

### 研究要旨

横断型コンソーシアムによりさまざまな変異が同定されることが予想され、それらの機能解析をどのように進めるかは重要な課題である。昨今、動物実験は、代替、削減、改善という3Rが重要になっており、より倫理的な問題の少ない方法への移行が望まれているところである。本年度はまずNoonan症候群のメダカ変異体を探索し、6種類の変異体を得ることができた。今後、次世代シーケンサーを用いた大規模モデル作成へ発展させることが可能である

### A. 研究目的

中枢神経奇形、感覚器奇形、奇形症候群の分野横断的なコンソーシアムにより、次世代シーケンサーを用いてさまざまな変異が同定されることが期待される。それらの検証は、iPS細胞を用いた機能解析が一つのアプローチとして考えられるが、iPS細胞には、1) 樹立、維持に労力を伴う、2) 倫理的な問題をクリアしなくてはならない、3) 個体レベルでの情報が得られない、といった問題点がある。

小型魚類であるメダカ (*Oryzias latipes*) は脊椎動物であり、形態形成に係る遺伝子、および遺伝経路の多くの部分はヒトを含む哺乳動物との間で保存されている。また、体外発生をし、胚が比較的透明である上に遺伝子発現の増減が可能であるので、形態形成における遺伝子機能の評価を個体レベルで迅速に行うことができる。本課題では、ヒトの検体を使用することによる倫理的な負担を軽減するために、より生命倫理の問題が少ない魚類を代替動物として使用し、遺伝子変異の機能評価することを目的に研究を行った。

### B. 研究方法・研究結果

Ensemblゲノムデータベースを参照し、メダカゲノムからNoonan症候群関連遺伝子 (PTPN11、HRAS、KRAS、BRAF、SOS1、RAF1) に関する情報を抽出した。ゲノム配列、cDNA配列、アミノ酸配列、蛋白モチーフ、転写産物の情報を整理し、ClustalWなどを使ってヒトの情報と比較した。標的遺伝子がヒト疾患で変異している領域を同定、変異体スクリーニングの際の探索領域を決定した。設計したプライマーセットのPCR増幅条件を検討した結果、まず、RAF1、BRAFの変異探索を行うことに決定した。

TILLING変異メダカDNAライブラリーは、谷口らが2006年に作成し、基礎生物学研究所に寄託したものを使用した。忠実性の高いKOD-Plusポリメラーゼ (Toyobo)を用いて、RAF1、BRAF両

遺伝子をPCR増幅し、LightScanner (Idaho Technology 社) を用いてPCR産物のHigh Resolution Meltingによる温度融解曲線を作成した。各サンプルについて以下の解析を行った。

1) Negative filter はずれ値の除去。2) Normalize メルティングが起こる前後の蛍光値の設定の補正。3) Curve shift 各ウェル間の温度補正。4) Grouping 類似性のある温度融解特性を持つ検体同士を自動的にグループ化する。5) 変異候補のピックアップ  
遺伝変異が起きている可能性の高い個体、計43種類を選別し、ExoSAP-ITによって過剰なプライマーと未反応dNTPを除去した後、シーケンス反応を行った。

### C. 研究結果

将来的には、本事業の分担研究者である工藤純、清水厚志 (共に慶應義塾大学) と協力して、次世代シーケンサーGAIIxによる大規模疾患モデル作成を目指しているが、本年度はその準備段階として、温度融解曲線HRM (high resolution melting) によるNoonan症候群関連遺伝子の変異体探索を行った。HRMによる変異探索は、野生型アレルと変異型アレルの二重鎖形成によるヘテロデュプレックスによる温度融解キネティクスの違いを検出するものであり、長い領域には適用できない。したがって、図1の黒いバーの部分に変異探索領域を定めた。

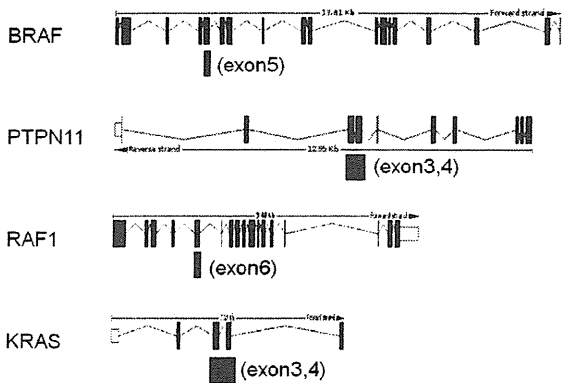


図1 Noonan症候群関連遺伝子の変異探索  
赤い四角がエクソン、それをつなぐ実線がイントロンを表す。一番下の黒のバーが変異探索領域である。

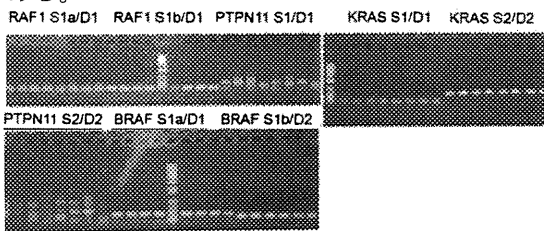


図2 プライマー対の検討  
各プライマー対について、アニール温度を変化させてPCRを行い、1%アガロース電気泳動により増幅産物を分離した。

TILLINGライブラリー全体5,760尾の変異探索を行った結果、BRAF 19検体、およびRAF1 24検体で温度融解曲線のシフトが認められたので、これらの検体についてはキャピラリーシーケンスを行い変異を同定した。その結果、Noonan症候群、LEOPARD症候群、CFC症候群の原因遺伝子であるBRAF遺伝子に、表に見られる遺伝子変異を見つけることができた。ヒト疾患で報告されているものと完全に同一なアミノ酸置換変異

は得ることができなかったが、ホットスポットに変異を持つ6種類のBRAF変異体を得ることができた(図3)。

#### D. 考察

谷口らは以前、点変異を60 bpに一つ持つ変異メダカライブラリーを作成した(Taniguchi, et al. *Genome Biol.*, 2006)。3 kbの長さの遺伝子であれば、平均 $3,000 \div 60 = 50$ 種類の変異体を得られる計算になる。次世代シーケンサーを用いれば、1ランで合計140 kb以上の領域の点変異を探索することが可能であり、50種類以上の先天異常症の疾患モデルを作成できることが見込まれる。

昨今、動物実験は、「Replacement (代替)」「Reduction (削減)」「Refinement (改善)」という3Rが重要になっており、より倫理的な問題の少ない方法への移行が望まれているところである。メダカは倫理的な問題が少ない上に、維持費

