

OTOF 遺伝子関連

<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/OTOF> - OTOF

OTOF の正式名称は？

正式名称は **otoferlin** である。OTOF は公式遺伝子略名である。

OTOF の一般的な働きは？

オトフェリンタンパクをコードしている。このタンパクは脳と蝸牛内に存在し、音を処理する内毛細胞では蛇のような形をしている。正確な働きは良くわかっていないが、正常な聴力に不可欠であり、聴覚に関連する神経細胞からの神経伝達物質の放出に関わっていると考えられている。この働きは細胞内のカルシウムイオンの濃度に依存しており、オトフェリンタンパクはカルシウムイオンに結合する C2 ドメインを持っていて、他の分子と相互作用を持つことがわかっている。

OTOF の変異でどのような病気になるのか？

DFNB9 と呼ばれる非症候性の聾(他の体の部分には特に症状がない)を起こす OTOF の変異は、少なくとも 16 種類見つかっている。OTOF にこのタイプの変異があると、内耳から脳に聴覚の信号が正常に送られない **auditory neuropathy** と呼ばれる難聴を発症する。変異によって、異常に小さなオトフェリンタンパクが作られたり、それらのタンパクが機能しなかったり、あるいは、タンパク自体が作られなかったりする。ある種の変異では、オトフェリンタンパクの三次元構造が変化してカルシウムと結合できなくなるといふ。

ある特定の OTOF の変異は、スペインでの非症候性の聾の原因として有名である。この変異は、構造コード部分のグルタミンをストップコドンに置き換えてしまい、異常に小さなタンパクが生成され、聾が発症する(**Gln829** または **Q829X** と記述)。

OTOF はどこにあるの？

2p23.1 にある。正確には、2 番染色体の 26,680,070 から 26,781,565 である。

OTOF の別名等は？

DFNB6 DFNB9 FER1L2 Fer-1 like protein 2 NSRD9 OTOF_HUMAN

Results of cochlear implantation in two children with mutations in the OTOF gene.

Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006 Apr;70(4):689-96. Epub 2005 Oct 13.

Rouillon I, Marcolla A, Roux I, Marlin S, Feldmann D, Couderc R, Jonard L, Petit C, Denoyelle F, Garabédian EN, Loundon N.

Département d'Otorhinolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale, Service d'Otorhinolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 Avenue Arnold Netter, 75571 Paris Cedex 12, France. isabelle.rouillon@wanadoo.fr

OBJECTIVE: The purpose of the study is to present the results of cochlear implantation in case of deafness involving mutations in the OTOF gene. This form of deafness is characterized by the presence of transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE). In cases of profound deafness with preserved TEOAE, two main etiologies should be considered: either an auditory neuropathy (a retrocochlear lesion) or an endocochlear lesion. It is essential to differentiate these two entities with regards to therapy and screening.

PATIENTS: We report two children who presented with profound prelingual deafness, confirmed by the absence of detectable responses to auditory evoked potentials (AEP), associated with the presence of bilateral TEOAE. Genetic testing revealed mutations in OTOF, confirming DFNB9 deafness. Both patients have been successfully implanted (with a follow-up of 18 and 36 months, respectively).

MAIN OUTCOME MEASURES: Clinical (oral production, closed and open-set words and sentences list, meaningful auditory integration scale), audiometric evaluation (TEOAE, AEP) before and after implantation, and neural response telemetry (NRT).

RESULTS: Both patients present a good quality of clinical responses and electrophysiological tests after implantation, indicating satisfactory functioning of the auditory nerve. This confirms the endocochlear origin of DFNB9 and suggests that these mutations in OTOF lead to functional alteration of inner hair cells.

CONCLUSION: In the absence of a context of neurological syndrome, the combination of absent AEP and positive TEOAE should lead to a genetic screening for mutations in OTOF, in order to undertake the appropriate management.

