

第7回杏林医学会研究奨励賞を受賞して

笠倉 奈津子

杏林大学医学部耳鼻咽喉科学教室

はじめに、このような栄えある杏林医学会研究奨励賞を頂き、大変光栄に思います。ご選考頂きました選考委員の諸先生方、杏林医学会の諸先生方、論文作成におきましてもご指導いただきました齋藤康一郎教授、増田正次先生、東京医療センターの松永達雄先生、務台英樹先生、ならびにご助力頂きました先生方に厚く御礼申し上げます。

今回の杏林医学会研究奨励賞の受賞対象論文である、*WFS1* and *GJB2* mutations in patients with bilateral low-frequency sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2017; 127: E324-E329 は両側低音障害型感音難聴という難聴の型に注目して遺伝性難聴の原因となる *WFS1* 変異の分析を行った研究の論文です。

生まれつき難聴をもつ先天性難聴は1000人の出生に対して1-2人の割合で起こりますが、そのうち8割が遺伝子異常を原因とする遺伝性難聴です¹⁾²⁾。遺伝性難聴の8割である非症候群性難聴では難聴以外に症状がないため、気づかれにくいという問題点があります。しかし、言語習得前の難聴を放置した場合には、言語習得が遅れてコミュニケーション障害を起こします。このような先天性難聴を早期に発見して治療を行うために、新生児聴覚スクリーニングが行われています。新生児聴覚スクリーニングは聴性脳幹反応で行われ、主に高音域の難聴を調べることができます。当院でも2017年よりスクリーニングが行われています。

非症候群性難聴を起こす原因遺伝子は現在までに95遺伝子発見されています。両側感音難聴では遺伝性難聴を想起して診療を進めますが、全例の遺伝子検査は要するコストや時間を考えると適切とは言えません。そのため、臨床現場では純音聴力検査の難聴の型、難聴の重症度や経過、家族歴、その他の聴力検査の結果を踏まえて遺伝子検査の適応判断が行われます。本研究はこのうち難聴の型に注目し、低音障害型感音難聴を起こす原因遺伝子の代表である *WFS1* 変異の分析が、臨床現場での遺伝子検査の実施判断に役立つのではないかと考えて行われました³⁾⁴⁾。

非症候群性遺伝性難聴を疑う両側感音難聴1007例のう

ち、低音障害型感音難聴を示した74例の遺伝子解析を行い、4例で *WFS1* 変異、1例は *WFS1* と *GJB2* の合併変異、3例で *GJB2* 変異を認めました。両側低音障害型感音難聴のうち *WFS1* または *GJB2* 変異を有する症例の頻度は10.8%でした。さらに、変異をもつ家系の遺伝形式の調査から、優性遺伝形式として知られていた *WFS1* 変異による難聴が、*de novo* 変異による孤発例としても発症することがはじめて判明しました。

WFS1 変異による遺伝性難聴は低音域の難聴であるため、新生児スクリーニングで検査が行われる高音域は正常であることが多く、見逃される可能性があります。さらに、今までは家族歴がある低音障害型感音難聴であれば *WFS1* 変異を予想していましたが、本研究から孤発例として発症することがわかり、遺伝形式からも見逃してしまう可能性があり注意が必要です。

本研究から家族歴がない場合でも両側低音障害型感音難聴では *WFS1* 変異の遺伝性難聴を想起して遺伝子検査を行い、結果に応じて補聴器などの適切な介入を行う必要性があると考えられました。本研究を通して臨床現場に役立つ新しい知見が得られたことを、大変嬉しく思います。長期間にわたる研究の間、多くの先生方にご指導や励ましを頂いたことを胸に、今後も臨床に役立つ研究を続けて参りたいと思います。ありがとうございました。

References

- 1) Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening--a silent revolution. *N Engl J Med* 2006; 354: 2151-2164.
- 2) Matsunaga T. Value of Genetic Testing in the Otological Approach for Sensorineural Hearing Loss. *Keio J Med* 2009; 58: 216-222.
- 3) Young TL, Ives E, Lynch E et al. Non-syndromic progressive hearing loss DFNA38 is caused by heterozygous missense mutation in the Wolfram syndrome gene *WFS1*. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2509-2514.
- 4) Bespalova IN, Van Camp G, Bom S et al. Mutations in the Wolfram syndrome 1 gene (*WFS1*) are a common cause of low frequency sensorineural hearing loss. *Hum Mol Genet*

2001; 10: 2501-2508.