

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1181 号	氏 名	横田 陽
論文審査担当者	主 査 関島 良樹 教授 副 査 塩沢 丹里 教授・中沢 洋三 教授		

(論文審査の結果の要旨)

*STRC* 遺伝子は常染色体劣性遺伝形式の非症候群性難聴 (DFNB16) の原因遺伝子である。*STRC* 遺伝子を含む領域では非常に相同性の高い *pseudogene* が存在するため、ゲノム再構成が生じやすいと考えられている。*STRC* 遺伝子は蝸牛内の外有毛細胞の *stereocilia* に発現しており、*STRC* 遺伝子による難聴は蝸牛増幅の障害で起きると考えられる。本研究では、日本人難聴者における *STRC* 遺伝子欠失による難聴の頻度と臨床像を検討した。その中で、現在、保険診療で行なった次世代シーケンサーのリードデータを用いて、*STRC* 遺伝子の CNV を検出できるか、難聴の遺伝学的検査の診断率を向上させられるかを検討した。

日本人難聴者 1,025 名、健聴者コントロール 152 名を対象に、難聴の原因遺伝子 68 遺伝子をターゲットにした次世代シーケンサーによる網羅的解析を行った。CNV 検出方法については、次世代シーケンサーのリードデータから解析し、CNV が検出されたものに対して、アレイ CGH にてその結果の整合性を確認した。

その結果、横田は次の結論を得た。

1. 難聴者 1,025 名において 17 名 (1.7%) が *STRC* 遺伝子欠失 (2 copy loss) による難聴と考えられた。
2. 難聴者 1,025 名において 1 copy loss は 26 名 (2.63%) であった。これは健聴者集団における頻度 ( $4/152 = 2.63\%$ ) と同じであった。
3. 難聴者 1,025 名において 3 copy (1 copy gain) は 19 名 (1.85%) で検出された。健聴者コントロールにおいても検出されており、難聴という phenotype には関係がないと考えられた。
4. 難聴の原因別では難聴者全体で第 6 位、軽中等度難聴者においては *GJB2* 遺伝子について第 2 位の割合であった。
5. 臨床像では、先天性難聴を呈し、新生児聴覚スクリーニングでも検出可能であった。また難聴の程度は中等度で進行しないことを示した。
6. 常染色体劣性遺伝形式をとるが、見かけ上、常染色体優性遺伝形式をとる家系でも見られることがある (pseudodominant)。
7. *STRC* 遺伝子のほか、*CATSPER2* 遺伝子も同時に欠失する症例が多く ( $88.2\% = 15/17$ )、難聴のほか男性不妊も合併する可能性が高い。
8. 次世代シーケンサーで 2 copy loss と検出された 18 例うち、17 例はアレイ CGH でも同様の結果であったが、1 例はアレイ CGH で CNV を検出できず、偽陽性であった。

以上より、*STRC* 遺伝子欠失による難聴は頻度が高く、特に軽中等度難聴の原因遺伝子として重要であると思われた。今回明らかになった詳細な臨床像は *STRC* 遺伝子欠失症例の予後の予測や介入を選択する上で重要な情報として活用可能である。また、*STRC* 遺伝子欠失の検出に関して現在の保険診療においても応用できる可能性が示された。

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。