

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Massively parallel DNA sequencing facilitates diagnosis of patients with Usher syndrome type 1 (Usher 症候群タイプ 1 症例の遺伝子解析における次世代シーケンサーの有用性)
(論文の内容の要旨)	<p>【はじめに】</p> <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いる。その中でもタイプ 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。いずれのタイプも常染色体劣性遺伝形式をとるが、タイプ 1 は原因遺伝子として 6 つの遺伝子 (<i>MYO7A</i>, <i>USH1C</i>, <i>CDH23</i>, <i>PCDH15</i>, <i>USH1G</i>, <i>CIB2</i>) が明らかになっており、諸外国においてはその原因遺伝子頻度も報告されてきている。</p> <p>Usher 症候群における遺伝子解析はサンガーシーケンス法によるものや、過去の変異報告を基にマイクロアレイ法で検出する方法が報告されてきた。しかし、前者は費用や労力の面で、後者は変異検出率に課題があった。そこで我々は近年実用化されている、多数の原因遺伝子を網羅的に解析することが可能な次世代シーケンサーに注目し、Usher 症候群タイプ 1 症例の原因遺伝子解析を行ったので、その結果につき報告する。</p> <p>【方法】</p> <p>タイプ 1 症例 (17 症例) に対し、次世代シーケンサーによる Usher 症候群原因遺伝子解析を施行した。検出された変異を 1000 人ゲノムにおけるアレル頻度やコントロールにおける頻度などをもとに絞りこんだ上でサンガーシーケンス法にて確認した。また次世代シーケンサーで病的変異がヘテロ接合体で検出された症例に関しては、対象遺伝子の全エクソン領域をサンガーシーケンス法で再解析した。</p> <p>【結果】</p> <p>17 症例中、16 症例 (94.1%) に 1 つ以上の病的変異を同定した。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、Usher 症候群の原因となるパイアレリックな変異に加えて、さらにもう一つ別の Usher 症候群原因遺伝子変異が同定された。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た。</p> <p>【考察】</p> <p>本研究は 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の種類および頻度を明らかとした初の報告である。本症候群のように多数の原因遺伝子が明らかとなっている疾患では、次世代シーケンサーは非常に効率の高い手法であり、また修飾遺伝子や digenic inheritance のように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>