

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

令和4年度に経験した当科における遺伝性難聴症例の検討
～特に追加解析の結果開示について

研究分担者 小林 有美子（岩手医科大学医学部臨床遺伝学科）

研究要旨

本学を含む本研究班共同研究施設の多くにおいて、保険収載セットで実施した遺伝学的検査で陰性だった症例は研究代表施設である信州大学で網羅的解析を段階的に実施し、結果は随時検査実施施設側に返却される。この返却はあくまでも臨床検査結果としての返却ではないため、クライアントに開示する内容については検討が必要である。開示に関する課題について考察するために、令和4年度に遺伝学的検査、返却結果開示や協議等実施した症例について検討した。期間内に①初回検査、②追加解析開示、③追加解析返却結果協議を行った77症例の発症年齢をみると先天性、若年発症はほぼ同数で、40歳以上発症者はいなかった。①では原因遺伝子変異を6例(23.0%)で認めた。②返却結果開示した16例のうち*PDZD7*遺伝子変異1症例は新規変異で、複数回のセッションおよび代表施設との協議を要した。現在開示内容協議中の③群35例中、遺伝子変異が返却されたのは18例(51.4%)で、うち8例がGCに十分な検討を要する*STRC*遺伝子変異の2 copy lossであった。このように、追加解析返却内容が患者・家族にとって有意義に利用されるためには、結果開示（場合によって非開示）について、各施設内や代表機関との十分な協議検討が必要と思われた。

A. 研究目的

難聴の遺伝学的検査が保険収載となった2012年から、岩手医科大学では遺伝学的検査および遺伝カウンセリング（GC）を臨床遺伝科外来で、難聴を専門とする臨床遺伝専門医兼耳鼻咽喉科専門医と、認定遺伝カ

ウンセラーとともに実施している。本学を含む本研究班共同研究施設の多くにおいて、保険収載のセットで実施した遺伝学的検査（以下、初回検査）で陰性だった症例は信州大学で網羅的解析（以下、追加解析）を段階的に実施し、結果は随時検査実施施設側

に返却される。これらの返却はあくまでも臨床検査結果としての返却ではないため、クライアントに結果を開示するかどうか、およびその開示内容については事前に解釈等の十分な協議が必要である。また、病的意義が明らかでない新規変異などの場合は追加家系解析が必要となる。このため当科では、返却結果数が増加した R3 年度頃から、難聴における網羅的遺伝学的検査返却結果について臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラー、専門外来看護師とで協議し、追加家系解析が必要なケースなどの振り分けを行い、クライアントへの開示や追加研究協力依頼（家族に対し）を行うこととした。このうち家族解析を追加した症例等については、ある程度症例数がまとまった時点で研究代表施設である信州大学へ依頼し、個別事例検討会を実施した。このような当科における結果開示に関する今後の課題等について考察するために、令和 4 年度に実施した初回検査、追加解析結果協議症例について、検査実施年齢、難聴発症年齢や遺伝子変異の内訳等を検討した。

B. 研究方法

後ろ向き研究。

（倫理面への配慮）

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（2013 年フォルタレザ改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）に従って本研究を実施する。

本施設は共同研究施設であり、対象となる被験者からの個別同意を得る代わりに本

研究の実施についての情報をホームページなどに公開し、研究対象者等が研究実施を拒否できる機会を保障する。公開情報により研究対象者等が拒否した場合は、研究の対象とせず、除外する。

また、難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル-倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き-に準拠し、所属長より情報提供の許可を得るとともに、オプトアウト文書に相当する「疫学調査に関する概要」の公開を行い、研究対象者等が研究実施を拒否できる機会を保障する。公開情報により研究対象者等が拒否した場合は、研究の対象とせず、除外する。

C. 研究結果

令和 4 年 4 月から令和 5 年 3 月までに①初回検査、②追加解析開示、③追加解析返却結果協議を行った 77 症例に対し、以下の検討を行った。1) 年齢：遺伝学的検査実施年齢及び発症年齢、2) 遺伝子変異について。症例数はそれぞれ①26 例、②16 例、③35 例であった。

1) 年齢について：それぞれ（表 1）の通りであった。発症年齢については 40 歳以上発症例は 0 例で、今回の対象者はすべて 0～6 歳群または 6～40 歳までの発症の難聴者であった。検査実施年齢が比較的高齢でも、過去の受診歴を確認することによって発症年齢を推定でき、先天性や若年発症と診断できたケースが散見された。

	検査年齢 (歳)			発症年齢 (歳)		
	0~6	0 ~ 40	40 ~	0~6	6 ~ 40	40 ~
初回検査	4	14	8	11	15	0
追加解析 GC	4	9	3	11	5	0
追加解析 協議	17	13	6	21	14	0
計	25	36	17	43	34	0

