

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目 <i>OTOF</i> mutation screening in Japanese severe to profound recessive hearing loss patients. (常染色体劣性遺伝形式をとる日本人高度～重度難聴患者における <i>OTOF</i> 遺伝子変異スクリーニング)	
(論文の内容の要旨)	
【はじめに】 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。 <i>OTOF</i> 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 (欧米、中東、アジアなど) において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。しかし、本邦における <i>OTOF</i> 遺伝子変異の頻度の検討については未だなされていないのが現状である。本研究の目的は日本人高度・重度感音難聴患者における <i>OTOF</i> 遺伝子変異の頻度を検討することである。	
【対象・方法】 本研究では、高度～重度の非症候群性難聴症例のうち、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> 変異による難聴と診断されているものは除く) および 192 名の正常聴力者を対象とした。末梢血より抽出された DNA を用い、 <i>OTOF</i> 遺伝子のスプライシング部位を含む全エクソン領域を直接シーケンス法により解析した。病的変異の判断は、変異の種類、家系内での整合性、コントロール群における頻度などを検討して行った。	
【結果】 今回変異検索を行った 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。	
【考察・まとめ】 <i>OTOF</i> 遺伝子変異による難聴の場合、生後数年は OAE が検出され ANSD の臨床像を呈するが、その後 OAE が消失し、通常の感音難聴の臨床像をとると言われている。本研究では ANSD 患者のみならず、通常の感音難聴患者に紛れている <i>OTOF</i> 遺伝子変異による難聴患者を同定することを目的とした。 今回変異検索を行った 160 人中 7 名 (4.4%) の患者がホモ接合体もしくはコンパウンドヘテロ接合体であり、 <i>OTOF</i> 遺伝子変異による難聴と考えられる。 <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る。これは海外の報告と比べてほぼ同等の頻度である。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。	