

3Tesla 3D-FLAIR MRI により観察される内耳病態

分担研究者：中島 務（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：杉浦 真（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：吉田 忠雄（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：大竹 宏直（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：寺西 正明（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：中田 誠一（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：曾根美千彦（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：長縄 慎二（名古屋大学放射線科）

研究要旨

近年、FLAIR（Fluid-Attenuated Inversion Recovery）MRI は脳 MRI ではルーチン検査になりつつある。FLAIR により、従来の MRI では検出できないほどの微小なクモ膜下出血や、髄膜炎、脳梗塞が分かるようになってきた。MRI 3D-FLAIR を用いることで、従来の T1、T2 強調 MRI では検出できないような微細な内耳出血や高蛋白を検出することができる。突発性難聴症例 24 例中 17 耳においてガドリニウム投与前に 3Tesla 3D-FLAIR MRI にて患側内耳に異常を認めた。これは、突発性難聴の内耳に小出血もしくは高蛋白があることを意味する。24 例での検討では造影前 3D-FLAIR で蝸牛に高信号を認める症例では聴力予後が悪く、前庭に高信号を認める症例では回転性めまいがある傾向を認めた。また、鼓室内にガドリニウムを注入し、ガドリニウムが、蝸牛窓から、まず外リンパに入ることを利用して 3D-FLAIR MRI にて内外リンパ腔の描出を 14 例に行った。5 例のメニエール病中 4 耳で内リンパ水腫を認めたが、突発性難聴耳では、内リンパ水腫を認めなかった。

研究目的

1. 急性感音難聴症例においてガドリニウム静注前後の 3Tesla 3D-FLAIR MRI 画像所見と臨床経過について解析する。
2. 感音難聴症例において鼓室内にガドリニウムを注入して 3Tesla MRI 3D-FLAIR 画像を撮影して評価する。

研究方法

研究 1

症例は、突発性難聴 24 例であり、内訳は男性 11 例、女性 13 例、年齢は 52.7 ± 15.1 才（24～79 才）である。MRI は、Siemens 製 Trio 3Tesla MR 装置で施行した。MRI 撮影プロトコールは、下記の如くである。

1. DTPA-BMA (オムニスキャン)の静注後に、T1-weighted 3D fast low-angle shot (FLASH) と 3D-FLAIR を施行。スライス幅は 0.8 mm と 2mm で、撮映に要する時間は FLASH:が 3 分 26 秒、FLAIR : が 5 分 26 秒である。
2. Heavily T2-weighted 3D constructive interference in the steady state (CISS) を、CSF space の解剖を正確に描出するために造影の前後に施行。スライス幅は 0.8mm と 2mm で、撮映に要する時間は 3 分 12 秒である。

研究 2

倫理面への配慮： 2006 年名古屋大学の倫理委員会にて鼓室内ガドリニウム注入の承認を得た。

症例は、突発性難聴 5 例、メニエール病 5 例、前庭水管拡大症 1 例、遅発性内リンパ水腫 1 例、低音障害型感音難聴 1 例、一側に感音難聴があり非回転性めまいを繰り返す 1 例、計 14 例である。メニエール病症例は保存的な治療に抵抗し、めまい発作を繰り返してきた。患側鼓室にガドリニウム注入を行った。

鼓室ガドリニウム注入のプロトコールは、下記の如くである。

1. 生理食塩水で 8 倍に薄めたオムニスキャン

(ガドリニウム) 0.4~0.5ml を、鼓室内に注入する。

2. 注入後は、唾液嚥下を禁じ、1 時間 注入側を上にして安静。
3. 最短 1 時間から数日後に MRI 3Tesla 3D-FLAIR を撮影。

MRI の撮像条件は、ガドリニウムを静脈注射しないことを除いて研究 1 と同様である。

研究結果

研究 1

突発性難聴 24 例のうち、17 例において、3D-FLAIR で患側内耳に高信号を認めた (図 1)。

突発性難聴 24 例のうち 6 例では、造影後の 3D-FLAIR で蝸牛に造影効果を認めた (図 2、3)。全症例において、3D-FLAIR における高信号領域は、T1、T2 強調 MRI で検出できなかった。

突発性難聴症例において、造影前 3D-FLAIR で蝸牛に高信号を認める症例では聴力予後が悪かった。加えて、造影前 3D-FLAIR で前庭に高信号を認める症例では回転性めまいがある傾向を認めた。今回の検討では、3D-FLAIR での内耳の造影効果と聴力予後において明らかな関連性は認められなかった。

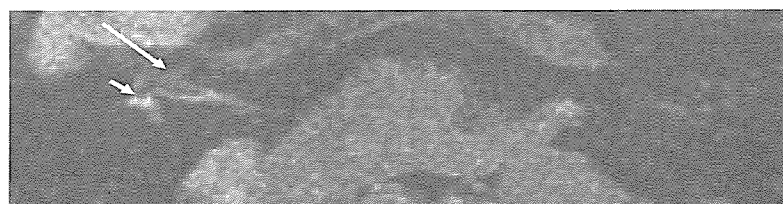


図 1

64 才男性 回転性めまいを伴う右突発性難聴。造影前の 3D-FLAIR により蝸牛 (長い矢印) と前庭 (短い矢印) が描出された。

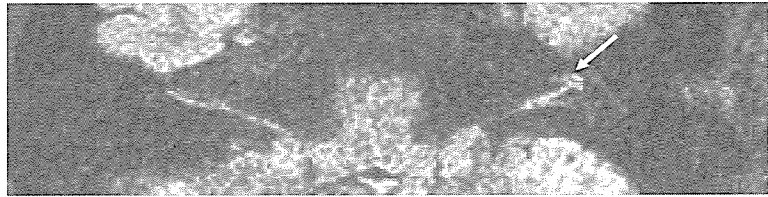


図 2

62 才男性 左突発性難聴。回転性めまいなし。造影後の 3D-FLAIR にて、左蝸牛に造影所見を認めた（矢印）。

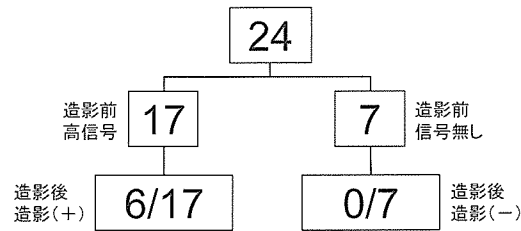


図 3

突発性難聴症例の 3D-FLAIR 所見。四角の中は症例数を表す。

研究 2

鼓室内ガドリニウム注入後、内耳にガドリニウムが移行し内外リンパ腔が区別できた。撮影時期は、ガドリニウム注入後、2 時間の時点では、前庭の内リンパ水腫の有無は確認できるが、1 日たった時点が良いと判断した。その理由は、1 日たつとガドリニウムが外リンパ全体に分布すること、かつこの時点でガドリニウムの内リンパ腔への進入はまだ目立たないからである。

