

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	前 川 カ ル ナ
論文審査担当者	主 査 古庄 知己 教授 副 査 関島 良樹 教授 ・ 田淵 克彦 教授
論文題目	
Mutational Spectrum and Clinical Features of Patients with <i>LOXHD1</i> Variants Identified in an 8,074 Hearing Loss Patient Cohort (8,074名の難聴患者における <i>LOXHD1</i> 遺伝子変異の種類と臨床像の検討)	
(論文の内容の要旨)	
<p><b>【背景と目的】</b> 先天発症あるいは小児期に発症する非症候群性難聴に関与する遺伝子は100種類以上同定されている。そのうち常染色体劣性遺伝形式をとるものは70程度同定されている。難聴の原因を特定することは、罹患者の難聴のタイプ、随伴症状、予後予測等を可能にし、治療介入する上で重要な情報をもたらす。近年、次世代シーケンサー解析によって頻度の低い稀な遺伝子変異の特定が可能となってきた。内耳有毛細胞に発現している <i>LOXHD1</i> 遺伝子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が、罹患者頻度が低いために報告例が少なく、どのような表現型を呈するかに関しては明らかとなっていなかった。そこで、本研究では、8,074名の難聴患者を対象に次世代シーケンサーによる解析を行い、<i>LOXHD1</i> 遺伝子変異を持つ患者を同定するとともに、変異の種類とその表現型を明らかにすることを目的に研究を行った。</p> <p><b>【材料及び方法】</b> 全国67施設より集められた日本人難聴患者8,074例を対象に、<i>LOXHD1</i> 遺伝子を含む既知難聴原因遺伝子68を次世代シーケンサーにて網羅的に解析した。検出された変異を、変異の種類や健常コントロールにおけるアリル頻度を元にフィルタリングし、<i>LOXHD1</i> 遺伝子変異による難聴と考えられる検体に関しては、サンガー法により変異の確認を行なった。また、<i>LOXHD1</i> 遺伝子変異による難聴患者の臨床情報 (家族歴、聴力検査、発症年齢、難聴の進行、随伴症状の有無、人工内耳の効果) について検討を行なった。また、複数家系より高頻度で見出された c.4212+1G&gt;A 変異については <i>LOXHD1</i> 遺伝子周辺の SNPs を用いたハプロタイプ解析を行なった。</p> <p><b>【結果】</b> 次世代シーケンサー解析の結果、<i>LOXHD1</i> 遺伝子変異による難聴患者が25家系28例認められた。見出された <i>LOXHD1</i> 遺伝子変異は21種類であり、うち13種類は新規変異であった。難聴の発症時期は0~36歳 (平均6.1歳) であり、うち14例は先天性難聴であった。15例 (53.6%) が検査時に難聴の進行を自覚していた。また、経時的に聴力検査を施行した14例では0.1dB/年~9.3dB/年 (平均3.5dB/年) の難聴の進行を認めた。難聴以外の自覚的症状としては、6例に耳鳴を認めたが、めまいを認めた例はなかった。また、詳細な前庭機能検査を6例に実施したが全例異常を認めなかった。検査時の聴力像としては、14例が水平型、8例が高音漸傾型、6例が高音急墜型であった。難聴の程度に関しては、3例が軽度 (11%)、7例が中等度 (26%)、6例が高度 (22%)、11例が重度 (41%) であった。8例が人工内耳植込術を施行されており、うち術後評価を実施した4例に関しては全例日本語聴取能の大幅な改善を認めた。c.4212+1G&gt;A 変異は28例中18例に認め日本人難聴患者に多く認められる変異であることが明らかとなった。難聴の程度に関しては、10歳までは軽度~重度難聴とばらつきが大きい。10歳以降の患者は全例高度~重度難聴であった。この変異が共通祖先由来であるかの評価を行うため、同変異をホモ接合体で有する6例を対象にハプロタイプ解析を行ったところ、家系間で異なるハプロタイプを有していた。</p> <p><b>【考察】</b> 日本人難聴患者における <i>LOXHD1</i> 遺伝子変異による難聴の頻度は0.37% (28/8,074) であった。難聴の発症時期に関しては85.7% (24/28) が先天性または小児期発症であった。難聴の程度 (重症度) に関してはばらつきが大きいものの、c.4212+1G&gt;A 変異を持つ症例では10歳以降には全例高度から重度難聴を呈していた。また、難聴の進行を64.3%に認めたが、進行の程度は多様であった。過去の報告では、<i>LOXHD1</i> 遺伝子変異により Fuchs 角膜内皮ジストロフィをきた例が報告されていたが、本研究では眼症状を認めなかった。また、<i>LOXHD1</i> 遺伝子が末梢前庭器の有毛細胞にも発現するため前庭機能障害をきたす可能性が考えられたが、本研究では前庭機能障害を呈する例は認めなかった。以上より、<i>LOXHD1</i> 遺伝子変異による難聴は、基本的には先天性あるいは小児期発症の進行性難聴を呈するが、重症度や進行速度などに関してはばらつきが大きく、変異の種類や他の因子が関与していると考えられた。また、人工内耳装用により語音弁別能の著明な改善を認めたため、本遺伝子変異を認め人工内耳の適応聴力である場合には、早期の人工内耳による介入が望ましいと考えられる。また、日本人難聴患者に多く認められる c.4212+1G&gt;A 変異は、ハプロタイプ解析により mutation hot spot の可能性が高いと考えられた。</p>	