

# TECTA遺伝子変異により発症した非症候群性難聴家系における聴力像の検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-04-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中西, 啓, 峯田, 周幸 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00004129">http://hdl.handle.net/10271/00004129</a>

## TECTA 遺伝子変異により発症した 非症候群性難聴家系における聴力像の検討

中西 啓・峯田 周幸

### Evaluation of Auditory Findings in Subjects with Autosomal Dominant Non-Syndromic Hearing Loss Caused by a *TECTA* Mutation

Hiroshi Nakanishi and Hiroyuki Mineta

(Hamamatsu University School of Medicine)

Autosomal dominant non-syndromic hearing loss (ADNSHL) is genetically and clinically heterogeneous. To date, 48 causative genes have been identified. Of these genes, *TECTA*, *WFS1* or *KCNQ4* mutations are the most frequently identified in subjects with ADNSHL in Japan. We performed mutation analysis of *TECTA*, *WFS1* and *KCNQ4* in a Japanese family with ADNSHL, and identified a heterozygous missense mutation in *TECTA*. The missense mutation was located in the zonadhesin domain in the alpha-tectorin protein encoded by the gene. The affected family members, including 6-year-old girl, 59-year-old grandmother and 33-year-old father, showed bilateral moderate to severe sensorineural hearing loss. Their audiogram patterns were of the symmetric and descending type. The average annual threshold deterioration of the girl was 0.5 dB/year and that of her father was 0.5 dB/year, indicating that their hearing loss was stable. Their auditory findings were consistent with the established genotype-phenotype correlation of missense mutations in *TECTA*: missense mutations in the zonadhesin domain cause high-frequency hearing loss; when amino acid residues other than cysteine are affected, the hearing loss is stable.

**Keywords** : hearing loss, *TECTA*, mutation, *WFS1*, *KCNQ4*

#### はじめに

先天性難聴は、1～2/1000児に認められるもっとも頻度が高い先天性疾患の一つであり、約50～60%は遺伝的要因による遺伝性難聴と考えられている。遺伝性難聴は、他の疾患の合併の有無により症候群性遺伝性難聴と非症候群性遺伝性難聴に分類され、さらに非症候群性遺伝性難聴は遺伝形式により常染色体優性遺伝 (DFNA)、常染色体劣性遺伝 (DFNB)、X連鎖性遺伝 (DFNX) に分類される。常染色体優性遺伝の原因遺伝子としては現在までに48種が同定されており<sup>1)</sup>、本邦では *TECTA*、*WFS1*、*KCNQ4* に塩基変化が同定されることが多い<sup>2)</sup>。今回われわれは、*TECTA* に遺伝子変異を同定することができた常染色体優性遺伝形式をとる非症候群性遺伝性

難聴の家系を経験したので、その家系の聴力像について報告する。

#### 症例提示

症例：6歳、女兒。

主訴：両側難聴。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：父方の祖母と父親に難聴あり。

現病歴：出生後、言語発達が遅れていたが経過観察されていた。5歳頃から聞き返しが多くなったため、6歳時に精査・加療目的に当科を紹介受診した。

検査所見：両側の耳介、外耳道、鼓膜は正常であり、ティンパノグラムは両側ともA型であった。純音聴力検査

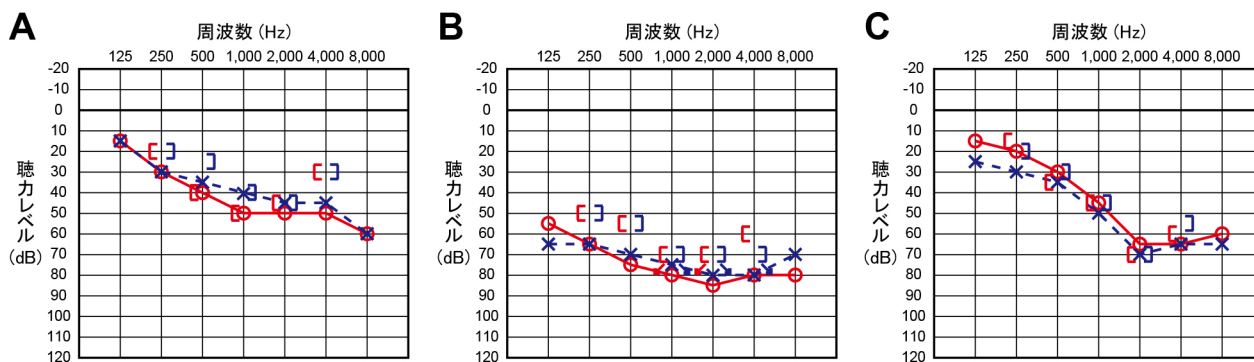


図1 オーディオグラム

A: 女児 (6歳時). 3分法での平均聴力は右耳 46.7 dB, 左耳 40.0 dB で両耳に中等度感音難聴を認めた.

