テーマセッション1 「蝸牛 vs 前庭：類似点と相違点」

Keynote lecture

遺伝性難聴から見た蝸牛と前庭

塚田 景大, 宇佐美真一

Differences and similarities of cochlear and vestibular endorgans
in patients with hereditary hearing loss

Keita Tsukada, Shin-ichi Usami

Department of Otolaryngology, Shinshu University School of Medicine

We summarize the similarities and differences between the cochlea and vestibular endorgans in relation to mutations of genes causing hereditary hearing loss. In regard to the gene expressions associated with hereditary hearing loss in the inner ear, most of the genes expressed in the cochlea are also expressed in the vestibular end-organs. This implies that the genes associated with hereditary hearing loss also function in the vestibular endorgans, and mutations in these genes leading to hearing loss phenotypes may be associated with vestibular dysfunction phenotypes and/or symptoms. We searched the literature for the frequency of vestibular symptoms in patients with mutations in the causative genes for hearing loss. Although 67.3% of the patients with *SLC 26 A 4* mutations complained of vestibular symptoms, few patients with other mutations of genes known to cause hereditary hearing loss complained of vestibular symptoms.

SLC 26 A 4 and *COCH* mutations have been reported to be the most frequently associated with vestibular dysfunction and/or symptoms. Characteristically, in patients with *SLC 26 A 4* mutations, vertigo episodes are associated with acute hearing deterioration, and in patients with *COCH* mutations, progressive vestibular dysfunction is associated with progressive hearing loss. Although 4% of patients with *GJB 2* mutations complained of vestibular symptoms, saccular dysfunction was more frequent.

It is difficult to explain the absence of vestibular symptoms in most patients with mutations of the causative genes for hearing loss?. Possible explanations for this inconsistency are the presence and functioning of other molecules to compensate for the functional loss of sensory activity in the vestibular end-organs; congenital or slowly progressive vestibular dysfunction could be compensated by visual and somatosensory input. Furthermore, the vestibular sensory system may have a lower sensitivity than the auditory system. Further studies are required to elucidate the effects of mutations linked to deafness on the vestibular functions.

Key words: hereditary hearing loss, genetics, vestibular function, vertigo

はじめに

蝸牛と前庭は進化学的、発生学的に類似しているにも関わらず、それぞれは聴覚と平衡覚という異なる機能を担っている。今回われわれは、蝸牛と前庭との類似性および相違性について遺伝子発現・遺伝性難聴の観点から検討・考察を行ったので報告する。

蝸牛と前庭における遺伝子の局在

現在までに難聴の原因となる遺伝子として80種類以上が同定されている (Hereditary Hearing Loss Homepage, <http://hereditaryhearingloss.org/>)。これは、非常に多くの遺伝子が共同して働くことによって聴覚という機能を担っていることを意味しており、これらの遺伝子に変異が起ると難聴という表現型が現れる。図1に前庭における難聴の原因遺伝子の局在を示す¹⁾。蝸牛に発現している遺伝子の多くは末梢前庭器にも発現しており、類似の感覚機能が存在している可能性があることが分かる。前庭においても蝸牛と同様に、多種類の細胞が異なる遺伝子を発現することで異なる機能を持つ役割分担を行い、一連のシステムとして直線および回転加速度を受容していると考えられる。

遺伝性難聴症例におけるめまい症状の頻度

難聴を来す原因遺伝子の前庭の局在を考えると、蝸牛同様に末梢前庭器でも遺伝子が機能していると考えられ、これらの遺伝子変異により難聴という表現型以外にもめまい・前庭機能障害という表現型が出現する可能性がある。

過去にわれわれが遺伝性難聴のめまいの頻度について検討した結果では、*SLC 26 A 4* 遺伝子変異症例では67.3%がめまい症状を訴え、比較的頻度が高い傾向にあった²⁾。一方、遺伝性難聴の原因として最も頻度が高いとされている *GJB 2* 遺伝子変異はめまいを訴える頻度はわずか4%と低い³⁾。また、*CDH 23* 遺伝子変異を持つ非症候群性難聴症例のめまい症状の頻度を検討した結果でも、約14%に認めるのみであった⁴⁾。*SLC 26 A 4* のようにめまいが随伴症状として特徴的な遺伝性難聴も存在するが、多くの代表的な難聴の原因遺伝子では、*GJB 2* 遺伝子変異症例と同様、蝸牛においては難聴という強い表現型が現れる一方で、