目的: OTOF 遺伝子に変異のある聾患者に対する内耳埋込術を評価。この変異のある聾では誘発耳音響放射 (TEOAE) があるのが特徴であり、後迷路性の障害か、迷路性の障害かの、2つの病因が考えられ、これらの区別が治療やスクリーニングに重要となる。

患者: 両側 TEOAE は存在するが、聴覚脳幹誘発電位 (AEP) の検出不能な言語習得前の重度の難聴を持つ、2人の子供について報告する。この2人は、OTOF に変異を持ち、DFNB9 聴覚障害であることが分かっている。2人とも、埋込術は成功し、18 ヶ月

後・36ヶ月後のフォローを行っている。

転帰:埋込前後での、臨床的(発語・限定/自由語や文、聴覚活用尺度)、聴覚検査上(TEOAE・AEP)の評価と、神経反応間接測定による。

結果:両方の患者で、埋込後の臨床経過・電気生理学的検査は良好であり、聴神経の機能は良好であった。これにより、DFNB9が迷路性の難聴であり、OTOFの変異によって内有毛細胞の機能の変化が起きることがわかる。

結論:神経学的所見がなく、AEP 陰性で TEOAE 陽性の場合、OTOF の変異の遺伝子スクリーニングを行い、適切な治療を行うことができる。

2歳以下の重症の難聴の子供は1000出生あたり1人程度で、そのほとんどは遺伝的なものである。これらの中で、90%は非症候性で、そのうちの80%は常染色体劣性遺伝(DFNB)である。今まで21種類のDFNB遺伝子が確認されており、コネキシン26(CX26)の変異とコネキシン30(CX30)の欠損によるDFNB1は、先天性難聴の3割を占めている。言語獲得前からの神経性の聾であるDFNB9(MIM601071)は1996年に発表された。原因遺伝子は2p23.1に位置し、オトフェリンをコードするOTOFである。2003年に、Vargaは、誘発音響放射(TEOAE)の保たれている重症の難聴としてこの疾患を初めて報告した。現在までに、この臨床症状はauditory neuropathyとして分類されている。Auditory neuropathyは聴覚脳幹誘発電位(AEP)の反応があり、TEOAEが保たれているという特徴がある。Auditory neuropathyの原因としてはいくつかあり、新生児期の高ビリルビン血症・低酸素脳症など、感染によるもの(ムンプス等)、遺伝性のも(フリートライヒ運動失調症・Charcot-Marie-Tooth病・ミトコンドリア病など)、免疫によるもの(ギランバレーなど)、その他の知られていないものがある。多くの場合、auditory neuropathyは症候性であり、DFNB9は一種のauditory neuropathyの一亜型であるため、OTOFの変異は異なった診断や予後をもたらす可能性がある。今回この論文では、OTOF遺伝子に変異のある二人の子供についての人工内耳埋め込み術の結果について報告する。

言語獲得前からの非症候性の内耳性難聴であるDFNB9はOTOFの変異によって生じる。この遺伝子には48のエクソンがあり、現在までに17種類の変異が確認されている。内訳は6種のミスセンス変異・5種のナンセンス変異・2種の欠失・4種のスプライス部分の変異である。このうち一種の変異はQ829Xであり、スペインでは言語習得前からの難聴のうち3~3.5%程度を占めている。この論文では、Q829X変異に関するOTOFの2種の変異が二重ヘテロ(スプライス部分の変異(IVS44+1G>AとG4559A/R1520Qのミスセンス変異)であり、DFNB9の原因となることを示した。OTOFは、細胞膜アンカーを持つ細胞質基質タンパクであるオトフェリンをコードし、このタンパクは、カルシウムリン脂質結合ドメインとして知られている6つのC2ドメインを持っていると推定されている。Q829X変異と同様に、イントロン44のスプライス供給部の変化(IVS44+1G>A)によって、エクソン22と44のストップコドンとなり、通常より短くなることで、機能しないタンパクが生成されることになる。R1520Q変異は、オトフェリンの5番目のC2ドメインのアミノ酸の変異により、タンパクの機能不全をひき起こしたり、安定性に問題が生じると考えられている。ヒトの筋ジストロフィーで原因とされているフェリタンパクの一種であるジスフェリンでもC2ドメインの変異によりタンパクに機能不全が生じると考えられている。オトフェリンは主に蝸牛の有毛細胞・前庭・脳で発現している。ハツカネズミの蝸牛では、オトフェリンが内有毛細胞に存在しており、シナプス小胞の制御や細胞膜の融合を司っていると

