

2025 年 5 月 27 日

報道関係者各位

北里大学
国立病院機構東京医療センター

難聴の原因遺伝子 *SLC12A2* の動物モデル開発とその病態解明 ーきこえない世界を減らすためにー

北里大学医学部分子遺伝学の務台英樹講師・藤岡正人教授、国立病院機構東京医療センター臨床研究センターの松永達雄部長の研究グループは、慶應義塾大学医学部共同利用研究室（細胞組織学）の黒田有希子講師・松尾光一教授、東京大学大学院農学生命科学研究科の市川紗希学部生（現：同薬学系研究科修士）・片岡直行准教授・田中智教授らと共同で、遺伝性難聴 DFNA78 のマウスモデルとして、原因遺伝子 *SLC12A2* に実際の患者と同等の遺伝子変異を導入した難聴モデルマウスの作出に成功しました。このマウスでは、蝸牛血管条変性とそれに伴う内リンパ腔という空間の著しい縮小を認め、同時に、この特徴的な形態変化と並行して変動する遺伝子を網羅的遺伝子発現解析で多数認めました。本研究は、遺伝性難聴の病態を明らかにしており、今後の治療法開発に大きな進展をもたらすと考えられます。この研究成果は、2025 年 4 月 28 日付で、*Scientific Reports* 誌に掲載されました。

研究成果のポイント

- ◆ 新生児 500-1,000 人に一人は生まれつき耳が聞こえにくい「先天性難聴」を持っています。この難聴が起きる仕組みを詳しく理解することは、根本的な治療法を開発するためにとても重要です。
- ◆ 私たちはこれまでの研究で、遺伝性難聴「DFNA78」の原因となる *SLC12A2* という遺伝子を見つけました。今回の研究では、この遺伝子の患者さんで見つかったスプライスバリエント（※1）と同じものをもつマウス（*Slc12a2^{Em2}*）を作りました。
- ◆ このマウスは難聴を呈しており、耳の中を詳しく調べると、「蝸牛（かぎゅう）の血管条」という、音を感じる細胞（感覚細胞）にとって大事な内リンパ（※2）を作る組織が大きく萎縮していました。さらに遺伝子の働きを調べた結果、正常な内リンパが十分に作られなくなることで、感覚細胞が音に反応できなくなると考えられました。
- ◆ この新しいマウスモデルにより、遺伝性難聴 DFNA78 が「蝸牛血管条の障害」が原因で起きることと考えられました。このマウスの研究により *SLC12A2* の機能や内リンパ維持の仕組みについての理解が深まり、新しい難聴治療法の開発にもつながると考えています。



図：*Slc12a2^{Em2}* マウスがホモ接合体（*Slc12a2^{Em2/Em2}*、中）で示す内耳蝸牛血管条（矢印）の萎縮。右では、ホモ接合体が示す難聴（赤線、右）。蝸牛組織像は nano3DX、聴力測定は ABR 法により取得。

研究の背景

先天性難聴（生まれつきの難聴）は、新生児 500—1,000 人に 1 名の割合でおこり、その 60-70% は体の設計図である遺伝子の異常が原因です。難聴を引き起こす遺伝子はこれまでに 150 種類以上見つかっていて、原因によって難聴の重さや進行の程度、ほかの体の部分への影響が変わります。そのため、どの遺伝子に異常があるのかを特定し、体の内部でどのような障害が起きているのか、患者さんの症状が将来どのように変化するのか（あるいはしないのか）を知ることが、治療や支援のために非常に重要です。

音を感じる器官である蝸牛（かぎゅう）は頭の側頭骨という硬い骨に囲まれた小さな器官であるため外部からの観察が難しく、また再生しないため取り出して調べることもできません。そこで、患者さんと同じ原因で難聴になる動物（主にマウス）を作り、その動物を使って病気のしくみを研究する方法がとられています。これによって、病気の理解と治療法の開発が進みます。

私たちの研究チームは、日本の 4 つの家族の難聴患者さんから *SLC12A2* という遺伝子に異常があることを見つけ、2020 年に発表しました（参考文献）。*SLC12A2* 遺伝子の異常は DFNA78 と呼ばれる遺伝性難聴をひきおこし、患者さんは生まれつき高度から重度の難聴になります。さらに、見つかったすべての異常がエクソン 21（※3）という遺伝子の特定の部位に集中しており、この異常によって SLC12A2 タンパク質がそのイオン（Na⁺、K⁺、そして Cl⁻）の通り道としての働きを失うことも明らかにしています。しかしそれがどのように難聴という症状につながるのか、詳しい仕組みはまだ不明でした。

