トピックス

メニエール病と遺伝子

野口 佳裕

Meniere's disease and gene

Yoshihiro Noguchi

Department of Otolaryngology, Tokyo Medical and Dental University

はじめに

メニエール病の病因として、遺伝要因、解剖学的要因、外傷、ウイルス感染、アレルギー、自己免疫異常、血管障害、心身症的要因などが考えられている¹⁾。遺伝要因に関しては、メニエール病は4-20%に家族内発症が認められ、60%程度の浸透率を有する常染色体優性遺伝性疾患とする報告がある²⁾³⁾。これまでのメニエール病に関する遺伝学的研究は、孤発例を中心とした関連解析と家族性メニエール病に対する連鎖解析に大別できる。近年、関連解析としてはLopez-Escamezらのグループが精力的な研究を行っている。また、連鎖解析としては、常染色体優性遺伝のメニエール病家系において原因候補遺伝子が同定されつつある⁴⁾。本稿では、これまでのメニエール病に関する遺伝子研究について述べたい。

メニエール病に対する関連解析

1. HLA

HLAは第6番染色体短腕に存在する主要組織適合遺伝子複合体(MHC: major histocompatibility complex)にあるMHC(HLA)遺伝子群によりコードされる抗原であり、クラスI分子(HLA-A, HLA-B, HLA-C)とクラスII分子(HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP)に分類される。免疫系に重要な働きをしており、各種自己免疫疾患とHLAとの関連が報告されている。

メニエール病においてもHLAに関する複数の報告がなされている^{5)~10)}(表1)。近年、Kooら⁸⁾はメニエール病例をコラーゲンII抗体に対する自己抗体の有無で分類し、抗コラーゲンII抗体陽性例ではHLA-DRB1*0405の頻度が有意に高いこと、抗コラーゲンII抗体陰性例ではHLA-DRB1*1201が有意に高く、HLA-DRB1*13が有意に低いことを報告した。一方、Lopez-Escamezらは、スペイン人を対象とした最初の報告¹⁰⁾ではHLA-A, -B, -C, -DRとメニエール病との関連はないとしながらも、後に病状が重篤と考えられる両側のメニエール病例のみを対象としてHLA-DRB1*1101が有意に関連することを報告した⁹⁾。これら多数のHLAアリルが同定されてきた理由として、メニエール病の診断基準の相違や人種差による影響が一因として挙げられる。しかし、韓国人を対象とした2つの研究⁷⁾⁸⁾においても一致した結果は得られていない。

2. 内リンパ恒常性に関与する分子

antiquitin 1(遺伝子ATQ1)は水バランスを調節する機能を有し、胎児蝸牛cDNAライブラリー上にもクローンされている。しかし、家族性メニエール病を含むメニエール病例を対象とした研究ではATQ1との関連は認められなかった¹¹⁾。

KCNE K⁺チャネル(KCNE1-5)は、種々の器官においてイオンや水輸送に重要な働きをもち、内耳ではKCNE1とKCNE3のmRNAがそれぞれ血管条と内リンパ嚢に発現する。Doiら¹²⁾は、

表1 メニエール病と HLA

報告者, 年	人種	症例数	HLA アリル
Xenellis ら, 1986	イギリス人	41	HLA-Cw 7 HLA-A 1 HLA-B 8
Koyama ら, 1993	日本人	20	HLA-DRB 1*1602 HLA-Cw 4
Yeo ら, 2002	韓国人	39	HLA-Cw*0303 HLA-Cw*0602 HLA-B 44 (負の関連) HLA-Cw*0102 (負の関連) HLA-DRB 1*15
Koo ら, 2003	韓国人	41	HLA-DRB 1*0405 HLA-DRB 1*1201 HLA-DRB 1*13 (負の関連)
Lopez-Escamez ら, 2007	スペイン人	80	HLA-DRB 1*1101

孤発の日本人メニエール病例において *KCNE 1* の多型 112 G>A と *KCNE 3* の多型 198 T>C がメニエール病発症と関連することを報告した。しかし, Doi らの研究を追試した Campbell ら¹³⁾ の報告では, 白人においては *KCNE 1* や *KCNE 3* 多型との関連は認められなかった。

