

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫報告

※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※

※

※遺傳性聽障之研究-學習語言前非症候群感音神經聽障

※

※

※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫
計畫編號：NSC91-2320-B-040-015
執行期間： 91年08月01日至92年07月31日

計畫主持人：李宣佑

執行單位：中山醫學大學

中華民國 92 年 10 月 27 日

行政院國家科學委員會專題研究計畫報告

國科會專題研究計畫成果報告撰寫格式說明

Preparation of NSC Project Reports

計畫編號：NSC 91-2320-B-040-015

執行期限：91年08月01日至92年07月31日

主持人：李宣佑 中山醫學大學生命科學系

計畫參與人員：蔡錦珠、楊建洲、張文州、溫文綺

一、中文摘要

聽障可因遺傳基因突變或環境因素，或兩者兼之引起的，約有1/1000嬰兒在出生時或在小孩早期(即語言學習前時期 prelingual period)罹患重度聽障(severe or profound)，在已開發國家約有60%個案是遺傳因素，到目前為止已知有59個基因發生突變而造成遺傳性聽障。我們針對台中啟聰學校190位語言學習前非症候群聽障(prelingual non-syndromic deafness)的學童作Cx26、Cx43、MYOVIIA基因分析發現有19位聽障學童在Cx26基因有異常其中以235delC佔最高比例而299-300delAT次之。在Cx43基因分析中共發現14位學童有異常，以932delC/wt異常的比例最高。針對MYOVIIA基因目前我們發現三個突變點，有IVS6-17C→T/wt、889A→G/wt和911T→C/wt。另外對於10位臨床上具有前庭導管擴大及耳蝸發育不正常的語言學習前非症候群聽障患者作PDS基因的分析發現IVS7-2A→G所佔的比例最高。同時目前正進行MYOVIIA、Cx30、Cx31及KCNQ4等基因分析，以了解這些基因在語言學習前非症候群感音神經聽障所佔比例，並可提供患者家屬

遺傳諮詢之根據，相信本研究對聽障遺傳成因有更深入的了解。

關鍵詞：語言學習前聽障、Cx26基因、Cx43基因、PDS基因、MYOVIIA基因

Abstract

Approximately 1 in 1000 children at birth or before 2 years of age (the prelingual period) are affected by severe deafness, the prelingual non-syndromic deafness. In developed countries, 60% of children with such deafness has been determined to be genetic origin.

In order to evaluate the extent to which the Cx26, Cx43 and MYOVIIA genes contributes to non-syndromic prelingual deafness in Taiwan, we have searched for mutations of these genes in 190 affected schoolchildren of National Taichung Deafness School. These children have also been referred to genetic counseling for deafness at Chung Shan Medical university Hospital.

In the current study, 190 children with prelingual non-syndromic deafness were screened for the presence of gene mutations in Cx26, Cx43, and MYOVIIA gene, respectively. Of the 190 children with deafness, 19 patients show deletions and other mutations in Cx26 gene. 235delC is among the most common type of mutation found in Cx26 mutants. In the case of Cx43 gene, we found that 14 patients possess its

deletions and mutations. The 932delC/wt mutation appears to be the most common type of mutation in Cx43 gene. In addition, We found three mutations in *MYOVIIA* gene. There are IVS6-17C→T/wt、889 A→G/wt and 911T→C/wt. We have also conducted genetic analysis of *PDS* gene on 10 patients with enlargement of the vestibular aqueduct and Mondini dysplasia. We found that the splice acceptor site mutation in *PDS* gene (IVS7-2A→G/IVS7-2A→G) is among the most common one.

Genetic analysis of other genes such as *MYOVIIA*, *KCNQ4*, *Cx30* and *Cx31* is current undergoing. Our data are clearly useful in our understanding of the weight of genetic factors in prelingual non-syndromic sensorineural deafness in Taiwan and in genetic counseling of hearing loss.

