

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
<p>論文題目</p> <p><b>Comprehensive genetic screening of <i>KCNQ4</i> in a large autosomal dominant nonsyndromic hearing loss cohort: Genotype-phenotype correlations and a founder mutation (常染色体優性遺伝形式を呈する難聴患者における <i>KCNQ4</i> 遺伝子変異に関するスクリーニング：遺伝子型 - 表現型の相関と創始者効果突然変異)</b></p> <p>(論文の内容の要旨)</p> <p>〔研究目的〕 常染色体優性遺伝形式を呈する非症候群性難聴 (ADNSHL) は多くの原因遺伝子があること、また同じ遺伝子であっても家系毎に変異が異なり、同一変異の報告が殆どないため、遺伝子変異スクリーニングは難しいのが現状である。<i>KCNQ4</i> 遺伝子は ADNSHL の原因遺伝子の中では比較的変異の報告が多く、変異の分布や遺伝子型と表現型の相関を解析できる可能性がある。今回、我々は日本人における <i>KCNQ4</i> 遺伝子変異の大規模スクリーニングを行い、<i>KCNQ4</i> 遺伝子変異の分布、および遺伝子型と表現型の相関について検討を行った。また高頻度に検出される遺伝子変異を認めたため、その起源につき検討を行った。</p> <p>〔対象と方法〕 日本人難聴遺伝子データベース(全国 33 施設より集まった難聴遺伝子 1396 家系)のうち、ADNSHL287 家系を対象に <i>KCNQ4</i> 遺伝子をサンガーシーケンス法にてスクリーニングした。臨床情報として聴力レベル、問診票により発症年齢や難聴の進行性などを確認した。検出された代表的な 3 変異 (c. 211delC, p. V230E, p. W276S) について聴力レベル (dB) とその進行速度 (dB/年) を測定し、遺伝子型と表現型の相関につき検討した。また高頻度に認められた c. 211delC 変異に関しては、変異周囲の 48 SNPs を用いたハプロタイプ解析を行い、変異の起源について検討を行った。</p> <p>〔研究結果〕 スクリーニングの結果、19 家系から 7 変異を認めた。いずれもコントロール群には変異は認められなかった。またそのうち 5 変異は新規変異であった。<i>KCNQ4</i> 遺伝子変異の頻度は 6.62%(19/287) であり、特に c. 211delC 変異は 4.53%(13/287) と高頻度であった。<i>KCNQ4</i> 遺伝子変異による難聴の臨床的特徴としては、発症年齢が 3-40 歳と幅広くまた進行性の難聴が多いことが明らかとなった。c. 211delC, p. V230E, p. W276S の聴力像はそれぞれ高音急墜型、中音域障害型 (皿型)、高音漸傾型の特徴的なタイプを示し、難聴レベルの進行速度 (dB/年) を比較すると c. 211delC では他の変異と比較し低音域 (125, 250Hz) の聴力が有意に保持されることが示された。また c. 211delC 周囲のハプロタイプ解析では、変異アレルには 533kbp と広範囲に共通するハプロタイプ (SNP 配列) が存在することを明らかにした。</p> <p>〔考察〕 日本人の ADNSHL 家系の 6.62% に <i>KCNQ4</i> 遺伝子変異が同定された。ADNSHL の中で頻度が高いとされる <i>TECTA</i> 遺伝子変異の頻度 2.9%(4/139) と比べても高く、<i>KCNQ4</i> 遺伝子は ADNSHL の原因遺伝子のなかで最も高頻度なものの 1 つであり、ADNSHL 患者の遺伝学的検索を行う場合に最初に考慮すべき遺伝子と言える。我々は既に世界で 4 家系に見出された hot spot 変異 (p. W276S) を報告しているが、13 家系に認められた c. 211delC はハプロタイプ解析結果から hot spot 変異ではなく founder 変異と推定された。頻度が高く、また特徴的な聴力像を呈するため c. 211delC を中心に ADNSHL の遺伝子解析が一挙に進む可能性がある。また p. V230E の臨床的特徴である皿型の聴力像はこれまで <i>TECTA</i> 遺伝子変異に特徴的とされたが、<i>KCNQ4</i> 遺伝子変異でも同様の聴力像を呈することが今回初めて示された。今後、未解明の中音域障害型の ADNSHL の解析が進む可能性がある。治療については、c. 211delC では低音域が経時的に保存されるため残存聴力活用型人工内耳 (EAS) が良い適応となることが明らかとなった。</p> <p>〔結論〕 ADNSHL では <i>KCNQ4</i> 遺伝子変異の頻度が高くまた遺伝子型と表現型の相関が認められるため、ADNSHL に対しては、まず <i>KCNQ4</i> 遺伝子変異の検索を考慮することが重要である。</p>	