

令和4年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

分担研究報告タイトル：当院における若年発症型両側性感音難聴患者の検討

研究分担者 中西 啓（浜松医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

研究要旨

当院を受診した疑い例を含む若年発症型両側性感音難聴の51例について検討した。確実例は5/51例（10%）であり、疑い例を含めた51例と比較すると、常染色体顕性遺伝を呈するものが多いこと、中等度感音難聴を呈することが多いことが特徴であった。確実例の難聴遺伝子解析の結果、2人に *TECTA* 遺伝子、2人に *CDH23* 遺伝子、1人に *WFS1* 遺伝子にバリエントが同定された。*TECTA* 遺伝子にバリエントが同定された2例や *CDH23* 遺伝子にバリエントが同定された1例はこれまでの報告と同様の臨床像を呈していたが、*CDH23* 遺伝子にバリエントが同定されたもう1例や、*WFS1* 遺伝子にバリエントが同定された例では、非典型的な臨床像を呈していた。*CDH23* 遺伝子バリエント例や *WFS1* 遺伝子バリエント例では、時に非典型的な臨床像を呈することがあり、遺伝カウンセリングの際に、注意を要すると思われた。

A. 研究目的

若年発症型両側性感音難聴は、40歳未満の若年で発症する両側性感音難聴で、既知の外的因子（騒音、外傷、薬剤、急性ウイルス感染など）による難聴を除いたものである。診断のためには 1. 遅発性かつ40歳未満の若年発症である、2. 両側の感音難聴があり良聴耳が中等度以上の難聴である、3-1. 既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子である *ACTG1* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子に病的バリエントが同定されている、3-2. 既知の外的因子が除外されている、の全てを満たす必要がある。しかし、3-1. に記載されている遺伝子に病的バリエントを同定することができないこともあり、そのような症例は「疑い例」とされる。今回われわれは、当院

における若年発症型両側性感音難聴患者の臨床像を明らかにすることを目的として検討を行った。

B. 研究方法

2022年12月までに当院耳鼻咽喉科外来を受診し、上記診断基準（疑い例を含む）を満たした51人を対象とした。家系内に複数の難聴者がいる場合には、発端者を検討の対象とした。これらの患者において、難聴発症年齢、遺伝形式、難聴の程度について検討した。また、難聴の原因遺伝子を同定することができた確実例においては、別上記の項目について検討した。さらに、長期間にわたって聴力経過を追うことができた確実例においては、難聴の進行度を算出するため、3分法による平均聴力閾値を経時的にプロットして散布図を作成し、近似直

線を描き (Microsoft Excel for Mac® 2016 を使用)、近似直線の傾きを難聴の進行度 (dB HL/年) として、難聴の進行度を検討した。

遺伝学的検査は、「難聴の遺伝学的検査 (NGS 法、2022 年 8 月までに検査を行った患者では対象は 19 遺伝子 154 バリエント、2022 年 9 月以降に検査を行った患者では対象は 50 遺伝子 1135 バリエント、株式会社ビー・エム・エル」にて 1 次スクリーニングをおこない、2 次スクリーニングは信州大学との共同研究で行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、浜松医科大学と信州大学の研究倫理審査委員会にて承認されている。遺伝子解析を行う前に、患者に遺伝学的検査について十分に説明し、インフォームド・コンセントを得た後、末梢血を採血した。

C. 研究結果

51 人の内訳は、男性 24 人、女性 27 人であり、当科初診時年齢の中央値は 35 歳であった。難聴発症年齢の中央値は 10 歳であった。遺伝形式は、家系内に難聴者がいない孤初例が 37 人、常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) が 12 人、常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) が 2 人であった。良聴耳の難聴の程度は、中等度感音難聴が 36 人、高度感音難聴が 12 人、重度感音難聴が 3 人であった。難聴の原因遺伝子を同定することができた確実例は 5 人であった。確実例 5 人の難聴発症年齢の中央値は 6 歳であり、遺伝形式は孤初例が 3 人、常染色体顕性遺伝が 2 人で