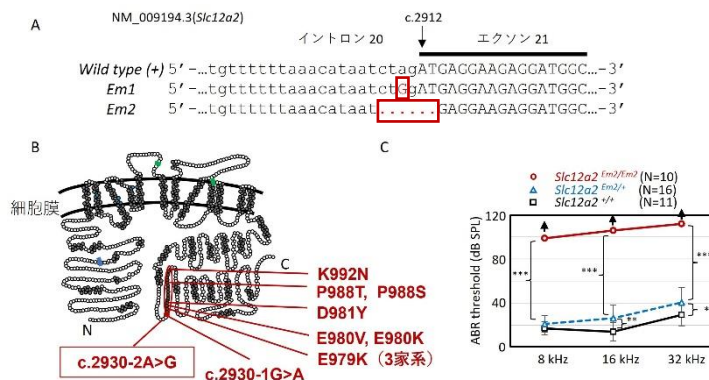
SLC12A2 タンパク質は体中のほとんど全ての細胞の細胞膜上に存在しており、細胞の浸透圧（水分やイオンのバランス）を調整する役割を持っています。蝸牛では「血管条」という内リンパを作る組織に特に多く存在します。過去の研究で、*Slc12a2* が完全に欠損したマウスは内リンパを作れず難聴になることがわかっています。

一方で、*SLC12A2* は「Kilquist 症候群（MIM 619080）」という脳や消化器にも問題がでる病気の原因にもなります。この場合 SLC12A2 タンパク質が完全になくなるのが原因です。DFNA78 の患者さんでは SLC12A2 が完全になくなるのではなく、特定の部分（エクソン 21）だけに異常があります。このため、これまでの「*Slc12a2* が完全にないマウス」を使った研究では DFNA78 と同じ症状が再現できているか保証がありません。そこで私たちは、DFNA78 と同様に *Slc12a2* のエクソン 21 に異常をもつマウスを新たに作り、病気の仕組みを詳しく調べることにしました。

研究内容と成果

本研究では DFNA78 の病態解析と今後の治療法開発研究のモデルとして、患者でみつかった、*SLC12A2* のエクソン 21 のスプライスバリエーションと同様の遺伝子変異を導入した 2 系統のマウス

（*Slc12a2*^{Em1}、*Slc12a2*^{Em2}）をゲノム編集技術により作出しました。*Slc12a2*^{Em2} マウスは変異ホモ（*Slc12a2*^{Em2/Em2}）で音刺激に対する反応が消失しました（図 1）。変異ヘテロ（*Slc12a2*^{Em2/+}）でも聴力の低下がみられましたが、不思議なことにこの効果はメスでのみ認められました。この性差の説明は今後の課題です。



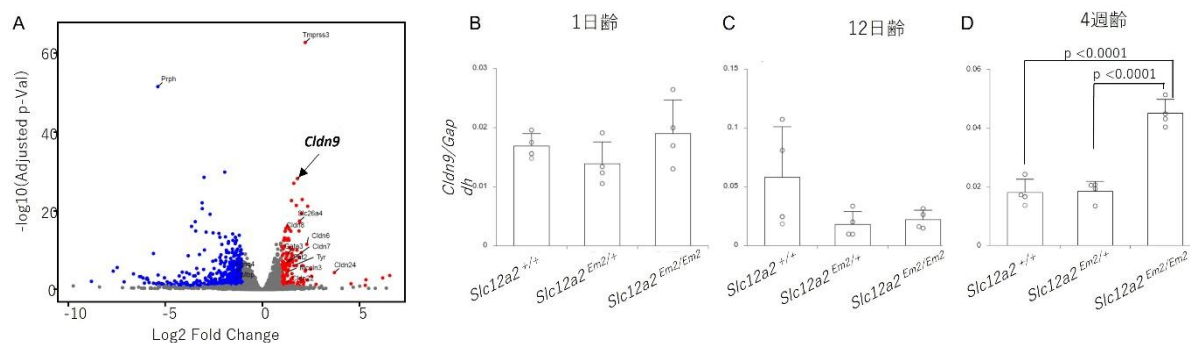


図4 蝸牛組織での野生型および *Slc12a2*^{Em2} 変異ホモマウスの網羅的遺伝子発現解析 A: volcano plot による発現変動遺伝子の全体像。各点は変異ホモマウス蝸牛で発現量上昇(赤)または減少(青)した遺伝子を意味する。 B-D: 生後発達期での *Cldn9* 発現量の比較を定量的 RTPCR で比較した結果。4 週齢変異ホモマウス蝸牛で *Cldn9* 発現量が増加していた

私たちは、*Slc12a2*^{Em2} マウスが示す難聴の病態は、*Slc12a2* のエクソン 21 領域の消失による機能不全のため蝸牛内リンパ産生量が減少し、そして浸透圧変化に対応した細胞萎縮のため細胞間隙からの内リンパの「漏れ」により、内リンパ組成が乱れ感覚細胞の音刺激に対する反応が消失した結果と推測しています。*Cldn9* タンパク質の上昇は、内リンパの「漏れ」を防ぐための生理的反応と考えています(図5)。

