

働き盛りにおこる難聴 —突発性難聴と遺伝子多型—

杉浦 彩子¹⁾, 内田 育恵²⁾, 寺西 正明³⁾, 中島 務³⁾

¹⁾国立長寿医療研究センター耳鼻咽喉科

²⁾愛知医科大学耳鼻咽喉科

³⁾名古屋大学大学院医学系研究科頭頸部・感覚器外科学講座耳鼻咽喉科

(平成 25 年 5 月 17 日受付)

要旨：突発性難聴は突然発症する原因不明の高度感音難聴であり，中高年者の発症が多い．病因としては感染説，内耳膜損傷説，循環障害説，自己免疫説などが唱えられている．近年その遺伝的背景についての解明が進んできているが，本稿ではこれまでに報告されている突発性難聴のリスクを高める可能性のある遺伝子多型を概説する．

5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸を 5-メチルテトラヒドロ葉酸に還元する酵素である methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) は，葉酸代謝を介してメチオニン代謝にも関与している．C677T 多型，A1298C 多型ではマイナーアレル存在下での酵素活性が低下し，有害作用をもつホモシステインの血中濃度を上昇させ，動脈硬化のリスクを上げることが知られている．突発性難聴においてもその有意な関連が報告されている．また循環障害に関わる他の遺伝子多型では凝固系に関わる glycoprotein Ia や factor V Leiden の遺伝子多型について有意な関連が報告されている．

酸化ストレス関連遺伝子の多型は騒音性難聴にて多く報告されており，突発性難聴では予後に関連する可能性もある．NO を合成する nitric oxide synthase (NOS) の遺伝子多型はわれわれの検討をはじめ，複数の施設で突発性難聴のリスクを高めると報告されている．NO 合成が低下すると考えられている多型で突発性難聴のリスクが高くなっており，循環障害の関わりを示唆する結果となっている．

突発性難聴に関連する遺伝子多型について，これまでは循環障害に関与する遺伝子多型の報告が多いが，炎症関連の遺伝子多型などについても報告があり，今後も遺伝的背景からの病態像の解明が進んでいくだろう．

(日職災医誌，61：351—355，2013)

—キーワード—

突発性難聴，遺伝子多型，危険因子

はじめに

突発性難聴は突然発症する原因不明の高度感音難聴である．2001 年の厚生省による全国の突発性難聴疫学調査では年間推定受療率は人口 10 万人あたり 27.5 人で，30 歳代から罹患数が年間 2,000 名を越え，50 歳代，60 歳代にピークがあり¹⁾，働き盛りに急に起こりうる難聴といえる．2012 年には突発性難聴の診断基準が改訂され，表 1 に示すように，「隣り合う 3 周波数で各 30dB 以上の難聴が 72 時間以内に生じた」という難聴の定義が明記された²⁾．突発性難聴の予後は決してよいとはいえず，治癒す

るのは約 1/3，不変のままの場合も約 1/3 であり，めまいを伴うものや，難聴が高度のものは予後不良となりやすい．突発性難聴の原因は不明だが，ウイルス，細菌，真菌などによる内耳への感染が原因とする感染説，内耳膜迷路の破裂や外リンパ瘻によるとする内耳膜損傷説，内耳の微小梗塞や血液のうっ滞，血管攣縮によるとする循環障害説，内耳への自己免疫説などが挙げられており，実際にはこれらの病態が含まれる症候群と考えられている³⁾．突発性難聴のリスクファクターとしては糖尿病，高血圧，疲労，飲酒，葉酸欠乏などが報告されており⁴⁾，近年では遺伝子多型との関連が報告されてきている．本稿