あった。良聴耳の難聴の程度は、中等度感音難聴が 4 人、重度感音難聴が 1 人であった。難聴遺伝子解析の結果、2 人に *TECTA* 遺伝子、2 人に *CDH23* 遺伝子、1 人に *WFS1* 遺伝子にバリエントが同定された。*TECTA* 遺伝子にバリエントが同定された 2 人の中で、1 人では ZA ドメインにバリエントが同定され、1 人では ZP ドメインにバリエントが同定された。確実例のオージオグラムを図 1 に示す。*TECTA* 遺伝子の ZA ドメインにバリエントが同定された患者 (症例 1) は高音漸傾型、ZP ドメインにバリエントが同定された患者 (症例 2) は皿側、*CDH23* 遺伝子にバリエントが同定された 1 人の患者 (症例 3) は高音漸傾型、もう 1 人の患者は皿型 (症例 4)、*WFS1* 遺伝子にバリエントが同定された患者 (症例 5) は皿型のオージオグラムを呈していた。聴力経過を追うことができた症例 1、3、4 において散布図を作成すると、症例 1 と 3 では聴力の変動はほとんど認めなかったが、症例 4 では聴力がかなり変動していた (図 2)。難聴の進行度は、症例 1 では、右耳=0.5dB/年、左耳=0.5dB/年、症例 3 では、右耳=1.2dB/年、左耳=2.4dB/年、症例 4 では、右耳=1.5dB/年、左耳=-0.5dB/年であった。

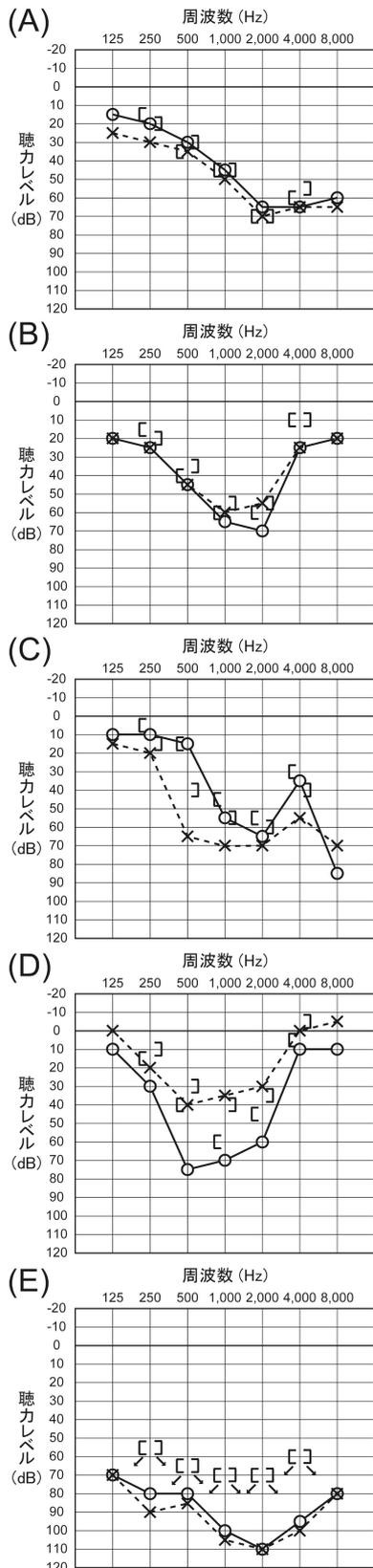


図1 初診時のオーディオグラム(A:症例1、

B:症例2、C:症例3、D:症例4、E:症例5)

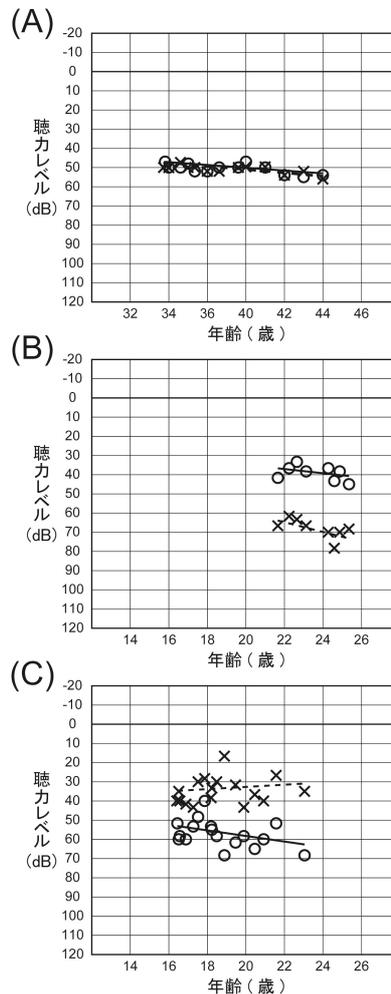


図2 平均聴力閾値を経時的にプロットして作製した散布図と近似曲線(A:症例1、B:症例3、C:症例4)

○は右耳の平均聴力閾値、×は左耳の平均聴力閾値、実線は右耳の近似曲線、破線は左耳の近似曲線を示す。

D. 考察

当院での検討では、確実例は5/51例(10%)であり、疑い例を含めた51例と確実例を比較すると、確実例では常染色体顕性遺伝を呈するものが多いこと、中等度感音難聴を呈することが多いことが特徴と思