B: 祖母 (59歳時). 3分法での平均聴力は右耳 80.0 dB, 左耳 75.0 dB で両耳に高度感音難聴を認めた.

C: 父親 (33歳時). 3分法での平均聴力は右耳 46.7 dB, 左耳 51.7 dB で両耳に中等度感音難聴を認めた.

では, 3分法での平均聴力は右耳 46.7 dB, 左耳 40.0 dB で両耳に中等度感音難聴を認め (図1 A), 歪成分耳音響放射で両耳とも DP レベルが低下していた. 側頭骨高分解能 CT 検査では中耳・内耳形態に異常を認めず, 頭部 MRI 検査でも感音難聴の原因となるような頭蓋内疾患を認めなかった.

家族の臨床所見: 問診で, 祖母と父親にも幼少時から難聴があるとのことであったため精査を行った (図2).

祖母は両耳に補聴器を装着しており, 口話にて意思伝達が可能である. 幼少時から難聴を自覚しており, 難聴はほとんど進行していないとのことであった. 両側の耳介, 外耳道, 鼓膜は正常であり, 59歳時の純音聴力検査で3分法での平均聴力は右耳 80.0 dB, 左耳 75.0 dB で両耳に高度感音難聴を認めた (図1 B).

父親も両耳に補聴器を装着しており, 口話にて意思伝達が可能である. 幼少時から難聴を自覚しており, 難聴はほとんど進行していないとのことであった. 両側の耳介, 外耳道, 鼓膜は正常であり, 33歳時の純音聴力検査で3分法での平均聴力は右耳 46.7 dB, 左耳 51.7 dB で両耳に中等度感音難聴を認めた (図1 C).

遺伝学的検査方法: 以上の結果より常染色体優性遺伝形式の非症候群性遺伝性難聴を疑い, *TECTA*, *WFS1*, *KCNQ4* の遺伝学的検査を施行することとした. 遺伝子解析を行う前に患者に十分な説明を行い, インフォームド・コンセントを得たうえで採血した. 末梢血よりゲノム DNA を抽出し, *TECTA*, *WFS1*, *KCNQ4* の全エクソンを, PCR ダイレクトシーケンス法にて解析した. 遺

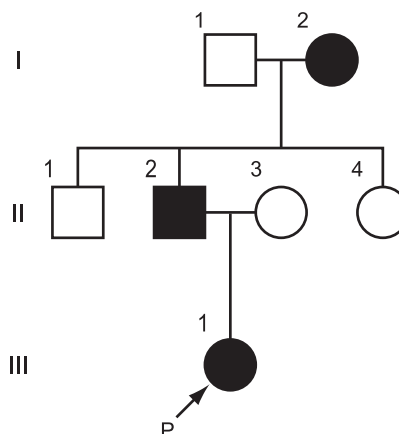


図2 家系図

父方の祖母と父親, および女兒に難聴を認めた.

伝子解析に用いるプライマーは, Primer3 web version4.1.0 (<http://bioinfo.ebc.ee/mprimer3/>) を用いて設計した.

本遺伝子解析研究は, 当院のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て行った.

遺伝学的検査結果: 祖母, 父親, 女兒のすべてで, *TECTA* のエクソン 15 にヘテロ接合型のミスセンス変異が同定されたが, 非罹患者である祖母の兄弟と父親の兄弟には同定されなかった. この塩基変化は新規の塩基変化であったが, 聴力正常のコントロール群において同定されなかったことから, 難聴の原因である可能性が高いと判断した. なお, 患者家族からの希望があり, 本稿には詳細な塩基変化を記載していない.

