

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Clinical characteristics and <i>in vitro</i> analysis of <i>MYO6</i> variants causing late-onset progressive hearing loss (<i>MYO6</i> 遺伝子変異による遅発性進行性難聴の臨床的特徴と <i>in vitro</i> 解析)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】</p> <p><i>MYO6</i> 遺伝子は常染色体優性遺伝形式および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として知られているが、その臨床的特徴や難聴の発症メカニズムに関しては不明な点も多い。今回、我々は日本人難聴患者の大規模コホートを用い、<i>MYO6</i> 遺伝子変異による難聴の頻度と、その臨床的特徴を明らかにするとともに、<i>in vitro</i> 機能解析を行い難聴発症メカニズムを明らかにすることを目的に研究を行なった。</p> <p>【対象・方法】</p> <p>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 8,074 例（常染色体優性遺伝形式をとる難聴家系 1,336 例、常染色体劣性遺伝形式をとる難聴家系 5,564 例、遺伝形式不明の家系 1,174 例）を対象に、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 63 遺伝子の網羅的解析を行い、<i>MYO6</i> 遺伝子変異による難聴と考えられた症例についてその臨床的特徴を検討した。また、<i>MYO6</i> 遺伝子変異による難聴発症メカニズムを推定することを目的に、日本人難聴患者より同定されたミスセンス変異を <i>MYO6</i> cDNA に導入し、<i>espin1</i> 遺伝子発現ベクターと一緒に上皮細胞に導入し、<i>espin1</i> 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を検討した。</p> <p>【結果】</p> <p>日本人難聴患者 8,074 例の解析により、33 家系より難聴の原因と考えられる <i>MYO6</i> 遺伝子変異が 27 種類（うち 22 変異は新規変異）見出された。33 家系のうち家族歴が不明な 1 例を除き、32 例は常染色体優性遺伝形式をとる難聴家系であった。したがって、常染色体優性遺伝形式をとる日本人難聴患者 1336 家系のうち 32 家系が <i>MYO6</i> 遺伝子変異による難聴であり、2.40% を占めることが明らかとなった。また、<i>MYO6</i> 遺伝子変異による難聴の特徴として、若年発症・進行性の難聴であることが明らかとなった。難聴の進行としては、特に 40 歳以降に急激な進行を来すことが明らかとなった（今回検討した症例の全年齢における難聴の進行度は 0.57 dB/年であったが、40 歳以降に限定すると 1.07 dB/年となり、40 歳以降では難聴の進行が加速することが示された）。また、<i>MYO6</i> 遺伝子変異による難聴発症メカニズムを推定することを目的に実施した <i>in vitro</i> 実験では、野生型 myosin6 と <i>espin1</i> を共発現した細胞では長い微絨毛が形成されるのに対し、難聴患者より見出された変異型 myosin6 と <i>espin1</i> とを共発現した細胞では、短い微絨毛しか形成されないことが明らかとなった。</p> <p>【結論】</p> <p><i>MYO6</i> 遺伝子は常染色体優性遺伝形式をとる難聴の重要な原因遺伝子の一つであることが示された。また、上皮細胞で微絨毛の形成が阻害されたことより、蝸牛有毛細胞においては不動毛の機能維持が阻害され、不動毛の奇形をきたすことにより難聴を発症している可能性が示唆された。</p>