



先天性難聴と遺伝子スクリーニング

松永 達雄

IRYO Vol. 62 No. 2 (104-108) 2008

キーワード：先天性難聴，難聴遺伝子，遺伝子変異，遺伝相談，聴覚リハビリテーション

先天性難聴について

先天性難聴は約500-1000人の出生に1人の頻度で発見される，最も頻度の高い小児感覚器障害であり，その出生数あたりの罹患率からダウン症などと並ぶ頻度の高い先天性疾患である．先天性難聴の大部分は，内耳にある蝸牛が障害されて生じる．原因としては遺伝が最も多く全体の約50-70%である¹⁾．難聴の発見が遅れると言語発達に問題が生じ，学習や社会参加の障壁となるが，早期発見と早期の言語聴覚リハビリテーションが行われると良好な言語発達が得られる²⁾．このため，近年，日本を含めた多くの先進国において，難聴を早期発見するために生後数日以内に比較的簡単な聴覚検査を実施する新生児聴覚スクリーニングが開始されている．

遺伝性難聴について

先天性難聴の主たる原因である遺伝性難聴は，難聴のみを呈する非症候群性難聴（約70%）と，難聴の他にも難聴と同じ遺伝的原因から症状を呈する症候群性難聴（約30%）に分類される．また遺伝形式

からは，常染色体優性遺伝（約20%），常染色体劣性遺伝（約80%），X連鎖遺伝および母系（ミトコンドリアDNA）遺伝（両方で1%未満）に大別される³⁾．一般的に，遺伝性難聴というと家族，親類に難聴者が複数いると考えられがちであるが，先天性難聴では常染色体劣性遺伝が断然に多いために，少子化が進んでいる現在の日本では，先天性難聴者が家族，親類に一人しかいない場合が多い（図1）．

近年の染色体地図と各種DNAマーカー，連鎖解析，ヒトゲノム塩基配列決定といった遺伝子研究の進歩から，最近10数年で遺伝性難聴の原因遺伝子が

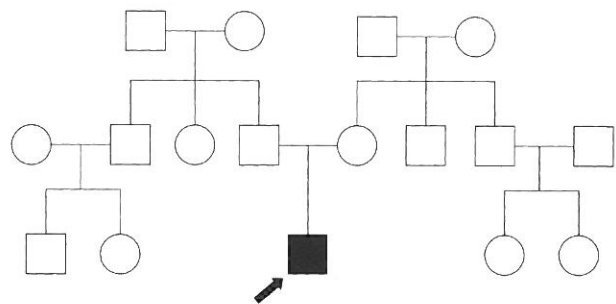


図1 代表的な遺伝性難聴家系の家系図
発端者（矢印）以外の家系メンバーに難聴者を認めない。

国立病院機構東京医療センター 耳鼻咽喉科／臨床研究センター 聴覚障害研究室
別刷請求先：松永達雄 国立病院機構東京医療センター 耳鼻咽喉科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1
(平成19年11月30日受付)

Series of Articles on Sensory Disorders 2
Congenital Hearing Loss and Genetic Screening
Tatsuo Matsunaga

Key Words: congenital hearing loss, deafness gene, gene mutation, genetic counseling, auditory rehabilitation

多数発見されている⁴⁾。非症候群性難聴の原因としては、1993年に最初の難聴遺伝子が報告されて以来、現在までに100以上の難聴遺伝子の座位が染色体上に報告されており、48遺伝子が同定されている。また症候群性難聴においても、やはり多数の原因遺伝子が発見されている。非症候群性難聴の難聴遺伝子の多くは、蝸牛有毛細胞の音受容分子機構と内耳液イオン組成の維持機構に働く分子であった。

● 遺伝子スクリーニングについて

先天性難聴において遺伝的原因の診断は、通常の聴覚検査では得られない難聴の経過の予測、予防、治療の選択、遺伝相談に関する情報が得られることから、診療のために重要である。症候群性難聴では、合併する症状の特徴から比較的容易に遺伝的原因を推測できる場合が多いが、非症候群性難聴では、現在の聴覚検査では詳細な障害部位や病態を知ることができないために、多数の難聴遺伝子から特定の原因を推測することが困難である。このため原因を同定するためには、遺伝子スクリーニングを実施する必要がある。現在、われわれの施設における遺伝子スクリーニングの流れは、難聴診断が確定した後に、耳鼻咽喉科遺伝診療外来で、事前遺伝相談を実施して、遺伝子検査を行い、結果報告と遺伝相談およびその後の聴覚管理、リハビリテーションを継続している。他の診療所や病院からの紹介による難聴児の場合には、聴覚管理、リハビリテーションは紹介元で継続される場合も多い(図2)。