用が少なく、マウスでは実現が困難である大規模疾患モデル作成が可能である。本年度行った研究により複数のBRAF遺伝子変異体が得られたことは、メダカ疾患モデル作成の有効性を示している。

#### E. 結論

温度融解曲線による変異探索技術により、TILLINGメダカ変異体ライブラリーより6種類のBRAF遺伝子変異体を単離した。この変異体はヒトでホットスポットになっている領域に変異を持ち、Noonan症候群のモデルとなる可能性が示された。今後は規模を拡大し、次世代シーケンサーによる変異探索技術を用いて数十種類の変異体メダカを同時作成することにより、本事業で得られた変異の個体レベルでの検証が速やかに行えるようになることが期待される。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

[IV]

刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松永達雄	難聴	泉孝英	今日の診療のためにガイドライン 外来診療 2012	日経メディカル開発	東京	2012	505-507
小崎里華	CHARGE症候群	大関武彦 他	今日の小児の治療指針	医学書院	東京	2011	184
小崎里華	VATER症候群	大関武彦 他	今日の小児の治療指針	医学書院	東京	2011	190
小崎里華 藤田秀樹	妊娠前・妊娠初の相談	北川道弘 村島温子	妊婦・授乳婦のための服薬指導	医薬ジャーナル社	東京	2010	41-42, 198-201, 211-214
小崎里華	こどもの障害(奇形)とケア	北川道弘 村島温子	妊婦・授乳婦のための服薬指導	医薬ジャーナル社	東京	2010	198-201, 211-214
小崎里華 藤田秀樹	こどもの障害(奇形)とケア	北川道弘 村島温子	妊婦・授乳婦のための服薬指導	医薬ジャーナル社	東京	2010	211-214
小崎里華	先天異常の疫学・分類・診断	伊藤真也 村島温子	妊婦と授乳	南山堂	東京	2010	12-19
水野誠司	レックリングハウゼン病	大関武彦	今日の小児治療指針第15版	医学書院	東京	2012	P190
山崎麻美	水頭症	栗原 まなみ (監修), 本田 真美 (編集), 橋本 圭司 (編集), 小沢 浩 (編集)	小児リハビリテーションポケットマニュアル	診断と治療社	東京	2011	pp.14-16
仁科幸子	角膜の先天・周産期異常、網膜の先天・周産期異常	大鹿哲郎	眼科学 第2版	文光堂	東京	2011	98-99, 388-400
仁科幸子	視覚障害	本田 真美 ほか	小児リハビリテーションポケットマニュアル	診断と治療社	東京	2011	165-172
仁科幸子	家族性滲出性硝子体網膜症	白神史雄	眼科診療クオリファイ 8 網膜血管障害	中山書店	東京	2011	226-233
仁科幸子	先天白内障による形態覚遮断弱視、小眼球・ぶどう膜欠損、母斑症	仁科幸子	眼科診療クオリファイ 9 子ども眼と疾患	中山書店	東京	2011	114-115, 155-157, 220-226
松井 健/ 赤松和土/ 岡野栄之	神経を創る— Direct conversion による神経系細胞の誘導と医薬応用	御子柴克彦	in vivo 実験医学によるヒト疾患解明の最前線	羊土社	東京	2011	増刊 Vol.30 No.2

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K.	Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations.	Am J Med Genet A	158	514-518	2012
Numabe H, Sawai H, Yamagata Z, Muto K, Kosaki R, Yuki K, Kosaki K.	Reproductive success in patients with Hallermann-Streiff syndrome.	Am J Med Genet A.	155	2311-2313	2011
Honda H, Takubo K, Oda H, Kosaki K, Tazaki T, Yamasaki N, Miyazaki K, Moore KA, Honda Z, Suda T, Lemischka IR.	Hemp, an mbt domain-containing protein, plays essential roles in hematopoietic stem cell function and skeletal formation.	Proc Natl Acad Sci U S A	108	2468-2473	2011
Kosaki R, Fujita H, Ueoka K, Torii C, Kosaki K.	Overgrowth of prenatal onset associated with submicroscopic 9q22.3 deletion.	Am J Med Genet	155	903-905	2011
Watanabe K, Okada E, Kosaki K, Tsuji K, Ishii T, Nakamura M, Chiba K, Toyama Y, Matsumoto M.	Surgical treatment for scoliosis in patients with Shprintzen-Goldberg Syndrome.	Journal of Pediatric Orthopedics	31	186-193	2011
Yoshihashi H, Ohki H, Torii C, Ishiko A, Kosaki K.	Survival of a male mosaic for <i>PORCN</i> mutation with mild focal dermal hypoplasia phenotype. Pediatric Dermatology	Pediatric Dermatology	28	550-554	2011
Mutai H, Kouike H, Teruya E, Takahashi-Kodomoari I, Kakishima H, Taiji H, Usami SI, Okuyama T, Matsunaga T	Systematic analysis of mitochondrial genes associated with hearing loss in the Japanese population: dHPLC reveals a new candidate mutation.	BMC Med Genet	12, 135		2011
Namba K, Mutai H, Kaneko H, Hashimoto S, Matsunaga T	In silico modeling of the pore region of a KCNQ4 missense mutant from a patient with hearing loss	BMC Research Notes	5(1), 145 [Epub ahead of print]		2012
松永達雄	Auditory Neuropathy の遺伝子	Clinical Neuroscience	29(12)	1409-1411	2011
大原卓哉、泰地秀信、守本倫子、本村朋子、松永達雄	OTOF 遺伝子変異を認める Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児例における人工内耳装用効果	Audiology Japan	54(4)	289-297	2011
仲野敦子、有本友季子、松永達雄、工藤典代	Otoferlin 遺伝子変異が確認された小児難聴症例の検討	Otol Jpn	22(1)	47-52	2012

<p>Takenouchi T, Nakazawa M, Kanemura Y, Shimozato S, Yamasaki M, Takahashi T, Kosaki K.</p>	<p>Hydrocephalus with Hirschsprung Disease: Severe End of X-linked Hydrocephalus Spectrum.</p>	<p>Am J Med Genet A</p>			<p>in press</p>
<p>Yamane J, Ishibashi S, Sakaguchi M, Kuroiwa T, Kanemura Y, Nakamura M, Miyoshi H, Sawamoto K, Toyama Y, Mizusawa H, Okano H.</p>	<p>Transplantation of human neural stem/progenitor cells overexpressing Galectin-1 improves functional recovery from focal brain ischemia in the Mongolian gerbil.</p>	<p>Mol Brain</p>	<p>4</p>	<p>35</p>	<p>2011</p>
<p>Yamasaki M, Nonaka M, Suzumori N, Nakamura H, Fujita H, Namba A, Kamei Y, Yamada T, Pooh RK, Tanemura M, Sudo N, Nagasaka M, Yoshioka E, Shofuda T, Kanemura Y.</p>	<p>Prenatal molecular diagnosis of a severe type of L1 syndrome (X-linked hydrocephalus).</p>	<p>J Neurosurg Pediatr</p>	<p>8(4)</p>	<p>411-6</p>	<p>2011</p>
<p>Kanematsu D, Shofuda T, Yamamoto A, Ban C, Ueda T, Yamasaki M, Kanemura Y</p>	<p>Isolation and cellular properties of mesenchymal cells derived from the decidua of human term placenta.</p>	<p>Differentiation</p>	<p>82(2)</p>	<p>77-88</p>	<p>2011</p>
<p>Irie Y, Saeki M, Tanaka H, Kanemura Y, Otake S, Ozono Y, Nagai T, Kondo Y, Kudo K, Kamisaki Y, Miki N, Taira E</p>	<p>Methamphetamine induces endoplasmic reticulum stress related gene CHOP/Gadd153/ddit3 in dopaminergic cells.</p>	<p>Cell Tissue Res</p>	<p>345(2)</p>	<p>231-241</p>	<p>2011</p>
<p>Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Arita K, Yoneda K, Kusaka T, Yanagihara T, Kosaki R, Sago H, Akiyama M, Shimizu H</p>	<p>A founder effect of c.1938delC in ITGB4 underlies junctional epidermolysis bullosa and its application for prenatal testing.</p>	<p>Exp Dermatol</p>	<p>20(1)</p>	<p>74-6</p>	<p>2011</p>
<p>Shimizu H, Migita O, Kosaki R, Kasa hara M, Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T, Uemoto S, Nakazawa A, Kakiuchi T, Arai K</p>	<p>Living-related liver transplantation for siblings with progressive familial intrahepatic cholestasis 2, with novel genetic findings.</p>	<p>Am J Transplant.</p>	<p>11 (2)</p>	<p>394-8</p>	<p>2011</p>
<p>Kosaki R, Fujita H, Ueoka K, Torii C, Kosaki K.</p>	<p>Overgrowth of prenatal onset associated with submicroscopic 9q22.3 deletion.</p>	<p>Am J Med Genet A.</p>	<p>155 (4)</p>	<p>903-5</p>	<p>2011</p>
<p>Kosaki R, Fujita H, Takada H, Okada M, Torii C, Kosaki K</p>	<p>Monozygotic twins of Rubinstein-Taybi syndromediscordant for glaucoma.</p>	<p>Am J Med Genet A.</p>	<p>155A (5)</p>	<p>1189-91</p>	<p>2011</p>

Kondoh T, Kanno A, Itoh H, Nakashima M, Honda R, Kojima M, Noguchi M, Nakane H, Nozaki H, Sasaki H, Nagai T, Kosaki R, Kakee N, Okuyama T, Fukuda M, Ikeda M, Shibata Y, Moriuchi H.	Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Int J Psychiatry Med	41(1)	71-89	2011
Kosaki K, Saito H, Kosaki R, Torii C, Kishi K, Takahashi T.	Branchial arch defects and 19p13.12 microdeletion: defining the critical region into a 0.8 M base interval.	Am J Med Genet A	155A(9)	2212-4	2011
Numabe H, Sawai H, Yamagata Z, Muto K, Kosaki R, Yuki K, Kosaki K.	Reproductive success in patients with Hallermann-Streiff syndrome	Am J Med Genet A	155A(9)	2311-3	2011
Tsutsumi Y, Kosaki R, Itoh Y, Tsukamoto K, Matsuoka R, Shintani M, Nosaka S, Masaki H, Iizuka Y	Vein of Galen Aneurysmal Malformation Associated With an Endoglin Gene Mutation.	Pediatrics	128(5)	1307-10	2011
Tonoki H, Harada N, Shimokawa O, Yosozumi A, Monzaki K, Satoh K, Kosaki R, Sato A, Matsumoto N, Iizuka S	Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome: Clinical, molecular-cytogenetic, and DNA array analyses of three patients with chromosomal defects at 6p25.	Am J Med Genet A	155A(12)	2925-32	2011
Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J.	Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies.	J Hum Genet.	56(2)	110-24	2011
Fujita H, Torii C, Kosaki R, Yamaguchi S, Kudoh J, Hayashi K, Takahashi T, Kosaki K. Yamaguchi S, Kudoh J, Hayashi K, Takahashi T, Kosaki K.	Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22.	Am J Med Genet A.	152A(4)	950-3	2010
Izumi K, Okuno H, Maeyama K, Sato S, Yamamoto T, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K.	Interstitial microdeletion of 4p16.3: contribution of WHSC1 haploinsufficiency to the pathogenesis of developmental delay in Wolf-Hirschhorn syndrome.	Am J Med Genet A.	152A(4)	1028-32	2010

Fujita H, Yanagi T, Kosaki R, Torii C, Bamba M, Takahashi T, Kosaki K.	Transverse limb defect in a patient with Jacobsen syndrome: concurrence of malformation and disruption.	Am J Med Genet A.	152A(4)	1033-5	2010
Kosaki R, Kikuchi S, Koinuma G, Higuchi M, Torii C, Kawasaki K, Kosaki K.	Two patients with Rubinstein-Taybi syndrome and severe pulmonary interstitial involvement.	Am J Med Genet A.	152A(7)	1844-6	2010
Takahashi H, Hayashi S, Miura Y, Tsukamoto K, Kosaki R, Itoh Y, Sago H.	Trisomy 9 mosaicism diagnosed in utero.	Obstet Gynecol Int.			2010
Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Arita K, Yoneda K, Kusaka T, Yanagihara T, Kosaki R, Sago H, Akiyama M, Shimizu H.	A founder effect of c.1938delC in ITGB4 underlies junctional epidermolysis bullosa and its application for prenatal testing.	Exp Dermatol.	20(1)	74-6	2011
Ohnuki Y, Torii C, Kosaki R, Yagihashi T, Sago H, Hayashi K, Yasukawa K, Takahashi T, Kosaki K.	Cri-du-Chat Syndrome Cytogenetically Cryptic Recombination Aneusomy of Chromosome 5: Implications in Recurrence Risk Estimation.	Mol Syndromol.	1(2)	95-98	2010
Kasahara M, Sakamoto S, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Uemoto S, Noda M, Naiki Y, Horikawa R.	Living donor liver transplantation for carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency.	Pediatr Transplant.	14(8)	1036-40	2010
Shimizu H, Migita O, Kosaki R, Kasahara M, Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T, Uemoto S, Nakazawa A, Kakiuchi T, Arai K.	Living-related liver transplantation for siblings with progressive familial intrahepatic cholestasis 2, with novel genetic findings.	Am J Transplant.	11(2)	394-8	2011
小崎里華	発生遺伝学と先天異常	遺伝子診療学	68	33-37	2010
小崎里華	口唇、口、口腔領域	小児内科	42	1339-1355	2010
Yagihashi T, Kato M, Izumi K, Kosaki R, Yago K, Tsubota K, Sato Y, Okubo M, Watanabe G, Takahashi T, Kosaki K.	Adult phenotype of Muvihill-Smith syndrome	Am J Med Genet	149	496-500	2009
Kosaki R, Migita O, Takahashi T, Kosaki K.	Two distinctive classic genetic syndromes, 22q11.2 deletion syndrome and Angelman syndrome, occurring within the same family.	Am J Med Genet	149	702-5	2009
Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, Shigeta T, Tanaka H, Fukuda A, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, Kosaki R, Nakagawa A.	Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib.	Liver Transpl	15	1867-71	2009
清水厚志	基礎の基礎	細胞工学	30	790-795	2011



