論 説

難 聴 の 遺 伝 子 診 断

宇佐美 真 一

Genetic Analysis of Hearing Impairment

Shin-ichi Usami

(Shinshu University)

Recent progress in molecular genetics has revealed the genes responsible for hearing loss, enabling molecular diagnostic applications for individual affected patients. Our series of studies indicated that mutations of three genes are commonly found among the hearing impaired population in Japan, and thus much attention should be paid to the genetic background of these patients in the ENT clinic.

First, mutations in connexin 26 (*GJB2*), the gene responsible for DFNB1 and DFNA3, have recently been of particular interest because these mutations account for up to 50% of congenital deafness in European countries as well as in the United States. Our mutation screening study confirmed that *GJB2* mutations are also an important cause of non-syndromic recessive hearing loss in the Japanese population. However, our results indicate that different combinations of *GJB2* mutations exist in the Japanese population.

Secondly, *PDS*, the gene responsible for Pendred syndrome, also causes non-syndromic hearing loss associated with an enlarged vestibular aqueduct (EVA), known as the most common form of inner ear abnormalities.

Genetic analysis confirmed that mutations in *PDS* cause a broader phenotypic spectrum than previously believed, from typical Pendred syndrome to non-syndromic hearing loss associated with EVA.

Finally, the 1555A→G mitochondrial mutation, the most prevalent mitochondrial mutation found in the hearing impaired population in Japan, was found in approximately 3% of the out-patients. The significance of the 1555A→G mutation among subjects with specific backgrounds, such as aminoglycoside-induced hearing loss, is evident.

Key words : hereditary, hearing loss, gene

はじめに

疫学統計によれば1000人に1人が先天性高度難聴あるいは小児期に進行性高度難聴をきたすとされている¹⁾。いくつかの統計を合わせると、少なくとも50%は遺伝性のもと考えられている²⁾。現在多くの疾患で分子レベルでの解明が進んでいるが、難聴に関してもここ数年で

多くの遺伝子座(原因遺伝子の存在する染色体上のおおよその位置)が報告され、毎年いくつかの原因遺伝子が実際に特定されている(update な情報に関しては遺伝性難聴のホームページ (<http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>) が設けられている)。孤発例で従来は原因不明とされていた患者にも現在では常染色体劣性遺伝形式をとる

難聴の原因遺伝子がみつかることが多く、感染、外傷など明らかな原因のあるもの以外は遺伝子変異によるものの可能性が高い。したがって難聴患者を診察する際には常に遺伝子の関与を念頭に置くことが重要である。今後、効率的な検査法の開発により、難聴患者の遺伝子的背景が明らかとなれば難聴の診断のみでなく、難聴になるリスクの高い患者の発見や難聴の予防、そして将来的には難聴の治療も可能になると思われる。これら難聴の原因遺伝子が明らかになるにつれ難聴の遺伝子診断が次第に可能になってきつつあるが、実際の診療において「難聴」という類似した症状をもった患者が受診した際にどのように原因遺伝子を絞り込んでいったらよいかが問題となってくる。難聴の遺伝子は一体いくつあるのだろうか？従来から両親が難聴であっても子供は必ずしも難聴にはならないことが知られているが、これは難聴の原因遺伝子が多種類あることによるものである。現在のところ難聴以外に症候を伴わない非症候群性難聴の原因遺伝子に関しては数十から100ほどの原因遺伝子が想定されているが、現在15の原因遺伝子、および70ほどの遺伝子座が報告されている。しかしながらこれら報告されている原因遺伝子すべてをスクリーニングするのは現実的には不可能で、実際には遺伝形式、臨床的特徴から考え可能性の高い遺伝子から順次スクリーニングすることになる。また遺伝子変異には人種により差があることが推測されていることから考えると、日本人に高頻度で認められる、あるいは日本人家系が報告されている遺伝子から検索する場合が多い。

遺伝性難聴の分類

遺伝性難聴は難聴の他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」に大きく分類される。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種類を越えるさまざまな疾患群が知られ、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³⁾。症候群性難聴のなかでは Alport 症候群、Stickler 症候群、Norrie 症候群、Waardenburg 症候群、Branchio-Oto-Renal (BOR) 症候群、Pendred 症候群、Usher 症候群、Treacher Collins 症候群、Jervell and Lange-Nielsen 症候群などにおいてすでに原因遺伝子が特定されている (<http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>)。症候群性難聴に関しては

