

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号：83904

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09376

研究課題名(和文)炎症性サイトカインからみた内耳性難聴の病態解明と個別化医療への応用

研究課題名(英文) Investigation of pathology of sensorineural hearing loss from inflammatory cytokines and application for treatment

研究代表者

寺西 正明(Teranishi, Masaaki)

独立行政法人国立病院機構(名古屋医療センター臨床研究センター)・耳鼻咽喉科・医長

研究者番号：20335037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：内耳性難聴および難聴の裏返しである耳鳴は、病態は不明の点が多く、治療もいまだ確立されていない。内耳性難聴や耳鳴は、環境要因や遺伝要因を含めた多因子により発症するものと考えられる。本研究では、臨床的研究として内耳性難聴や耳鳴のある症例での酸化ストレスや炎症性サイトカインの関連を検討した。耳鳴のリスクにuncoupling protein 1, 2およびprotein kinase C-etaの遺伝子多型が関連し、メニエール病にはplatelet glycoprotein Ia多型がリスクとなることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

内耳性難聴や耳鳴は、病態は不明の点が多いが、環境要因や遺伝要因を含めた多因子によるものと考えられる。本研究の成果により耳鳴やメニエール病で遺伝要因の関与が考えられた。内耳MRI画像の進歩により内耳血管透過性亢進や内リンパ水腫の評価が可能となった。画像所見も含めて病態を分類し、内耳性難聴や耳鳴の個別化医療に向けての基礎的なデータになることが考えられる。

研究成果の概要(英文)：Because genetic factors may contribute partly to the etiologies of inner ear diseases, we investigated the association between genetic polymorphisms located in genes related to the inflammatory pathway and susceptibility to Meniere disease and tinnitus. We found that uncoupling protein 1, 2 polymorphisms were significantly associated with the risk of tinnitus and platelet glycoprotein Ia polymorphism was associated with the risk of Meniere disease.

研究分野：医歯薬

キーワード：内耳 サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

内耳性難聴の病態は不明の点が多く、治療法もいまだ確立されていない。近年 3T の内耳 MRI の進歩により、血液迷路閉門の破綻や内リンパ水腫が臨床的に捉えられるようになってきた。突発性難聴やメニエール病のような内耳性難聴や難聴の裏返しである耳鳴の原因や発症のメカニズムは不明の点が多いが環境要因や遺伝要因を含めた多因子によるものと考えられる。臨床的研究として内耳性難聴や耳鳴症例で炎症に関連のある遺伝子多型を評価し、メニエール病症例での内耳 MRI 画像の所見と比較し、予後を検討するとともに、遺伝子多型からも病態を分類することは予防や治療の面で有意義なことと考えられる。

2. 研究の目的

内耳性難聴や耳鳴の炎症性サイトカインからみた病態解明と予防・治療法の確立

3. 研究の方法

「老化に関する長期縦断疫学研究」(NILS-LSA) 第 1 次調査に 1997 年 11 月から 2000 年 4 月までの間に参加した一般地域住民の中で、遺伝子多型採血を行った住民 1964 人(男 996 人、女 968 人、年齢は 40 歳~79 歳、平均 59.1 歳)を対象とした。耳鳴の有無別の遺伝子多型の遺伝子型分布を検討した。遺伝子多型採血を受けた第 2~7 次調査参加者のデータも検討に含めた。遺伝子多型としては、炎症・酸化ストレスに関連する IL6 (rs1800796), IL1A(rs1800587), IL1B (rs16944), UCP1(rs1800592), UCP2(rs660339)について検討した。一般化推定方程式モデルで、耳鳴の有無を目的変数とし、各遺伝子多型を説明変数とし、年齢、性、聴力、騒音職場歴、抑うつ、喫煙歴を調整項目とし、優性モデル、劣性モデルで解析した。内耳性難聴の代表的疾患であるメニエール病の症例とコントロールで炎症に関連する platelet glycoprotein Ia (GPIa; rs1126643)遺伝子多型について検討を行った。また MRI 所見について遺伝子多型別に検討を行った。