清水厚志	ヒト・マウスの全エクソンリ シーケンシングと疾患原因 遺伝子の同定	細胞工学	30	808-814	2011
清水厚志	次世代シーケンサーによる トランスクリプトーム解析	臨床検査	55	841-846	2011
Tateno C, Kataoka M, Utoh R, Tachibana A, Itamoto T, Asahara T, Miya F, Tsunoda T, Yoshizato K.	Growth Hormone-dependent Pathogenesis of Human Hepatic Steatosis in a Novel Mouse Model Bearing a Human Hepatocyte-repopulated Liver.	<i>Endocrinology</i>	152	1479-1491	2011
Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K.	Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital.	Eur J Pediatr.	171	301-305	2012
Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y	Trends of occurrence of twin births in Japan.	Am J Med Genet Part A	158A	75-77	2012
Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. .	Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies.	J Hum Genet	56	110-124	2011
Sato K, Yabe I, Yaguchi H, Nakano F, Kunieda Y, Saitoh S, Sasaki H.	Genetic analysis of two Japanese families with progressive external ophthalmoplegia and parkinsonism.	J Neurol	258	1327-1332	2011
Takahashi Y, Hosoki K, Matsushita M, Funatsuka M, Saito K, Kanazawa H, Goto Y-i, Saitoh S.	A loss-of-function mutation in the <i>SLC9A6</i> gene causes X-linked mental retardation resembling Angelman syndrome.	Am J Med Genet Part B: Neuropsychiatric Genetics	156	799-807	2011
Tohyama J, Yamamoto T, Hosoki K, Nagasaki K, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Saitoh S.	West Syndrome Associated with Mosaic Duplication of FOXP1 in a Patient with Maternal Uniparental Disomy of Chromosome 14.	Am J Med Genet Part A	155A	2584-2588	2011
Sudo A, Takeichi N, Hosoki K, Saitoh S.	Successful cochlear implantation in a patient with mitochondrial hearing loss and m.625G > A transition.	J Laryngol Otol	125	1282-1285	2011

Hosoki K, Ohta T, Fujita K, Nishigaki S, Shiomi M, Niikawa N, Saitoh S	Hand-foot-genital syndrome with a 7p15 deletion demonstrates a clinically recognizable syndrome.	Pediatr Inter		in press	2012
Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Wakamatsu N.	MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome	Am J Med Genet A		Epub ahead of print	2011
Seiji Mizuno, Daisuke Fukushi, Reiko Kimura, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Toshiyuki Kumagai, Nobuaki Wakamatsu	Clinical and genomic characterization of siblings with a distal duplication of chromosome 9q (9q34.1-qter)	Am J Med Genet A,	155 (9)	224-2280	2011
Liang JS, Shimojima K, Takayama R, Natsume J, Shichiji M, Hirasawa K, Imai K, Okanishi T, Mizuno S, Okumura A, Sugawara M, Ito T, Ikeda H, Takahashi Y, Oguni H, Imai K, Osawa M, Yamamoto T.	CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders.	Epilepsia	52(10):	1835-42	2011
Miyajima Y, Kitase Y, Mizuno S, Sakai H, Matsumoto N, Ogawa A.	Acute lymphoblastic leukemia in a pediatric patient with Marfan's syndrome Rinsho Ketsueki. 2011 Jan;52(1):28-31	Rinsho Ketsueki.	52(1):	28-31	2011
Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J.	Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies	J Hum Genet.	56(2):	110-24	2011
Yamasaki M, Nonaka M, Bamba, Y, Teramoto, C, Ban C, Pooh R, Yamasaki M	Diagnosis, Treatment, and Long-Term Outcomes of Fetal Hydrocephalus	Seminars in fetal & Neonatal Medicine		in press	

Yamasaki M, Nonaka M, Suzumori N, Nakamura H, Fujita H, Namba A, Kamei Y, Yamada T, Pooh RK, Tanemura M, Sudo N, Nagasaka M, Yoshioka E, Shofuda T, Kanemura Y.	Prenatal molecular diagnosis of a severe type of L1 syndrome (X-linked hydrocephalus).	J Neurosurg Pediatr.	8(4)	411-6	2011
Takenouchi T, Nakazawa M, Kanemura Y, Shimozato S, Yamasaki M, Takahashi T, Kosaki K	Hydrocephalus with Hirschsprung Disease: Severe End of X-linked Hydrocephalus Spectrum.	Am J Med Genet A	in press		
Bamba Y, Nonaka M, Nakajima S, Yamasaki M	Three dimensional-reconstructed CT-MR fusion image -based preoperative planning for surgical procedures for spinal lipoma or tethered spinal cord after myelomeningocele (MMC) repair.	Neurol Med Chir	51(5)	397-402	2011
Itoh K, Ogi H, Yaoi T, Yoshifuji K, Pooh R, Yamasaki M, Fushiki S.	Semilobar holoprosencephaly with a unique traversed sylvian sulcus.	Neuropathol Appl Neurobiol	Jan, 5. doi: 10.1111/j	1365-2990	2011
Yamanaka K, Ishihara M, Nakajima S, Yamasaki M, Yoshimine T	Coil embolization of a traumatic intracranial aneurysm of the distal part of the azygos anterior cerebral: Report of a case followed up for 4 years.	Neurol Med Chir	51(8)	572-575	2011
Kanematsu D, Shofuda T, Yamamoto A, Ban C, Ueda T, Yamasaki M, Kanemura Y	Isolation and cellular properties of mesenchymal cells derived from the decidua of human term placenta	Differentiation	82(2)	77-88,	2011
山崎麻美	小児脳神経外科領域における遺伝子診断	NEUROLOGICAL SURGERY 脳神経外科	39(1)	65-77	2011
馬場庸平, 埜中正博, 永野大輔, 尾崎友彦, 押田奈都, 角野喜則, 山際啓典, 金村米博, 山中一功, 森内秀祐, 中島伸, 山崎麻美	レジデント教育への手術計画ソフトウェア iPlan cranial の活用	脳神経外科速報	21(3)	310-314	2011
山崎麻美, 埜中正博, 馬場庸平, 寺元千佳, 伴千秋, 夫 律子	胎児期水頭症の診断と治療および長期予後	脳神経外科ジャーナル	20(5)	322-329	2011
山崎麻美	先天性水頭症と二分脊椎	小児神経学の進歩	40	57-71	2011
山崎麻美	遺伝性水頭症	周産期医学	41(11)	1505-1508	2011
Waga C, Okamoto N, Ondo Y, Fukumura-Kato R, Goto YI, Kohsaka S, Uchino S.	Novel variants of the SHANK3 gene in Japanese autistic patients with severe delayed speech development.	Psychiatr Genet.	21	208-11	2011