Na⁺, K⁺-ATPase は, 内リンパのイオン恒常性に重要な働きをすると考えられている。細胞骨格タンパク adducin は α , β , γ の3つのサブユニットにより構成され, それぞれ *ADD 1*, *ADD 2*, *ADD 3* によりコードされる。460位のグリシンをトリプトファンに置換 (460 Trp) した adducin α タンパクを導入した細胞では, Na⁺, K⁺ ポンプの活性が高まることが報告されている。メニエール病28例に対する *ADD 1*, *ADD 2*, *ADD 3* の症例対象研究では, *ADD 1* の460 Trp のアリルを有する頻度がメニエール病で有意に高いことが示された¹⁴⁾。

水チャネル aquaporin については, *AQP 1*, *AQP 2*, *AQP 3*, *AQP 4* の解析が行われている¹⁵⁾。メニエール病34例中11例において *AQP 3* にホモ接合の 105 G>C が同定されたが, コントロール100染色体には認められなかった。

3. ストレスに関与する分子

熱ショックタンパク (heat shock protein) は

ストレスタンパクとも呼ばれるが, Kawaguchi ら¹⁶⁾ はメニエール病49例を対象に heat shock protein 70 を標的とした症例対象研究を施行した。heat shock protein 70 は, 前述の *MHC* (*HLA*) 遺伝子群に含まれる *HSPA 1 A*, *HSPA 1 B*, *HSPA 1 L* によりコードされる。*HSPA 1 A* の190Cアリルはメニエール病で有意に頻度が高く, メニエール病の発症に関連するものと考えられた。

PARP-1 がコードする Poly(ADP-ribose)-polymerase 1 (PARP-1) は核内酵素であり, ラセン神経節細胞に存在し, 内リンパ水腫発生後に生じるストレス環境下でラセン神経節細胞の生死に関与すると考えられている。*PARP-1* のプロモーター領域に存在する CA マイクロサテライトは, リピート数の多いアリル (CA)¹⁷⁻²⁰⁾ の頻度が両メニエール病例で有意に低く, メニエール病発症に防御的に働く可能性が示されている¹⁷⁾。

一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthase: NOS) は神経型 NOS (遺伝子 *NOS 1*), 誘導型 NOS (遺伝子 *NOS 2 A*, *2 B*, *2 C*), 内皮型 NOS (遺伝子 *NOS 3*) に分類され, モルモットの内リンパ水腫モデルでは NOS と酸化ストレスがラセン神経細胞の消失に関与することが報告されている。しかし, *NOS 1* と *NOS 2 A* の症例対象研究ではメニエール病との関連は認められなかつ

た¹⁸⁾。

4. 自己免疫, 炎症に関与する分子

T lymphocyte-associated protein 4 をコードする *CTLA 4* と lymphoid tyrosine phosphatase non-receptor type 22 をコードする *PTPN 22* は, 各種自己免疫疾患との関連が報告されている。両側のメニエール病に対する症例対象研究では, *CTLA 4* との関連は認められなかったが, *PTPN 22* の 1858 C/T アリル頻度はメニエール病で有意に高いことが報告されている¹⁹⁾。

Fcγ 受容体である CD 16 A (遺伝子 *FCGR 3 A*) と CD 32 A (遺伝子 *FCGR 2 A*) は免疫複合体のクリアランスを制御する IgG サブタイプと結合し, *FCGR 3 A* の 559 A>C と *FCGR 2 A* の 519 A>G はウイルス感染, 関節リウマチ, 全身性エリテマトーデスとの関連が報告されている。しかし, スペインのメニエール病例においては, これら 2 つの多型との関連は認められなかった²⁰⁾。

血管壁の透過性を増加させるような炎症反応が, 血液内耳関門の破綻に関与する可能性がある。突発性難聴とメニエール病を対象としたインターロイキン 1 A をコードする *IL 1 A* とインターロイキン 1 B をコードする *IL 1 B* の解析において, これらの疾患では *IL 1 A* の -889 T のアリル頻度が高いことが示されている²¹⁾。

