

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙第1225号	氏名	小林正史
論文審査担当者	主査 古庄 知己 副査 田淵 克彦・中沢 洋三		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p><i>WFS1</i> 遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる非症候群性の原因遺伝子 (DFNA4/16/38) であるが、常染色体劣性遺伝形式をとる Wolfram 症候群、常染色体優性遺伝形式をとる Wolfram-like 症候群の原因遺伝子でもある。<i>WFS1</i> 遺伝子がコードする Wolframin タンパクは小胞体に発現しているが、まだその機能について明らかにされていない。過去の報告では、常染色体優性遺伝形式をとる非症候群性難聴は、低音障害型感音難聴を呈する事が多く、Wolfram-like 症候群、Wolfram 症候群は高度～重度難聴を呈することが多いとされている。</p> <p>今回日本人難聴患者 2549 例を対象に、次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子変異の解析を行い、日本人難聴における <i>WFS1</i> 遺伝子変異の頻度やその臨床像について詳細に検討した。</p> <p>その結果は以下の通りであった。</p> <ol style="list-style-type: none">13 の <i>WFS1</i> 遺伝子変異を 19 家系 30 例に認めた。13 変異中 8 変異は既知変異であり、5 変異は新規変異であった。また 19 家系中 15 家系は優性遺伝形式であり、4 家系は孤発家系であった。この結果日本人難聴患者における頻度は 2.5% (15/602) だった。全ての変異はミスセンス変異であり、exon8 に存在した。またほとんどの変異のドメインは C-terminal に認めた。多くは若年発症で、特に就学前検診で見つかるが多かった。ほとんどの症例で難聴の進行を認めた。耳鳴は約半数の症例に認め、めまいは複数家系に認めた。中等度の低音障害型感音難聴を多く認めたが、皿型難聴・高音漸傾型感音難聴など非典型的な難聴も認めた。Wolfram-like 症候群を呈すると報告されている <i>WFS1</i> 遺伝子変異では、7 例中 2 例に視神経萎縮を認めた。難聴の程度は常染色体優性遺伝形式をとる非症候群性難聴と比較して重かった。複数家系で認めた変異 (p. A716T, p. K836T, p. E864K) においてハプロタイプ解析を行い、どの変異も Mutation hot spot であることを明らかにした。 <p>以上より、常染色体優性遺伝形式をとる日本人難聴患者における <i>WFS1</i> 変異症例の頻度は比較的高く、臨床上重要な遺伝子と思われた。また、今回明らかになった詳細な臨床像は <i>WFS1</i> 遺伝子変異症例の診断、介入を選択する上で重要な情報として活用可能である。</p> <p>以上、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。</p>			