



2016年2月26日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

遺伝性難聴発症のメカニズムの新しい理解

ーサルを使った「霊長類特異的」内耳遺伝子発現パターンの発見ー

慶應義塾大学医学部生理学教室（岡野栄之教授）、耳鼻咽喉科学教室（小川郁教授）の研究チームは、霊長類の一種であるコモンマーモセットを用いて、マウスやラットなどの齧歯類とは異なる「霊長類特異的」遺伝子発現パターンがあることを内耳において発見しました。

多くの遺伝性難聴では末梢聴覚器である内耳の発達や正常な状態を保つ機能に障害が起こり難聴になると考えられていますが、マウスを用いた実験では難聴を再現できない疾患も多く、病気の原因解明や治療法開発の妨げになっていました。今回、内耳で強く難聴の発現があるとされる20の遺伝子をコモンマーモセットの内耳で検討したところ、マウスで難聴が再現できない5つの遺伝子でマウスとマーモセットの発現パターンに大きな違いがあることを発見しました。

今回の発見は、霊長類でコモンマーモセットを用いた霊長類研究の重要性を示すだけでなく、研究手法がなかった遺伝性難聴における難聴メカニズムの解明および治療法の開発に大きく寄与するものと期待されます。

本研究成果は、2016年2月26日に「Scientific Reports」オンライン版に掲載されます。

1. 研究の背景

先天性難聴は新生児1000人に1人生じる先天性疾患の中でも最も頻度の高い疾患で、その約半数が遺伝子異常に起因するといわれています。これまでに、この難聴の原因となる多くの難聴遺伝子が同定されてきました。難聴遺伝子の研究、すなわち、どのようにしてその遺伝子の異常が難聴を引き起こすのかを見るために、マウスにヒトの遺伝子異常を導入して、そのマウスを疾患モデルとして研究を行うことで、難聴発症のメカニズムの解明が試みられてきていました。

これまでの多くの研究でマウスを用いた疾患研究が難聴研究の進歩をもたらしてきた一方で、一部のヒトの難聴遺伝子、とくに進行性難聴を起こすものでは、その原因遺伝子の変異を持つマウスを作成しても、難聴を起こさないことがこれまでしばしば報告されていました。研究対象となるモデルがないと、ヒトでなぜ難聴になるのかがわからず、治療対象とすべき現象が把握できないため難聴治療を目指した研究が進まなくなってしまう。

2. 研究の概要と成果

我々はまず、近年、前臨床実験動物（注1）として注目されている小型霊長類であるコモンマーモセット（注2）の内耳を詳細に検討し、その組織学的構造や基本的な構造タンパクなどの遺伝子発現

(注3) がヒトに非常に近いことを明らかにしました。続いて、マウスで疾患モデル(注4)が作成できなかった遺伝性難聴の原因遺伝子(CONNEXIN31、CRYM、GRHL2、DFNA5、ATP6B1)のマーモセット内耳における発現パターンを検討したところ、これらの遺伝子は、過去にマウスやラットなどの齧歯類で報告されていたパターンと異なる、霊長類に特徴的な発現を示していることがわかりました。齧歯類と我々霊長類では、内耳において、類似点が多い一方、遺伝子の面からは大きく異なる点もあり、「齧歯類研究だけでは決してわからない、霊長類にしかみられない遺伝子の発現」が人間の内耳では起こっていることがわかり、マウスで動物モデルが作られない原因である可能性が示唆されました。

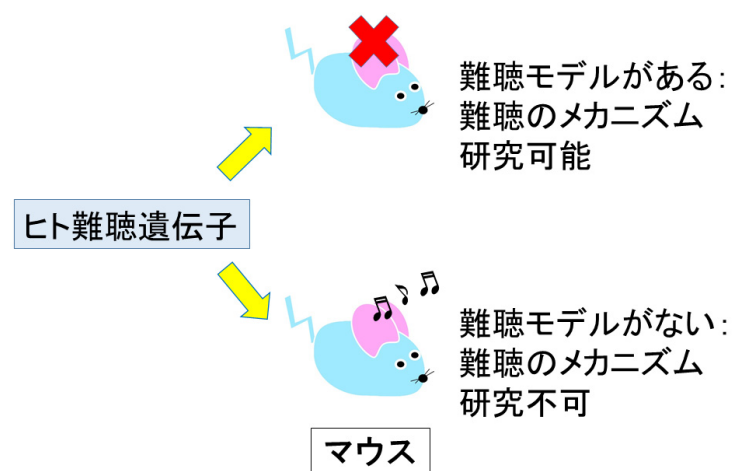
3. 研究の意義・今後の展開

今回の研究の結果から、(少なくとも一部の)難聴遺伝子においては齧歯類と霊長類の間で大きく発現が異なり、その結果、難聴の原因や症状の起こり方に大きな種差がある可能性が示唆されました。つまり、遺伝性難聴のメカニズム解明には、齧歯類の研究だけでなく、我々人間と同じ霊長類を用いる必要性が示されました。これまでの難聴研究の領域ではこのような種差に関する議論はあまりなされてきませんでした。今後は、霊長類特異的な遺伝子の働き方に対しては、齧歯類研究にあわせてヒトを含む霊長類を含めた個体レベルでの研究および細胞レベルでの研究の双方からの多角的アプローチが必要と考えます。

基礎・臨床一体型医学・医療を理念に掲げる慶應義塾大学病院では、耳鼻咽喉科外来と臨床遺伝学センター外来とで連携して原因不明の両側感音難聴の患者さんに難聴遺伝子検索を行い(注5)、過去に原因が明らかにされていない難聴遺伝子が検出された場合は、マーモセット霊長類モデルを用いた研究や、必要に応じてiPS細胞(注6)を作成してヒト遺伝性難聴の治療開発を行っています。

