

疾患遺伝子変異と疾患関連多型の総合知識ベースの構築

● 蓑島 伸生¹⁾ ◆ 森脇 真一¹⁾ ◆ 大坪 正史²⁾

1) 浜松医科大学光量子医学研究センター光環境医学研究分野 2) 慶應義塾大学医学部分子生物学教室

＜研究の目的と進め方＞

目的

DNAの塩基配列は個人により、あるいは同一個人でも二本の相同染色体間で異なっている。塩基配列の差異が疾患の直接の原因となる場合は疾患原因突然変異として記載され、病態との関連や産物蛋白質の性質などが詳しく解析されている。現在、原因遺伝子と疾患原因突然変異が解明された疾患は約1000種類あり、米国NCBIのOMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)、英国ウエールズ大学のHGMD (Human Gene Mutation Database)、申請者の研究室で構築しているKMDB (Keio Mutation Database) などで総括的なデータベース化が進むとともに、カナダの嚕胞性線維症データベースやフランスの癌抑制遺伝子TP53など、多くの疾患別データベース (LSDB; Locus Specific DataBase) も作製・公開されている。

一方、塩基配列の差異が疾患発症と直接には結びついていない場合は、多型として扱われる。多型には様々な種類があるが、従来からRFLP、VNTR、SRP (Simple Repeat Polymorphism) が使われてきた。主な用途は、未知疾患原因遺伝子の存在領域決定のためのリンケージ解析、疾患発症可能性の診断、法医学における個人の特定などである。それらの多型は、発見・検出方法が比較的容易であるが、存在頻度は低く、存在しても遺伝子の中や周辺にあるとは限らない。しかし、昨今のヒトゲノムプロジェクトより創出されるゲノム塩基配列を直接解析し、DHPLC (Denatured HPLC) 法やSSCP法などを活用することで、従来は検出が困難であった一塩基置換多型や少数塩基欠失/挿入などの小規模の多型 (SSP; Small Scale Polymorphism) が遺伝子周辺からも含めて多数発見され始めている。一塩基置換多型は次の4種に分類できる。

- ・ a-Polym (Amino acid) 蛋白質のコード領域上にあってアミノ酸の変化を起こすもの
- ・ s-Polym (Synonym) コード領域上にあるがアミノ酸変化を伴わないもの
- ・ p-Polym (Peripheral) 遺伝子の発現調節領域及びエキソン上の非コード領域にあるもの
- ・ b-Polym (in between) 遺伝子と遺伝子の間にあり、遺伝子との関連が直接にはないもの

SSPは、従来の多型の10～100倍多数存在するので、それらを用いてリンケージ解析、アレル解析を従来よりも高分解能で行うことができる。また多数の個体で、多数箇所のSSPのタイピングを行い、その型の組み合わせ (haplotype) と疾患の易罹性、薬剤への感受性 (薬剤の有効性と副作用) 等、あらゆる体質・臨床データとを相関解析することでまったく新規の遺伝子と疾患との関連や診断法、治療法・治療薬が発見される可能性が大きい。特にa-Polymとp-Polymに関しては、多型のタイプが産物蛋白質の発現量やその蛋白化学的性質を直接左右することも十分考えられ、この目的での重要度は高い。このように、疾患に対処し人類の健康を維持していくために、

多型データは疾患原因突然変異のデータと同様にきわめて重要である。多型データの創出もデータベース化も始まったばかりで、完備した統合的データベースはまだ無いが、米国NCBIのdbSNPとスウェーデンのカロリンスカ研究所のHGBASEがインターネットでデータを公開している。また、a-Polym, s-Polym, p-Polymについては、いくつかのLSDBにも補助データとして収められている。しかし、データ利用のための解析プログラムやグラフィカルユーザーインターフェースを備えたシステムは未だ国内外に存在しない。

本研究の目的は、我々が以前から構築してきた遺伝子疾患変異オンライングラフィカル知識ベース KMDB の構築をさらに進めること、及びKMDB構築のノウハウを活かし、さらに発展させることにより、上述した多型データの収集と解析も可能にする疾患遺伝子変異・多型総合知識ベースを構築することである。遺伝子疾患は、5年間で少なくとも主要な疾患300種類をカバーすることを目指す。また、多型データは、我が国で死亡原因として上位を占める癌、脳神経疾患、虚血性心疾患、糖尿病などの背後にある遺伝的要素を追究し、診断・治療・薬剤開発に活用するために、SSPを中心として体系的に収集する。なお、KMDBのデータベースエンジンは、別途資金により慶應義塾大学医学部分子生物学教室で作成されているMutationViewであり、本研究では、データの収集法、データ構造の検討を行うとともに、実際のコンテンツの作成も積極的に行うものである。

(付記1) 研究代表者は2003年6月までは前任地慶應義塾大学医学部分子生物学教室に於いて、上記の目的で研究を遂行してきた。2003年7月から、浜松医科大学に赴任し、それまでの研究目的は継続して進めるとともに、以下の研究目的を追加して併せて研究を遂行した。

