

moderate neural  
hearing loss. J Laryngol Otol.  
84 :495-505, 1970

**F. 研究発表**

なし

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

## 宮崎大学における遺伝学的検査症例：優性遺伝形式が疑われる

### 難聴家系について

分担研究者：東野哲也（宮崎大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：永野由起（宮崎大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：河野浩万（宮崎大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：福留慎二（宮崎大学耳鼻咽喉科）

#### 研究要旨

原因不明、または家族歴のある難聴症例180例（159家系）を対象に家族歴を検討し、制限酵素（Apa I、BmsA I）を用いたPCR-RFLP法による遺伝子変異検査（*GJB2* 235delC、MitA1555G）（1995～2006年）、およびインベーター法による遺伝子検査（2006年～）を行った。その結果、家族歴より優性遺伝形式が疑われる症例は7家系であり、非症候性難聴5家系より *GJB2* 235delC変異7例（3家系）見いだされた。また、症候性難聴として2家系見つかри、BO（R）症候群2例（1家系）、幅広い拇指を伴うアブミ骨固着症3例（1家系）を見出した。

#### A. 研究目的

当科を受診した原因不明、または家族歴のある難聴症例について遺伝性難聴ないか把握するため遺伝学的検討を行った。

#### B. 研究方法

原因不明または家族歴のある難聴症例180例（159家系）を対象に、家族歴を検討し、制限酵素（Apa I、BmsA I）を用いたRFLP法による遺伝子変異検査（*GJB2* 235delC、MitA1555G）（1995～2006年）、およびインベーター法による遺伝子検査（2006年～）を行った。

（倫理面への配慮）

「遺伝学的検査に関するガイドライン」に従って、当大学の倫理委員会にて審査承認を受けた。

#### C. 研究結果

遺伝子検査の結果

*GJB2* 235delC変異 15例（14家系）

Mit3243変異 3例（3家系）

NOG C215X(hetero)変異2例（1家系）

Mit1555変異 + *GJB2* V37I(homo)変異 1例（1家系）

Mit1555変異 1例（1家系）

優性遺伝が疑われる家系は7家系

非症候性難聴5家系：*GJB2* 235delC変異7例（3家系）、未同定（2家系）

症候性難聴2家系：BO（R）症候群2例（1家系、遺伝子変異は未同定）、幅広い拇指を伴うアブミ骨固着症3例（1家系）

#### **D. 考察**

症候群性難聴を呈した伝音難聴に関しては、手術的加療で、良好な聴力改善を得られた（NOG C215変異例）。また、遺伝学的検討を行った症例のうち、長期追跡ができなかった症例も多かった。この原因としては感音難聴に関して、患者サイドの聴力改善への期待と医療側が呈示するサービス（予後の推測、補聴器効果の維持など）が解離したことが原因と考えられる。

#### **E. 結論**

特に感音難聴症例では遺伝学的検討と共に、今後難聴がどのように推移していくのか、

また合併症の予防等について、患者に有益な情報をいかに正しく伝えていくかが重要である。このため、遺伝子検査に伴う遺伝子カウンセリングは非常に重要である。

#### **参考文献**

きこえと遺伝子-難聴の遺伝子診断とカウンセリング- 宇佐美真一編、金原出版

#### **F. 研究発表**

なし

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

## ATP1A2遺伝子変異を伴う難聴1家系の臨床像

分担研究者：東野哲也（宮崎大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：河野浩万（宮崎大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：永野由起（宮崎大学耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

ATP1A2遺伝子は、Na, K-ATPase  $\alpha$  2 サブユニットをコードする遺伝子で、家族性片麻痺性片頭痛 2 型 の原因遺伝子として知られている。骨格筋、心筋、脳、脂肪細胞 に多く分布しているが、内耳にも分布していることが知られている。本研究では、ATP1A2遺伝子変異を伴う難聴1家系について、その臨床的特徴を詳細に調べるとともに考察を行った。

### A. 研究目的

ATP1A2遺伝子は、Na, K-ATPase  $\alpha$  2 サブユニットをコードする遺伝子で、家族性片麻痺性片頭痛 2 型 の原因遺伝子として知られている<sup>1)</sup>。骨格筋、心筋、脳、脂肪細胞 に多く分布しているが<sup>2)</sup>、内耳にも分布していることが知られている<sup>3)</sup>。今回我々は本遺伝子変異を伴う難聴1家系を経験したのでその聴力像、経時的な変化について報告する。

### B. 研究方法

両感音難聴を有する36歳女性の遺伝子検査を行った結果、ATP1A2遺伝子変異が検出された。さらに同一家系6人の遺伝子検査を行うことができ、そのうち発端者を含む4人からATP1A2遺伝子変異が検出された。検出された4人はいずれも両感音難聴を有していた。このうちの3人に対して、5～10年間、定期的な純音聴力検査を施行した。

（倫理面への配慮）

「遺伝学的検査に関するガイドライン」に従って、当大学の倫理委員会にて審査を受けた。

### C. 研究結果

発端者の父親（初診時68歳）は、両耳とも高度感音難聴であり、補聴器による補聴効果がほとんど無い状態であったが、その後来院されることはなかった。経過観察できた3症例はいずれも観察期間中に難聴の増悪を認めた。発端者とその長男は、初診時では500Hz以下の低音域は正常閾値範囲内であったが、1kHz以上の高音域では急激に閾値が上昇しており、いわゆる高音急墜型の感音難聴パターンを呈していた。長女も1kHzの閾値が正常範囲内である以外は、同様な聴力像であった。