では突発性難聴の遺伝子多型についての概要を述べる。

突発性難聴と遺伝子多型

突発性難聴における遺伝子多型に関する検討は2004年ごろから報告されるようになり、これまでに関連が有意であったと報告されている遺伝子多型には、血小板膜糖タンパクである glycoprotein Ia, IIIa⁵⁾⁶⁾、静脈血栓塞栓のリスクを増加させることで知られる factor V Leiden⁷⁾⁸⁾、葉酸代謝に関わる酵素である methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)^{9)~13)} 及び methionine synthase (MTR)¹⁰⁾、血管拡張や酸化ストレスに関わる nitric oxide synthase (NOS)¹⁴⁾¹⁵⁾、細胞外マトリックスの分解などを行う matrix metalloproteinase-1 (MMP1)¹⁶⁾、多彩な生理活性をもつリン酸化酵素である protein kinase C-eta (PRKCH)¹⁷⁾、補体活性に関わる complement factor H (CFH)¹⁸⁾、組織プラスミノゲン活性を抑制する plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)¹⁹⁾、ストレス時などに発現が上昇して細胞を保護する heat shock protein 70 (HSP70)²⁰⁾、インターロイキン 1A²¹⁾、4²²⁾、6²³⁾と実に様々

なものがある(表2)。おそらく微小循環障害といった突発性難聴の原因そのものに作用するものと、内耳障害を引き起こすような炎症や循環障害等が起きたときに回復を阻んで難聴を顕在化させるものが含まれていると推測される。

MTHFR

突発性難聴に関する遺伝子多型で最も多く報告されているのは葉酸代謝に関わる MTHFR である。図1に示すように葉酸代謝とメチオニン代謝は相補的な関係にあり、メチルテトラヒドロ葉酸のメチル基でホモシステインをメチル化することにより、有害なホモシステインがメチオニンに代謝される。ホモシステインは血管内皮細胞を障害する作用をもっており、血中のホモシステインが高値であると、動脈硬化のリスクが高くなることが知られている。MTHFR は5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸を5-メチルテトラヒドロ葉酸にする酵素であるが、遺伝子多型の部位としては C677T 多型、A1298C 多型ではマイナーアレル存在下での酵素活性が低下し、血中ホモシステイン値が高値になることが報告されている。そのため冠動脈疾患をはじめとした様々な疾患との関連について報告されている。突発性難聴に関する報告は主に C677T 多型である。MTHFR の活性が低下している場合に、血中葉酸も低値で、MTR の活性も低下していると、一層メチルテトラヒドロ葉酸が生産されないためにホモシステインが高値になる。逆に葉酸や MTR の活性に関わるビタミン B12 をきちんと補うことで MTHFR 活性が低下していてもある程度補える可能性がある。テーラーメイド医療として MTHFR のホモ変異保持者に葉酸やビタミン B12 を補充する試験も行われている。一方、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸は、DNA 合成系に必

表1 突発性難聴診断基準

主症状
1. 突然発症
2. 高度感音難聴
3. 原因不明
参考事項
1. 難聴（隣り合う3周波数で各30dB以上の難聴が72時間以内に生じた）
2. 耳鳴
3. めまい、および吐気・嘔吐
4. 第8脳神経以外に顕著な神経症状を伴うことはない

診断の基準：主症状の全事項をみたすもの
(厚生労働省特定疾患急性高度難聴研究班, 2012年)

表2 突発性難聴と遺伝子多型に関する報告

遺伝子	報告者	掲載年
platelet glycoprotein Ia	Rudack C, et al.	2004
methylenetetrahydrofolate reductase	Capaccio P, et al.	2005
nitric oxide synthase	Fatini C, et al.	2005
Factor V Leiden	Gorur, et al.	2005
IL4	Nam SI, et al.	2006
methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase	Gross M, et al.	2006
Factor V Leiden	Capaccio P, et al.	2007
methylenetetrahydrofolate reductase	Yildiz Z, et al.	2007
methylenetetrahydrofolate reductase	Uchida Y, et al.	2010
matrix metalloproteinase-1	Nam SI, et al.	2011
IL1A	Furuta T, et al.	2011
protein kinase C-Eta	Uchida Y, et al.	2011
IL6	Hiramatsu M, et al.	2012
methylenetetrahydrofolate reductase	Pollak A, et al.	2012
complement factor H	Nishio N, et al.	2012
plasminogen activator inhibitor-1	Cho SH, et al.	2012
heat shock protein 70	Chien CY, et al.	2012
platelet glycoprotein Ia, IIIa	Ballesteros F, et al.	2012
nitric oxide synthase	Teranishi M, et al.	2013

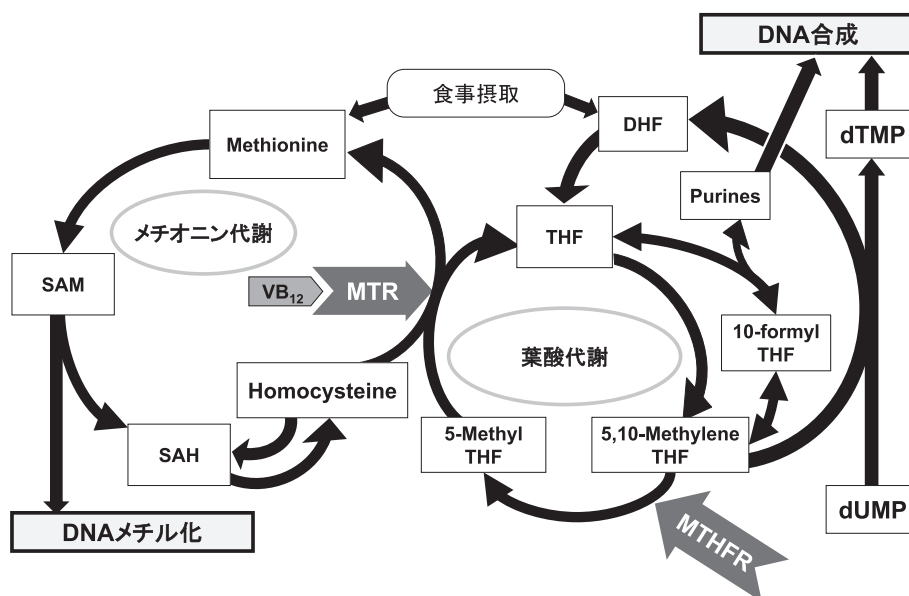


図 1

文献 24) より改変

THF, tetrahydrofolate; DHF, dihydrofolate; dUMP, deoxyuridine monophosphate; dTMP, deoxythymidine monophosphate; SAM, S-adenosylmethionine; SAH, S-adenosylhomocysteine

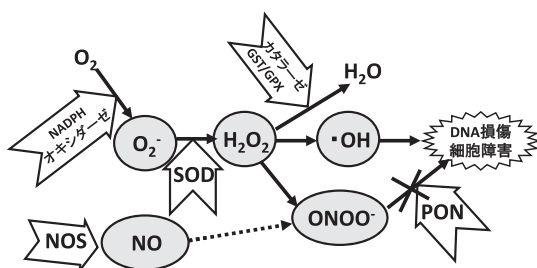


図 2

文献 25) より改変

NOS, nitric oxide synthase; SOD, superoxide dismutase; GST, glutathione S-transferase; GPX, glutathione peroxidase; PON, paraoxonase; $O_2^{\cdot-}$, superoxide anion; H_2O_2 , hydrogen peroxide; $\cdot OH$, hydroxyl radical; $ONOO^{\cdot-}$, peroxynitrite

要である。MTHFR 活性低下により 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸が余剰傾向にある MTHFR C677T 多型マイナーアレル保持者では、環境要因や他遺伝子多型との併存などの一定の要件下で、大腸癌、肝細胞癌、食道癌のリスク低下がみられるなどの有利性も報告されている。われわれは MTR の A2756G 多型と MTHFR C677T 多型の関連を検討し、MTHFR C677T 多型のマイナーアレルは、MTR が野生型であれば、中高年齢難聴のリスク低下に関連していることを報告した²⁴⁾。

