

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09905

研究課題名（和文）遺伝性難聴における前庭機能の網羅的研究

研究課題名（英文）A comprehensive study of the vestibular function in patients with hereditary hearing loss

研究代表者

塚田 景大（Tsukada, Keita）

信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・講師

研究者番号：90419375

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：日本人の遺伝性難聴の原因遺伝子として頻度が高いとされるGJB2遺伝子変異症例、SLC26A4遺伝子変異症例、CDH23遺伝子変異（非症候群性）症例のめまいの頻度および平衡機能の特徴について比較検討を行った。GJB2遺伝子変異症例では球形嚢機能低下を来す頻度が高く、SLC26A4遺伝子変異症例は他の遺伝子と比較しめまい症状の頻度が多く、半規管機能低下を来す頻度が高い傾向を示した。CDH23遺伝子変異に関しては、平衡機能障害を来すが、軽度になる傾向が示唆された。これらの結果から遺伝子変異を持つ難聴患者においては難聴という表現型以外にも何らかの平衡機能障害が出現することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝性難聴患者には前庭機能障害を呈する症例が存在することが明らかとなり、将来的な機能障害によるめまい症状の可能性およびその予防、治療について提案することが可能となると考えられ、本研究結果は遺伝カウンセリングの際の情報提供に非常に有用になると考えられる。

研究成果の概要（英文）： We conducted a comparative study on the frequency of vestibular symptoms and the characteristics of vestibular function in patients with GJB2, SLC26A4 and CDH23 (DFNB12) variations, which are common causative gene for hereditary hearing loss in Japanese population. Patients with GJB2 variants had a high frequency of decreased saccular function, and patients with SLC26A4 variants had a higher frequency of vestibular symptoms and showed a tendency to have a higher frequency of decreased semicircular canal function. Patients with CDH23 variants may have milder vestibular dysfunction. These results revealed that some kind of vestibular dysfunction appears in addition to phenotype of hearing loss in patients with hereditary hearing loss.

研究分野：めまい平衡

キーワード：遺伝性難聴 前庭機能 GJB2 SLC26A4 CDH23

## 1. 研究開始当初の背景

先天性あるいは小児期発症の難聴の60~70%は遺伝子の関与によるものと推測されており、難聴の原因としては、100種類ほどの遺伝子が関与していることが示唆されている。近年の遺伝子解析技術の発達により、従来原因不明であった遺伝性難聴の原因解析が進み、多数の原因遺伝子が報告されるようになってきた。現在、既知の難聴の遺伝子変異を解析することで現在30~35%の先天性難聴患者が遺伝性難聴と診断することが可能であり、難聴の遺伝子検査は日常診療においても臨床検査としてすでに確立されている領域であり、難聴の診断を進める際にも遺伝子診断は欠かせないものになってきている。

蝸牛と前庭は隣り合わせにあり、多くの原因遺伝子は蝸牛で強く発現しているのと同時に前庭末梢器官でも発現している。実際、当教室で難聴の原因遺伝子の局在を文献的に検索すると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いる(Nishio et al., 2015)。例えば、遺伝性難聴の原因遺伝子の中で最も頻度が多いとされる *GJB2* 遺伝子(コネキシン26 Cx26)は、蝸牛の支持組織に広く分布しているのと同時に半規管膨大部や耳石器の感覚上皮の支持組織にも広く分布している。また、内耳でCx26と共に共発現しているCx30のノックアウトマウスによる前庭末梢器の研究では、Cx30ノックアウトマウスは、半規管膨大部および卵形囊の形態が保たれるが球形囊の勇猛細胞は消失すると報告している(Qu et al. 2007)。Cx26も同様に球形囊の機能が障害される可能性があることが推察することができる。

これらの知見から**遺伝性難聴患者においては難聴という表現型以外にも平衡機能障害という表現型が出現する可能性がある。**

## 2. 研究の目的

実際に臨床現場でもめまい・平衡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。この理由として、前庭では他の遺伝子が機能を補っている可能性、もしくは、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。

これらの可能性を検証するためには、遺伝性難聴患者における平衡機能を検索する必要があるが、臨床的に前庭機能についてfocusして詳細に検討し、評価している研究がほとんどないのが現状である。

本研究では、現在既知の難聴の原因遺伝子の変異を持つ遺伝性難聴と診断された患者を網羅的にめまい症状の有無および前庭機能障害について検索を行い、各遺伝子変異に基づく難聴患者のめまいの随伴症状の頻度を検討し、原因遺伝子の前庭症状および前庭機能の特徴を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

日本人における遺伝性難聴患者において *GJB2* 遺伝子変異症例が最も多く、次いで *SLC26A4* 遺伝子変異、*CDH23* 遺伝子変異症例が多いとされている。本研究ではこれらの3遺伝子変異症例の前庭機能について検討を行った。