#### D. 考察

本疾患の初期聴力像の特徴は、高音急墜型の聴力像である。このような聴力を有する患者に対しては、補聴器装用によって高い満足を得ることは容易ではなく、実際に長女、長男とも日常生活において難聴による不自由さは自覚しているにもかかわらず、現時点では補聴器装用は望まれていない。発端者は、経過観察中に徐々に低音域の閾値が上昇し、水平型の中等度から高度の感音難聴へと変化していき、40代になって補聴器を装用されるようになった。発端者の父は、すでに両耳とも高度の感音難聴に至っており、補聴器効果がほとんど得られない状態である。発端者も今後難聴が進行し、父親と同様な聴力像に至る可能性が高い。

経過観察しえた3症例の将来的な聴力の推移は、3世代で同一遺伝子異常が検出され、各症例の聴力像とその推移が長期観察できたことで、確定的ではないがおおよそ予想することができる。これらの情報は今回行った遺伝子検査によってもたらすことができた情報であり、遺伝子検査の患者に対する有用性が認められた例といえよう。将来的には人工内耳の適応となる事が予想され、さらなる長期的な経過観察が必要である。

#### E. 結論

本家系にみられるATP1A2遺伝子変異を伴う難聴の特徴は、進行性で発症時には高音急墜型の感音難聴パターンを呈する。中年

期以降では、高度感音難聴へと悪化進行していくことが予想され、人工内耳の適応症例となることが予想される。

#### 参考文献

- 1) De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet.* 33: 192-196. 2003
- 2) Blanco G, Mercer RW. Isozymes of the Na-K-ATPase: heterogeneity in structure, diversity in function. *Am J Physiol.* 275: 633-650. 1998
- 3) McGuirt JP, Schulte BA. Distribution of immunoreactive alpha- and beta-subunit isoforms of Na, K-ATPase in the gerbil inner ear. *J Histochem Cytochem.* 42: 843-53. 1994

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

橋本繁成、鈴木伸嘉、西尾信哉、宇佐美真一 新規難聴候補遺伝子ATPase, Na<sup>+</sup>

/ K<sup>+</sup> transporting, alpha2(+)

polypeptide (ATP1A2) 変異の機能解析,

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

第19回日本耳科学会総会学術講演会

なし

2009.10月 (東京)

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

第19回日本耳科学会総会学術講演会

## 優性遺伝形式両側高度難聴家系への人工内耳の有用性

分担研究者：古屋信彦（群馬大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：村田考啓（群馬大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：長井今日子（群馬大学耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴があり、人工内耳埋め込み術を施行した2世代3名（父、兄、弟）に対し、難聴の進行経過や聴覚・言語評価・画像・平衡機能の各種結果を解析し、人工内耳埋め込み術前後での比較検討を行った。その結果、人工内耳埋め込み後の結果が良好なことが明らかとなった。また、優性遺伝形式の進行性難聴症例においては、①幼少期の聴力残存時に言語獲得、②失聴期間が短いなどの要因が人工内耳による聴覚活用の有用性に影響を及ぼすことを示した。

### A. 研究目的

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴は、一般的に軽度から中等度の進行する難聴の臨床像を呈するが、中には進行が早く中年世代で両側高度難聴を来たす症例もある。我々は優性遺伝形式をとる両側高度難聴1家系に対し、2世代に人工内耳埋め込み術を施行しその効果や有用性を後方視的に評価した。また本家系の臨床像から原因遺伝子変異を推量し、既論文報告との比較検討を行った。

### B. 研究方法

自験例において、人工内耳埋め込み術を施行した2世代3名（父、兄、弟）に対し、難聴の進行経過や聴覚・言語評価・画像・平衡機能の各種結果を解析し、人工内耳埋め込み術前後での比較検討を行った。具体的には、純音聴力検査や語音聴力検査、読話検査（VTR版、福田）、語音聴取能評価

（CI-2004）、側頭骨CT、内耳3D-MRI等により評価した。また、本家系の臨床像の特徴から類推できる原因遺伝子変異につき、既論文報告での高度難聴に対する人工内耳の有用性についても比較検討した。

（倫理面への配慮）

本家系の対象患者に対し書面を用いた十分なinformed consentを行い、信州大学と共同研究を行っている遺伝子変異を解析する検査のため血液を採取した（結果は現時点で未確定）。本報告に関しても各患者の了承を基に個人情報秘匿して発表している。

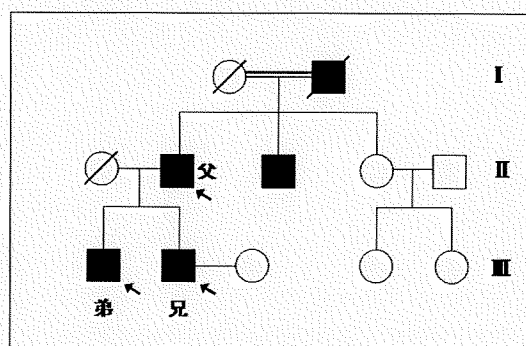


図1 家系図



### C. 研究結果

自験例の2世代3名の家系図を図1に示す。また各患者の病歴経過につき列記する。

兄: 8歳時に右ムンプス難聴発症し右聾に。28歳時に左難聴(平均聴力4分法 52.5dB)出現、当科初診となる。ステロイド点滴と高気圧酸素治療により平均聴力は28.8dBと改善した。側頭骨CTや内耳3D-MRI上前庭水管拡大を含めた明らかな中・内耳異常所見などは認められなかった。しかしその後も聴力低下を伴う回転性めまいを頻発し徐々に左難聴が進行した。聴力は平均7dB/年とかなり早い難聴進行度を呈し、平衡機能検査では追跡眼球運動検査・視運動性眼振検査ともに異常所見は認められなかったが、caloric test (4°C 20ml/10秒注水)で最大緩徐相速度が右 26.1°/秒に対し左 48.9°/秒でCP% 30%と右有意の末梢前庭障害を認めた。初診から10年後の38歳時には左平均聴力100dBとなり、語音明瞭度は0%、読話検査(文)も聴覚情報のみで1%、読話情報のみで4%と十分な補聴効果は認められない状態であった。一方、WAIS-Rによる言語性IQは121と正常であり言語聴覚士による言語発達検査上も言語獲得は出来ていると判定され、人工内耳の適応ありと判断し、本人の同意のもと38歳時に左人工内耳埋め込み術を施行した。術後3年時では人工内耳装用下聴力 35dBと改善し、CI-2004においても静寂下音場検査で文 96%と語音聴取能が著明に改善した。めまい発作は術後認められていない。