われた。確実例に常染色体顕性遺伝を呈するものが多い要因としては、若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子として常染色体顕性遺伝をとる遺伝子（ACTG1 遺伝子、COCH 遺伝子、KCNQ4 遺伝子、TECTA 遺伝子、WFS1 伝子）が多く含まれていることが関与していると思われた。

Usami et al. (*Hum Genet*, 2022) は、TECTA 遺伝子バリエント例では、難聴の進行は軽度であり中等度感音難聴を呈するものが多いこと、CDH23 遺伝子バリエント例では、先天性重度感音難聴を呈するものから、年齢とともに徐々に難聴が進行するものまで様々な臨床像を呈すること、WFS1 遺伝子バリエント例では、中等度感音難聴を呈することが多いことを報告している。TECTA 遺伝子にバリエントが同定された 2 例や CDH23 遺伝子にバリエントが同定された 1 例はこれまでの報告と同様の臨床像を呈していたが、CDH23 遺伝子にバリエントが同定されたもう 1 例では、聴力がかなり変動し、10~20dB の左右差を認めた。また、WFS1 遺伝子にバリエントを同定することができた例では、重度感音難聴を呈していた。CDH23 遺伝子バリエント例や WFS1 遺伝子バリエント例では、時に非典型的な臨床像を呈することがあり、遺伝カウンセリングで今後の聴力経過などについて説明する際に、注意を要すると思われた。

E. 結論

当院を受診した疑い例を含む若年発症型両側性感音難聴の検討では、確実例は 5/51

例（10%）であり、疑い例を含めた 51 例と比較すると、常染色体顕性遺伝を呈するものが多いこと、中等度感音難聴を呈することが多いことが特徴であった。確実例の難聴遺伝子解析の結果、2 人に TECTA 遺伝子、2 人に CDH23 遺伝子、1 人に WFS1 遺伝子にバリエントが同定された。TECTA 遺伝子にバリエントが同定された 2 例や CDH23 遺伝子にバリエントが同定された 1 例はこれまでの報告と同様の臨床像を呈していたが、CDH23 遺伝子にバリエントが同定されたもう 1 例では、聴力がかなり変動し、10~20dB の左右差を認めた。また、WFS1 遺伝子にバリエントを同定することができた例では、重度感音難聴を呈していた。CDH23 遺伝子バリエント例や WFS1 遺伝子バリエント例では、時に非典型的な臨床像を呈することがあり、遺伝カウンセリングで今後の聴力経過などについて説明する際に、注意を要すると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakanishi H, Yamada S, Kita J, Shinmura D, Hosokawa K, Sahara S, Misawa K. Auditory and Vestibular Characteristics of NLRP3 Inflammasome Related Autoinflammatory Disorders: Monogenic Hearing Loss can be Improved by Anti-Interleukin-1 Therapy. *Front Neurol* 13, 865763, 2022.

2) Nakanishi H, Okano T, Ito T, Byung Yoon C, Hoa M. Autoinflammation of the

inner ear. *Front Neurol* 13, 1071382, 2022.

3) Yamada S, Kita J, Shinmura D, Nakamura Y, Sahara S, Misawa K, Nakanishi H. Update on findings about sudden sensorineural hearing loss and insight into its pathogenesis. *J Clin Med* 11, 6387, 2022.

4) 中西啓, 喜多淳哉, 西尾信哉, 宇佐美真一, 三澤清. Zona pellucida ドメインの *TECTA* 遺伝子変異により発症した非症候群性常染色体優性遺伝性難聴家系における聴力像の解析: 特徴的な皿型オージオグラムの加齢性変化. *Audiol Jpn* 65, 145-151, 2022.

2. 学会発表

1) 中西啓, 喜多淳哉, 新村大地, 西尾信哉,

宇佐美真一, 三澤清. 当院における *CDH23* 遺伝子バリエーション例における聴力像の検討. 第 67 回日本聴覚医学会総会・学術講演会: 2022. 10. 6-7.

2) 中西啓, 喜多淳哉, 新村大地, 南條茉央, 西尾信哉, 宇佐美真一, 三澤清. 当院における若年発症型両側性感音難聴例の検討. 第 67 回日本聴覚医学会総会・学術講演会: 2022. 10. 18-19.

3) 中西啓, 喜多淳哉, 三澤清. 前庭における NLRP3 インフラマソーム活性化の検討. 第 81 回めまい・平衡医学会総会・学術講演会: 2022. 11. 17-18.

H. 知的財産権出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし