

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

MT-TS1遺伝子のm.7471dup変異と感音性難聴の表現型多様性に関する研究

研究分担者

南修司郎 独立行政法人国立病院機構東京医療センター 耳鼻咽喉科 科長

研究要旨

MT-TS1遺伝子のm.7471dup変異は、感音難聴(SNHL)、神経学的異常、またはその両方に関連しており、米国医学遺伝学・ゲノム学会(ACMG)とクリニカルゲノムリソース(ClinGen)のガイドラインにより病的バリエーションとされている。この研究では、日本人8家族を対象に、m.7471dupバリエーションに関連するSNHLの表現型を詳細に調査した。調査の結果、m.7471dupバリエーションを有する患者に対する厳密な経過観察、遺伝カウンセリング、教育環境の配慮の評価の重要性を強調している。

A. 研究目的

m.7471dupバリエーションは、感音難聴(SNHL)、神経学的異常、またはその両方に関連することが知られているが、このバリエーションに特異的な聴力学的特徴はまだ明らかにされていない。この研究では、日本人8家族を対象に、m.7471dupバリエーションによるSNHLの臨床的および聴覚学的特徴を報告する。

B. 研究方法

対象は、MT-TS1のm.7471dup変異を有する日本人8家族で、SNHLに罹患していた。各対象者の広範な臨床病歴は、対象者から直接、またはその親族から収集された。初診時の検査は、耳鏡検査と聴力検査であった。実施した聴力検査の種類は、被験者の発育年齢によって決定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立病院機構、国立病院機構東京医療センターおよび他の参加病院すべての施設倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

MT-TS1のm.7471dup変異に関連するSNHLやその他の疾患の家族歴は4名にはなかったが、他の4名にはミトコンドリア遺伝と一致する家族歴があった。3人のプロバンドはホモプラスミーでm.7471dup変異体を有していたが、5人のプロバンドはヘテロプラスミーで変異体を有しており、その範囲は2.2~82%であった。プロバンド以外の8家族13人の母方の家族もm.7471dup

変異体について検査され、11人が変異体を持っていた。プロバンドとその母方の家族を含むすべての被験者において、ホモプラスミーの有病率は33.3% (7人)、ヘテロプラスミーは57.1% (12人)、野生型は9.5% (2人)であった。ホモプラスミー、ヘテロプラスミー、野生型の分類については、5家系は同一家系の母方の家族間で同じ分類であったが、他の3家系は母方の家族間で異なる分類であった。そのうち4家系では、プロバンドはホモプラスミーであったが、他の3人の母方の家系はヘテロプラスミーであった。家族5では、本人はヘテロプラスミーであったが、母親は野生型であった。家族7では、本人とその母親がヘテロプラスミーを示したが、母方の祖母は野生型であった。

m.7471dup変異体に加え、5家系のプロバンドとその母親にはホモプラスミーのm.1555A>G変異体が、7家系のプロバンドにはCDH23の複合ヘテロ接合体変異体が、8家系のプロバンドにはGJB2の複合ヘテロ接合体変異体が検出された。これらの変異はすべて病原性変異と考えられ、詳細は表S1に示されている。CDH23変異体およびGJB2変異体を有するプロバンドの両親は、これらの変異体の保因者であることが確認された。

m.7471dup変異体の浸透率は、遺伝的原因が追加された被験者を除くと、62.5% (16例中10例)であった。ホモプラスミーでは100% (7例中7例)、ヘテロプラスミーでは33.3% (9例中3例)であった。難聴の重症度は、聴力の良い方の耳の値によって決定され、難聴の遺伝的原因を持たない5人のプロバンドでは中等度から重度

まで様々であり、変種を持つが難聴の遺伝的原因を持たない11人の母方の家族の難聴の重症度は、なしから重度まで様々であった。聴力レベルとm.7471dup変異の割合との間に有意な相関は認められなかった。難聴の遺伝的原因を伴わないホモプラスミーを持つ2人の被験者（1家系のIII-2、6家系のIII-2）は軽度の難聴を呈し、難聴の遺伝的原因を伴わないヘテロプラスミーが60%を超える3人の被験者（2家系のII-5、4家系のII-4、III-3）は正常な聴力を有していた。

m.7471dup変異を有し、難聴の遺伝的原因が追加されていない被験者の難聴の発症は、主に先天性または6歳以下（80%；10人中8人）であった。プローバンドでは、1人（3家系）は先天性、4人（1家系、2家系、4家系、6家系）は6歳未満であった。m.7471dup変異体および難聴を有する母方の家族では、発症は3人の家族で6歳以下（家族1のIII-2およびII-2、家族6のII-4）、1人の家族で約20歳（家族6のIII-2）、1人の家族で約60歳（家族4のI-4）であった。NHSを受け、難聴の他の遺伝的原因を認めなかった変種を持つ6人の対象者（プローバンド4人と母方の家族2人）では、プローバンド3人を含む5人（83.3%）がNHSに合格した。NHSに合格した5名のうち、2名には自動ABR（AABR）が使用され、2名には方法が特定されなかった。

家族3と家族4のプローバンドはANSDの特徴を呈し、ABRが失われたにもかかわらずOAEは正常であった。さらに、家族1では、本人、本人の兄弟（III-2）、母親（II-2）が、ABRによる聴力レベルとPTAによる聴力レベルの不一致を示した。同じ不一致は、本人および本人の兄（III-2）を含む家族6でも検出された。これらの所見は蝸牛神経の機能障害を示唆している。これらの被験者では音声弁別が比較的良好に保たれていたことから、蝸牛神経機能障害の程度は軽度である可能性が高い。さらに、これらの被験者におけるOAEの異常は、外有毛細胞の機能障害を同時に示唆していた。家族1のすべての患者と母方の家族2人に耳CTおよび/またはMRI撮影が行われた。家族3の患者では、CTで検出された蝸牛神経管の閉塞と蝸牛神経の低形成が蝸牛神経機能障害と一致した。

家族1の確率者の母親は、生後10年間に3回めまい発作を経験した。家族6では、本人およびその弟（III-2）は成人期に注意欠陥多動性障害（ADHD）と診断され、本人の母方の叔父（II-4）は統合失調症の既往があった。この変異体を持つ他の被験者にはミトコンドリア病に関連する症状はみられなかった。

D. 考察

本研究で示された一連の症例から、m.7471dup変異体に関連する表現型は、正常な聴力から神経学的異常を伴う、あるいは伴わない重度難聴まで、不均一であることが示された。m.7471dup変異体の浸透率は、遺伝的原因が追加された被験者を除くと62.5%であり、ホモプラスミーの場合は100%、ヘテロプラスミーの場合は33.3%であった。m.7471dup変異体を持つシチリア人家族の先行研究では、13人のホモまたはヘテロ変異体保因者（69%の浸透率）において、2人の対象者が孤立性難聴を呈し、7人の対象者が神経学的症状を呈した（Tiranti et al 1995）。オランダの家族に関する先行報告では、38人のホモプラスミーまたはヘテロプラスミーの変異体保因者のうち27人が、孤立した症状として難聴を呈した（浸透率71%）（Verhoevenら、1999年）。本研究では、ホモプラズマ型m.7471dup変異体保有者全員がある程度の難聴を呈した。しかし、オランダの家族からの報告によると、m.7471dupの常染色体変異を持つ人の中には聴力が正常な人もいた。

m.7471dup変異体による難聴の機序はまだ解明されていない。2つの異なる家系の2人のプローバンドは、ABRがなくOAEが正常であると定義されるANSDの基準を満たした。ANSDの特徴を伴わないSNHLはミトコンドリア病患者によくみられるが、ANSDもまたミトコンドリア病と独立して関連している（Huangら2022; Kaga2016）。m.7471dup変異体を有する患者におけるANSDの先行報告はない。ANSD患者は通常、音声弁別が不良であるが、m.7471dup変異体患者では音声弁別が比較的良好であった。この特徴は蝸牛神経の軽度の機能障害を反映している可能性がある。さらに、CORまたはPTAによる軽度から中等度の難聴にもかかわらず、ABRとOAEの消失が家系1の3人と家系6の2人に観察された。我々は以前、ANSD患者の大部分でOAE反応が生後数年で悪化することを報告した（Kitao et al.）これらの5人の患者にも同じ疾患過程が存在した可能性があるが、事前のOAEデータがないため、その過程を検証することはできなかった。さらに、家族5と家族7のプローバンドは、SNHLの共通の特徴を示した。これらの所見から、m.7471dup変異体は、まだ同定されていない遺伝的または環境的要因によって、蝸牛神経、有毛細胞、またはその両方の機能障害を引き起こす可能性があることが示唆された。

E. 結論

本研究は、MT-TS1 の m.7471dup 変異型に関連する表現型の変化に関する貴重な知見を提供した。全体的な浸透率は 62.5% であり、ヘテロプラスミーよりもホモプラスミーを有する被験者の方が浸透率が高いこと、変異型患者の 80% において先天性または早期発症 (6 歳以下) であること、変異型患者の約 80% において NHS の経過が良好であること、難聴の重症度が様々であること、神経学的異常を併発していること、ANSD または関連疾患との関連が確認された。m.7471dup 変異体を有する患者では、これらの表現型の特徴を考慮すべきである。m.7471dup 変異体が SNHL、特に ANSD を誘発する正確な機序を解明するためには、さらなる研究が必要

であり、それは標的治療戦略の開発に貢献する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
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