

令和元年6月14日現在

機関番号：82643

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H07404

研究課題名（和文）次世代シーケンサーを用いた網羅的解析による谷型難聴の原因遺伝子解明

研究課題名（英文）Analysis of causative genes for mid-frequency hearing loss using next-generation sequencing

研究代表者

山本 修子（YAMAMOTO, Nobuko）

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）・その他部局等・研究員

研究者番号：90626897

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：非症候群性両側性谷型感音難聴95家系中、23家系で原因と考えられる病的変異が同定され、38家系で病的意義不明バリエーションがみつき、34家系は原因不明であった。病的変異が同定された23家系のうち、MYO6が6家系（26.1%）、POU4F3が3家系（13.0%）であった。VUSも含めた61家系でみると、MYO6の12家系（19.7%）に続いてTECTAが7家系（11.5%）と多かった。TECTA遺伝子は、正確な家族歴把握が困難、ミスセンス変異が多い、などの要因で1家系では病的変異と確定できないことが多い。データ蓄積によりTECTA変異が原因と確定し、谷型難聴における割合が増加する可能性もある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

谷型難聴の原因遺伝子の変異スペクトラムと臨床像に関する検討はこれまでになく、初めて解明された。臨床では、遺伝カウンセリングに大変有用であり、治療法選択や進行性など予後の説明の際にも有用な情報である。さらに、谷型難聴における高頻度の原因遺伝子の発現機序を比較検討することで、谷型難聴の病態解明にもつなげられる可能性があり、有意義な結果である。

研究成果の概要（英文）：In 95 families with non-syndromic bilateral mid-frequency sensorineural hearing loss, pathogenic or likely pathogenic variants were identified in 23 families, variants of unknown significance (VUS) were found in 38 families, and genetic causes were unknown in 34 families. Among 23 families for which a pathogenic variant was identified, MYO6 was causative gene in 6 families (26.1%) and POU4F3 was causative in 3 families (13.0%). In terms of 61 families including VUS, MYO6 variants were found in 12 families (19.7%) followed by TECTA in 7 families (11.5%). TECTA variants often can not be determined as pathogenic by only one family because obtaining accurate family history is difficult and most of TECTA variants with autosomal dominant inheritance are missense variants. For the future, data accumulation may change some VUS to pathogenic variants, which may increase the TECTA gene rate among mid-frequency hearing loss.

研究分野：遺伝性難聴

キーワード：谷型難聴 MYO6 POU4F3 TECTA 次世代シーケンサー 遺伝性難聴

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

感音難聴の発症には数多くの環境要因および遺伝要因が関わっていると考えられるが、新生児 1000 人に 1 人が先天性難聴をもち、その半分は遺伝性という報告がある (文献 1)。中音域 (> 500Hz, 2000Hz) が障害される谷型難聴は、その特徴的な聴力像と家族内発症の報告から、以前より遺伝性難聴の可能性が示唆されてきたが、原因遺伝子は、これまでに *EYA4* (DFNA10)、*TECTA* (DFNA8/12, DFNB21)、*COL11A2* (DFNA13)、*CCDC50* (DFNA44) の 4 遺伝子しか報告がない (文献 2)。さらに最も多く報告されている *TECTA* 遺伝子でさえ実際の頻度は不明であった。

予備研究として、保険検査で異常を認めず、頻度の高い *GJB2* 変異をもたず、内耳奇形のない非症候群性両側谷型感音難聴症例 67 家系で、*TECTA* 変異の有無を調査したところ、その頻度は 4 人 (6.0%) であった (文献 3)。谷型難聴の 9 割が原因不明であり、原因検索を行う。

2. 研究の目的

(1) 既知の難聴遺伝子の変異検索と頻度の解明

原因不明の非症候群性谷型感音難聴家系の発端者を対象に、ターゲットリシーケンスで既知の 154 難聴遺伝子の変異の有無を調べ、谷型難聴患者における原因遺伝子のスペクトラムを明らかにする。

(2) 臨床的特徴の解明

谷型難聴家系で頻度の高い原因遺伝子における臨床的特徴を検討する。難聴の進行性、予後、遺伝形式、原因遺伝子の鑑別法など遺伝カウンセリングおよび治療法選択に有用な情報をまとめる。

3. 研究の方法

(1) ターゲットリシーケンスによる既知の難聴遺伝子検索

当施設で保管している難聴者の DNA 検体のうち、下記を満たす家系を抽出する。

非症候群性かつ両側性かつ感音性の難聴

GENDEAF による谷型の基準 (文献 4) を満たす聴力像

は満たさないが浅い谷型の基準を満たす聴力像

上記を満たし、過去に全エクソーム解析を行っておらず、原因未解明の家系

抽出した家系の発端者に対し、既知の 154 難聴遺伝子パネルを用いて、ターゲットリシーケンスによる解析を行う。見つかった変異は、ACMG ガイドライン (文献 5) にもとづいて pathogenicity を評価し、難聴の原因かどうか検討する。

(2) 谷型難聴家系内の原因遺伝子の内訳、臨床的特徴の解明

(1) の から を満たし、過去の研究で原因確定済みの家系を合わせて、谷型難聴家系における原因遺伝子の内訳を明らかにする。また、頻度の高い原因遺伝子における臨床的特徴 (発症時期、進行の有無、難聴の程度、前庭障害合併の有無、語音明瞭度等) をまとめ、過去の報告と比較検討する。

4. 研究成果

(1) 原因遺伝子の内訳の解明

非症候群性両側性感音難聴で、谷型の基準を満たす症例は、GENDEAF の基準を満たす「谷型群」36 家系、「浅い皿型群」59 家系の合計 95 家系であった。このうち 10 家系は過去の研究で原因遺伝子が同定されており、13 家系は全エクソーム解析をおこなった上で原因不明であった。残りの 72 家系を対象に既知の 154 難聴遺伝子パネル解析を行った。

