

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	山 本 修 子
主 論 文 題 名				
Prevalence of <i>TECTA</i> mutation in patients with mid-frequency sensorineural hearing loss (中音域障害型感音難聴患者における <i>TECTA</i> 遺伝子変異の頻度)				
(内容の要旨)				
<p>非症候群性難聴の原因として現在までに102の遺伝子が報告されているが、その中には特徴的な聴力像を示す遺伝子がある。中音域障害型両側性感音難聴の原因としては4遺伝子が報告されているが、最も多く報告されている<i>TECTA</i>遺伝子ですらその変異頻度は不明であった。今回、中音域障害型感音難聴における<i>TECTA</i>遺伝子変異の頻度、遺伝子型と表現型の関連性を明らかにすることを目的として、中音域障害型両側性感音難聴患者の遺伝学および臨床的特徴を分析した。</p> <p>2002年から2016年に当施設で難聴の遺伝子検査を受けた両側性非症候群性感音難聴患者のうち、<i>GJB2</i>遺伝子変異およびミトコンドリア遺伝子変異のm.1555A > Gとm.3243A > Gを認めた症例、内耳奇形を有する症例を除外した。中音域障害型感音難聴の基準として、GENDEAFグループにより提唱されている谷型の基準を片耳でも満たす症例、および独自に定めたより浅い皿型も含む基準を両耳とも満たす症例を選択したところ、67例が該当した。この67例に対し、<i>TECTA</i>遺伝子全23エクソンをサンガー法で解析し、新規のミスセンスバリエーションは、遺伝学的データに基づいてその病原性を評価した。新規病的変異と考えられる変異については、分子モデリングを用いてタンパク質の構造の変化を予測した。</p> <p>67例中4例(6.0%)で<i>TECTA</i>遺伝子の病的変異が同定された。聴力型による内訳では、GENDEAFグループの谷型の基準を満たす21例中0例(0%)、浅い皿型の基準を満たす46例中4例(8.7%)で<i>TECTA</i>遺伝子病的変異が同定された。本研究で2つの新規病的変異が同定され、うち1変異は、<i>TECTA</i>のZPタンパクのN末端側の一つの水素結合が消失することで二量体形成が阻害され、内耳コルチ器蓋膜の構造が変化し難聴を引き起こす可能性が分子モデリングにより推測された。家系メンバーの表現型との不一致から2つの既知変異は病的意義不明に分類した。家系図から予測された遺伝形式で分類すると、優性遺伝家系23家系中3家系(13.0%)、劣性遺伝もしくは孤発家系44家系中1家系(2.3%)に病的変異が同定された。病的変異を持つ患者の臨床的特徴は過去の報告と一致した。</p> <p>本研究より、中音域障害型感音難聴患者のうち6.0%が<i>TECTA</i>遺伝子変異によるものと解明され、谷型よりも浅い皿型聴力患者、劣性遺伝もしくは孤発家系よりも優性遺伝家系に多く<i>TECTA</i>遺伝子変異が見られることが判明した。</p>				