弟: 幼少期より両側難聴あり、7歳時より

補聴器装用(両耳)、18歳時に右難聴悪化し右聾となる。37歳に左難聴悪化(105dB)し当科初診。ステロイド点滴と高気圧酸素治療を施行したが聴力は不変だった。兄と同様に画像検査上異常所見なし。両側高度難聴で補聴器装用下での語音明瞭度は0%と十分な補聴効果は認められない状態であった。言語聴覚士による言語発達検査上、兄と同様に言語獲得は出来ていると判定され、人工内耳の適応ありと判断し本人の同意の基に37歳時に左人工内耳埋め込み術を施行。術後2.5年時では人工内耳装用下聴力 27.5dBと改善し、CI-2004では静寂下で文 88%と語音聴取能が著明改善した。父: 16歳頃から両側難聴を自覚し補聴器装用開始。その後も聴力低下を伴う回転性めまいを繰り返しており、30歳頃より両耳ほぼ聾となる。71歳時に、長男・次男が左人工内耳埋め込み術施行し、両者とも聴覚活用が非常に良好な結果であったことから、父も人工内耳を希望し当科初診。純音聴力は両scale outで筆談でのコミュニケーションは可能であった。画像検査は異常なく、平衡機能検査では追跡眼球運動検査・視運動性眼振検査ともに異常所見は認められなかったが、caloric test (4°C 20ml/10秒注水)で最大緩徐相速度が右 10.6°/秒に対し左 21.6°/秒でCP% 34%と右有意の末梢前庭障害を認めた。失聴期間が約40年と長いことが人工内耳適応の懸念材料であったが、本人の希望が強く、十分なinformed consentの上で71歳時に左人工内耳埋め込み術を施行した。術後2年時では、



人工内耳装用下聴力は40.0dBと改善したが、CI-2004では静寂下で文51%と息子達と比して語音聴取能の改善は不十分であった。術後めまい発作は生じていない。

#### D. 考察

本家系では、人工内耳埋め込み術後に非常に良好な語音聴取能の改善が認められ、有効性の主たる要因として本家系の特徴的な聴覚機能や経過が関連していると考えられた。3人とも幼少期は軽度の難聴であったが、めまいを伴った比較的早い進行性の難聴を生じ、10歳代から30歳代の間で補聴器が必要となっていた。難聴の進行は右耳が優位であり、右側に障害が出やすい両側性進行難聴の臨床像を呈しているが、幼少期には難聴が軽度であることから、言語獲得はしっかり出来ており言語性IQも良好な結果だった。このように人工内耳による聴覚活用が有用な要素が多いことと、失聴期間の短い左側に人工内耳を埋め込んだことが良好な結果に繋がっていると考えられた。一方、人工内耳を埋め込むまでの失聴期間においては、父が兄弟より長かったため、術後の聴取能も兄弟に比べ悪い結果となっていた。以上の結果から、幼少期の聴力レベルと失聴期間が本家系における人工内耳の効果に大きな影響を与えたと考えられ、同様の進行性難聴を有する患者に対しても適切な時期に人工内耳の適応を検討することが重要と思われた。

本家系の特徴として難聴悪化時にめまいを伴っていることが挙げられる。Caloric

testでは父・兄とも右優位のCPを認めており、また追跡眼球運動検査や視運動性眼振検査では異常所見を認めないことから、右側有意の末梢前庭障害を併発していることがわかる。聴力も右有意に悪化しており、本家系では右側の内耳有意に障害されるタイプと考えられるが、この左右差の原因については未だ不明である。前庭水管拡大症の症例ではめまいに伴う聴力低下が特徴的な臨床所見だが、本家系では前庭水管拡大を含めた中・内耳異常所見は認められなかった。人工内耳埋め込み術中のgusherも生じなかったことから、マクロレベルにおける明らかな内耳奇形はないと考えられる。

このような臨床像から、本家系は末梢性めまいを伴う優性遺伝形式の非症候性進行性難聴を示し、前庭水管拡大などの内耳奇形も認めないことから、本家系ではCOCH遺伝子変異の可能性が示唆される(Usami et al., 2003)。COCH遺伝子変異は、世界で十数家系の報告があり(Micheal et al., 2009)、COCH遺伝子によりコードされる分泌型タンパク質 cochlin はラセン靭帯含む蝸牛・前庭の間質部に局在している。COCH遺伝子変異患者の側頭骨病理では、cochlin局在部に一致して均一な好酸性沈着物がみられ、この沈着物が難聴やめまい発作の要因と考える説もあるが詳細は不明である(Robertson et al., 2006)。沈着物は間質部に局在しており、これによるラセン神経節などの直接的障害が原因である場合、後迷路性難聴と考えられることから人工内耳があまり有効ではないとも考えられるが、

Vermeire らは *COCH* 遺伝子変異患者における人工内耳の有用性を報告している。本家系においても、人工内耳が良好な効果を挙げており、既報告と矛盾しない結果とであり、難聴のメカニズムは未だ不明である。本家系の遺伝子検査は共同研究先の信州大学で現在検査中の段階だが、遺伝子変異が判明した場合、本家系を含めた *COCH* 遺伝子変異患者に対しても、遺伝カウンセリングにおいて将来難聴が進行した場合にも人工内耳が有用な手段であることを提示できると考えられた。

