

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21708

研究課題名（和文）平衡感覚障害を誘導する有害元素の特定と予防法の開発

研究課題名（英文）Analysis of elements associated with balance impairment

研究代表者

大神 信孝（Ohgami, Nobutaka）

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：80424919

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、ヒトとマウスを対象に平衡感覚障害を誘発する有害元素を調査した。健康者を対象に、重心動揺と唾液の元素を測定し相関関係を調べた所、元素Xレベルと重心動揺の成績が相関する傾向を示した。今後は慢性曝露指標のツメや毛髪に含まれる元素X濃度と重心動揺の相関を調べる予定である。マウスを対象に元素Aを飲水曝露しロータロッド解析により平衡感覚を評価した所、非曝露群と比較して、曝露群は有意な差は認められなかった。ロータロッド測定は前庭機能測定と有意な相関を示す事が報告されているが、今後は他の評価方法を用いた多角的な影響評価を実施する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

平衡感覚障害は転倒転落事故に直結する為、危険因子の特定は急務である。これまでに我々はヒ素などの有害元素の飲水曝露は難聴（内耳のコルチ器）のリスクを増大させる事を報告してきたが、平衡感覚（内耳の前庭）への影響は全く分かっていない。本研究により、ヒトで平衡感覚と関連する元素が明らかになりつつあるので、今後、動物実験でメカニズムを解析し予防法を開発する事により、社会的に意義のある成果が得られる事が期待される。

研究成果の概要（英文）：This study investigated toxic elements that induce balance impairments in humans and mice. Associations of scores of posturography and salivary elements were determined in healthy subjects. There was a tendency of correlation between element X level and scores of posturography were correlated. Future study is needed to investigate the association of balance with element X levels contained in nails and hair samples, which are known as an index of chronic exposure status. In an experimental study, mice were exposed to element A in drinking water and balance was evaluated by rotarod. No significant difference was observed between the exposed group and the non-exposed group. Further study is needed to evaluate balance in exposed mice with other evaluations.

研究分野：環境労働衛生学

キーワード：平衡感覚障害 有害元素 前庭 内耳

1. 研究開始当初の背景

(1)平衡感覚の低下でリスクが確実に高まる転倒転落は、高齢者が要介護となる主原因であり、労働者の場合は労働災害の重大死亡事故の主原因で世界中の社会問題となっている (WHO 2007; Ergonomics 2016)。要介護の増加は介護費の増大に直結し、その費用は日本で年間 3.8 兆円と推計されており (H30 厚生労働省)、もし高齢者の平衡感覚を 1 年でも長く維持できれば、莫大な医療費の削減に貢献できる。

(2)有害元素曝露による聴覚障害: ヒトでは内耳のリンパ液や組織の一部を採取して有害元素の蓄積量を測定するのは、内耳機能を永久に失うリスクが高く倫理的に不可能である為、我々は被検者の慢性曝露を反映する非侵襲的生体サンプルに含まれる有害元素レベルと純音聴力検査の成績の相関を調査してきた。その結果、アジア諸国の飲用井戸水で検出されている有害元素の慢性曝露は難聴の危険因子である事を明らかにした (Neurotoxicol 2012; J Expo Sci Environ Epidemiol 2016; Sci Rep 2017; PLoS ONE 2018; Biomarkers 2018; Sci Rep 2019)。更に、実験研究の検証で非侵襲的生体サンプルの有害元素の蓄積量と内耳の蓄積量は有意な相関を示した (Biomarkers 2018)。以上の結果より、生体サンプルに蓄積する有害元素レベルは、前庭を含む内耳での有害元素の蓄積量および平衡感覚障害のリスクを反映する非侵襲的モニタリングとして有用である可能性を着想した。