メニエール病 4 例及び一側に感音難聴があり非回転性めまいを繰り返す 1 例、遅発性内リンパ水腫の 1 例、前庭水管拡大症に、

内リンパ水腫の描出を認めた。

次に内リンパ水腫の画像所見としていくつか呈示する。鼓室内ガドリニウム注入後の 3D-FLAIR にて卵形嚢が大きく前庭にガドリニウムがほとんど入っていない例（図 4）、また、蝸牛前庭階にガドリニウムがほとんど入っていない例（図 5）や入りにくい例を認めた（図 6）。

内リンパ水腫があることで蝸牛管が大きくなり前庭階にガドリニウムが入らなかった、あるいは入りにくかったのと考えられる。

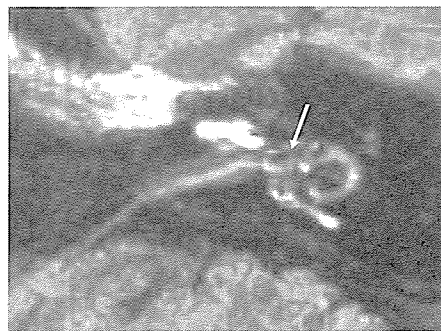


図 4

メニエール症状例 1。鼓室内ガドリニウム注入 1 日後に撮影した 3Tesla 3D-FLAIR 所見。卵形嚢にガドリニウムが入っていない（矢印）。

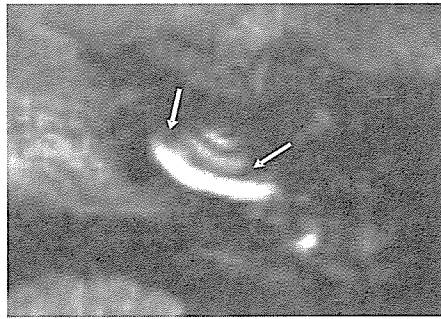


図 5

メニエール症状例 1。鼓室内ガドリニウム注入 1 日後に撮影した 3Tesla 3D-FLAIR 所見。前庭階にガドリニウムがほとんど入っていない（矢印）。

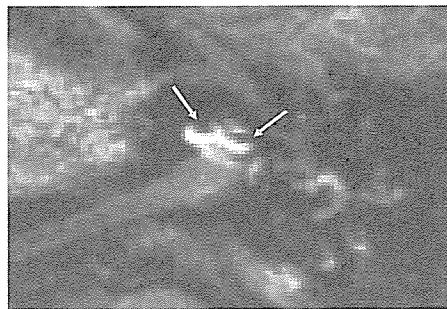


図 6

メニエール症状例 2。鼓室内ガドリニウム注入 1 日後に撮影した 3Tesla 3D-FLAIR 所見。黒く抜けたところ（矢印）は蝸牛管で、内リンパ水腫を示す前庭階にガドリニウムがほとんど入っていない（矢印）。

考 察

急性感音難聴の原因として外リンパ瘻、ウイルス感染、内耳血流障害、自己免疫異常、ムンプス不顕性感染、遺伝性難聴などが挙げられている。しかし、多くの症例では、その原因は明らかでない。今回、我々は突発性難聴症例の蝸牛や前庭における小出血もしくは高蛋白を 3D-FLAIR MRI を用いてはじめて報告した。

現在までに突発性難聴症例 24 例に対し、3T 3D-FLAIR MRI による検討を行ってきた。造影前の 3D-FLAIR では、7 割以上において、患側内耳に異常を認めた。健側には一例も高信号を認めなかった。従って、この異常所見はアーチファクトとは考えにくい。造影前 3D-FLAIR の高信号の所見は、

内耳の血管透過性亢進や破壊された細胞由来のタンパク質濃度の上昇や微小な出血を示していると考えられる。

さらに、我々の今回の検討では、突発性難聴症例で、造影前 3D-FLAIR で蝸牛に高信号を認める症例では聴力予後が悪かった。突発性難聴では、聴力改善の予後を悪くする因子として、高齢、難聴発症時のめまい、治療の開始時期の遅れなどが報告されている。今回の結果は、画像診断結果が突発性難聴における聴力改善の予後を左右する因子となりうることを示している。さらに、今回、前庭に高信号を認める症例では回転性めまいがある傾向を認めた。このことは、臨床所見と MRI 画像所見の密接な関係を示しているものと考えられる。

また、突発性難聴症例において造影前高信号を示した 17 例中 6 例（突発性難聴症例の 25%）では、造影後の 3D-FLAIR で蝸牛に造影効果を認めた。これは、血液迷路関門の破綻が生じていることが考えられた。今回の検討では発症から MRI 撮影までの日数が症例によって異なるため、今後は、血液迷路関門の破綻を明らかにできるような 3D-FLAIR MRI を撮影する適切な時期につき検討を要する。

突発性難聴症例、メニエール病症例などにおいて鼓室内ガドリニウム注入後 3D-FLAIR にて、内耳へのガドリニウムの移行を 3D-FLAIR によって描出でき、その有用性を確認した。

