



台灣聽力語言學會電子學報

The Speech-Language-Hearing Association, Taiwan

- 主題文章：聽障基因醫學的進展
- 撰 稿 者：鄭彥甫



主題文章

聽障基因醫學的進展

鄭彥甫 醫師

● 聽障和基因有什麼關聯？

先天性聽損是最常見的新生兒先天性功能缺損，研究顯示：每1000位出生嬰兒中約有2-4位出現聽損症狀，其中先天性雙側重度聽損者約有1-2位，而超過三分之二的先天性聽損為遺傳性疾病，包括症候群型(Syndromic)與非症候群型(Non-syndromic)聽障。非症候群型遺傳性聽障為單獨發生且不涉及身體其他組織之基因異常所引起的病變，因缺乏可辨識的臨床症狀，其致病基因直到近十餘年因基因醫學的進步才漸漸被發現。目前已有超過100個與聽損相關的變異基因被發現，最常見的包括GJB2及SLC26A4兩個基因引起的變異。

● 何時可以做基因檢測？

只要確診有聽障，即可考慮進行基因檢測。另外，若是家族中有明確的聽障病史，亦可考慮進行基因檢測。聽障基因診斷可提供聽損病理機制的直接線索，預測病程並預後評估，針對個別聽損病人進行「個人化精準醫療」，採取必要的預防醫療。對適婚男女亦可進行產前遺傳諮詢，達到早期預防之目的。

醫學研究指出，若能在出生後3個月內診斷，並於6個月開始早期復健與治療，對於先天性聽損兒童的語言表達及溝通，甚至是認知發展都會有所助益。為了使聽損兒童能得到最佳的學習機會，並且發揮最大潛能，故美國小兒科醫學會在2007年提出1-3-6準則：新生兒聽力篩檢必須在出生後1個月內完成，而未通過聽篩的新生兒則要在三個月內接受聽力學檢查確診或排除聽障；當聽損的確診後，有聽損的新生兒在六個月內就接受介入早療。

台北榮總與陽明大學目前針對未通過新生兒聽力篩檢的新生兒，或無法在一個月內接受新生兒聽力篩檢之高風險族群，在科技部研究計畫的支持下，開始進行常見聽損基因變異篩檢，以辨別出其中帶有聽損基因變異的聽損高危險群，加速高危險群的確診時效性與提高診斷的精準性。同時建立台灣本土聽損個案中關於聽損基因的流行病學資料，並為國家婦幼精準醫療政策與保險制度的訂定提供準則。

● 要怎麼做基因檢測？

基因序列檢測可分為傳統測序及次世代定序(Next-generation sequencing, NGS)。傳統測序又稱桑格測序(Sanger sequencing)，為單基因變異疾病的主要診斷工具，檢測方式為透過抽血（或採取唾液、腳跟血等）採集DNA樣本，進行DNA萃取後，經定序儀在電腦中進行DNA中核苷酸檢基的比對。

次世代定序又稱為高通量平行定序，可以同時定序數百萬組樣本的小片段DNA。由於目前已知超過一百個基因的變異會引起聽障，因此若以傳統桑格定序將曠日費時，耗費大量人力物力，以次世代定序則可縮短時間並降低測序成本，可針對多個基因或全身的基因體一次檢查，再透過生物資訊學的方式做基因序列比對。

● 基因異常引起的聽障可以治療嗎？

目前針對聽到中度的遺傳性聽障，仍建議配戴助聽器。而對重度到極重度的聽障，人工電子耳仍是恢復病患聽語能力的首選。然由於助聽器及人工電子耳的諸多限制，科學家仍持續發展聽障的生物性療法。

筆者觀察目前聽障治療研究的趨勢，歸納出幾點：

1. 基因治療逐漸成熟

隨著近年基因醫學生物技術的進步與突破，根據病患之基因型設計之個人化基因療法將是極有潛力之治療方式。基因療法中，基因增補(gene augmentation)是以載體將目的基因導入病變細胞或組織中，使原有的缺陷基因的功能得以加強，而基因體編輯是指以基因工程的方法，在基因體進行修飾，造成DNA的置換、嵌入或敲除。基因治療曾於上世紀末紅極一時，但因1999年的一個意外，讓整個基

因治療領域的進展延遲許久。最近由於新式病毒載體-腺相關病毒相關研究日益增加，安全性問題已無疑慮，加上基因檢測的普及，基因療法在遺傳性疾病的應用已獲得重大突破，也因此美國FDA於2017年底通過了第一個體內基因治療的許可，以用於基因異常引起的視網膜病變治療。在聽覺方面，世界幾個聽覺實驗室，包括筆者的團隊，在以基因療法應用遺傳性聽障動物模型已獲得許多進展，相信在不久的將來，應有機會進入臨床試驗。

2. 幹細胞療法仍有努力空間

內耳結構複雜，感覺細胞如毛細胞及神經元細胞高度分化，功能各異，使得以幹細胞為主軸的細胞療法較其他器官的應用複雜許多，也因此以細胞療法治療聽障仍有許多障礙待克服。

3. 小分子藥物已進入臨床試驗

因為內耳結構的特殊性，局部投予小分子藥物除可提高藥物在內耳的濃度，並減少全身投予的副作用，已成為內耳治療的新趨勢。許多種類的小分子藥物，如促進內耳內源性幹細胞增生並分化成各種感覺細胞，或是減少耳毒性的藥物，已經進入臨床試驗，將來應用於遺傳性聽障的治療應可預期

● 基因治療可以取代人工電子耳嗎？我的病人（家人）要等新的治療嗎？

由前述可知，各種聽障的生物療法方興未艾，有多項已進入或準備進入臨床試驗，對聽障病患不啻為一大福音。然對重度或極重度遺傳性聽障病患，人工電子耳仍是首選，而對於移植後的對側患耳，不管是單獨給予新式生物性療法或是合併人工電子耳，其療效仍在評估階段，但筆者願以樂觀之心以待之。

關於作者

現任	臺北榮民總醫院醫學研究部主治醫師 臺北榮民總醫院耳鼻喉頭頸醫學部主治醫師 臺北榮民總醫院聽覺生理與基因醫學研究室主持人 國立陽明大學醫學系助理教授 國立台北護理健康大學聽語所助理教授
學歷	臺北醫學大學醫學系 美國哈佛大學/麻省理工學院博士 (Program in Speech and Hearing Bioscience and Technology)
經歷	臺北榮民總醫院耳鼻喉部住院醫師、總醫師、主治醫師 美國哈佛醫學院博士後研究員
研究興趣	聽覺生理學及基因醫學、聽覺再生醫學及幹細胞生物學、耳鼻喉頭頸外科精準醫療



編輯

發行單位：台灣聽力語言學會

發行人：葉文英

主編：曾尹霆

編輯顧問：曾進興

助理編輯：陳奕秀

網址：www.slh.org.tw

發行日期：2019.04.01

聽語學報：第八十五期

副主編：吳詠渝、陳孟好、席芸、
姚若綺、鄭秀蓮、王靖歲、
李善祺、薛偉明

美術編輯：李善祺