

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙第1165号	氏名	内藤武彦
論文審査担当者	主査 福嶋義光教授 副査 小池健一教授・村田敏規教授		

(論文審査の結果の要旨)

常染色体優性遺伝形式を呈する非症候群性難聴 (ADNSHL) は遺伝性難聴の約 20% を占めると報告されている (N. Hilgert et al. 2009)。ADNSHL には多くの原因遺伝子がありまた同一変異をもつ罹患者数が少ないという特徴を有する。そのため遺伝子変異スクリーニングには広範な領域の塩基配列を決定するための相当な労力が必要で大規模集団での遺伝子変異スクリーニングが進んでおらず、また変異毎の臨床的特徴が明確になっていない。*KCNQ4* 遺伝子は ADNSHL の原因遺伝子として比較的変異の頻度が高く、遺伝子型別の表現型の特徴を捉えられる可能性がある。

本論文において内藤武彦は、日本人難聴患者における *KCNQ4* 遺伝子変異の頻度や分布およびこれらの変異を有する症例に関する臨床像について大規模調査を行った。

まず、常染色体優性遺伝形式を呈する難聴家系の発端者 287 人を対象に *KCNQ4* 遺伝子の全エクソン領域における遺伝子変異検索を行った。その結果、287 人中 19 人 (=6.62%) と高率に *KCNQ4* 遺伝子変異を確認した。検出した変異は p.V230E などの新規変異 5 種、p.W276S など既知変異 2 種の合計 7 種で、c.211delC 変異は 13 人と極めて高頻度に認めた。続いて家系内で変異を特定できる罹患者が 3 名以上で 3 世代にわたる家系のある c.211delC 変異、p.V230E 変異、p.W276S 変異について、その臨床的特徴を検討した。その結果いずれの変異でも徐々に難聴が進行するが c.211delC 変異は発症年齢が 10 歳代以降と比較的高齢であることが確認された。また各変異ごとに難聴の周波数特性を検討したところ、c.211delC では高音域障害型の難聴 (高音急墜型)、p.V230E 変異では中音域障害型の難聴 (皿型)、p.W276S 変異では中音高音域障害型の難聴 (高音漸傾型) といずれも特徴的な聴力像を示した。難聴の年齢変化を詳細に検討したところ、c.211delC 変異では低音域が保存され、p.V230E 変異では他の変異に比べ高音域障害が有意に軽度であることが確認された。また高頻度に認められた c.211delC 変異については変異周辺のハプロタイプ解析を行った。その結果、c.211delC 変異は特定の創始者から日本国内に広く広まった変異であることが推定された。

本論文により、日本人における優性遺伝形式を呈する非症候群性難聴 (ADNSHL) の原因遺伝子として *KCNQ4* 遺伝子は、その変異頻度が高く、また変異の種類により特徴的な臨床像を示すことが明らかとなった。またこのことより ADNSHL 集団に対してはまずは *KCNQ4* 遺伝子変異の検索を考慮することが重要であると考えられた。一定の知見が得られたことは今後の研究の上で非常に重要な発見であると考えられる。以上より、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。