Keywords: prelingual hereditary hearing loss, *Cx26*, *Cx43*, *MYOVIIA*, *PDS*

二、緣由與目的

聽障可因遺傳基因突變或環境因素，或兩者兼之引起的，環境因子主要是腦膜炎 (meningitis)、腮腺炎 (mumps)、週產併發症 (perinatal complications)、母子感染 (maternofetal infection) 【如：毒漿體 (toxoplasma)、德國麻疹 (rubella) 和巨細胞病毒 (cytomegalovirus) 感染】、聽覺創傷 (acoustic trauma) 及耳毒藥品 (ototoxic drug)。約有 1/1000 嬰兒再出生時或在小孩早期 (即學習語言前時期 prelingual period) 罹患重度聽障 (severe or profound)，在已開發國家約有 60% 個案是遺傳因素 (Marazita 等

1993)。

聽障依數個標準來分類，如耳朵缺陷種類、優耳聽障程度、發病年齡與其他症狀有否關聯等來分類，在遺傳學上常以是否與其他症候群有關聯來區分為兩大類：

(一) 症候群聽障 (syndromic hearing loss)

依估計學習語言前聽障 (prelingual deafness) 30% 是屬於此類，有數十種症候群涉及，除聽障外尚有各種異常 (如眼睛、肌肉、骨骼、腎臟、神經和色素的異常)，此型有許多型之遺傳方式，包含源自粒線體突變的母系遺傳。

(二) 非症候群聽障 (nonsyndromic hearing loss)

此型僅有聽障而沒有其他症候群出現佔 70%，DFN 表示性聯遺傳，DFNA 表示體染色體顯性遺傳 (autosomal dominant form)，DFNB 表示體染色體隱性遺傳 (autosomal recessive form)，在學習語言前聽障 (prelingual deafness) 中 DFNB 佔 77% 的個案，而 DFNA 佔 22%，DFN 約 1% 為粒線體基因突變 (Kalatzis 和 Petit 1998, Morton 2002)。體染色體隱性遺傳之聽障常是最嚴重的，大部分為先天性重度聽障 (congenital deafness)，幾乎是因耳蝸缺陷 (cochlear defect) 而產生之感音神經 (sensorineural) 聽障。

過去幾年，非症候群聽障 (nonsyndromic hearing loss, NSHL) 的基因座 (loci) 被定位 (mapped) 及聽障基因 (deafness genes) 的選殖

(cloning) 有顯著的進展。至今，非症候群聽障的基因座 (loci) 有七十七個。四十個體染色體顯性 (Autosomal dominant)，三十個體染色體隱性 (Autosomal recessive) 和七個 X-linked (Hereditary hearing homepage) 而有 59 個聽障基因已被鑑定出：17 個為體染色體顯性，14 個為體染色體隱性，1 個性聯遺傳，6 個粒線體基因和至少 33 個症候群聽障基因 (Morton 2002, Naz 等., 2002)。

由於耳蝸是一種非常精緻的器官，包含數十種細胞及正常聽力所需的特化區域。在涉及聽覺的基因中，有許多基因所編碼的蛋白質 (encoded protein) 會在耳蝸中表現，因此在聽覺中耳蝸的功能扮演十分重要的角色，而在耳蝸內的許多聽障基因主要會影響離子的恒定性 (ionic homeostasis)。如 *connexin* (Cx) 家族--- *connexin 26* (Cx26)、*connexin 30* (Cx30)、*connexin 31* (Cx31)、*connexin 32* (Cx32) 及 *connexin 43* (Cx43) 和 *KCNQ1*、*KCNQ4* 等。而毛細胞上的 stereocilia 需要 *Myosin VIIA*，此種蛋白質為非傳統性的 Myosin，如 *Myosin VIIA* 基因突變會使 stereocilia bundle 漸漸瓦解 (disorganization)，失去功能造成聽障 (Weil et al., 1995, 1997, Liu et al., 1997a, 1997b)。在 1995 年由 Weil, D 等人發現 *MYOVIIA* 基因的突變會造成非症候群遺傳性聽障疾病 usher syndrome。其症狀為先天性耳聾、前庭喪失功能降低平衡感以及視網膜病變，會引起聽力與視覺的傷害。陸續在 1997 年 Liu., Weil 等人也發

現了表現 *MYOVIIA* 基因位置的突變會導致非症候群聽障。

MYOVIIA 是屬於非傳統型的 myosin，但仍可與 actin 作用而活化 ATPase 的活性。*MYOVIIA* 主要表現在內耳耳蝸的感光毛細胞，同時也可以表現在與視覺相關的視網膜及光感受細胞上。在聲音的傳導上聲波會經由 Mechano-Electric transduction 藉由內耳的毛細胞擺動的情形，與傳導通道間形成 gating spring 將由外耳傳導而來的聲波轉換成電波刺激感音神經而引起聽覺。*MYOVIIA* 即扮演著參與此重要反應的角色。