#### E. 結論

- 1、優性遺伝形式をとる両側進行性高度難聴 1 家系に対し人工内耳埋め込み術を施行し、良好な結果が得られた。
- 2、優性遺伝形式の進行性難聴症例において、①幼少期の聴力残存時に言語獲得、②失聴期間が短い、などの要因が人工内耳による聴覚活用の有用性を検討する上で重要である。
- 3、本家系では、めまいを伴う両側進行性高度難聴の臨床経過から、*COCH* 遺伝子変異が原因である可能性が示唆され、*COCH* 遺伝子変異患者において人工内耳が有用であることが考えられた。

#### 参考文献

- (1) Usami S, Takahashi K, Yuge I, Ohtsuka A, Namba A, Abe S, Franssen E, Pathy L, Otting G, Van Camp G. Mutations in the *COCH* gene are a frequent cause of autosomal dominant progressive cochleo-vestibular dysfunction, but not of Meniere's disease. *Eur J Hum Genet.* 10: 744-748. 2003
- (2) Michael S. Hildebrand, Dylan Tack, Adam DeLuca, In Ae Hur, Jana M. Van Rybroek, Sarah J. McMordie, Ann Muilenburg, David P. Hoskinson, Guy Van Camp, Myles L. Pensak, Ian S. Storper, Patrick L.M. Huygen, Thomas L. Casavant and Richard J.H. Smith. Mutation in the *COCH* Gene Is Associated With Superior Semicircular Canal Dehiscence. *Am J Med Genet.* 149A: 280-285. 2009
- (3) Robertson NG, Cremers CW, Huygen PL, Ikezono T, Krastins B, Kremer H, Kuo SF, Liberman MC, Merchant SN, Miller CE, Nadol JB Jr, Sarracino DA, Verhagen WI, Morton CC. Cochlin immunostaining of inner ear pathologic deposits and proteomic analysis in DFNA9 deafness and vestibular dysfunction. *Hum Mol Genet.* 15(7):1071-85. 2006
- (4) Vermeire K, Brokx JP, Wuyts FL, Cochet E, Hofkens A, De Bodt M, Van de Heyning PH. Good speech recognition and quality-of-life scores after cochlear implantation in patients with DFNA9. *Otol Neurotol.* 27(1):44-9. 2006

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## TECTA変異による難聴患者の遺伝子解析と臨床像

研究代表者：宇佐美真一（信州大学耳鼻咽喉科）

分担研究者：工藤 穰（信州大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：茂木英明（信州大学耳鼻咽喉科）、橋本繁成（信州大学耳鼻咽喉科）、西尾信哉（信州大学耳鼻咽喉科）、武市紀人（北海道大学耳鼻咽喉科）、福田諭（北海道大学耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

TECTA 遺伝子は常染色体優性、および劣性形式をとる非症候群性難聴（DFNA8/12, DFNB21）の原因遺伝子として報告されている。TECTA 遺伝子は蓋膜の非コラーゲン基質を形成する  $\alpha$ -tectorin をコードする遺伝子である。現在までに、本邦をはじめ世界各国から TECTA 遺伝子の変異による難聴が報告されている。

本研究では優性遺伝形式をとる難聴家系、140 家系の DNA サンプルについて、直接シーケンス法により、TECTA 遺伝子変異の有無を検索した。その結果、3 家系から新たな TECTA 遺伝子変異を見いだした。 $\alpha$ -tectorin は3つの主要ドメインから構成されており、そのうち ZA ドメインにおける変異の場合は高音域の障害、ZP ドメインにおける変異の場合は中音域、すなわち前述の皿形の聴力像を呈するという特徴がある。今回見いだした3家系における変異も1つは ZA ドメインにおける変異で高音域の難聴、残る2家系においては ZP ドメインにおける変異であり、皿形の聴力像を示していた。これは従来までの報告に一致する結果であった。

### A. 研究目的

TECTA 遺伝子は常染色体優性、および劣性形式をとる非症候群性難聴（DFNA8/12, DFNB21）の原因遺伝子として報告されている。TECTA 遺伝子は蓋膜の非コラーゲン基質を形成する  $\alpha$ -tectorin をコードする遺伝子である。現在までに、本邦をはじめ世界各国から TECTA 遺伝子の変異による難聴が報告されている。TECTA 遺伝子変異による難聴は、家系により臨床型にバリエーションがあり、言語習得期前に難聴を発症する

ことも多いようである。聴力像として、難聴は軽度～中等が多いが、高音部や全周波数にわたり高度難聴を呈するものも報告されている。進行性を示すこともある。特に皿型のオージオグラムを呈することが本遺伝子変異による難聴の特徴ともなっている。これらの理由としては、現在までの報告から遺伝子変異の場所やそれに伴うアミノ酸置換の種類により表現型が異なるためと考えられている。日本人で報告された遺伝子変異としては R2021H 変異による家系があ

り、皿形の聴力像を呈している。本研究では、本邦における優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者における *TECTA* 遺伝子変異による難聴について検討を行った。

## **B. 対象と方法**

優性遺伝形式をとる難聴家系、140 家系の DNA サンプルについて、直接シーケンス法により、*TECTA* 遺伝子変異の有無を検索した。

## **C. 結果と考察**

本研究により、3家系からあらたな *TECTA* 遺伝子変異を見いだした。 $\alpha$ -tectorin は3つの主要ドメインから構成されており、そのうち ZA ドメインにおける変異の場合は高音域の障害、ZP ドメインにおける変異の場合は中音域、すなわち前述の皿形の聴力像を呈するという特徴がある。今回見いだした3家系における変異も1つは ZA ドメインにおける変異で高音域の難聴、残る2家系においては ZP ドメインにおける変異であり、皿形の聴力像を示していた。これは従来までの報告に一致する結果であった。本遺伝子変異による難聴患者においては、遺伝子変異を検索することにより、その位置、アミノ酸置換を確認することで聴力像や進行の有無等を予見する手がかりとなる。特に小児期である場合はその聴力像を種々の検査で評価することは困難であり、遺伝学的検査を併用することで臨床における非常に重要な情報を得ることができる。

