

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲第 989 号	氏名	吉村 豪兼
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)			
<p>Usher 症候群は「感音難聴に網膜色素変性症を伴う疾患」の代表であり、聴覚・視覚の重複障害を呈する。また難聴と前庭機能障害の発症時期や程度により、臨床的に 3 つのタイプに分類されており、中でもタイプ 1 は先天性高度感音難聴に両側前庭機能障害を伴い、さらに網膜色素変性症は思春期前に症状が出現し始めるという最も重篤な表現型を呈するとされている。Usher 症候群タイプ 1 に関しては現在までに原因遺伝子として 6 つの遺伝子が海外で報告されてきている。従来、遺伝学的検査手法としてサンガー法などが広く用いられてきたが、近年次世代シーケンサー (Massively parallel DNA sequencing) の登場により短時間、低コストで網羅的に解析することが可能となってきた。</p> <p>本論文において吉村豪兼は多施設共同研究にて日本人における Usher 症候群タイプ 1 症例 17 例を対象に原因遺伝子変異の種類、およびその頻度について明らかにするとともに、解析手法として次世代シーケンサーを用いることの有用性について検討を行った。その結果、17 症例中、1 つ以上の病的変異を 16 症例 (94.1%) に同定し、従来法と比較しても遜色ない有効な解析手法であることを示した。また 7 症例 (41.2%) に <i>MYO7A</i> 遺伝子変異を同定し、本邦のタイプ 1 症例で最も頻度の高い原因遺伝子であることが明らかとなった。また 4 症例において、バイアレリックな 2 つの病的変異に加えて、他の Usher 症候群原因遺伝子にも病的変異を同定した。このように Usher 症候群の原因となるバイアレリックな変異に加えて、さらにもう一つ遺伝子変異を持つ症例では夜盲の出現時期が有意に早く、modifier の可能性があることを報告した。さらに <i>MYO7A</i> 遺伝子と <i>PCDH15</i> 遺伝子の digenic inheritance と考えられる症例を確認し、次世代シーケンサーによる解析は複数の遺伝子の関与が考えられる病態の解析にも有用と考えられた。</p> <p>本論文は Usher 症候群における次世代シーケンサーによる遺伝子解析の初めての報告であり、また本邦における原因遺伝子頻度を明らかとした。得られた知見は今後の研究において重要と考えられる。以上により、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。</p>			