

琉球大学学術リポジトリ

沖縄県の前庭水管拡大症およびPendred症候群患者におけるSLC26A4遺伝子のIVS15+5G>A変異

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2014-06-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 我那覇, 章, Ganaha, Akira メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/29014

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Pathogenic substitution of IVS15+5G>A in *SLC26A4* in patients of Okinawa Islands with enlarged vestibular aqueduct syndrome or Pendred syndrome
(沖縄県の前庭水管拡大症および Pendred 症候群患者における *SLC26A4* 遺伝子の IVS15+5G>A 変異)

氏名 我那覇 章



背景 : Pendred 症候群 (以下、PS) は前庭水管拡大に伴う難聴と甲状腺腫を認める疾患である。PS は非症候群性の前庭水管拡大症に伴う難聴 (以下、EVA) と共に *SLC26A4* 遺伝子変異が原因とされる。我々は *SLC26A4* 遺伝子変異分布の民俗的差異を確認するために、沖縄県における PS および EVA 症例に対して *SLC26A4* 遺伝子解析を行った。

方法 : 2008 年 5 月から 2012 年 6 月までに琉球大学医学部耳鼻咽喉科を受診し、PS または EVA と診断された沖縄県出身患者 22 例を対象とした。臨床所見として、聴力検査、甲状腺腫の有無、血清遊離型甲状腺ホルモン値 (FT4) および甲状腺刺激ホルモン (TSH) の測定、CT による他の内耳奇形合併の評価、めまい症状の有無を評価した。*SLC26A4* 遺伝子解析は直接シーケンス法を用いて *SLC26A4* の全エクソンを解析した。IVS15+5G>A 変異については沖縄県出身の健常人 100 人について変異の有無を確認した。遺伝子発現解析は末梢血白血球より抽出した RNA を

用いて cDNA を作成後、定量的リアルタイム PCR
を行い、 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法による <i>SLC26A4</i> 遺伝子発現の
相対定量を行った。
結果：22人中21人において <i>SLC26A4</i> に遺伝子変異
を認めた。内訳は IVS15+5G>A と H723R の複合ヘテ
ロ変異が9例、IVS15+5G>A のホモ接合変異が6
例、H723R のホモ接合変異例が5例、IVS15+5G>A
と T527P の複合ヘテロ変異が1例であった。各
臨床所見と遺伝子変異型の間に関連を認めな
かった。沖縄県出身の健常者100人において
IVS15+5G>A 遺伝子変異を認めなかった。定量的リ
アルタイム PCR を用いた遺伝子発現解析にお
いて IVS15+5G>A と H723R の複合ヘテロ症例では
<i>SLC26A4</i> 遺伝子発現の低下を認め、IVS15+5G>A の
ホモ接合変異例では <i>SLC26A4</i> 遺伝子発現を認め
なかった。
考察：PS および EVA 症例における <i>SLC26A4</i> 遺伝
子変異は、日本では H723R が、中国や台湾、韓
国では IVS7-2A>G の頻度が最も高いとされる。今
回の我々の遺伝子解析の結果、IVS15+5G>A は沖

縄 県 が 日 本 本 土 や 他 の ア ジ ア 地 域 と *SLC26A4* 遺
伝 子 変 異 の 分 布 が 異 な る こ と を 特 徴 づ け る 変
異 と 考 え ら れ た 。 こ の 結 果 は 、 創 始 者 効 果 に
よ る も の と 考 え ら れ た 。

IVS15+5G>A 変 異 は ス プ ラ イ シ ン グ 異 常 を 起 こ
す と 考 え ら れ て い る が 確 認 さ れ て い な い 。 我
々 の 逆 転 写 反 応 PCR 後 の 電 気 泳 動 お よ び 、 定
量 的 リ ア ル タ イ ム PCR を 用 い た 発 現 解 析 の 結
果 、 IVS15+5G>A は ス プ ラ イ シ ン グ 異 常 で は な く
、 プ レ mRNA 異 常 に よ り *SLC26A4* 遺 伝 子 発 現 異 常
を 来 す 機 能 損 失 型 の 変 異 で あ る と 考 え ら れ PS
お よ び EVA 発 症 の 原 因 と な り え る 変 異 と 考 え
ら れ た 。

結 語 : *SLC26A4* 遺 伝 子 変 異 型 と 臨 床 像 の 間 に 関
連 は 無 か っ た 。 沖 縄 県 の PS お よ び EVA 症 例 で
は 他 の ア ジ ア 地 域 と 異 な り 、 IVS15+5G>A 変 異 を
最 も 多 く 認 め た 。 こ の こ と は *SLC26A4* 遺 伝 子 変
異 の 頻 度 が 地 理 的 要 因 に よ り 異 な る 事 を 支 持
す る 。 発 現 解 析 の 結 果 、 IVS15+5G>A は PS お よ び
EVA の 原 因 と な り え る 変 異 と 考 え ら れ た 。