考えられている。

DFNB9は、音響放射が存在するのが特徴で、外有毛細胞の働きは保たれている。他の論文でも言及されているように、今回の症例でも、時間の経過と共にTEOAEの悪化が見られた。この原因としては、外有毛細胞でのOTOFの変異や補聴器の使用による音響外傷が考えられる。

多くの国で先天性難聴の原因としてDFNB9はかなり高頻度に見られている。スペインでは、Ballesterosは、非症候性劣性の言語獲得前の難聴の中では5%の有病率と推定している。もし他の国でも有病率が比較的高いのであれば、小児の難聴のスクリーニングとしてTEOAEのみでなくAEPをルーチンに行う必要が出てくる。DFNB9で見られているように、外有毛細胞の働きが保たれている蝸牛性の難聴をauditory neuropathyと定義することになる。聴神経の末梢の樹状突起の変異により、内有毛細胞や聴神経とのシナプスに異常が生じる。現在までの研究では、神経学的・画像的な面や人工内耳の移植により効果が得られることから、蝸牛内の疾患が最も疑われている。VargaやTekinらによって報告されているように、DFNB9では症候性の症状や脳神経系の異常がなく、純音聴力検査では一部で低下せず全体に下がる。また、人工内耳の埋込によって効果が得られることから、少なくとも聴神経の一部の機能は保たれていると思われる。DFNB9と他のauditory neuropathyを区別するのが重要になる。実際、疾患分類学には異なるグループの疾病がまとめられており、周産期のすでに他の重症の疾患を併発している聾であったり、神経疾患を併発している聾というのがある。一般的にはauditory neuropathyの患者は神経自体に問題があるため、人工内耳の埋込はあまり効果がないと思われてきた。このため、DFNB9で人工内耳の埋込の効果があるというのは、他のauditory neuropathyと異なる点といえる。DFNB9を持つ蝸牛性の聾の患児に対しては、早期に補聴器の使用を開始し、効果がないと分かった時点で人工内耳の埋込を考慮するべきだと思われる。また、臨床神経学的・画像的診断により他の神経疾患がないことを精査されるべきである。まとめると、先天性の聾でTEOAEが保たれている症例では、DFNB9を疑って遺伝子検査を考慮するべきである。

OTOFの変異によるDFNB9は、AEPが陰性でTEOAEが保たれている言語獲得前からの聾である。この疾患はTEOAEのみでスクリーニングされている場合、診断が不可能である。このため、ルーチンの検査としてはAEPが望ましい。逆に、AEP陰性の場合にTEOAEが陽性の聾をスクリーニングすると、効果的にDFNB9を探し、疫学調査を行うことができる。AEP陰性、TEOAE陽性、神経学的疾患のない特徴から、OTOFの遺伝子検査がDFNB9の診断に欠かすことができない。Auditory neuropathyに対して人工内耳の埋込を行った後の予後の予測は難しく、そのなかでは効果のあるDFNB9では、聴神経が刺激に対し応答でき、疾患の首座が蝸牛にあるということが予想される。