メニエール病の病態は、内リンパ水腫であり、これまで多くの研究者によりヒトにおける内リンパ水腫の画像的描出が試みられてきたが、成功していなかった。内リンパ水腫の画像的描出には、1.ライスネル膜自体の描出、2.基板偏位の描出、3.内リンパ腔と外リンパ腔のコントラストの違いを描出することが考えられてきた。2005年 Zou, Pyykko らは、突発性難聴症例に鼓室内ガドリニウム注入を行い、2 時間後、1.5 Tesla MRI にて蝸牛基底回転と半規管にガドリニウム増強を認めたと報告した（*Audiol Neurotol*）。我々は、ガドリニウムを 8 倍に薄めても、3Tesla 3D-FLAIR MRI を用いればはるかに鮮明な画像が得られ内リンパ水腫も診断できることを示した。

将来、内リンパ水腫の画像診断が一般化すると、メニエール病の診断基準も変わっていく可能性がある。今後、MRI

3D-FLAIR や鼓室内ガドリニウム注入により内耳性難聴の病態診断がさらに明らかにされることが期待される。

結 論

今回の 3 Tesla 3D-FLAIR MRI を用いた研究にて、突発性難聴症例の蝸牛や前庭における小出血もしくは高蛋白質をはじめて報告した。メニエール病症例においては、鼓室内ガドリニウム注入後に内リンパ水腫の画像診断が可能になった。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Nakashima T. Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*, 2006; 116: 1451-4.
- 2) Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, Nakata S, Katayama N, Ishida IM. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope*, in press.

2. 学会発表

- 1) Sugiura M, Nakashima T. Visualization of high concentration of protein in the inner ear using MRI

- 3-D-FLAIR. 11th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. April 8, 2006. Busan, Korea.
- 2) 吉田忠雄、杉浦真、寺西正明、中田誠一、曾根三千彦、吉岡真弓、中島務. 内耳性難聴における血液迷路関門の破綻症例について. 第 51 回聴覚医学会総会・学術講演会 2006.9.29. (山形)
- 3) 中島務、杉浦真、寺西正明、曾根三千彦、中田誠一、吉田忠雄. ガドリニウム鼓室内投与による内耳窓透過性・内耳病態の検索. 第 16 回日本耳科学会総会・学術講演会 2006.10.20. 青森 口演
- 4) 杉浦真、吉田忠雄、大竹宏直、寺西正明、中田誠一、中島務. 3D-FLAIR MRI からみた内耳性難聴の病態診断. 第 16 回日本耳科学会総会・学術講演会 2006.10.20. (青森)
- 5) 杉浦真、吉野麻子、片山直美、寺西正明、中島務. 鼓室内ゲンタマイシン注入療法前の鼓室内ガドリニウム注入. 第 65 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 2006.11.16. (東京)

知的財産権の出願・登録状況

なし

先天性 CMV 感染症における難聴の調査

— prospective study —

分担研究者：岩崎 聡（愛知医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：中西 啓（浜松医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：浜田 登（浜松医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：水田 博邦（浜松医科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

1996 年から 2003 年までに静岡県西部地区の産婦人科施設を受診した妊婦 12,599 人を対象に CMV 母子感染に関する prospective study を施行した。最終的に新生児尿 CMV DNA 診断で先天性 CMV 感染症児と診断された 18 児のうち無症候性であった 16 児を 3 歳まで聴力のフォローをした。その結果遅発性難聴が 2 児、進行性難聴が 2/5 児（40%）、聴力改善が 2/5 児（40%）にみられた。CMV のスクリーニングと長期聴力フォローの必要性を示す結果がみられた。

研究目的

先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症は出生児の 0.4～2.3% にみられ、その 10～15% に何らかの症候を伴い（症候性 CMV 感染症）、さらにその半数に難聴を生じるとされている。また、難聴が発見されてもその後進行するケースがあり、65% に聴力の悪化がみられたとの報告¹⁾もある。CMV 感染症による運動発達遅滞・精神発達遅滞と難聴を伴う重複障害児以外にも無症候性 CMV 感染に難聴を伴って来る特異的症例もある。高度難聴の場合は人工内耳手術により良好な結果も報告されるようになった。本邦における CMV 抗体保有率の低下が報告され、今後先天性 CMV 感染症児の増加が危惧されている。そのためにも CMV 感染症と聴力障害の現状把握は重要な課題であると考えている。

研究方法

1996 年 6 月から 2003 年 12 月までに静岡県西部地区の産婦人科施設を受診した妊婦 12,599 名を対象に CMV 母子感染に関する prospective study を施行した。検査方法は妊婦から採血し、IgM 陽性例・IgM 判定保留例・IgG 判定保留例または妊娠中に IgG 陰性例が陽転した例は臍帯血の CMV IgM 抗体の測定と新生児尿から CMV の DNA 検査を施行し、陽性例を感染児としてフォローした。難聴の評価は生後 6 ヶ月までに自動 ABR 検査または ABR 検査を施行した。また、6～12 ヶ月ごとに、ABR 検査と聴性行動反応検査にて定期フォローを行った。

研究結果

年次別抗体保有率はすべての年齢層で後

半の方で抗体保有率が低く、また年齢層が低くなるほど抗体保有率の低下がみられている。

2003年までの追跡結果はIgM陽性例が146例、IgG陽転例3例で18児に感染が認められた。抗体検査でCMV感染と診断される児の12.3%が尿DNAで最終診断されたことになった。18児中2児が症候性で、16児が無症候性であった。生後6ヶ月までの聴力評価(表1)では、症候性の2児のうち1児がABR検査にて一側の高度難聴が認められた。無症候性の16児中4児に難聴が認められた。一側の中等度難聴が2児、一側の高度難聴が1児、両側の高度難

聴が1児であった。

3歳までの最終聴力評価(表2)では、一側の中等度難聴2児は1児が遅発性の進行性難聴がみられ、最終的に両側高度難聴となり、他の1児は聴力の変動はみられるものの大きな変化はみられず、正常な言語発達がみられた。一側の高度難聴1児は聴力が変動しながら改善していき、最終的には一側の軽度難聴と診断された。両側の高度難聴1児は両側とも変動しながら聴力の改善がみられ、最終的には正常聴力と診断された。また、自動ABRにてPASSと診断された1児は遅発性の進行性難聴がみられ、最終的には両側高度難聴となった。

