

先天性難聴における先天異常症候群の遺伝学的診断と臨床的特徴

研究分担者 松永 達雄

独立行政法人国立病院機構東京医療センター
臨床研究センター聴覚・平衡覚研究部長 / 臨床遺伝センター長

研究要旨

耳鼻咽喉科診療における先天異常症候群の診療状況は、これまで検討されていない。症状別に先天異常症候群の関与の詳細を把握できると、診療の向上につながると考えられる。このため、本研究では先天異常症候群が疑われた先天性難聴の患者において、遺伝的原因と臨床的特徴を解明することを目的とした。

対象は、過去5年間に国立病院機構東京医療センター臨床研究センター聴覚・平衡覚研究部において、随伴症状を有する先天性難聴に対して遺伝学的検査を行い、原因が判明した21例とした。これらの症例において、遺伝学的原因と随伴症状の詳細を検討した。21例の症例において、難聴の原因として11種類の遺伝的原因が判明した。遺伝子別の症例数は、PAX3(5例)、GJB2(4例)、SOX10(3例)、PTPN11(2例)、そしてSTRC、COL11A1、COL2A1、GATA3、MITF、PRPS1、FOXC1が各1例であった。随伴症状は頭頸部奇形が11例、虹彩異色が9例、皮膚・毛髪が8例、眼症状（虹彩異色以外）が4例であり、身体奇形、生殖器官奇形、消化器の異常、脳脊髄異常が各3例、運動発達遅れ、心臓の異常、低成長が各2例、腎臓の異常、呼吸器の異常が各1例であった。

このように先天異常症候群が疑われた先天性難聴で、臨床診断が困難であった症例の多くの症例で遺伝学的診断が可能であった。また、その原因遺伝子と臨床的特徴は多様であった。そして遺伝学的診断により未確認の症状・病態を把握し、将来の症状を予見することは、健康上の危険を予防あるいは軽減に役立つと考えられた。

A. 研究目的

耳鼻咽喉科診療における先天異常症候群の診療の状況は、これまで検討されていない。症状別に先天異常症候群の関与の詳細を把握できると、診療の向上につながると考えられる。先天性難聴は500人から1000人の出生に1人で認められ、その約80%が遺伝性疾患である。さらに遺伝性難聴の約70%が非症候群性難聴、約30%が症候群性難聴であり、症候群性難聴には多くの先天異常症候群が含まれている。このような先天異常症候群の難聴児に対して、早期診断は早期介入による病状の悪化の予防や治療・リハビリテーション効果の向上を期待できる。このためには、症候群難聴が疑われた患者の病態を把握して、どのように診療を進め

ることが効果的、効率的であるかを確立することが重要である。しかし、耳鼻咽喉科医が頭頸部以外の臨床所見から症候群を診断することは困難である。一方、遺伝学的検査であれば診療科横断的であるため、診断に活用できる。それには、先天性難聴における先天異常症候群の遺伝学的診断の状況を把握する必要がある。このため、本研究では先天異常症候群が疑われた先天性難聴の患者において、遺伝的原因と臨床的特徴を解明することを目的とした。

B. 研究方法

対象は、過去5年間に国立病院機構東京医療センター臨床研究センター聴覚・平衡覚

研究部で、難聴の遺伝学的検査を実施した患者から抽出した。抽出の条件は、先天性難聴の臨床診断症例、難聴以外の随伴症状を有する、遺伝学的検査で難聴の原因が判明した21例とした。これらの症例において、遺伝学的原因と随伴症状の詳細を検討し、診断の方法と注意点を考察した。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究開始に先立ち当院および共同研究施設での倫理審査で承認後に開始され、患者、ご家族の書類による説明と同意をうけて、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」などの関連する各種の倫理指針を遵守して実施された。

C. 研究結果

21例の症例において、難聴の原因として11種類の遺伝的原因が判明した。遺伝子別の症例数は、PAX3(5例)、GJB2(4例)、SOX10(3例)、PTPN11(2例)、そしてSTRC、COL11A1、COL2A1、GATA3、MITF、PRPS1、FOXC1が各1例であった。遺伝的原因と臨床所見との組み合わせによる遺伝学的診断はワールデンプルグ症候群1型が4例、2型が2例、3型が1例、4型が1例、ワールデンプルグ症候群関連疾患のPCWが1例、ヌーナン症候群が2例、スティックラー症候群1型が1例、スティックラー症候群2型が1例、HDR症候群が1例、Arts症候群が1例、Axenfeld-Rieger症候群が1例であった。