## **参考文献**

Iwasaki S, Harada D, Usami S, Nagura M, Takeshita T, Hoshino T. Association of clinical features with mutation of *TECTA* in a family with autosomal dominant hearing loss. Arch otolaryngol head and neck;2002 Aug; 128, 8:913-7

## **E. 結論**

本研究では優性遺伝形式をとる難聴家系、140 家系の DNA サンプルについて、直接シーケンス法により、*TECTA* 遺伝子変異の有無を検索した。その結果、3家系から新たな *TECTA* 遺伝子変異を見いだした。 $\alpha$ -tectorin は3つの主要ドメインから構成されており、そのうち ZA ドメインにおける変異の場合は高音域の障害、ZP ドメインにおける変異の場合は中音域、すなわち前述の皿形の聴力像を呈するという特徴がある。今回見いだした3家系における変異も1つは ZA ドメインにおける変異で高音域の難聴、残る2家系においては ZP ドメインにおける変異であり、皿形の聴力像を示していた。これは従来までの報告に一致する結果であった。

## **F. 研究発表**

なし

## **G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

## WFS1変異による難聴患者の遺伝子解析と臨床像

研究代表者：宇佐美真一（信州大学耳鼻咽喉科）

分担研究者：工 穰（信州大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：福岡久邦（信州大学耳鼻咽喉科）、橋本繁成（信州大学耳鼻咽喉科）、西尾信哉（信州大学耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

難聴の原因遺伝子は現在のところ数十から100ほどが想定され、非症候性難聴で36の遺伝子が特定されている。その中で低音障害型感音難聴を来すDFNA6/14/38の原因遺伝子はWFS1とされている。WFS1とは4番染色体に位置し、wolframinとよばれるタンパクを生成している。各組織に存在し、細胞内では小胞体に存在しており、この遺伝子の変異により、常染色体劣性遺伝形式では糖尿病、尿崩症、視神経萎縮を主とするwolfram症候群を生じる。一方で、常染色体優性遺伝形式では非症候性難聴を生じる。今回、我々は当教室においてWFS1遺伝子変異を認めた症例を経験したので、臨床的特徴についてまとめて報告する。

### A. 研究目的

難聴の原因遺伝子は現在のところ数十から100ほどが想定され、非症候性難聴で36の遺伝子が特定されている。その中で低音障害型感音難聴を来すDFNA6/14/38の原因遺伝子はWFS1とされている。本研究では優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者におけるWFS1遺伝子変異の頻度と変異の種類を明らかにするとともに、その臨床的特徴を明らかにすることを目的としている。

### B. 対象と方法

常染色体優性遺伝形式をとる191人の難聴患者を対象に、直接シーケンス法によりWFS1遺伝子の変異解析を行った。変異を認めた症例について、純音聴力検査など臨床像について検討を行った。

### （倫理面への配慮）

研究の実施に先立ち主任研究機関および共同研究機関とも遺伝子解析倫理委員会に倫理審査の申請を行い、承認を受けた上で実施している。試料の採取に際しては、患者用説明書を用いて十分な説明を行った上、書面で同意を得てから実施する。また、個人情報保護に配慮し、採血を行う時点で各施設において匿名化を行い個人を特定できないようにした後でDNA抽出を行う手順を遵守して実施している。

### C. 結果と考察

常染色体優性遺伝形式をとる3家系にWFS1の遺伝子変異を認めた。変異の種類はA716Tが1家系、E864Kが2家系であった。

いずれの家系も低音障害型の感音難聴を呈していた。

低音障害型感音難聴を来す *WFS1* 遺伝子変異について、これまで 21 家系で 16 種類報の変異が報告されている。日本人ではこれまで 2 家系の報告があるのみである。本症例の変異の 1 つは A716T であり、この変異はこれまで 3 家系の報告があり、報告された人種はオランダ人、アイルランド人、カナダ人、そして今回の日本人であり、これらの共通先祖の存在の可能性は考えにくく、A716T のミスセンス変異は hot spot である可能性が高いといえる。

難聴が軽度の場合、自覚されないこともある。この場合、本疾患に得意的な常染色体優性遺伝形式といった家族歴を見落とす可能性があり、家族を含めた純音聴力検査等の評価が必要と考える。また、進行する例や皿形など難聴の程度がさまざまであることがあり、*WFS1* 遺伝子変異を疑わず見落とされるケースも出てくる可能性がある。低

音部にとらわれないことや、家族内に一人でも該当する症例がいるようであれば本疾患を疑うことが大事である。いずれにしろ確定診断には遺伝子解析による診断が必要不可欠であると考ええる。

#### **D. 結論**

*WFS1* 遺伝子変異を呈する 3 家系の臨床像について検討を行った。

診断の確定には遺伝子解析による診断が必要不可欠である。

#### **参考文献**

1. Fukuoka H, Kanda Y, Ohta S, Usami S. J Hum Genet. 2007;52(6):510-5.

#### **E. 研究発表**

なし

#### **F. 知的財産権の出願・登録状況**

なし



## KCNQ4 変異による難聴患者の遺伝子解析と臨床像

研究代表者：宇佐美真一（信州大学耳鼻咽喉科）

分担研究者：工 穰（信州大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：内藤武彦（信州大学耳鼻咽喉科）、宮川麻衣子（信州大学耳鼻咽喉科）、橋本繁成（信州大学耳鼻咽喉科）、西尾信哉（信州大学耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