MYOVIIA 由 48 個 exon 所組成，在不同位置所產生的突變會造成不同型別的聽障。我們由統計資料中更進一步發現 exon7 及 exon 22 所引起的聽障，在亞洲及東方人中有較高的發生率。

在非症候群聽障中 Cx26 異常會導致 connexon 不同型式聽障，包括 DFNA3、DFNB1 (Kelsell et al., 1997; Denoyelle et al., 1998)，而 DFNB 有 50 % 是因為 Cx26 基因異常所造成 (Rabionet et al., 2000a)；在症候群聽障會造成 Vohwinkel's syndrome、palmonplantar keratoderma (PPK)。在已知 Cx26 的突變中，以 35delG 或 30delG，為最普遍發生 (Carrasquillo et al., 1997; Estiville et al., 1998, Kelley et al., 1998; Lench et al., 1998a; Lench et al., 1998b; Scott et al., 1998, Zelante et al., 1997) 另外在 Cx43 靠近 N 端的位置倘若發生 V24A 及 L11F 的突變則會造成聽障 (Liu et al., 2001)，這是 Connexin α group 中第一個被報導與聽障有關的基因。

PDS 基因突變會造成 Pendred syndrome 及非症候群聽障 (Everett et al., 1997, Li, et al., 1998)。*PDS* 基因會在內淋巴管 (endolymphatic duct) 和囊 (sac) 表現，也可在 stria vascularis 正下方的表皮細胞 (epithelial cells) 表現 (Everett et al., 1999)。*Pendrin* 可作為 iodide/chloride transporter 而其所在位置可能牽涉內淋巴的恆定 (endolymph homeostasis)，在 *pds*^{-/-} 之老鼠呈現 endolymphatic duct 的膨大和 otoconial defect，由此可證明 *pendrin* 在內淋巴液的恆定擔任重要角色。到目前為止，*PDS* 基因有 47 個突變點被發現 (Campbell et al., 2001)，但只有其中 12 種突變是與家族性有關，最常見為 L236P(16%)、T416P(15%) 及 IVS8+1G→A(14%)。(Campbell et al., 2001)

依據文獻的探討，可得知先天性聽障大多是語言學習前感音神經性重度聽障，目前為止在台灣對於語言學習前聽障患者之成因並不是很瞭解且尚未有此方面的資料。因此，為瞭解台灣地區語言學習前感音神經性聽障患者之成因，是為此研究的動機。故收集台中啟聰學校 190 位語言學習前感音神經性中度至重度聽障孩童，依序針對 *Cx26*、*Cx43*、*Myo VIIA*... 等相關基因進行研究分析以瞭解這些基因突變在學習語言前非症候群感音神經性聽障所佔之比例，並可提供患者家屬遺傳諮詢之根據，相信本研究對聽障遺傳成因有更深入的了解。

三、結果與討論

本研究一共分析 120 位聽力正常人和 190 位台中啟聰學校學生經耳鼻喉科醫師檢查確定為非症候群聽障 (non-syndromic hearing loss) 患者，其結果分述如下：

(一) *Cx26* 基因的分析：

在已分析的 190 位聽障中有 19 位異常，異常最多為 235 delC，其次為 299-300 delAT。(表一) 235 delC 是在第 235 的位置缺少 1 個 C，這樣的缺失會導致 frameshift 現象，最後終止於第 81 個密碼，299-300 delAT 是在第 299，300 兩個位置缺少 AT，這樣的缺失也會造成 frameshift 現象，終止於第 113 個密碼。這兩種突變都會導致轉譯後形成的蛋白質結構不完整 (truncated protein)。此部份結果已發表於歐洲遺傳雜誌 *European Journal of Human Genetics* (2002) 10, 495-498。此項結果已被登錄於 OMIM 121011 (on-line Mendelian inheritance in Man *121011)。

Cx26 基因 235 delC 也是日本人最常發生的突變 [Fuse et al, 1999; Kudo et al, 2000] 在歐美的族群中，35 delG 是最普遍的情形，特別是在地中海地區的人，可是我們所分析的這 190 位病人中，並沒有發現這樣的突變，和台灣雷同的狀況亦出現在日本，日本的學習語言前聽障者也未見 35 delG 的突變現象 [Fuse et al, 1991; Kuto et al, 2000]，亞洲其他國家則尚未有相關的報導。另外在這 190 位中也有 1 位是在第 551 位置是 CGG→CAG，此為異形結合型 (heterozygosity) 氨基酸為 R184Q，此種突變為體染色體顯性遺傳。

