

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 25 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18756

研究課題名（和文）地域住民を対象とした難聴関連遺伝子変異の疫学調査および早期対応の手法の確立

研究課題名（英文）Epidemiological study of gene mutations related to hearing loss in local residents and establishment of early response method.

研究代表者

後藤 真一（goto, shinichi）

弘前大学・医学研究科・助教

研究者番号：10833577

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：地域住民を対象とした大規模疫学研究である岩木健康増進プロジェクトを通して難聴に関連する遺伝子の病的バリエーションでありミトコンドリア1555A>Gおよび1494C>Tの有病率について検討した。その結果、一般地域住民におけるミトコンドリア1555A>Gの有病率は0.06%であった。ミトコンドリア1494C>T変異を有する参加者は認めなかった。また、ミトコンドリアハプログループと難聴との関連について解析を行ったところ、男性ではハプログループAが有意に難聴をきたしやすい結果となった。また女性ではハプログループN9が有意に難聴になりにくいという結果となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難聴により生じるコミュニケーション障害は結果として意欲低下やうつ症状につながり、QOLの低下を招く。また近年では難聴と認知機能低下との関連についても注目されており、難聴の早期発見、早期治療は認知症予防としても重要である。

本研究によりミトコンドリア1555A>Gの有病率および加齢性難聴と関連のあるミトコンドリアハプログループについて解明することができた。本研究の結果をより簡便に検査できるようになることで、将来的に難聴を生じやすい遺伝子的な特徴を有しているかどうか把握することができるようになる。その結果、難聴のみならず、認知症の早期発見および早期治療へつなげることができる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Through the Iwaki Health Promotion Project, a large-scale epidemiological study in local residents, we investigated the prevalence of mitochondrial 1555A>G and 1494C>T, which are pathogenic genetic variants associated with hearing loss. As a result, the prevalence of mitochondrial 1555A>G in a community-dwelling population was 0.06%. There were no participants with the mitochondrial 1494C>T mutation in this project. Furthermore, we analyzed the relationship between mitochondrial haplogroups and hearing loss. Of the result, the male subjects belonging to haplogroup A had a significantly increased risk of hearing loss, whereas the female subjects belonging to haplogroup N9 had a significantly decreased risk of hearing loss.

研究分野：聴覚

キーワード：遺伝性難聴 疫学調査 ミトコンドリア遺伝子 加齢性難聴 ハプログループ 岩木健康増進プロジェクト

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

難聴により生じるコミュニケーション障害は結果として意欲低下やうつ症状につながり、QOL の低下を招く。また近年では Lancet において難聴が認知機能低下に寄与する病態の一つと報告された論文が公開されており、認知症予防としても注目されている (Gill L, et al, 2017)。

難聴をきたす原因は様々であるが、アミノ配糖体系抗生物質を投与することにより難聴を惹起する遺伝子の病的バリエーションとしてミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異 (以下 m.1555A>G 変異) およびミトコンドリア遺伝子 1494C>T 変異 (以下 m.1494C>T) が知られている。特に m.1555A>G の発生は高率で、本邦では感音難聴患者の 3.5% にあたるといわれている (Usami S, et al. 2000)。国外の先行研究では、Sydney における 50 歳以上、2856 名を対象とした調査で m.1555A>G を有する者を 6 名 (0.21%) 同定した (Vandebona H, et al. 2009)。一方 England では新生児を対象に調査し、m.1555A>G の有病率を 0.19% と報告している (Bitner-Glindzicz M, et al. 2009)。これらの結果より、一般住民を対象とした大規模健診においても遺伝学的検査は十分可能であり、その結果を世界と比較することで本邦における特徴的な遺伝子変異の傾向などを特定することも可能である。

また、難聴の原因として大多数を占めるのが加齢性難聴である。加齢性難聴の出現には個人差が知られておりその要因の一つとして酸化ストレスにより過剰に産生された活性酸素種 (ROS) の個人差が挙げられる。一方ミトコンドリア DNA の遺伝的な特徴によりグループ分けしたハプログループが存在し、このグループの差が ROS 産生の個人差に影響を与えているとも考えられている。

岩木健康増進プロジェクト (以下本プロジェクトとする) は毎年 1,000 人前後の参加者が参加する 10 年以上継続しているビッグプロジェクトであり、H26 年より遺伝学的検査も行っている。本邦における一般住民を対象とした難聴の遺伝子調査についてはほとんど行われておらず、これらのサンプルを解析することにより難聴を来し得る遺伝子変異の有病率を調査することを想起し本研究を提案した。また、本プロジェクトのような大規模疫学研究のデータを用いることで、ミトコンドリア DNA ハプログループが将来の難聴となるリスクを予測するための指標となりうるか検討することも可能と考えた。

2. 研究の目的

本研究では一般地域住民に対する健診において遺伝学的検査を行うことで、以下の 2 点について解析を行うことを目標とした。

(1) 難聴の原因となりうる **m.1555A>G** および **m.1494C>T** の有病率を同定することを目的の一つとした。これらの遺伝子病的バリエーションの特徴として、アミノ配糖体系抗生物質の使用を回避することで難聴の進行を予防できるということが挙げられる。よって遺伝子変異を有する対象者には、遺伝カウンセリングを行うことで難聴発症・進行予防などを行うことも可能である。

(2) 本プロジェクトでは全参加者に対して純音聴力検査も行っており、ミトコンドリアハプログループと加齢性難聴との関連性を解析することが可能である。よって加齢性難聴に関連したハプログループを同定し、将来的な加齢性難聴を予防する方法の確立することを目的とする。

3. 研究の方法

本プロジェクトは弘前大学社会医学講座が主催して行っており、弘前市岩木地区に在住の 20 歳以上の全住民を対象に希望者を募り健診を毎年行っている。健診参加者は例年約 1,000 名である。健診において全参加者より同意を取得した上で遺伝学的検査および聴力検査を行う。

(1) 対象は 2014 年、2015 年、2016 年岩木健康増進プロジェクト健診参加者とし、重複する参加者や遺伝子検査の同意が得られなかった参加者などを除外、合計 1683 人を対象とした。遺伝子解析は、m.1555A>G および m.1494C>T について SNPs 解析 (TaqMan 法) を行った。健診参加者の全血検体から QIAamp96 Blood Kit (Qiagen 社) を用いてゲノム DNA を精製する。DNA、probe、primer (下記、Eurofuns genomics, Tokyo, Japan) および CFX384 および CFX96 real-Time System (Bio-rad) を用いて、PCR (ホットスタート 95°C 3 分、熱変性 98°C 10 秒、伸長反応 63°C 1 分を 40 サイクル) および蛍光検出を行い、CFX manager 3.1 (Bio-rad) により解析する。

(2) 2014 年度の岩木健康増進プロジェクト健診参加者、1167 名を解析の対象とした。その中からデータ欠損者、耳疾患既往のある 58 名を除外。さらに早期の加齢性難聴を捉えるため、比較的若年者を対象とした検討を行う必要があり 30 歳未満および 65 歳以上の参加者を除外した。最終的に 30 歳から 64 歳までの 698 名が対象者となった。対象者は不良聴耳の高周波数域 (4000 Hz と 8000 Hz) の平均聴力レベルにより難聴群と正常群に分けられた。遺伝子検査は末梢血サンプルを用いて全ゲノム解析を施行し、シークエンスマッピングを行った。その結果より本邦における主要な mtDNA ハプログループである D4a, D4b, D5, G1, G2, M7a, M7b, A, B4, B5, F, N9 という 12 のハプログループとその他に分けることができた。難聴と mtDNA ハプログループの関連を調査するため、ハプログループごとに多重ロジスティック解析にて評価を行った。

4 . 研究成果

(1)本研究における m.1555A>G の有病率は 0.06%であった(1 人/1,683 人)。一方、m.1494C>T の有病率は 0%であった。m.1555A>G を有していた参加者に対して遺伝カウンセリングを行った。カウンセリング内容として 母系遺伝であること アミノグリコシド系抗生剤を回避することで難聴を予防できること 難聴予防目的に薬物カードの配布を行った。遺伝カウンセリングを通して本人及び血縁者の難聴予防に貢献できたと考えられる。

