

## 総 括 研 究 報 告 書

課題番号：29-9

課題名：小児固形腫瘍に対する白金製剤治療によって生じる難聴の易感受性遺伝子検索

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター  
（所属・職名） 感覚器・形態外科部 耳鼻咽喉科  
守本 倫子

（研究成果の要約）シスプラチンなどの白金製剤による難聴が、TPMT, COMT, ACYP2 遺伝子多型と関連していることが報告されており、日本人における遺伝子多型を同定することを目的とした。同意を得られた 47 例の臨床情報を検討したところ、47 例中全周波数において聴力が正常であったのは 16 例（34%）であり、反対に 15 例（32%）は日常生活で補聴器が必要となる程度の難聴を認めた。男女差および腫瘍の種類には差異は認められなかった。また 43 例の検査ではあるが、この 3 つの遺伝子多型が同定されたのは 1 例のみであったことから、少なくとも日本人において既知の多型は関連が薄い可能性が示唆された。

（一行分あける）

## 1. 研究目的

シスプラチンなどの白金製剤は肝芽腫、髄芽腫、神経芽腫、および胚細胞腫瘍などの小児固形腫瘍に対して行う化学療法で用いられる薬であるが、42-88%に難聴が生じることで知られている。小児の難聴は発達に影響することで知られており、実際に学習の遅れや自己に対する自信低下などにつながる。特に聴力低下に関連するとされている危険因子としては、投与薬物量（400mg/m<sup>2</sup>）、頭蓋内照射、年齢が 5 歳以下、同時に併用したカルボプラチン、アミノグリコシド系薬物やフロセミドなどが挙げられている。また、白金製剤を多く投与しても全く聴力が低下しなかった例もあれば、単回投与のみで聴力が低下する例もあり、白金製剤がどのような機序で難聴を起こすのかまだ明らかではない。近年の報告では、ゲノムワイド関連解析（GWAS）により複数の遺伝子多型が聴力低下に関わっているのではないかとされている。2009 年に TPMT と COMT が白金製剤難聴との関連を指摘されたものの、その後いくつかの報告により関連性に疑問も生じているが、まだ明らかにはなっていない。その

後 2014 年に ACYP2 は Xu らにより同定された。ACYP2 は蝸牛有毛細胞の発達に関係しているのではないかと考えられている一塩基多型であり、これをホモで持つ場合は持たない場合の約 3-4.5 倍難聴を生じやすいと報告された。

そこで、本研究では、日本人において白金製剤による難聴がこれら 3 つの遺伝子多型が関わっている可能性の有無を検討することにした。本研究により既知の遺伝子多型が白金製剤難聴と関連していることが明らかになれば、遺伝子検査を早々に行い、治療方針の決定に際し考慮に入れることが可能となる。

## 2. 研究組織

研究者	所属施設
守本倫子	（国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科）
柳 久美子	（同、ゲノム医療研究部）
要 匡	（同、ゲノム医療研究部）
清谷 知賀子	（同、小児がんセンター）
松本公一	（同、小児がんセンター）

### 3. 研究成果

本年度は臨床情報により検討を行った。本年度に収集された検体および臨床情報は47例であった。聴力は純音聴力検査または遊戯聴力検査により評価を行った。聴力検査結果はChangらによる分類を用いた。

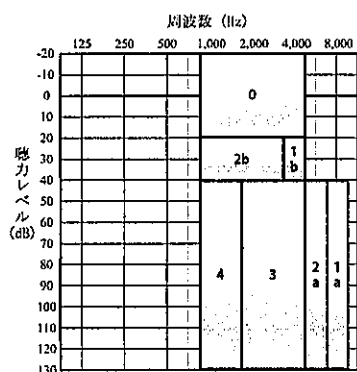
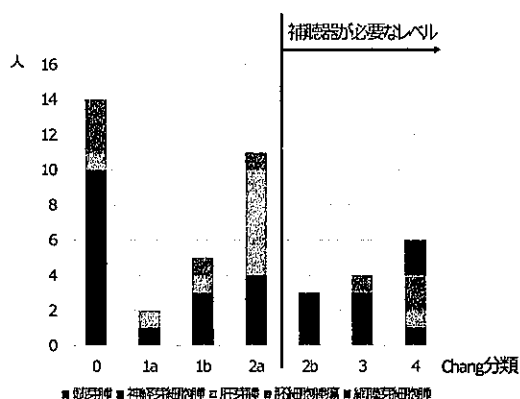


図1： Chang分類 純音聴力検査の結果を当てはめて最も悪いレベルで評価する。



47例の内訳は男/女：32/15であり、神経芽腫14例、肝芽腫11例、髄芽腫9例、胚細胞腫瘍9例、網膜芽細胞腫3例であった。

全く聴力の低下がないChang分類0は16例であり、残り31例は何らかの聴力低下が認められた。また、2b以上の15例(28%)はいずれも日常生活や学校生活において補聴器が必要なレベルであった。

現在まだ43家系での解析がようやく終了したところではあるが、海外で報告されている易感受性遺伝子多型(ACYP2, COMT, TPMT)は1家系でしか認められていない。まず海外で報告された易感受性遺伝子について検討を行っており、少なくとも日本人にはあまり関連していない可能性が明らかになってきた。今後検体数を増加させて3つの既知の遺伝子多型について検討を行っていく予定である。その後、白金製剤への易感受性遺伝子である可能性がより高い新規遺伝子多型について検討を行っていく予定としている。

### 4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究では難聴者およびその親族の遺伝子解析を行なうため、「ヘルシンキ宣言」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、を遵守して進める。人間の尊厳に対する十分な配慮、事前の十分な説明と自由意志による同意、個人に関する情報の徹底、人類の知的基盤、健康、福祉へ貢献する社会的に有益な研究の実施、個人の人権の保障の科学的、社会的利益に対する優先、本指針に基づく研究計画の作成、遵守及び事前の倫理審査委員会の審査・承認による研究の適正性の確保、研究の実施状況の第三者による調査と研究結果の公表を通じた研究の透明性の確保に関して、十分に注意を払いながら実施する。