

臨床検査アップデート37 Up date

難聴の遺伝学的検査の進歩と診療の展開

Clinical appreciation and recent advances in genetic diagnosis for deafness.

にし お しん や う さ み しん いち
 西 尾 信 哉 : 宇佐美 真 一
 Shin-ya NISHIO Shin-ichi USAMI

はじめに

先天性難聴は新生児 500 ~ 700 人に 1 人程度に認められる比較的頻度の高い疾患のひとつであり、他の先天性疾患と比較しても頻度の高い疾患である。先天性難聴あるいは小児期に発症する難聴の原因としては、60 ~ 70% に遺伝子が関与すると推測されている¹⁾。また、10% 程度に先天性サイトメガロウイルス感染症が関与する²⁾。したがって、先天性難聴の原因として最も可能性が高いのが遺伝子変異による難聴であると言える。

遺伝子の関与する難聴のうち、約 30% は「症候

群性難聴」が占めるとされており、難聴以外に腎尿路系、神経系、視覚障害、色素異常など症候群毎に特徴的な症状を伴う。これら「症候群性難聴」に関しては、難聴以外の随伴症状より確定診断が比較的容易である。一方、遺伝性難聴の約 70% は難聴のみを症状とする「非症候群性難聴」である。「非症候群性難聴」は難聴以外に随伴症状を伴わないため、臨床症状だけから原因遺伝子を特定することは困難である(図 1)³⁾。難聴の原因としては、現在までに 100 種類を超える原因遺伝子が同定されており、遺伝形式に関しても、常染色体優性遺伝形式、常染色体劣性遺伝形式、X 連鎖遺伝形式、母系遺伝形式と多様である⁴⁾。

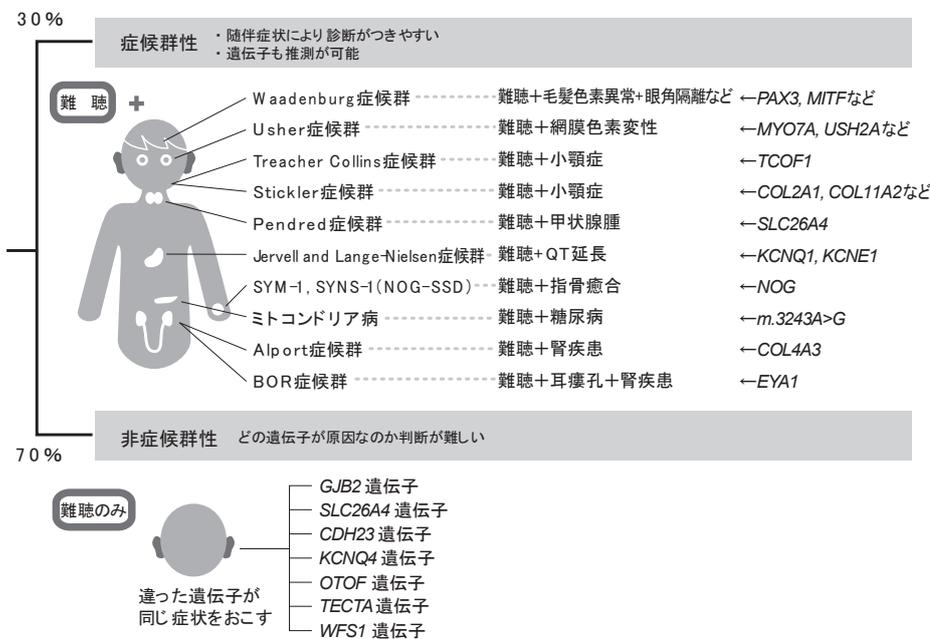


図 1 遺伝性難聴の分類 (宇佐美真一著「きこえと遺伝子」より)

遺伝子の関与する難聴のうち、約 30% は「症候群性難聴」が占めるとされており、難聴以外に症候群毎に特徴的な症状を伴う。一方、遺伝性難聴の約 70% は難聴のみを症状とする「非症候群性難聴」である。「非症候群性難聴」は難聴以外に随伴症状を伴わないため、臨床症状だけから原因遺伝子を特定することは困難である。(文献 3)より)

このように、難聴という疾患の中には、実際には非常に幅広い原因遺伝子による異なる病態の疾患が混在している状況であり、原因検索のためには遺伝子診断が必要不可欠である。また、遅発性の難聴や成人発症の難聴に関しても遺伝子が関与する例が報告されており、難聴の遺伝学的検査の重要性はますます増加している。

I. インベーター法を用いた遺伝学的検査

前述のように、難聴の原因としては、現在までに100種類以上の遺伝子が報告されているため、その診断には効率的にスクリーニングを行う検査手法が必要である。

そこで、われわれは、日本人難聴患者に比較的高頻度に認められる13遺伝子46変異の有無をインベーター法によりスクリーニングする検査を開発した。インベーター法は、特定の遺伝子変異の有無を調べる検査法であり、正確性が高く簡便であるため、遺伝学的検査手法として多くの検査に利用されている。また、インベーター法の優れた特徴の一つに、量的に変異の割合を検出可能な点があげられる。たとえば、ミトコンドリア遺伝子変異のようにヘテロプラスミーのある変異の場合、野生型と変異型の蛍光強度の比を測定することで、量的に変異アレルの割合を測定することが可能であり、1～2%程度の低ヘテロプラスミー変異であっても検出可能である。

われわれの開発したスクリーニング手法をベースに、2008年7月に先進医療（第2項先進医療）として申請し、承認を受けて臨床現場での遺伝学的検査が開始された。さらに、2012年4月の診療報酬改定により本検査が「遺伝学的検査（先天性難聴）」として保険収載され、日常診断ツールとして広く用いられるようになった。インベーター法を用いた難聴の遺伝学的検査の変異検出率（遺伝子変異の検出される患者の割合）は30%と比較的高く有用な検査であった⁵⁾。また、先天性難聴の遺伝学的検査は、原因診断として重要であるだけでなく、重症度や聴力型の予測、予後の予測、随伴症状の予測、さらには治療効果の予測など臨床上有用な情報が多く得られるため、難聴の個別化医療の提供に有用な検査として広く用いられる検査となった。

II. 次世代シーケンサーを用いた遺伝学的検査

前述のように、インベーター法を用いた先天性難聴の遺伝学的検査は、変異が検出される患者の割合が30%前後と高く、臨床的にも非常に有用な検査であった。しかし、さらに診断率を向上させるためには解析対象遺伝子変異の追加が必要であるが、変異を追加するたびに解析コストが増加してしまう点が問題となった。

そこで、われわれは、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析手法を用いることとした。次世代シーケンサーは、シーケンス反応を超並列的に行う事で膨大なデータを産出する手法として、現在最も注目されている遺伝子解析技術である。次世代シーケンサーを用いて解析を行う場合、現在の機器の性能および費用面から、ゲノム配列の全てを決定するよりも、候補遺伝子のみを解析するターゲット・リシーケンシング解析の方が効率的である。

現在までに報告されている難聴の原因遺伝子の全エクソン領域の長さを合わせると、おおよそ0.6Mbp（60万塩基対）となる。この領域を濃縮する方法として、保険診療の難聴の遺伝学的検査では超マルチプレックスPCR法を用いている。超マルチプレックスPCR法は、患者由来のDNA試料を鋳型に、目的領域を挟む形で設計されたプライマーを用いてDNAを増幅する通常のPCR法と同様の手法により目的領域を増幅する。ただし、対象とする遺伝子の領域が0.6Mbpと広いため、1つのPCRチューブに2,100ペアのプライマーを入れてPCRを行い、2,100箇所を一度に増幅する点が異なっている。超マルチプレックスPCR法により増幅したDNAを用い、次世代シーケンサーで配列の読み取りを行う。次世代シーケンス法は非常に強力な遺伝子解析ツールであり、従来の直接シーケンス法と比較して50万倍超もの塩基配列が短時間で解析可能であり、過去に報告のある全ての難聴遺伝子の、全てのエクソン領域の配列を同時に解析することが可能である。反面、データ量が膨大となり、その解析（特に病原性の有無の判断）には専門的な知識が必要となる。また、1) どのような手法を用いても塩基配列を決定できる領域は100%とはならない、2) 得られる

データ量が膨大であり、シークエンスエラーの可能性があるため、常に見逃し・誤りの可能性があることも念頭において解析を行う必要がある。

われわれの研究室で次世代シークエンサーを用いて大規模症例の解析を行ったところ、候補となる原因遺伝子変異が見つかり、確定診断に至るケースは全体の約50%であった。前述のように、難聴の原因のうち60～70%が遺伝子の関与する難聴であることを考慮すると、非常に効率的に原因診断を行うことができているといえる。

Ⅲ. 次世代シークエンサーを用いた難聴の遺伝学的検査の臨床応用

前述のように次世代シークエンサーを用いることで、難聴の遺伝子解析の診断率は大幅に向上することが明らかとなったが、研究で実施できることがそのまま臨床検査となるわけではない。臨床検査として次世代シークエンサーを用いるためには、その検査が分析的妥当性 (analytical validity)、臨床的妥当性 (clinical validity)、臨床的有用性 (clinical utility)、および倫理的法的社会的問題 (Ethical Legal and Social Issues) のACCEを満たすことが必要となる。

著者らのグループでは、株式会社BMLおよびThermoFisher Scientific株式会社との共同研究によ

り、次世代シークエンサーを用いた難聴遺伝子診断システムを開発するとともに、臨床応用に向け従来法であるインバーダー法とのブラインド比較試験を384例で実施した。その結果、インバーダー法と同等の精度 (感度・特異度) を有しており、結果一致率も99.98%と高く、臨床検査として十分な精度を有していることが明らかとなった⁶⁾。また、精度管理も重要なポイントである。遺伝学的検査を実施する際には、通常の臨床検査室と同様に冷蔵庫や冷凍庫などの温度管理、試薬のLot管理、試薬の消費期限の管理などが必要であることは言うまでもない。また、特に遺伝学的検査に必要な精度管理として、各種手順書を整備し、陽性コントロールおよび陰性コントロールを置くとともに検査の各プロセスの記録を残し、検査が正しく実施されている事を後々評価できる体制で検査を行う事が必要である。