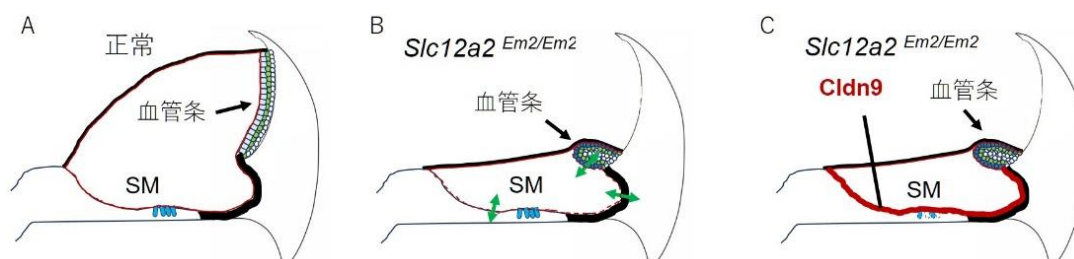


図5 *Slc12a2*^{Em2} マウスで難聴がおきる仕組み(仮説) A: 正常では、内リンパは血管条から中央階(SM)へと産生される B: Em2 変異ホモでは内リンパ産生が減少し、また浸透圧調節のため細胞が萎縮し、細胞間隙から内リンパが漏出し(緑矢印)、感覚細胞が音刺激に反応しなくなる C: 細胞間密着結合分子の一つ *Cldn9* の発現増加(赤)により細胞間隙が補修される

もう1系統の *Slc12a2*^{Em1} マウスは意外なことに、*Slc12a2*^{Em2} マウスとは異なり変異ホモでも聴力正常で、蝸牛形態も正常でした。*Slc12a2*^{Em1} マウス蝸牛では転写産物中に9塩基(3アミノ酸)短縮したエクソン21を持つものが存在していることが明らかとなり、これがイオン輸送能を保持しているためではないかと推測しています。エクソン21領域の塩基配列は動物種間で非常に高い保存性を示します。しかしエクソン21の5'末端にはヒトとマウス間にわずかに塩基の相違があり、これがスプライシングに異なる影響を与えていることが細胞実験で確認されました(図6)。つまり *Slc12a2*^{Em1} マウスが聴力正常である理由は、動物種により *SLC12A2* のエクソン21のスプライシング機構が異なることによるものです。

