った。11例 (17.2%) に遺伝子変異を認め、うち *GJB2* 変異は9例 (14.1%)、*SLC26A4* 変異は2例 (3.1%) と従来の報告通りの頻度であった。遺伝性難聴の頻度はオージオグラムの特徴、家系図聴取、可能な限りの家族の聴力検査などから診断した例に遺伝子検査で確認された例を加えることによって、全体の45.3%となった。

2. 遺伝子変異例11例のオージオグラムにおける特徴をみると、一例を除いて左右対称性であった。重ね合わせオージオグラムを作成すると、発端者のオージオグラムの得られた5家系中4家系 (80%) に非交叉が認められた。

3. *GJB2* 変異例における聴力障害の程度、聴力型は様々で、本変異の臨床的特徴を反映しているものと考えられた。

4. 自験例中の変異陰性例には Konigsmark の遺伝性難聴の分類に該当するような症状をもつ家系もあり、検索遺伝子を増やしての検討は、家族性難聴患者及び家族の原因究明の希望にこたえられる有用な手段のひとつと思われた。

謝 辞

本稿の研究に関しましてご指導いただきました、岩手医科大学耳鼻咽喉科名誉教授村井和夫先生に深く感謝いたします。

本論分の要旨は第52回日本聴覚医学会学術講演 (2007年10月、名古屋市) で口演した。

本研究の一部は、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」への厚生労働科学研究費補助金により行われた。

A study of genetic testing in patients with hereditary hearing loss—Ten years' experience at Iwate Medical University—

Yumiko Kobayashi¹⁾, Hiroaki Sato¹⁾, Noriko Iwai²⁾, Seiko Murai³⁾, Shin-ichi Usami⁴⁾

¹⁾Iwate Medical University

²⁾Iwai ENT Clinic

³⁾Morioka Municipal Hospital

⁴⁾Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine

Hereditary hearing loss is the most frequent cause of congenital sensorineural hearing loss (SNHL), and advances in genetic testing have revealed various phenotypes of SNHL according to each gene mutation. On the other hand, clinical examinations, such as a history of development, family history, and various kinds of auditory examinations are also required for the diagnosis of hereditary hearing loss. In this paper, we reviewed 64 patients with bilateral congenital SNHL who visited Iwate Medical University between 1997 and 2007. Genetic testing (*GJB2*, *SLC26A4* and mt. A1555G mutations) revealed 11 (17.2%) patients with positive results for genetic mutation: 9 with *GJB2* mutation and 2 with *SLC26A4* mutation. Among these 11 patients, 5 had a negative family history. Patients with hereditary hearing loss increased from 24 patients

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

参考文献

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

(原稿受付 平成21. 1. 15)

別冊請求先：〒020-8505

岩手県盛岡市内丸19-1

岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座

小林有美子

Reprint request :

Yumiko Kobayashi

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

【遺伝性疾患の臨床】

難聴の遺伝子診断と治療

宇佐美真一

キーワード●難聴, めまい, 内耳, 遺伝子診断

I 難聴医療の進歩と遺伝子診断の位置付け

ヒトゲノム解析研究の発展に伴い、多くの難聴原因遺伝子が同定された結果、現在では先天性あるいは小児期発症の難聴の60%以上に遺伝子が関与していると考えられている¹⁾。一方で近年、新生児聴覚スクリーニングによって難聴児が早期に発見され、人工内耳の発達によって高度難聴児でも聴覚を活用した言語発達が可能になってきた。このような背景の下、小児難聴の診療現場では早期の難聴診断に引き続き、難聴の原因を検索するための遺伝子診断のニーズが高まってきている。

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

遺伝性難聴は難聴以外の症候の有無によって

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

II 難聴の遺伝子診断の有用性(表2)

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

Genetic Diagnosis of Deafness

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

表1 日本人難聴患者に報告された非症候群性難聴の原因遺伝子（報告順）

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

Ⅲ 効率的な難聴の原因遺伝子スクリーニング

数十～100ほどの遺伝子が「難聴」という同じ表現型をとるために、難聴を主訴に外来を受診した患者にどの原因遺伝子が関与しているかを推測することは多くの場合困難である。現在までに日本人難聴患者からは合計十数種類の原因遺伝子が報告されている（表1）が、興味深いことに日本人で見出される変異は欧米人に見出される変異部位と大きく異なることが明らかになっている。このような日本人の遺伝的背景を考えると、日本人に特徴的な、あるいは頻度の多い遺伝子変異を網羅的、効果的にスクリーニングしていくことが重要であると考えられる。

