



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

平成30年9月11日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学

広報室

遺伝性感音難聴が発生する仕組みを発見 -感音難聴原因遺伝子の内耳特異的発現制御メカニズムの解明-

【発表のポイント】

- 遺伝性感音難聴で変異が見つかった遺伝子が、正常な三半規管と蝸牛の形成に必須であることを明らかにしました。
- 遺伝性感音難聴のモデルマウス樹立に成功しました。

【概要】

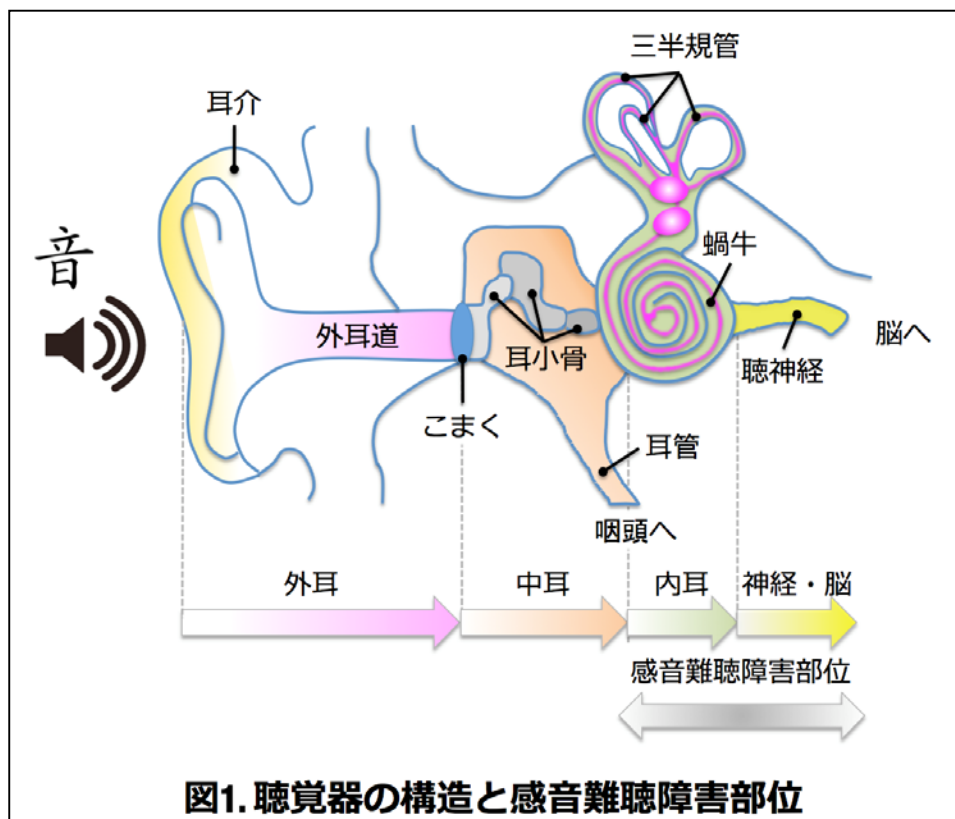
東北医科薬科大学医学部の森口 尚（もりぐち たかし）教授（医化学教室）、中村 保宏（なかむら やすひろ）教授（病理学教室）らの研究グループは、東北大学医学系研究科、ミシガン大学医学部との共同研究により、遺伝性感音難聴の発症の仕組みを明らかにしました。本研究の成果が感音難聴の病態理解や新しい治療法の開発に役立つことが期待されます。本研究成果は2018年8月20日付けで国際専門誌 *Molecular and Cellular Biology* 誌 (doi: 10.1128/MCB.00302-18) のオンライン版に掲載されました。本研究は、JSPS 科研費（16H05147, 18H05041）、武田科学振興財団、小林がん学術振興会の助成を受けて行われました。

【研究背景】

感音難聴は、内耳、聴神経および脳の障害に起因する難聴です（図1）。先天性の感音難聴は新生児の約1000人に1～2人に発症すると言われ、他の先天性疾患と比べて頻度が高いことが知られています。先天性感音難聴の68%は遺伝子異常が関係し、この遺伝性感音難聴の原因となる遺伝子は100種類程度報告されて