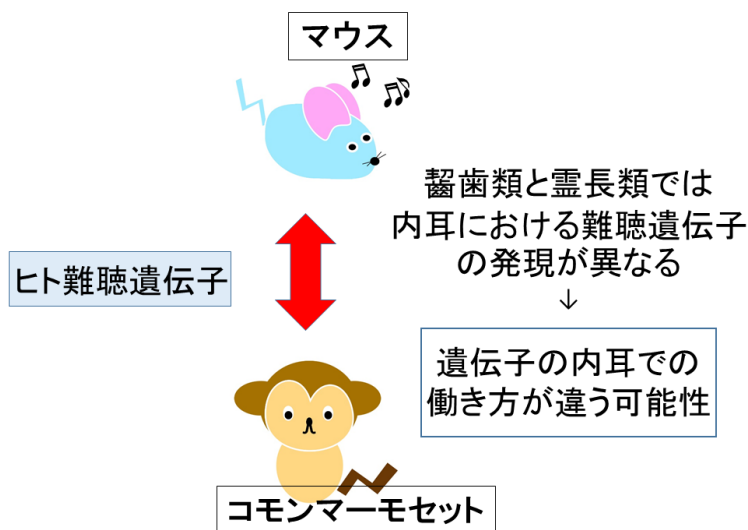
【これまで】

図1.これまで遺伝性難聴のうち疾患マウスモデルが作れないものに関しては病態を研究することが難しかった。



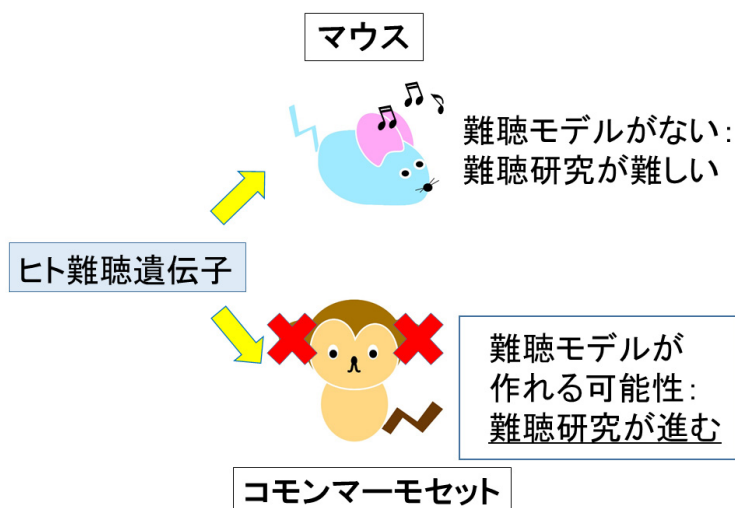
【本研究の概要】

図 2. 今回の検討により齧歯類と霊長類においては難聴遺伝子の発現パターンという根本的なところから相違点があることが分かった。



【今後の展望】

図 3. 疾患モデル動物作成ができなかったために進んでいなかった遺伝性難聴遺伝子の研究が、コモンマーモセットを用いた研究により飛躍的に発展することが期待できる。



4. 特記事項

この研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 長寿・障害総合研究事業 障害者対策総合研究開発事業、武田科学振興財団、MEXT/JSPS 科研費 (24592560,15H04991) のサポートにより行われました。

5. 論文について

タイトル (和訳) : “Distinct Expression Patterns Of Causative Genes Responsible For Hereditary Progressive Hearing Loss In Non-Human Primate Cochlea” (進行性遺伝性難聴原因遺伝子の非ヒト霊長類における特異的な発現パターン)

著者名 : 細谷誠、藤岡正人、小川郁、岡野栄之

掲載誌 : 「Scientific Reports」 オンライン版

【用語解説】

(注1) 前臨床実験動物：医薬品の開発のためには、薬の効果や体内での動き、毒性などをヒトで使用する前に動物実験で確認する必要がありますが、その実験に使われる動物。

(注2) コモンマーモセット：小型霊長類で、南米原産の新世界サル的一种。遺伝子改変技術が確立されている数少ない霊長類です。

(注3) 遺伝子発現：体内のある遺伝子が働くためには、通常、遺伝子から目的のタンパク質が作られる必要があります。このように、遺伝子からタンパク質などが作られることを遺伝子発現といいます。また、ある臓器において、数多く存在する細胞の中で、どの細胞で遺伝子発現が起きていて、どの細胞で起きていないかを、遺伝子発現パターンといいます。

(注4) 疾患モデル動物：遺伝子改変などを加えることによって、ヒトの疾患と同様の症状を起こすことができる動物。これまでに多くの研究では遺伝子改変マウスが使われてきていました。

(注5) 両側進行性感音難聴の患者が対象となります。遺伝子検索が有効かの事前判断を耳鼻咽喉科専門医によって判定しますので、受診希望者は、近隣の医療機関からの紹介状を持参し、まずは慶應義塾大学病院耳鼻咽喉科への予約受診が必要となります。

(注6) iPS細胞：人工多能性幹細胞。からだを構成するさまざまな種類の細胞（脳、内耳など）になることができる細胞。現在では、採血から得られた血液に操作を加えることによって作り出すことができるようになっています。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科学教室
細谷 誠、藤岡 正人
TEL:03-5363-3827 FAX 03-3353-1261
E-mail mhosoya@keio.jp
<http://www.hosp.keio.ac.jp/annai/shinryo/genetics/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課:
谷口、吉岡
〒160-8582 東京都新宿区信濃町3-5
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612
E-mail:med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>