

原創源生技因企業版圖擴大，自 2023 年 6 月 16 日起更名為訊聯基因數位(股)公司

- 聽損基因 GJB2 帶因篩檢 - 台灣最常見變異位點 c.109 G>A -

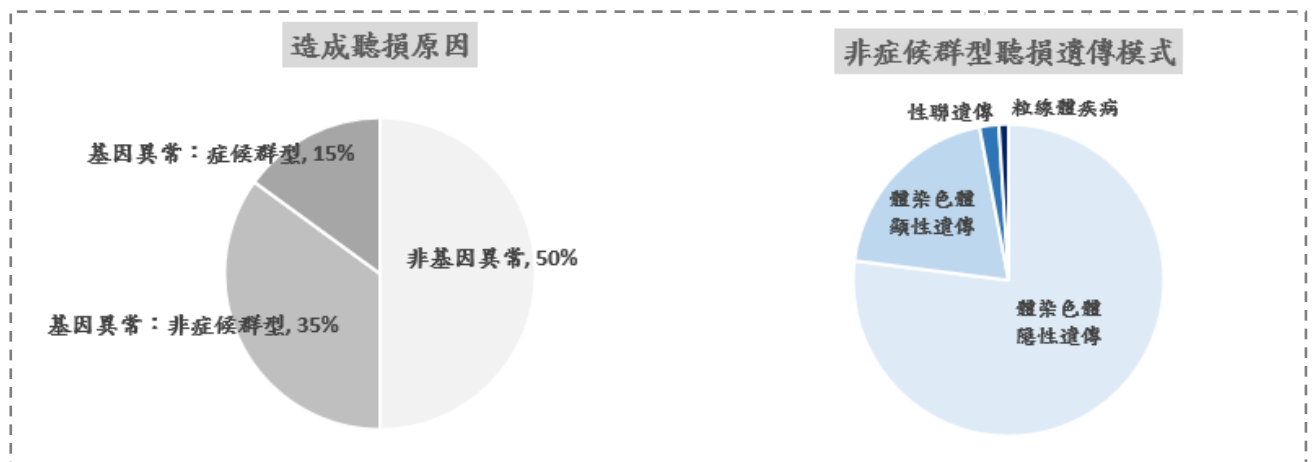
【摘要】

台灣聽損患者最常出現變異的基因為 GJB2，此基因為體染色體隱性遺傳模式，夫妻皆帶因子代約有 25% 機率會罹病。在台灣 GJB2 最常出現的變異位點為 c.109 G>A，此位點同型合子於台灣新生兒出現的比例約占 0.9-1.2%，帶有此位點同型合子新生兒可能於出生後通過聽力篩檢，但也可能隨年紀增長聽力開始惡化。

由於 GJB2 於台灣與其他國家聽損患者分布中達一定比例，已被視為帶因篩檢(尤其是聽力基因篩檢)之重要標的，具有生育計劃的夫妻可透過帶因篩檢了解子代罹病的風險；患者則可透過基因篩檢找出聽損原因、致病機制等，進而選擇合適的治療方式或聽力輔具，以協助患者避免聽損惡化。

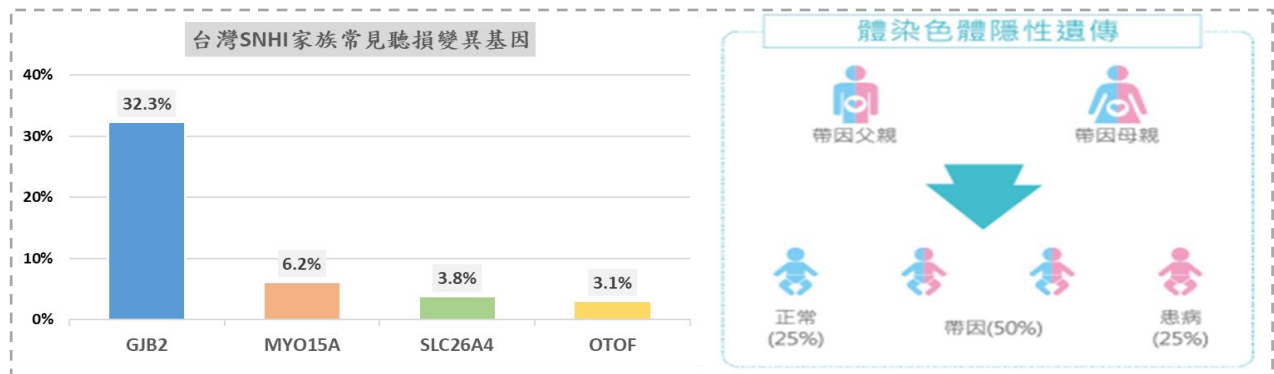
【臺灣最常見變異聽損基因—GJB2】

聽力損失為常見先天性異常，依據台灣國健署統計，新生兒聽損比例約為 0.3-0.5%。造成聽損約有 50% 為基因異常所導致，現今已發現超過 100 個基因與聽覺功能有關。在基因異常導致的遺傳性聽損中，約有 70% 屬於非症候群型(Non-syndromic)，此型除了聽損外，一般沒有其他器官異常，另 30% 則屬於包含其他病症的症候群型(Syndromic)。至於非症候群型聽損若依照遺傳模式又可細分為體染色體隱性遺傳(75-80%)、體染色體顯性遺傳(20%)、性聯遺傳(<2%)與粒線體疾病(<1%)等(請見圖一)。