随伴する症候である程度診断が可能なものが多く、遺伝子検索は確定診断や遺伝カウンセリングに有用となる。ところが遺伝性難聴の大部分は随伴症候を伴わず難聴のみが症候である非症候群性難聴である。最近は少子化のために小さな家系が多く、非症候群性難聴では遺伝子検索なしでは遺伝性か否かの診断は困難な場合が多い。本論説では遺伝性難聴の大部分を占める非症候群性難聴の遺伝子診断に関してどのように原因遺伝子を絞り込んでいくか実際の症例を呈示しながら概説する。

非症候群性難聴は遺伝形式によってさらに常染色体優性、常染色体劣性、伴性遺伝形式をとるもの、さらにミトコンドリア遺伝子によるものに分類されている。原因遺伝子が常染色体上に存在する場合、常染色体優性が常染色体劣性のいずれかの形式をとり、X染色体上にあれば伴性遺伝形式をとることになる。また、ミトコンドリア遺伝子変異によるものは母系遺伝の形式をとることが知られている。最近の報告では同一遺伝子が1)症候群性難聴と非症候群性難聴の両者を起こしうる、2)優性遺伝形式と劣性遺伝形式をとりうる、が報告され、難聴の分類に関しても将来的には原因遺伝子に基づいた再分類がなされていくものと思われる。

しかし現在のところ原因遺伝子を探る際には、まずどのような遺伝形式をとっているかや内耳奇形の有無、前庭症状の有無などの臨床的特徴の有無を検討した上で可能性の高い遺伝子から検索していくことが多い。一般的な臨床的特徴として、常染色体優性遺伝形式をとる難聴は言語獲得後に徐々に進行する難聴である場合が多いのに対し、常染色体劣性遺伝形式をとる難聴は一般的に先天性で高度難聴である場合が多い。常染色体優性遺伝の場合は親子ともに難聴を呈するため問診の際に家族もある程度遺伝性の難聴であるということ理解しているが、常染色体劣性遺伝の場合は両親がキャリアになるため患者および家族は遺伝性とは思っていない場合が多い。特に最近の少子化で子供が1~2人の場合は孤発例として受診する場合が多く注意が必要である。現在報告されている難聴の遺伝子を効率良く見出すために1)高頻度で報告されている遺伝子、および2)日本人家系で報告されている遺伝子を中心とした遺伝子検索のフローチャートを図1に示した。

本論説ではそれぞれの遺伝形式を示す家系に見い出される代表的な遺伝子変異に関し概説し、このうち頻度が多く重要な3つの遺伝子に関しては実際の症例を呈示し

図1 難聴の遺伝子検索の流れ

解説を加える。

(1) 常染色体優性遺伝の家系に見い出される遺伝子変異

遺伝性難聴の20～25%に相当し、現在のところ30個の遺伝子座と10個の遺伝子が報告されている (<http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>)。このうち日本人家系から報告された遺伝子座としては DFNA11⁴⁾ と DFNA16⁵⁾ がある。DFNA11 においてはミオシン 7A 遺伝子の coiled coil region におけるフレームシフト変異が報告されている⁶⁾。Usher 症候群 Ib 型の原因遺伝子として報告されたミオシン 7A 遺伝子が非症候群性難聴 (DFNA11) の原因にもなりうることは興味深い。またわれわれは最近、KCNQ4 と COCH の遺伝子変異を持つ日本人家系をそれぞれ1家系見出した。常染色体優性遺伝の家系に対してはこれらの遺伝子変異の有無をまずスクリーニングするが、これらの遺伝子変異の報告はいずれもまだ単一の家系のみであり、次に述べるような GJB2 (Cx26) のように高頻度に変異が見い出される遺伝子はまだ報告されていない。

(2) 常染色体劣性遺伝の家系に見い出される遺伝子変異

非症候群性難聴のうち約75%は常染色体劣性遺伝形式をとるといわれているが孤発例も含めると遺伝性難聴の多くは劣性遺伝形式をとることが推測される。劣性遺伝形式をとる非症候群性難聴は遺伝子座が登録された順に DFNB+番号が付けられている。現在のところ28個の遺伝子座 (DFNB1-28) と6個の原因遺伝子が同定されている。このうち頻度が多く日本人家系において報告例の

