

常染色体優性感音難聴 1 型 (DFNA1) における難聴と 血小板減少症の発症時期と病態の相関性解明及びその臨床応用

上山健彦

神戸大学バイオシグナル総合研究センター 分子薬理研究分野

【研究の背景】

DFNA1 は、直鎖状アクチンを伸長する formin 蛋白 DIA1/DIAPH1 の遺伝子異常により起こる。DIA1 の C 末端側の DAD ドメインは、N 末端側の DID ドメインと相互作用し DIA1 の活性化を抑制することが知られていたが、DFNA1 の発症機序との関連は不明であった。我々は、DAD 内に点変異(c.3610C>T)を有する 2 非血縁家系を発見し、この変異に起因する変異体(p.R1204X)により DID と DAD 間の分子内抑制結合が破綻し、DIA1 が恒常的活性化型になる事を世界に先駆けて報告¹⁾、更に DID 内に変異を持つ新規 DFNA1 家系の発見と同様の機序による発症を明らかにした²⁾。続いて、DIA1 変異体を発現するノックインマウスを作製し、内耳における DIA1 変異体の局在部位が、有毛細胞内の聴毛と頂側細胞間結合である事を明らかにした³⁾。加えて、DIA1 の変異によって生じる DFNA1 とは異なる難聴病態を報告した⁴⁾。

DFNA1 は、出生から 10 歳までに発症し進行性の病態を呈する非症候群性の感音難聴と信じられてきたが、我々の発症機序解明と時期を同じくして、巨大血小板性血小板減少症を呈することが報告された⁵⁾。

【目 的】

本研究は、我々が独自開発した DFNA1 モデルマウスと DFNA1 患者を対象とした研究により、血小板減少症および感音難聴発症時期・病態の解明に加え、聴性脳幹反応(乳幼児を含む小児では麻酔が必要で、外来では人手と時間が必要)に代わり血小板減少を経過観察指標にすることで、時期を逸することなく医学的介入(人工内耳植込術)を行えるシステムの確立を目指すものである。

【方 法】

1)DFNA1 モデルマウスを用いた感音難聴と血小板減少症の病態(発症時期・相関性)解明

- DFNA1 モデルマウスの聴覚と血小板数を、聴性脳幹反応(ABR)及び血球計算と血液スメアにより経時的に解析(1、3、4、6、9、12 ヶ月齢)し、A)難聴と血小板異常のどちらが先に発症するか、B)難聴と血小板減少の進行が相関するかを明らかにする。
- 難聴出現時の蝸牛有毛細胞の脱落・形態異常、聴毛の形態異常を走査型電子顕微鏡により可視化解析する。

2)DFNA1 患者における難聴と血小板減少症との相関性の解明(臨床研究)

- DFNA1 患者を対象とする臨床研究を国際医療福祉大学の我那覇章教授との共同研究として行う。具体的には、DFNA1 患者 8 人(0~80 歳)を聴力検査と血液検査により追跡し、「難聴と血小板減少の発症時期のどちらが早い?」、「難聴と血小板減少の程度が相関する?」を明らかにする。

【結 果】

DFNA1 モデルマウスは、野生型マウスと比較して 3 ヶ月齢以降に有意な ABR 閾値上昇と聴毛の形態異常を認めたが、

血小板数は 6 ヶ月齢では野生型マウスとの間に有意差を認めず、12 ヶ月齢で有意に減少した(図)。ヒト DFNA1 患者 8 人の臨床研究では、発症時から血小板数と聴力を追跡できた 1 歳以下の患者 3 症例の全例で、巨大血小板減少症に先行しての感音難聴発症を認めた⁶⁾。加えて、DFNA1 患者の血小板減少症は、感音難聴と共に進行性に悪化した⁶⁾。