表1 先天性CMV感染症18児の生後6ヶ月までの聴力評価結果

	症 候	聴覚検査結果
症例 1	なし	自動 ABR : 一側 REFER ABR : 一側中等度難聴
症例 2	なし	ABR : 一側中等度難聴
症例 3	なし	ABR : 一側高度難聴
症例 4	なし	ABR : 両側高度難聴
症例 5	なし	自動 ABR : 両側 PASS
症例 6-16	なし	ABR : 正常
症例 17	microcephaly ventricular dilatation	ABR : 一側高度難聴
症例 18	microcephaly heart anomaly ventricular dilatation	ABR : 正常

表2 非症候性先天性CMV感染症+難聴5児の最終聴力評価結果

	初回聴力評価	最終聴力評価			
		月 齢	聴 力	特 徴	結 果
症例 1	一側中等度難聴 (一側 REFER)	36mo	両側 高度難聴	遅発性 進行性	人工内耳(39ヶ月)
症例 2	一側中等度難聴	53mo	一側 中等度難聴	変動性	正常な言語発達
症例 3	一側高度難聴	53mo	一側 軽度難聴	変動性 改善	正常な言語発達
症例 4	両側高度難聴	17mo	正常	変動性 改善	正常な言語発達
症例 5	正常 (両側 PASS)	26mo	両側 高度難聴	遅発性 進行性	人工内耳(29ヶ月)

(倫理面への配慮)

Prospective な疫学調査であるが、個人を特定できる情報等は削除し、患者に不利益を与える恐れはない。

考 察

先天性 CMV 感染児は米国のこれまでの報告では全出生児の 1%、日本で 0.4%、世界的には 0.3~0.5%とされている。本邦ではこれまで抗体保有率は 90%以上と高かったため初感染は少ないと思われていた。しかし、抗体保有率の低下により本邦でも米国同様（最近の報告では 2.3%）先天性 CMV 感染児の増加が推測される。

欧米の報告では CMV 感染の約 90%が無症候性といわれ、そのうち 7~25%に難聴を伴い、約 10%をしめる症候性のうち約半数に難聴を、1994 年の厚生省母子感染研究全国調査では 26%に難聴を認めたと報告している。これらの結果からでは難聴は必ずしも多くないように思われるが、5 年間追跡調査を行った報告 (Flowler KB, N Engl J Med;1992) では先天性 CMV 感染児全体の 25%に難聴が認められている。我々の結果 (症候性の 50%、無症候性の 25%に難聴) も同様の傾向がみられた。

また、これまで遅発性の難聴が 11~18%、進行性の難聴が 23~62%、改善例が 23~47%と報告されている。これらも我々の結果 (遅発性が 13%、進行性が 40%、改善例が 40%) と同様の傾向を示した。

結 論

今後 CMV 抗体保有率の低下により、先

天性 CMV 感染児が増加する可能性がある。無症候性 CMV 感染による難聴は進行性・変動性・遅発性・改善例など経過は様々である。新生児聴覚スクリーニング検査で発見されないケースもあり、原因不明の難聴として扱われているケースが多く存在すると推測される。

妊婦 IgG、IgM 抗体のスクリーニングと生後 2 週間以内の新生児尿検体による CMV DNA 検査を行い、無症候性感染の場合でも 3 歳ごろまでの定期聴力検査が必要であると思われた。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

Iwasaki S, Yamashita M, Maeda M, Misawa K, Mineta H: Audiological outcome of infants with congenital cytomegalovirus infection in a prospective study. *Audiol Neurotol* 12:31-36, 2007.

2. 学会発表

渡邊高弘・岩崎 聡・名倉三津佳・武林 悟・水田邦博・武林 悟・峯田周幸: 先天性サイトメガロウイルス感染症の抗体陽性率と難聴. 第 50 回日本聴覚医学会総会 東京 9,22-24,2005

知的財産権の出願・登録状況

なし

老人性難聴におけるミトコンドリア遺伝子多型の検索

分担研究者：佐藤 宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：石島 健（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：大塚 尚志（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

近年、ミトコンドリア DNA (mtDNA) 変異と難聴の関連が知られるようになったが、老人性難聴者を対象とした報告はほとんどない。今回我々は 65 歳以上の老人性難聴者と健聴者、96 名における mtDNA 全塩基配列を同定し、老人性難聴に特異的な mtDNA 多型を検索した。いわゆる coding region の多型解析を行った結果、健聴群に比し老人性難聴群に有意に出現頻度の高い変異を 9 箇所確認した ($p < 0.05$)。また haplotype 解析から 4 箇所の多型を併せ持つ例が老人性難聴群に有意に多く認められた ($p < 0.05$)。すなわち、mtDNA 多型と haplotype は一部の老人性難聴患者の聴力に関連する可能性が示唆された。

研究目的

近年高齢者人口の急速な増加傾向にともない加齢性の疾患も年々増加している。老人性難聴は多因子疾患と考えられているが、個人差が大きく遺伝的な素因の関与も想定されている。今回我々は老人性難聴に特異的な mtDNA 多型の検出を目的として解析を行った。

研究方法

対象は 65 歳以上の老人性難聴を伴う高齢者と伴わない高齢者、各 48 名、計 96 名とした。全対象に当院倫理審査委員会の承認を得た説明内容また説明文書を用いて、当研究がヒト遺伝子研究である旨を十分に説明した。承諾を得たのちに、聴覚検査 (図 1) ならびに上肢末梢静脈より 2cc の全血を採取した。得られた検体より mtDNA を抽

出し、PCR 法にて増幅後、Dye- Terminator 法による direct sequence にて、mtDNA 全塩基配列を同定した。mtDNA 全塩基配列において、non-coding region である D-loop 領域 (np 16024-576) を除いた、いわゆる coding region (np 577-16023) の塩基配列を用いて多型解析を行った。SNP 頻度解析には χ^2 検定を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究における対象の選択、遺伝学的検査、統計学的検査において、個人が特定し得ない情報管理体制をとった。

研究結果

96 名における coding region の塩基配列解析から 309 箇所の変異を認めた。SNP の出現頻度に統計学的有意差を認めたものは 14 箇所、このうち 9 箇所の SNP にお