先天性難聴は newborn 1000 人に 1 人に認められる頻度の高い先天性障害のひとつである。特に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、罹患者数が少なく希少で、家系ごとに原因遺伝子や臨床経過が大きく異なるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されておらず、多くの場合発症メカニズムは不明である。本研究では、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴家系 239 家系を対象に、優性遺伝形式を呈するとされる *KCNQ4* の遺伝子変異を検索し、その変異の種類と臨床的特徴の実態把握を行った。その結果、9 家系より 5 種類の *KCNQ4* 遺伝子変異を見出した。また変異の部位により臨床的な特徴が異なることを確認した。得られた研究成果は今後の治療法確立のための基盤整備になるとともに、難聴の原因の特定、発症メカニズムの推定、適切な治療法を開発するための基盤となることが期待される。

### A. 目的

先天性難聴は newborn 1000 人に 1 人に認められる頻度の高い先天性障害のひとつである。特に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、罹患者数が少なく希少で、家系ごとに原因遺伝子や臨床経過が大きく異なるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されておらず、多くの場合発症メカニズムは不明である。しかし逆に、特定の臨床像を呈する難聴家系での遺伝子変異の検索を行えば、その遺伝子がもつ機能に影響される症例に絞られ、発症メカニズムや臨床経過を解析しやすくなると考えられる。

本研究では、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴家系 239 家系を対象に、優性遺伝形式を呈するとされる *KCNQ4* の遺伝子変異を検索し、その変異の種類と臨床的特徴の実態把握を行う。それは今後の治療法確立のための基盤整備になるとともに、難聴の原因の特定、発症メカニズムの推定、適切な治療法を開発するための基盤となる。本研究の基盤データから、疾患の実態把握および治療方法の実態把握が可能となり、適切な治療法確立のための指針が示されることが期待される。また、将来的に分子遺伝学的解析によって疾患の原因遺伝子が同定される



ことで、将来的に遺伝子型に応じた進行予防のための治療法の開発が行なわれることが期待される。

## B. 対象と方法

### 1. 研究方法

これまでに報告された *KCNQ4* 遺伝子変異における難聴家系は 9 種類 12 家系である。このうち海外では 8 種、10 家系であるが、本邦における報告は 2 種、2 家系と少ない。日本の報告では調査対象とした難聴家系数が数十あるいは不明であり、*KCNQ4* 遺伝子変異の体系的な実態把握はほとんど行われていない。そこで本研究では優性遺伝形式をとる 239 の遺伝性難聴家系を対象に解析を行った。*KCNQ4* 遺伝子の全エクソンおよびスプライシング領域を PCR 法により増幅し直接シーケンス法にて解析を行った。またその難聴の程度や経過、随伴症状などの臨床情報の調査を行った。

(1) 臨床情報収集のための調査項目の検討  
優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の多くは進行性の難聴を呈するため、家系内の若年者から高齢者までをフォローするとともに、レトロスペクティブに過去の聴力像や臨床症状などの臨床情報を収集する必要がある。調査項目を策定し 1 枚の調査用紙にまとめ、問診調査項目（難聴の進行の有無など）、臨床検査結果（初診時のオーディオグラムなど）、および家系図について調査を行った。

(2) DNA および臨床情報の収集

上記で確定した患者選定基準を満たす患者を対象に、書面を用いて十分に説明を行った上、書面で同意を得て臨床情報調査項目の調査および採血を行い信州大学で情報および試料のとりまとめを行った。臨床情報および採血に先立ち、各研究機関にて匿名化を行い個人情報の保護を徹底して臨床データの収集を実施した。また、試料の搬送に関しては専門の業者に外注して行った。

### (倫理面への配慮)

研究の実施に先立ち主任研究機関および共同研究機関とも遺伝子解析倫理委員会に倫理審査の申請を行い、承認を受けた上で実施している。試料の採取に際しては、患者用説明書を用いて十分な説明を行った上、書面で同意を得てから実施する。また、個人情報の保護に配慮し、採血を行う時点で各施設において匿名化を行い、個人を特定できないようにした後で DNA 抽出および解析を行う手順を遵守して実施している。

## C. 結果と考察

(1) *KCNQ4* 遺伝子変異の種類および家系数  
239 家系の検索を行い 5 種類 9 家系の遺伝子変異を認めた。変異の種類と遺伝子上での位置を表 1 に示す。

P-Loop 領域、N 末端側に位置する変異が多く見られた。これまでに世界で報告された 12 家系では P-Loop 領域の変異が 8 家系、N 末端側に位置する変異が 2 家系であり、今回調査した結果では N 末端側の変異の割合が高いことがわかった。またこれまでに

表 1 *KCNQ4* 遺伝子変異の種類と位置

家系番号	変異の種類	変異の部位
1	W276S	P-Loop 領域
2	P291S	P-Loop 領域
3	P291L	P-Loop 領域
4	V230E	Linker 領域
5	c.211delC	N 末端側
6	c.211delC	N 末端側
7	c.211delC	N 末端側
8	c.211delC	N 末端側
9	c.211delC	N 末端側

報告のなかった Linker 領域の新規変異を認めた。

(2) P-Loop 領域に変異を持つ場合

P-Loop 領域に変異をもつ家系は3家系認めた。そのうちの W276S 変異をもつ家系の家系図と聴力像を図 1, 2 に示す。

3 世代 5 人に同一のミスセンス変異を認めた。臨床的には、小児期 (15 歳まで) の発症、中音域・高音域が優位に障害される難聴 (いわゆる高音漸傾型の難聴)、年齢とともに難聴が進行し最終的には高度難聴に陥る、という特徴を認めた。これまでに W276S 変異は3家系見出されているがそれらの臨床的な特徴と矛盾しない結果であった。