4. 研究成果

NILS-LSA 第 1 次調査に参加住民 1964 人のうち、耳鳴なしは 1288 人、耳鳴ありは 676 人であった。それぞれの遺伝子多型について、耳鳴のなし、ありの二群での遺伝子型分布を表 1 に示す。IL6, IL1A, IL1B の遺伝子多型については、二群で遺伝子型の分布に差はなかった。UCP1, UCP2 の遺伝子多型については、二群で遺伝子型の分布に差を認めた ($p=0.0218, 0.0414$)。一般化推定方程式モデルで、第 2~7 次調査参加者のデータも含めた累積データを用い、調整項目(年齢、性、聴力、騒音職場歴、抑うつ、喫煙歴)を入れ解析したところ、UCP1 の多型では劣性モデルで有意となりオッズ比は 0.7824 ($p=0.0096$)、UCP2 の多型では優性モデルで有意となりオッズ比は 1.2302 ($p=0.0227$)であった。IL6, IL1A, IL1B の多型はいずれのモデルでも有意ではなかった(表 2)。UCP はミトコンドリア内膜での酸化的リン酸化反応を脱共役させエネルギーを熱として放散する機能を持つ蛋白で、内耳にもマウスやラットで UCP の発現が報告されており特に UCP2 は内耳の保護に重要な役割を果たしていると考えられる。先行研究では UCP2 の Ala55Val 多型と中高年者の難聴が関連していた(Sugiura S et al, Acta Otolaryngol 2010)。今回の検討では UCP1 は劣性モデル、UCP2 は優性モデルで、調整項目を入れ解析したところ、有意な結果となり、中高年者の耳鳴に対し遺伝的背景の寄与の可能性が示唆された。メニエール病症例 189 名とコントロール 2226 名の間での検討では、GPIa (rs1126643) は遺伝子型分布は差がみられた(メニエール病 CC 50, TC 105, TT 34、コントロール CC 785, TC 1107, TT 334、 $p=0.0472$)。多重ロジスティック回帰分析による解析では、GPIa (rs1126643) は調整因子の有無にかかわらず有意差認め(年齢、性別調整因子ありでのオッズ比は 1.317) minor allele の carrier ではメニエール病のリスクが増加することが示唆された。臨床所見の検討として、メニエール病症例で行った、MR での内リンパ水腫との比較では、CC(35 耳)、CT(55 耳)、TT(20 耳)の三群で前庭、蝸牛ともスコアの有意差はなく、また三群間での聴力も有意差は認めなかった。Platelet glycoprotein (GP) Ia/IIa は、血小板の粘着に参与するコラーゲン受容体の一つである。GPIa C807T は、T アレルが増すと、血小板表面の GP Ia/IIa 受容体の密度が増し動脈の血栓が起きやすくなるとの報告がある。これまでに C807T 多型は虚血性心疾患のリスクと関連があるとの報告がある(Leone AM et al Heart 2004)。また GPIa807T アレルの頻度は突発性難聴症例でコントロールと比較して高くなっており、TT 遺伝子型の症例では突発性難聴での聴力回復が悪いとの報告がある(Rudack C et al Hear Res 2004, Ballesteros F et al Audiol

Neurotol 2012)。今回の検討でメニエール病においても、GPIa (rs1126643) はリスクとなることが考えられた。メニエール病症例で内リンパ水腫や聴力の点で、遺伝子型別に行った検討では臨床所見との関連は認めなかった。

表 1 各遺伝子多型の耳鳴の有無での遺伝子型分布 (第 1 次調査)

遺伝子多型	耳鳴なし	耳鳴あり	p 値
IL6			
CC	748	393	0.5701
CG	467	237	
GG	73	46	
IL1A			
CC	1031	562	0.2507
CT	243	108	
TT	14	6	
IL1B			
CC	348	196	0.3612
CT	680	334	
TT	260	146	
UCP1			
AA	336	165	0.0218
AG	635	375	
GG	317	136	
UCP2			
CC	358	153	0.0414
CT	646	357	
TT	284	166	

表 2 遺伝子多型と耳鳴のオッズ比
(第 1 次～第 7 次調査の累積データ)
(性別、年齢、難聴・騒音職場歴・抑うつ・喫煙歴の有無で調整)