老人性難聴群 48名
平均年齢 76.8歳

健聴高齢者群 48名
平均年齢 72.8歳

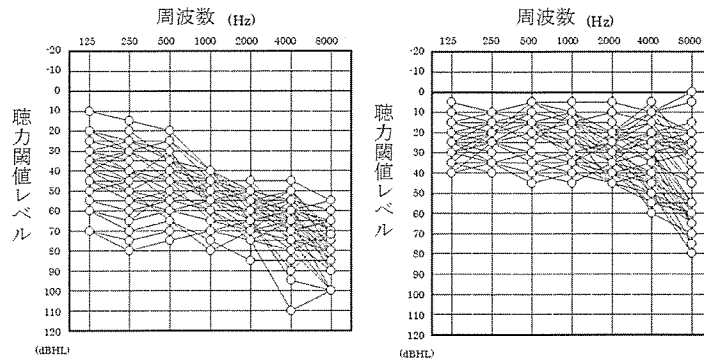


図1 両群の重ね合わせオーディオグラム

Gene	Nucleotide position	Nucleotide substitution	Amino acid substitution	Significant SNPs ($p < 0.05$)	
				Number	
				Presbycusis (n=48)	Control (n=48)
12S rRNA	676	G/C	-	3 *	0
	961	insC	-	5 *	0
16S rRNA	2831	G/A	-	0	3 *
	3434	A/G	thr/lys	3 *	0
ND1	3970	C/T	-	7 *	2
	4833	A/G	thr/ala	0	5 *
COI	5108	T/C	-	0	5 *
	6455	C/T	-	7 *	2
ATP8	6680	T/C	-	5 *	1
	8473	T/C	-	2	7 *
ATP6	8784	G/A	-	45 *	48
ND4	11696	G/A	val/ile	4 *	0
ND6	14569	G/A	-	0	6 *
Cytb	15874	A/G	-	5 *	1

thr: threonine, ala: alanine, val: valine, ile: isoleucine * significantly frequent ($p < 0.05$)

図2 出現頻度において統計学的有意差を認めた SNPs

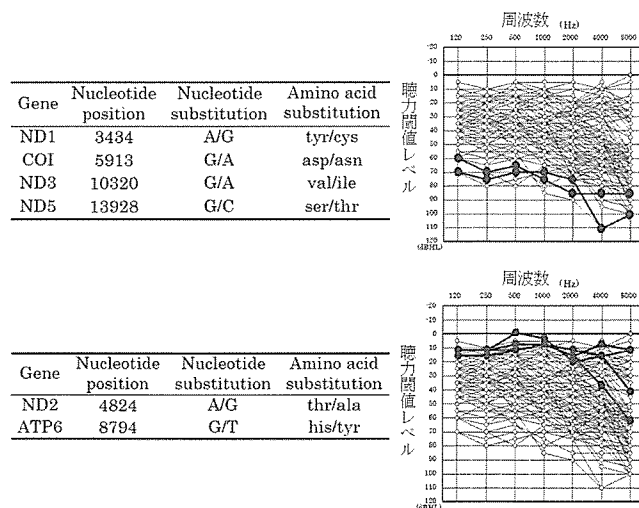


図3 老人性難聴群(上段)と健聴高齢者群(下段)にみられたハプロタイプと重ね合わせオーディオグラム

いて、健聴群に比し老人性難聴群に有意に出現頻度が高かった ($p < 0.05$) (図 2)。これら 9 箇所 の SNP は 12S rRNA、ND1、ND4、COI、Cytb、ATP6 領域に存在していた。また 9 箇所 の SNP のなかで 2 箇所 (A3434G、G11696A) は、アミノ酸の変異を伴う非同義置換であった。一方、haplotype 解析では A3434G、G5913A、G10320A、G13928C の 4 箇所 の SNP を併せ持つ例が老人性難聴群に有意に多く認められた ($p < 0.05$) (図 3)。聴力検査では全周波数において聴力閾値レベルの上昇が顕著であった。また A4824G、G8794T の 2 箇所 の SNP を併せ持つ例が健聴高齢者群に認められ ($p = 0.05$)、聴力検査では低および中周波数域における聴力閾値レベルが 20dB 以内で良好に保たれていた (図 3)。

考 察

老人性難聴群に有意に多く認められた SNP は、12S rRNA と、電子伝達系を担う複合体を構成する領域である ND1、ND4、

COI、ATP6、Cytb に認められ、hot spot である可能性が考えられた。また特定の haplogroup と一部の老人性難聴における聴力障害の関連性が認められた。

結 論

高齢者 96 名を対象として mtDNA の遺伝子多型を解析し、老人性難聴に有意に多くみられる 9 箇所 の SNPs とハプロタイプを見出した。mtDNA の 12SrRNA、ND1、ND4、COI、Cytb、ATP6 領域における遺伝子多型は老人性難聴における聴力損失と関連している可能性がある。

健康危険情報

なし

研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

CDH23 遺伝子変異による難聴とその臨床像

分担研究者：宇佐美真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：我妻 道生（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：鬼頭 良輔（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：鈴木 宏明（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：工 穰（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

我々は従来より日本人難聴患者の遺伝子解析を行ってきた結果、*SLC26A4* 遺伝子、*GJB2* 遺伝子、ミトコンドリア遺伝子、*EYA1* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子など多数の難聴遺伝子が日本人難聴患者に深く関与していることを報告してきた。今回 Usher 症候群、非症候群性常染色体劣性遺伝感音難聴（DFNB12）の原因遺伝子である *CDH23* 遺伝子に関して日本人難聴患者における変異の有無を検討した。その結果 5 家系 6 名に *CDH23* 遺伝子変異が見出され、日本人難聴患者に重要な原因遺伝子の一つであることが明らかとなった。

研究目的

CDH23 遺伝子は、10q21-q22 に位置し 69 個の exon (10065 塩基・3354 アミノ酸) からなり、27 個の extracellular domain より構成される遺伝子である。この遺伝子によりコードされる蛋白質は有毛細胞上の動毛・不動毛を結びつける Links の一種である Tip Link である事が示されており、有毛細胞の形態を保つ働きの他に、MET channel (Mechano Electrical Transduction channel: 機械的刺激で開閉するイオンチャンネル) を制御している可能性がある事が示唆されている。*CDH23* 遺伝子は、Usher 症候群タイプ 1D、常染色体劣性遺伝形式をとる非症候群性難聴 (DFNB12) の原因遺伝子であることが報告されており、*CDH23* 遺伝子が聴覚刺激受容において重要な役割