全 95 家系のうち、23 家系で難聴の原因と考えられる病的変異 (Pathogenic Variants もしくは Likely Pathogenic Variants) が同定され、38 家系で病的意義不明バリエーション (VUS: Variants of Unknown Significance) がみつきり、34 家系は原因不明であった。病的変異が同定された 23 家系のうち、*MYO6* が 6 家系 (26.1%)、*POU4F3* が 3 家系 (13.0%) で、この 2 遺伝子が 4 割を占めていた (図 1)。ただし、VUS も含めた 61 家系でみると、*MYO6* の 12 家系 (19.7%) に続いて *TECTA* が 7 家系 (11.5%)、*POU4F3*、*CDH23*、が 5 家系 (8.2%) ずつであった (図 2)。

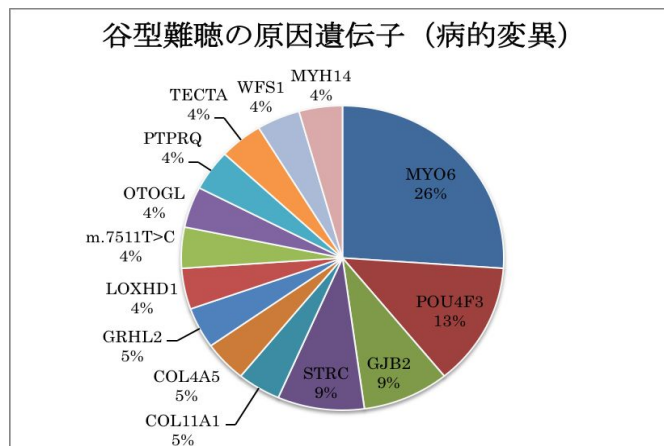
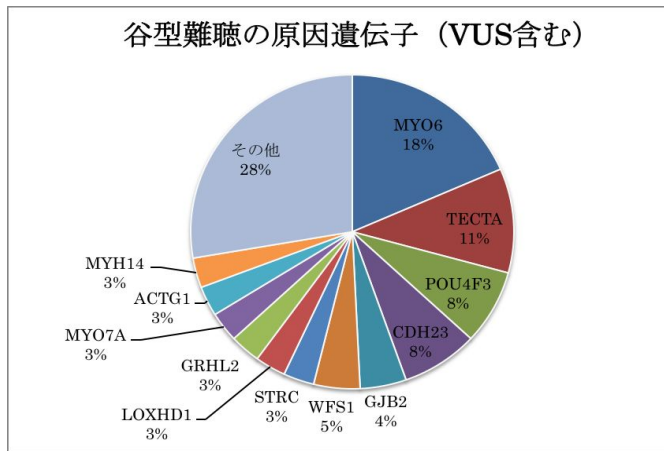


図 1. 谷型難聴の原因遺伝子内訳 (病的変異のみ)



TECTA 遺伝子は、常染色体優性遺伝では難聴の程度が軽中等度で難聴を自覚していない患者も多く家族歴を正確に把握することが困難なこと、ミスセンス変異が多いことなどから、1家系では病的変異と確定できず VUS の判定となることが多い。そのため、今後のデータ蓄積により TECTA 遺伝子変異が原因と確定する家系が増加し、谷型難聴患者における TECTA 遺伝子の割合が上がる可能性はあると考えられた。

図 2. 谷型難聴の原因遺伝子内訳 (VUS も含む)

聴力型別でみると、「谷型群」36 家系では MYO6 が 2 家系 (5.6%)、POU4F3, m.7511T>C、COL11A1、PTPRQ が 1 家系ずつ、「浅い皿型群」59 家系では MYO6 が 4 家系 (6.8%)、POU4F3 が 2 家系 (3.4%)、GRHL2、STRC、LOXHD1、COL4A5、MYH14 が 1 家系ずつであり、原因遺伝子内訳の聴力型による差は明らかではなかった。

(2) 臨床的特徴の解明

多数を占めた MYO6 および POU4F3 の症例について臨床像を検討した。MYO6 の変異が同定された 6 家系はいずれも、優性遺伝形式が予想される家系図であった。難聴の程度は軽中度で前庭機能に関する症状を訴える者は無く、診断年齢は 0 歳～45 歳と幅広かった。客観的データによる進行程度の評価は困難であったが、変異保有者 9 人中 4 人が難聴の進行を自覚していた。

POU4F3 の変異が同定された 3 家系も同様で、難聴の程度は軽中度、診断年齢は 0 歳-38 歳と幅広く、前庭機能に関する症状を訴える者は無かった。客観的データによる進行程度の評価は困難であったが、変異保有者 4 人中 1 人が難聴の進行を自覚していた。

- < 引用文献 >
- 1) Smith RJ, et al. Lancet. 2005;365(9462):879-90.
 - 2) Xia W, et al. Front Med. 2016;10(2):137-42.
 - 3) Yamamoto N, et al. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12(1):157.
 - 4) Mazzori M GVC, et al. Audiological Medicine 2003, 1:148-150.
 - 5) Oza AM, et al. Hum Mutat 2018, 39:1593-1613.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年 :

国内外の別 :

取得状況 (計 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年 :

国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：務台英樹

ローマ字氏名：(MUTAI, Hideki)

研究協力者氏名：奈良清光

ローマ字氏名：(NARA, Kiyomitsu)

研究協力者氏名：広安文子

ローマ字氏名：(HIROYASU, Fumiko)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。