・ 浜松医科大学における以下の疾患の症例について、実際の患者の試料を用いて実験により変異データを収集する。

一色素性乾皮症・コケイン症候群・硫黄欠乏性毛髪発育異常症

- 一眼底白点症
- 一網膜色素変性症
- 一斜視
- 一青錐体一色色覚

(付記2) 研究組織は以下のごとく推移した。

2000年度

● 蓑島 伸生¹⁾ ◆ 清水信義¹⁾

2001年度

● 蓑島 伸生¹⁾ ◆ 清水信義¹⁾ ◆ 満山 進¹⁾

2002年度

● 蓑島 伸生¹⁾ ◆ 清水信義¹⁾ ◆ 大坪正史¹⁾ ◆ 満山 進¹⁾

2003～2004年度

● 蓑島 伸生²⁾ ◆ 森脇真一²⁾ ◆ 大坪正史¹⁾

(¹⁾慶應義塾大学医学部分子生物学教室、²⁾浜松医科大学光量子医学研究センター光環境医学研究分野)

〈研究開始時の研究計画〉

A. 疾患遺伝子変異データの収集

論文からの手作業でのデータ抽出、データ入力を行なう。以下の疾患に重点を置く。

- ・眼科疾患
- ・自己免疫疾患
- ・神経疾患
- ・筋肉疾患
- ・家族性腫瘍
- ・聴覚疾患
- ・心臓疾患
- ・骨系統疾患

収集データ項目は以下のとおりである。

- ・染色体情報：当該遺伝子の染色体番号・バンド情報
- ・遺伝子のゲノム構造データ：プロモーター、エキソン（翻訳領域、非翻訳領域）、イントロンの塩基数を単位とした長さ
- ・変異基本情報：染色体異常情報（転座、欠失等）、変異位置、変異の種類（ナンセンス、ミスセンス、挿入・欠失等）、変異の実体（変化前後の塩基配列）
- ・各変異に伴う、疾患症状等の表現型情報（疾患名、症例ごとの症状あるいは表現型）
- ・各変異の頻度・症例数情報、

B. 多型データの抽出

(1) 疾患関連遺伝子の多型情報収集

対象とする遺伝子は、まず、上記の疾患原因遺伝子とする。それらの遺伝子で疾患原因ではなく多型であると結論された情報も、重要な情報となる。一方、論文発表等で疾患（特に多因子疾患）に関連する遺伝子や、薬効、副作用の個人差等に関連が報告された遺伝子の情報を収集して、それらについての多型データも集積する。ただし、それらの遺伝子は、現在国内外で研究が進行中であるため、その進展を見極めながら進める。

(2) 公共データベースからの多型データ抽出・収集

dbSNP, HGBASE 等の公共データベースから、遺伝子の内部および周辺に存在する多型データを抽出し、分類を行なう。そのために、それらのデータベースの構造を解析し、構築中の変異・多型データベースとの互換項目を決定する。項目として互換でも、データ形式が異なるものについては、自動変換を行うためのツールを作成する。自動変換が困難なエントリについては、それらの自動抽出のみを行って、手作業で変換する。

C. 知識ベース化の基本検討

収集した多型と相関する体質・臨床的特徴などのデータを論文から収集して入力し、それらを統合化した知識ベースの構築を目指す。

(1) 多型により表現型の顕著な変化を伴う実例データでの方法検証

高度に多型を示し、表現型との対応がついている遺伝子が豊富なHLA遺伝子クラスターをモデルとして多型データのデータベース化、検索・表示のシステム化を検討する。

(2) 総合知識ベース化への基本検討

階層表形式データベースから、オブジェクトデータベースへの変換を目指す。また、疾患のみならず、表現型（病名や症状）情報のデータをより活用するために、検索機能の強化を図る。そのために、OMIMに記載されている諸情報から、体系的に知識を取り出す方法を健闘する。

D. 実際の遺伝子疾患患者症例からの実験による変異データ収集（追加の研究計画）

2003年7月から、研究代表者は浜松医科大学に赴任し、

それまでの研究目的は継続して進めるとともに、以下の研究も併せて遂行した。

浜松医科大学における以下の疾患の症例について、実際の患者の試料を用いて実験により変異データを収集する。

一色素性乾皮症・コケイン症候群・硫黄欠乏性毛髪発育異常症

一眼底白点症

一網膜色素変性症

一斜視

一青錐体一色色覚

〈研究期間の成果〉

A. 疾患遺伝子変異データの収集

“遺伝子疾患変異グラフィカル知識ベースKMDB”は、データ構築を進めた結果、データを順調に増加させることができ、平成12年度当初は、144疾患、149遺伝子、突然変異件数3738件、文献数950篇であったが、平成16年度終了時には、259遺伝子、407疾患、突然変異件数10,166件、文献数1736篇となった。データ収集は、当初から眼科領域疾患、難聴、心臓疾患、脳神経疾患、筋肉疾患、血液疾患などの組織・器官別に行なっていたが、本研究の過程で、カテゴリーを増やし、以下の11種類となった。

