

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：進行性難聴を示した MYH9 関連疾患の1家系

研究分担者 山下 裕司（山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学）

研究協力者 菅原 一真（山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学）

研究要旨

MYH9 遺伝子は非筋ミオシン重鎖 IIA (NMMHC-IIA) 蛋白質をコードし、その変異により、巨大血小板性血小板減少症、若年成人発症の進行性感音難聴、早発性白内障、肝酵素の上昇、糸球体腎症を初発とする腎疾患等の症状を呈する遺伝性疾患（MYH9 関連疾患）の原因となることが知られている。本年度の研究を通じて MYH9 関連疾患による難聴を示した1家系を経験した。比較的希な疾患であり、進行性感音難聴を示した聴力経過、随伴症状につき検討を行った。

A. 研究目的

MYH9 遺伝子は非筋ミオシン重鎖 IIA (NMMHC-IIA) 蛋白質をコードし、その変異により、巨大血小板性血小板減少症、若年成人発症の進行性感音難聴、早発性白内障、肝酵素の上昇、糸球体腎症を初発とする腎疾患等の症状を呈する遺伝性疾患（MYH9 関連疾患）の原因となることが知られている。今回、我々は、本臨床研究を通じて、難聴の原因を明らかにできた1家系を報告する。

B. 研究方法

当科で難聴に対する遺伝子解析を受けた患者で、信州大学との共同研究より難聴の原因が明らかになった1家系について検討

し、症例報告を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は山口大学医学部附属病院治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認のもとに行なった（管理番号 H27-048, H29-131, H2019-024）。また、対象症例に対して遺伝子解析を行う前に遺伝カウンセリングを行なった上で、同意を取得した。

C. 研究結果

症例（発端者）54歳、男性
現病歴：26歳頃難聴と診断され、徐々に増悪し、会話困難となった。29歳で右人工内耳埋込術を受け、以後、リハビリで当院に通院していた。47歳で両耳装用のた

めに左人工内耳埋込術を受けたが、その際、遺伝子解析について説明を受け、難聴を発症している2名の子供、まだ難聴について精査中の1名の孫と同時に検査を行った。

既往歴：特記すべきこと無し

家族歴：家系図を示す（図1）。難聴者の多い家系であり、常染色体優性遺伝形式が疑われた。

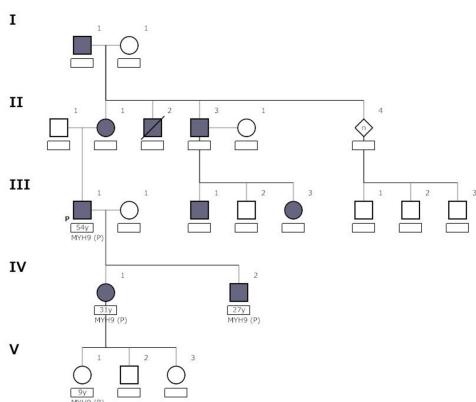


図1：家系図

検査所見：47歳左人工内耳埋込術前の聴力検査では両側聾であり、ABRでも100 dBのクリック刺激で無反応であった（図2）。CTでは側頭骨に異常は認めなかつた。

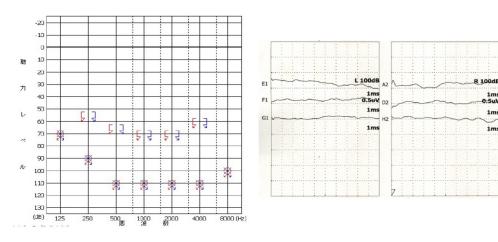


図2：聴力検査（標準純音聴力検査、ABR）

経過：保険診療としての遺伝子解析では難聴の原因遺伝子は明らかにならなかったが、信州大学の臨床研究でMYH9遺伝子にミスセンス変異p.R705Hが同定され、過去

に報告されたバリエント(Lalwani, et al. 2000)であることから、難聴の原因と判断された。また、同じ遺伝子変異は2名の子からも同定され、難聴の原因と判断された。

D. 考察

難聴に関するMYH9遺伝子変異は常染色体優性非症候性感音難聴DFNA17の原因遺伝子とされていたが、その後の研究により、症状によって細分化されていた複数の疾患の原因遺伝子であることが明らかになった。May-Hegglin異常症は巨大血小板を伴う血小板減少および白血球封入体を特徴とする疾患であり、進行性の糸球体腎炎や感音性難聴および白内障などのAlport症候群を合併する場合にはFechtner症候群やEpstein症候群とされていたが、これらの類縁疾患をまとめてMYH9関連疾患と呼ばれている。Savioiaらによると、各症状の出現頻度は、巨大血小板 100%（生下時より）、血小板減少症 98%（生下時より）、出血傾向 80-90%（ほとんど無症状で出血のリスクのみ）、感音難聴 80-85%（33歳で半数、年齢とともに増加）、肝機能異常 50%（人生の後半で出現）、腎症 25%（発症の平均年齢は27歳）、白内障 20%（発症の平均年齢は37歳）とされている(Savioia and Pecci 1993) (updated 2021)。本症例で過去の人工内耳手術の周術期の採血結果を再検討してみたが、血小板数は18.1万/ μ l (15-40)と正常下限、肝酵素についてもAST 21 U/L(12-34)，