遺伝子多型	オッズ比	95%CI	P 値
IL6			
優性モデル	0.9689	0.8289-1.1324	0.6910
劣性モデル	1.2156	0.8824-1.6746	0.2322
IL1A			
優性モデル	0.8847	0.7243-1.0807	0.2303
劣性モデル	0.5302	0.2068-1.3594	0.1866
IL1B			
優性モデル	0.9638	0.8126-1.1431	0.6718
劣性モデル	1.0848	0.8966-1.3125	0.4025
UCP1			
優性モデル	1.0522	0.8816-1.2557	0.5730
劣性モデル	0.7824	0.6498-0.9421	0.0096
UCP2			
優性モデル	1.2302	1.0294-1.4701	0.0227
劣性モデル	1.0418	0.8692-1.2487	0.6576

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Morioka M, Sugimoto S, Yoshida T, Teranishi M, Kobayashi M, Nishio N, Katayama N, Naganawa S, Sone M.	4. 巻 42
2. 論文標題 Dilatation of the Endolymphatic Space in the Ampulla of the Posterior Semicircular Canal: A New Clinical Finding Detected on Magnetic Resonance Imaging.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Otol Neurotol	6. 最初と最後の頁 e643-e647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000003073.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida T, Kobayashi M, Sugimoto S, Teranishi M, Naganawa S, Sone M.	4. 巻 141
2. 論文標題 Evaluation of the blood-perilymph barrier in ears with endolymphatic hydrops.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngol	6. 最初と最後の頁 736-741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2021.1957500.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 寺西 正明, 曾根 三千彦	4. 巻 258
2. 論文標題 突発性難聴治療のエビデンス 急性感音難聴診療の手引きより	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ENTONI	6. 最初と最後の頁 45-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 寺西 正明, 曾根 三千彦	4. 巻 249
2. 論文標題 めまいを伴う突発性難聴	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ENTONI	6. 最初と最後の頁 83-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakada T, Teranishi M, Sugiura S, Uchida Y, Naganawa S, Sone M.	4. 巻 83
2. 論文標題 Imaging of endolymphatic hydrops on a vertigo attack of Meniere's disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nagoya J Med Sci	6. 最初と最後の頁 209-216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.83.1.209.	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 寺西 正明, 曾根 三千彦	4. 巻 36
2. 論文標題 急性感音難聴 メニエール病	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 19-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 寺西 正明, 曾根 三千彦	4. 巻 234
2. 論文標題 水腫推定検査3(画像検査)と診断	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ENTONI	6. 最初と最後の頁 33-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 寺西 正明, 曾根 三千彦	4. 巻 91
2. 論文標題 症状からみた鑑別診断 難聴/耳鳴/耳閉感	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 53-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koide Y, Teranishi M, Sugiura S, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Otsuka R, Ando F, Shimokata H, Hasegawa Y, Nakashima T, Sone M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Association between Uncoupling Protein 2 Gene Ala55val Polymorphism and Sudden Sensorineural Hearing Loss.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Int Adv Otol	6. 最初と最後の頁 166-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5152/iao.2018.5442.	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 寺西 正明, 曾根 三千彦	4. 巻 77
2. 論文標題 Gd静注法によるMRIと内リンパ水腫	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Equilibrium Research	6. 最初と最後の頁 99-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Masaaki Teranishi
2. 発表標題 Genetic polymorphisms and susceptibility to inner ear diseases
3. 学会等名 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaaki Teranishi, Saiko Sugiura, Takafumi Nakada, Hirokazu Suzuki, Yasue Uchida, Rei Otsuka, Chikako Tange, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata, Michihiko Sone
2. 発表標題 Association of polymorphisms in genes encoding uncoupling protein 1, 2 and protein kinase C-eta with the risk of tinnitus in community-dwelling middle-aged to elderly Japanese
3. 学会等名 56th Inner Ear Biology Workshop (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺西 正明, 杉浦 彩子, 中田 隆文, 鈴木 宏和, 内田 育恵, 曾根 三千彦
2. 発表標題 中高年者の耳鳴における血流・血管障害関連遺伝子多型の検討
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺西 正明, 杉浦 彩子, 中田 隆文, 内田 育恵, 曾根 三千彦
2. 発表標題 中高年者の耳鳴における遺伝子多型の検討
3. 学会等名 第63回日本聴覚医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Teranishi M
2. 発表標題 Evaluation of endolymphatic hydrops with MR imaging
3. 学会等名 17th KOREA-JAPAN Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2018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
---------	---------