

## 論文審査の結果の要旨

|         |   |     |           |
|---------|---|-----|-----------|
| 報告番号    | 甲 第 1219 号                              | 氏 名 | 前 川 カ ル ナ |
| 論文審査担当者 | 主 査 古庄 知己 教授<br>副 査 関島 良樹 教授 ・ 田淵 克彦 教授 |     |           |

(論文審査の結果の要旨)

*LOXHD1* 遺伝子変異は常染色体劣性遺伝形式をとる非症候群性難聴 (DFNB77) の原因遺伝子である。*LOXHD1* 遺伝子は内耳の前庭と蝸牛の有毛細胞に発現している遺伝子であり、難聴や前庭機能障害をきたすと推測されていたが、罹患者頻度が低く希少であるため、詳細な表現型に関しては明らかとなっていなかった。本研究では日本人難聴患者大規模コホートにおける *LOXHD1* 遺伝子変異の頻度と詳細な臨床像を明らかにすることを目的に検討を行なった。

日本人難聴患者 8,074 名を対象に、既知難聴原因遺伝子 68 遺伝子をターゲットにした次世代シーケンサーによる解析を行い、解析プログラムを用いたフィルタリングを施行し、*LOXHD1* 遺伝子変異による難聴患者を同定した。また、見出された症例の臨床データを詳細に分析した。また、複数家系より見出された c.4212+1G>A 変異に関してハプロタイプ解析を行った。

その結果、前川は次の結論を得た。

1. 難聴患者 8,074 例中 28 例 (0.37%) が *LOXHD1* 遺伝子変異による難聴と考えられた。
2. 28 例より 21 種類の *LOXHD1* 遺伝子変異が見出され、うち 13 種類が新規変異であった。
3. 28 例中 24 例 (85.7%) が先天性もしくは小児期発症であった。
4. 高音障害型の聴力像を呈し、徐々に進行し重度難聴に至る例が多く見られた。
5. 難聴以外の随伴症状は認めなかった。*LOXHD1* 遺伝子は前庭機能障害を呈する可能性も示唆されていたが、詳細な前庭機能検査でも異常は認めなかった。
6. 25 例中 19 例 (76%) に難聴の進行を認めた。進行の程度は 0.1dB~9.3dB/年とばらつきが大きく、変異の種類や他の要因、他の遺伝子等の関与が示唆された。
7. c.4212+1G>A 変異が 28 例中 18 例 (64%) に認められ頻度の高い変異であることが明らかとなった。また、本変異を有する症例は全例 10 歳までに難聴が進行し高度から重度難聴に至ることが明らかとなった。
8. c.4212+1G>A 変異は日本人難聴患者のみからの報告されていることより founder 変異の可能性が考えられたが、ハプロタイプ解析の結果、mutational hot spot に生じた変異であると考えられた。
9. *LOXHD1* 遺伝子変異による難聴患者に対する人工内耳植込術は非常に有効であり、人工内耳装用後の語音弁別能が著明に改善しており、人工内耳植込術の良い適応であることが明らかとなった。

以上より、*LOXHD1* 遺伝子変異は随伴症状のない先天性あるいは小児期発症の進行性難聴をきたす例が多く、人工内耳植込術の良い適応であることが明らかとなった。また、本研究では c.4212+1G>A 変異が多数例より検出されたが、本変異は mutational hot spot に生じた変異であることが明らかとなった。また、c.4212+1G>A を有する症例では 10 歳までに難聴が進行し高度から重度難聴に至ることが明らかとなった。以上、本研究を通じて、*LOXHD1* 遺伝子変異による難聴患者に対する予後の予測や、適切な治療介入の選択に有用な情報が得られた。

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。