圖一：聽損病因與非症候群型聽損遺傳模式分布

台大團隊於 2019 年的研究中統計，該院 5,000 多個患有感覺神經性聽損(Sensorineural hearing impairment, SNHI)的家族顯示最常出現的變異基因為 GJB2(32.3%)、MYO15A(6.2%)、SLC26A4(3.8%)與 OTOF(3.1%)等。遺傳模式為體染色體隱性遺傳的 GJB2 佔最大比例，此基因異常會造成耳蝸細胞鉀離子失衡，干擾內耳運作嚴重時會影響聽力。若父母皆為 GJB2 帶因，子女會有 25% 機率遺傳到父母缺陷的聽損基因導致聽力受影響，子女另有 50% 的機率為聽損帶因者，此遺傳模式為父母聽力正常但小孩有聽損症狀的可能原因(請見圖二)。



圖二：台灣 SNHI 家族常見聽損變異基因與體染色體隱性遺傳模式

【GJB2 於台灣最常出現變異位點—c.109 G>A】

上述台大研究也指出 SNHI 家族中，GJB2 變異最常出現的位點為 c.109 G>A(85.9%)，其次是 c.235delC(11.5%)。至於 GJB2 於中國、韓國與日本最常出現的變異位點為 c.235delC，在美洲與歐洲則為 c.35delG。GJB2 造成聽損的嚴重程度通常取決於變異位點，如 GJB2 c.35delG 與 c.235delC 在聽損異常較為明顯。台灣最盛行的 GJB2 c.109 G>A 位點，其同型合子(homozygous，個案帶有兩個相同的 c.109 G>A 變異位點)或複合型異型合子(compound heterozygous，個案於 GJB2 兩個變異位點其中一個為 c.109 G>A)通常聽損較為輕微。

【帶因篩檢】

帶因篩檢可用於檢測夫妻是否帶有變異基因，協助夫妻評估子代罹病的風險，篩檢標的通常為體染色體或性染色體上的隱性遺傳基因。鑒於技術發展與成本下降，現今的帶因篩檢大多一次就能了解海洋性貧血、代謝異常、神經病變與聽損等基因是否帶有變異。

帶因篩檢延伸閱讀：

- ✓ 創源遺傳諮詢專刊第 010 期 Carrier Screening 帶因篩檢
- ✓ 創源遺傳諮詢專刊第 012 期 隱藏的家族風險—罕見隱性疾病帶因
- ✓ 創源遺傳諮詢專刊第 013 期 ACMG 帶因篩檢諮詢要點



【若夫妻於 GJB2 篩檢皆為 c.109 G>A 帶因，須留意甚麼？】

因 GJB2 為體染色體隱性遺傳模式，若夫妻皆為 c.109 G>A 帶因者則子代有 25% 為同型合子，可進行子代基因確診評估。在台灣 GJB2 為 c.109G>A 同型合子的新生兒比例約達到 0.9-1.2%，部分新生兒甚至可以通過聽力篩檢(AABR: 62.2%；DPOAEs: 36%)，若檢測帶有此位點變異，或可與院所醫師諮詢、定期回診追蹤、使用聽力輔具等，於黃金時間介入治療可減少患者於語言、學習與溝通等面臨的困難。

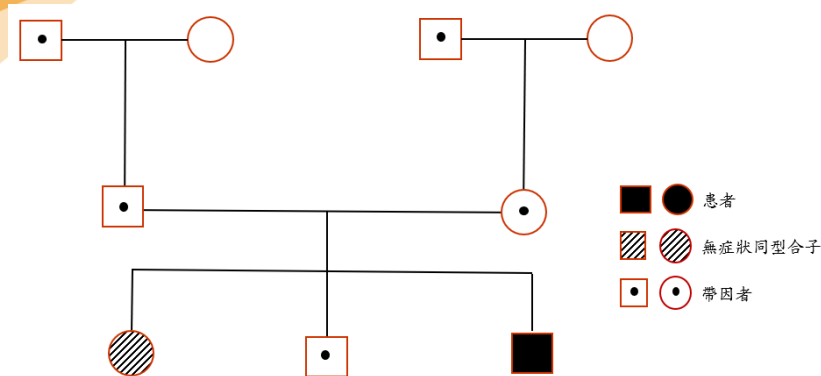
【若 GJB2 篩檢為陰性，須留意甚麼？】

即使 GJB2 篩檢為陰性，也需理解帶因篩檢之技術限制(聽損涵蓋之基因/位點限制、平台檢出率與 5 成聽損並非基因導致等)，陰性結果代表子代聽損風險降低但並非為 0，若察覺到子代聽力不敏感或是反應較為遲緩，請至合適院所進行檢測，釐清是否為聽力或其他異常所導致。