遺伝性眼疾患

遺伝性聴覚疾患

循環器・心臓疾患

筋肉疾患

脳／神経疾患

血液系疾患

腎臓疾患

症候群性疾患

自己免疫疾患

家族性腫瘍

症候群性疾患

KMDBでは上で述べた臓器別のカテゴリーのみならず、症状の多くが共通したり類似している複数の疾患に着目して、集中的にデータを構築することも行ってきた。そのうちのひとつ、遺伝性聴覚障害は、2,000人の新生児に1人の割合で生じ、他の様々な症状を併発する症候群性聴覚障害と、聴覚障害を唯一の症状とする非症候群性聴覚障害に分けられる。患者数は後者が約3分の2を占める。非症候群性聴覚障害の原因遺伝子は、ここ数年の間に急速に解明されており、常染色体優性（DFNA）51、常染色体劣性（DFNB）39、X染色体連鎖性（DFN）8の遺伝子座がマップされ、55遺伝子がクローニングされている（表1）。KMDBでは、『非症候群性』聴覚障害原因遺伝子に関しては、既にほぼ完全にデータ収集を完了しており、症候群性聴覚障害の原因遺伝子についても、精力的に収集を続けている。表中では、原因遺伝子不明の座位を灰色、原因遺伝子のうち、KMDBに収集済みのものを青地で表している。それらの原因遺伝子は、カリウムイオン輸送、蓋膜の構成と細胞外マトリックス、有毛細胞の安定性、および細胞の分化や移動などに関連した遺伝子などであることが判っており、聴覚障害を引き起こす根本的なメカニズムが明確にされ始めており、変異データの集積はこれらの研究に有益である。

また、眼科関連疾患は、角膜疾患、硝子体疾患、緑内障、網膜疾患などに分類されるが、表2に、網膜疾患として分類されているものを表示する。これらの中には、バーデット-ビードル症候群、網膜脈絡膜萎縮症、網膜脈絡膜変性症、錐体変性症、桿体変性症、聴覚障害、

Leber先天性黒内障、黄斑変性症、視神経萎縮症、網膜色素変性症およびアッシャー症候群などが存在する。この分野の疾患の原因遺伝子は、ここ数年の間に急速に解明されている。KMDBで収集済みの遺伝子については表中で青地で示した遺伝子である。その中でも特に、網膜色素変性症 (Retinitis Pigmentosa, RP) は、発症頻度は約4,000人から8,000人に一人の遺伝性疾患である。遺伝形式は、常染色体劣性遺伝が最も多く (全体の35%程度)、次いで常染色体優性遺伝 (全体の10%)、最も少ないのがX連鎖性遺伝 (X染色体劣性遺伝) (全体の5%程度) である。発症時期、視機能予後は遺伝形式によっても異なる。本疾患は、病因となる遺伝子は各々異なるが共通の臨床所見を持った遺伝性疾患群である。この病気は視細胞や視細胞に密着している網膜色素上皮細胞に特異的に働いている遺伝子の異常によって起こるとされている。しかし今のところ、明らかに原因となる遺伝子がわかっているのは一部で、大部分の例は原因遺伝子不明である。現在、KMDBでは、『網膜色素変性症』に関しては、ほぼ収集を完了しており、その他の網膜疾患 (および眼科関連遺伝子全体) についても勢力的に収集を続けている。

一方、ゲノムシーケンシングの完了した21番、22番染色体上の疾患原因遺伝子は疾患カテゴリーにとらわれず網羅的に収集した。それらのデータは、すべて慶應義塾大学医学部分子生物学教室のサーバーに収納しウェブサーバー経由で、本研究の成果として公開している。URLは、<http://mutview.dmb.med.keio.ac.jp/>である。不正アクセス等からの防御、データ閲覧者数の把握等の目的で、ウェブサーバーにはIDとパスワードを設定しているが、使用は無料である。なお、同ウェブサーバーで検索・表示用に稼働させているアプレットおよびサーブレットプログラムは、別資金で開発しているものであり、データコンテンツが本研究の成果である (論文1)。

B. 多型データの抽出

(1) 疾患関連遺伝子の多型情報収集

変異を収集した上記の遺伝子に関しては、すべて同時に多型データも文献から収集しており、合計1469件の入力を完了している。これらの多型データも上記ウェブサイトから変異と同様に公開している。

(2) 公共データベースからの多型データ抽出・収集

カロリンスカのHGBASEのデータを解析した結果、全984,093件の多型データのうち、明瞭な遺伝子の記載のあるものは16,919件 (4151遺伝子) しか含まれていなかった。それらのうち、まずは、疾患原因遺伝子として変異を収集しているものについての多型情報を抽出して上記と同様に収載した。

C. 知識ベース化の基本検討

(1) 多型により表現型の顕著な変化を伴う実例データでの方法検証

HLA遺伝子クラスターのGenBank/EMBL/DDBJエントリーをダウンロードし、記載してあるゲノム塩基配列、CDS、多型などの情報を自動的に抽出して知識ベース化する方法を検討し、プロトタイプを作成した。そのデータをモデルとして、ゲノム上で連続する複数の遺伝子領域のエキソン/イントロン構造や、疾患変異、多型などを同時に表示するアプレットも試作した。さらに、公的データベースEnsemblのデータを抽出し、全ゲノム領域の基盤データの自動構築を行い、ゲノム上で連続する複数の遺伝子領域を表示するアプレット (ゲノムワイドシステム) も試作した。それらの情報を基に、KMDBでは未収載の857疾患原因遺伝子に関して遺伝子構造を作成した。このアプレットと、前述

の検索機能を相互に機能結合することで、多因子疾患、薬剤感受性などの遺伝形質や原因遺伝子未確定の疾患責任領域へも対応できるゲノムワイドな表現力を装備した“ゲノム多様性総合知識ベース”への発展が可能な基盤が充実した。