遺伝性難聴患者 39例 (*GJB2* 遺伝子変異症例:13例, *SLC26A4* 遺伝子変異症例:15例, *CDH23* 遺伝子変異症例:11例)について前庭機能検査を施行(詳細下記)した。*CDH23* 遺伝子変異症例は全例ミスセンス変異による非症候群性難聴患者(DNFB12)であり、全ての症例で人工内耳などの耳科手術歴ない症例を検討した。

対照群としてめまいのない正常聴力健常者 214 耳のうち年齢・性別調整コントロール(age-matched control)として78耳を選定し比較検討を行った。

前庭機能検査は温度刺激検査、cVEMP(cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential)、oVEMP(ocular VEMP)を施行した。

温度刺激検査:少量注水法(20℃, 5ml, 20s), ENG記録にて最大緩徐相速度(MSPV)を測定。10°/s未満:CP, 10~20°/s未満:CP疑い20°/s以上:正常とし20°/s未満を機能低下と判定した。

cVEMP:105dBnHL 0.1ms クリック刺激による頸部捻転法により p13-n23 の補正振幅値を測定。無反応, AR(絶対値) 33%以上, 補正振幅値が age-matched control(中央値:1.09)の5% tile 値未満(0.52 μV)を機能低下と判定した。

oVEMP:4810 mini-shaker (Bruel and Kjaer, Naerum, Denmark)による骨導刺激により n10-p15

の振幅を測定。無反応, AR(絶対値) 33%以上, 振幅が age-matched control (中央値: 9.9  $\mu$ V) の 5% tile 値未満 (3.9  $\mu$ V) を機能低下と判定した。

#### 4. 研究成果

##### (1) めまい症状の頻度

*GJB2*, *SLC26A4*, *CDH23* 遺伝子変異症例のめまい症状の既往がある頻度は、*GJB2* 7.7%, *SLC26A4* 73%, *CDH23* 9.1% であった。各変異症例の頻度の比較では *SLC26A4* 遺伝子変異症例では、*GJB2*, *CDH23* 遺伝子変異症例と比較しめまい頻度が高い結果となった。

##### (2) 前庭機能障害の頻度

温度刺激検査、cVEMP、oVEMP いずれかの検査で異常を来した症例について検討を行ったところ、*GJB2* 69%、*SLC26A4* 73%、*CDH23* 55% の症例で何らかの前庭機能障害を認めた。これらの結果から、遺伝性難聴として頻度が高いこれらの遺伝子変異症例には何らかの前庭機能障害を呈する頻度が高い傾向にあることが明らかとなった。

##### (3) 各種検査毎の機能障害の頻度

温度刺激検査、cVEMP、oVEMP の検査ごとの前庭機能障害の程度および頻度について、コントロールと比較し検討を行った。

###### 温度刺激検査 (図 1a)

各遺伝子変異症例およびコントロール群の最大緩徐相速度を比較検討したところ、*SLC26A4* および *CDH23* 遺伝子変異症例の最大緩徐相速度はコントロールと比較し有意に低い結果となった。温度刺激検査異常の頻度は *SLC26A4* 遺伝子変異症例が 47% と最も多く、次いで *CDH23* 遺伝子変異症例 27%、*GJB2* 遺伝子変異症例では 0% であった。

###### cVEMP (図 1b)

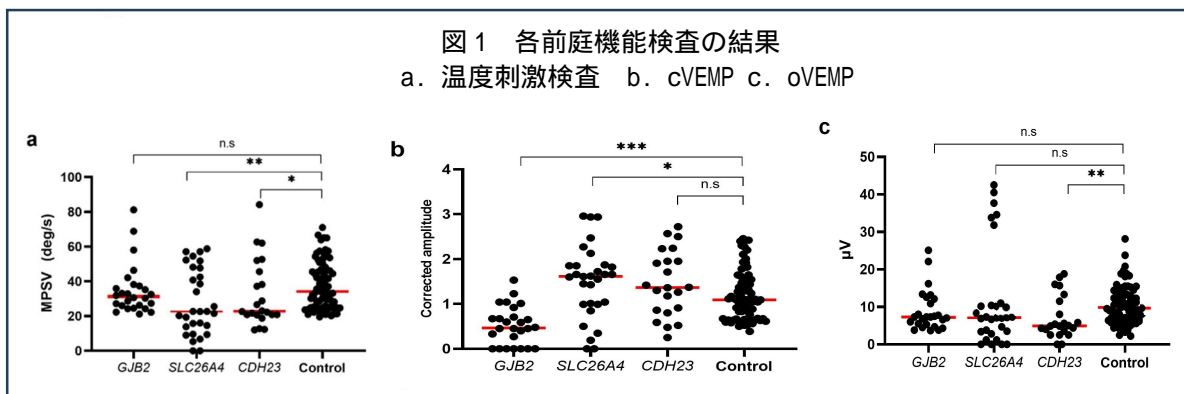
温度刺激検査と同様に cVEMP における補正振幅値を各群で比較検討したところ、*GJB2* 遺伝子変異症例では補正振幅値が有意に低く、*SLC26A4* 遺伝子変異症例では有意にコントロールと比較し高い結果となった。

cVEMP における機能低下の頻度は、*GJB2* 遺伝子変異症例で 67% で最も多く、*SLC26A4* 遺伝子変異症例で 20%、*CDH23* 遺伝子変異症例 18% となった。