為能更深入了解這些突變是否是遺傳性(inherited)亦或是 *de novo*，故收集 9 個聽障家族(共 17 位成員)進行 Cx26 基因分析(表二)。針對 235delC(homozygous) (No.043) 患者的雙親進行 Cx26 基因序列比對，結果發現父母親皆為 235delC/wt(heterozygous) 且為聽力正常，從這結果可得知 235delC 是為隱性(recessive) 遺傳；另外，235delC/299-300delAT compound heterozygous (No.043 /No.053 為姐妹) 從選殖異質結合序列的結果得知此種突變是發生於 2 個不同的對偶基因，藉此更進一步分析其雙親 Cx26 基因序列，結果發現父親為 299-300delAT/wt (heterozygous)、母親為 235delC/wt (heterozygous)，這樣的家族分析結果也提供佐證以證實突變而非位於相同的對偶基因上，由此推論 299-300delAT 突變表現為隱性(recessive) 遺傳。另一突變 551G → A/wt (heterozygous) (No.129)，對其聽障的父親進行 Cx26 序列比對但並沒發現任何突變，因無法取得其聽力正常母親的檢體，尚不能對此突變進行分析。

(二)Cx43 基因的分析:

在本次 190 位聽障患者進行 Cx43 基因的篩檢比對中，發現有 3 個新的突變點:873C → T/wt(G291G)、205T → C/wt(S69P) 及 932delC/wt 共計有 14 位異常，其中以 932delC/wt 所佔的比例最高(表三)。在 Cx43 第 873 個核苷酸由 C 變成 T，胺基酸並沒有改變是為 Silent Mutation；而當第 205 個核苷酸由 T 變成 C 時，第 69 個胺基酸由

Serine 變成 Proline，所以為 Missense Mutation；在 Cx43 基因 932delC 的突變點位置接近 C 端殘基，造成第 311 個胺基酸由 Alanine 變成 Valine 且後面整段 Frameshift，並在第 347 個 condon 停止。

為能更深入了解 932delC 這個突變是否為遺傳性(inherited)亦或是偶發性(*de novo*)，故收集 7 個聽障家族(共 12 位患者家屬成員含 5 個聽障患者的雙親及 2 位患者的母親)進行 Cx43 基因分析(表四)。針對 932delC(heterozygous) 患者的雙親進行 Cx43 基因序列比對結果，發現除 THL184 患者之家族外，其餘 4 個 Cx43 基因 932delC 患者的父母親與 2 名患者的母親 Cx43 皆為正常，從這結果可得知在這 4 個 Cx43 基因 932delC 患者皆為 *de novo*(另 2 名由於僅母親接受篩檢，所以結果不計算在內)，由此結果可推論，在 Cx43 基因，僅單一條對偶基因發生 932delC，就會對其聽力造成影響。針對 THL184 患者家族 Cx43 基因得篩檢發現，父親及患者同為 932delC/wt(heterozygous)、母親為正常，這樣的分析結果證明，THL184 患者的 Cx43 932delC 突變那一條對偶基因是遺傳自父親。

(三)MYOVIIA 基因的分析:

MYOVIIA 由 48 個 exon 所組成，首先針對最常發生突變的 exon 進行分析，我們已經完成 exon7、exon8、exon11、exon14、exon22 及 exon28 的分析。發現的突變位置有 IVS6-17C → T/wt、889 A → G (CGC → CAC)，第 206 個胺基酸由

Arginine 變為 Histidine，是一種 Missence Mutation；911T→C (TTC→TTT)，其氨基酸並無改變所以是 silent mutation。其餘的 exons 我們也持續進行分析中。

(四)PDS 基因分析：

在此研究中我們收集 10 位非症候群感音神經性聽障合併有 Mondini 異常及前庭導管擴大的聽障患者，分析 PDS 基因上 21 個 exons，發現三個 PDS 基因的突變點。IVS 7 -2A→G/IVS 7 -2A→G (同型結合子)、IVS 15 +5G→A/wt (異型結合子)及 IVS 16 -6G→A/wt (異型結合子)。其中以 IVS 7 -2A→G/IVS 7 -2A→G (同型結合子) 所佔的比例最高(表五)。