【案例分享】

GJB2 c.109 G>A 帶因諮詢



◇ 家族史：

夫妻與雙方父母聽覺無異常，夫妻生育之大女兒與二兒子亦然，但三兒子出生後聽力異常。

◇ 檢測原因：

因夫妻有後續生育計畫，想了解三兒子聽力異常的原因，故將三兒子送基因檢測，結果顯示三兒子帶有 GJB2 c.109 G>A 同型合子，爾後再進行夫妻雙方同基因位點檢測確認遺傳來源。

◇ 檢測結果：

結果顯示夫妻雙方皆為 GJB2 c.109 G>A 帶因，因客戶想了解故進行家族檢測，確認夫妻帶因皆遺傳自上代父親，至於夫妻所生的大兒子與三兒子皆為 GJB2 c.109 G>A 同型合子，但大兒子至今聽力正常，二女兒則同為帶因者。

◇ 延伸檢測：

夫妻與醫師諮詢討論後了解彼此帶因，子代有 25% 機率為 GJB2 c.109 G>A 同型合子，若之後懷孕可抽取羊水進行 GJB2 檢測，或是懷孕前可選擇胚胎著床前基因診斷 (PGT-M，或稱 PGD) 挑選 GJB2 無變異的胚胎植入。至於大兒子目前雖然沒有聽力異常，但夫妻聽從醫師安排定期回診，追蹤聽力是否有惡化情況。

◇ 綜合風險及檢測意義：

- 大兒子與三兒子皆為 GJB2 c.109 G>A 同型合子，但大兒子無聽損狀況顯示此位點於臨床表現之分歧，但仍可定期回診追蹤，於聽力異常出現提早介入治療。
- 雖 GJB2 為台灣最常見的聽損變異基因，即使檢測 GJB2 無異常也不能斷定聽覺必定正常，需考量檢測是否涵蓋其他聽覺有關基因 (如 MYO15A、SLC26A4、OTOF 等)，也須了解目前仍有 50% 左右的聽損並非基因異常所導致。

<在不影響本專刊著重討論的方向下，調整部分案例細節，以維護個資安全。>



諮詢小幫手

1. 帶因篩檢可協助夫妻了解子代罹病風險，以選擇合適檢測與策略。
2. 若家族有遺傳病史，建議針對罹病成員進行基因確診，以找出確切的致病基因與位點，以明確評估遺傳模式、其他家族成員風險及合適的基因檢測。
3. 進行帶因篩檢建議了解其所涵蓋疾病/基因/位點範圍。目前沒有一個帶因篩檢涵蓋所有遺傳疾病。
4. 帶因篩檢檢出率有其檢測極限，篩檢結果陰性僅能說明檢測者帶因風險低但並非零風險，且子代也有自發性突變的可能。
5. 即使帶因篩檢夫妻為陰性，子代仍建議進行新生兒篩檢。
6. GJB2 為台灣聽損患者常見之基因，其中 c.109G>A 變異發生率高。與此位點相關之聽損通常較輕微，可多留意並定期追蹤。

本專刊引用文獻：

1. Chan, D. K. and K. W. Chang (2014). "GJB2-associated hearing loss: Systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype." *The Laryngoscope* 124(2): E34-E53.
2. Chen, L. S., et al. (2023). "Carrier screening for present disease prevalence and recessive genetic disorder in Taiwanese population." *Journal of Human Genetics*: 1-4.
3. Cryns, K., et al. (2004). "A genotype-phenotype correlation for GJB2 (connexin 26) deafness." *Journal of medical genetics* 41(3): 147-154.
4. Lin, Y.-F., et al. (2022). "GJB2 mutation spectrum in the Taiwanese population and genotype-phenotype comparisons in patients with hearing loss carrying GJB2 c. 109G> A and c. 235delC mutations." *Hearing research* 413: 108135.
5. Lu, C.-Y., et al. (2018). "Concurrent hearing, genetic, and cytomegalovirus screening in newborns, Taiwan." *The Journal of Pediatrics* 199: 144-150. e141
6. Sheffield, A. M. and R. J. Smith (2019). "The epidemiology of deafness." *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 9(9): a033258.
7. Wu, C.-C., et al. (2017). "Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study." *Genetics in Medicine* 19(1): 6-12.
8. Wu, C.-C., et al. (2019). "Genetic epidemiology and clinical features of hereditary hearing impairment in the Taiwanese population." *Genes* 10(10): 772.



您有遺傳諮詢相關問題嗎?
 您還希望<遺傳諮詢專刊>討論什麼議題嗎?
 讓<遺傳諮詢專刊>更好，任何建議請不吝指教!
 訊聯基因遺傳諮詢團隊專用電子信箱：

gcsupport@gga.asia