

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1220 号	氏 名	安川 梨香
論文審査担当者	主 査 古庄 知己 副 査 関島 良樹 ・ 田淵 克彦		

### (論文審査の結果の要旨)

*TECTA* 遺伝子は非症候性難聴の原因遺伝子の 1 つであり、常染色体優性遺伝形式 (DFNA8/12) 及び常染色体劣性遺伝形式 (DFNB22) の両方の原因として知られている。*TECTA* 遺伝子のコードする  $\alpha$ -テクトリンは、内耳の蓋膜を構成する細胞外マトリックスの一つであり、非コラーゲン基質の大部分を占めるグリコプロテインである。*TECTA* 遺伝子変異による難聴は、蓋膜の形態異常を生じ、その結果として内耳の外有毛細胞と蓋膜により小さな音の振動を増幅する蝸牛増幅の機能が障害されることで生じると考えられている。*TECTA* 遺伝子変異による難聴では変異の部位により、中音域の閾値上昇を伴う皿型もしくは高音域の閾値上昇を伴う高音漸傾型という特徴的な聴力像と呈することが報告されているが、難聴の進行速度などの詳細な臨床像に関しては必ずしも明らかとなっていなかった。

本研究では、常染色体優性遺伝形式をとる日本人難聴患者を対象に次世代シーケンサーを須いた網羅的解析を行い、日本人難聴患者における *TECTA* 遺伝子変異による難聴の頻度を明らかにするとともに、遺伝子型と表現型の関連、難聴の進行度合いなど詳細な臨床像を明らかにすることを目的とした。また、複数の家系より認められた変異に関しては、ハプロタイプ解析を行い、変異が生じたメカニズムが hot spot mutation か founder mutation かを検討した。具体的には、常染色体優性遺伝形式をとる日本人難聴患者 812 例を対象に、次世代シーケンサーを須いて既知難聴原因遺伝子 68 遺伝子を網羅的に解析した。次世代シーケンスにより見出された *TECTA* 遺伝子変異はサンガー法で確認するとともに、ACMG ガイドライン 2015 に基づいて病原性の判断を行なった。加えて、Minor Allele Frequency および CADD スコアを用いて病原性の評価を行った。その結果、安川は次の結論を得た。

1. 常染色体優性遺伝形式をとる日本人難聴者 812 例中 26 例 (3.2%) が *TECTA* 遺伝子変異による難聴と考えられた。
2. 本研究で見出した *TECTA* 遺伝子変異のうち、18 種類は新規変異、4 種類は既知変異であった。
3. *TECTA* 遺伝子変異による難聴は、常染色体優性遺伝形式をとる難聴患者で 2 番目に頻度の高い原因遺伝子であることを明らかにした。
4. *TECTA* 遺伝子変異による難聴は、変異の位置するドメインによって表現型に特徴があり、ZP ドメインの変異では皿型の聴力像を呈することが明らかとなった。
5. *TECTA* 遺伝子変異による難聴患者における難聴の進行速度は、健常コントロールにみられる加齢性難聴の進行速度と同程度であることを明らかにした。
6. 異なる 4 家系より検出された c.5597C>T 変異 (p.Thr1866Met) 周辺のハプロタイプは家系毎に異なっていた。また、アメリカ人やスペイン人などの他人種の難聴患者からも報告されており、mutational hot spot に生じた変異と考えられた。

以上より、*TECTA* 遺伝子変異による難聴は常染色体優性遺伝形式をとる難聴の中で比較的頻度が高い疾患であることを明らかにした。また、本研究で明らかとなった詳細な臨床像は *TECTA* 遺伝子変異による難聴例の予後の予測や治療法選択の際に重要な情報として活用可能である。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。