(3)有害元素曝露による平衡感覚障害の現状: 内耳は主にコルチ器(聴覚)と前庭(平衡感覚)から構成され、両部位はリンパ管で連結しており密に連携している。ゆえに、有害元素の曝露は聴覚だけではなく平衡感覚にも影響する可能性がある。しかしながら、実験研究では、マウスを対象にした平衡感覚を評価する技術が限られている為、有害元素による平衡感覚(前庭)への影響は全く分かっていない。我々はマウスを対象にした前庭機能測定を確立した (Arch Toxicol 2019; Environ Health Prev Med 2019)。この技術により、マウスでも有害元素による平衡感覚への影響を調べる実験研究が可能になった。一方、我々の聴覚研究によると、有害元素の曝露マウスでは内耳における有害元素の蓄積量が増加し、聴神経の変性が誘発され、聴覚障害を発症した (Sci Rep 2016)。以上の成果により、聴覚と同様に、有害元素の慢性曝露は平衡感覚を低下させる可能性を着想した。

2. 研究の目的

転倒転落事故の増加は世界中の社会問題となっている。転倒転落は高齢者が要介護となる主原因であり、労働者の場合は労働災害の重大死亡事故の主原因である。平衡感覚障害は転倒転落事故に直結する為、危険因子の特定は急務である。これまでに我々は有害元素の飲水曝露は難聴(内耳のコルチ器の障害)のリスクを増大させる事を報告してきたが、平衡感覚(内耳の前庭)への影響は全く分かっていない。本研究は、疫学研究と実験研究の融合により、ヒトとマウスで平衡感覚障害を誘発する有害元素を調査する。

3. 研究の方法

(1) 健常者(29±4.2歳)を対象に平衡感覚検査(重心動揺計)を実施した。被検者から非侵襲的生体サンプル(唾液など)を採取し誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS)を用いて有害元素の濃度を測定した。有害元素の濃度と平衡感覚検査の成績について、JMP Pro(version 16.1.0)を用いてピアソンの相関係数を求め、統計学的に有意な相関を示す元素を調べた。

(2) マウスを対象に有害元素を飲水曝露し、飲水量や体重を定期的に測定した。マウスはC57BL6/J系統のオスの2ヶ月齢を用いた。曝露前後でマウスの平衡感覚への影響を行動解析(Oshino et al., *Environ Health Prev Med* 2019)により評価した。統計解析はJMP Pro(version 16.1.0)を用いて、unpaired t-testを実施した。

4. 研究成果

(1) 健常者を対象に、重心動揺と唾液の有害元素を測定し相関関係を調べた所、元素Xレベルと重心動揺計の軌線長の成績が相関する傾向を示した($p=0.0019$)。また、この相関は重心動揺計の外周面積の成績に対しても同様の傾向を示した($p=0.0020$)。同族元素の元素Yについては、重心動揺計の軌線長および外周面積の成績と有意な相関の傾向はなかった。本研究では非侵襲的生体サンプルとして唾液を用いた。唾液は尿素濃度などで補正する事により、精度の高い解析が出来る事が報告されているので、今後、例数を増やして補正したデータを用いて解析する事が重要である。

我々の疫学研究と実験研究によると、元素Aと元素Bは聴力と有意に相関することが分かっている。これらの元素の唾液中の濃度と重心動揺の成績の相関についても解析した。健常者の唾液中の元素Aレベルと重心動揺計の軌線長の成績に有意な相関は認められなかった。重心動揺計の外周面積の成績についても相関は認められなかった。また、健常者の唾液中の元素Bレベルと重心動揺計の軌線長の成績に有意な相関は認められなかった。重心動揺計の外周面積の成績についても相関は認められなかった。過去の研究では、慢性曝露指標のツメや毛髪に含まれるヒ素やバリウムの元素濃度と聴力の関連を調べたので、今後は例数を増やしてツメや毛髪に含まれるヒ素やバリウムと重心動揺の相関を調べる予定である。

