

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 北尾 恭子

学 位 論 文 題 名

遺伝子解析をした Auditory Neuropathy 症例の歪成分耳音響放射(DPOAE)の経過
(Deterioration in Distortion Product Otoacoustic Emissions in Auditory Neuropathy Patients with Distinct
Clinical and Genetic Backgrounds)

【背景と目的】

Auditory Neuropathy は、1996 年に Kaga ら、Starr らによって報告された OAE 正常、ABR で無反応あるいは高度の閾値上昇を呈する聴覚障害の疾患概念である。原因の一つは遺伝子変異であり、その中では OTOF 遺伝子変異が最も多く、他には OPA1 遺伝子変異などが挙げられる。日本人においては、OTOF 遺伝子変異の中でも p. R1939Q 変異が創始者効果により最も多く認められている。

Auditory Neuropathy において、診断時に OAE が正常でも経過とともに異常となっていくことは、小児例の報告などで散見されている。しかし複数の症例を比較して検討した報告は我々が渉猟しえた範囲では認めない。そこで今回我々は、当研究室において遺伝子解析を行った Auditory Neuropathy 44 症例の DPOAE の経過について検討したので報告する。

【対象】

対象は Auditory Neuropathy と診断されており、2003 年 7 月～2014 年 4 月の間に両親(小児例の場合)または本人(成人例の場合)が遺伝子検査を希望し、十分なインフォームド Consent が得られた 44 例である。男性 24 例、女性 20 例。年齢は 2 歳 1 ヶ月 - 77 歳 6 ヶ月（平均値 16 歳 10 ヶ月、中央値 10 歳 6 ヶ月）。2 回以上検査を行っていた症例の観察期間は 1 ヶ月 - 8 年 5 ヶ月であった。遺伝子解析は、東京医療センター感覚器センターで行われた。倫理委員会のもと承認された研究である。

【方法】

遺伝子解析：末梢血から抽出された DNA を用いて全例 GJB2 遺伝子、A1555G および A3243G ミトコンドリア DNA 変異、OTOF 遺伝子を調べ、臨床データを基に一部の症例で CDH23 遺伝子、OPA1 遺伝子も調べた。

DPOAE：診療記録から DPOAE 検査結果を収集し、測定した機器（IL092、IL0292、Scout、GSI60、GSI70）のそれぞれの測定周波数に対し、ノイズレベルより DP レベルが上回っている場合を「反応あり」とし、「反応あり」ポイント数と全体の測定ポイント数の割合を「反応率」として算出した(例えば、GSI70 の場合に、測定 3 周波数(2k, 3k, 4kHz)のうち 2 つ反応が出ていた場合は、67%と算出。IL0292 で測定の場合で、測定 9 周波数のうち 5 周波数が反応ありの場合は、56%とした)。算出した値と測定年齢との関係を症例ごとに折れ線グラフ化し、反応率の経過を原因別に検討した。

【結果】

小児 Auditory Neuropathy 群の原因は、OTOF biallelic mutations が 14 例、CDH23 biallelic mutations 1 例、GJB2 biallelic mutations 1 例、OPA1 monoallelic mutation 1 例、遺伝子変異未検出 が 12 例であった。CDH23 biallelic mutations が 1 例、GJB2 biallelic mutations 1 例、OPA1 monoallelic mutation 1 例であった。

成人 Auditory Neuropathy 群の原因は、OPA1 heterozygous mutations 4 例、OTOF biallelic mutations 2

例であり、そのほか、原因未確定が1例、遺伝子変異未検出が5例であった。

小児群で2回以上測定結果が集められた22耳のうち、10耳(22%)はDPOAEの反応率が不変で、24耳(52%)がDPOAEの低下を呈し、12耳(26%)ではDPOAEが消失した。2歳になるまでにDPOAEが消失した症例を9%(46耳中4耳)認めた。内訳は*OTOF* biallelic mutations 3例、*GJB2* biallelic mutations 1例であった。*OTOF* biallelic mutations 症例では、DPOAEが早期消失するものと不変のものに分かれていた。補聴器装用についても検討したが、補聴器装用症例のすべてでDPOAEが低下するわけではなかった。補聴器装用前にDPOAEが消失していた症例も2例あった。

成人例では、5耳(31%)がDPOAEが不変のまま経過し、10耳(63%)で低下、1耳(6%)でDPOAEが消失した。*OPA1* monoallelic mutation の4例では、DPOAEがわずかにしか低下せず、*OTOF* biallelic mutations 症例でも同様の傾向が見られた。

【考察】

今回検討した Auditory neuropathy 症例では経時的変化でDPOAEの反応が低下していく症例が7割前後あることが判明した。一般的に、初回検査時にOAEが異常値を示す場合は内耳性難聴と診断されるが、今回の結果から、当初はAuditory Neuropathyであっても、医療機関で検査を初めて行う時点でOAEが異常となっておりAuditory neuropathy と診断されない症例が潜在している可能性が考えられた。こういった症例は、同レベルの純音聴力検査の結果を示す内耳性難聴症例と比べると語音聴力検査結果、補聴器装用効果、言語発達が悪いと考えられる。したがって、そのような症例ではDPOAEが異常であってもAuditory Neuropathyの病態も考慮する必要がある。

DPOAEの反応が低下していく理由は不明だが、補聴器装用やNatural historyなどの報告がある。今回の症例では、補聴器装用開始後からDPOAEの反応が低下していく症例もあったが、装用後半年以上たっても低下が認められない例や、装用の既往が特にないのに低下傾向を見せていた例があるなど様々な経過であり、補聴器装用との因果関係は不明であった。

小児例において2歳までにDPOAE反応の完全消失となるものが*OTOF* 遺伝子変異や*GJB2* 遺伝子変異をもつ症例に認められた。原因不明群には2歳までの完全消失が1例もなかった。このため、*OTOF* などの遺伝子にDPOAE早期完全消失をさせる因子がある可能性も考えられたが、*OTOF* 遺伝子変異を持っても反応率100%のまま経過する症例も複数認めたため、他の要因も関係していることが推定される。

【結論】

遺伝子解析を行った Auditory Neuropathy 症例のDPOAEの経過を検討した。DPOAEの反応が低下していく症例が多数みられた。*OTOF* biallelic mutations 症例が最も早くDPOAEの反応が消失していく傾向にあった。DPOAEの経過には、Auditory Neuropathy 原因遺伝子以外の要因が関わっている可能性も推定された。