

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1196 号	氏 名	杉 山 健 二 郎
論文審査担当者	主 査 関島 良樹 副 査 田淵 克彦 ・ 中沢 洋三		

(論文審査の結果の要旨)

OTOA 遺伝子は常染色体劣性遺伝形式をとる非症候群性難聴 (DFNB22) の原因遺伝子である。*OTOA* 遺伝子は蝸牛内のらせん板縁に発現しており蓋膜の接着因子 (GPI アンカータンパク) である Otoancorin をコードしている。したがって、*OTOA* 遺伝子変異による難聴は蓋膜の離脱により蝸牛増幅障害が生じることが原因と考えられている。*OTOA* 遺伝子変異による難聴には遺伝子欠失 (Copy number variations: CNVs) が比較的多く関与しているといわれている。現在までに日本人難聴患者からの報告はなく、また、*OTOA* 遺伝子変異による難聴の臨床的特徴は明らかにならなかった。本研究では、常染色体劣性遺伝形式をとる日本人難聴者において *OTOA* 遺伝子変異および遺伝子欠失による難聴者の頻度と臨床像を検討した。

日本人劣性遺伝形式をとる難聴者 2,262 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い点変異の検出を行なった。また Read Depth データを用いて Copy number variation (CNV) 解析も行った。CNV が検出されたものに対してはアレイ CGH 解析しその結果の整合性を確認した。

その結果、杉山は次の結論を得た。

1. 難聴者 2,262 症例において 2 症例が *OTOA* 遺伝子欠失の 2 copy loss を、9 症例が 1 copy loss であり、うち 4 名に対側アレルに同遺伝子の Single nucleotide variant (SNV) を、1 症例に同遺伝子の homo 接合体の SNV を検出し、*OTOA* 遺伝子による難聴の頻度は 0.3% (7/2262) であることを明らかにした。
2. 難聴者 2,262 名において 3 copy (1 copy gain) も 3 症例検出されたが、コントロール 152 例からも 3 copy の 1 例が検出されており、難聴という phenotype には関連がないと考えられた。
3. 次世代シーケンサーを用いた CNV 解析結果とアレイ CGH の解析結果はすべて一致していた。
4. *OTOA* 遺伝子変異・欠失による難聴は、先天性・幼少期発症の難聴を呈し、難聴の程度は中等度から重度で様々であった。また新しい臨床的特徴として中音域の難聴を呈することを明らかにした。
5. *OTOA* 遺伝子欠失症例では、全例上流に存在する 2 つの遺伝子も同時に欠失していた。これらの遺伝子を含む領域は前後に高い相同性を持った反復配列があるため、相同組み換えによるゲノム再構成 (CNV) が生じやすいホットスポットとして機能していることが考えられた。
6. 検出された *OTOA* 遺伝子の SNV はすべて exon16 までであった。*OTOA* 遺伝子の 820kb 下流には同遺伝子の exon20 以降と 99% 相同性をもった配列 (pseudo gene) が存在するため、その部位の SNV の検出が困難であることが考えられた。

以上より、*OTOA* 遺伝子欠失による難聴は、中音域の難聴を呈することが明らかとなった。今回明らかになった *OTOA* 遺伝子変異による難聴の臨床像は、予後の予測や治療介入を選択する上で重要な情報として活用可能と考える。また、同遺伝子に限らず、偽遺伝子などの高い相同性を持つ領域の変異検出については、CNV 解析や long read sequencing が必要となることが示唆された。以上より主査、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。