ある GJB2 (Cx26) と PDS の変異に関して紹介する。

1) GJB2 (Cx26)

GJB2 (Cx26) 遺伝子は細胞間の結合様式の一つであるギャップ結合蛋白をコードする遺伝子であるが1997年に常染色体劣性遺伝形式をとる非症候群性難聴の原因遺伝子として報告された⁷⁾。引き続き常染色体劣性遺伝形式をとる非症候群性難聴⁸⁾、皮膚疾患を伴う症候群性難聴患者⁹⁾からも変異が見い出され報告されているが、現在のところ劣性遺伝形式を呈する家系から見い出された変異が圧倒的に多く、欧米の報告では常染色体劣性遺伝をとる先天性の難聴家系の約半数にこの変異が確認されたとの報告がある^{10)~12)}。われわれが日本人難聴家系における GJB2 (Cx26) 遺伝子の変異を検討したところいくつかの新たな変異が見い出され、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た¹³⁾。興味あることに日本人では欧米人にも多い 35delG と呼ばれる変異は見い出されず、かわりに 235delC と呼ばれる変異が最も頻度が多いことが明らかになった (73%)¹³⁾。この変異があるとフレームシフトが起こり、途中でストップコドンとなるため、それ以下のポリペプチドが合成されなくなる。したがって構造的に不完全な蛋白が作られその蛋白固有の機能が失われると考えられている。われわれの検討では常染色体劣性遺伝形式をとる難聴家系 (孤発例を含む) のうち約 1/3 に GJB2 (Cx26) 遺伝子変異が見い出された¹³⁾。したがって先天性難聴児を診察する際にまず最初に念頭に置かなければならない遺伝子の一つであると思われる。海外ではすでにこの GJB2 (Cx26) の遺伝子スクリーニングを開始し

ている施設もあり、今後先天性難聴児におけるスクリーニングとして注目されると思われる。この遺伝子変異を持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いるが、一般的には中等度から高度難聴が多い¹⁴⁾¹⁵⁾。現在コネキシンと難聴に関する update な情報や従来報告された遺伝子変異についての詳細はコネキシン26ホームページ (<http://www.iro.es/cx26deaf.html>) に掲載されている。

症例1 (図2) に関して *GJB2 (Cx26)* の変異について

検索したところ、R143W というミスセンス変異および235delC というフレームシフト変異の2つの変異が見いだされた。患児の2本のアレル(対立遺伝子：一方は父方由来、もう一方は母方由来)のうち1本のアレルは第427番目の塩基がCからTに変異していることがわかる。この変化により、コドンがCGGからTGGに変化しコードされる第143番目のアミノ酸アルギニン(Arg)がトリプトファン(Trp)に変化する。またもう一方のアレルでは第235番目の塩基であるCが欠失(deletion)すること

図2 *GJB2 (Cx26)* の変異を持つ1家系

症例1 1歳半時、言語発達遅滞を主訴に受診、ABRやCORにより高度難聴を疑われ補聴器を装用している。現在、聾学校に通学中。

家族歴：両親は正常聴力で、兄弟3人のうち本人のみが難聴である。

により DNA 配列の正常の読み枠がそれ以降で変化してしまうため異なったアミノ酸配列を持つポリペプチドができてしまう。233番から235番の3つのCが連続している正常アレルとCが1つ欠失し、2つのCのみになっている変異アレルを1本ずつ持っているため235番以降のシーケンスの波形が二重になっている。両親における *GJB2* (*Cx26*) 遺伝子に関して検索したところ、父親は235delCを持つアレルを1本持ち (hetero), 母親は R143W というミスセンス変異を持つアレルを1本持ち (hetero), それぞれキャリア (保因者) になっていることが確認された。子供はこの両親のアレルの組み合わせとして出てくるが、3人の子供のうちこの患児のみが R143W の変異アレルと 235delC 変異アレルの両者を受け継いだために難聴が出現しているのがわかる。

