

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19390168

研究課題名（和文）騒音性難聴の発症機構の解析と予防・治療法の開発

研究課題名（英文）Development of preventive therapy of noise-induced hearing loss through clarifying its mechanism

研究代表者

加藤 昌志 (KATO MASASHI)

中部大学・生命健康科学部・教授

研究者番号：10281073

研究代表者の専門分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：シグナル伝達、環境ストレス、労働衛生学、難聴、色素細胞

1. 研究計画の概要

メラノサイト/メラニン制御分子にフォーカスを絞り、これらがどのようなメカニズムで内耳性難聴の発症や病態に影響を与えるのかをモデル動物を用いて分子レベルで解析する。さらに、騒音が、どのようなメカニズムでメラノサイト/メラニン制御分子の機能を修飾し、難聴を誘発するかを解明する。

2. 研究の進捗状況

オリジナルを含めて、10種類以上の遺伝子改変マウスおよびヒトを対象として、(1)先天性難聴、(2)加齢性難聴、(3)騒音性難聴の病態に関与する種々の分子を発見し、一部、予防・治療法の開発に成功した。

(1)先天性難聴：ヒトおよび遺伝子改変マウスにて、先天性難聴の原因となる2個の分子については、全く新規の先天性難聴制御遺伝子であることをヒトおよび遺伝子改変マウスで証明することに成功し、現在、論文投稿中である。もう1つの分子については、既知の難聴制御遺伝子である。今回、この分子が先天性難聴を誘発する新機構を発見するとともに、これを制御することにより、部分的に先天性難聴の症状を緩和することに成功し、論文を投稿している。このように、先天性難聴に関する2種類の論文を投稿中である。

(2)加齢性難聴：遺伝子改変マウスを用いて、加齢性難聴を制御する2種類の新規加齢性難聴制御分子について、研究を進めている。1つ目の分子については、細胞内シグナル伝達の側面から発症機構を明らかにし、現在、ほぼ論文が完成しているので、近日中に投稿予定である。現時点では、この分子がヒトの加齢性難聴を制御しているかどうかについては明らかになっていないので、今後の課題である。もう1つの分子については、これを標

的とした薬物による加齢性難聴の予防に成功し、特許を申請した。今後、標的分子が加齢性難聴を誘発する機構を明らかにし、薬物の作用機構をより鮮明にしてから、論文投稿する予定である。

(3)騒音性難聴：内耳における発現を高めることにより、騒音性難聴に対する抵抗性を亢進できる分子を2種類発見した(特許申請中)。現在、これらの分子を標的とした騒音性難聴予防療法の開発と機構解析を進めている。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

理由：5種類の特許を申請し、15件の論文が受理され、さらに、現在数件の論文を投稿中であり、計画通り成果があがっているため。

4. 今後の研究の推進方策

分子依存的に発症する難聴について、マウスレベルで発症機構をより詳細に調べ、予防・治療法の開発に結びつける。さらに、新規のオリジナルの遺伝子改変マウスの作製を進め、さらに新しい難聴制御遺伝子を探索する。また、新規の難聴制御遺伝子については、ヒトでも難聴の発症に関与しているかどうかについて調べる。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

①Kumasaka YM, Yajima I, Hossain K, Iida M, Tsuzuki T, Ohno T, Takahashi M, Yanagisawa M, Kato M: A Novel Mouse Model for de novo melanoma. **Cancer Res** 70(1):24-9, 2010.
査読有

②Helfrich I, Scheffrahn I, Bartling S, Weis J,

von Felbert V, Middleton M, Kato M, Ergün S and Schadendorf D: Resistance to ti-angiogenic therapy is directed by vascular phenotype, vessel stabilization and maturation in malignant melanoma. **J Exp Med** 207(3):491-503, 2010. **査読有**

③Lakshmikanth T, Burke S, Ali TH, Kimpfler S, Ursini F, a Ruggeri L, Capanni M, Umansky V, Paschen A, Sucker A, Pende D, Groh V, Biassoni R, Höglund P, Kato M, Shibuya K, Schadendorf D, Anichini A, Ferrone S, Velardi A, Kärre K, Shibuya A, Carbone E, Colucci F. NCRs and DNAM-1 mediate NK cell recognition and lysis of human and mouse melanoma cell lines in vitro and in vivo. **J Clin Invest**, 119(5):1251-63, 2009. **査読有**

④Chi X, Michos O, Shakya R, Riccio P, Enomoto H, Licht JD, Asai N, Takahashi M, Ohgami N, Kato M, Mendelsohn C, Costantini F: Ret-dependent cell rearrangements in the Wolffian duct pithelium initiate ureteric bud morphogenesis. **Dev Cell**, 17(2):199-209, 2009. **査読有**

⑤Kimpfler S, Ring S, Falk C, Osen W, Kato M, Mahnke K, Schadendorf D, Umansky V: Skin Melanoma Development in Ret Transgenic Mice Despite the Depletion of CD25+FoxP3+ Regulatory T-Cells in Lymphoid Organs. **J Immunol** 183(10):6330-7, 2009. **査読有**

他10件

〔学会発表〕 (計 17 件)

①Leadership for Environment and Development: Participatory Curriculum Development Network between the NGO and University (Symposium and Expert Meeting) 2009 年 9 月 17-19 日 (Chubu University in Kasugai, Aichi) Oral presentation (Panelist) Speaker : Masashi Kato Title : Volunteer Activities in Chubu University for Provision of Safe Drinking Water in Developing Countries

② Masashi Kato, Nobutaka Ohgami, Ichiro Yajima, Mayuko Kumasaka, Osamu Yamanoshita. The 20th IPCC (International Pigment Cell Conference)/5th IMRC (International Melanoma Research Congress) 2008.5.7-12 (Sapporo) Poster session Effect of hyperpigmented skin on ultraviolet-mediated cancer.

③第 10 回光老化研究会 2009 年 7 月 25 日 特別講演 (加藤昌志) 場所：大阪市
演題：紫外線に対するメラノサイト機能の光と影

他 14 件

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 5 件)

名称：発癌予知マーカー及びその用途

発明者：加藤昌志

権利者：中部大学

種類：特許

番号：特願 2007-110452

出願年月日：2007 年 4 月 19 日

国内外の別：国内

名称：難聴モデル動物及びその用途

発明者：加藤昌志、大神信孝、高橋雅英、

浅井直也、時々輪真由美

権利者：中部大学、名古屋大学

種類：特許

番号：特願 2009-053481

出願年月日：2009 年 3 月 6 日

国内外の別：国内

名称：難聴又は耳鳴りの予防・治療剤

発明者：加藤昌志、大神信孝、伊田みちる、田口暢彦

権利者：中部大学

種類：特許

番号：特願 2009-185334

出願年月日：2009 年 8 月 8 日

国内外の別：国内

名称：デノボ癌を自然発症するモデル動物及びその用途

発明者：加藤昌志、熊坂真由子

権利者：中部大学

種類：特許

番号：特願 2009-199142

出願年月日：2009 年 8 月 31 日

国内外の別：国内

名称：発癌毒性の評価方法及び発癌予防・治療剤

発明者：加藤昌志

権利者：中部大学

種類：特許

番号：特願 2009-241197

出願年月日：2009 年 10 月 20 日

国内外の別：国内

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ

<http://web.mac.com/chubu5011/>