(3) N 末端側に変異を持つ場合

N 末端側に変異をもつ家系は5家系認め、いずれも c.211delC 変異であった。そのうちの1家系の家系図と聴力像を図 3, 4 に示す。

2 世代 2 人に同一のフレームシフト変異を認めた。臨床的には、小児期後期から成人の発症、高音域が優位に障害される難聴

図 1 W276S 変異家系の家系図

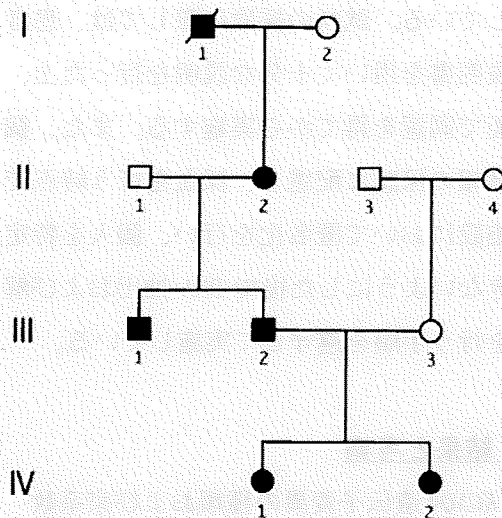
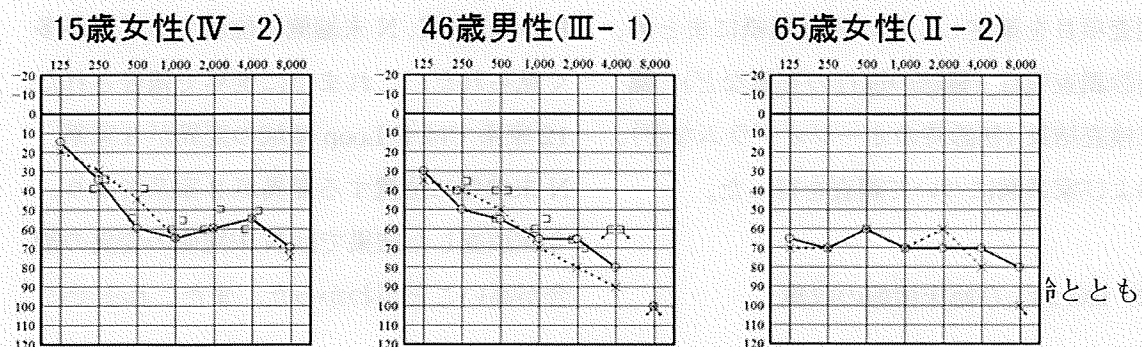


図 2 W276S 変異家系の聴力像



に難聴が進行するが低音域・中音域は比較的保存されるという特徴を認めた。これまでに c. 211delC 変異は 1 家系見出されているがそれらの臨床的な特徴と矛盾しない結果であった。

#### (4) Linker 領域に変異を持つ場合

Linker 領域に変異をもつ家系を 1 家系認めた。その W230E 変異家系の家系図と聴力像を図 5, 6 に示す。3 世代 5 人に同一のミスセンス変異を認めた。臨床的には、小児期の発症、中音域が優位に障害される難聴 (いわゆる皿型の難聴)、年齢とともに難聴が進行し高度難聴に陥るといった特徴を認めた。これまでに W230E

変異は見出されておらず新規変異である。

#### D. 結論

239 の優性遺伝家系を対象に KCNQ4 変異を検索し、5 種類 9 家系の KCNQ4 の変異を見出した。またその変異の位置により臨床的な特徴が異なることを確認した。

#### 参考文献

1. Paul J et al., Human Molecular Genetics, 1999
2. Akita et al., J Hum Genet, 2001
3. Kamada et al., J Hum Genet, 2006
4. Mencia et al., Hum Genet, 2008

図 3 c. 211delC 変異家系の家系図

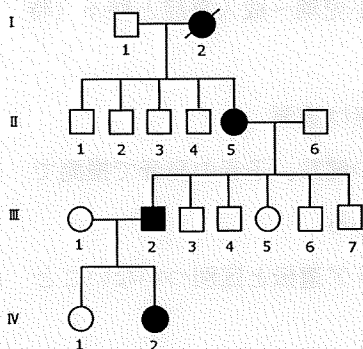


図 4 c. 211delC 変異家系の聴力像

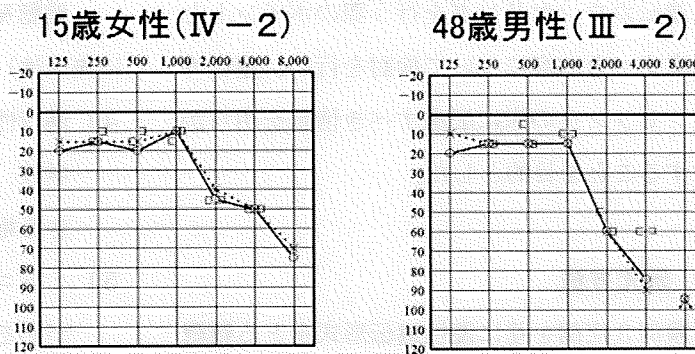


図 5 W230E 変異家系の家系図

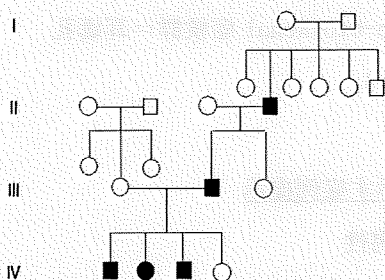
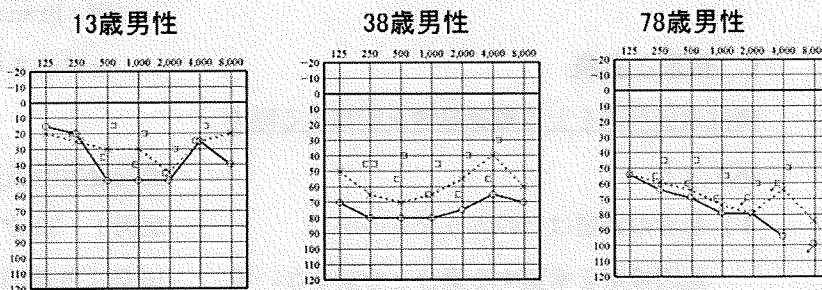