この遺伝子変異を持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いるが、一般的にはこの症例のように中等度から高度難聴が多く補聴器の装用が必要な例が多い。したがって、遺伝子検索により早期に難聴を発見し、言語習得のための方法を考慮する必要がある。この遺伝子変異を持つ患児のなかには人工内耳の適応になる症例も多く含まれていると思われる。

2) *PDS*

画像診断も原因遺伝子を絞り込むために重要な役割を持つ (図1)。近年、CT や MRI といった画像診断の発達に伴い、難聴児の中で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%~20%ほどに何らかの内耳奇形が見い出されると報告されているが、種々の内耳奇形の中でも「前庭水管の拡大」は最も頻度が多い奇形として知られ、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 (図3)。「前庭水管拡大を伴った難聴」症例の臨床的特徴として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)めまいを伴う症例もある, 5)難聴が進行する場合があるなどが挙げられるが、なかでも特に聴力変動はほとんどの症例で認められ特徴的な所見として重要である。われわれは「前庭水管の拡大を伴った難聴症例」が兄弟でみられることが多いことから常染色体劣性遺伝子が関与しているのではないかと考え、連鎖解析を行い原因遺伝子座の決定を試みたところ、7番染色体長腕 (7q31) に原因遺伝子が存在することが明らかになった¹⁶⁾。さらに原因遺伝子の検索を行ったところ、この領域に存在する難聴と甲状腺腫を伴う Pendred 症候群の原因遺伝子 (*PDS*)¹⁷⁾ が「前庭水管拡大を伴った難聴」の原因になっていることが明らかになった¹⁸⁾。したがって従来2つの異なる疾患と考えられていた「前庭水管拡大を伴った難聴」症例と Pendred 症候群の両疾患は今後1)前庭水管拡大, 2) *PDS* 遺伝子変異, 3)難聴を共通の臨床的特徴として持つ「*PDS* 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。

図3 前庭水管の拡大

高分解能側頭骨 CT 検査で後頭蓋窩に漏斗状に開口する両側前庭水管拡大を認める (矢印)。
MRI では T2 強調像で巨大な内リンパ嚢を明瞭に認める。

図4 PDSの変異を持つ1家系

症例2 患児は言語発達の遅れを指摘され2歳7カ月の時に受診, ABR, CORにて難聴があることが確認され補聴器を装用, 言語を習得した. 以後定期的に経過観察を行っているが, 誘因のない聴力の変動を認める. CT, MRIにて両側の前庭水管拡大を認める. 甲状腺腫は認めず Perchlorate 放出試験も陰性である.

家族歴: 両親ともに難聴は認めない. また2人兄弟の兄は聴力正常である.

図4の家系では両親がそれぞれ変異を一個ずつ持つキャリアであることがわかる。すなわち父親では2本のアレルのうち1本のアレルの第2168番目の塩基がAからGに変異していることがわかる。この変化により、コドンがCATからCGTに変化しコードされる第723番目のアミノ酸ヒスチジン(His)がアルギニン(Arg)に変化する。一方母親では2本のアレルのうち1本のアレルの第1105番目の塩基がAからGに変異していることがわかる。この変化により、コドンがAAAからGAAに変化しコードされる第369番目のアミノ酸リジン(Lys)がグルタミン酸(Glu)に変化する。子供はこの両親のアレルの組み合わせとして出てくるが、子供のうち患児のみが2

本の変異アレルを持っており「前庭水管拡大を伴った難聴」が出現しているのがわかる。

(3) ミトコンドリア遺伝の家系に見い出される遺伝子変異

ミトコンドリアは細胞に必要不可欠なエネルギーを産生する細胞内小器官であり核遺伝子とは異なるミトコンドリア独自の遺伝子を持っていることが知られている。受精の際に卵子に入った精子のミトコンドリアDNAが特異的に除去される機構が存在し、母親のミトコンドリアDNAのみが子に伝えられることが知られており遺伝形式としては母系遺伝の形式をとる。したがって問診の際に母方に難聴者が多い場合、ミトコンドリア遺伝子の