(2)特定のハプログループと加齢性難聴との関係性について調査を行った。多重比較検定であるロジスティック回帰分析を行ったところ男性のハプログループ A が有意に難聴をきたしやすい結果となった。一方女性ではハプログループ N9 が有意に難聴になりにくいという結果となった。ハプログループ A は細胞内の ROS レベルを上昇させアテローム血栓性脳梗塞の罹患リスクを上昇させると報告されている。またハプログループ N9 は ROS の漏出をしにくい構造を作ること代謝性疾患である 2 型糖尿病や心筋梗塞の発症リスクを抑えると報告されている。いずれも本検討を支持する内容となっている。

文献

1. Maeda Y, Sasaki A, Kasai S, Goto S, Nishio SY, Sawada K, Tokuda I, Itoh K, Usami SI, Matsubara A. Prevalence of the mitochondrial 1555 A>G and 1494 C>T mutations in a community-dwelling population in Japan. Hum Genome Var. 2020 Sep 18;7:27. doi: 10.1038/s41439-020-00115-9. Erratum in: Hum Genome Var. 2020 Oct 27;7:36. PMID: 33014404; PMCID: PMC7501278.
2. Miura S, Sasaki A, Kasai S, Sugawara T, Maeda Y, Goto S, Kasai T, Shimizume N, Jung S, Iwane T, Itoh K, Matsubara A. Association of mitochondrial DNA haplogroup and hearing impairment with aging in Japanese general population of the Iwaki Health Promotion Project. J Hum Genet. 2022 Jun;67(6):369-375. doi: 10.1038/s10038-022-01011-6. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35034960; PMCID: PMC9130095.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miura Shiori, Sasaki Akira, Kasai Shuya, Sugawara Takayuki, Maeda Yasunori, Goto Shinichi, Kasai Takashi, Shimizume Nami, Jung Songee, Iwane Takuro, Itoh Ken, Matsubara Atsushi	4. 巻 なし
2. 論文標題 Association of mitochondrial DNA haplogroup and hearing impairment with aging in Japanese general population of the Iwaki Health Promotion Project	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s10038-022-01011-6	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 Maeda Yasunori, Sasaki Akira, Kasai Shuya, Goto Shinichi, Nishio Shin-ya, Sawada Kaori, Tokuda Itoyo, Itoh Ken, Usami Shin-ichi, Matsubara Atsushi	4. 巻 7
2. 論文標題 Prevalence of the mitochondrial 1555 A>G and 1494 C>T mutations in a community-dwelling population in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41439-020-00115-9	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Miura Shiori, Sasaki Akira, Kasai Shuya, Sugawara Takayuki, Maeda Yasunori, Goto Shinichi, Kasai Takashi, Shimizume Nami, Kasai Shouya, SugawaraTakayuki, Jung Songee, Iwane Takuro, Itoh Ken, Matsubara Atsushi
2. 発表標題 Association of mitochondrial DNA haplogroup and hearing impairment with aging in Japanese general population of the Iwaki Health Promotion Project
3. 学会等名 IFOS DUBAI ENT WORLD CONGRESS 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐々木亮、三浦栞、葛西秋宅、菅原貴征、前田泰規、後藤真一、葛西崇、清水目奈美、鄭松伊、岩根拓朗、伊東健、松原篤
2. 発表標題 ミトコンドリアDNAハプログループと加齢性難聴の関連 -岩木健康増進プロジェクトにおける一般地域住民での検討-
3. 学会等名 第22回 日本抗加齢医学学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前田泰規、後藤真一、佐々木亮、葛西崇、清水目奈美、松原篤
2. 発表標題 ミトコンドリア1555A>G変異症例の経過・聴力の検討.
3. 学会等名 第30回日本耳科学会総会
4. 発表年 2020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