随伴症状は頭頸部奇形が11例、虹彩異色が9例、皮膚・毛髪症状が8例、眼症状(虹彩異色以外)が4例であり、身体奇形、生殖器官奇形、消化器の異常、脳脊髄異常が各3例、運動発達遅れ、心臓の異常、低成長が各2例、腎臓の異常、呼吸器の異常が各1例であった。主たる随伴症状については、以下に個別に記す。

頭頸部奇形の詳細は、内眼角乖離が6例、耳瘻孔と小顎症・高口蓋が4例、副耳、口蓋裂、顔面中央低形成、耳介低位が各1例であった。内眼角乖離は3例がPAX3関連症例で他はGJB2関連症例、SOX10関連症例、FOXC1関連症例が1例ずつであった。虹彩異色は、PAX3関連症例の全例(5例)、SOX10

関連症例の全例(3例)、MITF関連症例の1例に認められた。皮膚・毛髪症状は仙骨部皮膚洞がPAX3関連症例の1例に、白髪・毛髪色素異常がPAX3関連症例の1例、SOX10関連症例の2例、MITF関連症例の1例に、皮膚色素異常として白斑がSOX10関連症例の2例とGATA3の1例に、色素沈着がPTPN11関連症例の2例に認められた。眼症状(虹彩異色以外)はCOL11A1関連症例、GATA3関連症例、FOXC1関連症例の各1例に認められた。生殖器官奇形はSOX10関連症例、GATA3関連症例、FOXC1関連症例の各1例に認められた。脳脊髄異常は二分脊椎がPAX3関連症例の1例、てんかん症状がSOX10関連症例の1例、下肢筋緊張亢進がPTPN11関連症例の1例に認められた。

D. 考察

先天性難聴における先天異常症候群では、ワールデンプルグ症候群の関与が最も多く、原因遺伝子はPAX3とSOX10が大部分であった。外見上の特徴として多くの患者に虹彩異色が認められるが、視機能への影響はほとんどない。皮膚の白斑、白髪も高頻度に認められるが、社会生活への影響はほとんどない。PAX3が原因の場合は、内眼角乖離が認められるが、こちらも一般生活において疾患として認識されることはほとんどない。しかし、今回の対象でも認められたように、ワールデンプルグ症候群の症例では、二分脊椎、四肢奇形、てんかん、ヒルシュシュプルング病などの生活への影響が大きい症状を伴う頻度が高い。このため、臨床診断、遺伝学的診断に応じて、早期に可能性の高い症状を確認し、症状を認める場合は適切な医学的対応を進めることが重要である。

今回の検討で、先天異常症候群を疑われた対象において、非症候群性難聴の原因遺伝子であるGJB2が4例、STRCが1例と、比較的多く検出された。これらの症例では、難聴以外の症状は別の原因で発症していると考えられる。このことは、症候群を疑う患者の診断の際に、複数の原因が関与している可能性を考慮して、遺伝学的検査を進めることの重要性を示している。本研究においては、非症候群性難聴の原因遺伝子が検出さ

れた症例では、耳瘻孔などの頻度の極めて高い随伴症状が多く認められるのが特徴であった。このような場合は、特に複数の原因の可能性に注意する必要があると考えられた。

本研究では、上記以外の症候群として、ヌーナン症候群、スティックラー症候群1型、スティックラー症候群2型、HDR症候群、Arts症候群、Axenfeld-Rieger症候群が遺伝学的診断された。どの患者も臨床診断はされていない状況であったことから、網羅的遺伝学的検査による遺伝学的診断の有効性が確認された。これらの診断により個別の症例で未確認の症状の発見や将来発生する可能性の高い症状に対する対策が可能となり、健康上の危険の予防あるいは軽減に役立つ。これは、先天性難聴における遺伝学的診断の実用的意義を示している。さらに、一部の患者では、典型的な臨床的所見に含まれない症状も認められた。これらの症状は、他の原因による可能性も考慮する必要があるが、今後の症例で繰り返し確認できた場合には、診断された症候群の症状と考えられることになり、個別最適な遺伝診療を向上できる。

E. 結論

先天性難聴における先天異常症候群の関与は想定されているが、臨床診断が困難な例が多い。本研究により、臨床診断が困難な例においても遺伝学的検査による診断が可能な例が多く認められ、その原因遺伝子は多様であることが判明した。このような症例に対する早期の遺伝学的診断は、未発見の病態への適切な介入によって患者の健康管理に役立つと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hashimoto K, Miwa T, Ono C, Nara K, Mutai H, Seto T, Sakamoto H, Matsunaga T. Gap Junction Beta-2 p. Val84Met Can Cause Autosomal Dominant Syndromic Hearing Loss with Keratoderma. *Cureus*. 2024;16(2): e54992.
- 2) Oishi N, Noguchi M, Fujioka M, Nara K,

