

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	北野友裕
論文審査担当者	主査 中山 淳 副査 本田 孝行・田淵 克彦
論文題目	
<p><b><i>POU4F3</i> mutation screening in Japanese hearing loss patients: Massively parallel DNA sequencing-based analysis identified novel variants associated with autosomal dominant hearing loss</b></p> <p>(次世代シーケンサーにより見出された日本人難聴患者における <i>POU4F3</i> 遺伝子変異)</p>	
(論文の内容の要旨)	
<p>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 500-1000 人に 1 人に認める。また、そのうち少なくとも 60%は遺伝子の関与する遺伝性難聴である。遺伝性難聴の原因遺伝子は約 100 種類報告されており、そのうち優性遺伝形式をとるものは約 30 種類報告されている。優性遺伝形式をとる難聴は罹患者頻度が低く、また家系ごとに変異が異なることより、従来の手法では解析困難であった。近年、次世代シーケンサーの登場により、多数の難聴原因遺伝子を高速かつ網羅的に解析することが可能となり、今まで見出すことが困難であった原因遺伝子変異を検出することが可能となってきた。</p> <p><i>POU4F3</i> 遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる非症候群性難聴の原因遺伝子 (DFNA15) である。内耳の有毛細胞特異的に発現する転写因子であり、有毛細胞の分化や維持に関与することが報告されている。これまでにアジアや中東などから 14 家系 14 変異が報告されているが、臨床像についての詳細な報告は少ない。今回、我々は日本人難聴患者 2549 例を対象に、次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子変異の解析を行った。その結果、優性遺伝家系 602 例中 15 例より 12 種類の新規 <i>POU4F3</i> 遺伝子変異を検出し、日本人常染色体優性遺伝性難聴患者における頻度は 2.5% (15/602 人) であることを明らかにした。</p> <p>またその <i>POU4F3</i> 遺伝子変異の検出された 15 家系 24 例の臨床症状について検討を行った。その結果、難聴の進行性については、全例で難聴の進行を認めたものの、発症年齢や難聴の程度、めまいの有無については様々であった。さらに聴力像について年齢との相関を検討すると、主に中音域が障害される皿形難聴で始まり、その後高音域の聴取が悪化し、高音漸傾型難聴を経て全聾に至る傾向を認めた。また、20%の症例において聴力の左右差を認めた。遺伝子変異の種類と年齢・聴力の相関について検討を行うと、Truncating 変異症例では Non-truncating 変異症例と比べて比較的若年で発症し緩徐に進行することを見出した。18%の症例においてめまいの訴えがあり、前庭機能低下症例が多い可能性が示された。</p> <p>本研究により <i>POU4F3</i> 遺伝子は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の原因遺伝子としては比較的高頻度であり、診療において留意する必要がある重要な原因遺伝子であることが明らかとなった。</p>	