(2) 総合知識ベース化への基本検討

疾患の臨床症状や発症器官、人種差、変異一症状相関など、あらゆる疾患情報を効率的に検索するためにOMIMの膨大なドキュメントの利用を図っている。

- ・ カテゴリー付き辞書内の専門単語に関して、OMIMの文脈中での単語の出現頻度と共起に基づき、意味のある単語の組み合わせを効率的に抽出した。

- ・ 前述の方法で抽出された単語の関係を図示する機能を作製した。

- ・ 辞書に依存せずに、重要単語を、分散を基にした統計的手法を用いて抽出する手法を開発した。

D. 実際の遺伝子疾患患者症例からの実験による変異データ収集

浜松医科大学における以下の疾患の症例について変異を収集した。

- ・ 色素性乾皮症・コケイン症候群
- ・ 眼底白点症
- ・ 網膜色素変性症
- ・ 斜視
- ・ 青錐体一色覚

このうち、眼底白点症についてはRDH5遺伝子に新たな変異を発見した。また、コケイン症候群については、本邦での最初 (世界でも4例め) の症例から遺伝子変異を探索し、新規の変異を発見した。また、東京女子医大の松岡瑠美子教授との共同研究として、円錐動脈幹異常顔貌症候群 (Conotruncal Anomaly Face Syndrome) の患者でTBX1に遺伝子変異を発見して、同遺伝子が同疾患の原因遺伝子であることを証明した (論文2~4)。さらに、22番染色体統合失調症原因遺伝子領域に、YPEL1遺伝子変異を発見しその性状解析を行った (論文5)。

<国内外での成果の位置づけ>

他にはこのようなビジュアルなデータベース構築の試みはほとんどなく、前期URLのアクセスは平均5,000~10,000ページ/月に達する。本データベースは、2001年秋に創設された国際学会 HGVs (Human Genome Variation Society) の公式サイト (<http://www.hgvs.org/>) から、統合的疾患遺伝子変異データベースの分類でリンクされている。また、このデータベースを毎年、HGVsの年会で報告しているが、毎回主要な研究者から注目され、議論の中心となっている。

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

生物学的・医学的データの抽出はすべて大学院生、ポスドクなどの現役の研究メンバーが各々に論文を読んで手作業で行うしかないので大きな律速になる。できる限りのデータ作成自動化の検討は積極的に行ない、ツールも作成して使用したので、単純作業部分の短縮化、省力化には意味があったが、やはり手作業によるデータ作成、入力に予定より若干遅れ、当初の目標は疾患数では407疾患に達したが、遺伝子数はわずかに到達できなかった (259遺伝子)。

<今後の課題>

- ・ 前述したように、本来、すべて研究者の手によるきめ細かなデータ収集、データベース構築が目的であるが、

当面の目標を若干変更して、部分的には計算機による収集データもまず収載して、遺伝子数、疾患数ともまず目標値に達するようにする。その状態を実現してから、そのデータを研究者の目で確認・修正していくという方針に変更して進めるべきと思われる。

- ・オブジェクトデータベース化の準備は整ったので、上記のデータ構築が完了した段階で移行し、さらなるデータ増加と機能向上をおしすすめる。
- ・日本で収集された（つつある）多型データと日本人特有の表現型の関連が次第に明らかになってきたので、それらのデータも本データベースの重要な収集対象とする。

＜研究期間の全成果公表リスト＞

1) 論文

1. 0602240926 Minoshima, S., Mitsuyama, S., Ohtsubo, M., Kawamura, T., Ito, S., Shibamoto, S., Ito, F., Shimizu, N.: The KMDB/MutationView: a mutation database for human disease genes. *Nucleic Acids Res.* 29:327-328, (2001)
2. 0602240922 Shiohama, A., Sasaki, T., Noda, S., Minoshima, S., and Shimizu, N.: Molecular cloning and expression analysis of a novel gene DGCR8 located in the DiGeorge syndrome chromosomal region. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 304(1),184-190 (2003)
3. 0404202105 Sasaki, T., Shiohama, A., Minoshima, S., Shimizu, N.: Identification of eight members of the Argonaute family in the human genome, *Genomics*, 82(3), 323-330 (2003)
4. 0602240932 Yagi, H., Furutani, Y., Hamada, H., Sasaki, T., Asakawa, S., Minoshima, S., Ichida, F., Joo, K., Kimura, M., Imamura, S., Kamatani, N., Momma, K., Takao, A., Nakazawa, M., Shimizu, N. and Matsuoka, R.: Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 362(9393):1366-1373 (2003)
5. 0602240956 Hosono, K., Sasaki, T., Minoshima, S. and Shimizu, N.: Identification and characterization of a novel gene family YPEL in a wide spectrum of eukaryotic species. *Gene* 340:31-43 (2004)

2) データベース／ソフトウェア

6. 0404202046 Ohtsubo, M., Mitsuyama, S., Kawamura, T., Shimizu, N., and Minoshima, S.: MutationView. <http://mutview.dmb.med.keio.ac.jp/>

