

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 2 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591873

研究課題名（和文） 大規模調査による聴覚障害の関連因子の解明

 研究課題名（英文） Risk factors of associated with hearing impairment  
: an epidemiological study

研究代表者

新川 秀一（SHINKAWA HIDEICHI）

弘前大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：90125584

研究成果の概要（和文）：

まず、高齢になるにつれ聴力が悪くなることが示され、さらに男性の方が聴力低下の程度は高度であった。

加齢に伴う聴覚障害の関連因子として、動脈硬化、骨粗鬆症が考えられた。動脈硬化のパラメーターである脈波伝播速度の値が高いほど聴力が低下していた。また、女性では骨密度の減少に伴う聴力低下を認めた。

遺伝子解析では 13 種類の変異が認められた。病因となることが認められている変異の保因頻度は 597 例中 39 例（6.53%）だった。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we showed that hearing worsens with age, and this was especially obvious in males.

Our results suggested that vascular sclerosis and osteoporosis are risk factors associated with age related hearing impairment. High pulse wave velocity, a parameter of vascular sclerosis, was related to loss of hearing and decreasing of bone mineral density in females also caused hearing impairment.

We confirmed 13 *GJB2* gene mutations in this study and also found that 39 of 597 participants (6.53%) were bearers of mutations known to cause hearing impairment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：聴覚障害、大規模調査、アンチエイジング、動脈硬化、遺伝子変異

### 1. 研究開始当初の背景

日本は世界でも有数の長寿国家であり、特に介護を必要としない寿命を示す健康寿命は世界一といわれている。そのため生活の質の高い高齢期が要求されるようになり、聴覚を含む感覚器のアンチエイジング医療が重要となっている。

老人性難聴の発現の時期及び程度には大きな個人差が見られる。狭義の老人性難聴とは加齢現象のみによって聴器および聴覚中枢が障害されて難聴を発現することをいう。しかし実際には個々の長い生活史において、生活習慣、音響負荷、耳毒性物質の投与などの影響により、特に内耳が障害されて加齢性変化を修飾している可能性がある。さらにまた、このような難聴の発現には個人の遺伝的因子も関与していることが示唆される。

岩木健康増進プロジェクトは、旧岩木町に在住する一般町民を対象に、健康状態の現状と問題点を医学的観点から調査すること、また今後の旧岩木町町民における疾病の予防及び健康の保持、増進、この2つを目的としている。弘前大学医学部より、それぞれのテーマのもと多数の診療科が本プロジェクトに参画し、多角的なアプローチから疫学調査を行っている。同一環境における20歳代よりの聴力の経年変化を多人数で調査した報告は少なく、聴力障害と全身性基礎疾患の関連を調査した大規模研究の報告は極めて少ない。さらに、遺伝性難聴に関しては、病院を受診した症例を対象とした報告は散見されるが、一般人口を対象とした大規模研究において聴力と遺伝子変異との関連を調査した報告は極めて少ない。

### 2. 研究の目的

本プロジェクトに参加することにより、加齢に伴う難聴を進行させる誘因を検索して行くことを目的とする。

全身性基礎疾患と難聴の関係について調査していくにあたり、本プロジェクトでは聴力検査の他、さまざまな検査が行われており、それらと聴力との関連を検討する。

また、一塩基多型の解析により老人性難聴の原因遺伝子を検索する。さらに、一般人口を対象とした大規模研究において聴力と遺伝子変異との関連を調査する。

### 3. 研究の方法

対象は旧岩木町地区に在住する20歳以上の全住民であり、受診希望者に対してプロジェクト健診を行った。毎年約1,000人が希望して受診をする。これらの健診受診者に対し詳細なアンケート調査を始め、身体測定、血

液検査、血圧測定などの様々な検査を行った。聴力は純音聴力検査を行った。動脈硬化のパラメーターとしての脈波伝播速度(PWV)、足関節/上腕血圧比(ABI)、糖尿病に関しては血糖、HbA1c等を測定、高脂血症に関しては総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪等を測定し、また生活習慣としての喫煙、飲酒についても調査する。さらに年齢、性別、体格因子(BMI、体脂肪率)等も含め、多因子にて難聴との関連を検討する。

遺伝子解析については、一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)の解析により、老人性難聴と遺伝的因子の関与を解明する。住民1,000人に対し、老人性難聴の原因遺伝子として報告のあるKCNQ4遺伝子やその他先天性難聴に関与している遺伝子をSNP解析し、今回の聴力検査にて環境雑音の影響が少なかった高音域(4kHz, 8kHz)の聴力との関連を調査する。さらに、ミトコンドリアDNAについては、A1555G変異をRFLP(Restriction Fragment Length Polymorphism)法を用いて解析を行う。これにより得られた解析結果に対し、直接シーケンス法にて結果の再確認を行う。A1555Gの変異率を求め、変異型、野生型症例の聴力を比較する。

