



Title	遺伝子解析をしたAuditory Neuropathy症例の歪成分耳音響放射(DP0AE)の経過 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	北尾, 恭子
Description	配架番号 : 2294
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12553号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66032
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kyoko_Kitao_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 北尾 恭子

主査 教授 久住 一郎
審査担当者 副査 教授 生駒 一憲
副査 教授 福田 諭
副査 教授 吉岡 充弘

学 位 論 文 題 名

遺伝子解析をした Auditory Neuropathy 症例の
歪成分耳音響放射 (DPOAE) の経過
(Deterioration in Distortion Product Otoacoustic Emissions in Auditory Neuropathy
Patients with Distinct Clinical and Genetic Backgrounds)

遺伝子解析を行った Auditory Neuropathy (AN) 44 症例の DPOAE の経過について検討した。AN とは、内毛細胞が障害される内耳障害である。診断基準は耳音響放射 (Oto-acoustic emission : OAE) 正常、聴性脳幹反応 (Auditory Brainstem Response : ABR) で無反応あるいは高度の閾値上昇を呈する聴覚障害である。原因は遺伝子変異が約半数を占め、OTOF 遺伝子変異、OPA1 遺伝子変異などが挙げられる。他の原因には低酸素血症や高ビリルビン血症といった環境因子がある。AN はその病態から小児の新生児聴覚スクリーニングや治療において診断や治療開始における問題点があり、早期の病態解明が待たれる疾患である。AN において、診断時に OAE が正常でも経過とともに異常となっていくことは、小児例の報告などで散見されていたが、複数の症例を比較して程度や頻度を検討した報告は認めなかったため、遺伝子解析を行った AN 44 症例の DPOAE の経過について検討した。AN の小児例、成人例ともに約 7 割で経過中に DPOAE が反応低下または消失していた。小児例において、2 歳までに約 9% で DPOAE の反応が消失していた。2 歳以降に内耳性難聴と診断された症例の 0.9% に AN が潜在している可能性が考えられた。一部の OTOF 遺伝子変異群では変異未検出群より早期に DPOAE の反応が消失していた。DPOAE の経過には、AN の原因遺伝子以外の要因も関わっている可能性が推定された。

審査にあたり副査の吉岡充弘教授より、OTOF 遺伝子変異や OPA1 遺伝子変異の病態は、異常タンパクによるものなのか、正常タンパクが発現しないことによるものなのかという質問があった。正常タンパクが発現しないことによるものである、と回答した。次に、正常タンパクが発現しないために神経伝達物質の放出ができないということなのかという質問があり、その通りであると回答した。

副査の生駒一憲教授より、AN と診断され、OTOF 遺伝子や OPA1 遺伝子が判明した場合は早期の人工内耳挿入が有用であるということかと質問があった。基本的にはそうである、と回答した。

主査の久住一郎教授からは、遺伝子変異未検出と原因未確定の相違に関して質問があっ

た。原因未確定と変異未検出の相違について回答した。また、補聴器装用との関連について卒業論文では臨床データの解析結果が出ていたが、今後どのように検証を続けていくかという質問があった。遺伝子変異マウスと変異のないマウスにそれぞれ音響外傷を加え、音響暴露させていない群と比較しながらの経時的 DPOAE 測定という実験が考えられうる、と回答した。

最後に副査の福田諭教授より、OTOF 遺伝子変異の病態と DPOAE の関係に関する質問を受けた。同じ遺伝子変異でも結果が二分したこと、また OTOF 遺伝子の病態のみからは今回の DPOAE が二分した原因については説明できなかったため、原因遺伝子変異以外の要因が関わっていると考えられたと回答した。また、今後の展望として、OTOF 遺伝子変異の病態と外有毛細胞の機能の関連について、病態解明のためにさらなる研究を進めてはとコメントをいただいた。今後、課題に取り組む旨を示した。また、今後の展望について質問があり、適切に回答した。

本論文は、遺伝子解析を行った AN 症例の DPOAE の経過を検討して、小児と成人での違い、また原因遺伝子やそれ以外の要因も DPOAE の経過に影響を与えている可能性を明らかにすることで、AN の病態解明の一翼を担った点で高く評価される。しかしながら、その DPOAE の経過について詳細を解明するまでには多くの課題が残り、今後の基礎研究ならびに臨床研究への発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や所得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。