遺伝性聾について

<http://hereditaryhearingloss.org/>より抜粋

Nonsyndromic Genes

Autosomal recessive

Locus (OMIM)	Gene (OMIM)	Reference (OMIM)
DFNB1A	GJB2	Kelsell et al., 1997
DFNB1B	GJB6	Del Castillo et al., 2002
DFNB2	MYO7A	Liu et al., 1997 ; Weil et al., 1997
DFNB3	MYO15A	Wang et al., 1998
DFNB4	SLC26A4	Li et al., 1998
DFNB6	TMIE	Naz et al., 2002
DFNB7/11	TMC1	Kurima et al., 2002
DFNB8/10	TMPRSS3	Scott et al., 2001
DFNB9	OTOF	Yasunaga et al., 1999
DFNB12	CDH23	Bork et al., 2001
DFNB15/72/	GIPC3 (see	Ain et al., 2007 ; Rehman et al.,
DFNB16	STRC	Verpy et al., 2001
DFNB18	USH1C	Ouyang et al., 2002 ; Ahmed et al.,
DFNB21	TECTA	Mustapha et al., 1999
DFNB22	OTOA	Zwaenepoel et al., 2002
DFNB23	PCDH15	Ahmed et al., 2003
DFNB24	RDX	Khan et al., 2007
DFNB25	GRXCR1	Schraders et al., 2010
DFNB28	TRIOBP	Shahin et al., 2006 ; Riazuddin et al.,
DFNB29	CLDN14	Wilcox et al., 2001
DFNB30	MYO3A	Walsh et al., 2002
DFNB31	WHRN	Mburu et al., 2003
DFNB35	ESRRB	Collin et al., 2008
DFNB36	ESPN	Naz et al., 2004
DFNB37	MYO6	Ahmed et al., 2003
DFNB39	HGF	Schultz et al., 2009
DFNB42	ILDR1	Borck et al., 2011
DFNB49	MARVELD2	Riazuddin et al., 2006
DFNB53	COL11A2	Chen et al., 2005
DFNB59	PJVK	Delmaghani et al., 2006
DFNB61	SLC26A5	Liu et al., 2003
DFNB63	LRTOM7/COM	Ahmed et al., 2008 ; Du et al., 2008
DFNB66/67	LHFPL5	Tili et al., 2005 ; Shabbir et al., 2006
DFNB74	MSRB3	Waryah et al., 2009 ; Ahmed et al.,
DFNB77	LOXHD1	Grillet et al., 2009
DFNB79	TPRN	Rehman et al., 2010 ; Li et al., 2010
DFNB82	GPSM2	Walsh et al., 2010
DFNB84	PTPRQ	Schraders et al., 2010
DFNB91	GJB3	Liu et al., 2000
	SERPIN6	Sirmaci et al., 2010

Autosomal dominant

Locus (OMIM)	Gene (OMIM)	Reference
	CRYM	Abe et al., 2003
DFNA1	DIAPH1	Lynch et al., 1997
DFNA2A	KCNQ4	Kubisch et al., 1999
DFNA2B	GJB3	Xia et al., 1998
DFNA3A	GJB2	Kelsell et al., 1997
DFNA3B	GJB6	Grifa et al., 1999
DFNA4	MYH14	Donaudy et al., 2004
	CEACAM16	Zheng et al., 2011
DFNA5	DFNA5	Van Laer et al., 1998
DFNA6/14/3	WFS1	Bespalova et al., 2001 ;
DFNA8/12	TECTA	Verhoeven et al., 1998
DFNA9	COCH	Robertson et al., 1998
DFNA10	EYA4	Wayne et al., 2001
DFNA11	MYO7A	Liu et al., 1997
DFNA13	COL11A2	McGuirt et al., 1999
DFNA15	POU4F3	Vahava et al., 1998
DFNA17	MYH9	Lalwani et al., 2000
DFNA20/26	ACTG1	Zhu et al., 2003 ; van Wijk
DFNA22	MYO6	Melchionda et al., 2001
DFNA25	SLC17A8	Ruel et al., 2008
DFNA28	GRHL2	Peters et al., 2002
DFNA36	TMC1	Kurima et al., 2002
DFNA44	CCDC50	Modamio-Hoybjor et al.,
DFNA48	MYO1A	Donaudy et al., 2003
DFNA50	MIRN96	Mencia et al., 2009
DFNA51	TJP2	Walsh et al., 2010
DFNA64	SMAC/DIABL	Chen et al., 2011

X-linked

Locus (OMIM)	Gene (OMIM)	Reference
DFNX1	PRPS1	Liu et al., 2010
DFNX2	POU3F4	De Kok et al., 1995
DFNX4	SMPX	Schraders et al., 2011 ;

AUNA

Locus (OMIM)	Gene (OMIM)	Reference
AUNA1	DIAPH3	Kim et al., 2004 ; Schoen et al., 2010