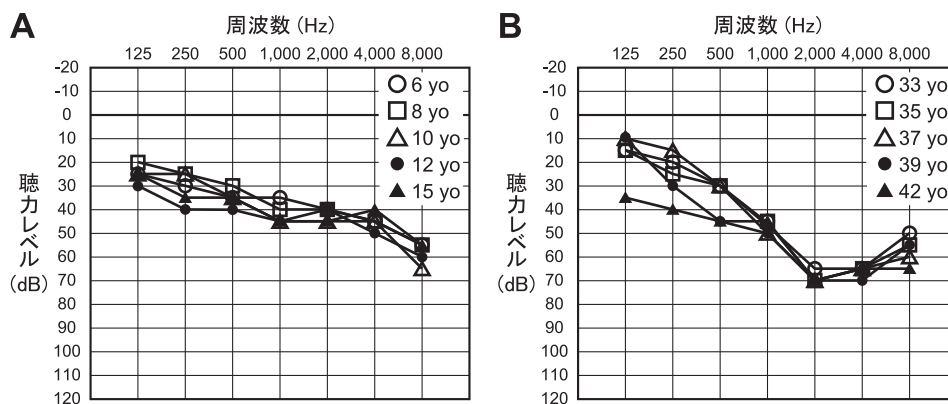


図3 良聴耳の経時的なオージオグラム

A: 女兒. 全音域において難聴はほとんど進行していなかった.

B: 父親. 中～高音域では難聴は進行していなかったものの, 低音域では聴力閾値が上昇していた.

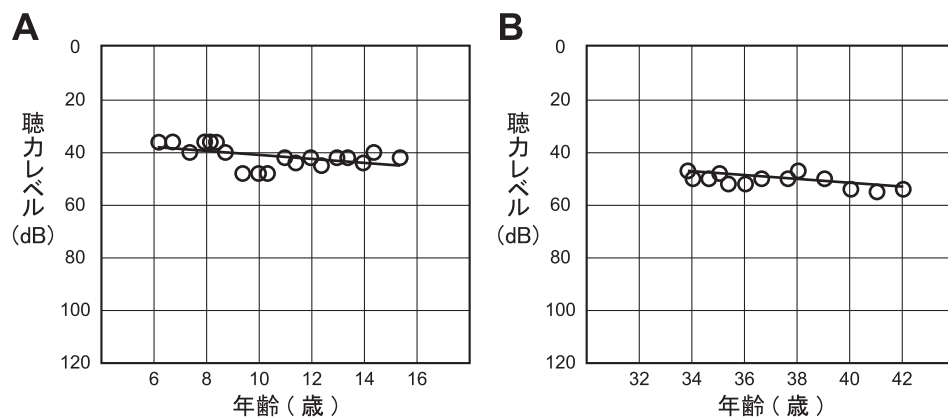


図4 良聴耳の平均聴力を経時的にプロットして作成した散布図

A: 女兒. 難聴の進行度は  $0.5 \text{ dB/年}$  ( $R^2 = 0.18$ ) でほとんど進行していなかった.

B: 父親. 難聴の進行度は  $0.5 \text{ dB/年}$  ( $R^2 = 0.29$ ) でほとんど進行していなかった.

聴力経過の検討: 女兒と父親については9年にわたって聴力経過を追うことができた. この期間中, 女兒に19回, 父親に13回の純音聴力検査を行った. これらの検査結果を用いて聴力経過について解析したところ, すべてのオージオグラムが左右対称であり, 高音漸傾型を呈していた. 図3に, 女兒と父親の代表的な良聴耳の経時的なオージオグラムを示す. 女兒は全音域において難聴はほとんど進行していなかったが, 父親は, 中～高音域では難聴は進行していなかったものの, 低音域では聴力閾値が上昇していた. 難聴の進行度を算出するため, 良聴耳の3分法での平均聴力を経時的にプロットして散布図を作成し, 近似直線を描いて (Microsoft Excel for Mac<sup>®</sup> 2016 を使用) 近似直線の傾きを難聴の進行度 (dB/年)

としたところ, 女兒と父親の難聴の進行度はいずれも  $0.5 \text{ dB/年}$  でほとんど進行していなかった (図4).

## 考 察

*TECTA* は, 常染色体優性遺伝形式および常染色体劣性遺伝形式をとる非症候群性遺伝性難聴の原因遺伝子の一つであり, alpha-tectorin 蛋白質をコードしている<sup>34)</sup>. alpha-tectorin は蝸牛の蓋膜に発現し, 蓋膜を構成する細胞外マトリックスのうち非コラーゲン基質の大部分を占めている. 蓋膜は外有毛細胞でもっとも長い不動毛と結合しており, 基底膜が振動した際に外有毛細胞の脱分極を引き起こすことで蝸牛増幅に関与している. また, 内有毛細胞の不動毛周囲に内リンパ液の流れを作り, 効

