

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
遺伝学的検査の実施拠点の在り方に関する研究
分担研究報告書

遺伝学的検査による難聴の分子病態の解明

研究分担者 野口 佳裕 東京医科歯科大学耳鼻咽喉科 講師

研究要旨

頻度の高い内耳奇形である前庭水管拡大症では、難聴の変動や反復性めまい発作が特徴とされてきた。前庭水管拡大症に伴う *SLC26A4* 変異例、*ATP6V1B1* 変異例、*SIX1* 変異例の検討では、これらの特徴は前庭水管拡大という形態的特徴ではなく内リンパ pH ホメオスタシスの破綻が関与する可能性が考えられた。一方、常染色体優性遺伝性難聴家系において日本人初の *DFNA5* 変異を同定し、その変異が東アジアにおける創始者変異であることが示唆された。

A.研究目的

難聴は、生活の質を著しく低下させる感覚器障害である。難聴は先天性もしくは後天性に発症するが、先天性難聴においては早期発見と早期療育が児の将来的なコミュニケーション能力の獲得を左右する。先天性難聴の半数以上がメンデル遺伝病としての遺伝性難聴であるため、早期診断や難聴病態解明のための遺伝学的検査の重要性は高い。本研究では、前庭水管拡大症(enlargement of the vestibular aqueduct、以下 EVA)を合併する遺伝性難聴例における genotype-phenotype correlation、日本人常染色体優性遺伝性難聴における *DFNA5* 変異を明らかとすることを目的とした。

B.研究方法

当施設を受診した遺伝性難聴家系に対して、表現型と遺伝型との関連を解析する。

(倫理面への配慮)

難聴の遺伝学的検査は、当施設の倫理審査委員会の承認のもと文書による同意取得の後に行っ

C.研究結果

(1) EVA における genotype-phenotype correlation

EVA は頻度の高い内耳奇形であり、*DFNB4*/*Pendred* 症候群、*BOR*/*BO* 症候群、遠位尿細管性アシドーシスなどの多彩な疾患群に合併しうる。今回われわれは、前庭水管拡大症を伴う *SLC26A4* 変異 5 例、*ATP6V1B1* 変異 1 例、*SIX1* 変異 2 例の聴平衡覚所見を検討した。これまで EVA の臨床的特徴として、難聴の進行や変動、反復性の発作性回転性めまいが報告されてきた。しかし、難聴の変動や反復性めまい発作は *SIX1* 変異例にのみ認められなかった。

(2) 日本人常染色体優性遺伝性難聴における *DFNA5* 変異

DFNA5 は常染色体優性の非症候群性遺伝性難聴の原因遺伝子であり、現在までに 4 つの異なる変異が報告されている。このうち、3 塩基欠失変異(c.991-15_991-13 del)は中国人と韓国人の常染色体優性の非症候群性遺伝性難聴家系に同定さ

れている。今回の研究では、常染色体優性の非症候群性遺伝性難聴を有する日本人患者 65 人に対して、*DFNA5* のイントロン 6 からエクソン 9 までの範囲における変異検索を行い、前述の 3 塩基欠失変異を 2 人に同定した。さらに、変異を認めた日本人家系にハプロタイプ解析を行い、過去の報告にある中国人および韓国家系のハプロタイプと比較したところ、41,874 塩基に及ぶ共有領域が認められた。

D. 考察

EVA において、*SLC26A4* 変異例、*ATP6V1B1* 変異例が呈した難聴の変動や反復性めまいは *SIX1* 変異例では認められなかった。*SIX1* は転写因子であり内耳発生に關与する。一方、*SLC26A4* がコードする pendrin は $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換体として働き、*ATP6V1B1* は H^+ -ATPase のサブユニットの 1 つをコードする。EVA における難聴の変動やめまいは前庭水管拡大という解剖学的特徴に起因するのではなく、*SLC26A4* や *ATP6V1B1* が担う内リンパ pH ホメオスタシスの破綻が關与する可能性が考えられた。

常染色体優性遺伝性難聴において、我々は日本人で初めての *DFNA5* 変異家系を同定した。同定された 3 塩基欠失変異は中国人と韓国家系で認められている既知の変異であり、本変異が東アジアにおける創始者変異である可能性が考えられた。

E. 結論

難聴の遺伝学的検査は、難聴の分子病態の解明に有用であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishio A, Noguchi Y, Sato T, Naruse TK,

Kimura A, Kitamura K. A *DFNA5* mutation identified in Japanese families with autosomal dominant hereditary hearing loss. *Ann Hum Genet* 78: 83-91, 2014.

- 2) 野口佳裕, 伊藤 卓, 川島慶之, 西尾綾子, 本田圭司, 喜多村 健: 前庭水管拡大症を伴う *SLC26A4*, *ATP6V1B1*, *SIX1* 変異例の聴平衡覚所見の検討. *Equilibrium Research* 72 : 97-106, 2013 .

2. 学会発表

- 1) Kitamura K, Sato T, Noguchi Y, Ayako N, Naruse T, Kimura A, Takagi A. Round Table 8 “Congenital risk factors in sensorineural hearing loss and autoimmune hearing loss” A *DFNA5* Mutation in two Japanese families with autosomal dominant hereditary hearing loss. 29th Politzer Society Meeting, Antalya, 2013.11
- 2) 野口佳裕, 西尾綾子, 武田憲昭, 島田亜紀, 千田いづみ, 喜多村 健: 常染色体優性遺伝形式の Auditory neuropathy spectrum disorder の 1 家系 . 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 札幌, 2013.5
- 3) Kato T, Noguchi Y, Kimura Y, Kitamura K: Comprehensive analyses for mitochondrial DNA in patients with hereditary hearing loss. Thirteenth Triennial Meeting The International Otopathology Society, Boston, 2013.6

H. 知的所有権の取得状況 (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