Wasano K, Mutai H, Kawakita R, Tamura R, Karatsu K, Morimoto Y, Toda M, Ozawa H, Matsunaga T. Correlation between genotype and phenotype with special attention to hearing in 14 Japanese cases of NF2-related schwannomatosis. *Sci Rep*. 2023;13(1):6595.

- 3) Tsuzuki N, Namba K, Saegusa C, Mutai H, Nishiyama T, Oishi N, Matsunaga T, Fujioka M, Ozawa H. Apoptosis of type I spiral ganglion neuron cells in Otof-mutant mice. *Neurosci Lett*. 2023; 803:137178.
- 4) Udagawa T, Takahashi E, Tatsumi N, Mutai H, Saijo H, Kondo Y, Atkinson PJ, Matsunaga T, Yoshikawa M, Kojima H, Okabe M, Cheng AG. Loss of Pax3 causes reduction of melanocytes in the developing mouse cochlea. *Sci Rep*. 2024;14(1):2210.

2. 学会発表

- 1) Matsunaga T, Nara K, Mutai H, Murakami H, Inoue S, Muramatsu R, Yamazawa K, Minami S, Kaga K. Genetic approach to improve clinical practice for patients with hearing loss associated with eye disorders in Japan. CORLAS 2023 (Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum). Tokyo. 2023.08.27-30. 国際
- 2) Mutai H, Miya F, Nara K, Muramatsu R, Inoue S, Murakami H, Minami S, Nakano A, Arimoto Y, Morimoto N, Kawasaki T, Wasano K, Sakamoto H, Katsunuma S, Masuda S, Yamazawa K, Kosaki K, Tsunoda T, Matsunaga T. Efficient identification of causative genes of hearing loss by phenotype similarity analysis. Human Genetics Asia 2023 (The 69th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics). Tokyo. 2023.10.11-14. 国際
- 3) Matsunaga T, Nara K, Mutai H, Murakami H, Inoue S, Muramatsu R, Yamazawa K, Minami S, Fujinami K, Fujioka M, Yamamoto N, Morimoto N, Tsuchihashi N, Masuda M, Arimoto Y, Nakano A, Sakamoto H, Seto T, Katsunuma S, Higuchi S. Genetic background and clinical features of congenital or early-onset deafblindness in Japan. Human Genetics Asia 2023 (The 69th Annual Meeting of the Japan Society

- of Human Genetics). Tokyo. 2023.10.11-14. 国際
- 4) 務台英樹、奈良清光、南修司郎、仲野敦子、有本友希子、守本倫子、川崎泰士、和佐野浩一郎、坂本浩一、勝沼紗矢香、増田佐和子、松永達雄. 難聴原因遺伝子の全エクソーム解析による効率的な同定. 第33回日本耳科学会総会・学術講演会. 群馬. 2023.11.01-04. 国内
- 5) 松永達雄、奈良清光、務台英樹、南修司郎、加我君孝、山野邊義晴、藤岡正人、大石直樹、山本修)、守本倫子、土橋奈々、中川尚志、増田正次、有本友季子、仲野敦子、勝沼紗矢香、三代康雄、(阪本浩一). 眼症状を伴う日本人難聴患者の診療向上のための遺伝学的アプローチ. 第33回日本耳科学会総会・学術講演会. 群馬. 2023.11.01-04. 国内
- 6) Matsunaga T. Clinical approach to genetic hearing loss in the era of information explosion, The 75th Korean Audiological Society Meeting. Seoul. 2023.05.13. 国際
- 7) Matsunaga T. Genetic spectrum of deaf-blindness and its clinical implications in cochlear implantation. 14th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implant and Related Sciences (APSCI). Seoul. 2023.11.08-11. 国際
- 8) Matsunaga T. Innovation of clinical practice for hearing loss by implementation of large-scale genetic test. The 14th International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease. Tokyo. 2024.01.25. 国際
- 9) Matsunaga T. Genetic Basis of Hearing Loss. The 19th Korean-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (KJJM 2024). Seoul. 2024.03.20-22. 国際
- G. 知的財産権の出願・登録状況

3. その他
なし

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし