

## 第100回 弘前医学会総会

〔日時：平成28年6月18日(土)～6月19日(日)〕  
〔会場：ホテルナクアシティ弘前(弘前市)〕

### 記念講演

## 「きこえと遺伝子 ～難聴の遺伝子診断とその社会的貢献～」

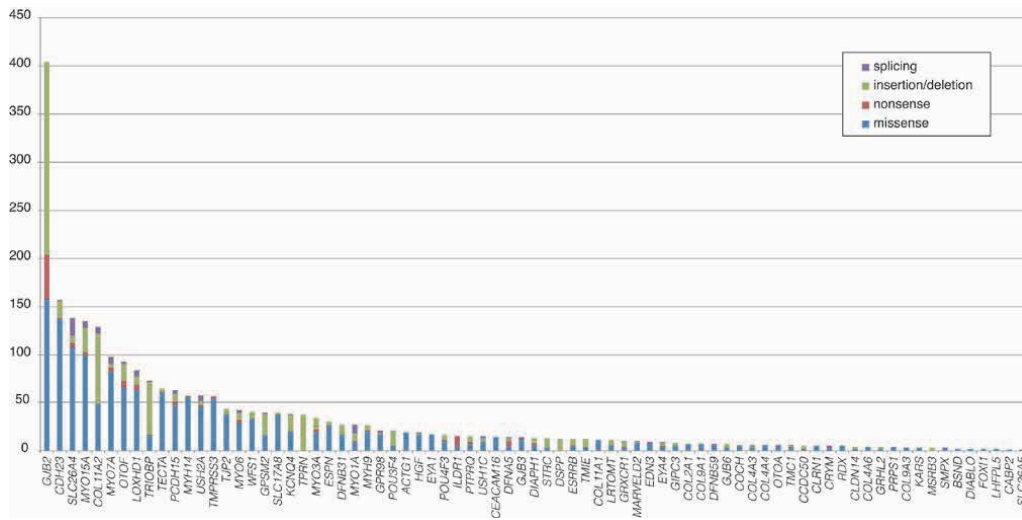
信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室  
教授 宇佐美 真 一

### なぜ遺伝子診断か

難聴は言うまでもなく症状名であり診断名ではない。内科医が腹痛という症状の原因を調べ最適な治療を考えるのと同様に、耳鼻咽喉科医が難聴という症状の原因を調べ、原因に応じた最適な医療を提供するのはごく自然な診療プロセスである。従来、原因不明であった難聴も遺伝子解析技術の進歩により、原因遺伝子が同定され難聴のメカニズムが分子レベルで明らかになってきた。遺伝子診断により難聴患者の正確な診断が可能になり、難聴の程度の予測、進行性の有無、合併症の推測、各々に適したオーダーメイド治療や予防について有用なエビデンスが得られるようになった。我々はこの十数年間、研究の成果を臨床にフィードバックし、患者に還元することを目標にいろいろな形で新しい難聴医療を提案し実施してきた。

### 先天性難聴の遺伝学的検査を世界初の公的保険収載へ

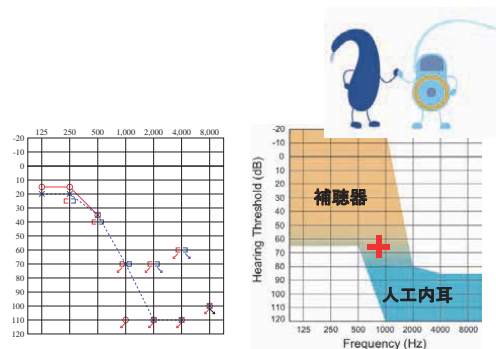
難聴にはおおよそ100ほどの原因遺伝子が推測されているが、難聴という同じ表現型を呈するため、外来に受診した一人の難聴患者に対して遺伝子診断を行わなければ原因遺伝子を突き止めることはできない。我々は多くの遺伝子変異を効率的に解析できるインベーター法を用いた難聴遺伝子診断パネルを開発し、約30%の患者で原因遺伝子変異を同定できることを明らかにした。2008年から信州大学が中心となりその遺伝子解析技術を用いた難聴の遺伝学的検査を先進医療として実施した。その実績と有効性が認められ、2012年4月の保険点数改定で先天性難聴に対する遺伝学的検査が保険診療として実施できるようになった。難聴の遺伝学的検査が公的保険で実施できるのは世界でわが国が初めてである。2015年8月からは次世代シーケンサーを用いた遺伝学的検査の臨床応用に遺伝学的検査が保険診療で可能になった。次世代シーケンサーの臨床応用に関しても世界初の臨床検査として世に出すことができた。現在全国の大学病院や拠点病院など約100の施設で年間約1000件の遺伝子診断が実施され、耳鼻咽喉科医の強力な診断ツールとして難聴診療に役立てられている。現在、次世代シーケンサー解析の結果を基に日本人難聴患者のデータベースが構築され、臨床への還元が進められている。図1は日本人難聴患者1,120名を対象に超並列シーケンサーを用いた難聴遺伝子の網羅的解析を行った結果である。日本人難聴患者の原因として、*GJB2* 遺伝子変異による難聴の頻度が最も高く、次いで、*SLC26A4*, *MYO15A*, *CDH23* 遺伝子などの比較的頻度が高い遺伝子が占め、残りは多くの稀な遺伝子から成り立っていることを明らかにすることができた。保険診療ではそのうち臨床的意義の明らかな19種類154変異が各施設に返却されているが現時点で45%前後の変異検出率が得られている。現在80数施設との共同研究により新しく見出された変異の臨床的意義を明らかにしており、それらの変異を保険診療にフィードバックすることで今後さらに診断率の向上が期待されている。



(図1 日本人難聴患者1,120名に見出された難聴遺伝子変異数)  
Nishio et al., 2015

**遺伝子診断による治療法の選択が可能に**

従来、難聴児は2～3歳で言葉の遅れをきっかけに発見され、原因不明で、しかも治療もない時代が長く続いた。しかしこの10数年あまりで新生児聴覚スクリーニングによる難聴児の早期発見、遺伝子診断による原因の特定、補聴器や人工内耳による早期の介入が普及することにより小児難聴を取り巻く状況は劇的に変化した。難聴児の正確な診断がつくことにより、難聴の程度の予測、進行性の有無、合併症の推測、各々に適したオーダーメイド治療や予防について有用なエビデンスが得られるようになった。治療面では人工内耳の登場によって重度難聴の患者でも聴覚を利用して言語を習得することが可能になった。2014年1月にはわが国の小児人工内耳の適応基準が改訂され、手術の低年齢化、両耳装用に加え、遺伝子診断が適応基準に追加された。人工内耳の効果には年齢を始め多くの因子が関与しているが、原因が内耳に存在することが明らかとなれば、人工内耳の効果が期待できること、また高度の難聴を引き起こす難聴遺伝子変異が同定された場合難聴児の成長を待っても難聴は改善しないことなど、遺伝子診断は人工内耳の適応や効果予測にも重要な因子であることを明らかになっている。また、我々は高音障害型感音難聴に対する医療として、残存聴力活用型人工内耳(EAS)に着目し、高度医療(現在の先進医療B)として実施し臨床現場で実用化できるように努めるとともに、遺伝子診断ともリンクさせた新しい医療の提案を行っている(図2)。現時点でEAS装用患者から多くの原因遺伝子が同定され難聴のサブタイプに応じた新しい医療が実用化されつつある。



(図2 高音障害型感音難聴に対する残存聴力活用型人工内耳)

### 指定難病に対する遺伝子診断の貢献

従来ほとんどは原因不明であった成人の難聴に関しても、近年の遺伝子解析の進歩により遺伝子の面から解明が進んでいる。現在、我々は厚労省の難治性聴覚障害に関する調査研究班の取りまとめを行っているが、昨年、①40歳未満の発症、②両側性、③遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されたものを「若年発症型両側性感音難聴」として新たに独立した疾患として提案することが出来た。診断には、遺伝学的検査により、*ACTG1*, *CDH23*, *COCH*, *KCNQ4*, *TECTA*, *TEMPRSS3*, *WFS1* 遺伝子のうちいずれかの変異が同定されることが必要である。この診断基準により特発性両側性感音難聴から若年発症型両側性感音難聴を独立させ指定難病にすることができた。このように成人の難聴に関しても遺伝子診断の果たす役割が年々増大している。

### 遺伝カウンセリングの重要性

現在、遺伝子診断は難聴の診断や治療を考える上で必要不可欠な診断ツールとなったが、それに伴う遺伝カウンセリングの充実が求められている。個々の患者に難聴や遺伝、遺伝子について正しい理解をしてもらうために、我々は以前から「難聴カウンセリング」と「遺伝カウンセリング」の両者を組み合わせた遺伝カウンセリングの提案を行ってきたが、そのためには遺伝医療の専門家である臨床遺伝専門医との連携が不可欠である。信州大学では遺伝子診療部とともに難聴遺伝子診療外来を立ち上げ難聴の遺伝カウンセリングを行っている。また信州大学が中心になり難聴遺伝子の研究会を発足させこの領域の研究活動を盛り上げるとともに臨床遺伝専門医の育成にも力を入れている。現在全国で66名の耳鼻咽喉科医が臨床遺伝専門医を取得しているが、これらの遺伝子医療の専門医が主導する形で「遺伝子診断を軸にした新しい難聴医療」が全国で定着し広まることを期待している。

### おわりに

弘前大学時代に始めた難聴の遺伝子解析研究を信州大学で発展させ、ようやく実際の難聴の診断や治療に役立てることが出来るようになった。今後とも研究を重ね、さらなる臨床へのフィードバックを行いたいと考えている。

### 参考文献

Usami S et al., "Molecular Diagnosis of Deafness: Clinical Applications of Next-generation Sequencing Technology" *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, Suppl 124:1-204,2015

宇佐美真一編「きこえと遺伝子」2015金原出版