これら精度管理の整った状況での検査は、大学の研究室レベルでは難しく、むしろ臨床検査会社の得意とするところであるため、株式会社BMLに技術移転を行い、2015年8月より難聴の遺伝学的検査の検査法を、次世代シークエンス法とインバーダー法の併用に変更した。この変更に伴い、解析対象を19遺伝子154変異と大幅に拡張することで、変異検出率、確定診断率ともに約10%向上させることができた (図2)⁷⁾。次世代シークエンサーを用いた

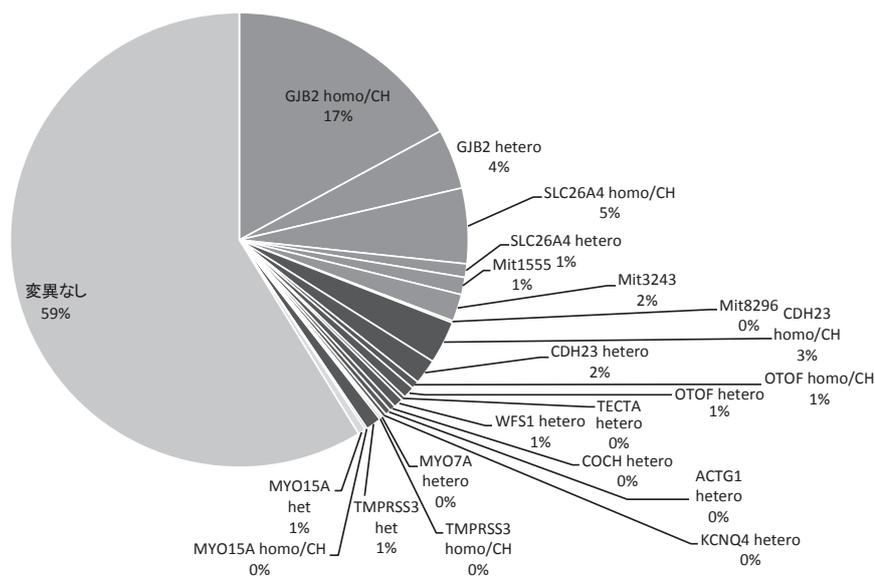


図2 難聴の遺伝学的検査の診断率の向上

診断率の向上を目的に、2015年8月より保険診療で行われている難聴の遺伝学的検査の検査法を、次世代シークエンス法とインバーダー法の併用に変更した。この変更に伴い、解析対象を19遺伝子154変異と大幅に拡張することで、変異検出率、確定診断率ともに約10%向上させることができた (図中緑色部)。(文献7) (Mori et al., PLoS One. 2016)より作成

(図2は巻末にカラーで掲載しています)

遺伝学的検査は拡張性が大きく、今後のバージョンアップにより解析対象遺伝子変異数を増加することで、さらに診断率の向上が可能であると考えている。

IV. 若年発症型両側性感音難聴の遺伝学的検査

平成 26 年に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成 27 年 1 月 1 日施行)に基づき、客観的な診断基準の確立している 306 疾患が指定難病に指定された。若年発症型両側性感音難聴は、平成 27 年 7 月に指定難病となった疾患であり、若年 (40 歳未満) で発症する両側性進行性感音難聴を主訴とする疾患である。従来から原因不明の感音難聴のうち、両側性に難聴が進行する疾患を「特発性両側性感音難聴」としてきたが、加齢性難聴との鑑別診断が行えるよう年齢要件と、原因遺伝子が同定されていることという要件が加えられた。現在までに若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子としては、*ACTG1* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子の 7 遺伝子が報告されている。

若年発症型両側性感音難聴の遺伝学的検査は、平成 28 年 4 月の診療報酬改定で、新たに保険診療での実施が認められた。これを受けて、信州大学と株式会社 BML では、次世代シーケンサーを用いた遺伝学的検査の体制整備を進め、平成 30 年 11 月より若年発症型両側性感音難聴の臨床的シーケンスを開始した。若年発症型両側性感音難聴の遺伝学的検査では、株式会社 BML が 7 遺伝子の次世代シーケンス解析を担当し、信州大学が見出された遺伝子変異のバイオインフォマティクスおよび病原性の判断を、9,000 例を超える日本人難聴患者データベースに照らし合わせて行う (図 3)⁸⁾。候補となる変異が見つかった場合には、株式会社 BML が直接シーケンス法で変異の確認を行い、最終的な結果報告として検体提出医に報告している。

このように、遺伝学的検査が適応される範囲が広がり、多くの施設で実施されるようになってきたことより、適切な遺伝医療が実施されるための体制整備にも努めている。難聴の遺伝学的検査のガイドラインとして、日本聴覚医学会と厚生労働省調査研究班の合同で「遺伝性難聴の診療の手引き 2016」をまとめた。手引きでは各遺伝学的検査手法の原理や限

