

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の難病に対する医療と支援に関する研究
～遺伝学的解析と遺伝カウンセリングによる支援～

研究分担者

瀬戸俊之 公立大学法人大阪 大阪公立大学大学院医学研究科臨床遺伝学 准教授

研究要旨

先天性および若年性の視覚聴覚二重障害を有する難病患者および家族に対する医療と支援に関して、難聴や視覚障害の遺伝学的診断に至っていない患者への遺伝学的解析によるアプローチ、発端者およびご家族に対する遺伝カウンセリングの役割について自験例であるAlport症候群の経過ふまえて考察した。多科・多職種支援として遺伝カウンセリングは、視覚聴覚二重障害を有する難病患者の遺伝学的診断の過程で重要な役割を担うことができた。

A. 研究目的

先天性の視覚聴覚二重障害を有する患者の多くは背景として遺伝性疾患を有しており、家系内に同症状を有する血縁者が存在することも少なくない。遺伝学的な原因同定に至っていない患者・家族に対する診断および支援の一環として、多科・多職種による遺伝学的診断と遺伝カウンセリング（genetic counseling:GC）の役割について、自験例の経過を報告・考察する。

B. 研究方法

大阪公立大学医学部附属病院ゲノム診療科で診療を行った視覚聴覚二重障害を合併する可能性のある遺伝性疾患として、Alport 症候群（AS）が疑われる家系において遺伝学的診断の試みと、その過程における GC について患者、家族への支援という側面から検討した。
（倫理面への配慮）遺伝学的解析に関しては所属施設の倫理委員会に承認の上、患者・家族に説明と同意の上、施行した。

C. 研究結果

発端者は20代男性。幼児期以降血尿を指摘されていたが、通院は中断していた。社会人になりX-2年に健診で尿蛋白と潜血を指摘され当院紹介受診となった。X年腎生検で光学顕微鏡的に硬化糸球体と間質の泡沫細胞を、電子顕微鏡的に基底膜の肥厚と菲薄化と網目状化を認めた。発端者および血縁者に対するGCを重ねた後、同意を得て遺伝学的解析を施行。発端者と母と姉にX連鎖性AS（XLAS）の原因であるCOL4A5と

常染色体性ASの原因遺伝子であるCOL4A4を発端者と父、姉に、ともに新規のミスセンスバリエーションを同定した。

D. 考察

XLAS 男性は遺伝型と表現型に強い相関を認め、若年で末期腎不全へと進行する例がある。自験例ではdigenicに新規バリエーションが検出され病原性評価、症状との関連把握に時間を要した。Digenic inheritanceであり病態との関連について結論が得られていない部分もある複雑な内容となる情報提供を含むGCとなったが、4回におよんだGCでは常に家族全員が来談された。途中、母は発端者と姉の予後に不安を吐露する場面も見られたが認定遺伝カウンセラーが繰り返し傾聴した。最後には家族の前向きな発言もみられるようになり、疾患受容が進んだように見受けられた。

E. 結論

自験例ではAS発症に関連する2種の新規バリエーションの同定に至った。発端者を含めた家系内のバリエーション保持者に対する疾患の包括的理解と受容にGCが重要な役割を果たした。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Uedono H, Mori K, Nakatani S, Watanabe K, Nakaya R, Morioka F, Sone K, Ono C, Hotta J, Tsuda A, Morisada N, **Seto T**, Nozu K, Emoto M.

Novel Digenic Variants in COL4A4 and COL4A5
Causing X-Linked Alport Syndrome: A Case Report.
Case Rep Nephrol Dial. 2024 Jan 3;14(1):1-9. doi:
10.1159/000535493. eCollection 2024 Jan-Dec.
PMID: 38179179

2) 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 Feb 26;16(2):e54992. doi:
10.7759/cureus.54992. eCollection 2024 Feb.

PMID: 38550477

2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし