

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲第 988 号	氏名	岩佐 陽一郎
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>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>Auditory neuropathy spectrum disorder (以下 ANSD) は感音難聴の中でも聴性脳幹反応 (ABR) 高度異常、耳音響放射 (OAE) 正常となる特徴的な臨床像を呈する疾患である。OTOF 遺伝子は非症候群性 ANSD の原因として初めて同定された遺伝子であり、先天性高度・重度感音難聴を呈する例が大部分である。非症候群性難聴患者において最も高頻度に認められる遺伝子として <i>GJB2</i> が挙げられるが、海外において (欧米、中東、アジアなど) はそれに次ぐものとして <i>OTOF</i> 遺伝子が重要視されている。本論文において岩佐陽一郎は、日本人高度・重度感音難聴患者における <i>OTOF</i> 遺伝子変異の種類および頻度に関して検討を行った。</p> <p>高度～重度難聴、非症候群性、孤発例もしくは劣性遺伝形式をとる先天性難聴患者 160 名 (ただし、<i>GJB2</i>、<i>SLC26A4</i> 変異と診断されているものは除く) を対象に、直接シークエンス法を用いて <i>OTOF</i> 遺伝子の全エクソンの解析を行ったところ、160 名のうち 16 名に少なくとも一つの <i>OTOF</i> 遺伝子変異を認めた。内訳としては 3 名がホモ接合体、4 名がコンパウンドヘテロ接合体、9 名がヘテロ接合体であった。本研究で同定された <i>OTOF</i> 遺伝子変異のうち 5 種類は海外でも報告のある既知変異、2 種類は新規ナンセンス変異、4 種類は新規ミスセンス変異であった。<i>GJB2</i> 遺伝子や <i>SLC26A4</i> 遺伝子変異による難聴患者の割合を考慮すると、先天性高度・重度感音難聴患者のうち少なくとも 3.2% の患者が <i>OTOF</i> 遺伝子変異によるものと考えられた。これは海外の報告と比べてほぼ同等の頻度であり、日本人の難聴患者においても <i>OTOF</i> 遺伝子の重要性が認識された。また、今回同定された遺伝子変異の多くが本邦独自の変異であり、他の遺伝子同様に他の人種とは異なる日本人独自の変異スペクトラムがあることが示された。その中でも p.R1939Q 変異は founder effect によって日本人の <i>OTOF</i> 遺伝子変異の中で非常に多く認められる変異であることが明らかとなった。<i>OTOF</i> 遺伝子変異が同定されれば人工内耳の効果が良好であるとの報告がなされているため、遺伝学的検査から治療効果に関する情報を得る事ができるため、臨床的にも非常に有用であると考えられた。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>			