Nonsyndromic Loci

(略) Dominant, Recessive, X-linked, Modifier, Y-linked, AUNA

Mitochondrial

Syndromic

Gene	Mutation	Phenotype	References	Omim entree
MTTL1	3243A->G	MELAS and MIDD	Goto et al., 1990 van den Ouweland et al.,	540000 (MELAS) 590050 (MTTL1)
MTTK	8344A->G	MERRF	Shoffner et al., 1990	545000 (MERRF)
	8356T->C	MERRF	Zeviani et al., 1993	590060 (MTTK)
	8296A->G	MIDD	Kameoka et al., 1998	590060 (MTTK)
MTTS1	7512T->C	progressive myoclonic epilepsy, ataxia and hearing impairment	Jaksch et al., 1998b	590080 (MTTS1)
Several	Large deletions	KSS	Morales et al., 1989	530000 (KSS)
Several	Large deletion/duplication	MIDD	Ballinger et al., 1992	520000 (MIDD)
MTTE	14709T->C	MIDD	Hao et al., 1995	590025 (MTTE)

Nonsyndromic

Gene	Mutation	Possible additional symptoms	References
MTRNR1	1555A->G	Aminoglycoside induced/worsened	Prezant et al., 1993 ; Usami et al., 1997 ; Estivill et al., 1998
MTRNR1	1494C->T	Aminoglycoside induced/worsened	Zhao et al., 2004
MTRNR1	961 (different mutations)	Aminoglycoside induced/worsened	Bacino et al., 1995 ; Casano et al., 1999
MTTS1	7445A->G	Palmoplantar keratoderma	Reid et al., 1994 ; Fischel-Ghodsian et al., 1995 ; Seviot et al., 1998
MTTS1	7472insC	Neurological dysfunction, including ataxia, dysarthria and myoclonus	Tiranti et al., 1995 ; Jaksch et al., 1998a ; Jaksch et al., 1998b ; Schuelke et al., 1998 ; Verhoeven et al., 1999
MTTS1	7510T->C	no additional symptoms reported	Hutchin et al., 2000
MTTS1	7511T->C	no additional symptoms reported	Friedman et al., 1999 ; Sue et al., 1999

Kearns-Sayre Syndrome (KSS) カーンズ・セイヤー症候群

20歳前に進行性外眼筋麻痺・網膜色素変性症を発症する。運動失調・心ブロック、髄液タンパク上昇を見ることがある。また、一部で感音性難聴を発症する。

Myoclonic epilepsy and ragged red fibers (MERRF) 赤色ぼろ線維・ミオクローヌステんかん症候群, 福原病

ミオクローヌス、てんかん、運動失調、痴呆、視神経萎縮、難聴を発症。難聴の発症の頻度はタイプにより異なる。

Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様症候群

幼少時より、繰り返す嘔吐、近位筋の筋力低下、再発性の脳卒中様の症状、片麻痺、皮質性の盲目を発症。また、低身長であることが多い。約3割で難聴を認めると言われている。

Maternally inherited diabetes and deafness (MIDD)

いくつかの家系で、ミトコンドリアに変異を持つ、糖尿病と感音性難聴を呈する疾患が見ついている。一番多い変異は3243A->Gで、MELASでも見ついている。糖尿病患者を対象とした研究では、この変異は数パーセントで見ついている。(Kadowaki et al, 1994, Newkirk et al, 1997).

Syndromic Genes

Alport, Branchio-oto-renal, CHARGE, Jervell & Lange-Nielsen, Norrie, Pendred, Stickler, Treacher Collins, Usher Syndrome, Waardenburg Syndrome

Otosclerosis

(略)

Meniere

(略)

The genetic basis of auditory neuropathy spectrum disorder (ANSD)