為能更深入了解突變型 PDS 基因是否為親代遺傳或是 *de novo*，故收集 5 個家族(共 11 位成員)進行分析，針對其 PDS 基因 IVS 7 -2A→G 同型接合子突變型(Homozygous)患者的雙親進行序列比對(表六)，結果發現所有的家族之父母親 PDS 基因皆為 IVS 7 -2A→G/ wt 異型接合子突變型(Heterozygous mutant)且為聽力正常。IVS 7 -2A→G 突變會造成轉譯前 mRNA 剪接的錯誤，造成完整的 Exon 8 序列缺失，因而引起 frameshift，並在第 311 個胺基酸位置形成停止密碼(stop codon)而造成 PDS 截斷蛋白(truncated protein)。

本研究只收集 10 位具有 Modini 氏畸型及前庭導管擴大之聽障患者，但我們發現這 10 位聽障患者 PDS 基因皆有突變，因此分子診斷技術將可以提供臨床醫師做為

Modini 氏畸型及前庭導管擴大之聽障患者的基因檢測指標。

四.計劃成果自評：

本篇研究已建立台灣地區語言學習前期非症候群聽障孩童的 Cx26、Cx43 基因多型性的資料庫，對於 Cx26、Cx43 基因突變的研究有重大意義。分子診斷技術的發展可對已知遺傳成因的學習語言前期非症候群聽障家屬提供遺傳諮詢，對優生保健具有實質幫助及深遠影響。

目前已知五十九個基因的突變會導致聽障，各基因的致病機制不盡相同，非常複雜。在本研究中可得知語言學習前期非症候群聽障並非單基因遺傳，因此對於其它相關基因研究(Cx30, Cx31, Cx30.3....)是需要其它更深入的研究以了解致病機轉。所以我們將持續的研究將可建立台灣地區學習語言前非症候群感音神經性聽障新的流行病學資料，以期有效降低聽力障礙所造成的負面影響，減輕家庭及社會負擔。亦可以讓我們對於遺傳性聽障的成因有更深入的了解。並對於聽障之患者和家族，將可提供一個遺傳諮詢模式服務。

五、參考文獻

1. Campbell C, Cucci RA, Prasad A, Green GE, Edeal JB, Galer CE, Karniski LP, Sheffield VC, and Smith RJH (2001) Pendred syndrome, DFNB4, and PDS/SLC26A4 identification of eight novel mutation and possible genotype-phenotype correlations. *Hum. Mut.* 17:403-411
2. Carrasquillo MM, Zlotogora J, Barges L, Chakravarti A(1997) Two different connexin 26 mutations in an inbred kindred segregating

