

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	平松 憲
論文審査担当者	主 査 古庄 知己 副 査 関島 良樹 ・ 工 穰
論文題目 Prevalence and Clinical Characteristics of Hearing Loss Caused by <i>MYH14</i> Variants (<i>MYH14</i> 遺伝子変異による難聴の有病率と臨床的特徴)	
(論文の内容の要旨) <p>【背景と目的】 <i>MYH14</i> 遺伝子変異は、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる非症候群性難聴（ADNSHL）を引き起こすとされており、現在までに様々な人種から 34 種類の変異が難聴の原因として報告されている。しかしながら、過去の報告では <i>MYH14</i> 遺伝子変異による難聴患者の有病率および臨床的特徴に関して断片的な情報しかなく、全体像は明らかとなっていない。</p> <p>【材料及び方法】 大規模日本人難聴患者コホートを対象に、血縁関係の無い日本人難聴患者 8074 人（常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる非症候群性難聴患者 1336 人を含む）を対象に、既知難聴原因遺伝子 68 遺伝子の次世代シーケンズ解析を行った。<i>MYH14</i> 遺伝子にバリエーションを有する患者を抽出し、さらに、コントロールにおけるアリル頻度および CADD スコアを基準に <i>MYH14</i> 遺伝子変異による難聴患者を同定した。また、家族サンプルがある場合には直接シーケンズ法により罹患家族歴との整合性を確認した。</p> <p>【結果】 11 家系から難聴の原因と考えられる <i>MYH14</i> 遺伝子変異を 10 種類同定することができた。従って、大規模日本人難聴患者コホート（8074 人）のうち、日本人難聴患者における <i>MYH14</i> 遺伝子変異による難聴症例の割合は、すべての難聴患者のうち 0.14%（11/8074）であり、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる非症候群性難聴患者のうち 0.82%（11/1336）であることが明らかとなった。同定された 11 種類の変異のうち 9 種類は過去に報告の無い新規変異であった。<i>MYH14</i> 遺伝子変異による難聴患者の臨床像としては、個人差が大きいものの 20 歳以降に発症する遅発性難聴の症例が多く（64.3%）、また、難聴の進行を自覚している症例が大部分であった（92.3%）。また、難聴の程度としては中等度難聴の症例が多く（62.5%）、聴力型としては水平型の聴力像を呈する難聴の割合が高い（68.8%）ことが明らかとなった。さらにまた、複数回聴力検査を施行できた症例に関して <i>MYH14</i> 遺伝子変異による難聴患者の難聴の進行について、詳細に検討を行ったところ、長期間フォローできた症例はいずれも難聴が進行していることを確認でき、進行性の難聴であることが <i>MYH14</i> 遺伝子変異による難聴の特徴であることを明らかにすることができた。</p> <p>【結論】 本研究により、日本人難聴患者に占める <i>MYH14</i> 遺伝子変異による難聴患者の割合は 0.14%であることが明らかとなった。また、<i>MYH14</i> 遺伝子変異による難聴の特徴として 90%以上の症例が進行性難聴であることが明らかとなった。本研究によって明らかとなった詳細な臨床的特徴に関する情報は、<i>MYH14</i> 遺伝子変異による難聴患者の診断と適切な医学的介入手法の選択のために有用であり、今後対象患者の診断・治療に貢献するものである。</p>	