Sasaki K, Okamoto N, Kosaki K, Yorifuji T, Shimokawa O, Mishima H, Yoshiura KI, Harada N.	Maternal uniparental isodisomy and heterodisomy on chromosome 6 encompassing a CUL7 gene mutation causing 3M syndrome.	Clin Genet.	80	478-83	2011
Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N.	A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty.	Am J Med Genet A.	155A	409-14	2011
Okamoto N, Hatsukawa Y, Shimojima K, Yamamoto T.	Submicroscopic deletion in 7q31 encompassing CADPS2 and TSPAN12 in a child with autism spectrum disorder and PHPV.	Am J Med Genet A.	155A	1568-73	2011
Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Kosho T.	Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: Observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients.	Am J Med Genet A.	155A	1949-58	2011
Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi JI, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J.	Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH).	Hum Genet.	131	99-110	2012
Yukiko Kawazu, Noboru Inamura, Futoshi Kayatani, Nobuhiko Okamoto, Hiroko Morisaki	Prenatal complex congenital heart disease with Loey's-Dietz syndrome	Cardiology in the Young	22	116-9	2011
Tsurusaki Y, Okamoto N, Suzuki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N.	Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy.	Clin Genet.	80	161-6	2011
Misako Naiki, Seiji Mizuno, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Reiko Kimura, Makoto Oshiro, Nobuhiko Okamoto, Yoshio Makita, Mariko Seishima, and Nobuaki Wakamatsu	MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome	Am J Med Genet	158A	97-102	2012
Okamoto N, Tamura D, Nishimura G, Shimojima K, Yamamoto T.	Submicroscopic deletion of 12q13 including HOXC gene cluster with skeletal anomalies and global developmental delay.	Am J Med Genet A.	155	2997-3001	2011

Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N.	Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease.	Neulorogy on line			2012
Tohyama J, Kato M, Kawasaki S, Harada N, Kawara H, Matsui T, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Matsumoto N.	Dandy-Walker malformation associated with heterozygous ZIC1 and ZIC4 deletion: Report of a new patient.	Am J Med Genet A	155A	130-133	2011
Hirose M, Haginoya K, Yokoyama H, Kikuchi A, Hino-Fukuyo N, Munakata M, Uematsu M, Iinuma K, Kato M, Yamamoto T, Tsuchiya S.	Progressive atrophy of the cerebrum in 2 Japanese sisters with microcephaly with simplified gyri and enlarged extraaxial space.	Neuropediatrics	42	163-166	2011
Nishina S, Kurosaka D, Nishida Y, Kondo H, Kobayashi Y, Azuma N	Survey of microphthalmia in Japan.	Jpn Ophthalmol J		Epub ahead of print	2012, Feb 23
Hosono K, Ishigami C, Takahashi M, Park DH, Hiram Y, Nakanishi H, Ueno S, Yokoi T, Hikoya A, Fujita T, Zhao Y, Nishina S, Shin JP, Kim IT, Yamamoto S, Azuma N, Terasaki H, Sato M, Kondo M, Minoshim S, Hotta Y	Two novel mutations in the <i>EYS</i> Gene are possible major causes of autosomal recessive retinitis pigmentosa in the Japanese population.	PLoS ONE	7(2)	e31036	2012
Shigeyasu C, Yamada M, Mizuno Y, Yokoi T, Nishina S, Azuma N	Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities.	Cornea	31 (3)	293-298	2012
Nishina S, Suzuki Y, Yokoi T, Kobayashi Y, Noda E, Azuma N	Clinical features of congenital retinal folds.	Am J Ophthalmol	153 (1)	81-87	2012
Nishina S, Tanaka M, Yokoi T, Kobayashi Y, Azuma N	Stereopsis after early surgery for bilateral congenital cataracts.	Transaction book of XIth ISA meeting		in press	

Yamasaki T, Kawasaki H, Arakawa S, Shimizu K, Shimizu S, Reiner O, Okano H, Nishina S, Azuma N, Penninger JM, Katada T, Nishina H	Stress-activated protein kinase MKK7 regulates axon elongation in the developing cerebral cortex.	J Neurosci	31(46)	16872-16883	2011
Suzuki S, Kim O-H, Makita Y, Saito T, Lim G-Y, Cho T-J, Al-Swaid A, Alrashees S, Sadoon E, Miyazaki O, Nishina S, Superti-Furga A, Unger S, Fujieda K, Ikegawa S, Nishimura G	Axial Spondylometaphyseal Dysplasia: Additional Reports.	Am J Med Genet A	155A(10)	2521-2528	2011
Tanaka M, Nishina S, Ogonuki S, Akaike S, Azuma N	Nishida's procedure combined with medial rectus recession for large-angle esotropia in Duane syndrome.	Jpn Ophthalmol	J 55(3)	264-267	2011
Kobayashi Y, Yokoi T, Yokoi T, Hiraoka H, Nishina S, Azuma N	Fluorescein staining of the vitreous during vitrectomy for retinopathy of prematurity.	Retina	31(8)	1717-1719	2011
Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saito H, Miyake N, Matsumoto N	A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty.	Am J Med Genet A	155	409-414	2011
仁科幸子、中山百合、横井匡、東範行、近藤寛之、西田保裕	小眼球症に伴う眼窩発育異常の画像評価.	眼科臨床紀要	4	印刷中	2012
仁科幸子、東 範行	小児の緑内障治療.	あたらしい眼科	29	7-12	2012
伊藤牧子、仁科幸子	視力障害、斜視、弱視.	小児科診療	75	189-194	2012
仁科幸子	乳児の眼鏡.	あたらしい眼科	28	38-40	2011
仁科幸子	視力障害のフォローアップ.	周産期医学	41	1396-1398	2011
初川嘉一、仁科幸子、菅澤 淳、木村亜紀子、矢ヶ崎悌司、不二門 尚、平野慎也	小児の間欠性外斜視に対する後転短縮術の治療成績：多施設共同研究.	日本眼科学会雑誌	115	440-446	2011
Matsui T, Takano M, Yoshida K, Soichiro Ono, Fujisaki C, Matsuzaki Y, Toyama Y, Nakamura M, Okano H, Akamatsu W.	Neural stem cells directly differentiated from partially reprogrammed fibroblasts rapidly acquire gliogenic competency	Stem Cells		In press	2012