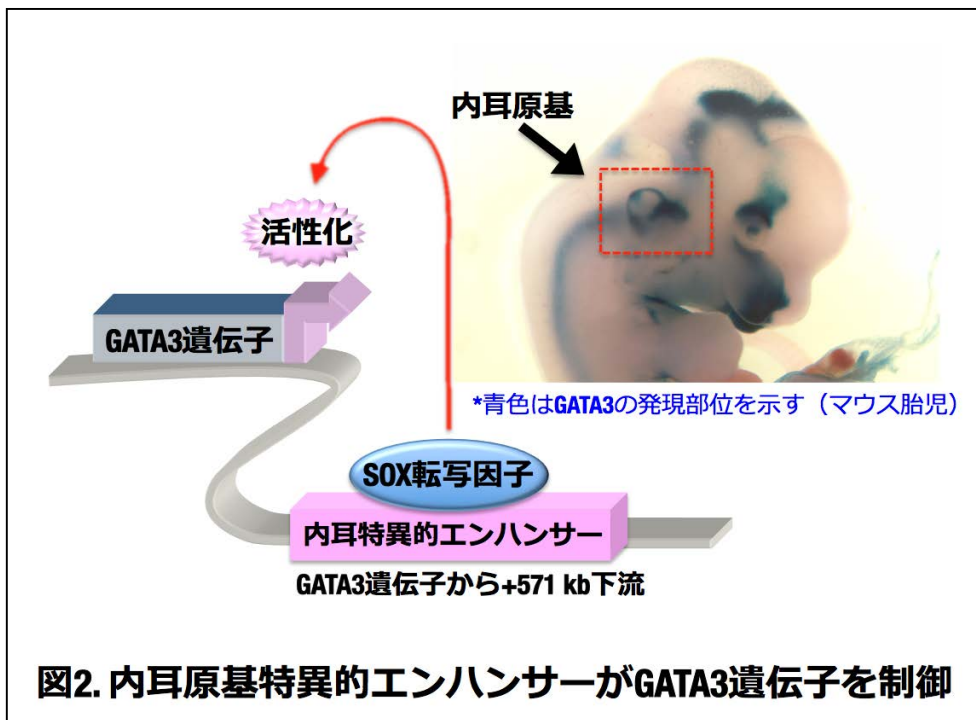
います。一方で、それら遺伝子にどのような異常が発生し、どのように難聴を引き起こしているのかについては、未だほとんど明らかになっていません。GATA3^{注1)}はその遺伝子変異により感音難聴を発症することが報告されている転写因子^{注2)}タンパク質です。しかし、ヒトでの GATA3 遺伝子変異がどのようにして感音難聴を引き起こすかに関して、詳しいメカニズムは未解明でした。

マウスを用いたこれまでの研究から、GATA3 は胎児の未熟な内耳原基に強く発現していることがわかっていましたが、GATA3 遺伝子の内耳特異的な発現を制御するメカニズムは明らかではありませんでした。GATA3 遺伝子を欠損するマウスは循環器障害により早期胎生致死となるため、未熟な内耳原基から蝸牛と三半規管へ分化する過程での GATA3 の機能を検討することは困難でした。そのため蝸牛と三半規管の形成過程での GATA3 の機能を明らかにするためのモデルマウスの樹立が望まれていました。

