

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：新しい難聴遺伝子診断システムの開発および臨床応用に関する研究
2. 研究開発代表者：宇佐美 真一（信州大学学術研究院医学系）
3. 研究開発の成果

難聴は newborn 1000 人に 1 人程度に認められる比較的頻度の高い疾患である。当研究室では従来より先天性難聴の遺伝子解析に精力的に取り組んでおり、多くの遺伝子変異を発見し報告してきた。また、臨床上的有用性が明らかとなった 13 遺伝子 46 変異に関しては、2008 年には先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」として、2012 年からは保険診療「遺伝学的検査（先天性難聴）」として研究成果を臨床の診断ツールとして社会還元してきた。難聴の遺伝子診断は、予後、随伴症状の予測など多くのメリットのある検査ではあり、2012 年の保険収載以降、全国の大学病院をはじめとする高度医療機関で診療ツールとして広く用いられるようになってきている。

現在、保険診療で行われている遺伝子診断の診断率は 30～40%程度であり、今後の診断率の向上のためには新規変異の追加が必要不可欠である。そこで、本研究では、1) 次世代シーケンサーを用いた難聴の遺伝子診断システムの開発。2) 難聴のサブタイプ分類を行い科学的根拠に基づいたオーダーメイド医療の基盤整備を目的とした研究を行った。

(1) 新しい遺伝子診断システムの開発と精度に関する検証

次世代シーケンサーを臨床応用する場合に特に重要なのが、その精度を明らかにすることである。本研究では、難聴患者 384 例を対象に、Ion Torrent PGM システム(ThermoFisher Scientific)を用いて、既知の難聴原因遺伝子 63 遺伝子を網羅する「次世代シーケンサーを用いた新しい遺伝子解析」手法と、保険診療「遺伝学的検査（先天性難聴）」で用いられている「インバーダー法」との結果の比較を行うとともに、検査の均質性や再検率などに関して詳細に検討を行った。その結果、本研究により開発した新しい遺伝子解析システムは非常に均質なデータが得られており、検体 DNA の品質によらず良好なデータが得られること。結果の一致率が 99.98%と非常に良好であることを明らかにした (Nishio et al., Genet Test Mol Biomark. 2015)。

(2) 新しい遺伝子診断システムによる難聴の分類と臨床像の解明

インバーダー法で原因を特定できなかった症例を対象に、難聴との関連が報告されている 63 遺伝子の全エクソン領域を次世代シーケンス法により解析した。その結果、日本人難聴患者の遺伝的背景（遺伝疫学）を明らかにした (Nishio et al., Ann Otol Rhinol Laryngol., 2015)。また、比較的稀な *ACTG1*、*TMPRSS3*、*MYO15A*、*TECTA* 遺伝子変異、世界で数例目の報告となる *LOXHD1*、*GRXCR1*、*PTPRQ*、*P2RX2*、*LRTOMT*、*CLRN1* 遺伝子変異を見出すとともにその詳細な臨床像に関して報告を行った (Miyagawa et al., Ann Otol Rhinol Laryngol., 2015 他 19 編)。

(3) 新しい遺伝子診断システムの臨床応用

研究の出口戦略として、株式会社ビーエムエルとの共同研究を行い、本研究で開発した新しい遺伝子解析手法を用いた難聴の遺伝子診断を 2015 年の 8 月 10 日より開始し、研究の成果を保険診療として臨床に還元することができた。公的保険で次世代シーケンス解析が行なわれている例は国内外を通じて初であり、非常に大きな成果を上げることができた。