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 75 (2011) 151–158

ANはOAEやcochlear microphonics(CM)が保たれていてABRが異常である症候をまとめた用語であるが、その臨床所見は多彩である。聴力が保たれている症例から聾の症例までであるが、聴力が正常であっても、雑音のあるなかで聞き取るのは難しいことが多い。原因の首座としては、内毛細胞か、聴神経・内毛細胞間のシナプスか、聴神経自体が最も疑われており、音の神経パルスへのエンコード化・音への同調化に問題があると言われている。今までの研究では、先天性の聾のうち6割から8割が遺伝性のものであることが分かっており、そのうち9割は非症候性であるが、残り1割は症候性(聾以外の症状がある)である。この非症候性の先天性聾のうち数パーセントから数十パーセントがANSDであると言われており、オーストラリアの研究では、ANSDの有病率は新生児で0.23%程度と推測されている。症候性の聾としては、Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease、Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)、Autosomal Dominant Optic Atrophy (ADOA)、Autosomal Recessive Optic Atrophy (OROA)、Fredreich's Ataxia、Mohr-Tranebjaerg Syndrome (MTS)、Refsum's Disease、ミトコンドリア病等がある。ANの4割程度が遺伝性である。

ちなみに、後天性の聾の原因としては、未熟児、高ビリルビン血症、無酸素症、低酸素症、先天性脳奇形、新生児脳出血、耳毒性を持つ薬剤の使用、新生児仮死、多発性硬化症、HIV感染等様々である。

非症候性 ANSD

ANSDの8割以上を占める。

非症候性常染色体優性 ANSD

AUNA1は13q14-21に遺伝子を持つ。浸透率100%。聴神経遠位部の内毛細胞との樹状突起の結合に問題があるらしい。イタリア2家族を対象とした研究で、遺伝子間の転置・モノミーorトリゾミーを起こした症例で、AUNA1が転座領域と重なっていたが、転座領域では、プロトカドヘリン9(PCDH9)のみが繰り返しとなっていた。モノミーでは、聾・十二指腸狭窄・発育遅延・脳の形成異常・顔の異形症があったが、トリゾミーでは小さな異形症のみがあったことから、聾自体は、PCDH9のモノミーによるものか、転座領域の別の部分によるものと考えられた。

非症候性常染色体劣性 ANSD (ARNSD)

OTOF 遺伝子の異常により発症するものがある。変異の位置によって様々なタイプの症状が現れる。体温上昇により難聴を来す温度感応性のANSDがあるが、これもOTOF遺伝子の一部の欠失による。

DFNB59 遺伝子らはせん神経節や蝸牛の神経の核や上オリブ核や求心性聴神経経路上の上丘で発現しているpejvakinタンパクをコードし、遺伝子異常により、このタンパクの機能異常が起きる。

コネキシン26(GJB2)は非症候性ANSDの主要な原因遺伝子である。ARNSDのうち30-35%程度を占める。他にコネキシン30(GJB6)がある。

非症候性X連鎖 ANSD

AUNX1: 進行性の難聴を呈し、外毛細胞の機能が失われ、OAEが減少していく。最終的に脱髄・軸索障害による聴神経障

害を起こす。

症候性 ANSD

Charcot-Marie-Tooth (CMT) Disease

運動神経・感覚神経の両方が徐々に障害を受け、筋萎縮、感覚鈍麻等を惹き起こす。CMT のサブタイプで ANSD が報告されており、いくつかの遺伝子と関係があると言われている。

Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)

ミトコンドリア DNA による網膜神経症として有名である。若い男性によく発症し、網膜神経節や軸索に異常が起き、亜急性に中心性の盲目が生じる。ABR の異常の原因としては、聴神経自体が疑われている。

Autosomal Dominant Optic Atrophy (ADOA)

Kjer's disease としても知られている。幼少時より発症し、進行性の視力低下・対称性の視神経萎縮、中心性視野障害、色覚異常が特徴である。ADOA でも ANSD が報告されており、OPA1 遺伝子の R445H 変異による。聴神経の軸索末端部の無髄部分の機能異常によるものと思われる。

Autosomal Recessive Optic Atrophy (AROA)

比較的希。膜貫通タンパク 126A(TMEM126A)の変異による。報告例では、色覚異常、部分色盲を持つ AROA の患者で ANSD に合致する症例があった。

Fredreich's Ataxia

脊髄変性により運動失調等生じるが、ANSD も発症することがある。ANSD に関する原因遺伝子は不明。

Mohr-Tranebjaerg Syndrome (MTS)

