

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Social health insurance-based simultaneous screening for 154 mutations in 19 deafness genes efficiently identified causative mutations in Japanese hearing loss patients (国民健康保険を基にした日本人難聴患者における難聴原因遺伝子 19 遺伝子 154 変異のスクリーニング)
(論文の内容の要旨)	<p>〔背景と目的〕 感音難聴は先天性障害の中で最も頻度の高い疾患の一つであり、新生児 500 から 1000 人に 1 人に認める。また、先天性難聴患者の原因のうち約半数に遺伝子が関与するとされている。わが国では、2012 年に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た。さらに 2015 年 8 月よりインバーダー法と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解析対象が 19 遺伝子 154 変異に拡張された。今回、日本人難聴患者における 19 遺伝子 154 変異の頻度及び診断率、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症例の頻度を明らかにすることを目的に日本人難聴患者 717 例を対象に解析を行った。</p> <p>〔方法〕 日本人難聴患者 717 例を対象に研究に関する十分な情報提供を行ったのちに書面で同意を得て DNA サンプルを得た。遺伝学的検査として、インバーダー法、次世代シーケンス法、タックマン法を併用し、既知難聴原因遺伝子変異 19 遺伝子 154 変異の遺伝子解析を行うとともに、臨床像についても詳細に検討を行った。</p> <p>〔結果と考察〕 日本人難聴患者の大規模解析の結果、<i>GJB2</i> 遺伝子変異を最も高頻度に認め(18.7%,269/1434 アレル)、次いで <i>SLC26A4</i> 遺伝子変異(5.3%,76/1434)、<i>CDH23</i> 遺伝子変異(3.97%,57/1434)を高頻度に認めた。総アレル頻度は 32.6%(468/1434 アレル)であった。少なくとも一つ以上の変異を認めた症例の頻度(変異検出率)は 44%(316/717 例)であった。そのうち、原因診断に至ったのは 212 例であり、確定診断率は 30%(212/717 例)であった。また臨床的特徴と診断率の関係について検討した結果、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確定診断率が高かった。これらは <i>GJB2</i> 遺伝子変異による遺伝性難聴の特徴と合致しており、<i>GJB2</i> 遺伝子変異を最も高頻度に認めたことを反映していると考えられた。また、難聴の重症度ごとに同定される難聴原因遺伝子の種類に違いを認めた。具体的には、<i>GJB2</i> 遺伝子変異は軽度難聴から重度難聴まで均等に認めるが、<i>SLC26A4</i>、<i>CDH23</i> 遺伝子変異は高度から重度難聴に認める傾向にあり、一方で <i>KCNQA</i>、mitochondria 遺伝子変異は軽度から中等度難聴に認める傾向にあった。発症年齢についても同様に検討したところ、<i>GJB2</i>、<i>SLC26A4</i> 遺伝子変異は発症年齢が早期である症例で同定されることが多く、<i>KCNQA</i>、mitochondria、<i>COCH</i>、<i>ACTG1</i> 遺伝子変異は発症が遅い症例が多かった。今回の検討では従来のインバーダー法と比較し、診断率が約 7%向上しており、費用面では、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り、診断率、費用面から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有用であると考えられた。また、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。異なる複数の遺伝子に変異を認める例では、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ため、遺伝カウンセリングの際、注意する必要があると考えられた。</p>