を果たすことが明らかになっている。本研究では日本人においても *CDH23* 遺伝子が関与しているか否かを検討するため、常染色体劣性遺伝形式をとる日本人難聴家系における *CDH23* 遺伝子の変異解析を行い検討した。

研究方法

64 家系の常染色体劣性遺伝形式を呈する非症候群性感音難聴患者を対象に、インフォームドコンセント後に採血を行い DNA を抽出した。*CDH23* 遺伝子のエクソン部分を特異的なプライマーにより増幅し 69 個のエクソンからなる coding region 全長について直接シーケンス法により遺伝子変異を検索した。

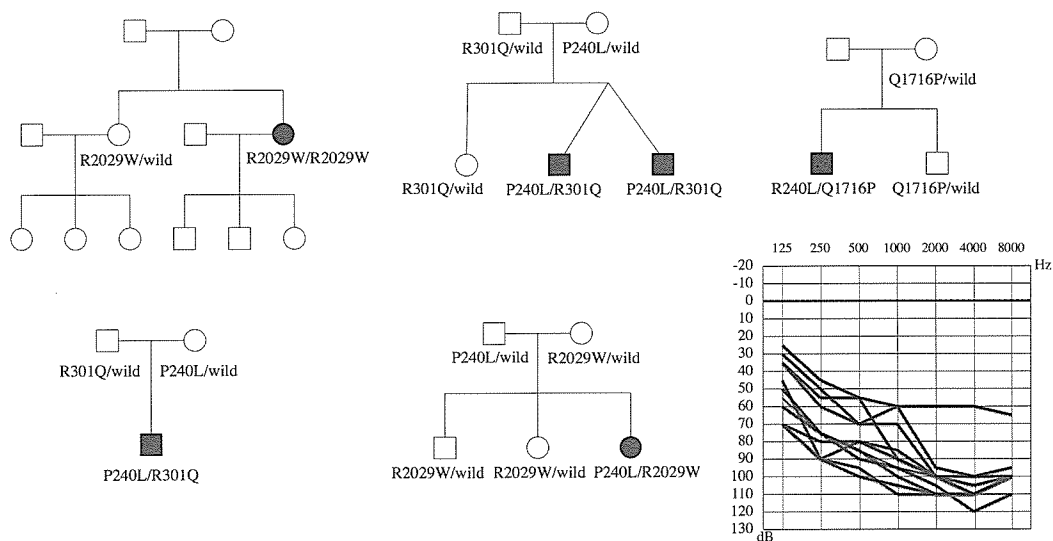


図1 症例の家系図と患者の聴力像

(倫理面への配慮)

1. 遺伝子診断、検査に際しては同意書を作成し研究対象者のインフォームドコンセントを得ている。
2. 当該研究課題に関しては学内(信州大学医学部)の倫理委員会で承認されている。

研究結果

常染色体劣性遺伝形式をとる日本人家系5家系6名に *CDH23* 遺伝子変異が見出された。また臨床型としては6名とも高音漸減型感音難聴を呈していた(図1)。

考察

CDH23 遺伝子変異に関しては、蛋白質が大きく変化しない変異(ミスセンス変異など)の場合は、常染色体劣性遺伝形式をとる非症候群性難聴となり、蛋白質が大きく変化する変異(フレームシフト変異、ナンセンス変異など)の場合は、先天性難聴

と網膜色素変性症を伴う Usher 症候群タイプ 1D となることが報告されている。本研究により見出された *CDH23* 遺伝子変異はすべてミスセンス変異であり、従来の報告と合致していた。また今回見出された4変異すべてが欧米人には報告のない新規遺伝子変異であり、日本人難聴患者に見出される *CDH23* 遺伝子変異の種類は欧米人難聴患者とは異なっていることが明らかになった。これは *GJB2*、*SLC26A4* 遺伝子変異の例に見られるように同じ原因遺伝子であっても民族により変異の種類は異なることと同様であり共通先祖の存在が示唆された。*CDH23* 遺伝子変異による難聴の場合は有毛細胞が主として障害されると考えられ、高度難聴者に対しては人工内耳が有効と推測される。今回 *CDH23* 遺伝子変異による難聴と診断された6名の内3名に対して人工内耳埋め込み術が施行されており良好な結果が得られている。従って今後

CDH23 遺伝子検査は単なる原因診断のみでなく、難聴の予後の推測や手術前に人工内耳の有効性を確認できる検査として、診療やカウンセリングを行う上での重要な検査となり得ると考えられた。

結 論

今回の結果により *CDH23* 遺伝子変異は日本人の難聴患者の重要な原因遺伝子の 1 つであることが明らかとなった。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

Wagatsuma et al., Distribution and frequencies of *CDH23* mutations in Japanese non-syndromic hearing loss patients (submitted)

2. 学会発表

CDH23 遺伝子変異による難聴（第 16 回日本耳科学会）

知的財産権の出願・登録状況

なし

SLC26A4 変異を持つ患者の臨床像

分担研究者：宇佐美真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：鈴木 宏明（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：大島 章（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：工 穰（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

我々は従来より日本人難聴患者の遺伝子解析を行い、*SLC26A4* 遺伝子、*GJB2* 遺伝子、ミトコンドリア遺伝子、*EYA1* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子など多数の難聴遺伝子が日本人難聴患者にも深く関与していることを報告してきた。近年、難聴の原因検索およびその後の適切な治療法の選択のために、難聴の遺伝学的検査が重要な役割を担うようになってきた。従って患者への遺伝カウンセリングも含め、予後の推測、適切な治療法の選択のためにも情報提供がますます重要となってきた。今回 *SLC26A4* 遺伝子変異を持つ患者の詳細な臨床像につき検討した。

研究目的

SLC26A4 遺伝子変異は Pendred 症候群および前庭水管拡大を伴う非症候性難聴の原因と考えられているが、両者の間には表現型の違いが認められることが知られている。従来 Pendred 症候群と前庭水管拡大を伴う非症候性難聴は異なる疾患群とされていたが、近年の遺伝子検索の進歩により両者は同一の疾患群と考えられてきている。

