

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Mid-Frequency Hearing Loss Is Characteristic Clinical Feature of <i>OTOA</i> -Associated Hearing Loss (<i>OTOA</i> 遺伝子変異による難聴の臨床的特徴は中音域の難聴である。)
(論文の内容の要旨)	<p>〔背景と目的〕小児期までに発症する感音性難聴のうち、少なくとも 50%は遺伝子変異が原因とされている。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。このような小さな遺伝子変異に加え、コピー数変化 (CNVs: Copy number variations) と呼ばれる 1kbp を超えるような大きなゲノムの構造変化 (欠失・挿入・重複) が、遺伝性疾患の原因として注目されている。<i>OTOA</i> 遺伝子は、常染色体劣性遺伝形式をとる非症候群性難聴の原因遺伝子の 1 つ (DFNB22) である。<i>OTOA</i> 遺伝子にコードされている otoancorin タンパクは、内耳コルチ器に存在する蓋膜とラセン板縁の接着に関与していると考えられている。同遺伝子変異による難聴は上記の CNVs (欠失) が比較的多く関与しているといわれている。しかしながら、現在までに日本人難聴患者からの報告はなく、<i>OTOA</i> 遺伝子変異による難聴の臨床的特徴は明らかになっていない。そこで、本研究では、日本人難聴患者における <i>OTOA</i> 遺伝子変異による難聴の頻度と臨床像を明らかにすることを目的に研究を行った。</p> <p>〔対象と方法〕常染色体劣性遺伝形式をとる日本人難聴患者 2,262 人を対象に、既知難聴遺伝子 68 遺伝子の NGS 解析を行い、<i>OTOA</i> 遺伝子の SNV および短い欠失・挿入変異の解析を行った。また NGS 解析の Read Depth データを用いて CNVs 解析も行った。CNV が検出された症例に関してはアレイ CGH 解析を行い、その結果の整合性を確認した。</p> <p>〔結果〕日本人常染色体劣性遺伝形式をとる難聴患者 2,262 名を対象に解析を行ったところ、234 人 (10.3%、234/2262) に何らかの CNV を同定した。本研究で最も高頻度に検出されたのは <i>STRC</i> 遺伝子であった。<i>STRC</i> 遺伝子に次いで 2 番目に高頻度に CNV が検出されたのが <i>OTOA</i> 遺伝子であり、14 症例より同遺伝子の CNV が検出された (0.6%、14/2262)。<i>OTOA</i> 遺伝子の CNV が検出された 14 症例のうち、<i>OTOA</i> 遺伝子の 2 コピー欠失 2 症例、また <i>OTOA</i> 遺伝子の 1 コピー欠失に加え対側アレルに一塩基多型 (SNV) を伴う CNV+SNV コンパウンドヘテロの 4 症例を同定した。さらに、同遺伝子の SNV をホモ接合体として持つ症例も 1 例同定された。結果として <i>OTOA</i> 遺伝子変異が原因と考えられる患者が 7 例同定され、常染色体劣性遺伝形式をとる日本人難聴患者における頻度は 0.3% (7/2262) であることを明らかにした。また、<i>OTOA</i> 遺伝子変異による難聴の臨床的特徴として、難聴の程度が中等度から高度であり、比較的早期発症の傾向があることを明らかにした。これに加え、本研究では同遺伝子変異による難聴の新規の臨床的特徴として、中音域の閾値上昇を伴う皿形の聴力像を呈することを明らかにした。同様の聴力像を示す難聴遺伝子としては <i>TECTA</i> 遺伝子が知られているが、<i>TECTA</i> 遺伝子も <i>OTOA</i> 遺伝子と同様に蓋膜の形成に関与するとされている。これら 2 つの遺伝子変異に認められる聴力像の類似性は蓋膜機能低下による難聴という共通の難聴発症メカニズムを反映している可能性がある。</p> <p>〔結論〕<i>OTOA</i> 遺伝子による難聴を日本で初めて報告した。常染色体劣性遺伝形式をとる難聴者のなかで <i>OTOA</i> 遺伝子による頻度は 0.3%であり、その特徴的な臨床像は中音域の難聴であることを明らかにした。</p>