聾—ジストニー症候群。重症の聾・ジストニー・精神発達遅滞・視覚皮質發育不全等が特徴的。deafness dystonia peptide (DDP)としても知られる TIMM8A の変異による。X 劣性。側頭骨CT精査にて、蝸牛神経細胞・らせん神経節細胞・前庭神経細胞が欠損していることが分かっている。

Refsum's Disease

常染色体劣性。先天性代謝異常。フィタン酸が組織・細胞に蓄積する。色素網膜症・脱髄多発神経障害が主体。ANSD に関するらしいが、詳細不明。内有毛細胞と聴神経細胞・軸索との間に問題があるらしい。

ミトコンドリア性 ANSD

蝸牛は比較的多くのエネルギーを必要とする器官であるため、ミトコンドリア異常で聾が生じることが多い。ミトコンドリア遺伝子変異による ANSD は、上記遺伝性の ANSD とは異なった臨床症状を呈する。非遺伝性のミトコンドリア異常はおそらく発生の過程で生じるとと思われる。

ある症例では、2 歳半の時に音に対する反応がないことで精査され、その後運動能力が下がっていった。MRI 精査では、脳神経の萎縮が見られ、筋生検によりミトコンドリア病であると診断された。最終的に、OXPHOR(酸化リン酸化の酵素)の異常が見つかった。エネルギー不足により活動電位の回復に時間がかかり、ABR 異常になったと思われる。

非症候性の聾を発症する変異が 12S rRNA に見つかっている。他の 12S rRNA 変異ではパーキンソニズム・ニューロパチーを伴っていたという。

遺伝子変異の記述法

<http://www.med.kitasato-u.ac.jp/~molgen/sub9.html>より

I. DNA レベルでの記載法

1. 塩基置換 (Substitution) の場合

例 1) c.358G>C

c.: coding DNA の頭文字です。

358: これは塩基番号です。開始コドン ATG の A を+1 として数えます。coding DNA ですから、イントロンの配列は数えません。言い換えればスプライシング後の mRNA を開始コドン AUG の A を+1 として数えることとなります(下図参照)。

G>C: G が C に置換していることを表します。">"の左は置換する前の塩基、右側が置換後の塩基です。

全体で「coding DNA の 358 番目の塩基が G から C に換わっている」ことを表します。

例 2) c.88+2T>G

イントロンに塩基置換がある場合の記載法です。88+2 とは 88 番目で終わるエクソンがあった場合、そこから 3' 側に数えて 2 番目の塩基(イントロンが始まって 2 番目の塩基)を表します。従って 88+2 を 90 と書いてはいけません。そうすると

次のエクソンの 2 番目の塩基になってしまいますから(下図参照)。

例 3) c.89-1G>T

これもイントロンに塩基置換がある場合の記載法です。89-1 とは 89 番目で始まるエクソンがあった場合、そこから 5' 側に数えて 1 番目の塩基(イントロンの最後の塩基)を表します。従って 89-1 を 88 と書いてはいけません。そうすると前のエクソンの最後の塩基になってしまいますから(下図参照)。

2. 塩基の欠失 (deletion) の場合

2-1. 1 塩基欠失の場合

例) c.13delG

del は deletion の略です。

全体で「coding DNA の 13 番目の塩基 G が欠損している」ことを表します。

c.13del とだけ書くこともあります。

2-2. 数塩基の欠失の場合

例)c.92_94del

全体で「coding DNA の 92 番目から 94 番目の塩基 (3 塩基ですね) が欠失している」ことを表します。del の後に欠失した配列を具体的に記述して c.92_94delGAC、あるいは del の後に欠失した塩基数 3 を書いて c.92_94del3 とすることもできます。下線“_”はマイナス“-”と区別してください。マイナスは上に書いたようにイントロンにさかのぼって数えるとき使うからです。