また *SLC26A4* 変異により惹起される表現型は甲状腺腫の有無をはじめとして聴力像、めまいの有無などにおいても差異が認められる。しかしながらこれらの多彩な表現型と遺伝子型の関係は明らかになっていないのが現状である。今回 *SLC26A4* 変異を持つ患者の臨床像（聴力像、めまいの有

無、甲状腺腫の有無）と表現型と遺伝子型の関連について詳細に検討した。

研究方法

biallelic な *SLC26A4* 変異を持つ難聴患者（ホモもしくは複合ヘテロ）39 名の臨床像（聴力レベル、聴力の変動、進行、めまいの有無、甲状腺腫の有無）、また遺伝子型と表現型について比較検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断、検査に際しては同意書を作成し研究対象者のインフォームドコンセントを得ている。

当該研究課題に関しては学内（信州大学医学部）の倫理委員会で承認されている。

研究結果

平均聴力は 74.6dB であり中等度から高度難聴であり個人差が大きかったが年齢とともに進行する傾向が認められた。またいずれの症例も言語習得前の難聴と考えられ、高率で聴力の変動 (92.3%)、進行 (88.0%) を認めた。また 24 人 (70.6%) の患者でめまいの合併を認めた。10 名 (27.8%) の

患者で甲状腺腫の合併を認めたが、すべて 12 才以降の発症であった。まためまい、甲状腺腫の有無と聴力像については明らかな関連は認められなかった。また聴力像と遺伝子型においても明らかな相関関係は認められなかった。
(図 1~4)。

