

遺伝性感音難聴の原因遺伝子変異を同定し 難聴患者の病態を再現した遺伝子操作マウスの作製に成功

神戸大学バイオシグナル総合研究センターの上山健彦准教授と、京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科の北尻真一郎研究員らの研究グループは、遺伝性感音難聴（※1）の原因遺伝子変異を同定し、難聴患者の病態を再現した遺伝子操作マウスの作製に成功しました。今後、このマウスを用いた研究により、難聴患者の新規治療薬の開発が期待されます。この研究成果は、10月5日（日本時間）に、欧州分子生物学機構（EMBO）の科学誌「EMBO Molecular Medicine」にオンライン掲載されました。

ポイント

- 常染色体優性遺伝性感音難聴1型（DFNA1）の原因遺伝子変異を同定。多くの疑問が存在したDFNA1の病型・病態を明らかにした。
- DIA1によるアクチン骨格制御の内耳機能への関与を証明。
- 難聴患者の病態を再現した遺伝子操作モデルマウスの作製に成功。本マウスを用いることにより、DFNA1の治療法開発に留まらず、各種の感音難聴に対する新規治療法の開発が期待できる。

研究の背景

遺伝性感音難聴患者の出生率は1~2人/1000出産で、同じ新生児スクリーニングが導入されている先天性甲状腺機能低下症の1人/3000~5000出産と比べても、非常に高頻度な遺伝性疾患である。

また、後天性感音難聴として有名な老人性難聴で苦しむ人々は、高齢者（65歳以上）の25-40%と見積もられ、約1000~1500万人と驚く程多い。

それにも関わらず、内耳が微細で巧妙な感覚器であり、生体外での研究の困難さも加わって、難聴の治療法開発は進んでいない。現状では、有効な根本的治療が存在せず、補聴器以外有効な手段がないと言っても過言ではない状態にある。

遺伝性感音難聴の形式の1つである「常染色体優性遺伝性感音難聴1型 (DFNA1)」は、1997年にその原因遺伝子変異の存在は示唆されていたが、その普遍性や症状には多くの疑問点が呈されていた。

研究の内容

上山准教授と北尻研究員らの研究グループは、本邦の原因不明の難聴患者 1120 例を対象に、次世代シーケンサー (※2) を用いたエキソーム解析 (※3) を行い、2家系で、現在までに報告のない遺伝子の変異を発見した。

これは、聴毛や内耳有毛細胞の形成・維持に重要な働きをする直鎖状アクチン繊維の伸長に関与する分子 DIA1 (DIAPH1) の遺伝子内に見つかった。

この変異によって生じる DIA1 の変異体蛋白質が、刺激のない状態でもアクチン繊維を伸長させてしまう活性化型変異体であることを、生化学的、分子生物学的、1分子解析手法などを駆使して証明した。

更に、この DIA1 変異蛋白質を発現するよう遺伝子操作したマウスを作製し、このモデルマウスが「若くして高音域から始まり、加齢につれて難聴が進行し、最終的には全音域に及ぶ進行性難聴を呈する」という、遺伝性感音難聴の患者の病態を再現することを確認した。

今後の展開

遺伝性感音難聴の原因遺伝子は、現在までに約 100 個が同定されているが、驚くべきことにその約 1/3 はアクチンと協調して働く分子を発現させる遺伝子である。

今回作製したマウスは、種々の程度に内耳有毛細胞内のアクチン機能を変化させる化合物を見出すツールとして用いることで、常染色体優性遺伝性感音難聴1型 (DFNA1) のみならず、1/3 にも及ぶアクチン分子に関与して起こる遺伝性感音難聴の新規治療薬の開発に繋がる可能性がある。更に、このマウスを難聴のモデルマウスとして用いることにより、遺伝性、後天性感音難聴を問わず、それらの新規治療法開発に繋がる可能性もある。

用語解説

- ※1 感音 (性) 難聴：内耳から聴覚中枢 (脳) に至る部位の病変により起こる聴覚障害。
- ※2 次世代シーケンサー：従来型とは全く異なる原理を用いることで、飛躍的に塩基決定量 (処理能力) が飛躍的に伸びたシーケンサー (塩基配列決定機器)。
- ※3 エキソーム解析：全ゲノムのうち、エキソン配列 (RNA に転写される配列) のみを網羅的に解析する手法。

論文情報

・タイトル

Constitutive activation of DIA1 (DIAPH1) via C-terminal truncation causes human sensorineural hearing loss

・著者

Takehiko Ueyama, Yuzuru Ninoyu, Shin-ya Nishio, Takushi Miyoshi, Hiroko Torii, Koji Nishimura, Kazuma Sugahara, Hideaki Sakata, Dean Thumkeo, Hirofumi Sakaguchi, Naoki Watanabe, Shin-ichi Usami, Naoaki Saito, Shin-ichiro Kitajiri

・掲載誌

EMBO Molecular Medicine

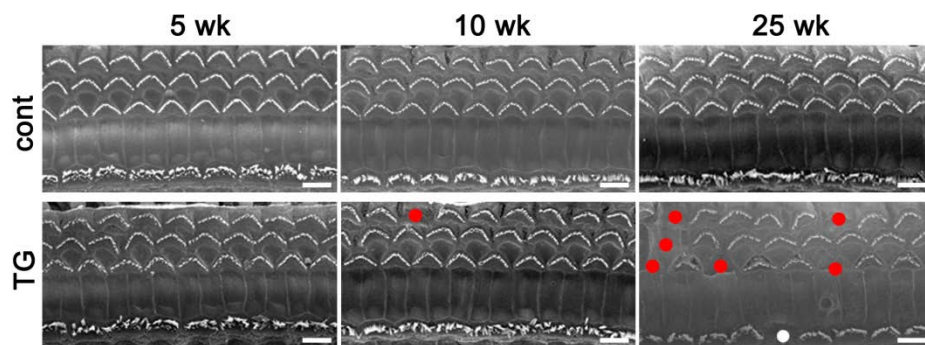


図 1 :

難聴患者病態を再現する遺伝子操作マウス(TG)の内耳蝸牛(有毛細胞)の電子顕微鏡像

5 週齢では差がないが、10, 25 週齢と加齢につれて、遺伝子操作マウス (TG) ではコントロールに比し、有意に外有毛細胞の脱落 (赤丸) と内有毛細胞の脱落 (白丸) が、進行している。

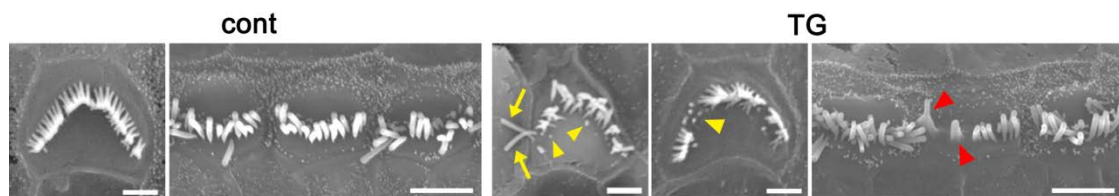


図 2 :

難聴患者病態を再現する遺伝子操作マウス(TG)の聴毛の電子顕微鏡像

遺伝子操作マウス (TG) では、有毛細胞の頂側に存在する聴毛は、長いもの (矢印)、短いもの (矢頭)、基部が癒合したもの (赤矢頭) 等、種々の形態異常を呈する。

有毛細胞の維持には正常なアクチン代謝が必須である