蝸牛と隣り合う前庭においてはめまいとしての表現型は多くは出現しない。

以上を踏まえ、めまいを随伴しやすい遺伝性難聴について特に代表的な *SLC 26 A 4* 遺伝子変異と *COCH* 遺伝子変異についてその特徴を提示し、最後にめまい頻度が少ない *GJB 2* 遺伝子変異症例について前庭機能を評価し、本当に前庭機能障害が起きていないのか考察した。

SLC 26 A 4 遺伝子変異

SLC 26 A 4 遺伝子は非症候群性難聴およびペンドレッド症候群の原因遺伝子として知られており、日本人の遺伝性難聴の原因として2番目に頻度の高い遺伝子として知られている⁵⁾。この遺伝子変異症例は前庭水管拡大を共通とした特徴を持ち変動・進行性の感音難聴およびめまいの反復を特徴とする⁶⁾。

日本人においては、両側前庭水管拡大をもつ症例の約80%と高頻度に *SLC 26 A 4* 変異が認められる²⁾。*SLC 26 A 4* 遺伝子は *pendrin* と呼ばれる蛋白をコードし、内耳では蝸牛、末梢前庭器、内リンパ管、内リンパ囊に発現している¹⁾。*pendrin* は、内耳では $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換体として働き、*Slc 26 a* 欠失マウスでは胎生 E 14.5 の時点で内リンパ管と内リンパ囊の拡大が生じ、E 15.5 より内リンパ管内の酸性化が起こる⁷⁾。内リンパ管や内リンパ囊の拡大は上皮細胞の伸展を引き起こし、細胞間伝達を障害させることによりコルチ器や血管条などの障害が生じると考えられている⁸⁾。

SLC 26 A 4 変異症例では、難聴の進行は87.5%の症例、変動は80.8%の症例に認め²⁾、前述のように67.3%にめまい症状を訴えることから、難聴の変動と回転性めまい発作の反復は、多種ある遺伝性難聴の中でも *SLC 26 A 4* 遺伝子変異の特徴であると考えられる。

めまい発作時は難聴が悪化した際に起こると考えられており、難聴悪化側へ向かう水平性もしくは水平回旋混合性眼振が認められ、その後に眼振の向きが反対側に変わる例が報告されており⁹⁾、難聴発作時には蝸牛・前庭両方の機能障害が起きていると考えられる。また、方向交代性の頭位眼振・頭位変換眼振を示す例も報告されており¹⁰⁾、*SLC 26 A 4* 欠失マウスでは、巨大化した異常形態の耳石が認められることから¹¹⁾、耳石の構造的変化が頭位眼振や頭位変換眼振を生じさせる可能

図1 難聴の原因遺伝子における前庭の局在 (文献1より改変)

性がある。

頭部外傷や感冒罹患などが難聴の変動・進行やめまい発作の誘因となることがあるため、これらをできるだけ回避することが予防の観点から重要と考えられている。

SLC 26 A 4 遺伝子変異に焦点を当てた前庭機能評価の報告は少ないが、前庭水管拡大症例における温度刺激検査や cVEMP についての報告では、およそ50～89%の症例で前庭機能障害を示し^{12)～14)}、cVEMP による検討では、低い検出閾値と大きな振幅が認められる¹⁵⁾。また、内耳造影 MRI による検討による¹⁶⁾と日本人両側前庭水管

拡大症例では6例中全例に内リンパ水腫を認めている。上半規管裂隙症候群でも cVEMP の閾値低下や内リンパ水腫所見は同様にみられることから¹⁶⁾¹⁷⁾、3rd mobile window theory との関連が推測される。

SLC 26 A 4 遺伝子変異症例のめまい・難聴の要因としては、*SLC 26 A 4* 遺伝子変異による機能障害をベースとした、前庭水管拡大による3rd window の影響・内リンパ水腫に伴う内耳組成の変動など複合的な要素が関わっていることが推察され、今後さらなる病態解明のための検索が必要である。

図2 *COCH* 遺伝子変異症例 (文献21より改変)

a : 聴力像, b : 温度刺激検査 (20°C, 5 ml 少量注水法),
c : cVEMP, d : イクイテスト

COCH 遺伝子変異

COCH 遺伝子は、細胞外蛋白である cochlin をコードする遺伝子である。cochlin は、内耳を構成する蛋白の約70%を占め、内耳において重要な働きがあると考えられているが、その機能は明らかではない¹⁸⁾¹⁹⁾。この遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる非症候群性難聴 (DFNA9) の原因遺伝子として報告されており、特にめまいを伴う後天性、進行性難聴が特徴とされている²⁰⁾。