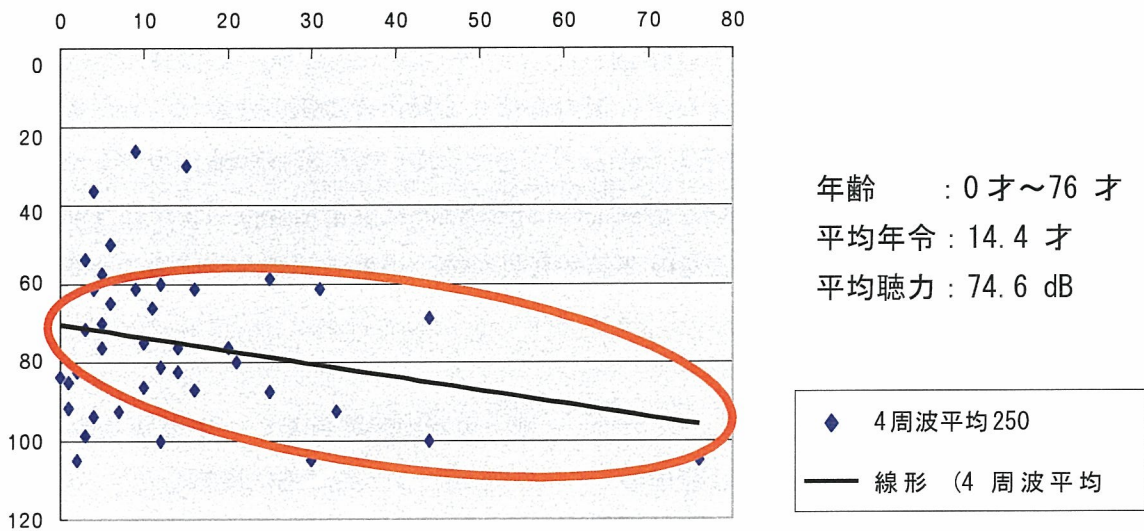


図 1 年齢と聴力像

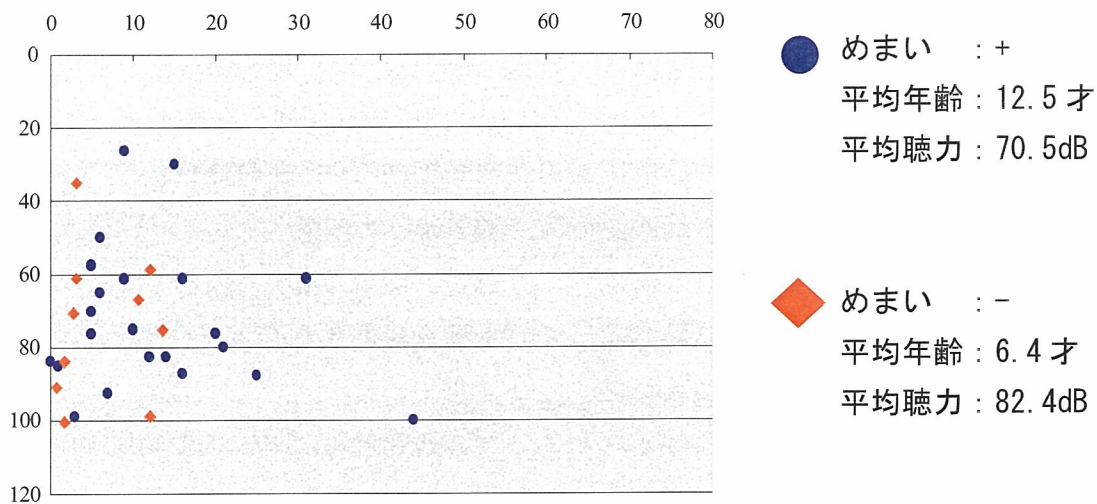


図 2 めまいの有無と聴力像

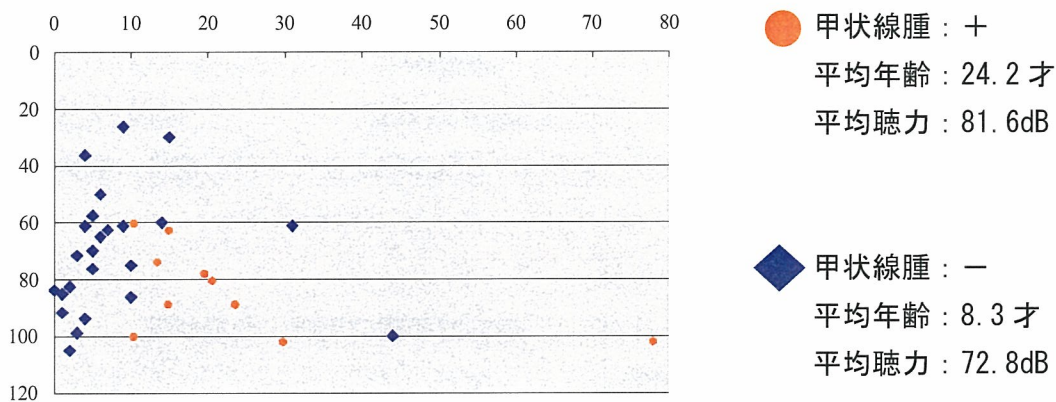


図3 甲状腺腫の有無と聴力像

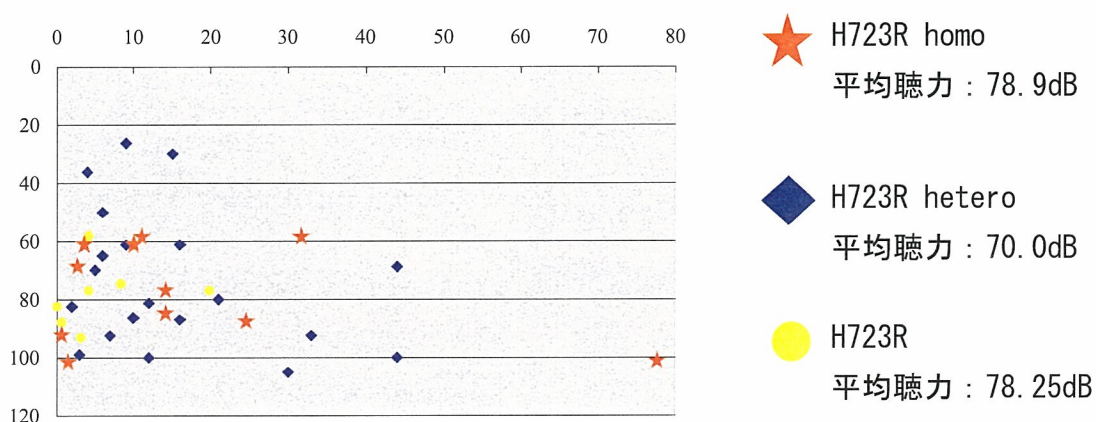


図4 変異の種類と聴力像

考察

SLC26A4 遺伝子変異は Pendred 症候群と前庭水管拡大を伴う非症候難聴の原因遺伝子とされている。甲状腺腫の頻度に関しては報告によりばらつきが認められている。一般的に 10 歳代以降の発症が多いとされているが、今回の検討でも発症時期は 12 歳以降であることが確認された。表現型として甲状腺腫の有無を議論する場合は年齢が重要であり、長期の経過観察を行った上で臨床型を確定する必要があると考えられた。従来の報告と同様に高率で聴力の変動、進行、めまいの合併が認められた。遺

伝子型による難聴の程度の差、随伴症状の違いは認められなかった。今回 *SLC26A4* 遺伝子変異を伴う難聴患者の詳細な臨床型が明らかになったことから、難聴の進行、めまいなど臨床症状の予後に関して、変異の認められた患者への適切な情報提供が可能となった。

結論

今回の結果により *SLC26A4* 遺伝子変異の臨床像が明らかになり遺伝子変異を持つ患者への詳細な情報提供が可能となった。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

Suzuki et al., Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with SLC26A4

mutations. Acta Oto-Laryngologica (in press)

2. 学会発表

SLC26A4 変異を持つ患者の臨床像 (第50回日本聴覚医学会)

知的財産権の出願・登録状況

なし

Usher Syndrome Type II の USH2A 遺伝子解析

分担研究者：岩崎 聡（愛知医科大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：中西 啓（浜松医科大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：水田 邦博（浜松医科大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：大坪 正史（浜松医科大学光量子医学研究センター）
共同研究者：蓑島 伸生（浜松医科大学光量子医学研究センター）
共同研究者：堀田 喜裕（浜松医科大学眼科）

研究要旨

臨床症状より Usher Syndrome Type2 と診断した患者に対し、Type2A の原因遺伝子である USH2A の遺伝子解析をおこない新規の遺伝子変異を同定した。

研究目的

Usher Syndrome は、感音難聴と網膜色素変性症を合併する常染色体劣性遺伝性疾患である。現在までに難聴と視覚障害を合併する疾患は約 40 種類知られているが、その中で約半数を占め最も頻度が高い。

Usher Syndrome の患者は視覚と聴覚からの情報が制限されるため、日常生活で多大なハンディキャップを負っている。難聴に対する治療として、人工内耳埋込術や補聴器装用がおこなわれているが、難聴が出現してから数年後に網膜色素変性症が出現するため、臨床症状から確定診断した後に治療を開始しても十分な効果をあげることができない。Usher Syndrome の早期診断が可能であれば、より効果的な治療が可能であると考えられる。そこで、早期診断が可能な遺伝子診断システムの構築を目指し、Usher Syndrome の遺伝子解析をおこなった。

研究方法

Usher Syndrome は、症状の程度と発症時期により Type1 から Type3 の 3 つの Type に分類される。さらに、原因遺伝子の遺伝子座により、Type1 は 6 個 (Type1B ~1G)、Type2 は 2 個 (Type2A、2C)、Type3 は 1 個 (Type3A) の Subtype に分類され、Type1 で 5 個 (MYO7A、USH1C、CDH23、PCDH15、SANS)、Type2 で 2 個 (USH2A、VLGR1b)、Type3 で 1 個 (USH3A) の原因遺伝子が同定されている。欧米での報告によると、3 つの Type の中で、Type1 は 25~44%、Type2 は 56~75%、Type3 は 0~2% であり、Type2 の頻度が最も高い。さらに、Type2 のなかで Type2A が 74~90% を占める。

そこで、最も患者の頻度が高い Type2 の患者を対象として、PCR ダイレクトシーケンシング法を用いて Type2A の原因遺伝子である USH2A の遺伝子解析をおこなった。

まず、USH2A の塩基配列をデータベー