3. 塩基の重複 (duplication) の場合

3-1. 1 塩基重複の場合

例)c.13dupT

dup は duplication の略です。

全体で「coding DNA の 13 番目の塩基 T が重複している」ことを表します。

c.13dup とだけ書くこともあります。

3-2. 数塩基の重複の場合

例)c.92_94dup

全体で「coding DNA の 92 番目から 94 番目の塩基 (3 塩基ですね) が重複している」ことを表します。dup の後に重複した配列を具体的に記述して c.92_94dupGAC、あるいは dup の後に重複した塩基数 3 を書いて c.92_94dup3 とすることもできます。

4. 塩基の挿入 (insertion) の場合

重複も広い意味の挿入ですが、重複の場合には dup で表します。

4-1. 1 塩基挿入の場合

例)c.51_52insT

ins は insertion の略です。

全体で「coding DNA の 51 番目と 52 番目の塩基の間に塩基 T が挿入されている」ことを表します。

4-2. 数塩基の挿入の場合

例)c.51_52insGAGA

全体で「coding DNA の 51 番目と 52 番目の塩基の間に 4 塩基 GAGA が挿入されている」ことを表します。

5. 挿入と欠失の組合せの場合 (Deletion/insertion, Indel)

例)c.112_117delinsTG

「coding DNA の 112 番目から 117 番目までの塩基が欠失し、更にそこに 2 塩基 (TG) が挿入されている」ことを表します。詳しく記載すれば c.112_117del6insTG、あるいは c.112_117delAGGGCAinsTG となります。

II. タンパク質レベルでの記載法

1. アミノ酸置換の場合

1-1. 他のアミノ酸に置換する場合 (ミスセンス変異)

例)p.Trp26Cys

p.: protein の頭文字です。

数字はアミノ末端のメチオニンから数えたアミノ酸の番

号です。

置換がおきたアミノ酸の番号の左側が置換する前のアミノ酸、右側が置換後のアミノ酸です。DNA の様に“>”は使いません。

全体で「26 番目のトリプトファンがシステインに換わっている」ことを表します。

アミノ酸の 1 文字表記を用いて p.W26C と書くこともあります。

1-2. 終止コドンに置換する場合 (ナンセンス変異)

例)p.Trp26X

X は終止コドンを表します。全体で「26 番目のトリプトファンが終止コドンに換わっている」ことを表します。

アミノ酸の 1 文字表記を用いて p.W26X と書くこともあります。

2. アミノ酸の欠失の場合

例 1)p.Lys2del (あるいは p.K2del)

2 番目のアミノ酸 (リシン) が欠失している。

例 2)p.Gly4_Gln6del (あるいは p.G4_Q6del)

4 番目のアミノ酸 (グリシン) から 6 番目のアミノ酸 (グルタミン) までが欠失している。

3. アミノ酸の重複の場合

例 1)p.Gln8dup (あるいは p.Q8dup)

8 番目のアミノ酸 (グルタミン) が重複している。

例 2)p.Gly4_Gln6dup (あるいは p.G4_Q6dup)

4 番目のアミノ酸 (グリシン) から 6 番目のアミノ酸 (グルタミン) までが重複している。

4. アミノ酸の挿入の場合

例)p.Lys2_Leu3insGlnSer (あるいは p.K2_L3insQS)

2 番目のアミノ酸 (リシン) と 3 番目のアミノ酸 (ロイシン) の間にグルタミンとセリンが挿入している。

5. フレームシフト変異の場合

フレームシフト変異の表記法には短いものと長いものがある。いずれもフレームシフト (frameshift) を fs で表す。

5-1. 短い表記法

例)p.Arg97fs (あるいは p.R97fs)

97 番目のアミノ酸 (アルギニン) にフレームシフト変異がおきたことを表す。

5-2. 長い表記法

例)p.Arg97ProfsX23

フレームシフト変異の結果 97 番目のアルギニン以下に変化がおきて、プロリンで始まる新たなリーディングフレームができ、そこから数えて 23 番目のリーディングフレームが終止コドンとなる。

いずれの場合も新たなリーディングフレームで読まれるアミノ酸配列は記載しない。