

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	矢野 卓也
論文審査担当者	主 査 福嶋 義光教授 副 査 駒津 光久教授・浅村 英樹教授
論文題目	Frequency of mitochondrial mutations in non-syndromic hearing loss as well as possibly responsible variants found by whole mitochondrial genome screening (非症候群性難聴患者における難聴関連遺伝子変異について：全ミトコンドリア遺伝子スクリーニングを用いた検討)
(論文の内容の要旨)	<p>先天性難聴は出生児 1000 人に 1 人に見られる頻度の高い先天性疾患である。先天性難聴には 100 種類以上の遺伝子が関与しているとされ、すでに様々な遺伝子について、変異の頻度、種類、表現型についての報告がなされている。今回、我々は難聴の原因の一つであるミトコンドリア遺伝子についてスクリーニングを行い、日本人の非症候群性難聴患者における 1) 既知の難聴関連遺伝子変異の頻度、および 2) 新規の難聴関連遺伝子変異について検討を行った。</p> <p>日本人難聴遺伝子データベース(全国 33 施設より集められた難聴遺伝子家系発端者)のうち、母系遺伝難聴家系群 254 名 (コホート 1) と様々な遺伝形式をとる難聴家系群 140 名 (コホート 2) について全ミトコンドリア遺伝子の直接シーケンス法による解析を行い、難聴の原因となる既知変異についての頻度について検討を行った。次に、検出された塩基置換のうち公表されているミトコンドリアデータベースにて多型塩基置換を除外し、新規の難聴関連遺伝子変異と思われるものについて塩基置換の哺乳類における保存性、聴力像の面から検討を行った。</p> <p>コホート 1 とコホート 2 の直接シーケンス法による解析では 19 種類の既知変異が同定された。この中で病的変異として確立している 4 変異はコホート 1 において 14.6% (37/254)、コホート 2 において 0.7% (1/140) に認められた。このうち 1555A>G 変異、3243A>G 変異が多いことが確認され、母系遺伝家系における難聴の重要な原因であることが明らかとなった。次に、10 種類の新規病的変異候補のうち 3595A>G、6204A>G の 2 種類においては 1) 常染色体優性遺伝もしくは母系遺伝家系である、2) 哺乳類におけるアミノ酸保存性が 50% を超えて高い、3) ミトコンドリア難聴に特徴的な高音障害型難聴像を示したことから新規病的変異の可能性が高いことが推測された。</p> <p>今回の研究により日本人におけるミトコンドリア難聴変異の頻度がより明確となり、ミトコンドリア遺伝子変異を持つ患者への詳細な情報提供が可能となったと考えられる。また新規変異候補として 2 つの変異が同定され難聴原因究明の足がかりとなると考えられた。</p>