I. Non-Syndromic Hearing Impairment																		
1. Autosomal Dominant loci (DFNA1-51)																		
Locus	MIM#	Location	Gene		MIM#	function	HGMD#	Year	M	S	R	S	SI	G	D	C	Re	Tot
DFNA1	124900	5q31	DIAPH1	Diaphanous, Drosophila, Homolog of, 1	602121	Mitosis, Polarity	983542	1997	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
DFNA2	600101	1p35.1	GJB3 (Cx31)	Gap Junction Protein, Beta-3 (Connexin 31)	603324	Gap Junction	127820	1998	13	0	0	2	0	0	0	0	0	15
		1p34	KCNQ4	Potassium Channel, Voltage-Gated, KQT-Like Subfamily, Member 4	603537	Potassium Channel	439046	1999	6	0	0	1	0	0	0	0	0	7
DFNA3	601544	13q11-q12	GJB2 (Cx26)	Gap Junction Protein, Beta-2	121011	Gap junction	125247	1997	120	1	0	20	8	3	1	1	0	154
		13q12	GJB6 (Cx30)	Gap Junction Protein, Beta-6	604418	Gap Junction	9958357	1999	4	0	0	0	0	0	3	0	0	7
DFNA4		19q13	MYH14	Myosin, heavy polypeptide 14	608568				4	0	0	0	0	0	0	0	0	4
DFNA5	600994	7p15	DFNA5	-	600994		636174	1998	0	1	0	1	0	0	0	0	1	3
DFNA6/14	600965	4p16.1	WFS1	Wolfran Ssyndrome Gene 1	606201		434294	1998	93	2	0	25	8	0	0	2	0	130
DFNA7		1q21-q23	unknown															
DFNA8/12	601543	11q22-q24	TECTA	Tectorin, Alpha	602574		6837718	1998	7	1	0	1	1	0	0	0	0	10
	601842	11q22-q24	TECTA	Tectorin, Alpha	602574		6837718	1998	7	1	0	1	1	0	0	0	0	10
DFNA9	601369	14q12-q13	COCH	Cochlin	603196		696345	1998	6	0	0	1	0	0	0	0	0	7
DFNA10	601316	6q23	EYA4	Eyes Absent 4	603550		9862962	2001	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
DFNA11	601317	11q13.5	MYO7A	Myosin VIIA	276903	Myosin	132543	1995	55	9	0	14	3	1	1	0	0	83
DFNA13	601868	6p21.3	COL11A2	Collagen, Type XI, Alpha-2	120290		119788	1995	11	4	0	1	1	1	2	0	0	20
DFNA15	602459	5q31	POU4F3	Pou Domain, Class 4, Transcription Factor 3	602460	DNA-binding domain	9787047	1998	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
DFNA16		2q24	unknown															
DFNA17	603622	22q11.2	MYH9	Myosin, Heavy Chain 9, NonMuscle	160775	Myosin	120216	2000	20	0	0	5	0	0	1	0	0	26
DFNA18		3q22	unknown															
DFNA19		10	unknown															
DFNA20/26		17q25	ACTG1	Actin, gamma 1	102560			2003	5	0	0	0	0	0	0	0	0	5
DFNA21		6p21	unknown															
DFNA22	606346	6q13	MYO6	Myosin VI	600970	Myosin	-	2001	4	0	0	0	1	0	0	0	0	5
DFNA23		14q21-q22	unknown															
DFNA24		4q	unknown															
DFNA25		12q21-	unknown															
DFNA27		4q12	unknown															
DFNA28		8q22	TFCP2L3															
DFNA30		15q25-	unknown															
DFNA32		11p115	unknown															
DFNA36	606705	9q13-q21	TMC1	Transmembrane Cochlear-expressed Gene 1	606706		-		4	2	0	1	0	0	1	0	0	8
DFNA39		4q21.3	DSPP	Dentin sialophosphoprotein	125485				6	2	0	0	0	0	0	0	0	8
DFNA48		12q13-q14	MYO1A	Myosin IA	601478				7	0	0	0	1	0	0	0	0	8
2. Autosomal Recessive loci (DFNB1-39)																		
DFNB1	220290	13q11-q12	GJB2 (Cx26)	Gap Junction Protein, Beta-2	121011	Gap junction	125247	1997	120	1	0	20	8	3	1	1	0	154
DFNB2	600060	11q13.5	MYO7A	Myosin VIIA	276903	Myosin	132543	1995	55	9	0	14	3	1	1	0	0	83
DFNB3	600316	17p11.2	MYO15A	Myosin XVA	602666	Myosin	9838006	1998	6	1	0	0	0	0	0	0	0	7
DFNB4	600791	7q31	SLC26A4	Solute Carrier Family 26, Mmember 4	605646	Sulfate transporter	5584511	1997	68	1	0	14	8	0	0	0	2	108
DFNB5		14q12	unknown															
DFNB6	600971	3p21-p14	TMIE	Transmembrane Inner Ear-Expressed Gene	607237		-		3	0	0	0	1	1	0	0	0	5

