

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1202 号	氏 名	森 健 太 郎
論文審査担当者	主 査 福嶋 義光 副 査 本田 孝行・塩沢 丹里		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>本邦では、2012年よりインバーダー法を使用した13遺伝子46変異の難聴原因遺伝子の遺伝学的検査が保険収載されており、さらに2015年8月よりインバーダー法に次世代シーケンス法を併用することで、遺伝学的検査による対象が19遺伝子154変異に拡張された。今回森は、日本人難聴患者717例を対象に保険診療の検査と同等の手法で既知難聴原因遺伝子変異（19遺伝子154変異）の網羅的解析を行い、日本人難聴患者における変異の種類と頻度及び診断率、国民健康保険を基にした遺伝学的検査の有用性、2つ以上の異なる難聴の原因遺伝子に認める頻度を詳細に検討した。</p> <p>その結果は以下の通りであった。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 日本人難聴患者における既知難聴原因遺伝子変異（19遺伝子154変異）の総アレル頻度は32.6%(468/1434アレル)であった。2) 少なくとも一つ以上の変異を認めた頻度(変異検出率)は44%(316/717例)であった。そのうち、難聴の原因遺伝子が同定され、遺伝性難聴と確定診断されたのは212例であり、確定診断率は30%(212/717例)であった。3) 遺伝形式では常染色体劣性遺伝の家系、難聴の重症度では重度難聴、発症年齢は早期の症例でそれぞれ診断率が高く、<i>GJB2</i> 遺伝子変異による遺伝性難聴の特徴と合致していた。4) 難聴の重症度、発症年齢によって同定される難聴原因遺伝子の種類が異なることを明らかにした。5) 今回検討した新しい検査手法は、従来のインバーダー法と比較し診断率が約7%向上していた。6) 費用面について、米国の次世代シーケンサーより低コストで行うことが可能である。7) 27例(3.8%、27/717例)に、2つ以上の異なる難聴の原因遺伝子に変異を認め、さらにそのうちの5例(0.7%、5/717例)に2つ以上の難聴の原因となる遺伝子変異を認めた。8) 異なる複数の遺伝子に変異を認める例では、異なる遺伝子変異の組み合わせが表現型・再発率に影響を与える可能性があることを示唆した。 <p>以上より、国民健康保険を基にした日本人難聴患者における19遺伝子154変異のスクリーニングは臨床上有用であると考えられた。また、見いだされる変異の種類や頻度は、臨床像ごとに大きく異なっていることを明らかにしたことは、予後の予測や治療法選択などに重要な情報として活用可能であることを示した。</p> <p>したがって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			