MTHFR 以外の循環障害関連遺伝子多型

MTHFR 以外に有意な関連があると報告がされている遺伝子多型は、血小板凝集にかかわる glycoprotein Ia⁵⁶⁾、第 V 因子の変異で静脈血栓塞栓のリスクをあげる

ことで知られる Factor V Leiden⁷⁾⁸⁾がある。冠動脈疾患との関連が多く報告されているのは、glycoprotein IIa, IIIa であり、glycoprotein Ia に関しては今後さらなる検討が必要と考えられる。また、Factor V Leiden に関しては、突発性難聴との有意な関連は認められないという報告もあり、また人種によってかなり変異の頻度が異なり、白人では多いが黒人・黄色人では少なく、有意とする報告もトルコ⁷⁾およびイタリア⁸⁾における報告である。

MTHFR や glycoprotein や factor V と同様に凝集系に作用し、冠動脈疾患など動脈硬化性病変のリスクになるものとしてプロトロンビン、PAI-1 などがあり、いずれも突発性難聴との関連について検討されているが、プロトロンビンの遺伝子多型に関しては関連が認められていない。PAI-1 の遺伝子多型に関しては、突発性難聴との有意な関連を認めたとする Cho らの報告¹⁹⁾に対して、Yildiz らは関連を認められなかったと報告しており¹¹⁾、今後の検討が必要である。

酸化ストレス関連遺伝子多型

活性酸素種の生成・消去には図 2 のように多くの酸化ストレス関連遺伝子が関与し、酸化ストレス応答は体内の様々な組織の障害に関連している。内耳においても superoxide dismutase (SOD) や glutathione peroxidase (GPX) のノックアウトマウスでは騒音感受性が亢進することが報告されており²⁶⁾²⁷⁾、酸化ストレス関連遺伝子多型と聴力との関連は、突発性難聴よりも騒音性難聴に関して多く報告されてきた。騒音性難聴に関しては glutathione S-transferase (GST)²⁸⁾や SOD²⁹⁾、HSP70³⁰⁾との関

連が複数の施設から報告されている。突発性難聴においてはNOSの遺伝子多型との有意な関連を認めたとするFatiniら¹⁴⁾の報告があり、われわれも同様にNOS3のG894T多型の有意な関連を報告している¹⁵⁾。NOは過剰に生産されると酸化ストレスが亢進して組織へ有害に作用する一方、適度な産生であれば血管が拡張し組織に保護的に働くという二面性をもっている。Fatiniらの報告¹⁴⁾でもわれわれの検討でも、NO産生が抑制されると考えられている遺伝子多型で突発性難聴のリスクが上がっており、NO産生は内耳に保護的に働いていると考えられた。しかし、HSP70²⁰⁾を除いて騒音性難聴で報告されているGST、SOD多型との有意な報告はない。われわれの検討ではSODの遺伝子多型は突発性難聴の発症のリスクには有意な関連を認められないものの、その予後に有意な関連を認めている³¹⁾。突発性難聴と騒音性難聴との病態の違いはあるものの、聴覚感受性をもつ遺伝子として今後も検討が必要と考えられた。

おわりに

突発性難聴の最新の知見について、遺伝子多型から浮かび上がってくる突発性難聴の病態像について概説した。突発性難聴はいまだ予後不良の症例も認められ、原因の特定は難しい。循環障害、感染、内耳膜損傷、自己免疫といった病態が含まれた症候群と推測されるが、遺伝的素因と環境要因が複雑に絡み合った内耳の循環障害が重大な背景因子のひとつと考えられる。