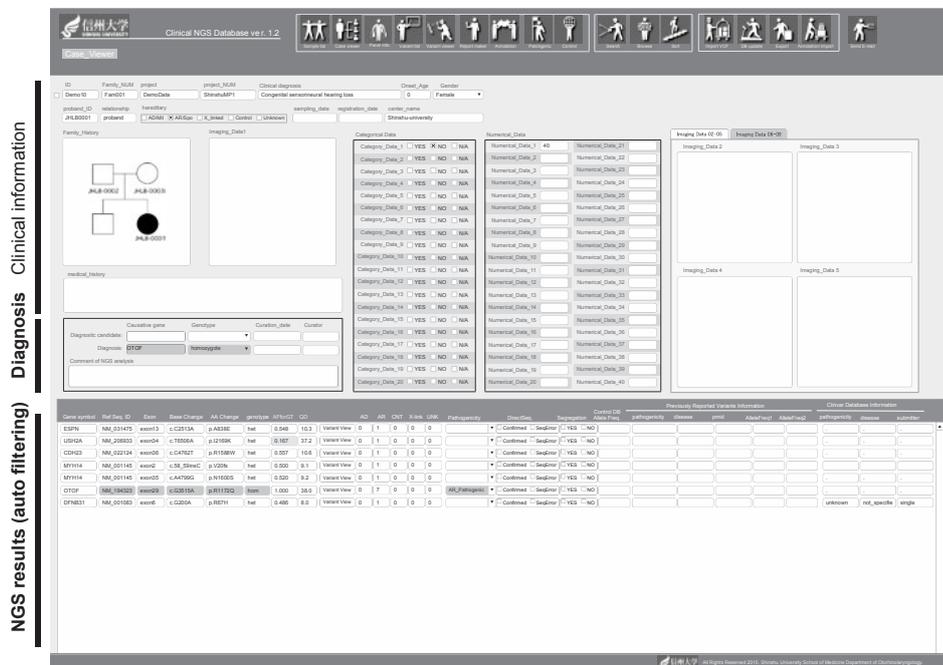


図 3 難聴患者 9,000 例の大規模データベース

信州大学では、AMED 臨床ゲノム統合データベース整備事業「感覚器障害領域を対象とした統合型臨床ゲノムデータストレージの構築に関する研究」として、遺伝性難聴患者の臨床情報と遺伝情報の統合データベース構築を進め、9,000 例を超える症例の詳細な臨床情報と遺伝子解析データの収集を行った。このビックデータを用いることで、見出された変異の病原性を効率的に判断することが可能となっている。(文献 8) (Nishio and Usami, Hum Mut. 2017)より

界について、また各遺伝子の臨床的特徴や治療法に関してまとめ、適切な遺伝医療提供の基盤となっている。また、日本聴覚医学会難聴遺伝子の研究会では毎年1回研究会を開催し、最新の遺伝学的検査のアップデートや実際の臨床症例のプレゼンテーションに加え、適切な遺伝カウンセリングを提供するための練習の場としてロールプレイを実施している。

V. 難聴の遺伝子診断のメリット

遺伝性難聴は原因遺伝子変異の種類により臨床像が少しずつ異なるため、遺伝学的検査を行い原因遺伝子変異を特定することで、難聴のタイプや重症度、進行性や変動の有無、随伴症状の有無の予測が可能となる。また、これら予測に基づき、より適切な医療を提供することが可能となる。

1. 難聴のタイプ、重症度の予測

新生児聴覚スクリーニング検査の普及により、難聴の有無が生後1週間以内にわかるようになってきたが、乳幼児の正確な聴力評価には、聴性脳幹反応(ABR)や聴性定常反応(ASSR)などの聴覚検査を繰り返す必要がある。しかし、遺伝学的検査を組み合わせることで、難聴のタイプや重症度に関してより多くの情報が得られ、より早期により正確な診断が可能となる。原因遺伝子の種類により聴力型や重症度が

異なることが知られているため、遺伝学的検査により予め聴力像を予測することが可能である(図4)⁷⁾。特に、*ACTG1*、*CDH23*、*KCNQ4*、*TMPRSS3*、ミトコンドリア遺伝子 *m.1555A>G* 変異による難聴の場合には、高音障害型の感音難聴となるが、近年高音障害型感音難聴に対する新しい治療法として残存聴力活用型人工内耳が臨床応用されており、遺伝子診断に基づいて人工内耳の種類を使い分けるオーダーメイド医療が実現可能となってきた⁹⁾。