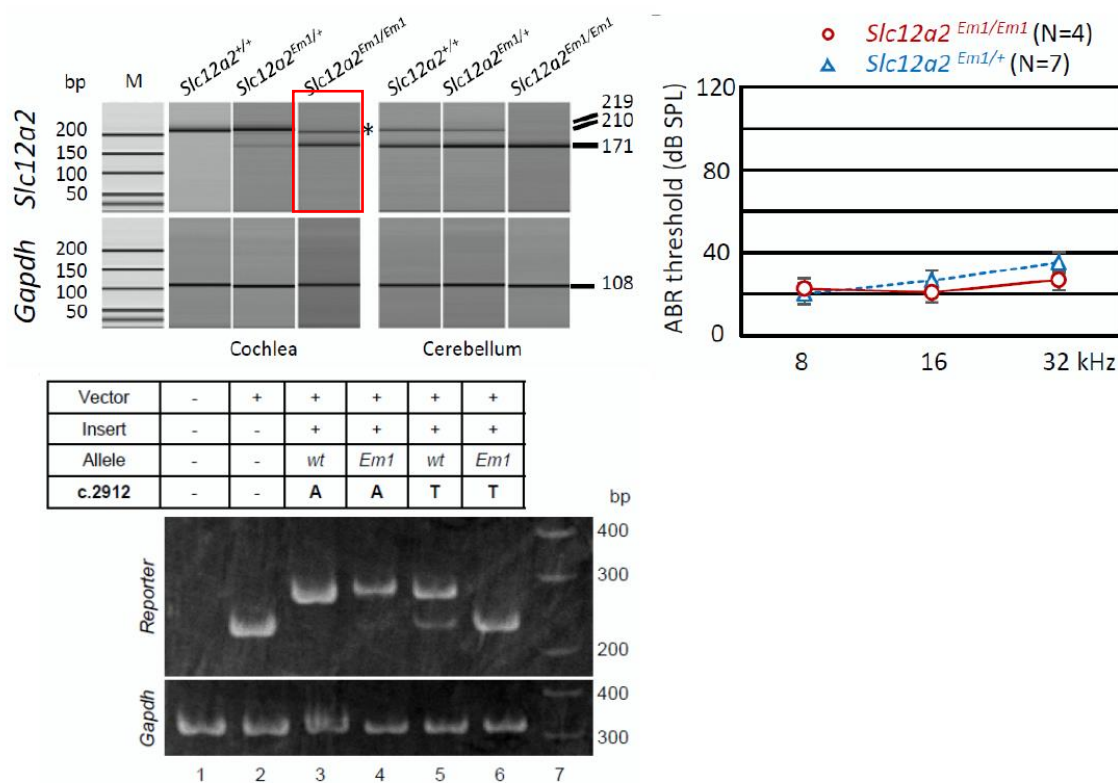


図6 エクソン 21 のスプライシングに対するマウスとヒトの違い 上左: *Slc12a2^{Em1}* マウスは変異ホモでもエクソン 21 が転写産物中に残る (赤枠の二つのバンド) 上右: *Slc12a2^{Em1}* マウス (赤線) は変異ホモでも聴力正常 下: Em1 変異に加え、エクソン 21 の 5'末端の塩基をマウス型 (A) からヒト型 (T) に変更するとエクソン 21 が転写産物中から消失し、一塩基の違いがマウスとヒトのスプライシング制御機構の相違につながることを示した

今後の展開

本研究で確立した *Slc12a2^{Em2}* マウスは、DFNA78 の病態解明にとどまらず、新しい治療法の開発に向けた前臨床研究にも活用できます。特に、遺伝子治療や分子標的治療の評価において重要な役割を果たすと期待されます。また今後の基礎医学研究の進展により、SLC12A2 の全塩基配列が決定されて 30 年たつにも関わらず、依然として機能未解明のエクソン 21 領域がもつ役割や、内リンパの電解質バランスの維持機構についての理解が深まると考えられます。

■参考文献: Mutai et al., 2020 Plos Genetics (<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008643>)

論文情報

掲載誌: Scientific Reports 15: 14790 (2025)

論文名: Complete omission of exon 21 from *Slc12a2* transcripts in mice results in hearing loss

著者: Hideki Mutai, Yukiko Kuroda, Shinobu Noji, Saki Ichikawa, Koichi Matsuo, Satoshi Tanaka, Naoyuki Kataoka, Masato Fujioka & Tatsuo Matsunaga

DOI: [10.1038/s41598-025-99827-7](https://doi.org/10.1038/s41598-025-99827-7)

■本研究は JSPS 科研費 18K0933, 21K09598, 24K12688、JSPS 先進ゲノム (212118)、上原記念生命科学財団 (201820479)、Amgen 財団 (Undergraduate Summer Research Program in Science and Biotechnology 2022) の助成を受けたものです。

用語解説

※1 スプライスバリエント：遺伝子がゲノム DNA から転写されるときに、一旦 DNA 配列がそのまま RNA へと転写されたのちに、タンパク質のアミノ酸配列情報の領域が折りたたまれて残り、それ以外の領域は切り取られてメッセンジャーRNA(mRNA)となる。この過程をスプライシングと呼び、スプライシングに影響を与える遺伝子変異をスプライスバリエントと呼ぶ。

※2 内リンパ：蝸牛内リンパ腔を満たす液体。細胞組織間やリンパ管中のリンパ液とは異なる、高カリウム低ナトリウム濃度の特殊な組成をしており、その組成が蝸牛の感覚細胞が音に反応するために必須である。蝸牛血管条から産生される。SLC12A2 は蝸牛血管条に豊富に存在し、周辺組織からイオンを取り込む輸送体として機能している。

※3 エクソン 21：遺伝子がゲノム DNA から mRNA へと転写される時に、スプライシングにより残るアミノ酸配列情報の領域をエクソン、切り取られる部分をイントロンと呼ぶ。SLC12A2はエクソンを 27 個もつ。遺伝性難聴 DFNA78 患者から検出される変異（病的バリエント）は今のところ例外なくエクソン 21 と周辺の領域のみから検出されている。

※4 密着結合と Cldn9：細胞が体の外の環境と接しているとき、細胞同士が密に接着して細胞間の隙間を完全にふさぎ、物質の通過を妨げることで組織の外側と内側を隔てている。これを密着結合（タイトジャンクション）とよび、Cldn9は密着結合を構成する遺伝子の一つである。

問い合わせ先

《研究に関すること》

北里大学医学部分子遺伝学

講師 務台 英樹（むたい ひでき）

e-mail：mutai.hideki@kitasato-u.ac.jp

国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部

部長 松永 達雄（まつなが たつお）

e-mail：tatsuo.matsunaga@kankakuki.jp

《取材に関すること》

学校法人北里研究所 広報室

〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

TEL：03-5791-6422

e-mail：kohoh@kitasato-u.ac.jp

独立行政法人国立病院機構東京医療センター

〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1

事務部企画課 三山 剛史（みやまつよし）

TEL：03-3411-0115

e-mail：miyama.tsuyoshi.gd@mail.hosp.go.jp