

論文審査の結果の要旨

| | | | |
|---------|----------------------------|----|------|
| 報告番号 | 甲第 1212 号 | 氏名 | 品川 潤 |
| 論文審査担当者 | 主査 古庄 知己 副査 関島 良樹・沢村 達也 | | |

(論文審査の結果の要旨)

EYA4 遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる非症候群性難聴 (DFNA10) の原因遺伝子である。*EYA4* 遺伝子は *EYA* ファミリーのひとつで、*EYA* transcriptional coactivator and phosphatase 4 というタンパクをコードしている遺伝子であり、*SIX* family を代表とした複数の遺伝子と複合体を形成することで転写活性化因子として働く。その結果、眼の発達やコルチ器の発達・維持に関与するとされている。現在までに、さまざまな国から難聴の原因として 30 変異が報告されているが、その頻度および詳細な臨床的特徴は不明であった。そこで、本研究では、DFNA10 の臨床的特徴と有病率を明らかにすることを目的に、日本人難聴患者の大規模コホートを対象に *EYA4* 遺伝子変異のスクリーニングを実施した。

日本人難聴患者 7,408 例中、家族歴より常染色体優性遺伝形式をとる難聴と考えられる症例 1,336 例を選択し、次世代シーケンサーを用いて過去に難聴の原因遺伝子として報告のある 68 遺伝子の網羅的解析を行った。また、次世代シーケンス解析で得られた read depth データを用いて、Copy Number Variant (CNV) 解析も併せて実施した。解析により候補となる *EYA4* 遺伝子変異をもつ症例に関しては詳細な臨床情報をカルテから収集し分析した。

その結果、品川は次の結論を得た。

1. 常染色体優性遺伝形式をとる難聴患者 1,336 例において 12 例 (0.90%) が *EYA4* 遺伝子変異による難聴と考えられた。
2. *EYA4* 遺伝子変異による難聴は、後天発症であり、発症年齢にはバラつきがあることを明らかにした。
3. *EYA4* 遺伝子変異による難聴は、進行性であり、その進行速度は 0.63 dB/年程度であることを明らかにした。
4. *EYA4* 遺伝子変異による難聴は、truncating 変異を有する症例では、全ての周波数で閾値上昇を認める平坦型の難聴を呈する傾向があるのに対し、non-truncating 変異を有する症例では高周波数において閾値上昇を示す高音漸傾型の聴力像を呈する傾向があることを明らかにした。

以上より、*EYA4* 遺伝子変異による難聴は、後天発症の進行性難聴の原因のひとつであると考えられた。今回明らかになった詳細な臨床像は *EYA4* 遺伝子変異による難聴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。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。