遺伝子検査には難聴児とできれば両親から1度だけ少量(5-20mlで体重により決定)の採血を行い、そこからDNAを抽出して検体とする。そして公開されている国際的な難聴遺伝子データベースと実際の難聴遺伝子解析結果に基づいて、われわれが独自に開発した小児難聴の系統的遺伝子検査を行う。この方法は、各種聴覚検査(DPOAE, ABR, ASSR, COR, 遊戯聴力検査, 純音聴力検査)、難聴以外の身体症状、画像検査、遺伝形式、発症時期などの難聴児の臨床的特徴に応じて、解析対象とする既知の難聴遺伝子(GJB2, GJB6, OTOF, PEJVAKIN, WFS1,TECTA, COL11A2, KCNQ4, 12SrRNA, tRNA Ser (UCN), tRNA Leu (UUR), tRNA Lys, tRNA Glu, TMPRSS3, CDH23など)の特定のエクソンあるいは変異部位を、フローチャートに沿って選別することで、原因遺伝子同定の効率を高めた

ものである。難聴の原因としての既知変異がみつかった場合には、その家系内の難聴発症との整合性を確認して、その難聴児における病的意義を判定する。新規変異がみつかった場合には、正常の塩基配列との比較、変異部位の塩基配列の種を超えた保存性、たんぱく質の立体構造への影響、健聴者DNAでの変異の有無と頻度、家系内の難聴発症との整合性などから、その病的意義を決定する。われわれが難聴遺伝子検査に頻回に用いる技術の代表例として、PCR-RFLP法(図3)、DHPLC法(図4)、直接シーケンシング法(図5)による解析結果を示した。

● 遺伝子スクリーニングの活用について

多くの遺伝性疾患では、原因遺伝子が判明してもその後の治療などにつながらない場合が多いが、小児難聴では例外的に補聴器、人工内耳という手段により聴覚障害を劇的に補うことが可能である。このため難聴の遺伝子スクリーニングの結果は、様々な方法で診療に活用されている⁵⁾。

まず原因の説明に活用される。原因が不明であると両親は、多数の医療施設を受診して、同様の検査を繰り返すことが多く、そのような心理的、身体的、経済的な負担を減じることができる。また原因がはっきりすることで、心理的に前向きにリハビリテーションに取り組み、効果を上げることにつながる。次に聴覚管理に活用される。原因遺伝子の遺伝子型により、難聴の程度やオーディオグラムの特徴、今後