(2) 我々の実験研究でマウスに聴力異常を誘発した曝露量で元素Aを飲水曝露して、ロータロッド解析により平衡感覚を評価した。まず、曝露前、曝露1週間後、3週間後の飲料水の摂取量、食餌摂取量、体重について測定した所、非曝露群と比較して、曝露群は有意な差は認められなかった。次に、曝露前、曝露1週間後、3週間後にロータロッド解析を実施した所、非曝露群と比較して、曝露群は有意な差は認められなかった。ロータロッド測定は前庭機能測定と有意な相関を示す事が報告されているが、今後は他の測定方法を用いた多角的な影響評価を実施する予定である。ヒトとマウスを対象にした解析で、平衡感覚に影響する物理的環境因子が血流に影響する事が分かった。内耳の血流量が低下すると内耳機能の異常が誘発される事が報告されている。今後は元素の曝露により内耳血流に影響があるかどうか調べる予定である。(1)のヒトを対象にした研究より、重心動揺の成績に相関する元素が複数存在する可能性が示唆されているので、今後、これらの元素の複合曝露により前庭機能に影響が出るかどうか解析を進めたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kagawa T, Tazaki A, Xu H, Ohgami N, Kato M.	4. 巻 148(2)
2. 論文標題 Reply	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 655-656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.05.025	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 Yuan T, Tazaki A, Hashimoto K, Al Hossain MMA, Kurniasari F, Ohgami N, Aoki M, Ahsan N, Akhand AA, Kato M	4. 巻 280
2. 論文標題 Development of an efficient remediation system with a low cost after identification of water pollutants including phenolic compounds in a tannery built-up area in Bangladesh	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemosphere	6. 最初と最後の頁 130959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chemosphere.2021	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 該当する
1. 著者名 Xu H, Ohgami N, Sakashita M, Ogi K, Hashimoto K, Tazaki A, Tong K, Aoki M, Fujieda S, Kato M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Intranasal levels of lead as an exacerbation factor for allergic rhinitis in humans and mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.03.019	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 Ohgami N, Iizuka A, Hirai H, Yajima I, Iida M, Shimada A, Tsuzuki T, Jijiwa M, Asai N, Takahashi M, Kato M	4. 巻 296
2. 論文標題 Loss-of-function mutation of c-Ret causes cerebellar hypoplasia in mice with Hirschsprung disease and Down's syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 100389-100389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100389	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 Iida M, Tazaki A, Yajima I, Ohgami N, Taguchi N, Goto Y, Kumasaka MY, Prevost-Blondel A, Kono M, Akiyama M, Takahashi M, Kato M	4. 巻 19(11)
2. 論文標題 Hair graying with aging in mice carrying oncogenic RET	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 e13273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ace1.13273	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 Tsuchiyama T, Tazaki A, Al Hossain MA, Yajima I, Ahsan N, Akhand AA, Hashimoto K, Ohgami N, Kato M	4. 巻 188
2. 論文標題 Increased levels of renal damage biomarkers caused by excess exposure to trivalent chromium in workers in tanneries	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environ Res	6. 最初と最後の頁 109770-109770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envres.2020.109770	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 該当する