2. 進行性や変動の有無の予測

通常の聴力検査では、難聴の進行や変動の有無を予測することは困難であるが、遺伝学的検査を行うことにより、進行や変動の有無を予測することが可能である。例えば、*GJB2* 遺伝子変異症例では難聴の進行を認めることは稀である¹⁰⁾のに対して、*SLC26A4* 遺伝子変異による難聴症例ではめまい発作を伴い、変動しながら難聴が増悪することが明らかとなっている¹¹⁾。また、*CDH23*、*KCNQ4*、*WFS1* などの遺伝子やミトコンドリア遺伝子変異による難聴の場合には進行性の難聴を呈することが知られている¹²⁻¹⁵⁾。進行性の難聴を呈する原因遺伝子変異が同定された場合には、定期的に聴力を測定するとともに、補聴器・人工内耳などの機器の調整を行い、十分な聴取能を確保することが必要である。また、高度難聴への進行が予測される遺伝子の場合には、

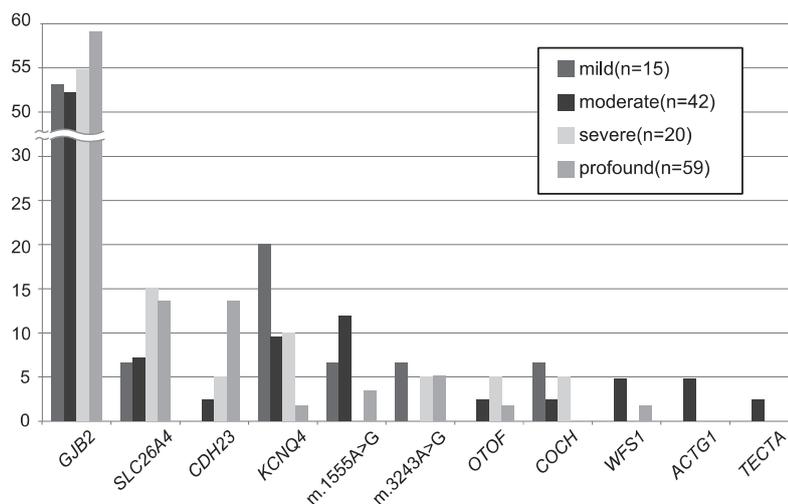


図4 原因遺伝子の種類と難聴の程度

難聴の原因遺伝子と難聴の程度を示す。*SLC26A4*、*CDH23* 遺伝子変異による難聴では高度～重度難聴の症例が多いのに対し、*KCNQ4*、ミトコンドリア *m.1555A>G* 変異症例では軽度～中等度難聴の割合が多い。

(文献7) (Mori et al., PLoS One. 2016)より

(図4は巻末にカラーで掲載しています)

将来的に人工内耳を視野に入れた経過観察が必要となる。

3. 随伴症状の予測

Pendred 症候群や Usher 症候群では症候群性の難聴であっても、生後～小児期にかけては難聴以外の症状を呈さないため、非症候群性難聴と区別がつかない。このような症候群性難聴の場合、遺伝学的検査を行うことで、遅発性の随伴症状を予測することが可能となり、適切な介入法選択のための有用な情報が得られる。*SLC26A4* 遺伝子は難聴に甲状腺腫を伴う Pendred 症候群の原因遺伝子でもあるため、*SLC26A4* 遺伝子変異が認められた場合には甲状腺機能を含めた経過観察が重要である¹⁶⁾。また、*MYO7A*、*CDH23*、*PCDH15* などの遺伝子変異により発症する Usher 症候群では、先天性の高度難聴＋遅発性の網膜色素変性症を発症することが知られており、10 歳前後で夜盲を自覚するまでは視覚症状に気がつかない場合が多い。遺伝学的検査を行うことで、網膜色素変性症を予測可能となるため、両側人工内耳を行うなど将来の視覚障害に対応するために聴覚を積極的に活用するなどの治療計画を立てることが可能となる¹⁷⁾。

4. 発症・増悪の予防

ミトコンドリア m.1555A>G 変異、あるいは m.1494C>T 変異を持つ場合には、アミノ配糖体抗菌薬に高感受性となることが明らかとなっている。従って、これらの変異が検出された場合には、アミノ配糖体抗菌薬を避けることで、1) 罹患者の難聴の進行予防および、2) 非罹患者の同胞の発症予防が可能となる。いったん難聴を発症すると非可逆的であるため、罹患者および非罹患者の同胞に、薬物カードを配布して予防に努めることが重要である¹⁸⁾。

5. 人工内耳の早期化

前述のように乳幼児の聴力の正確な評価のためには、ABR や ASSR などの検査を繰り返し行うことが必要であるが、遺伝学的検査を組み合わせることで、早期に聴力を正しく評価することが可能となる。これに基づき人工内耳手術の適応判断も早期化している。日本耳鼻咽喉科学会の定める「小児人工内耳適応基準 (2014)」の「例外的適応条件」の中で「既

知の、高度難聴を来しうる難聴遺伝子変異を有しており、かつ ABR 等の聴性誘発反応および聴性行動反応検査にて音に対する反応が認められない場合。」と定められている。遺伝学的検査の結果が人工内耳の適応判断に活用されるのは世界的にみても初であり、非常に先進的な適応基準となっている。また、人工内耳装用後の効果の予測にも遺伝学的検査が有用である。信州大学で人工内耳手術を受けた症例を対象に遺伝学的検査を実施したところ、約 60% の症例で原因遺伝子を同定することができた。また、他の原因で難聴となっている症例と比較した場合、非症候群性難聴の原因遺伝子が同定された群では、人工内耳装用後の聴性行動発達が良好であることが明らかとなった (図 5)¹⁹⁾。