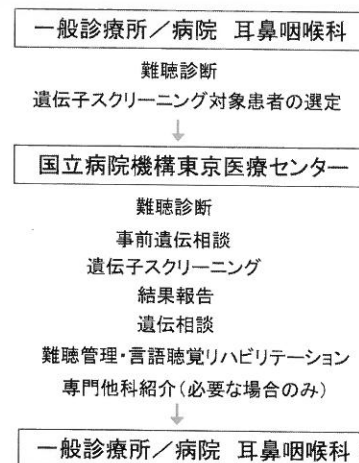


図2 東京医療センターにおける難聴の遺伝子スクリーニングの流れ図

遺伝子検査の事前および事後の遺伝相談では遺伝医学を専門とする医師が担当する。

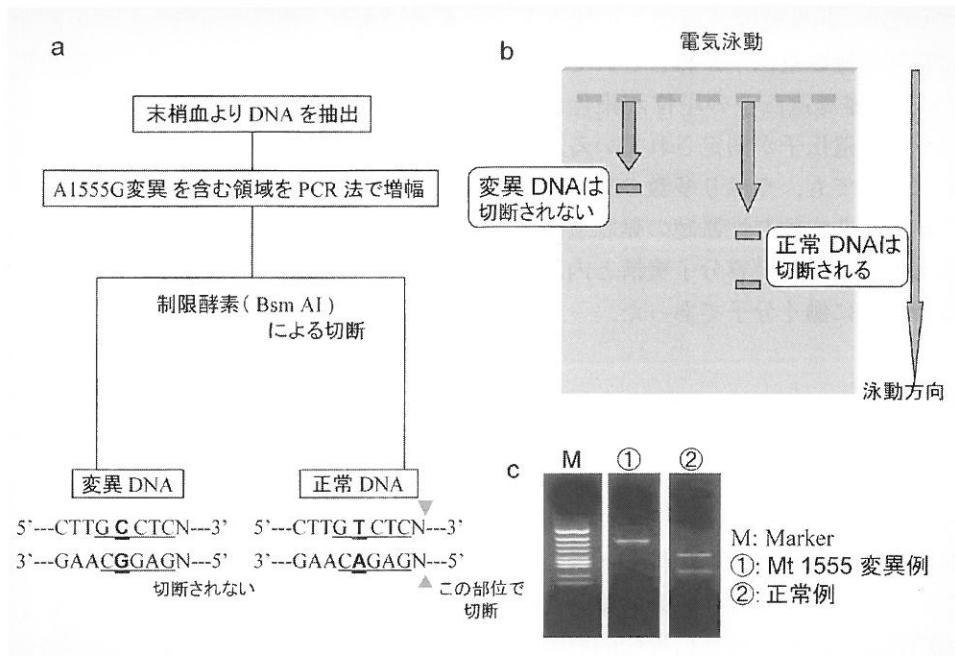


図3 PCR-RFLP 法による A1555G ミトコンドリア DNA 変異の解析手順

- (a) 正常 DNA と異なり A1555G 変異を有する DNA は制限酵素 BsmAI で切断されない。
 (b) この結果、電気泳動により制限酵素断片長多型が同定される。
 (c) 実際の検体の電気泳動像。

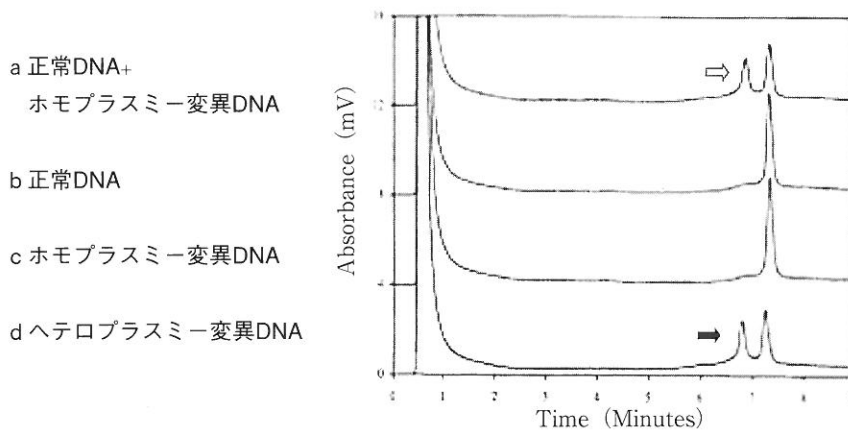


図4 DHPLC 法によるミトコンドリア DNA 変異スクリーニングの一例

- (a) ミトコンドリア DNA のホモプラスミー変異 (白矢印) は、患者 DNA に正常 DNA を加えた解析により同定できる。(b) 正常 DNA 単独での解析例。(c) ミトコンドリア DNA のホモプラスミー変異を有する患者 DNA 単独での解析例。(d) ミトコンドリア DNA のヘテロプラスミー変異 (黒矢印) は、患者 DNA 単独での解析で同定できる。

の経過などがある程度予測できる場合があり (図 6, 7), これは定期的な聴覚検査や各種リハビリテーションの時期を決める上で役立つ⁶⁾。小児は難聴が進行しても自身で気づかなかつたり、表現できず、周囲も気づかない場合が多いため、発見が遅れて学習や社会参加に問題をきたす可能性が高いので、聴覚管理に注意が必要である⁷⁾。難聴予防にも遺伝子