図 6 W230E 変異家系の聴力像



## 優性遺伝形式をとる難聴の遺伝カウンセリング

分担研究者：熊川孝三（虎の門病院 耳鼻咽喉科・聴覚センター）

共同研究者：阿部聡子（虎の門病院耳鼻咽喉科・あべ耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、確定診断のためには遺伝子診断が有効である。しかしながら、再発率が 1/2 と高く、親族の心理的負担が大きいため、適切な遺伝カウンセリングが重要である。本研究では自験例を基に遺伝カウンセリングを行う際のポイントと配慮すべき内容について検討を行い、遺伝カウンセリングの際に配慮すべき情報を明らかにした。

### A. 研究目的

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、確定診断のためには遺伝子診断が有効である。しかしながら、再発率が 1/2 と高く、親族の心理的負担が大きいため、適切な遺伝カウンセリングが重要である。本研究では自験例を基に遺伝カウンセリングを行う際のポイントと配慮すべき内容について検討を行い、遺伝カウンセリングの際に配慮すべき情報を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

自験例 3 症例を基に優性遺伝形式をとる難聴の遺伝カウンセリングのポイントについて症例提示とともに解説を加えた。

### C. 結果と考察

#### 優性遺伝形式をとる難聴患者を診察する際のポイント

- 1) 患者の希望はどのようなものか。  
原因検索を希望する場合と希望しない場合がある

希望しない背景には「知られたくない」という感情が存在すると考えられる。

#### 2) 家族歴

難聴者の有無について詳細に尋ねる。  
正常と思われても難聴がある場合がある。

#### 3) 発症時期はいつか？

難聴発症は小児期～成人発症と様々（時に先天性）

#### 4) 進行性の有無は重要

学校、職場の健診、子音の発音で推測できる場合がある

#### 5) ミトコンドリア遺伝と区別つかないことがある。

家族歴を含めた糖尿病などの症状の有無

#### 6) 症候群性が混じっている場合がある

（例：Branchio-Oto-Renal 症候群＝耳瘻孔を見逃さない）。

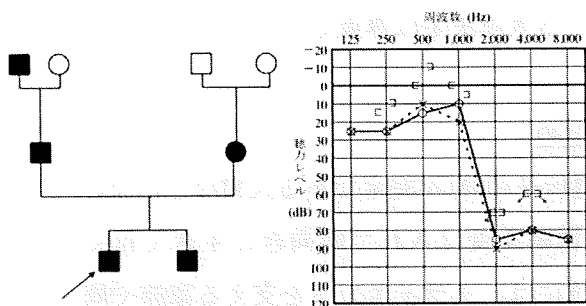
#### 優性遺伝形式を示す症例提示

症例 1：33 才 男性

16 歳より難聴あり、音響暴露にて一時期左難聴が悪化。ステロイド治療にて回復し落ち着

いておりその後来院していない。側頭骨 CT 検査、遺伝学的検査：未施行  
難聴が治らないのなら検査は希望しない。

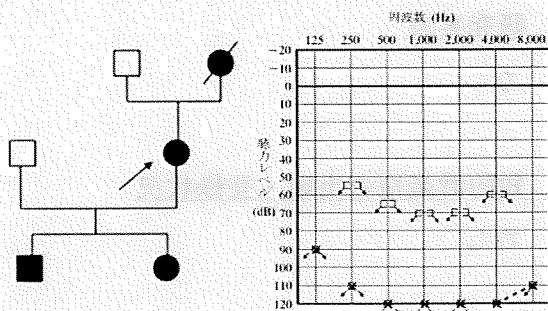
図1 症例1の家系図とオーディオグラム



症例2：67才 女性

小学校3年より左難聴。難聴は進行し41才で身障者2級。補聴器の効果が無くなり来院。難聴の原因を知りたいとともに治療を希望。遺伝学的検査：検査中

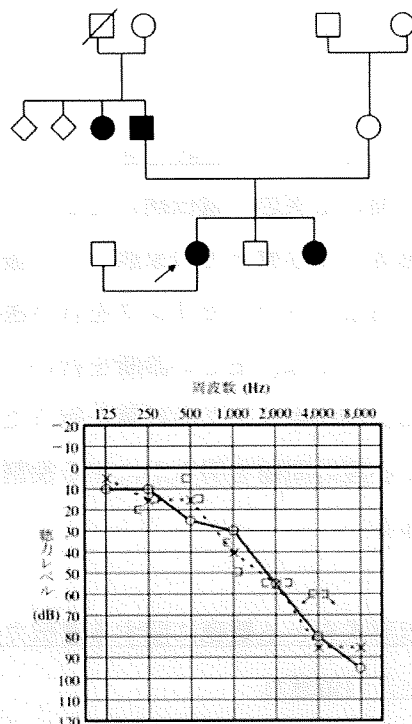
図2 症例2の家系図とオーディオグラム



症例3：31才 女性

7~8歳より難聴、最近婚約したため、遺伝的背景を知りたいと受診。遺伝学的検査：難聴診断パネルにて変異無し。遺伝子カウンセリングを予定している。

図3 症例3の家系図とオーディオグラム



日本人に報告された優性遺伝難聴原因遺伝子のまとめ

- WFS1*: 低音障害型感音難聴
- KCNQ4*: 若年発症、進行性難聴
- COCH*: 成人後発症、回転性めまい+進行性難聴
- CRYM*: 小児期発症、非進行性
- MYO7A*: 20代発症、進行性、時に前庭機能低下
- TECTA*: 中~高音域感音難聴 (皿形オーディオグラム)

優性遺伝原因遺伝子は、1) 多数の遺伝子が関与している、2) 提示した3症例のように表現型のバリエーションが多い、3) 高頻度で見出される変異が極めて少ないので解析を困難にしている、というのが特徴である。従って、遺伝カウンセリングを行う場合、原因