

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	
Frequency and clinical features of hearing loss caused by <i>STRC</i> deletions (<i>STRC</i> 遺伝子欠失による難聴の頻度と臨床像の検討)	
(論文の内容の要旨)	
<p>[背景と目的] 先天性難聴のうち、50～70%は遺伝的な原因が関与している。現在、非症候群性難聴の原因として約 100 種類の遺伝子が同定されており、これら遺伝子上の 1～数塩基の変異による先天性難聴が数多く報告されている。これらの変異に関しては、現在、本邦では次世代シーケンサーを用いた難聴の遺伝学的検査が保険収載され、診断が可能になってきている。一方、このような小さな領域の遺伝子変異と異なり、コピー数変化 (CNV: Copy number variation) と呼ばれる、イントロン領域まで含んだ数十～数万塩基にわたる大きなゲノムの構造変化が、遺伝性疾患の原因として注目されている。</p> <p>CNV による難聴の報告は 30 程度と少ないが、ひとつに <i>STRC</i> 遺伝子の欠失がある。<i>STRC</i> 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。<i>STRC</i> 遺伝子は蝸牛内の外有毛細胞の stereocilia に発現しており、<i>STRC</i> 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 <i>STRC</i> 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、現在保険診療で行われている次世代シーケンサーのリードデータを用いて、<i>STRC</i> 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についても検討した。</p> <p>[対象と方法] 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。</p> <p>[結果] 難聴者 1,025 名において 17 名 (1.7%) が <i>STRC</i> 遺伝子欠失 (2 copy loss) による難聴であった。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 copy の頻度は難聴者で 1.85% であり、健聴者からも 3 copy は検出された。また、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 <i>GJB2</i> 遺伝子について第 2 位の割合であった。</p> <p>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。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)。<i>STRC</i> 遺伝子のほか、<i>CATSPER2</i> 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。</p> <p>[結論] 軽中等度の先天性難聴の原因として <i>STRC</i> 遺伝子は重要である。<i>STRC</i> 遺伝子欠失による難聴は非進行性で、男性不妊を合併する可能性がある。</p>	