

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	感覚統合科学領域耳鼻咽喉・頭頸部外科学教育研究分野 氏名 前田泰規
<p>(論文題目)</p> <p>Prevalence of the mitochondrial 1555 A&gt;G and 1494 C&gt;T mutations in a community-dwelling population in Japan. (日本の地域住民におけるミトコンドリア 1555A&gt;G 変異、1494C&gt;T 変異の有病率)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><b>【はじめに】</b> ミトコンドリア 1555A&gt;G 変異 (m.1555A&gt;G) とミトコンドリア 1494C&gt;T 変異 (m.1494C&gt;T) は遅発性の非症候性難聴患者でしばしば見出される。これまでこれらの遺伝子変異を有する難聴患者について多く報告されているが、日本の一般住民における有病率の報告はなかった。m.1555A&gt;G や m.1494C&gt;T のキャリアは、アミノグリコシド系抗菌薬の投与を受けることで難聴が進行する。現在でも、多くの国々で結核やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染及び新生児集中治療室 (NICU) の新生児に対してアミノグリコシド系抗菌薬は使用されている。これらの遺伝子変異が原因となる難聴は、アミノグリコシド系抗菌薬の投与を避けることで予防が可能である。そのため、これらの遺伝子変異による潜在的なハイリスク集団を調査することは非常に重要である。 本研究の目的は、アミノグリコシド系抗菌薬によって引き起こされる難聴を予防するため、日本の地域住民における m.1555A&gt;G と m.1494C&gt;T の有病率を調査することである。</p> <p><b>【方法】</b> 対象) 2014 年、2015 年および 2016 年の岩木健康増進プロジェクト健診の参加者を対象とした。2014 年の参加者は 1,167 人、2015 年は 1,113 人、2016 年は 1,148 人であった。重複する参加者、データ欠損者、遺伝子検査に同意を得られなかった参加者を除外し、研究対象者は合計 1,683 人 (男性 651 人、女性 1,032 人) となった。 純音聴力検査) 健診受診者に対し純音聴力検査を行い、気導聴力レベル (0.125、0.25、0.5、1、2、4、8kHz) を測定した。 遺伝子検査) 健診受診者から血液サンプルを採取し、m.1555A&gt;G および m.1494C&gt;T を TaqMan genotyping 法によって解析した。ゲノム DNA は、全血検体から抽出した。m.1555A&gt;G は、m.1555G probe、m.1555A probe、m.1555AG forward primer、m.1555AG reverse primer および SsoAdvance supermix、DNA を混合し、解析を行った。m.1494C&gt;T は m.1494Tprobe、m.1494C probe、m.1494 CT forward primer、m.1494CT reverse primer を使用、CFX384 および CFX96 real-Time System を用いて、PCR および蛍光検出を行い、CFX manager 3.1 により解析した。</p> <p><b>【結果】</b> 研究対象者 1,683 人のうち、1 人で m.1555A&gt;G が同定された (有病率 0.06%)。m.1494C&gt;T は認められなかった。 m.1555A&gt;G 陽性の対象者は、69 歳男性であった。純音聴力検査で両側性かつ対称性に高音域の聴覚障害を認めた。アミノグリコシド系抗菌薬の投与歴はなかった。家族歴では、姉に難聴の既往があった。本対象者に対して、遺伝カウンセリングを行い、アミノグリコシド系抗菌薬投与による難聴のリスクを説明し、薬物カードを配布した。また、本遺伝子変異は母系遺伝するため、対象者の姉や姉の子孫に遺伝する可能性を説明し</p>	

た。

#### 【考察】

先行研究で難聴患者における m.1555A>G の有病率は 0.42-17%、一般住民における有病率は 0.08-0.7%と報告されている。本研究における m.1555A>G の有病率は 0.06%と先行研究と比較するとやや少なかったが、これまで報告のなかった日本の一般地域住民における有病率であり、本研究の結果は重要であると考えられる。また、2019年に東北大学東北メディカル・メガバンク機構が、4,700人の健康なボランティアを対象とした SNP (single nucleotide polymorphism) 情報を公開し、m.1555A>G の有病率は 0.15%と、本研究とほぼ一致していることが分かった。

一方 m.1494C>T に関しては、先行研究で難聴患者における有病率は 0.18-0.7%、一般住民における有病率は 0.01-0.25%と報告されている。このように m.1494C>T の頻度はかなり少ないものと考えられ、本研究でも同遺伝子を有する対象者は認められなかった。

m.1555A>G キャリアは、アミノグリコシド系抗菌薬が投与された際には難聴が高度となる傾向があるが、投与の有無にかかわらず難聴が生じ、しばしば進行性であると報告されている。本研究で見出された m.1555A>G を有する対象者では、純音聴力検査で両側性かつ対称性に高音域の聴覚障害が認められ、先行研究と一致する結果であった。

現在でもアミノグリコシド系抗菌薬は世界中で広く使用されている。難聴は認知症の重要な危険因子であると報告されており、また機能的、社会的、情緒的、経済的に悪影響を及ぼすと考えられている。m.1555A>G、m.1494C>T のキャリアにアミノグリコシド系抗菌薬が投与された場合、これらの不利益を被る可能性がある。そのため、一般住民における有病率を示し、薬物カードなどを用いて、アミノグリコシド系抗菌薬の投与を予防することは非常に重要であると考えられた。