図5 ミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異を持つ1家系

症例3 21歳女性、以前に難聴なし。平成6年7月、9月に外傷、その都度アミノ配糖体抗生物質の投与を受ける。同年10月ごろより両側の耳鳴、難聴を自覚。

家族歴：母方にストマイ難聴者。

関与を疑う。近年、多くのミトコンドリア遺伝子変異と難聴が関連していることが明らかになりつつある。例えばストレプトマイシンを始めとするアミノ配糖体抗生物質は耳毒性を有する薬物の一つとして難聴の原因となることは古くより知られていたが、アミノ配糖体抗生物質による難聴はある特定の家系に集積してみられることが報告されていた。近年、このアミノ配糖体抗生物質に対する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報告され、難聴との関連が分子遺伝学的に明らかとなった¹⁹⁾。その他、糖尿病や MELAS と関連が深い 3243A→G 変異、あるいは皮膚疾患を伴う 7445A→G 変異、神経疾患を伴う 7472insC 変異などが報告されている (<http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>)。このうち現在のところ最も頻度の高いのが 1555A→G 変異でわれわれの検討では外来を訪れる感音難聴患者の約 3% に見い出される²⁰⁾。

患者の中にはアミノ配糖体抗生物質投与歴がなく、いわゆる特発性難聴の形で難聴をきたす症例もあり、この遺伝子変異が内耳の易受傷性と関連している可能性も示唆されている²¹⁾。この遺伝子変異による難聴の特徴として、1) 母系遺伝すること、2) 両側性、3) 対称性、4) 高音障害型、5) 耳鳴を伴うことが多い、6) 難聴が進行する場合があるなどが挙げられるが、7) 前庭症状すなわちめまいを訴える症例はまれで温度眼振検査でも異常を示さないことが多い²¹⁾。

症例 3 (図 5) の患者のミトコンドリア遺伝子を検索したところ、1555位の A が G に変異していることが確認された。この症例の診断のポイントはまず家族歴である。一見して母方に難聴者が多く、特に祖母はストマイ難聴である。患者のアミノ配糖体抗生物質に感受性が高いという現病歴と実際得られた両側性、対称性、高音障害型で、耳鳴を伴っているという難聴のタイプもこの遺伝子変異に伴う難聴の特徴と一致している。残念ながら現在のところ難聴に対する根本的な治療はない。この患者は現在補聴器を装用しているが、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を行っている。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好な適応になることが多い²²⁾。このミトコンドリア 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ある程度予防が可能であることから、現在筆者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を配付し予防に努めている²³⁾。

(4) 伴性遺伝の家系に見い出される遺伝子変異

伴性遺伝形式をとる非症候群性難聴は遺伝子座が登録された順に DFN+ 番号が付けられている。現在 8 個の遺伝子座 (DFN1-8) と 1 個の遺伝子 (*POU3F4*) が同定されている (<http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>)。伴性劣性難聴は一般に感音難聴を示し、全周波数に難聴は及ぶとされているが、アブミ骨固着と外リンパの Gusher を伴う特徴的な臨床像を示す難聴も報告されている (DFN3)。このうち本邦でも伴性劣性遺伝形式をとる難聴家系 DFN3 から *POU3F4* 遺伝子変異が報告されている²⁴⁾。DFN3 の原因遺伝子である *POU3F4* はラセン靱帯の fibrocyte に発現が認められこの遺伝子のノックアウトマウスでは fibrocyte の低形成と Endocochlear Potential (EP) の低下を認める。これはラセン靱帯の fibrocyte 間のコミュニケーションが低下することによりカリウムイオンのリサイクルが障害され、内リンパの高カリウムイオンが維持できず EP が低下すると考えられている²⁵⁾。

ま と め

本論説では最近の分子遺伝学の発達に伴い、診断が可能になりつつある感音難聴の遺伝子解析の現状に関し紹介した。目的の遺伝子に到達するためには遺伝形式、臨床的特徴をつかむことが重要である。また日常診療で頻度の多い遺伝子に関し、実際の症例をもとに診断のポイントを解説した。しかしながらこれらの遺伝子診断はまだ始まったばかりであり、依然として原因不明の難聴症例も多いのが現実でもある。今後のさらなる遺伝子の解明により全貌が明らかになってくることが期待される。ここに挙げたいくつかの難聴の原因遺伝子のスクリーニングに関してはすでに当教室で行っているので問い合わせさせていただきたい。

参考文献

- 1) Morton NE : Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann NY Acad Sci* **630** : 16~31, 1991.
- 2) Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, et al : Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. *Am J Med Genet* **46** : 486~491, 1993.