Lee EK, Kim W, Tominaga K, Martindale JL, Yang X, Subaran SS, Carlson OD, Mercken EM, Kulkarni RN, Akamatsu W, Okano H, Perrone-Bizzozero NI, de Cabo R, Egan JM, Gorospe M.	RNA-Binding Protein HuD Controls Insulin Translation.	Molecular Cell.		Feb 29. 2012 [Epub ahead of print]	
Yagi T, Ito D, Okada Y, Akamatsu W, Nihei Y, Yoshizaki T, Yamanaka S, Okano H, Suzuki N.	Modeling familial Alzheimer's disease with induced pluripotent stem cells.	Human Molecular Genetics.	20(23)	4530-9	2011

[V]

研究成果の刊行物・別冊



# Auditory neuropathy の遺伝子

松永 達雄

## はじめに

Auditory neuropathy (AN) は 1996 年に加我ら, Starr により成人難聴症例で初めて報告され, その後に小児難聴症例の 5~10% で認められることが報告された新しい疾患概念である<sup>1,2)</sup>. 臨床像の特徴は, 聴力検査で判定される難聴の程度に比べて言葉の聞き取りが極めて不良なことである. 以前より難聴の臨床現場では脳に問題がないにもかかわらず言語発達が極めて不良な難聴児の存在が知られていたが, AN がその主たる理由であることが判明したわけである. そして近年, AN の原因として遺伝子の関与が高いことも明らかとなった.

## 疾患概念について

難聴は純音聴力検査により外耳あるいは中耳に病変のある伝音難聴と内耳あるいは聴覚中枢路に病変のある感音難聴に分類される. 感音難聴に含まれる AN の診断は他覚的聴覚検査である耳音響放射 (otoacoustic emission : OAE) と聴性脳幹反応 (auditory brainstem response : ABR) でなされる (図 1). 通常の感音難聴 (内耳性難聴) では OAE が異常で ABR は聴力レベルに応じて域値が上昇する. 一方, AN では OAE が正常で ABR は聴力レベルに関係なく無反応あるいは高度の域値上昇となる点が特徴である. OAE は内耳蝸牛の外有毛細胞の伸縮運動を, ABR は脳幹聴覚路の電気的反応を

測定する検査であることから, AN は内毛細胞, 蝸牛神経あるいはその間のシナプスの障害と考えられている.

## 難聴診療における AN への関心の高まり

近年, 小児難聴診療の現場において AN の診断数が急増して, 本症に対する関心が高まっている. 診断数急増の背景としては, 第一に AN を診断するために必要な OAE の検査機器が国内の多くの難聴診療施設に普及したため AN の診断が可能となった点があげられる. 第二に国内で約 10 年前から開始された新生児聴覚スクリーニングが普及して, 0 歳の難聴診断が急増したことがあげられる. 後述す

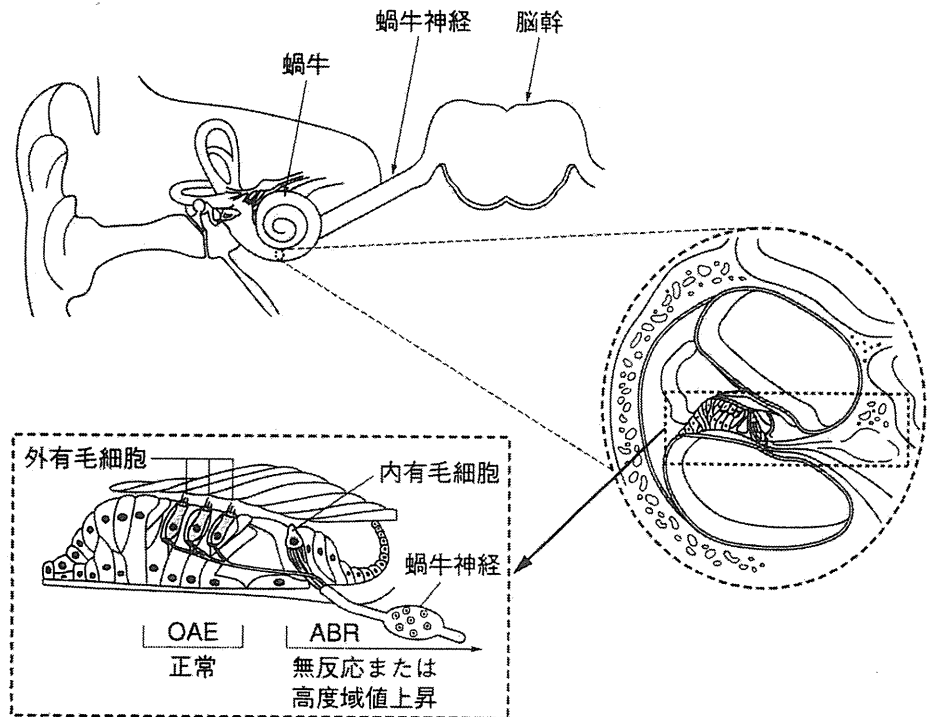


図 1 聴覚検査による AN の診断と障害部位

AN では外有毛細胞機能を測定する OAE が正常, 蝸牛神経および脳幹聴覚路の活動を測定する ABR は無反応あるいは高度の域値上昇を呈する. これは蝸牛の内毛細胞, 蝸牛神経あるいはその間のシナプスの障害であることを示している.