文 献

- 1) 中島 務, 富永光雄, イエーダ・マリア・インダ, 他: 2001年発症の突発性難聴全国疫学調査—聴力の予後に及ぼす因子の検討—. *Audiology Japan* 47: 109—118, 2004.
- 2) 厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班平成24年度研究業績報告書.
- 3) 岡田昌浩, 暁 清文: 突発性難聴 よくわかる聴覚障害—難聴と耳鳴のすべて— 第1版. 大阪, 永井書店, 2010, pp 137—147.
- 4) Lin RJ, Krall R, Westerberg BD, et al: Systematic review and meta-analysis of the risk factors for sudden sensorineural hearing loss in adults. *Laryngoscope* 122: 624—635, 2012.
- 5) Rudack C, Langer C, Junker R: Platelet GPIaC807T polymorphism is associated with negative outcome of sudden hearing loss. *Hear Res* 191: 41—48, 2004.
- 6) Ballesteros F, Tassies D, Reverter JC, et al: Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: classic cardiovascular and new genetic risk factors. *Audiol Neurotol* 17: 400—408, 2012.
- 7) Görür K, Tuncer U, Eskandari G, et al: The role of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 26: 599—601, 2005.
- 8) Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, et al: Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing

- loss. *Laryngoscope* 117: 547—551, 2007.
- 9) Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, et al: Sudden hearing loss and MTHFR 677C>T/1298A>G; C gene polymorphisms. *Genet Med* 7: 206—208, 2005.
- 10) Gross M, Friedman G, Eliashar R, et al: Impact of methionine synthase gene and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on the risk of sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurotol* 11: 287—293, 2006.
- 11) Yildiz Z, Ulu A, Incesulu A, et al: The importance of thrombotic risk factors in the development of idiopathic sudden hearing loss. *Clin Appl Thromb Hemost* 14: 356—359, 2008.
- 12) Uchida Y, Sugiura S, Ando F, et al: Association of the C 677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 120: 791—795, 2010.
- 13) Pollak A, Mueller-Malesinska M, Lechowicz U, et al: MTHFR 677T is a strong determinant of the degree of hearing loss among Polish males with postlingual sensorineural hearing impairment. *DNA Cell Biol* 31: 1267—1273, 2012.
- 14) Fatini C, Mannini L, Sticchi E, et al: eNOS gene affects red cell deformability: role of T-786C, G894T, and 4a/4b polymorphisms. *Clin Appl Thromb Hemost* 11: 481—488, 2005.
- 15) Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, et al: Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Meniere's disease. *Free Radic Res* 47: 498—506, 2013.
- 16) Nam SI, Yu GI, Kim HJ, et al: A polymorphism at -1607 2 G in the matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) increased risk of sudden deafness in Korean population but not at -519A/G in MMP-1. *Laryngoscope* 121: 171—175, 2011.
- 17) Uchida Y, Sugiura S, Nakashima T, et al: Contribution of 1425G/A polymorphism in protein kinase C-Eta (PRKCH) gene and brain white matter lesions to the risk of sudden sensorineural hearing loss in a Japanese nested case-control study. *J Neurogenet* 25: 82—87, 2011.
- 18) Nishio N, Teranishi M, Uchida Y, et al: Contribution of complement factor H Y204H polymorphism to sudden sensorineural hearing loss risk and possible interaction with diabetes. *Gene* 499: 226—230, 2012.
- 19) Cho SH, Chen H, Kim IS, et al: Association of the 4g/5g polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 gene with sudden sensorineural hearing loss. A case control study. *BMC Ear Nose Throat Disord* 12: 5. doi: 10.1186/1472-6815-12-5, 2012.
- 20) Chien CY, Chang NC, Tai SY, et al: Heat shock protein 70 gene polymorphisms in sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurotol* 17: 381—385, 2012.
- 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) Nam SI, Ha E, Jung KH, et al: IL4 receptor polymorphism is associated with increased risk of sudden deafness in Korean population. *Life Sci* 78: 664—667, 2006.

