

平成 22 年 05 月 12 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19791195

研究課題名（和文） 難聴遺伝子 GJB2 と 6 変異による難聴発症機序の解析

研究課題名（英文） the pathophysiology of hearing loss caused by digenic inheritance of heterozygous mutations in the GJB2 and GJB6

研究代表者

伊藤 卓（ITO TAKU）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：40401400

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：耳鼻咽喉学、遺伝性難聴、難聴遺伝子

1. 研究計画の概要

日本人において、ヘテロ接合の GJB2 変異と GJB6 の欠失（GJB6-D13S1830）または（GJB6-D13S1854）による複合遺伝子座の異常による難聴の有無、頻度について検討する。

2. 研究の進捗状況

（1）当施設において、家族性難聴もしくは原因不明の両側性感音難聴を示し、研究協力が得られる症例から血液を採取し DNA を採取する。GJB2 の翻訳領域における変異の有無を直接シーケンス法により検索する。この中で、ヘテロ接合の GJB2 変異者を対象とする。GJB2 の非翻訳領域に一塩基置換や欠失がないことを直接シーケンス法により除外する。その後、（GJB6-D13S1854）を検出する適当な 3 つのプライマーを用い、日本人に同様の欠失がみられるかどうかを明らかにする。これまでの先天性難聴者、言語習得前難聴者、劣性遺伝性難聴者の遺伝子解析によって、ホモ接合の GJB2 変異はそれぞれ、28%、18.6%、26.1%の頻度で認められることが判明した。一方、現在のところヘテロ接合の GJB2 変異を有する難聴者は 639 人中 32 人（5.0%）であるが、その中で GJB6 の欠失が認められた難聴者はいまだ発見されていない。

（2）従って、現在は（GJB6-D13S1854）を認めなかった症例に対して、別のコネキシンタンパクをコードする GJB3、GJA1 の全翻訳領域を PCR にて増幅し、直接シーケンス法により遺伝子変異の有無を検索している。GJB3、GJA1 は、GJB2、GJB6 と同様に聴覚に関与するコネキシンである。

（3）さらに、GJB3、GJA1 に変異が認められない場合には、マイクロサテライトマーカーを用い、DFNB1 遺伝子座に存在する（GJB6-D13S1854）以外の欠失の部位を明らかにする予定である。

3. 現在までの達成度
やや遅れている。

(理由)

当初考えていたよりも、ヘテロ接合の GJB2 変異症例が多く集まらず、現在のところ GJB6 の欠失が認められた難聴者の発見には至っていない。

4. 今後の研究の推進方策

さらに多くの遺伝性難聴者を解析するために、全国レベルでの臨床体制のネットワークを構築する必要がある。また、今までのような直接シーケンス法では、費用・時間とともに膨大な手間が必要とされるため、網羅的な遺伝子解析方法の検討が必要である。

5. 代表的な研究成果

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Ito Taku, Noguchi Yoshihiro, Yashima Takatoshi, Ohno Kazuchika, Kitamura Ken: Hereditary Hearing Loss and Deafness Genes in Japan. J Med Dent Sci 57:1-10, 2010、査読あり

Yashima Takatoshi, Noguchi Yoshihiro, Kawashima Yoshiyuki, Rai T, Ito T, Kitamura K: Novel ATP6V1B1 mutations in

distal renal tubular acidosis and hearing loss. Acta Otolaryngol, 2010、査読あり

Kato Tomofumi, Nishigaki Yutaka, Noguchi Yoshihiro, Ueno Hitomi, Hosoya Hiroko, Ito Taku, Kimura Yurika, Kitamura Ken, Tanaka Masashi: Extensive and rapid screening for major mitochondrial DNA point mutations in patients with hereditary hearing loss. J Hum Genet 55:147-154, 2010、査読あり

Fujikawa Taro, Noguchi Yoshihiro, Ito Taku, Takahashi Masatoki, Kitamura Ken: Additional heterozygous 2507A>C mutation of WFS1 in progressive hearing loss at lower frequencies. Laryngoscope 120:166-171, 2010、査読あり

伊藤卓, 野口佳裕, 大野十央, 喜多村健: 特発性両側性感音難聴の検討 孤発例と家族例の違い. Audiology Japan 53:150-157, 2010、査読あり

〔学会発表〕(計5件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