COCH 遺伝子変異は現在のところ全世界で18種類ほど同定されている²¹⁾。*COCH* 遺伝子変異症例のヒト側頭骨病理では、均一な好酸性沈着物を伴う細胞消失を蝸牛および末梢前庭器の cochlin 発現部位に一致して認め²²⁾、難聴および前庭機能障害を来すと考えられている。

過去にわれわれが報告した日本人における *COCH* 遺伝子変異 p.G 88 E (c.263 G>A) 症例

の難聴の経過と前庭機能障害について検討した症例では²¹⁾、50代前半より両耳の難聴を自覚し、両側進行性の経過を認め重度難聴に至った。難聴の進行と共にめまい・ふらつきを伴うようになった。この重度難聴となった本症例に対して前庭機能検査を行った結果、温度刺激検査で両側高度CP、cVEMPは両側無反応、イクイテストにおけるSOTでは閉眼起立で転倒を認め、高度の両側前庭機能障害を併発していた(図2)。同じ遺伝子変異が同定されている子(40歳代)は、高音障害型の軽度難聴および温度刺激検査上、左耳で軽度機能低下を認めているが、めまい症状は認めず、cVEMPおよびSOTは正常であった。親子を比較した場合、難聴がまだそれほど進行しない状態では比較的前庭機能が保たれていると考えられ、聴力の進行とともに前庭機能も徐々に障害される可能性が考えられた。

図3 *GJB2* 遺伝子変異における前庭機能障害の頻度。各平衡機能検査における前庭機能障害の頻度。

一般的に *COCH* 遺伝子変異に伴う難聴は20～50歳から高音障害型難聴として発症することが多く、その後、全周波数にかけて聴力が徐々に進行性に悪化していくとされている²³⁾。前庭機能障害も同様に経時的に悪化していくと考えられており、難聴よりも早期に機能障害を来すという報告もある²⁴⁾。

めまいを伴う両側進行性難聴を有する場合は、*COCH* 遺伝子変異を念頭に置き検索をする必要がある。

GJB2 遺伝子変異とめまい・前庭機能障害

最後に遺伝性難聴の原因として最も頻度が高い遺伝子である *GJB2* 遺伝子変異における前庭機能についてその障害の頻度および特徴について提示する。

前述の如く、*GJB2* 遺伝子変異症例におけるめまい症状を訴える頻度はおよそ4%と低く、一般的にはめまい症状を訴えることは少ない。しかし、*GJB2* 遺伝子は connexin 26 (Cx 26) という蛋白をコードし、蝸牛だけではなく末梢前庭器においても支持細胞や fibrocytes に局在しており²⁵⁾²⁶⁾、蝸牛だけではなく末梢前庭器においても Cx 26 は何らかの機能を果たしていると考えられ

図4 *GJB2* 変異症例と正常コントロールの比較：温度刺激検査（緩徐相速度）と cVEMP（補正振幅値）における比較。*： $p < 0.001$ Man-Whitney U 検定（文献27より改変）。

る。

GJB2 遺伝子変異を原因とする遺伝性難聴患者32例について前庭機能検査（温度刺激検査・cVEMP・oVEMP）を行った結果、温度刺激検査、cVEMP、oVEMPで一側もしくは両側性の反応低下もしくは消失を認めた症例はそれぞれ6%、78%、0%であった（図3）。また、温度刺激検査における最大緩徐相速度および cVEMP の補正振幅値を *GJB2* 変異症例と正常コントロールと比較した結果²⁷⁾では、温度刺激検査では正常コントロールと有意な差を認めなかったが、cVEMPにおいては正常コントロールと比較し有意な補正振幅値の低下を認めた（図4）。このことから、*GJB2* 遺伝子変異症例においては球形嚢障害が起こりやすい可能性が示唆された。

c.35 del G の複合ヘテロを持つヒト側頭骨病理による報告²⁸⁾では、蝸牛-球形嚢の変性を認めたという報告があり、病理学的にも球形嚢障害の可能性が示唆されている。

球形嚢障害と正常な半規管、卵形嚢機能の理由として、いくつかの仮説が立てられる。一つ目としては、Cx 26 と共発現している Connexin 30 (Cx30) のノックアウトマウスの報告では、卵形嚢と半規管膨大部の有毛細胞は保たれているが、球形嚢の有毛細胞は消失しているとされている²⁹⁾。したがって、Cx 26 は Cx 30 と共発現し、同様な機能を前庭においても果たしていると推察すると、Cx 26 も同様に卵形嚢や半規管の生存には必ずしも必要ではなく、球形嚢の生存には不可欠である可能性がある。

また、内耳においては Cx 26 や Cx 30 の他にも、Cx 29 や Cx 43 といった多く種類の connexin

が存在しており、これらの他の connexin が *GJB2* 変異による機能障害を特に卵形嚢や球形嚢では代償している可能性も考えられる³⁰⁾。さらに、卵形嚢や半規管には暗細胞が存在し、内リンパ組成の調整に役立っていると考えられている³¹⁾。一方、球形嚢には暗細胞が存在せず、内リンパ組成は蝸牛からの流入に依存している可能性があり³²⁾、*GJB2* 遺伝子変異による蝸牛の内リンパ組成の変化が直接球形嚢の内リンパ組成に影響し、球形嚢の変性や機能障害を来している可能性が推察される。

まとめ

SLC26A4 遺伝子変異や *COCH* 遺伝子変異のようにめまい・前庭障害を随伴する特徴をもつ遺伝性難聴の原因遺伝子も存在するが、遺伝性難聴患者においてはめまい症状が難聴の随伴症状として前面に出ることは多くない。しかし、*GJB2* 遺伝子変異症例における前庭機能の評価からわかるように、遺伝性難聴症例の中にはめまい症状がなくても潜在的に前庭機能障害を来している可能性がある。したがって、前庭にも発現する難聴の原因遺伝子は蝸牛同様に末梢前庭器でも機能しており、重要な働きがあると考えられる。難聴という強い表現型の割にめまい症状や前庭機能障害が前面に出ないことの理由として、前庭では他の遺伝子が機能を補っている可能性、特に先天性や緩徐進行性の前庭機能障害の場合、体性感覚や視覚などによる前庭代償が働いている可能性などが推測される。

難聴という表現型が強く出ているにも関わらず、*GJB2* 遺伝子変異症例のように前庭機能低下が限局している場合や、機能低下がわずなか、もしくは機能障害が現れない遺伝子も多くあると考えられる。蝸牛では大きな機能を果たす遺伝子でも前庭では機能的には障害されにくく、蝸牛と前庭の両者に発現する遺伝子でもその役割の違いや必要とするセンシティブティーが聴覚システムと比較して低い可能性があることが考えられ、今後さらなるその違いの解明が必要と考える。

文 献

- 1) Nishio SY, Hattori M, Moteki H, et al.: Gene expression profiles of the cochlea and vestibular endorgans: localization and function of genes causing deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124 Suppl 1: 6 S-48 S, 2015
- 2) Miyagawa M, Nishio SY, Usami S: Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by *SLC26A4* mutations in the Japanese: a large cohort study. *J Hum Genet* 59: 262-268, 2014
- 3) Tsukada K, Nishio S, Usami S: A large cohort study of *GJB2* mutations in Japanese hearing loss patients. *Clin Genet* 78: 464-470, 2010
- 4) Miyagawa M, Nishio SY, Usami S: Prevalence and clinical features of hearing loss patients with *CDH23* mutations: a large cohort study. *PLoS One* 7: e40366, 2012
- 5) Usami S, Nishio S, Nagano M, et al.: Simultaneous screening of multiple mutations by invader assay improves molecular diagnosis of hereditary hearing loss: a multicenter study. *PLoS One* 7: e31276, 2012
- 6) Tsukamoto K, Suzuki H, Harada D, et al.: Distribution and frequencies of *PDS* (*SLC26A4*) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *Eur. J. Hum. Genet* 11: 916-922, 2003
- 7) Fitoz S, Sennaroglu L, Incesulu A, et al.: *SLC26A4* mutations are associated with a specific inner ear malformation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71: 479-486, 2007
- 8) Wangemann P: Mouse models for pendrin-associated loss of cochlear and vestibular function. *Cell Physiol Biochem* 32: 157-165, 2013
- 9) Sugiura M, Sato E, Nakashima T, et al.: Long-term follow-up in patients with Pendred syndrome: vestibular, auditory and other phenotypes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 262: 737-743, 2005
- 10) 野口佳裕, 伊藤 卓, 川島慶之, 他: 前庭水管拡大を伴う *SLC26A4*, *ATP6V1B1*, *SIX1* 変異例の聴平衡覚所見の検討. *Equilibrium Res* 72: 97-106, 2013
- 11) Everett LA, Belyantseva IA, Noben-Trauth K,

