

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1236 号	氏 名	出 浦 美 智 恵
論文審査担当者	主 査 古庄知己 副 査 杠俊介・中沢洋三・松原篤		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>症候群性難聴は遺伝性難聴の約 30%を占めるといわれている。今回出浦は、耳鼻咽喉科にて比較的高頻度に遭遇する 14 症候群の原因遺伝子 36 遺伝子からなる症候群性難聴パネルを開発し、いずれかの症候群が疑われた日本人患者 140 例に対し次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析を行い、遺伝子変異の種類や頻度、臨床症状について検討した。</p> <p>その結果は以下の通りであった。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 症候群全体では 140 例中 79 例 (56%) の原因遺伝子変異を同定することが出来た。</li><li>2. BOR 症候群では全体の診断率は 19/59 (32%) であった。診断基準に照らし典型例では 12/16 (75%)、非典型例 (耳瘻孔と難聴のみ) では 7/43 (17%) であった。</li><li>3. Waardenburg 症候群では 18/23 (78%)、Pendred 症候群では 32/36 (89%) の症例で原因遺伝子変異を同定することが出来た。</li><li>4. <i>EYA1</i> 遺伝子変異 1 症例と <i>SOX10</i> 遺伝子変異 3 症例に copy number variation (1 コピー欠失)を認めた。また、アレイ CGH 法にて確認を行った。</li><li>5. 遺伝子変異が同定された症例の大部分は過去の報告と同様の臨床症状を呈していた。</li><li>6. Waardenburg 症候群 (WS) において、臨床的に WS1 型と診断された 4 症例のうち 2 症例に WS2 型の原因遺伝子 <i>MITF</i>、<i>SOX10</i> が同定された。WS1 型と WS2 型の区別は内眼角解離の有無で区別されるが、この臨床型-原因遺伝子の不一致は日本人の正常コントロールにおいても内眼角解離傾向を有することが原因と考えられた。</li><li>7. Waardenburg 症候群や BOR 症候群などの疾患では、同一の遺伝子変異を有していても家系内で臨床症状に差を認める例があった。今回、次世代シーケンス解析を行うことにより初めて同一遺伝子変異が原因であることが判明した家系があった。</li></ol> <p>以上より、症候群性難聴パネルを用いた次世代シーケンス解析は短時間に高い診断率で原因遺伝子変異を同定することが可能であり、また、Waardenburg 症候群等の臨床症状が部分的である症例の確定診断においても大変有用であること明らかとなった。Copy number variation についても精度の高さが確認された。遺伝学的検査によって原因遺伝子変異を明らかにすることは難聴や随伴症状の予測や、早期からの治療計画立案に有用であり、今後、臨床診療における活用が期待される結果であった。</p> <p>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。</p>			