- non-syndromic recessive deafness : implications for genetic studies in isolated populations. *Hum Mol. Genet* 6, 2163-2172..
3. Denoyelle F, Lina-Granade G, Plauchu H, Bruzzone R, Chaib H, Levi-Acobas F, Wei D, Petit C, (1998) Connexin 26 gene linked to a dominant deafness. *Nature*. 393:319-320.
 4. Estivill X, Fortina P, Surrey S, Rabionet R, Melchionda S, D'Aguma L, Mansfield E, Rappaport E, Govea N, Mila M, Zelante L and Gasparini P (1998) connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 351, 394-398.
 5. Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, Adawi F, Hazani E, Nassir E, Baxevanis A, Sheffield VC, Green ED (1997) Pendred syndrome is caused by mutation in a putative sulphate transporter gene (*PDS*) *Nature Genet.* 17:411
 6. Fuse Y, Doi K, Hasegawa T, Sugi A, Hibino H, Kubo T, (1999) Three novel connexin 26 gene mutations in autosomal recessive nonsyndromic deafness. *Neuro. Report.* 10, 1853-1857.
 7. Kalatzis V and Petit C (1998) The fundamental and medical impacts of recent progress in research on hereditary hearing loss. *Hum. Mol. Genet.* 7, 1589-1597
 8. Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, Askew JW, Fowler T, Smith SD, Kimberling WJ (1998) Novel mutations in the connexin-26 gene (*GJB2*) that cause autosomal recessive (*DFNB1*) hearing loss. *Am J Hum Genet* 62, 792-799.
 9. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Parry G, Mueller RF, Leigh IM, (1997) Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 387:80-83
 10. Kudo T, Ikeda K, Kure S, Matsubara Y, Oshima T, Watanabe KI, Kawase T, Narisawa K and Takaska T (2000) Novel mutation in the connexin 26 gene (*GJB2*) responsible for childhood deafness in the Japanese population. *Am. J. Med. Genet.* 90, 141-145
 11. Lench NJ, Houseman M, Newton V, Van Camp G, Mueller R (1998a) Connexin-26 mutations in sporadic nonsyndromal sensorineural deafness. *Lancet* 351, 417.
 12. Lench NT, Markham AF, Meummer RF, Kelsell DP, Smith RJH, Willems PJ, Schatteman I, Capon H, Van De Heyning PJ and Van Camp G (1998b) A Moroccan family with autosomal recessive sensorineural hearing loss caused by a mutation in the gap junction protein gene connexin 26 (*GJB2*) *J Med Genet* 35, 151-152.
 13. Li XC, Everett LA, Lalwani AK, Desmukh D, Friedman TB, Green ED, Wilcox ER (1998) A mutation in *PDS* causes non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 18:215-7
 14. Liu XZ, Walsh J, Mburu P, Kendrick-Jones J, Cope MJTV, Steel KP and Brown SDM (1997a) Mutations in the myosin VII A gene causing non-syndromic recessive deafness. *Nature Genet.* 16, 188-196
 15. Liu XZ, Walsh J, Tamagawa Y, Kitamura K, Nishizawa M, Steel KP and Brown SDM (1997b) Autosomal dominant non-syndromic deafness caused by a mutation in the myosin VII A gene. *Nature Genet.* 17, 268-269
 16. Liu XZ, Xia XJ, Adams J, Chen ZY, Welch KO, Tekin M, Ouyang XM, Kristiansen A, Pandya A, Balkany T, Arnos KS, Nance WE. Mutations in *GJA1* (connexin 43) are associated with non-syndromic autosomal recessive deafness. *Hum Mol Genet.* 2001 Dec 1; 10(25):2945-51
 17. Marazuta ML, Plonghman LM, Rawlings B, Remington E, Arnos KS and Nance WE (1993) Genetic epidemiological studies of early-onset

- deafness in the U.S. school-age population. *Am J Med Genet* 46, 486-491.
18. Morton CC (2002) Genetics, genomics and gene discovery in the auditory system. *Hum. Mol. Genet.* 11, 1229-1240
19. Naz S, Giguere CM, Kohrman DC, Mitchem KL, Riazuddin S, Morell RJ, Ramesh A, Srisailpathy S, Deshmukh D, Riazuddin S, Griffith AJ, Friedman TB, Smith RJH and Wilcox ER (2002) Mutations in a novel gene, TMIE, are associated with hearing loss linked to the DFNB6 locus. *Am. J. Hum. Genet.* 71, 632-636
20. Rabionet R, Gasparini P, Estivill X. (2000 a) Molecular genetics of hearing impairment due to mutations in gap junction genes encoding beat connexins. *Hum. Mutat.* 16:190-202
21. Scott DA, Kraft ML, Carmi R, Ramesh A, Elbedour K, Yairi Y, Srikumari Srisailapathy CR, Rosengren SS, Markham AF, Mueller RF, Lench NJ., Van Camp G, Smith RTH and Sheffield VC (1998) Identification of mutations in the connexin 26 gene that causes autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Hum Mutat* 11, 387-394.
22. Weil D, Blanchard S, Kaplan J, Guilford P, Gibson F, Walsh J, Mburu P, et al., (1995) Defective myosin VII a gene responsible for usher syndrome type 1B. *Nature* 374:60-61
23. Weil D, Kussel P, Blanchard S, Levy G, Levis-Acobas F, Drira M, Ayadi H and Petit C (1997) The autosomal recessive isolated deafness, DFNB2, and the Usher 1B syndrome are allelic defects of the myosin- VII A gene. *Nature Genet* 16, 191-193
24. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N, Mila M, Della-Monica M, Lutfi J, Shohat M, Mansfield E, Delgrosso K, Rappaport E, Surrey S and Fortina P (1997) Connexin 26 mutations associated with the most common form non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet* 6, 1605-1609

