

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1240 号	氏 名	宮 嶋 宏 樹
論文審査担当者	主 査 古庄 知己 副 査 関島 良樹・田淵 克彦・松原 篤 (弘前大学)		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p><i>ACTG1</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の一つ (DFNA20/26) である。<i>ACTG1</i> 遺伝子にコードされる gamma(γ)-actin は内耳有毛細胞の不動毛に局在しており、細胞骨格の形成・修復に関与している。<i>ACTG1</i> 遺伝子変異による難聴の臨床像としては、高音域の難聴が徐々に進行していくことが報告されていたが、多症例で検討した報告はなく詳細な臨床像は不明であった。</p> <p>本研究では、信州大学および全国の共同研究施設から集められた日本人難聴患者 7,408 例を対象に、次世代シーケンサーを用いた既知難聴原因遺伝子の網羅的解析を行った。常染色体優性遺伝形式をとる難聴患者 1,336 例から <i>ACTG1</i> 遺伝子バリエーションを持つ患者を抽出し、バリエーションの病原性や難聴患者の詳細な臨床的特徴について検討を行った。また、見出された新規変異の機能を調べることを目的に、NIH/3T3 線維芽細胞株に野生型および変異型 γ-actin 発現ベクターを導入し細胞内局在を調べた。</p> <p>その結果、宮嶋は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 常染色体優性遺伝形式をとる難聴患者 1,336 例中 15 例 (1.1%) が <i>ACTG1</i> 遺伝子変異による難聴と考えられた。2. 13 種類の <i>ACTG1</i> 遺伝子変異を同定した。うち新規変異は 6 種類・既知変異は 7 種類であった。3. <i>ACTG1</i> 遺伝子変異による難聴は後天発症であり、進行性難聴であった。4. 4 周波数 (500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 4000Hz) の平均聴力における難聴の進行速度は平均 1.7dB/年であった。5. 低音域 (125Hz, 250Hz, 500Hz) の進行度はそれぞれ 0.8-1.0dB/年、高音域 (2000Hz, 4000Hz, 8000Hz) は 1.9dB/年であり、高音域の方が難聴の進行速度が速かった。6. NIH/3T3 線維芽細胞内では <i>ACTG1</i> 変異体 p.I34M, p.M82I, p.K118M および p.I165V は小さな凝集体を形成した。一方、p.R37H, p.G48R, p.E241K および p.H275Y は野生型 γ-actin と同様の分布を示した。 <p>以上により、<i>ACTG1</i> 遺伝子は後天発症の難聴の原因として重要な遺伝子のひとつであり、今回明らかになった新規変異により遺伝学的検査の診断率の向上を寄与することができると考えられる。また <i>ACTG1</i> 遺伝子変異による難聴の詳細な臨床像や難聴の進行速度を明らかにした。これらの情報は、<i>ACTG1</i> 遺伝子変異による難聴患者の予後予測や治療法を選択する上で重要な情報として活用可能である。また NIH/3T3 線維芽細胞を用いた実験により p.I34M, p.M82I および p.I165V が病的変異であることを積極的に支持する結果を得た。また、<i>ACTG1</i> 遺伝子変異による難聴の病因の一部は、不動毛形成に必要なアクチンネットワークに変異型 γ-actin が組み込まれず、その結果不動毛の変性を生じて難聴が引き起こされる可能性を示した。</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>			