

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	
Comprehensive analysis of syndromic hearing loss patients in Japan (日本人症候群性難聴患者の網羅的解析)	
<p>難聴を伴う症候群は 400 種類以上存在しており、遺伝性難聴の約 30%を占めるといわれている。本研究では、Branchio-Oto-Renal (BOR) 症候群、Waardenburg 症候群、コラーゲン異常症（骨形成不全症、先天性脊椎骨端異形成症、アルポート症候群、スティックラー症候群）、CHARGE 症候群、Jervell and Lange-Nielsen 症候群、Pendred 症候群、Klippel-Feil 症候群、Treacher-Collins 症候群、Norrie 病、Perrault 症候群、Auditory neuropathy with optic atrophy の 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するとともに、次世代シーケンサー（NGS）を用いた網羅的遺伝子解析を行った。</p> <p>信州大学医学部耳鼻咽喉科が管理する日本人難聴データベース 5,137 例の中から、上記の症候群が疑われる 140 例を抽出し次世代シーケンサーを用いたパネル解析を行った。その結果、症候群全体では 140 例中 79 例（56%）の原因遺伝子変異を明らかにすることができた。また、症候群別にみると BOR 症候群では 32%（確実例 75%、疑い例 17%）、Waardenburg 症候群では 78%、Pendred 症候群では 89%の症例で原因遺伝子変異を同定することが出来た。見出された変異としては、一塩基変異、欠失挿入変異に加え、<i>EYAI</i> 遺伝子および <i>SOX10</i> 遺伝子の copy number variation (CNV) がそれぞれ 1 症例、3 症例に同定された。次世代シーケンス法により検出された変異および CNV は、全て直接シーケンス法あるいはアレイ CGH 法で確認を行った。</p> <p>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型を呈していたが、一部異なる例を認めた。Waardenburg 症候群 1 型の原因遺伝子としては <i>PAX3</i> が知られているが、本研究の結果、同症候群 1 型と臨床診断された症例において、同症候群 2 型の原因である <i>MITF</i>、<i>SOX10</i> 変異がそれぞれ 1 症例に同定された。同様の臨床型-原因遺伝子の不一致は他にも報告されているが、その原因として、日本人の眼間距離が欧米人より離れており、正常コントロールであっても 1 型の特徴である眼間解離が陽性と判断されやすいことが関係している可能性が示唆された。また、Waardenburg 症候群や BOR 症候群など各種臨床症状の浸透率が 100%でない症候群においては、同一の遺伝子変異を有するにもかかわらず家系内で臨床症状に差を認める家系が複数あった。</p> <p>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の同定が可能であり、特に Waardenburg 症候群のように臨床所見を部分的にしか有していない症例の確定診断において大変有用であることが明らかとなった。</p>	