表一. 190 位聽障學童中 Cx26 突變之盛行率(prevalence)

基因型(Genotype)	人數(Individual found)	百分比(Percentage)
551G→A/wt	1	0.52
235delC/235delC	10	5.26
235delC/wt	3	1.58
235delC/299-300delAT	3	1.58
299-300delAT/wt	2	1.05
總計	19	10.0

表二 分析 9 個聽障家族 Cx26 基因之突變

編號 (Case No.)	基因型 (Genotype)	編號 (Case No.)	基因型 (Genotype)	聽力狀況 (Hearing)
036	235delC/235delC	036 Father	235delC/wt	正常
		036 Mother	235delC/wt	正常
043	235delC/299-300delAT	043/053 Father	235delC/wt	正常
053	235delC/299-300delAT	043/053 Mother	299-300delAT/wt	正常
047	235delC/235delC	047 Father	235delC/wt	正常
		047 Mother	235delC/wt	正常
055	235delC/235delC	055 Father	235delC/wt	正常
		055 Mother	235delC/wt	正常
064	235delC/235delC	064 Father	235delC/wt	正常
		064 Mother	235delC/wt	正常
078	235delC/235delC	078 Father	235delC/wt	正常
		078 Mother	235delC/wt	正常
103	235delC/299-300delAT	103Father	235delC/wt	正常
		103Mother	299-300delAT/wt	正常
129	551G→A/wt	129 Father	wt/wt	聽障
186	235delC/235delC	186 Father	235delC/299-300delAT	聽障
		186 Mother	235delC/235delC	聽障

表三 190 位聽障學童 Cx43 的突變比例

基因型(Genotype)	人數	比例(%)
205T→C/wt Heterozygous	1	0.53
873C→T/wt Heterozygous	1	0.53
932delC/wt Heterozygous	12	6.30
Total	14	7.36

表四 分析 7 個聽障家族 Cx43 基因之突變

編號 (Case No.)	基因型 (Genotype)	編號 (Case No.)	基因型 (Genotype)	聽力狀況 (Hearing)
020	932delC/wt	020Father	wt/wt	正常
		020Mother	wt/wt	正常
071	932delC/wt	071Mother	wt/wt	正常
076	932delC/wt	076Father	wt/wt	正常
		076Mother	wt/wt	正常
083	932delC/wt	083Father	wt/wt	正常
		083Mother	wt/wt	正常
★184	932delC/wt	★184Father	932delC/wt	聽障
		★184Mother	wt/wt	聽障
192	932delC/wt	197Mother	wt/wt	正常
197	932delC/wt	197Father	wt/wt	正常
		197Mother	wt/wt	正常

★ 184	Cx43 932delC/wt
	Cx26 235delC/235delC
★184Father	Cx43 932delC/wt
	Cx26 235delC/299-300delAT
★184Mother	Cx43 wt/wt
	Cx26 235delC/235delC

表五 PDS 患者之基因分析結果

病人編號	基因型
PDS 001	IVS 7 -2A→G/IVS 7 -2A→G
PDS 002	
PDS 003	
PDS 004	
PDS 006	
PDS 009	
PDS 010	IVS 7 -2A→G/wt
PDS 007	IVS 15 + 5G→A/wt
PDS 008	
PDS 005	IVS 16 -6G→A/wt

表六 分析 5 個聽障家族 PDS 基因之突變

編號	基因型	家族	基因型	聽力狀況
PDS 001	IVS 7 -2A→G/	Father	IVS 7 -2A→G/wt	正常
PDS 002	IVS 7 -2A→G	Mother	IVS 7 -2A→G/wt	正常
PDS 003	IVS 7 -2A→G/	Father	IVS 7 -2A→G/wt	正常
PDS 004	IVS 7 -2A→G	Mother	IVS 7 -2A→G/wt	正常
		Sister	IVS 7 -2A→G/wt	正常
PDS 006	IVS 7 -2A→G/	Father	IVS 7 -2A→G/wt	正常
	IVS 7 -2A→G	Mother	IVS 7 -2A→G/wt	正常
PDS 009	IVS 7 -2A→G/	Father	IVS 7 -2A→G/wt	正常
	IVS 7 -2A→G	Mother	IVS 7 -2A→G/wt	正常
PDS 010	IVS 7 -2A→G/wt	Mother	IVS 7 -2A→G/wt	正常