

# 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目  Prevalence and clinical features of hearing loss caused by <i>EYA4</i> variants ( <i>EYA4</i> 遺伝子変異による難聴の有病率と臨床像の検討)	
(論文の内容の要旨) <p><i>EYA4</i> 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。これまでに、アメリカ、ベルギー、オランダ、ドイツ、韓国、中国等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 <i>EYA4</i> 遺伝子変異のスクリーニングを実施した。</p> <p>対象としては、信州大学の管理する日本人難聴 DNA データベースに登録されている難聴患者 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 <i>EYA4</i> 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。</p> <p>その結果、12 家系より難聴の原因と考えられる <i>EYA4</i> 遺伝子変異 12 種類を見出した。うち、11 種類は新規変異 (フレームシフト変異 3 種類、ミスセンス変異 3 種類、ナンセンス変異 2 種類、スプライシング変異 1 種類、1 copy number loss 2 種類) であった。また、1 種類は過去に韓国より報告のある既知変異であった。常染色体優性遺伝形式をとる日本人難聴患者 1,336 例のうち 12 例より候補となる変異が見つかったことより、頻度は常染色体優性遺伝形式をとる難聴患者の 0.90% であることが明らかとなった。</p> <p>また、本研究で見出された <i>EYA4</i> 遺伝子変異を有する症例および過去に報告のある症例の臨床情報を元に検討を行ったところ、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、DFNA10 における新しい遺伝子型と表現型の相関関係を示すことができた。また、<i>EYA4</i> 遺伝子変異によって引き起こされる難聴の進行は、本研究で変異の見出された症例と過去の報告の症例の臨床像の分析から、0.63 dB/年程度であることを明らかにした。</p>	
研究指導者 信州大学医学部教授 宇佐美 真一 研究場所 信州大学医学部 耳鼻咽喉科学教室	