图 1 A

DFNB7/1	600974	9q13-q21	TMC1	Transmembrane Cochlear-expressed Gene 1	606706		-		4	2	0	1	0	0	1	0	0	0	8
	600974	9q13-q21	TMC1	Transmembrane Cochlear-expressed Gene 1	606706		-		4	2	0	1	0	0	1	0	0	0	8
DFNB8/10	601072	21q22.3	TMPRSS3	Transmembrane Protease, Serine 3	605511	Serine protease	9992980	2001	6	1	0	1	0	0	0	0	1	0	9
	605316	21q22.3	TMPRSS3	Transmembrane Protease, Serine 3	605511	Serine protease	9992980	2001	6	1	0	1	0	0	0	0	1	0	9
DFNB9	601071	2p23-p22	OTOF	Otoferlin	603681		681215	1999	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
DFNB12	601386	10q21-q22	CDH23	Cadherin 23	605516		1391799	2001	32	1	0	7	2	0	0	0	0	0	52
DFNB13		7q34-36	unknown																
DFNB14		7q31	unknown																
DFNB15		3q21-q25	unknown																
DFNB16	603720	15q15	STRC	Stereocilin	606440		-		0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	3
DFNB17		7q31	unknown																
DFNB18	602092	11p15.1	USH1C	Usher Syndrome Type IC Gene	605242		132544	2000	1	5	0	1	1	0	0	1	0	1	10
DFNB19		18p11	unknown																
DFNB20		11q25-qter	unknown																
DFNB21	603629	11q22-q24	TECTA	Tectorin, Alpha	602574		6837718	1998	7	1	0	1	1	0	0	0	0	0	10
DFNB22	607039	16p12.2	OTOA	Otoancorin	607038		-		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
DFNB23		10p11.2-q21	PCDH15	Protocadherin 15	605514				6	1	0	3	0	0	0	0	0	0	10
DFNB24		11q23	unknown																
DFNB25		4p15.3-q12	unknown																
DFNB26		4q31	unknown																
DFNB27		2q23-q31	unknown																
DFNB28		22q13	unknown																
DFNB29	605608	21q22.3	CLDN14	Claudin 14	605608		-		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
DFNB30	607101	10p11.1	MYO3A	Myosin IIIA	606808	Myosin	-		1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3
DFNB31		9q32-q34	WHRN																
DFNB32		1p13.3-22.1	unknown																
DFNB33		9q34.3	unknown																
DFNB36		1p36.3	ESPN	Espin	606351				0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
DFNB37		6q13	MYO6	Myosin VI	600970				4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	5
DFNB38		6q26-q27	unknown																
DFNB39		7q11.22-q21.12	unknown																
3. X-linked loci (DFN1-8)																			
DFN1	304700	Xq22	DDP (TIMM8A)	Deafness / Dystonia Peptide (Translocase of inner mitochondrial membrane 8 (yeast) homologue A (DFN1))	304700		119090	1996	4	0	0	3	0	0	1	0	0	0	8
DFN2		Xq22	unknown																
DFN3	304400	Xq21.1	POU3F4	Pou Domain, Class 3, Transcription Factor 4	300039	DNA-binding domain	351386	1995	5	0	0	4	0	0	6	1	1	0	16
DFN4		Xp21.2	unknown																
DFN6		Xp22	unknown																
II. Syndromic Hearing Impairment																			
Alport Syndrome																			
X-linked (ATS)	301050	Xq22.3	COL4A5	Collagen, Type IV, Alpha-5	303630		120596	1990	179	6	1	0	63	1	8	4	34	3	365
Autosomal Recessive	203780	2q36-q37	COL4A3	Collagen, Type IV, Alpha-3	120070		128351	1994	28	8	0	9	2	1	2	0	0	0	50
		2q36-q37	COL4A4	Collagen, Type IV, Alpha-4	120131		132673	1994	15	2	0	7	2	0	1	0	0	0	27
Branchio-Oto-Renal Syndrome																			