おわりに

難聴の遺伝学的検査は、原因診断として重要なだけでなく臨床像の予測や予後の予測、適切な治療法選択に必要な不可欠な検査として広く用いられるようになってきている。特に、次世代シーケンサーの臨床応用により、検査可能な遺伝子変異数を大幅に増加させることが可能となり、診断率の向上に大きく寄与することができている。また、若年発症型両側性感音難聴の遺伝学的検査も始まり、実際の臨床で利用可能なクリニカルシーケンス体制が整ってきたと感じている。

一方、次世代シーケンサーを用いた新規遺伝子の探索やコピーナンバーバリエーションの解析に関しては、研究段階にある検査であり現状では臨床診断として実施される遺伝学的検査とは一線を画する検査である。しかしながら、遺伝学的解析技術や遺伝子治療などの進展は目覚ましく、今後、ますます加速的に発展して行き、診断率のさらなる向上や、原因診断に基づいた個別化医療が実用化されることが期待される。

文 献

- 1) Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening - a silent revolution. *N Eng J Med.*, 2006 ; 354 : 2154-2164.
- 2) Furutate S, Iwasaki S, Nishio SY, Moteki H, Usami S. Clinical profile of hearing loss in children with congenital cytomegalovirus (CMV) infection: CMV DNA diagnosis