- et al.: Targeted disruption of mouse Pds provides insight about the inner-ear defects encountered in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet* 10: 153–161, 2001
- 12) Berrettini S, Forli F, Bogazzi F, et al.: Large vestibular aqueduct syndrome: audiological, radiological, clinical, and genetic features. *Am J Otolaryngol* 26: 363–371, 2005
- 13) Zalewski CK, Chien WW, King KA, et al.: Vestibular Dysfunction in Patients with Enlarged Vestibular Aqueduct. *Otolaryngol Head Neck Surg* 153: 257–262, 2015
- 14) Yang CJ, Lavender V, Meinzen-Derr JK, et al.: Vestibular pathology in children with enlarged vestibular aqueduct. *Laryngoscope* 126: 2344–2350, 2016
- 15) Zhou G, Gopen Q: Characteristics of vestibular evoked myogenic potentials in children with enlarged vestibular aqueduct. *Laryngoscope* 121: 220–225, 2011
- 16) Sone M, Yoshida T, Morimoto K, et al.: Endolymphatic hydrops in superior canal dehiscence and large vestibular aqueduct syndromes. *Laryngoscope* 126: 1446–1450, 2016
- 17) Gürkov R, Jerin C, Flatz W, et al.: Superior canal dehiscence syndrome: Diagnosis with vestibular evoked myogenic potentials and fremitus nystagmus. *HNO* 66 Suppl 1: 28–33, 2018
- 18) Robertson NG, Skvorak AB, Yin Y, et al.: Mapping and characterization of a novel cochlear gene in human and in mouse: a positional candidate gene for a deafness disorder, DFNA 9. *Genomics* 46: 345–354, 1997
- 19) de Kok YJ, Bom SJ, Brunt TM, et al.: A Pro 51 Ser mutation in the COCH gene is associated with late onset autosomal dominant progressive sensorineural hearing loss with vestibular defects. *Hum Mol Genet* 8: 361–366, 1999
- 20) Robertson NG, Lu L, Heller S, et al.: Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA 9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat Genet* 20: 299–303, 1998
- 21) Tsukada K, Ichinose A, Miyagawa M, et al.: Detailed hearing and vestibular profiles in the patients with COCH mutations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124 Suppl 1: 100 S–110 S, 2015
- 22) Robertson NG, Cremers CW, Huygen PL, et al.: Cochlin immunostaining of inner ear pathologic deposits and proteomic analysis in DFNA 9 deafness and vestibular dysfunction. *Hum Mol Genet* 15: 1071–1085, 2006
- 23) Hildebrand MS, Gandolfo L, Shearer AE, et al.: A novel mutation in COCH-implications for genotype-phenotype correlations in DFNA 9 hearing loss. *Laryngoscope* 120: 2489–2493, 2010
- 24) Bischoff AM, Huygen PL, Kemperman MH, et al.: Vestibular deterioration precedes hearing deterioration in the P 51 S COCH mutation (DFNA 9): an analysis in 74 mutation carriers. *Otol Neurotol* 26: 918–925, 2005
- 25) Kikuchi T, Adams JC, Paul DL, et al.: Gap junction systems in the rat vestibular labyrinth: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Acta Otolaryngol* 114: 520–528, 1994
- 26) Forge A, Becker D, Casalotti S, et al.: Gap junctions in the inner ear: comparison of distribution patterns in different vertebrates and assessment of connexin composition in mammals. *J Comp Neurol* 467: 207–231, 2003
- 27) Tsukada K, Fukuoka H, Usami S: Vestibular functions of hereditary hearing loss patients with GJB 2 mutations. *Audiol Neurotol* 20: 147–152, 2015
- 28) Jun AI, McGuirt WT, Hinojosa R, et al.: Temporal bone histopathology in connexin 26-related hearing loss. *Laryngoscope* 110: 269–275, 2000
- 29) Qu Y, Tang W, Dahlke I, et al.: Analysis of connexin subunits required for the survival of vestibular hair cells. *J Comp Neurol* 504: 499–507, 2007
- 30) Ahmad S, Chen S, Sun J, et al.: Connexins 26

and 30 are co-assembled to form gap junctions in the cochlea of mice. *Biochem Biophys Res Commun* 307: 362–368, 2003

- 31) Marcus DC, Shen Z: Slowly activating, voltage-dependent K conductance is apical pathway for K secretion in vestibular dark cells.

Am J Physiol 267: 857–864, 1994

- 32) Sellick PM, Johnstone BM: The electrophysiology of the saccule. *Pflugers Arch* 336: 28–34, 1972

利益相反に該当する事項はない。