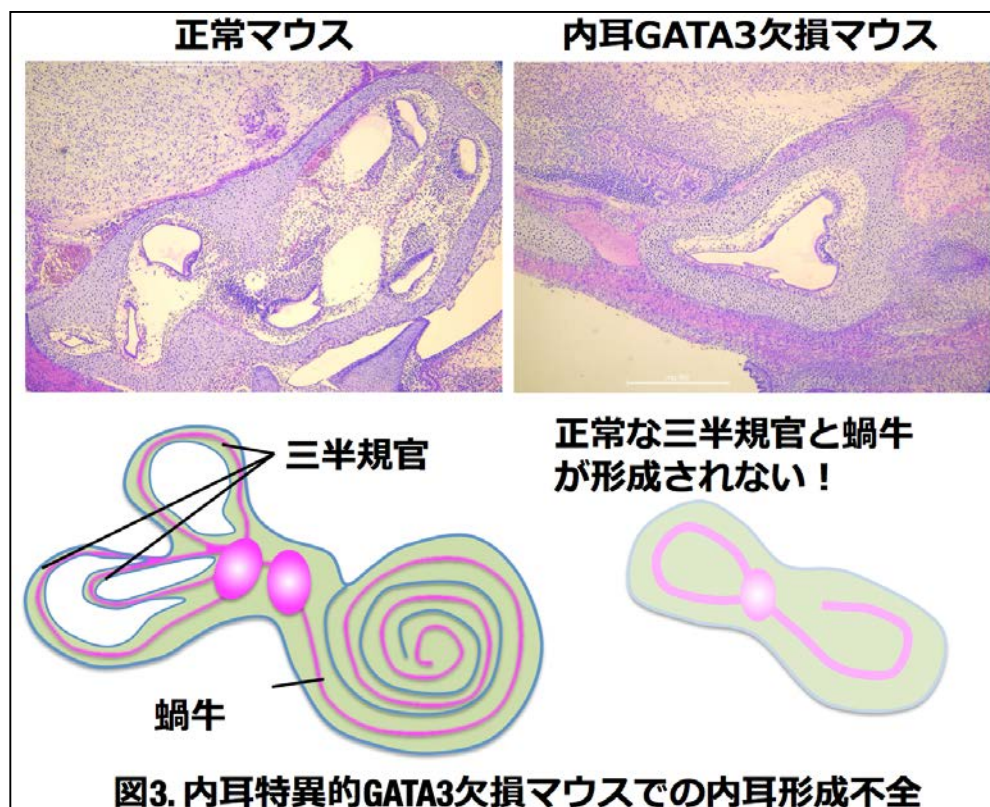


【研究内容】

今回我々は、染色体上の GATA3 遺伝子から下流に 571-kb 離れた位置に、未熟な内耳原基特異的に GATA3 発現を誘導するエンハンサー配列^{注3)}が存在することを発見しました(図2)。このエンハンサー配列は、ヒトとマウスを含む多くの哺乳動物種の GATA3 遺伝子に共通して見られ、SOX 転写因子など他の転写因子タンパク質が結合することで、内耳での GATA3 発現を活性化することがわかりました。



内耳原基特異的 GATA3 エンハンサーの機能を利用して、内耳原基で GATA3 遺伝子を欠損するマウスを初めて作成しました (図 3)。このマウスでは、三半規管と蝸牛の正常な発生が著しく障害されていることがわかりました。この結果から、ヒトでの GATA3 変異による感音難聴も、蝸牛の形成障害により発症する可能性が明らかとなりました。



【今後の展望】

今回の研究から、ヒトでの GATA3 変異による感音難聴を再現するモデル動物が初めて樹立されました。今後はこのモデル動物を活用して、感音難聴発症の分子メカニズムを明らかにしていくことが可能となりました。内耳で GATA3 により発現制御される下流標的遺伝子を明らかにすることにより、感音難聴の病態理解や治療法開発の進展につながることを期待されます。

【用語説明】

- 注 1. GATA3; 転写因子タンパク質^{注2)}の1つ。GATA3 遺伝子変異により感音難聴を含む先天異常を発症することが知られています。
- 注 2. 転写因子; 染色体 DNA 上のエンハンサー配列^{注3)}に結合し、DNA の遺伝情報を RNA に転写する過程を促進する機能を持つタンパク質です。
- 注 3. エンハンサー配列; 真核生物の染色体 DNA 上の塩基配列領域で、転写因子タンパク質^{注2)}と結合することで遺伝子の発現を促進する機能を持ちます。

【論文名】

A *Gata3* 3' distal otic vesicle enhancer directs inner ear-specific *Gata3* expression
(感音難聴責任遺伝子 *Gata3* の内耳特異的発現制御領域は正常な内耳発生に必須である)

掲載誌: *Mol Cell Biol.* (doi: 10.1128/MCB.00302-18)

【著者名】

Takashi Moriguchi*, Tomofumi Hoshino, Arvind Rao, Lei Yu, Jun Takai, Satoshi Uemura, Kazue Ise, Yasuhiro Nakamura, Kim-Chew Lim, Ritsuko Shimizu, Masayuki Yamamoto and James Douglas Engel*

*責任著者

| | |
|---|--|
| 【本件に関するお問い合わせ先】 東北医科薬科大学 医学部 医化学教室 教授 森口 尚 TEL: 022-290-8850 (福室) E-mail: moriguchi@tohoku-mpu.ac.jp | 〈機関窓口〉 学校法人東北医科薬科大学 広報室 担当: 皆原(みなはら)、関根(せきね) TEL: 022-727-0186(直通) FAX: 022-727-2383 |
|---|--|