ALT 31 U/L (5/34) と正常範囲内であつた。遺伝カウンセリングの際に、患者に確認したところ、健康診断では時々異常値を指摘されるとのことで軽度の肝機能異常を発症している可能性がある。長男は肝酵素異常が顕在化しており、当院内科で肝生検にて精査されたが、原因不明の肝機能異常とされていたことが判明した。カウンセリングでは、家系内の難聴発症者には、難聴以外の追加の精査を推奨した。本疾患の難聴は年齢とともに頻度が増加するとされているが、これは徐々に進行するためであると考えられる。長女の聴力経過を長期に検討した結果を図3に示す。6歳で既に高音漸傾型の感音難聴を呈し、

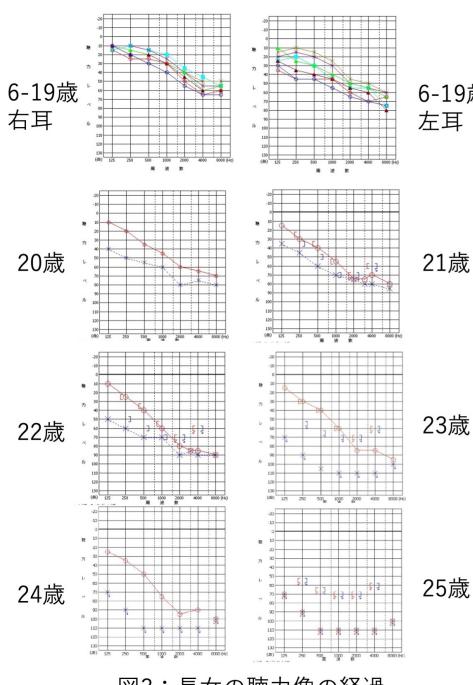


図3：長女の聴力像の経過

徐々に進行、出産を契機に23歳と25歳で急に増悪し、両側聾に至った。出産と聴力の関連は不明であるが、今後も症例を集積して、検討する必要がある。

E. 結論

MYH9 遺伝子変異による難聴の1家系を検討した。頻度の少ない疾患であり、今後も臨床データを蓄積する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山本陽平, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司. 鼓膜原発と考えられた中耳カルチノイドの1例. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 94(3):276-281, 2022.
- 2) 菅原一真, 山下裕司. 特集 帰っちゃいけない！外来診療のピットフォール 《本当はこわい耳疾患》 めまい-前下小脳動脈症候群/Wallenberg症候群(延髄外側症候群). 耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 94(9):716-718, 2022.
- 3) 菅原一真, 山下裕司. 特集 薬にまつわる疑問に答える 耳鼻咽喉科頭頸部外科の症状別の薬 急性感音難聴. JOHNS. 38(9):1187-1189, 2022.
- 4) Takafumi Matsuura, Kazuma Sugahara, Yohei Yamamoto, Junko Tsuda, Makoto Hashimoto, Hiroshi Yamashita. Prevention of progressive hearing loss in a mouse model of diabetes by oral intake of eicosapentaenoic acid ethyl ester. Acta Oto-Laryngologica. 143(2):113-120, 2023.
- 5) Makoto Hashimoto, Izumi Koizuka, Hiroshi Yamashita, Mamoru Suzuki, Koichi Omori, Hideki Origasa, Noriaki Takeda, Hideo Shojaku. Diagnostic and

therapeutic strategies for vestibular neuritis of the Japan society for equilibrium research. *Auris Nasus Larynx*:2022.

2. 学会発表

- 1) 菅原一真, 岩本 文, 真崎達也, 松浦貴文, 橋本 誠, 山下裕司: カルシウム代謝の耳石形成に及ぼす影響について 第123回 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 神戸 2022.
- 2) 松浦貴文, 菅原一真, 山本陽平, 山下裕司: 糖尿病モデルマウスにおけるエイコサペントエン酸投与の難聴への影響 第123回 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 神戸 2022.
- 3) 津田潤子, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: 難聴モデルマウスに対するニコチニアミドモノヌクレオチド(NMN)投与による聴覚の検討 第123回 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 神戸 2022.
- 4) 真崎達也, 菅原一真, 狩野有加莉, 橋本 誠, 山下裕司: ノビレチン製剤によるマウス有毛細胞保護効果についての検討 第123回 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総

会・学術講演会 神戸 2022.

- 5) 岩本 文, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: STRC 遺伝子 knock out ゼブラフィッシュの表現型についての検討 第123回 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 神戸 2022.
- 6) 岩本 文, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: STRC 遺伝子 knock out ゼブラフィッシュの表現型の検討 第67回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 山形 2022.
- 7) 菅原一真, 岩本 文, 橋本 誠, 山下裕司: 耳石形成に及ぼすカルシウム代謝の影響 第81回 日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 奈良 2022.

H. 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