

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1213 号	氏 名	岡 晋一郎
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)

MYO6 遺伝子は常染色体優性遺伝形式、常染色体劣性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子であるが、比較的まれな原因遺伝子であることより、変異の種類や頻度、また臨床的特徴や難聴発症のメカニズムに関しては不明な点も多い。今回、日本人難聴患者 8,074 例を対象に次世代シーケンサーを用いた大規模スクリーニング解析を行い、日本人難聴患者より見出された MYO6 遺伝子変異による難聴患者の臨床的特徴を検討した。また、MYO6 遺伝子変異により難聴が生じるメカニズムを明らかにすることを目的に、日本人難聴患者より同定されたミスセンス変異を MYO6 cDNA に site directed mutagenesis 法により導入し、*espin1* 遺伝子発現ベクターと一緒に上皮細胞に導入し、*espin1* により上皮細胞表面に誘導される微絨毛形成に及ぼす影響に関して *in vitro* 系を用いた検討を行った。

臨床情報としては、MYO6 遺伝子変異による難聴の頻度、発症年齢、聴力像、進行性について検討した。また、野生型および変異型 MYO6 遺伝子と *espin1* 遺伝子を共発現させた場合に形成される微絨毛の長さや、Myosin6 タンパク質の細胞内局在について検討した。

その結果、岡晋一郎は次の結論を得た。

1. 常染色体優性遺伝形式をとる日本人難聴患者のうち、MYO6 遺伝子変異を原因とする症例は 2.40% と比較的高頻度であり、*KCNQ4*、*TECTA*、*WFS1* などの遺伝子に次いで重要な原因となっていることを明らかにした。
2. 日本人難聴患者より見出された変異の多くはトランケーティング変異（ナンセンス変異、スプライシング変異、フレームシフト変異）であり、ハプロ不全により難聴を生じると考えられることを明らかにした。
3. MYO6 遺伝子変異による難聴は、遅発性・進行性難聴（特に 40 代以降で難聴の進行が加速する）であることを明らかにした。
4. 細胞実験においては、野生型 MYO6 を発現させた場合には微絨毛の形成は阻害されず長い微絨毛が形成された。一方、変異型 MYO6 遺伝子を発現させた場合には、細胞内での Myosin6 タンパクの局在は変化しないものの、長い微絨毛は形成されなかった。

これらの結果より、MYO6 遺伝子変異による難聴症例ではハプロ不全により遅発性・進行性難聴を生じると考えられ、若年時には正常型 MYO6 遺伝子の発現量が多く聴力が維持されるが、加齢とともに正常型 MYO6 遺伝子の発現が減少することで不動毛の形成・維持に異常をきたし遅発性・進行性の難聴を呈することが示唆された。

よって、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。