家族性メニエール病に対する連鎖解析

Klar ら²²⁾ は, 常染色体優性遺伝形式のスウェーデン人メニエール病 3 家系の連鎖解析により第 12 番染色体短腕 (12 p 12.3) に遺伝子座を同定した。しかし, 12 p 12.3 内で狭められた 1.7 Mb の候補領域にある *PIK 3 C 2 G* に 3 家系に共通する変異は認められなかった。その後, 2 人以上の家族内発症のあるメニエール病 15 家系を対象に関連解析が行われ, *PIK 3 C 2 G* のエキソン 29 近傍にある 2 つの多型がスウェーデン人の家族性メニエール病に強く関連することが示された²³⁾。一方, フィンランド人の家族性メニエール病 16 家系では, 12 p 12.3 への連鎖は認められなかった²⁴⁾。

Adweiler-Harbeck ら²⁵⁾ は, ドイツ人家族性メニエール病 17 家系を対象に連鎖解析を行い, 第 5 番染色体のマーカー D 5 S 644 近傍に suggestive な遺伝子座を同定した。2 番目に高い LOD 値を示した第 12 番染色体の領域は 12 p 12.3 とは異なるものであった。

次世代シーケンサーを駆使することで, メニエール病の原因候補遺伝子 *SLC 45 A 3* が同定されつつある⁴⁾。この研究成果は 2010 年に京都で開催された Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders においてもアイオワ大学耳鼻咽喉科の Smith 教授により報告されている。チリ人の三世代以上にわたる常染色体優性遺伝形式の家族歴を有するメニエール病家系において, 連鎖解析により 2 つの候補遺伝子座が認められた。その後, 次世代シーケンサーにて得られた *SLC 45 A 3* の 36 塩基欠失は, 家系内全てのメニエール病例で同定された。

まとめ

メニエール病に対する関連解析では, 症例数も少なく人種によらず再現性のあるような特定の遺伝子は同定されていない。一方, DFNA 9 の原因遺伝子 *COCH* とメニエール病との関連が否定されている²⁶⁾ ように, 家族性メニエール病で同定された原因遺伝子が孤発のメニエール病と無関係である可能性がある。しかし, 内リンパ水腫がメニエール病の本態なのか, 続発性に生じた病理組織学的所見なのかの結論は出ていない。従って, 臨床症状から診断されるメニエール病例を対象とした遺伝学的研究が, メニエール病の病態解明と治療に貢献することが期待される。

文 献

- 1) 森 望: メニエール病. 小川 郁 編. よくわかる聴覚障害 —難聴と耳鳴のすべて—. 156-166 頁, 永井書店, 大阪, 2010
- 2) Eppsteiner RW, Smith RJ: Genetic disorders of the vestibular system. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 19: 397-402, 2011
- 3) Gazquez I, Lopez-Escamez JA: Genetics of recurrent vertigo and vestibular disorders. Curr Genomics 12: 443-450, 2011
- 4) Oetting WS: Impact of next generation sequencing: The 2009 human genome variation society scientific meeting. Hum Mutat 31: 500-503, 2010
- 5) Xenellis J, Mirrison AW, McClowskey D, et al.: HLA antigens in the pathogenesis of Meniere's disease. J Laryngol Otol 100: 21-24, 1986
- 6) Koyama S, Mitsuishi Y, Bibee K, et al.: HLA