1. 著者名 Kato M, Ohgami N, Ohnuma S, Hashimoto K, Tazaki A, Xu H, Kondo-Ida L, Yuan T, Tsuchiyama T, He T, Kurniasari F, Gu Y, Chen W, Deng Y, Komuro K, Tong K, Yajima I	4. 巻 25(1)
2. 論文標題 Multidisciplinary approach to assess the toxicities of arsenic and barium in drinking water	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environ Health Prev Med	6. 最初と最後の頁 16-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-020-00855-8	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18件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 香川匠、田崎啓、Delgama A.S.M.Nichadhi、徐華東、大神信孝、加藤昌志
2. 発表標題 鼻腔への鉛曝露は鼻アレルギー症状を増悪する
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 童科銘、大神信孝、加藤昌志
2. 発表標題 Ret機能障害マウスを用いた小脳失調症の解析
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fitri KURNIASARI, Tian YUAN, Akira TAZAKI, Nobutaka OHGAMI, Masashi KATO
2. 発表標題 Development of remediation system for tannery-related water pollution by phenolic compounds in Bangladesh
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 香川匠、田崎啓、Delgama A.S.M.Nichadhi、Xu Huadong、大神信孝、Maw Than Htike、加藤昌志
2. 発表標題 鼻アレルギー増悪因子としての鉛
3. 学会等名 第31回日本産業衛生学会全国協議会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土山智之、田崎啓、大神信孝、M.M.A. Al Hossain、矢嶋伊知朗、加藤昌志
2. 発表標題 高濃度の三価クロムを曝露された労働者における腎機能障害
3. 学会等名 第31回日本産業衛生学会全国協議会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Delgama A.S.M.Nichadhi、田崎啓、Xu Huadong、大神信孝、香川匠、Maw Than Htike、加藤昌志
2. 発表標題 鉛は鼻アレルギーの症状を増悪する
3. 学会等名 2021年度日本産業衛生学会東海地方会学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大神信孝、Yishuo Gu、Keming Tong、加藤昌志
2. 発表標題 低周波騒音のDex vivo曝露を用いた新規リスク評価
3. 学会等名 2021年度日本産業衛生学会東海地方会学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大神信孝
2. 発表標題 騒音の過剰曝露による循環器系への影響
3. 学会等名 第57回日本循環器病予防学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yishuo Gu、大神信孝、加藤昌志
2. 発表標題 器官培養系を用いた低周波騒音の過剰曝露の健康リスク評価
3. 学会等名 第94回日本産業衛生学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tingchao He, Nobutaka Ohgami, Yishuo Gu, Masashi Kato
2. 発表標題 Assessment of the influence of excessive exposure to low frequency noise on the vestibule with an explant culture
3. 学会等名 第91回日本衛生学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 XU Huadong, Nobutaka Ohgami, Kazunori Hashimoto, Masashi Kato
2. 発表標題 Potential carcinogenic risk of boron in well drinking water
3. 学会等名 第91回日本衛生学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田、橋本和宜、田崎啓、Fitri Kurniasari、大神信孝、加藤昌志
2. 発表標題 皮革工場集積地におけるフェノール類による水質汚染
3. 学会等名 第91回日本衛生学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小室佳那子、大神信孝、He Tingchao、加藤昌志
2. 発表標題 低周波騒音曝露による平衡感覚障害の実験研究
3. 学会等名 2020年度 日本産業衛生学会 東海地方会学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鄧雨奇、大神信孝、田崎啓、加藤昌志
2. 発表標題 脂質代謝異常と関連する乾皮症の実験研究
3. 学会等名 2020年度 日本産業衛生学会 東海地方会学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大神信孝、橋本和宜、田崎啓、加藤昌志
2. 発表標題 低周波騒音曝露による平衡感覚への影響
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋本和宜、田崎啓、大神信孝、加藤昌志
2. 発表標題 メラニンを介したモリブデン貯蔵機構
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小室佳那子、大神信孝、He Tingchao、Yuqi Deng、加藤昌志
2. 発表標題 前庭機能に影響する低周波騒音曝露の実験研究
3. 学会等名 第93回日本産業衛生学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鄧雨奇、大神信孝、田崎啓、加藤昌志
2. 発表標題 実験研究による脂質代謝異常と関連する乾皮症の解析
3. 学会等名 第93回日本産業衛生学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>名古屋大学大学院医学系研究科 環境労働衛生学 HP http://www.med.nagoya-u.ac.jp/hygiene/eindex.html</p>

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
研究分担者	橋本 和宜 (Hashimoto Kazunori) (10816242)	名城大学・薬学部・助教 (33919)	
研究分担者	杉本 賢文 (Sugimoto Satofumi) (30759668)	名古屋大学・医学部附属病院・助教 (13901)	

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
---------	---------