图 1 B

Autosomal Dominant	Gene	Location	Year	M	S	S	S	S	G	P	R	T		
Chorioretinal atrophy or degeneration, autosomal	RGR	retinal G protein coupled receptor	10q23	1999	4	2	0	0	1	0	0	0	7	
	TEAD1													
Cone or cone-rod dystrophy, autosomal	AIPL1	Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein-like 1	17p13.2	2000	17	1	0	2	0	0	0	0	20	
	CRX	Cone-rod homeobox	19q13.3	1997	8	0	0	15	3	0	0	0	26	
	GUCA1A	GUCA1; guanylate cyclase activator 1A (retina); GUCA; GCAP; GCAP1	6p21.1	1998	3	0	0	0	0	0	0	0	3	
	GUCY2D	GUC2D; LCA; guanylate cyclase 2D, retina-specific (Leber congenital amaurosis 1);	17p13	1996	37	5	0	7	2	2	1	1	55	
	RIMS1	Regulating synaptic membrane exocytosis 1 (RIM1)	6q		1	0	0	0	0	0	0	0	1	
	SEMA4A													
	UNC119	HRG4; unc119 (線虫) 相同配列	17q11.2											
Congenital stationary night blindness, autosomal	GNAT1	Guanine nucleotide-binding protein (G protein), alpha-transducing, polypeptide 1	3p21.3-p21.2	1996	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
	PDE6B	Phosphodiesterase 6B, cGMP-specific, rod,	4p16.3	1993	15	2	0	2	1	0	0	1	21	
	RHO	Rhodopsin	3q21.3-q24	1990	99	4	0	8	1	1	1	1	115	
	WFS1	Wolfram syndrome 1 (wolframin)	4p16.1	1998	35	1		15	1		2		54	
Deafness alone or syndromic, autosomal	CRX	Cone-rod homeobox	19q13.3	1997	8	0	0	15	3	0	0	0	26	
Macular degeneration, autosomal dominant	EFEMP1	EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1	2p16	1999	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
	ARMED1													
	C10TNF5	C1q and tumour necrosis factor related protein 5	11q		1	0	0	0	0	0	0	0	1	
	FSCN2	Fascin homologue 2, actin-bundling protein, retinal (Strongylocentrotus purpuratus)	17q25		0	0	0	1	0	0	0	0	1	
	GUCA1B													
	ELOVL4	Elongation of very long chain fatty acid	8q14.1	2001	0	0	0	1	0	1	0	0	2	
	RDS	Retinal degeneration, slow (retinitis	6p21.1-cen	1991	57	1	0	17	3	1	1	1	81	
	TIMP3	Tissue inhibitor of metalloproteinase 3	22q12.1-q13.2; 22q12.3-q13.1	1994	6				1				7	
	YMD2	Vitelliform macular dystrophy (Best disease,	11q13	1998	50	1		2				1	54	
Ocular-retinal developmental disease,	不明													
Optic atrophy, autosomal	OPA1	Optic atrophy 1 (autosomal dominant)	3q28-q29	2000	31	19	0	23	4	3	4	0	84	
Retinitis pigmentosa, autosomal dominant	CRX	Cone-rod homeobox	19q13.3	1997	8	0	0	15	3	0	0	0	26	
	CA4													
	GUCA1B													
	FSCN2	Fascin homologue 2, actin-bundling protein,	17q25		0	0	0	1	0	0	0	0	1	
	HPRP3		1q21.2	(2002)	(2)								(2)	
	IMPDH1	IMP (inosine monophosphate) dehydrogenase 1	7q32.1	2002	3	0	0	0	0	0	0	0	3	
	NRL	neural retina leucine zipper; D14S46E,	14q11.1-q11.2	1999	8	0	0	0	1	0	0	0	9	
	PRPF8	PRP8 pre-mRNA processing factor 8 homologue	17p13.3	2001	7	0	0	1	0	1	1	0	10	
	PRPF31	PRP31 pre-mRNA processing factor 31 homologue	19q13.42	2001	2	1	0	3	1	1	1	1	10	
	RDS	Retinal degeneration, slow (retinitis	6p21.1-cen	1991	57	1	0	17	3	1	1	1	81	
	RHO	Rhodopsin	3q21.3-q24	1990	99	4	0	8	1	1	1	1	115	
	ROM1	Retinal outer segment membrane protein 1	11q13	1994	6	0	0	0	2	0	0	0	8	
	RP1	Retinitis pigmentosa 1 (autosomal dominant)	8q12.1	1999	6			5	1				12	
	SEMA4A													
	RP9	Retinitis pigmentosa 9 (autosomal dominant)	7p15.1-p13	(2002)	(2)									
	PAX2	Paired box homeotic gene 2	10q24; 10q25	1995	5	0	0	6	3	0	1	0	18	
	ABCC6	ATP-binding cassette, sub-family C	16p13.1		56	3	0	13	3	0	7	0	82	
	ATXN7	Ataxin 7 (SCA7)	3p		0	0	0	0	0	0	0	0	2	
	COL11A1	Collagen XI alpha 1	1p21		11	4	0	1	1	1	2	0	20	
	COL2A1	Collagen II alpha 1	12q		61	10	0	23	4	1	6	1	106	
	JAG1	Jagged 1	20p12		91	21	0	64	48	5	9	0	238	
	Other retinopathy, autosomal dominant	CRB1	Crumbs, drosophila, homologue of, 1	1q31-q32.1	1999	53	3	0	11	4	1	0	2	74
		FZD4	Frizzled homologue 4 (Drosophila)	11q14.2	2002	5	0	0	2	0	0	0	0	7
		LRP5	Low density lipoprotein receptor-related	11q13		21	1	0	3	2	0	0	0	27
	YMD2	Vitelliform macular dystrophy (Best disease,	11q13	1998	50	1		2				1	54	
	OPN1SW	Opsin 1 (cone pigments), short-wave-sensitive	7q32.1	1999	3	0	0	0	0	0	0	0	3	
	RB1	Retinoblastoma	13q14	1989	92	69	4	111	44	7	35	2	367	
II 常染色体劣性														
Bardet-Biedl syndrome, autosomal recessive	BBS1	Bardet-Biedl syndrome 1	11q13											
				2002	17	5	0	9	0	1	1	0	33	
	BBS2	Bardet-Biedl syndrome 2	16q21	2001	13	4	0	2	0	0	0	0	19	
	BBS4	Bardet-Biedl syndrome 4	15q22.3	2001	7	3	0	0	2	0	1	0	13	
	BBS5													
	BBS7	Bardet-Biedl syndrome 7	4q27		2	0	0	1	0	0	0	0	3	
	ARL6	ADP-ribosylation factor-like 6		3	5	0	0	0	0	0	0	0	5	
	PTHB1													
	TTC8													
	MKKS	McKusick-Kaufman syndrome	20p12	2000	19	0	0	3	1	1	0	0	24	

