



らは本来の一次構造を持っていなかった。この結果、変異蛋白質は膜貫通部位を欠き、細胞膜に局在出来ず、イオンチャンネルとしては機能しないものと考えられる(公表リスト3)。

4) 同定された211delC変異の検出法を確立し(公表リスト2)、家系解析を行うと、検索した10名の罹患者は全て211delCを持っていた(図中\*印)。この他に、正常聴力の3名が211delCを持ち(図中矢印)、この中の1人は、既に30歳を超えていた。現在までに報告しているKCNQ4難聴家系は全て完全浸透を示しており、初めて完全浸透を示さない事があることが示唆された。

#### 〈国内外での成果の位置づけ〉

KCNQ4遺伝子に同定されている遺伝子変異は、一つを除きミスセンスである。これらのミスセンス変異を持つ家系では、今回の難聴家系より、発症年齢が早く難聴の程度が高度であると報告されている。この機序として、ミスセンス変異ではドミナント・ネガティブ効果を持つことにより、KCNQ4遺伝子の機能がより大きく障害されると想定されていた。今回、211delCという、細胞膜貫通領域を全く持たないと考えられる遺伝子変異が同定され、その変異を持つ家系がより軽症の難聴を示すことが明らかになった。このことから、「ミスセンス変異ではドミナント・ネガティブ効果により重症化し、null変異ではハプロ不全によりより軽症の難聴を引き起こす」という発症機序が強く示唆された。

#### 〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

DFNA2領域には、二つの既知遺伝子、KCNQ4遺伝子とGJB3遺伝子、が同定されていた。本家系で最初にこの二つの遺伝子の蛋白翻訳領域を対象に変異解析を行った時点では、遺伝子変異は見出されなかった。しかしながら、その後、新たな二つのKCNQ4遺伝子エクソンが見出され、そこに今回の遺伝子変異が見出された。このため、新たな難聴遺伝子の同定には至らなかった。しかしながら、新たなnull変異が見出されたことにより、KCNQ4遺伝子変異による難聴の発症機序に興味深い示唆が得られた。

#### 〈今後の課題〉

見出された211delC遺伝子変異やほかの施設で見出されたミスセンス変異を持つKCNQ4遺伝子と、正常KCNQ4遺伝子との共発現を行うことにより、今回示唆されたドミナント・ネガティブ効果とハプロ不全による発症機序の検証が可能と考えられる。

#### 〈研究期間の全成果公表リスト〉

##### 1) 論文

1. 404091107

Kudo T, Kure S, Ikeda K, Xia AP, Katori Y, Suzuki M, Kojima K, Ichinohe A, Suzuki Y, Aoki Y, Kobayashi T, and Matsubara Y: Transgenic expression of a dominant-negative connexin26 causes degeneration of the organ of Corti and non-syndromic deafness. Hum Mol Genet. 12:995-1004 (2003)

2. 0602091332

Kudo T, Oshima T, Kure S, Matsubara Y, Ikeda K. Mutation detection of GJB2 using IsoCode® and real-time quantitative polymerase chain reaction with SYBR Green I

for newborn hearing screening. Laryngoscope. 2004;114:1299-1304

##### 3. (印刷中のため未登録)

Kamada F, Kure S, Kudo T, Suzuki Y, Oshima T, Ichinohe A, Otomo J, Kanno K, Kojima K, Kayano S, Niihori T, Kato K, Aoki Y, Ikeda K, Kobayashi T, Matsubara Y. A novel KCNQ4 one-base deletion in a large pedigree with hearing loss: Implication for the genotype-phenotype correlation. J Hum Genet (in press)

2) データベース/ソフトウェア なし

3) 特許など なし

4) その他顕著なもの なし