まつなが たつお 国立病院機構東京医療センター/感覚器センター聴覚障害研究室長

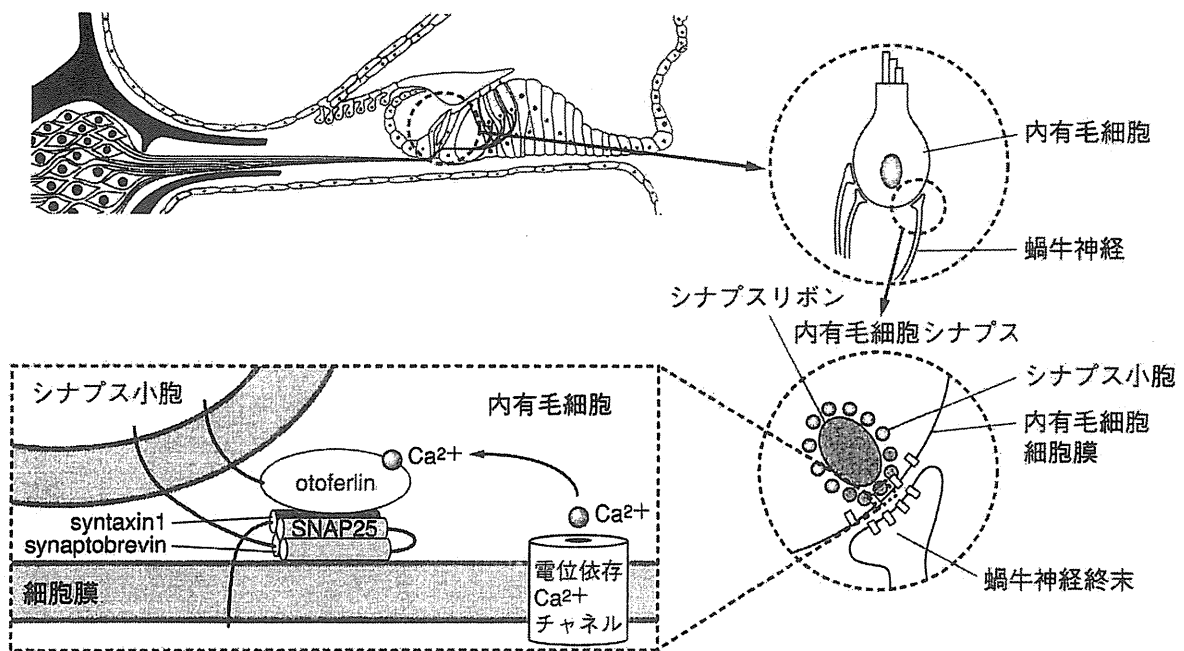


図 2 otoferlin の分子機能

otoferlin は内毛細胞シナプスにおいて  $\text{Ca}^{2+}$  濃度依存性にシナプス小胞の細胞膜融合に重要な syntaxin1 および SNAP25 と結合し、シナプス小胞の放出に重要な役割を果たしている。

るように AN 患者での OAE の反応は 3 歳頃までに消失することが多く、それ以後は AN の診断ができない。このため新生児聴覚スクリーニングによる早期難聴診断により AN の診断数が増加した。

### AN の遺伝的背景

AN の原因は遺伝性神経疾患の一症状としての発症が 42%、特発性(原因不明)が 48%、その他(超未熟児、新生児期の高ビリルビン血症や低酸素、敗血症、流行性耳下腺炎などの感染症、薬剤性など)が 10% という報告がある<sup>3)</sup>。近年、特発性 AN の大多数が遺伝性の非症候群性(難聴以外の症状を合併しない) AN であることが判明しており<sup>4)</sup>、本項で記す。他の原因の AN に関しては著者の総説を参照されたい<sup>5,6)</sup>。

非症候群性 AN の原因遺伝子として初めて報告されたのは常染色体劣性遺伝子の OTOF である<sup>7)</sup>。その後、常染色体劣性遺伝子の pejvakin 遺伝子、GJB2 遺伝子もその変異により一部の症例では非症候群性 AN となることが報告された。さらに、ミトコンドリア DNA に存在する 12S ribosomal RNA 遺伝子の T1095C 変異、そして常染色体優性遺伝の AUNA1 座位(13q14-21)および X 連鎖遺伝の

AUNX1 座位(Xq23-27.3)も非症候群性 AN の原因として同定されている。

これまでに非症候群性 AN 患者で同定された遺伝子変異はその大部分が OTOF 遺伝子変異である。本遺伝子は 1999 年に細胞膜蛋白質 otoferlin をコードする遺伝子として同定された<sup>8)</sup>。蝸牛の otoferlin は 48 エキソンより構成され、 $\text{Ca}^{2+}$  結合ドメインである C2 領域を 6カ所持ち、C 末端に膜貫通部位がある。内耳の音受容細胞である内毛細胞の基底部に局在し、C2 領域が  $\text{Ca}^{2+}$  濃度依存性の膜融合センサーとして働いており、シナプス小胞の細胞膜融合に重要な SNARE 複合体の syntaxin1 および SNAP25 と結合して、シナプス小胞の放出に重要な役割を果たしている<sup>9)</sup>(図 2)。これまでに難聴者で 50 種類以上の OTOF 遺伝子変異が報告されているが、スペイン人劣性遺伝小児難聴の約 3% で認められた Q829X 変異を除いて、その大部分は単一家系あるいは少数家系での報告であった。

### AN の遺伝子診断のインパクト

AN に対して遺伝子診断が一部の施設であるが可能となり、従来の診断方法では対応が困難であった AN 診療の課題に対しても適正な対応が可能となってきた。われわれが

これまでに日本人 AN 症例で 16 家系 16 人の OTOF 遺伝子診断と 3 家系 3 人の OPA1 遺伝子診断で実際に確認した臨床的意義を以下に記す。

第一に難聴診断の説明の裏付けとなる。AN の患者は難聴診断に至るまでに OAE による新生児聴覚スクリーニング、難聴診断としての OAE 検査、純音聴力検査などで聴覚正常と判定された患者が多いため、最終的に ABR で難聴と判定されても受け入れ難い場合も多い。このような時に、原因や病態も含めてなぜそのように判定されたかを説明することで納得が得られて、その後の診療を円滑に進められる。

第二に難聴の程度、特徴、経過を予測できる場合がある。言語発達には正しく調整された補聴器の装用が不可欠であり、これには難聴児の聴覚レベルの測定が重要である。しかし、AN では音に対する反応が不安定で純音聴力検査が困難な例が多い。さらに、AN では実際の聴力レベルにかかわらず ABR は無反応あるいは高度域値上昇を呈するため活用できない。OTOF 遺伝子による AN では、代表的な変異型と聴力レベルの相関があり、低音から高音まで同程度あるいは高音がやや障害の強い聴力型を呈し、聴力レベルが変化しないことから難聴の特徴を予測できる。