- 23) Hiramatsu M, Teranishi M, Uchida Y, et al: Polymorphisms in genes involved in inflammatory pathways in patients with sudden sensorineural hearing loss. *J Neurogenet* 26: 387—896, 2012.
- 24) Uchida Y, Sugiura S, Ando F, et al: Hearing impairment risk and interaction of folate metabolism related gene polymorphisms in an aging study. *BMC Med Genet* 12: 35, 2011.
- 25) 須田玲子, 黒瀬 等: 活性酸素に対する細胞応答, 別冊・医学のあゆみ 酸化ストレス フリーラジカル医学生物学の最前線 Ver.2. 吉川敏一編. 東京, 医歯薬出版, 2006, pp 38—42.
- 26) Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, et al: Targeted deletion of the cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase gene (Sod1) increases susceptibility to noise-induced hearing loss. *Audiol Neurotol* 4: 237—246, 1999.
- 27) Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, et al: Targeted mutation of the gene for cellular glutathione peroxidase (Gpx1) increases noise-induced hearing loss in mice. *J Assoc Res Otolaryngol* 1: 243—254, 2000.
- 28) Shen H, Huo X, Liu K, et al: Genetic variation in GSTM1 is associated with susceptibility to noise-induced hearing loss in a Chinese population. *J Occup Environ Med* 54: 1157—1162, 2012.
- 29) Liu YM, Li XD, Guo X, et al: Association between polymorphisms in SOD1 and noise-induced hearing loss in Chinese workers. *Acta Otolaryngol* 130: 477—486, 2010.
- 30) Chang NC, Ho CK, Lin HY, et al: Association of polymorphisms of heat shock protein 70 with susceptibility to noise-induced hearing loss in the Taiwanese population. *Audiol Neurotol* 16: 168—174, 2011.
- 31) Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, et al: Polymorphisms in genes involved in oxidative stress response in patients with sudden sensorineural hearing loss and Meniere's disease in a Japanese population. *DNA Cell Biol* 31: 1555—1562, 2012.

別刷請求先 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35
国立長寿医療研究センター耳鼻咽喉科
杉浦 彩子

Reprint request:

Saiko Sugiura
Department of Otorhinolaryngology, National Center for Geriatrics and Gerontology, 35, Gengo, Morioka, Obu, Aichi, 474-8511, Japan

Sudden Sensorineural Hearing Loss and Polymorphisms

Saiko Sugiura¹⁾, Yasue Uchida²⁾, Masaaki Teranishi³⁾ and Tsutomu Nakashima³⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, National Center for Geriatrics and Gerontology

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Aichi Medical University

³⁾Department of Otorhinolaryngology, Cognitive and Speech Medicine, Nagoya University School of Medicine

Sudden sensorineural hearing loss (SSNHL) is syndrome characterized by rapid progression of hearing impairment, the cause of which is yet unknown. Various etiological theories such as infection, vascular impairment, damage to inner ear membrane, and autoimmune disorders have been proposed. Recent studies have investigated genetic risk factors for SSNHL. In this report, we aimed to review these current publications to identify risk polymorphisms for SSNHL.

Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is an enzyme that converts 5,10-methylene tetrahydrofolate (THF) to 5-methyl THF and is involved in the remethylation of homocysteine to methionine. The C677T and A1298C polymorphisms known to decrease the enzyme's activity, thereby leading to an increased risk of arteriosclerosis through hypercysteinemia. Several studies have reported significant associations between these MTHFR polymorphisms and SSNHL. In addition, several authors have reported that polymorphisms in glycoprotein Ia and Factor V Leiden proteins involved in coagulation system have been a significant correlation with the SSNHL.

The associations between polymorphisms in oxidative stress related genes and noise-induced hearing loss have been often reported. Although the association between these polymorphisms and SSNHL risk are not significant, the prognosis to SSNHL might be significant in the presence of these polymorphism. The enzyme nitric oxide synthase (NOS) produces NO, NOS polymorphism is associated with a significant risk of SSNHL. The polymorphic allele that results in decreased NO production increases the risk of SSNHL, thereby suggesting vascular impairment may play an important role in SSNHL onset.

Largely, the associations between SSNHL and genetic factors involved in vascular impairment have been reported, while other genetic factors, such as those involved inflammation have only been studied in recent times. Owing to such varied results, further studies will be required to elucidate the etiology of SSNHL.

(JJOMT, 61: 351—355, 2013)