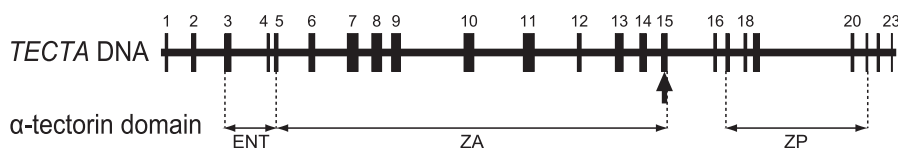


図5 *TECTA* の genome DNA と alpha-tectorin のドメイン構造を示した模式図

本家系で同定された変異（矢印）は、ZAドメインに位置していた。

ENT：entactinドメイン，ZA：zonadhesinドメイン，ZP：zona pellucidaドメイン

率的に内毛細胞を刺激することにも関与している。*TECTA* のノックアウトマウスやノックインマウスでは、蓋膜に形態異常を生じるため効率的な蝸牛増幅を行うことができずに難聴になると推察されている<sup>5)6)</sup>。

alpha-tectorin は、N末端から順に entactin (ENT) ドメイン、zonadhesin (ZA) ドメイン、zona pellucida (ZP) ドメインという3つの特徴的なドメインから構成されており<sup>3)</sup> (図5)、遺伝子変異がどのドメインにあるかによって患者の聴力像が異なると報告<sup>3)7)8)</sup> されている。つまり、ZAドメインに変異がある患者では高音漸傾型の難聴をきたすことが多く、ZPドメインに変異がある患者では皿形のオーディオグラムを呈することが多い<sup>3)7)8)</sup>。さらに、システイン残基が他のアミノ酸残基に置換されるミスセンス変異では難聴が進行することが多いが、システイン残基以外のアミノ酸が置換されるミスセンス変異では難聴はほとんど進行しないとされている<sup>8)</sup>。本家系で同定された変異はZAドメインに位置しており(図5)、これまでの報告と同様に、祖母、父親、女兒は高音漸傾型の感音難聴を呈していた。また、本稿には詳細な塩基変化は記載していないが、同定されたミスセンス変異は、システイン残基以外のアミノ酸を置換する塩基変化であった。女兒と父親の難聴の進行度を算出したところ、いずれも0.5 dB/年でほとんど進行しておらず、これまでの報告と同様の聴力経過であった。

### まとめ

常染色体優性遺伝形式をとる非症候群性遺伝性難聴家系の3世代に対して *TECTA*、*WFS1*、*KCNQ4* の遺伝子解析を行い、*TECTA* にミスセンス変異を同定した。本変異はZAドメインに位置しており、これまでの報告と同様に、祖母、父親、女兒は高音漸傾型の感音難聴を呈していた。女兒と父親の難聴の進行度はいずれも0.5 dB/年であり、ほとんど進行していなかった。この結果も、システイン残基以外のアミノ酸を置換するミスセンス変

異では難聴がほとんど進行しないことが多いとするこれまでの報告と同様の聴力経過であった。

本論文の要旨は、第62回日本聴覚医学会総会・学術講演会(2017年10月18～20日、福岡市)において口演した。

### 参考文献

- 1) Hereditary Hearing Loss Homepage. <https://hereditaryhearingloss.org/>
- 2) Nishio SY and Usami S : Deafness gene variations in a 1120 nonsyndromic hearing loss cohort: molecular epidemiology and deafness mutation spectrum of patients in Japan. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124 Suppl 1: 49S–60S, 2015.
- 3) Verhoeven K, Van Laer L, Kirschhofer K, et al. : Mutations in the human alpha-tectorin gene cause autosomal dominant non-syndromic hearing impairment. *Nat Genet* 19: 60–62, 1998.
- 4) Mustapha M, Weil D, Chardenoux S, et al. : An alpha-tectorin gene defect causes a newly identified autosomal recessive form of sensorineural pre-lingual non-syndromic deafness, DFNB21. *Hum Mol Genet* 8: 409–412, 1999.
- 5) Legan PK, Lukashkina VA, Goodyear RJ, et al. : A targeted deletion in alpha-tectorin reveals that the tectorial membrane is required for the gain and timing of cochlear feedback. *Neuron* 28: 273–285, 2000.
- 6) Legan PK, Lukashkina VA, Goodyear RJ, et al. : A deafness mutation isolates a second role for the tectorial membrane in hearing. *Nat Neurosci* 8: 1035–1042, 2005.
- 7) Balciuniene J, Dahl N, Jalonen P, et al. : Alpha-tectorin involvement in hearing disabilities: one gene—two phenotypes. *Hum Genet* 105: 211–216, 1999.
- 8) Plantinga RF, de Brouwer AP, Huygen PL, et al. : A novel *TECTA* mutation in a Dutch DFNA8/12 family confirms genotype–phenotype correlation. *J Assoc Otolaryngol* 7: 173–181, 2006.

別刷請求先：中西 啓  
〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1  
浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

利益相反に該当する事項：なし