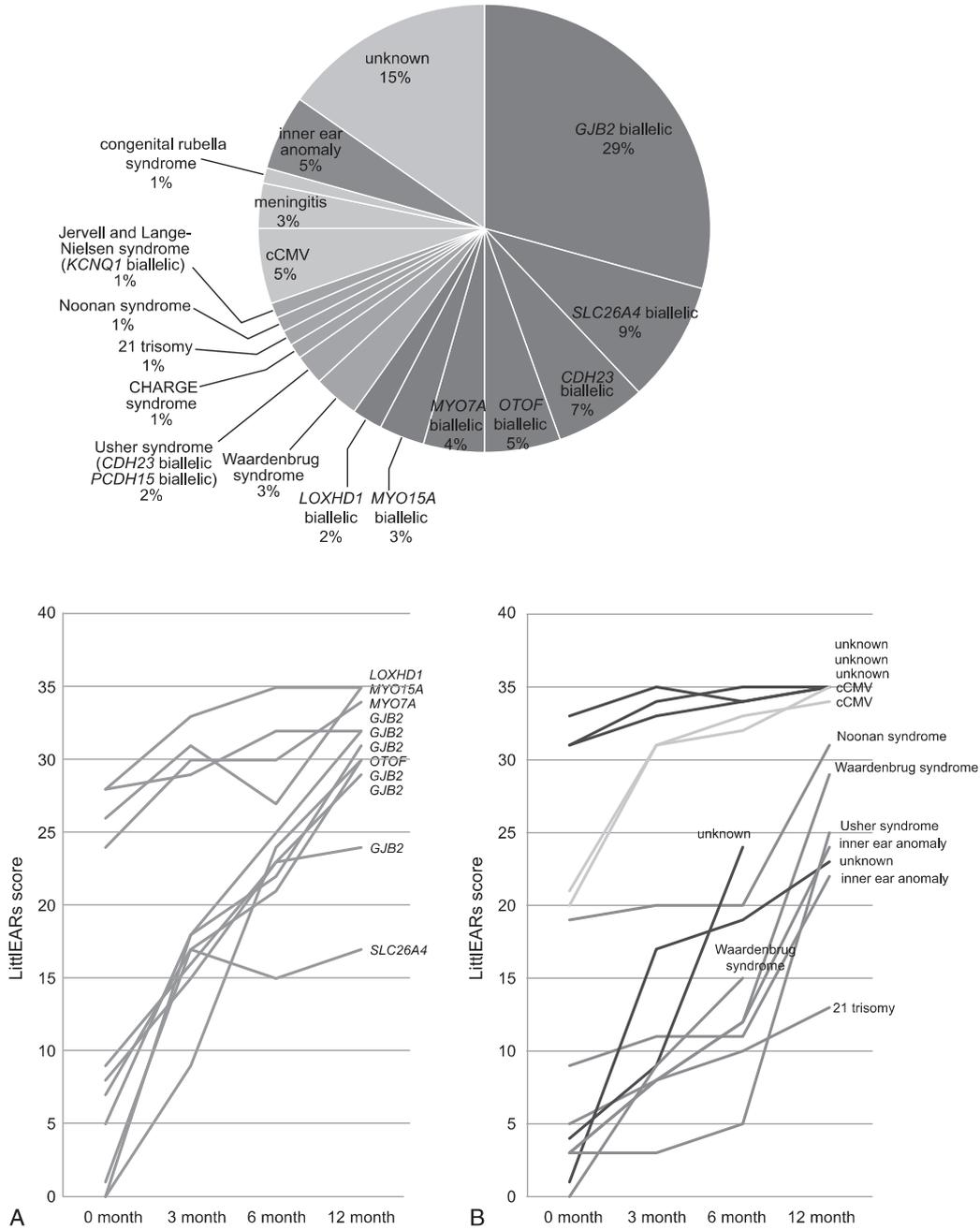


図5 人工内耳装用児の原因遺伝子の種類と聴性行動発達

信州大学にて人工内耳挿入術を行った小児難聴症例 88 例の難聴の原因 (上) と、原因別にみた人工内耳装用後の聴性行動の発達。小児人工内耳例では遺伝学的検査、画像検査、先天性サイトメガロウイルス感染症検査の 3 つを組み合わせることで、85% の症例で難聴の原因を明らかにすることが可能である。また、(内耳に特異的に発現する) 遺伝子が原因で難聴になっている症例では、人工内耳装用後の聴性行動の発達がその他の症例と比較して良好である。

(文献 19) (Miyagawa et al., Otol. Neurotol. 2016) より

(図 5 は巻末にカラーで掲載しています)

using preserved umbilical cord. Acta Oto-Laryngologica, 2011; 131 : 976-982.

3) 宇佐美真一. きこえと遺伝子: 難聴の遺伝子診断とその社会的貢献(改訂第2版). 東京: 金原出版; 2015. 14.

4) Hereditary Hearing loss Homepage, <http://hereditaryhearingloss.org> (引用2019年10月11日)

5) Usami S, Nishio SY, Nagano M, Abe S, Yamaguchi T; Deafness Gene Study Consortium. Simultaneous screening of multiple mutations by invader assay improves molecular diagnosis of hereditary hearing loss: a multicenter study. PLoS One. 2012; 7 : e31276.

6) Nishio SY, Hayashi Y, Watanabe M, Usami S. Clinical ap

- plication of a custom AmpliSeq library and ion torrent PGM sequencing to comprehensive mutation screening for deafness genes. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 2015 ; **19** : 209-217.
- 7) Mori K, Moteki H, Miyagawa M, Nishio SY, Usami S. Social Health Insurance-Based Simultaneous Screening for 154 Mutations in 19 Deafness Genes Efficiently Identified Causative Mutations in Japanese Hearing Loss Patients. *PLoS One*. 2016 ; **11** : e0162230.
 - 8) Nishio SY, Usami SI. The Clinical Next-Generation Sequencing Database: A Tool for the Unified Management of Clinical Information and Genetic Variants to Accelerate Variant Pathogenicity Classification. *Hum Mutat*. 2017 ; **38** : 252-259.
 - 9) Usami S, Miyagawa M, Nishio SY, Moteki H, Takumi Y, Suzuki M, Kitano Y, Iwasaki S. Patients with *CDH23* mutations and the 1555A>G mitochondrial mutation are good candidates for electric acoustic stimulation(EAS). *Acta Otolaryngol*. 2012 ; **132** : 377-384.
 - 10) Tsukada K, Nishio S, Usami S; Deafness Gene Study Consortium. A large cohort study of *GJB2* mutations in Japanese hearing loss patients. *Clin Genet*. 2010 ; **78** : 464-470.
 - 11) Suzuki H, Oshima A, Tsukamoto K, Abe S, Kumakawa K, Nagai K, Satoh H, Kanda Y, Iwasaki S, Usami S. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with *SLC26A4* mutations. *Acta Otolaryngol*. 2007 ; **127** : 1292-1297.
 - 12) Miyagawa M, Nishio SY, Usami S. Prevalence and clinical features of hearing loss patients with *CDH23* mutations: a large cohort study. *PLoS One*. 2012 ; **7** : e40366.
 - 13) Naito T, Nishio SY, Iwasa Y, Yano T, Kumakawa K, Abe S, Ishikawa K, Kojima H, Namba A, Oshikawa C, Usami S. Comprehensive genetic screening of *KCNQ4* in a large autosomal dominant nonsyndromic hearing loss cohort: genotype-phenotype correlations and a founder mutation. *PLoS One*. 2013 ; **8** : e63231.
 - 14) Kobayashi M, Miyagawa M, Nishio SY, Moteki H, Fujikawa T, Ohyama K, Sakaguchi H, Miyanojima I, Sugaya A, Naito Y, Morita SY, Kanda Y, Takahashi M, Ishikawa K, Nagano Y, Tono T, Oshikawa C, Kihara C, Takahashi H, Noguchi Y, Usami SI. *WFS1* mutation screening in a large series of Japanese hearing loss patients: Massively parallel DNA sequencing-based analysis. *PLoS One*. 2018 ; **13** : e0193359.
 - 15) Lu SY, Nishio S, Tsukada K, Oguchi T, Kobayashi K, Abe S, Usami S. Factors that affect hearing level in individuals with the mitochondrial 1555A>G mutation. *Clin Genet*. 2009 ; **75** : 480-484.
 - 16) Miyagawa M, Nishio SY, Usami S; Deafness Gene Study Consortium. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by *SLC26A4* mutations in the Japanese: a large cohort study. *J Hum Genet*. 2014 ; **59** : 262-268.
 - 17) Yoshimura H, Iwasaki S, Kanda Y, Nakanishi H, Murata T, Iwasa Y, Nishio SY, Takumi Y, Usami S. An Usher syndrome type 1 patient diagnosed before the appearance of visual symptoms by *MYO7A* mutation analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 ; **77** : 298-302.
 - 18) Usami S, Abe S, Shinkawa H, Inoue Y, Yamaguchi T. Rapid mass screening method and counseling for the 1555A>G mitochondrial mutation. *J Hum Genet*. 1999 ; **44** : 304-307.
 - 19) Miyagawa M, Nishio SY, Usami S. A Comprehensive Study on the Etiology of Patients Receiving Cochlear Implantation With Special Emphasis on Genetic Epidemiology. *Otol Neurotol*. 2016 ; **37**(2) : e126-134.