スクリーニングは活用される。12S ribosomal RNA 遺伝子の A1555G 変異は、アミノグリコシド系抗生剤に対して高い感受性を有するため、この薬剤の使用を避けることで難聴予防できる。合併症予防にも活用されており、一例としては transfer RNA Leu (UUR) 遺伝子の A3243G 変異は、難聴の発症より遅れて糖尿病、その他の全身的合併症を発症する

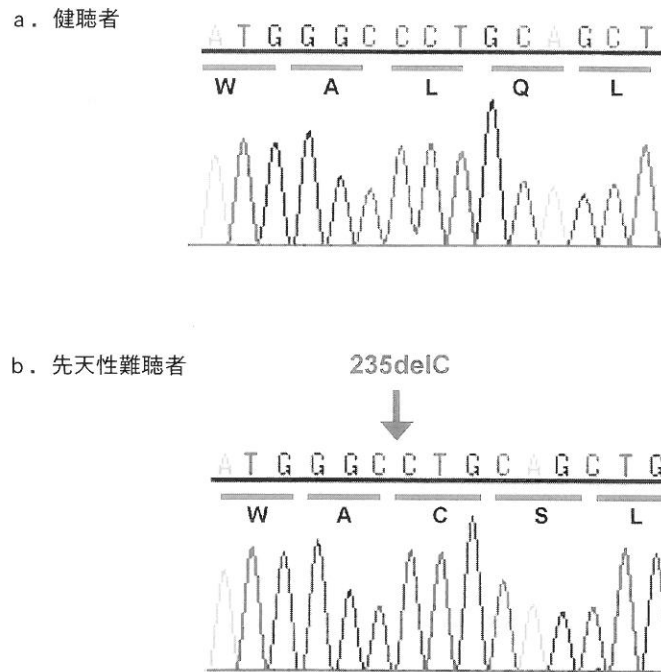


図5 GJB2 遺伝子変異による先天性難聴者の塩基配列解析の一例
 健聴者の DNA (a) と比べて、先天性難聴者の DNA (b) では塩基配列235番目の C (シトシン) の欠失したホモ接合体が認められる。

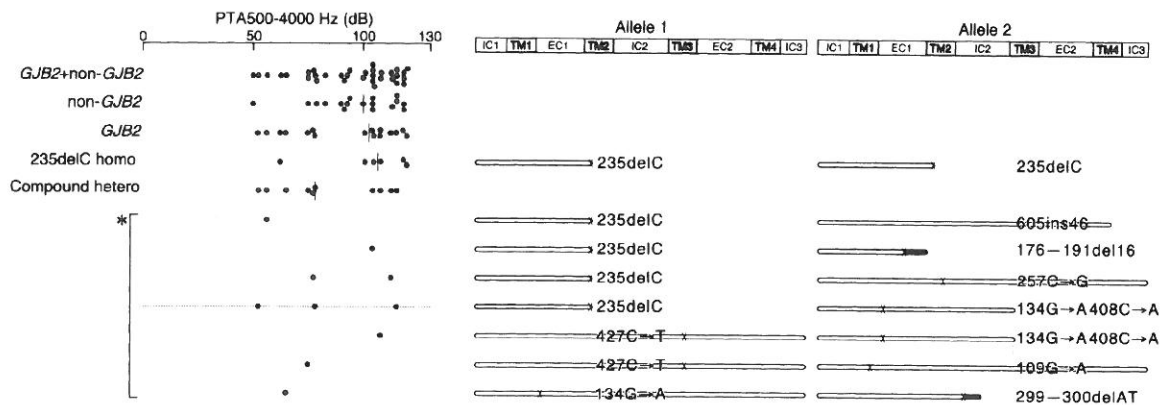


図6 聴力レベルと GJB2 遺伝子の変異型の関係

GJB2 遺伝子の変異型 (右側に産生される蛋白質構造の模式図を表示) ごとに、各難聴者の良聴耳の500-4,000Hzの周波数域の平均聴力レベル (PTA500-4,000Hz) の分布を記した。GJB2は両アレルに GJB2 遺伝子の病的変異を有する患者を示す。non-GJB2は GJB2 遺伝子に病的変異を有さない患者を示す。アスタリスク (*) は異なるタイプの GJB2 遺伝子の複合ヘテロ変異接合体 (Compound hetero) の難聴者グループを示す。(Audiol Neurotol 2006 ; 11 : 59-68から許可得て掲載)