第三に OAE 消失後の AN 難聴児に対して補聴器による効果、言語訓練の補助手段や継続を説明する根拠となる。OTOF 遺伝子変異による AN では多くは 3 歳までに OAE が消失して、その後は臨床検査では一般の感音難聴(内耳性難聴)と鑑別できないが、OAE が消失しても言語の聞き取りが困難であるという本症の特徴は継続する。このため OTOF 遺伝子診断で OAE 消失後でも AN の病態があることを確認できる意義が高い。

第四に人工内耳の適応を判断する根拠となる。人工内耳手術は永続性の高度難聴が適応であり、一度手術をすると内耳を破壊するため、たとえ効果が不良であっても補聴器に戻せない。蝸牛神経障害型の AN では人工内耳で蝸牛神経を電気刺激しても中枢に言語としての信号を伝えられないタイプがあり、この場合は人工内耳手術の効果は期待できない。一方、OTOF 遺伝子の AN は内毛細胞シナプス障害型であり、蝸牛神経は正常であるため人工内耳の効果が高い<sup>10)</sup>。この鑑別は OTOF 遺伝子診断のみで可能であ

る。

また、一部の小児 AN では発達とともに難聴が正常化するため(一過性 AN)、人工内耳手術を避ける必要があるが、人工内耳は 4 歳を越えると効果が乏しくなるため、一過性と永続性の早期鑑別が求められる。OTOF 遺伝子による AN は永続性であり、遺伝子診断が早期鑑別に役立つ。

第五に遺伝カウンセリングにおいて次子の AN 再発率、保因者の考え方といった説明の根拠となる。OTOF 遺伝子による AN では劣性遺伝、OPA1 遺伝子による AN では優性遺伝となる。

## むすび

分子遺伝学的な研究により AN の原因遺伝子が同定され、遺伝子診断も可能となった。特に OTOF 遺伝子の診断は、従来の方法では困難であった AN の人工内耳手術の適応の判断に重大な役割を果たすことが確認された。今後、遺伝子診断が普及することで難聴診療の効果がより高まるとともに、病態に対する理解が促進され効果の高い治療法開発につながることを期待される。

## 文 献

- 1) Kaga K, Nakamura M, Shinogami M, et al. Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem responses, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol*. 1996; 25: 233-8.
- 2) Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al. Auditory neuropathy. *Brain*. 1996; 119: 741-53.
- 3) Starr A, Sininger YS, Pratt H. The varieties of auditory neuropathy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2000; 11: 215-30.
- 4) Rodríguez-Ballesteros M, Reynoso R, Olarte M, et al. A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the otoferlin gene (OTOF) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Hum Mutat*. 2008; 29: 823-31.
- 5) 松永達雄, 務台英樹. Auditory Neuropathy の遺伝子研究の動向. *MB ENT*. 2008; 93: 11-6.
- 6) Matsunaga T. Trends in genetic research on auditory neuropathy. In: Kaga K, Starr A, editors. *Neuropathies of the auditory and vestibular eighth cranial nerves*. London: Springer; 2009. p. 43-50.
- 7) Varga R, Kelley PM, Keats BJ, et al. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet*. 2003; 40: 45-50.
- 8) Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, et al. A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet*. 1999; 21: 363-9.
- 9) Roux I, Safieddine S, Nouvian R, et al. Otoferlin, defective in a human deafness form, is essential for exocytosis at the auditory ribbon synapse. *Cell*. 2006; 127: 277-89.
- 10) Rodríguez-Ballesteros M, del Castillo FJ, Martín Y, et al. Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene (OTOF). *Hum Mutat*. 2003; 22: 451-6.

# OTOF 遺伝子変異を認める Auditory neuropathy spectrum disorder の 乳幼児例における人工内耳装用効果

大原卓哉<sup>1)</sup>, 泰地秀信<sup>1)</sup>, 守本倫子<sup>1)</sup>, 本村朋子<sup>1)</sup>, 松永達雄<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立成育医療研究センター 耳鼻咽喉科

<sup>2)</sup>国立病院機構東京医療センター 耳鼻咽喉科・臨床研究センター

**要旨**：Auditory neuropathy spectrum disorder (以下 ANSD と略) は、耳音響放射が正常であるにもかかわらず ABR が無反応あるいは異常となる病態であり、聴力に比し語音聴取力が低いことが特徴とされている。ANSD の遺伝的原因の解明が近年進んできており、遺伝的原因として OTOF 遺伝子変異などの報告がある。ANSD に対する根本的治療は確立されておらず、人工内耳の効果や適応などについてまだ意見の一致がみられていない点が多い。今回我々は OTOF 遺伝子変異を認める ANSD の乳幼児 3 症例に対し人工内耳埋込術を施行し、その臨床経過、装用効果について検討したので報告する。3 症例とも DPOAE 両側正常、ABR 両側無反応であり遺伝子検査にて OTOF 遺伝子変異を認めた。補聴器装用効果は不十分であったが、人工内耳装用により良好な聴取能が得られており言語も発達してきている。

## —キーワード—

Auditory neuropathy, ANSD, OTOF, 人工内耳

## はじめに

Auditory neuropathy spectrum disorder (以下 ANSD と略) は、1996年に Kaga ら<sup>1)</sup>が Auditory nerve disease, Starr ら<sup>2)</sup>が Auditory neuropathy という名称で報告した疾患概念であり、近年 ANSD と呼称されるようになった<sup>3)</sup>。耳音響放射 (OAE) が正常であるにもかかわらず、聴性脳幹反応 (ABR) が無反応あるいは異常となる病態であり聴力に比し語音聴取力が低いことが特徴とされている。新生児聴覚スクリーニングの普及に伴い OAE は正常であるが実際には難聴がある例が報告されるようになったが、ANSD はスクリーニング時に OAE で良好な反応が得られる代表的な聴力障害の病態である。また、ANSD の遺伝的原因の解明が近年進んできてお

り、非症候性 ANSD の遺伝的原因として OTOF 遺伝子変異<sup>4)</sup>、PVJK 遺伝子変異<sup>5)</sup>などの報告がある。現在のところ ANSD に対する根本的治療は確立されておらず、補聴器あるいは人工内耳による聴覚リハビリテーションが主として行われているが、人工内耳の効果や適応などについてまだ意見の一致がみられていない点が多い。我々は ANSD に様々な病態があることを以前報告している<sup>6)</sup>が、今回 OTOF 遺伝子変異を認める ANSD の乳幼児 3 症例に対し人工内耳埋込術を施行し、その臨床経過、装用効果について検討したので報告する。

## 対象と方法

平成18年4月～平成21年3月に国立成育医療研究センター (旧：国立成育医療センター) 耳鼻咽喉科