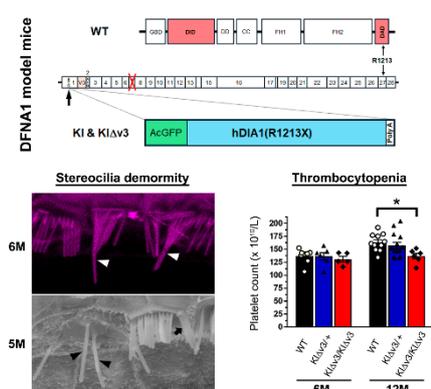


図:我々が独自開発した DFNA1 モデルマウス(DIA1^{KIΔv3/KIΔv3})は、マウス *Dia1* 遺伝子の ATG 部位に AcGFP タグ付きヒト DIA1 (R1213X)をノックインし、さらにゲノム編集によりマウス *Dia1* 遺伝子のエクソン 7 を欠失させて *Dia1-v3* 変異体をノックアウトすることで作製した。5 ヶ月齢および 6 ヶ月齢(5M および 6M)の DFNA1 モデルマウスにおいて、有毛細胞の変形(矢頭:伸長した聴毛、矢印:融合した聴毛)が観察された。血小板減少症は、12M で出現した。

【考 察】

我々が開発した DFNA1 モデルマウスとヒト DFNA1 患者のいずれにおいても血小板減少症に先行して感音難聴が発症した。血小板数は難聴の発症予測因子にはならないが、難聴の進行を評価する指標に成り得ると考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

DFNA1 患者の感音難聴の進行を煩雑な ABR を用いず、採血により手軽に把握できる可能性がある(採血により、血小板減少の急速/急激な進行があれば、ABR を施行する)。採血を併用した聴覚の経過観察により、人工内耳植込術の施行時期を逸することなく適切に判断することが可能になると考えられる。これにより、言語発達期の難聴を持つ小児の正常言語発達を促し、個人としての QOL 上昇のみならず社会全体としての労働力確保や生産性向上に貢献できると考えられる。

【参考・引用文献】

1. Ueyama T*, Ninoyu Y, Nishio S, Miyoshi T, Torii H, Nishimura K, Sugahara K, Sakata H, Thumkeo D, Sakaguchi H, Watanabe N, Usami S, Saito N, Kitajiri S: Constitutive activation of DIA1 (DIAPH1) via C-terminal truncation causes human sensorineural hearing loss. **EMBO Mol. Med.** 8, 1310-1324, 2016.
2. Kim BJ, Ueyama T*, Miyoshi T, Lee S, Han JH, Park HR, Kim AR, Oh J, Kim MY, Kang YS, Oh DY, Yun J, Hwang SM, Kim NKD, Park WY, Kitajiri SI, Choi BY*: Differential disruption of autoinhibition and defect in assembly of cytoskeleton during cell division decide the fates of human *DIAPH1*-related cytoskeletopathy. **J. Med. Genet.** 56, 818-827, 2019.
3. Kim BJ, Miyoshi T, Chaudhry T, Friedman TB, Choi BY, Ueyama T*: Late-onset hearing loss case associated with a heterozygous truncating variant of *DIAPH1*. **Clin. Genet.** 101, 466-471, 2022.
4. Ninoyu Y, Sakaguchi H, Chen L, Suzuki T, Hirano S, Hisa Y, Saito N, Ueyama T*: The integrity of cochlear hair cells is established and maintained through the localization of *Dia1* at apical junctional complexes and stereocilia. **Cell Death Dis.** 11(7): 536, 2020.
5. Stritt S et al.: A gain-of-function variant in *DIAPH1* causes dominant macrothrombocytopenia and hearing loss. **Blood**, 127(23), 2903-14, 2016.
6. Kurasawa S, Ganaha A, Ayabe S, Yoshiki A, Kawama F, Kitayama S, Tabuchi K, Yamashita K, Ueyama T*: Hearing loss occurs prior to thrombocytopenia in both mice and humans with DFNA1. **FASEB J.** 31;39(2):e70309, 2025.