

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	The Prevalence and Clinical Characteristics of <i>TECTA</i> -Associated Autosomal Dominant Hearing Loss (<i>TECTA</i> 遺伝子変異による常染色体優性遺伝形式をとる難聴の頻度および臨床的特徴)
(論文の内容の要旨)	
<p>【背景と目的】 先天性難聴は新生児 500～600 人に一人の割合で生じる比較的頻度の高い疾患であり、約 60%に遺伝的要因が関与するとされている。現在までに、難聴以外の症状を伴わない非症候群性難聴の原因として約 120 種類の遺伝子が同定されている。<i>TECTA</i> 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) の両方の遺伝形式をとる。<i>TECTA</i> 遺伝子のコードする α-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うち、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ことが知られている。<i>TECTA</i> 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。そこで、本研究では、常染色体優性遺伝形式を示す日本人感音難聴患者を対象に次世代シーケンサーを用いた網羅的解析を行い、<i>TECTA</i> 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、同一変異が生じたメカニズムが hot spot mutation か founder mutation についても検討をおこなった。</p> <p>【対象と方法】 常染色体優性遺伝形式をとる日本人難聴者 812 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 68 遺伝子の網羅的解析を行った。見出された <i>TECTA</i> 遺伝子変異に関してはサンガー法で確認を行なった。また、複数家系に認められた c.5597C>T に関しては周辺の SNPs をもちいたハプロタイプ解析を行なった。</p> <p>【結果】 常染色体優性遺伝形式をとる日本人難聴患者 812 例のうち <i>TECTA</i> 遺伝子変異による難聴患者を 26 例見出し、常染色体優性遺伝形式をとる日本人難聴患者での有病率は 3.2% (26/812) であることを明らかにした。また、<i>TECTA</i> 遺伝子変異の見出された症例の聴力をドメイン毎に比較すると、ZP ドメインに変異を有する症例では、中音域の閾値上昇を伴う皿型の聴力像を呈することが確認された。また、<i>TECTA</i> 遺伝子変異による難聴患者群と日本人コントロール群の間で難聴の進行度合いを比較したところ、同程度の進行であり、遺伝子変異により難聴の進行が加速することは無いことを明らかにした。また、異なる 4 家系が同一のミスセンス変異 (c.5597C>T;p.Thr1866Met) を有していたため、変異周辺の SNPs を用いてハプロタイプ解析を行ったところ、症例毎に異なるハプロタイプを有しており、hot spot mutation であることが示唆された。</p> <p>【結論】 <i>TECTA</i> 遺伝子変異は、常染色体優性遺伝形式をとる日本人難聴患者において、2 番目に頻度の高い原因遺伝子であることが明らかとなった。また、ZP ドメインに変異が生じた場合、皿型の聴力図を示すことがわかった。<i>TECTA</i> 遺伝子変異による難聴に関しては難聴の進行速度は健常コントロールと同程度であり、加齢性変化を反映している可能性が示唆された。また、ハプロタイプ解析では c.5597C>T (p.Thr1866Met) は異なるハプロタイプより見出されたことより hot spot mutation であることが示唆された。同変異は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見つかっており、人種に関係せず生じる mutational hot spot に生じた変異であると考えられた。</p>	