

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：MY06 遺伝子変異を認めた1例

研究分担者 池園 哲郎（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

若年発症型両側性感音難聴は、1 遅発性かつ若年発症である（40 歳未満の発症）、2 両側性である、3 遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除外される、の3つの条件を満たす場合に診断される。既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子としては、従来 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 遺伝子の7遺伝子変異が同定されていたが、近年 EYA4 遺伝子、MY06 遺伝子、MY015 遺伝子、POU4F3 遺伝子の4遺伝子が追加され合計11遺伝子変異となった。それに伴い、BML社の「若年発症型両側性感音難聴の遺伝子解析」の検査遺伝子も11遺伝子に変更された。今回、病歴、家族歴から若年発症型両側性感音難聴を疑い遺伝子検査を行い、MY06 c.781G>T:p.Glu261 遺伝子変異を認めた症例を報告する。

A. 研究目的

現在難聴の遺伝子検査には、「先天性難聴の遺伝子解析(Ver.2)」「若年発症型両側性感音難聴の遺伝子解析」の2種類がある。本報告の症例で認めた変異は、「先天性難聴の遺伝子解析(Ver.2)」の検査では測定されない変異であった。両検査の選択の意義、本症例で認めた変異の評価をすることを目的として、症例の病歴、家族歴などを検討した。

B. 研究方法

MY06 c.781G>T:p.Glu261 遺伝子変異を認めた症例の病歴、聴力、家族歴を評価した。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査施行前に遺伝カウンセリングを行い当院遺伝子検査倫理規定に基づき十分な説明と同意を得た。

C. 研究結果

症例：41歳男性

現病歴：35歳頃から両難聴、高音の耳鳴を自覚していた。難聴は徐々に悪化し、近医を受診した。両側性感音難聴を認め、家族歴から遺伝性難聴が疑われたため当科を受診した。めまいの自覚は無かった。

家族歴：父に30代からの難聴を認める。

初診時所見：両側鼓膜正常、純音聴力検査

の気導聴力閾値は右 38.8dB、左 37.5dB (4分法)であった。

遺 伝 子 検 査 : MY06 c.781G>T:pGlu261 hetero の変異を認めた。

D. 考察

本症例および父親に若年発症の難聴を認めたため、遺伝性難聴を疑い、遺伝子検査により若年発症型両側性感音難聴の原因遺伝子として知られている MY06 遺伝子変異を認めた。しかしながら、本症例の変異は、新規のバリエーションのため、難聴の原因として確定はされていない。患者には、父親が同一の変異を有するか検査することで、より難聴の原因の特定に近づくことを説明した。

また MY06 c.781G>T:pGlu261 変異は、「先天性難聴の遺伝子解析(Ver.2)」の検査では、測定されない変異である。そのため「若年発症型両側性感音難聴の遺伝子解析」検査を施行したことで、診断が得られた。2つの検査は、費用面で患者の負担は異なるが、早期の診断には、適切な検査選択が重要であると考えられる。

現時点での対応は、補聴器を勧めている。MY06 遺伝子変異では、難聴が悪化する可能性があるため、定期的な聴力のフォローアップも勧めた。また同遺伝子変異では、めまいを認める症例は少ないとされているが、難聴進行例では、前庭機能低下を認めると報告されているため、前庭機能評価も合わせて評価する予定である。

E. 結論

MY06 c.781G>T:pGlu261 hetero の変異を

認め、難聴の原因と考えられる。今後、家族の遺伝子検査により、原因として確定される可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1)Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T, Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI. Correction to: Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an OTOF-related hearing loss cohort in Japan Hum Genet. 141(3-4):993-995. 2022/4

2)Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T, Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y,

Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI. Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an OTOF-related hearing loss cohort in Japan Hum Genet. 141(3-4):865-875. 2022/4

2. 学会発表

1)Tetsuo Ikezono

Controversy Panel: Perilymphatic fistula, The New Era
XXXIBARANY SOCIETY MEETING (Spain)
2022/5/9-11

2)Tetsuo Ikezono

Innovation in Otology in Japan
EES2020 4th world Congress on Endoscopic Ear Surgery (Kyoto, Japan) 2022/12/5-8
(2022/12/7)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

1. (外国 米国) 発明の名称:ANTIBODY REACTING WITH NATIVE COCHLIN-TOMO-PROTEIN (CTP) AND METHOD FOR MEASURING CTP USING SAME

出願人:Saitama Medical University

発明者:IKEZONO, Tetsuo、SHIKAZE,

Satomi

特許番号:US9458210 (2016年10月4日)

公開番号:US2014030742 (A1) (2014年1

月30日)

出願番号:US 14/008,677 (2012年4月2日:優先日:2011年3月31日)

2. 【日本】発明の名称:未変性 Cochlin-tomoprotein (CTP) に反応する抗体及びそれを用いた CTP の測定方法

出願人:学校法人埼玉医科大学

発明者:池園哲郎、志風沙登美

特許番号:特許第 6000239 号 (2016年9月9日)

公開番号:再公表 2012-133898(2014年7月28日)

出願番号:特願 2013-507843 (2012年4月2日:優先日:2011年3月31日)

3. 【外国 欧州 EP/DE (ドイツ)】

発明の名称:ANTIBODY REACTING WITH NATIVE COCHLIN-TOMOPROTEIN (CTP) AND METHOD FOR MEASURING CTP USING SAME

出願人:Saitama Medical University

発明者:IKEZONO, Tetsuo、SHIKAZE, Satomi

特許番号:602012028315.7 (2017年2月21日)

公開番号:EP2692735A1(2014年2月5日)

出願番号:2012-763119 (2012年4月2日:優先日:2011年3月31日)

4. 【外国 欧州 EP/IT (イタリア)】

発明の名称:ANTIBODY REACTING WITH NATIVE COCHLIN-TOMOPROTEIN (CTP) AND METHOD FOR MEASURING CTP USING SAME

出願人:Saitama Medical University

発明者:IKEZONO, Tetsuo、SHIKAZE,

Satomi

特許番号 : 502017000023576 (2017 年 2
月 1 日)

公開番号 : EP2692735A1 (2014 年 2 月 5 日)

出願番号 : 2012-763119 (2012 年 4 月 2 日 :
優先日 : 2011 年 3 月 31 日)