場合があり、生活習慣の改善および定期健診等による早期発見、早期治療で対応することで健康をよりよい状態に保つことができる場合がある。補聴器と人工内耳の選択にも活用される。これは、原因遺伝子が判明すると聴覚系のどの細胞が傷害されているかがわかるため、人工内耳効果の予測が付きやすい⁸⁾。遺伝相談には、遺伝子スクリーニングはきわめて重

要である。主として次の妊娠、出産の計画を、難聴発症の可能性、確率を理解した上で、意思決定するために行われる。技術的には出生前診断や保因者診断も可能であるが、非症候群性難聴に対しては倫理的見地から実施されない。重篤な合併症をともなう症候群性難聴に対しては、遺伝診療の専門科との連携で対応する。このように難聴の遺伝子スクリーニ

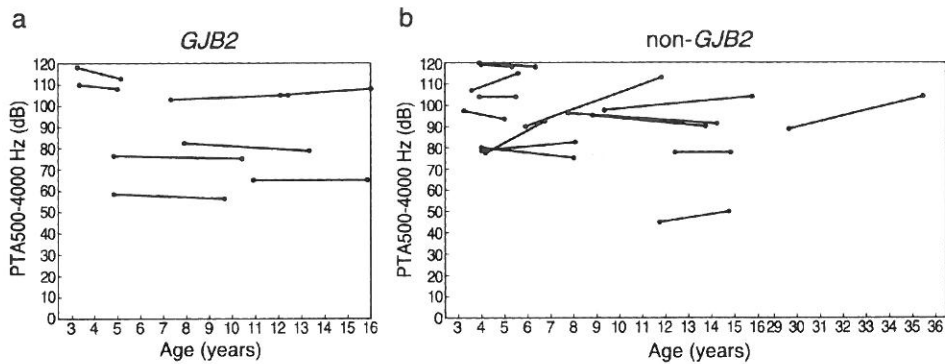


図7 GJB2遺伝子変異による先天性難聴者の聴力レベルの経時的変化

GJB2遺伝子の変異による難聴者(a)とGJB2遺伝子に病的変異がない難聴者(b)における、良聴耳の500-4,000Hzの周波数域の平均聴力レベル(PTA500-4,000Hz)の経時的変化。(Audiol Neurotol 2006; 11: 59-68から許可得て掲載)

ングには、耳鼻咽喉科医師と遺伝に関する専門家や言語聴覚に関する専門家とのチーム医療が不可欠である。

● 今後の展望

現時点では、先天性難聴に対して系統的な遺伝子スクリーニングを実施している施設は、国内ではきわめて少ない。一方で、遺伝子解析技術の急速な進歩により難聴遺伝子スクリーニングの感度は年々向上しており、また遺伝子スクリーニングに関する情報が医療機関および一般社会への普及が進み、遺伝子検査を希望する難聴児の家族も増加している。このような状況から、遠くない将来に遺伝子スクリーニングが先天性難聴の診断における標準的検査となることが予測される。これにあたっては、難聴遺伝子スクリーニングを実施する施設どうしが連携して、質の高いスクリーニングを適正な費用で効率的に提供できる体制を築くことが重要と考える。

[文献]

- 1) Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med* 2006; 354: 2151-64.
- 2) Kennedy CR, McCann DC, Campbell MJ et al. Language ability after early detection of perma-

nent childhood hearing impairment. *N Engl J Med*, 2006; 354: 2131-41.

- 3) Kochlar A, Hildebrand MS, Smith RJH. Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genet Med* 2007; 9: 393-408.
- 4) 松永達雄. 難聴遺伝子研究の現況と展望. *医療* 2004; 58: 510-4.
- 5) 松永達雄: 難聴の遺伝相談とその言語聴覚リハビリテーションへの応用. *Audiol Jpn* 2006; 49: 339-45.
- 6) Matsunaga T, Hirota E, Bito S et al. Clinical course of hearing and language development in GJB2 and non-GJB2 deafness following habilitation with hearing aids. *Audiol Neurotol* 2006; 11: 59-68.
- 7) Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M et al. Deafness due to A1555G mitochondrial mutation without use of aminoglycoside. *Laryngoscope* 2004; 114: 1085-91.
- 8) Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M et al. Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 153-60.