- 3) Gorlin RJ, Toriello HV and Cohen MM (eds) : Hereditary hearing loss and its syndromes. pp 1~457, Oxford University Press, Oxford, UK. 1995.
- 4) Tamagawa Y, Kitamura K, Ishida T, et al : 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* 5 : 849~852, 1996.
- 5) Fukushima K, Kasai N, Ueki Y, et al : A gene for fluctuating, progressive autosomal dominant nonsyndromic hearing loss, *DFNA16*, maps to chromosome 2q23-24.3. *Am J Hum Genet* 65 : 141~150, 1999.
- 6) Liu XZ, Walsh J, Tamagawa Y, et al : Autosomal dominant non-syndromic deafness caused by a mutation in the myosin VIIA gene. *Nat Genet* 17 : 268~269, 1997.
- 7) Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, et al : Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 387 : 80~83, 1997.
- 8) White TW, Deans MR, Kelsell DP, et al : Connexin mutations in deafness. *Nature* 394 : 630~631, 1998.
- 9) Heathcote K, Syrris P, Carter ND, et al : A connexin 26 mutation causes a syndrome of sensorineural hearing loss and palmoplantar hyperkeratosis (MIM 148350). *J Med Genet* 37 : 50~51, 2000.
- 10) Denoyelle F, Weil D, Maw MA, et al : Prelingual deafness; high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum Mol Genet* 6 : 2173~2177, 1997.
- 11) Zelante L, Gasparini P, Estivill X, et al : Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (*DFNB1*) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet* 6 : 1605~1609, 1997.
- 12) Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, et al : Novel mutations in the connexin 26 gene (*GJB2*) that cause autosomal recessive (*DFNB1*) hearing loss. *Am J Hum Genet* 62 : 792~799, 1998.
- 13) Abe S, Usami S, Shinkawa H, et al : Prevalent connexin 26 gene (*GJB2*) mutations in Japanese. *J Med Genet* 37 : 41~43, 2000.
- 14) Cohn ES, Kelley PM, Fowler TW, et al : Clinical studies of families with hearing loss attributable to mutations in the connexin 26 gene (*GJB2/DFNB1*). *Pediatrics* 103 : 546~550, 1999.
- 15) Denoyelle F, Marlin S, Weil D, et al : Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, *DFNB1*, due to a connexin-26 gene defect ; implications for genetic counselling. *Lancet* 353 : 1298~1303, 1999.
- 16) Abe S, Usami S, Hoover DM, et al : Fluctuating sensorineural hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct maps to 7q31, the region containing the Pendred gene. *Am J Med Genet* 82 : 322~328, 1999.
- 17) Everett LA, Glaser B, Beck JC, et al : Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (*PDS*). *Nat Genet* 17 : 411~422, 1997.
- 18) Usami S, Abe S, Weston MD, et al : Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by *PDS* mutations. *Hum Genet* 104 : 188~192, 1999.
- 19) Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, et al : Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 4 : 289~294, 1993.
- 20) Usami S, Abe S, Akita J, et al : Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet* 37 : 38~40, 2000.
- 21) Usami S, Abe S, Kasai M, et al : Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* 107 : 483~490, 1997.
- 22) Tono T, Ushisako Y, Kiyomizu K, et al : Cochlear implantation in a patient with profound hearing loss with the A1555G mitochondrial mutation. *Am J Otol* 19 : 754~757, 1998.
- 23) Usami S, Abe S, Shinkawa H, et al : Rapid mass screening method and counseling for the 1555AG mitochondrial mutation. *J Hum Genet* 44 : 304~307, 1999.
- 24) Hagiwara H, Tamagawa Y, Kitamura K, et al : A new mutation in the *POU3F4* gene in a Japanese family with X-linked mixed deafness (*DFN3*). *Laryngoscope* 108 : 1544~1547, 1998.
- 25) Minowa O, Ikeda K, Sugitani Y, et al : Altered cochlear fibrocytes in a mouse model of *DFN3* nonsyndromic deafness. *Science* 285 : 1408~1411, 1999.

(別刷請求先 : 宇佐美真一
〒390-8621 松本市旭3-1-1
信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室)