図 2 A

Cone or cone-rod dystrophy, autosomal	ABCA4	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4 (Stargardt disease 1, ABCR)	1p22	1997	316	51	0	56	12	1	3	0	1	0	440
	RDH5	Retinol dehydrogenase 5 (11-cis and 9-cis)	12q13-q14	1999	13	0	0	1	2	1	0	0	0	0	17
Congenital stationary night blindness, autosomal	RDH5	Retinol dehydrogenase 5 (11-cis and 9-cis)	12q13-q14	1999	13	0	0	1	2	1	0	0	0	0	17
	GRM6														
	SAG	S antigen, retina and pineal gland (arrestin)	2q37.1	1995	1			1							2
	GRK1	G protein-coupled receptor kinase 1 (RHOK)	13q34		7	0	0	2	0	0	1	0	0	0	10
Deafness alone or Usher syndrome, autosomal	CDH23	Cadherin related 23	10q22.1	2001	32	11	0	7	2	0	0	0	0	0	52
	MYO7A	Myosin VIIA	11q13.5	1995	55	9	0	14	3	1	1	0	0	0	83
	PCDH15	Protocadherin 15	10q21.1	2001	6	1	0	3	0	0	0	0	0	0	10
	USH1C	Usher syndrome 1C (autosomal recessive,	11p15.1	2000	1			1	1					1	4
Leber congenital amaurosis, autosomal	AIPL1	Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein-like 1	17p13.2	2000	17	1	0	2	0	0	0	0	0	0	20
	CRB1	Crumbs, drosophila, homologue of, 1	1q31-q32.1	1999	53	3	0	11	4	1	0	2	0	0	74
	CRX	Cone-rod homeobox	19q13.3	1997	8	0	0	15	3	0	0	0	0	0	26
	GUCY2D	GUC2D; LCA; guanylate cyclase 2D, retina-specific (Leber congenital amaurosis 1);	17p13	1996	37	5	0	7	2	2	1	1	0	0	55
	LRAT	Lecithin retinol acyltransferase (phosphatidylcholine-retinol O-	4q32.1	2001	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
	RDH12	Retinol dehydrogenase 12 (all-trans and 9-cis)			11	1	0	1	0	0	0	0	0	0	13
	RPE65	Retinal pigment epithelium specific protein	1p31												
	TULP1	tubby like protein 1; TUBL1	6p21.3	1998	3	2									5
	RPRIP1	Retinitis pigmentosa GTPase regulator	14q11.2	2001	5			4	4						13
Macular degeneration, autosomal recessive	ABCA4	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4 (Stargardt disease 1, ABCR)	1p22	1997	316	51	0	56	12	1	3	0	1	0	440
Retinitis pigmentosa, autosomal recessive	ABCA4	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4 (Stargardt disease 1, ABCR)	1p22	1997	316	51	0	56	12	1	3	0	1	0	440
	CERKL	Ceramide kinase-like	2q		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	CNGA1	Cyclic nucleotide gated channel alpha 1	4p14-q13	1995	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5
	CNGB1	Cyclic nucleotide gated channel beta 1	18q13												
	CRB1	Crumbs, drosophila, homologue of, 1	1q31-q32.1	1999	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	LRAT	Lecithin retinol acyltransferase	4q32.1	2001	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
	MERTK	c-mer proto-oncogene tyrosine kinase	2q14.1	2000	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3
	NR2E3	Nuclear receptor subfamily 2, group E, member	15q24	2000	15	2	0	3	0	0	0	0	0	0	20
	NRL	neural retina leucine zipper; D14S48E.	14q11.1-q11.2	1999	8	0	0	0	1	0	0	0	0	0	9
	PDE6A	Phosphodiesterase 6A, cGMP-specific, rod,	5q31.2-q34	1995	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	8
	PDE6B	Phosphodiesterase 6B, cGMP-specific, rod,	4p16.3	1993	15	2	0	2	1	0	0	1	0	0	21
	RGR	retinal G protein coupled receptor	10q23	1999	4	2	0	0	1	0	0	0	0	0	7
	RHO	Rhodopsin	3q21.3-q24	1990	99	4	0	8	1	1	1	1	0	0	115
	RLBP1	Retinaldehyde binding protein	15q26	1997	6	2	0	2	0	0	0	0	0	0	10
	RPE65	Retinal pigment epithelium specific protein	1p31												
	RP1	Retinitis pigmentosa 1 (autosomal dominant)	8q12.1	1999	6			5	1						12
	SAG	S antigen, retina and pineal gland (arrestin)	2q37.1	1995	1			1							2
	TULP1	tubby like protein 1; TUBL1	6p21.3	1998	3	2									5
	USH2A	Usher syndrome 2A, (autosomal recessive,	1q41	1998	20	1		6	3				1		31
Syndromic/systemic disease with retinopathy,	ALMS1	Alstrom syndrome 1	2p13.1	2002	5	0	0	2	3	1	0	0	1	0	12
	ABCC6	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 6	16p13.1		56	3	0	13	3	0	7	0	0	0	82
	CLN3	Ceroid lipofuscinosis neuronal 3	18p12.1-p11.2	1995	14	5	0	3	4	0	5	0	0	0	31
	LRP5	Low density lipoprotein receptor-related	11q13		21	1	0	3	2	0	0	0	0	0	27
	MTP	ミクロソーム型トリグリセリド転移蛋白(大ボリペ	4q24	1993	7	3	1	4	1						16
	OPA3	Optic atrophy 3 (autosomal recessive, with	19q13.32	2001	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	4
	PEX1	Peroxisome biogenesis factor 1	7q21-q22	1997	11	5	0	0	5	4	1	3	0	0	29
	PEX7	Peroxisome biogenesis factor 7	6q		24	5	1	6	3	0	2	0	0	0	41
	PXMP3	Peroxisomal membrane protein 3	8q21.1		5	0	0	3	0	0	0	0	0	0	8
	PHYH	Phytanoyl-CoA hydroxylase	10p15.3-p12.2	1997	16	6	0	4	2	0	0	0	0	0	28
	TPPA	Tocopherol (alpha) transfer protein	8q13												
	WFS1	Wolfram syndrome 1 (wolframin)	4p16.1	1998	8	3		2	1	1					15
Usher syndrome, autosomal recessive	CDH23	Cadherin related 23	10q22.1	2001	32	11	0	7	2	0	0	0	0	0	52
	MYO7A	Myosin VIIA	11q13.5	1995	55	9	0	14	3	1	1	0	0	0	83
	PCDH15	Protocadherin 15	10q21.1	2001	6	1	0	3	0	0	0	0	0	0	10

図 2 B