- associations with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 113: 575–578, 1993
- 7) Yeo SE, Park SN, Jeon EJ, et al.: Influence of human leukocyte antigen in the pathogenesis of Ménière's disease in the South Korean population. *Acta Otolaryngol* 122: 851–856, 2002
- 8) Koo JW, Oh SH, Chang SO, et al.: Association of HLA-DR and type II collagen autoimmunity with Ménière's disease. *Tissue Antigens* 61: 99–103, 2003
- 9) Lopez-Escamez JA, Vilchez JR, Soto-Varela A, et al.: HLA-DRB 1*1101 allele may be associated with bilateral Ménière's disease in southern European population. *Otol Neurotol* 28: 891–895, 2003
- 10) López-Escámez JA, López-Nevot A, Cortes R, et al.: Expression of A, B, C and DR antigens in definite Meniere's disease in a Spanish population. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 259: 347–350, 2002
- 11) Lynch M, Cameron TL, Knight M, et al.: Structural and mutational analysis of antiquitin as a candidate gene for Ménière disease. *Am J Med Genet* 110: 397–399, 2002
- 12) Doi K, Sato T, Kuramasu T, et al.: Ménière's disease is associated with single nucleotide polymorphisms in the human potassium channel genes, KCNE 1 and KCNE 3. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 67: 289–293, 2005
- 13) Campbell CA, Santana CC, Meyer NC, et al.: Polymorphisms in KCNE 1 or KCNE 3 are not associated with Ménière disease in the Caucasian population. *Am J Med Genet A* 152 A: 67–74, 2010
- 14) Teggi R, Lanzani C, Zagato L, et al.: Gly 460 Trp alpha-adducin mutation as a possible mechanism leading to endolymphatic hydrops in Ménière's syndrome. *Otol Neurotol* 29: 824–828, 2008
- 15) Candraia C, Schmuziger N, Gürtler N: Molecular analysis of aquaporin genes 1 to 4 in patients with Ménière's disease. *Cell Physiol Biochem* 26: 787–792, 2010
- 16) Kawaguchi S, Hagiwara A, Suzuki M: Polymorphic analysis of the heat-shock protein 70 gene (HSPA 1 A) in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 128: 1173–1177, 2008
- 17) Lopez-Escamez JA, Moreno A, Bernal M, et al.: Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) longer alleles spanning the promoter region may confer protection to bilateral Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 129: 1222–1225, 2009
- 18) Gazquez I, Lopez-Escamez JA, Moreno A, et al.: Functional variants in NOS 1 and NOS 2 A are not associated with progressive hearing loss in Ménière's disease in a European Caucasian population. *DNA Cell Biol* 30: 699–708, 2011
- 19) Lopez-Escamez JA, Saenz-Lopez P, Acosta L, et al.: Association of a functional polymorphism of PTPN 22 encoding a lymphoid protein phosphatase in bilateral Meniere's disease. *Laryngoscope* 120: 103–107, 2009
- 20) Lopez-Escamez JA, Saenz-Lopez P, Gazquez I, et al.: Polymorphisms of CD 16 A and CD 32 Fcγ receptors and circulating immune complexes in Ménière's disease: a case-control study. *BMC Med Genet* 12: 2, 2011
- 21) Furuta T, Teranishi M, Uchida Y, et al.: Association of interleukin-1 gene polymorphisms with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Int J Immunogenet* 38: 249–254, 2011
- 22) Klar J, Frykholm C, Friberg U, et al.: A Meniere's disease gene linked to chromosome 12 p 12.3. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141 B: 463–467, 2006
- 23) Gabriková D, Frykholm C, Friberg U, et al.: Familial Meniere's disease restricted to 1.48 Mb on chromosome 12 p 12.3 by allelic and haplotype association. *J Hum Genet* 55: 834–837, 2010
- 24) Hietikko E, Kotimäki J, Kentala E, et al.: Finnish familial Meniere disease is not linked to chromosome 12 p 12.3, and anticipation

- and cosegregation with migraine are not common findings. *Genet Med* 13: 415–420, 2011
- 25) Arweiler-Harbeck D, Horsthemke B, Jahnke K, et al.: Genetic aspects of familial Ménière's disease. *Otol Neurotol* 32: 695–700, 2011
- 26) Usami S-I, Takahashi K, Yuge I, et al.: Mutations in the COCH gene are a frequent cause of autosomal dominant progressive cochleavestibular dysfunction, but not of Meniere's disease. *Eur J Hum Genet* 11: 744–748, 2003