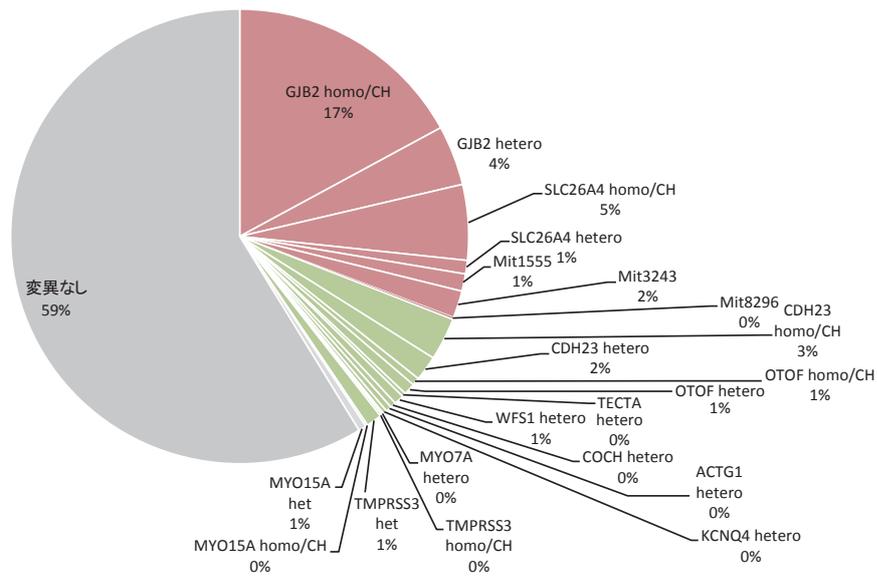


図2 難聴の遺伝学的検査の診断率の向上

診断率の向上を目的に、2015年8月より保険診療で行われている難聴の遺伝学的検査の検査法を、次世代シーケンス法とインベーター法の併用に変更した。この変更に伴い、解析対象を19遺伝子154変異と大幅に拡張することで、変異検出率、確定診断率ともに約10%向上させることができた(図中緑色部)。(文献7) (Mori et al., PLoS One. 2016)より作成)

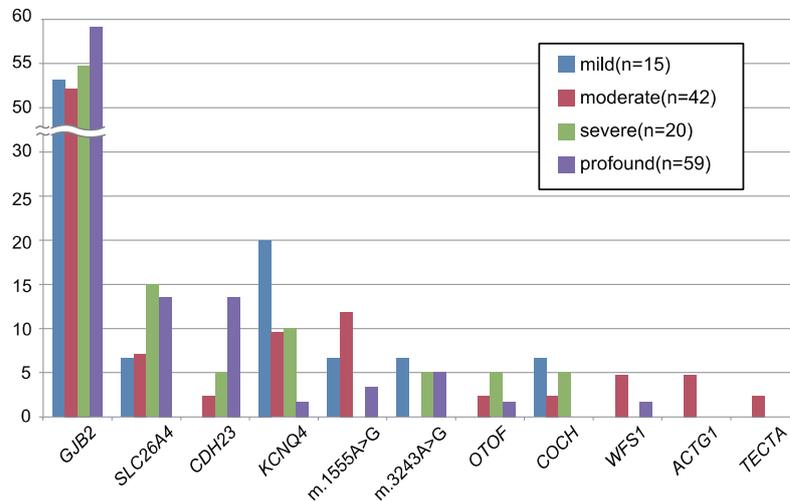


図4 原因遺伝子の種類と難聴の程度

難聴の原因遺伝子と難聴の程度を示す。*SLC26A4*、*CDH23* 遺伝子変異による難聴では高度～重度難聴の症例が多いのに対し、*KCNQ4*、ミトコンドリア m.1555A>G 変異症例では軽度～中等度難聴の割合が多い。(文献7) (Mori et al., PLoS One. 2016)より)