(表 1) 遺伝学的検査実施年齢と発症年齢

2) 遺伝子変異について：①～③について発症年齢別のそれぞれの遺伝子変異の内訳を（表 2）に示す。①初回検査では 6/26(23.0%)で原因遺伝子と考えられる変異を検出した。②では（表 2）に示す遺伝子変異症例 16 例に返却結果協議の後、結果開示した。③返却結果協議中の 35 例は陰性 12 例(34.3%)、保険収載 confirm5 例(14.3%)、新規陽性 18 例 (51.4%) であり、（表 2）に示すような遺伝子変異症例について協議中である。

①初回検査		発症年齢 (歳)		計
		0~6	6~40	
変異	<i>CDH23</i>	0	1	1
	<i>GJB2</i> 複合ヘテロ	1	1	2
	<i>Mt8296A>G</i>	0	1	1
	<i>SLC26A4</i> 複合ヘテロ	1	0	1
	<i>CRYM</i>	0	1	1

②追加 GC		発症年齢 (歳)		計
		0~6	6~40	
変異	<i>CDH23</i>	1	0	1
	<i>GJB2</i>	1	0	1
	<i>PDZD7*</i>	1	0	1
	<i>KCNQ4</i>	0	2	2
	<i>MYH9</i>	1	0	1
	<i>ACTG1</i>	0	1	1
	<i>OTOG</i>	2	0	2
	<i>COCH</i>	0	1	1
	<i>EDNRB</i>	1	0	1
	<i>USA 2A</i>	2	0	2
	<i>MYO15A</i>	2	0	2
			16	
③追加協議		発症年齢 (歳)		計
		0~6	6~40	
	<i>CDH23</i>	0	1	1
	<i>MYO15A</i>	2	0	2
	<i>MYO7A</i>	0	1	1
	<i>NLRP3</i>	0	2	2
	<i>OTOF</i>	0	1	1
	<i>OTOA</i>	1	0	1
	<i>OTOG</i>	1	0	1
	<i>PDZD7*</i>	1	0	1
	<i>STRC</i>	7	1	8
			18	

(表 2) 返却された症例の遺伝子変異

(*) ②、③の重複症例

D. 考察

今回の対象のうち、②協議済症例は臨床症状とのすり合わせの結果、追加解析依頼

を含め開示すべきと判断し、家族や発端者に対しセッションを実施した症例で、①と比較し多彩な遺伝子変異が少数ずつみられた。このうち *PDZD7* 遺伝子変異症例は②、③に重複しているが、これは新規変異であり、症候群性難聴か否か議論のある変異であるために、複数回のGC、家族解析や聴力評価と代表施設との協議を要した症例であった。また、アッシャー症候群タイプ2の原因遺伝子である *USH2A* は2例で、いずれも本邦では新規変異の組み合わせとなる、現在難聴のみの低年齢小児症例であった。このように難聴のみが先に診断された症例に対し発症前の眼科併診体制を勧奨することについて、聴覚に加え視覚障害も進行する可能性のある本症候群原因遺伝子の新規変異という結果開示は、より高度な協議と慎重な遺伝カウンセリングが必要とされると思われた。

③追加解析協議中症例では、18例中8例と非常に多くに *STRC* 遺伝子の2 copy lossが認められた。これらは欠失部位によって男性不妊をきたすDISのGCが必要となるため、開示内容は周産期GC経験のある認定遺伝カウンセラーと十分に協議する必要があると思われる。

本邦の先天性難聴の遺伝学的検査は、遺伝形式や重症度の異なる数十種類の遺伝子検査を一度に実施する世界的にも高度な解析が行われている。初回のスクリーニングとして「先天性難聴の遺伝子検査」が保険収載されており、平成27年3月の報告では、国内121施設で検査が実施され、当該

検査の受注検査会社であるBMLによれば、2019年度の先天性難聴の遺伝学的検査受注数は1,479件にのぼる。共同研究施設では更に詳細な研究解析に進む体制が整っているが、問題点としては、この追加解析結果が患者・家族に有意義に開示されるために、この結果には病的意義が不明な新規変異なども含まれていることから、結果開示（場合によって非開示）について、かなり踏み込んだ各施設や代表機関との協議検討が必要であろう点と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Y Iwasa, Y Kobayashi, S Usami, 他42名. Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an *OTOF*-related hearing loss cohort in Japan. Hum Genet. 2022 Apr;141(3-4):993-995. doi: 10.1007/s00439-021-02392-y.

2. 学会発表

1) 小林有美子、菅野智子、宇佐美真一、他3名。成人難聴者における遺伝カウンセリング症例の検討。第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会・学術講演会。2022年5月25日（水）～28日（土）、神戸ポートピアホテル。

2) 小林有美子、菅野智子。新生児聴覚スクリーニング検査後の学校との連携実施状況の検討。第18回小児耳鼻咽喉科学会総会・

学術講演会。2022年7月21～22日、富山国際会議場。

3) 小林有美子、松岡るみ子、佐藤宏昭。東日本大震災を契機に発症し長期経過観察した機能性難聴症例。第67回日本聴覚医学会総会・学術講演会。2022年10月5～7日、山形テルサ。

む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）