インベダー法は同時に多数の変異を検出可能なスクリーニング法であるが、日本人先天性・小児期発症難聴患者300余名における9遺伝子42変異についてスクリーニングしたところ、約30%の患者で遺伝子変異の検出が可能であった³⁾。

表2 遺伝子診断の有用性

- 1) 正確な診断
- 2) 予後の推測（難聴の進行、変動、随伴症状の予測）
- 3) 治療法の選択
- 4) 難聴の予防
- 5) 遺伝カウンセリング
- 6) 無駄な検査が省ける

Ⅳ 先進医療としての「先天性難聴の遺伝子診断」

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

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

Ⅴ 難聴の原因遺伝子とその治療

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

1. GJB2

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

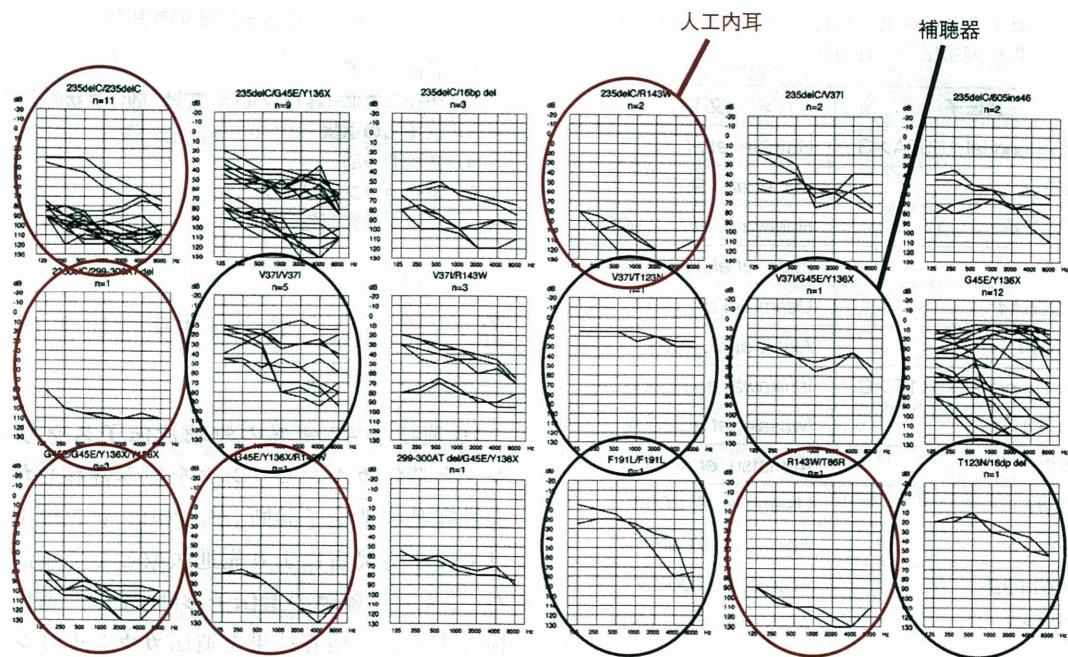


図1 GJB2 遺伝子変異による難聴患者の重症度予測 (Oguchi T, et al : J Hum Genet 2005 ; 50 : 76-83 より引用) と治療法の選択

要な位置を占めることが明らかとなっている⁴⁾。

この遺伝子変異をもつ難聴児の聴力像にはバリエーションがあることが報告されており、遺伝子型と難聴の程度に相関関係があることが明らかになっている(図1)⁵⁾。したがって、遺伝子検査を幼児聴覚検査と組み合わせることにより難聴の早期診断が可能になるとともに、将来的な聴力像を予想し治療法を選択する際にも参考になる。近年、この遺伝子変異をもつ患者の人工内耳の成績は良好であることが報告されており、今後、遺伝子検査が人工内耳の適応を決定する際にも重要な情報になるとと思われる。

2. SLC26A4

近年、CTやMRIといった画像診断の発達に伴い、難聴児に内耳奇形が多く発見されるようになってきている。統計によれば先天性難聴児の数%から20%ほどに何らかの内耳奇形が見出されると報告されているが、種々の内耳奇形のなかでも「前庭水管拡大」は最も頻度が多い奇形の1つとして知られ、わが国でも最近、こ

の奇形を伴った難聴症例が数多く報告されるようになり、注目を集めている。

一連の遺伝子解析を通じて、甲状腺腫を伴うPendred症候群の原因遺伝子(SLC26A4)が、同時に「前庭水管拡大を伴った難聴」の原因遺伝子になっていることが明らかにされている。したがって、従来2つの異なる疾患と考えられていた両疾患は今後、①前庭水管拡大、②SLC26A4遺伝子変異、③変動する難聴を共通の臨床的特徴としてもつ「SLC26A4遺伝子の変異が引き起こす同一の疾患群」として診断、加療されるべきだと考えられる。遺伝子診断は難聴の変動、進行(図2)⁶⁾、予想される随伴症状(めまい、甲状腺腫など)などを説明する際に有用な情報を提供してくれることが多い。

3. ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異

アミノ配糖体抗生物質による難聴とミトコンドリア遺伝子1555A>G変異が関連していることが、分子遺伝学的に明らかにされた。筆者らの頻度調査によれば、外来を受診する感音難

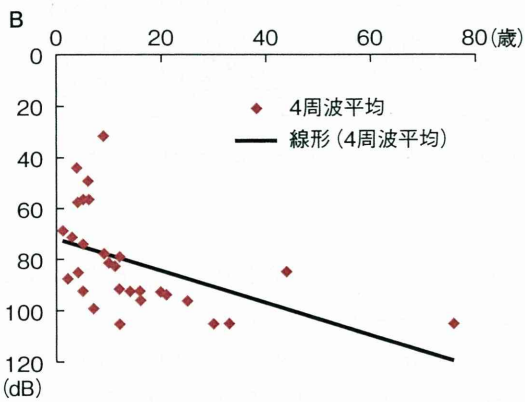
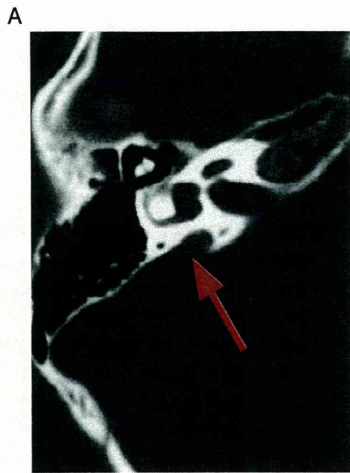


図2 *SLC26A4* 遺伝子変異による難聴患者のCT所見 (A: 矢印は前庭水管拡大) と難聴の進行度 (B)

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

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

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

ミトコンドリア遺伝子は母系遺伝をすること

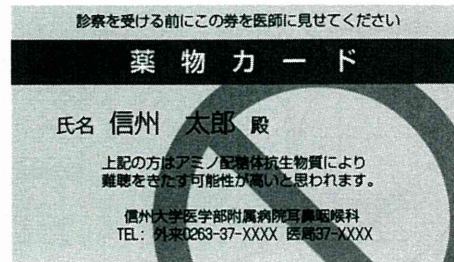
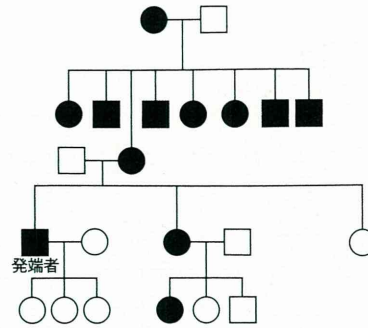


図3 ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異患者の家系図と薬物カード

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

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

..... 文 献

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

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

難 聴

Molecular diagnosis of deafness

宇佐美真一

Key words : 難聴, めまい, 内耳, 遺伝子診断

1. 概 念

疫学調査によれば出生1,000人に1人の割合で高度難聴児が生まれてくるとされるが、これは他の先天性疾患に比較しても極めて頻度が高く、難聴はすべての先天性の疾患のうちでも最も多い疾患の一つであるともいうことができる。新生児聴覚スクリーニングの普及に伴い難聴の早期診断、早期療育の必要性が高まってきている。先天性難聴あるいは小児期発症の難聴の60-70%は遺伝子の関与によるものと推測されており¹⁾、難聴の正確な診断にはもはや遺伝子を抜きには考えられないようになってきつつある。ここ数年で多くの難聴の原因遺伝子が明らかにされた結果、遺伝子診断は難聴の正確な診断、治療法の選択、予後の推測、合併症の予測、更には予防や遺伝カウンセリングといったものに関して重要な情報を提供してくれるようになってきた。2008年7月に‘先天性難聴の遺伝子診断’が先進医療として承認され臨床診療として実施できることになったが、難聴の遺伝子診断が臨床の現場で実施できるようになった意義は大きい。

2. 難聴の原因遺伝子

遺伝性難聴は難聴のほかに症候を伴うか否か

によって‘症候群性難聴’と‘非症候群性難聴’に分類されている。

遺伝性難聴の約30%を占めるとされている‘症候群性難聴’に関しては現在までに400種類を越える疾患群が知られ、難聴のほか筋肉骨格系、腎尿路系、神経系、眼の異常、色素異常、代謝異常など種々の奇形や他の疾患を伴う症候群が報告されている。‘症候群性難聴’の中では幾つかの症候群で既に原因遺伝子が特定されている(表1)。

遺伝性難聴の大半は難聴のみが症状である‘非症候群性難聴’であり、現在までに40数種類の原因遺伝子が特定されている(Hereditary Hearing Home Page : <http://webh01.ua.ac.be/hhh/>)。日本人難聴患者に現在までに報告されている原因遺伝子と頻度を表2にまとめたが²⁾、*GJB2* 遺伝子変異による難聴、*SLC26A4* 遺伝子変異による難聴、ミトコンドリア変異による難聴が高頻度で見いだされている。

3. 難聴の遺伝子診断

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

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

表 1 既に原因遺伝子が特定されている主な症候群性難聴

症候群	随伴症状	原因遺伝子
Alport 症候群	腎障害	<i>COL4A3, COL4A4, COL4A5</i>
Branchio-Oto-Renal (BOR) 症候群	耳瘻孔, 頸部瘻孔, 内耳, 中耳奇形, 尿路奇形	<i>EYA1, SIX5, SIX1</i>
Jervell and Lange-Nielsen 症候群	心電図異常 (QT 延長)	<i>KCNQ1, KCNE1</i>
Norrie 症候群	視覚障害 (硝子体腔内白色腫瘍)	<i>NDP</i>
Pendred 症候群	甲状腺腫	<i>SLC26A4, FOXI1</i>
Usher 症候群	視覚障害 (網膜色素変性)	<i>MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, SANS, USH2A, VLGR1, WHRN, USH3</i>
Waardenburg 症候群	色素異常 (白色の前髪, 虹彩異色, 白斑)	<i>PAX3, MITF, SNAI2, EDNRB, EDN3, SOX10</i>
Treacher Collins 症候群	下眼瞼の欠損, 小顎症, 小耳症, 口蓋裂	<i>TCOF1</i>
Stickler 症候群	近視, 硝子体網膜変性, 関節変性, 顔面正中部の低形成, 脊椎体の不整, 口蓋裂	<i>COL2A1, COL9A1, COL11A2, COL11A1</i>
ミトコンドリア症候群		ミトコンドリア遺伝子

は困難である。日本人の遺伝的背景を考えると日本人に特徴的なあるいは頻度の多い遺伝子変異を網羅的、効果的にスクリーニングしていくことが重要であると考えられる。著者らは同時に多数の変異を検出可能なインベーター法を用い日本人先天性・小児期発症難聴患者 300 余人における各々の変異の出現頻度の検討を行ったところ約 30% の患者で遺伝子変異の検出が可能であった³⁾。現在、このインベーター法を用いて 10 遺伝子 47 変異をスクリーニングする‘先天性難聴の遺伝子診断’が先進医療として承認され臨床診療として実施されている。先進医療で承認された‘先天性難聴の遺伝子診断’では遺伝学的検査を行い、結果を遺伝カウンセリングとともに返すまでを医療として位置付けている^{4,5)}。

4. 日本人難聴患者に高頻度に見いだされる難聴遺伝子

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

a. *GJB2*

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