###### oVEMP (図 1c)

oVEMP の振幅値を比較検討した結果、*CDH23* 遺伝子変異症例でコントロールと比較し振幅値が低い結果となった。

oVEMP における機能低下の頻度は *GJB2* 15%、*SLC26A4* 40%、*CDH23* 38% で頻度に明らかな差は各遺伝子変異症例で認めなかった。



本研究結果は遺伝性難聴症例における前庭機能検査を網羅的に評価し、さらに各遺伝子での前庭機能について比較検討を行った初めての研究、報告である。

本研究結果から、遺伝性難聴の中で頻度が高いとされる遺伝子変異症例には前庭機能障害を呈する症例が存在しそれぞれに前庭機能障害の特徴があることが明らかとなった。

*GJB2* 遺伝子変異症例ではめまい症状の頻度は少ないが、球形囊機能を示唆する cVEMP 異常が多く、*SLC26A4* 遺伝子変異症例はめまい症状の頻度が多く、半規管機能障害を示唆する温度刺激検査で機能低下を示す症例が多い傾向となった。*CDH23* 遺伝子変異症例では Usher 症候群を呈する症例では高度の難聴と前庭機能障害を来すとされているが、非症候群性難聴 (*DFNB12*) 症例では、前庭機能障害は認めるがあっても軽度の障害を呈する可能性が示唆された。

今後、その他の遺伝子変異症例における前庭機能検査でも検討を行い遺伝性患者における前庭機能についてさらに検討を進める必要がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tsukada Keita, Usami Shin-ichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Vestibular Preservation After Cochlear Implantation Using the Round Window Approach	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 656592
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2021.656592	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tsukada Keita, Usami Shin-ichi	4. 巻 141
2. 論文標題 Vestibular nerve deficiency and vestibular function in children with unilateral hearing loss caused by cochlear nerve deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 835 ~ 840
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/00016489.2021.1959637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tsukada Keita, Usami Shin-ichi	4. 巻 47
2. 論文標題 Detailed MR imaging assessment of endolymphatic hydrops in patients with SLC26A4 mutations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 958 ~ 964
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anl.2020.05.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tsukada Keita, Nishio Shin-ya, Takumi Yutaka, Usami Shin-ichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Comparison of vestibular function in hereditary hearing loss patients with GJB2, CDH23, and SLC26A4 variants	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-024-61442-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 塚田景大、森健太郎、工 穰
2. 発表標題 加齢性前庭障害の検討 温度刺激検査から見る後方視的検討
3. 学会等名 第81回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森健太郎、塚田景大、堀賢太郎、工 穰
2. 発表標題 メニエール病疑い例における内耳造影MRIの検討
3. 学会等名 第81回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀賢太郎、塚田景大、森健太郎、山崎伸太郎、工 穰
2. 発表標題 メニエール病確実例における、内耳造影MRIでの陽性例についての検討 鼓室内投与法と静脈注射法の比較
3. 学会等名 第81回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎伸太郎、塚田景大、森健太郎、工 穰
2. 発表標題 当科で経験したCANVAS(cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome)の1例
3. 学会等名 第81回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚田景大、宇佐美真一、工 穰
2. 発表標題 人工内耳手術における低侵襲手術が前庭機能に及ぼす影響について
3. 学会等名 第80回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森健太郎、塚田景大、謝佳一、工 穰
2. 発表標題 動的平衡機能障害と半規管、耳石器機能検査、DHIの関連性について
3. 学会等名 第80回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚田景大、工 穰、宇佐美真一
2. 発表標題 ムンブス難聴と平衡機能障害
3. 学会等名 第122回日本耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚田景大
2. 発表標題 SLC26A4遺伝子変異による前庭水管拡大症例の内耳MRI所見について
3. 学会等名 第78回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚田景大、森健太郎、宇佐美真一、工 穰
2. 発表標題 GJB2、SLC26A4、CDH23遺伝子変異による遺伝性難聴における平衡機能の比較検討
3. 学会等名 第82回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Keita Tsukada
2. 発表標題 Comparison of vestibular function in hereditary hearing loss patients with GJB2, CDH23, and SLC26A4
3. 学会等名 The 16th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 堀賢太郎、塚田景大、森健太郎、工穰
2. 発表標題 メニエール病確実例における、内耳造影MRIでの陽性例についての検討 他覚所見との相関について
3. 学会等名 第82回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------