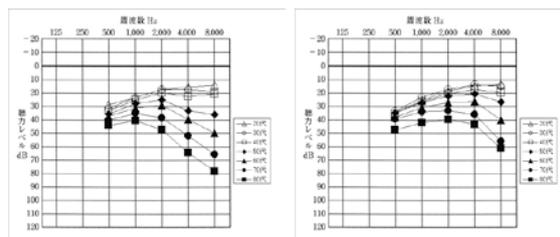
### 4. 研究成果

#### (1) 男女別聴力の加齢性変化

平成18年度の健診データによる聴力の結果を図1に示す。アンケート調査により耳疾患の既往を持つ症例は除外し、男女別に示した。このように、高齢になるにつれ聴力が悪くなることが示され、それは高音域の方が顕著であることが示された。さらに男女差がみられ、男性の方が聴力低下の程度は高度であるものと思われた。これらのことはこれまでの報告と一致するものであった。

図1 男女別聴力像(耳疾患既往なし)

男性(299名598耳)      女性(497名994耳)



(2) 動脈硬化との関連

続いてbaPWVと聴力との関連性を共分散解析にて解析した結果を示す(表1、2、図2、3)。baPWVの値を4分位して4つのグループに分けた。男性では4kおよび8kHzにおいて有意差が得られた(表1)。またグループごとの補正平均聴力閾値を聴力像へ図示すると高周波数においてグループ1に比べ他の3グループの聴力閾値が上昇していた(図2)。女性では検討した1k~8kHzの全ての周波数において有意差が得られた(表2)。2k~8kHzにおいてはグループ4と他の3グループ間で有意差がみられており、聴力像ではグループ4の閾値上昇がみられた(図3)。

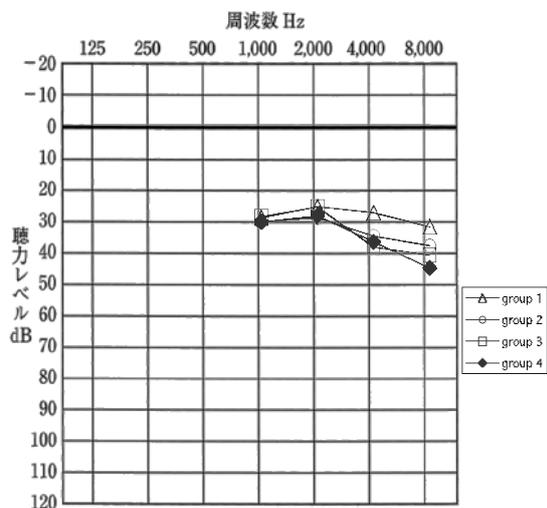
baPWV	Group 1 107.0-1262.5	Group 2 1264.5-1452.5	Group 3 1458.0-1639.0	Group 4 1640.0-3442.5
1kHz	29.4 (1.3)	30.8 (1.2)	29.1 (1.2)	30.8 (1.5)
2kHz	26.0 (1.7)	29.4 (1.7)	26.1 (1.7)	28.9 (1.9)
4kHz	27.9 (2.2) *	35.3 (2.0)	38.7 (2.0) *	37.0 (2.2)
8kHz	32.4 (2.5) *	38.3 (2.3)	41.3 (2.3)	45.4 (2.5) *

表1 男性の各周波数におけるbaPWVの関連性

補正平均(標準誤差)(dB)

\* < 0.05: 各周波数における比較

図2 男性のbaPWVグループ別聴力像



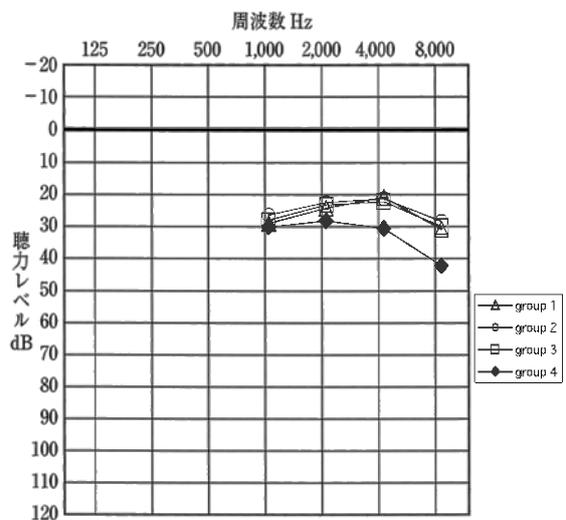
baPWV	Group 1 930.5-1235.5	Group 2 1236.0-1416.0	Group 3 1418.5-1635.5	Group 4 1640.5-2634.5
1kHz	29.7 (0.6) *	27.1 (0.5) *	28.6 (0.5)	31.5 (0.6)
2kHz	24.9 (0.8) *	23.2 (0.7) †	23.9 (0.7) ‡	29.0 (0.8) * † ‡
4kHz	21.6 (1.1) *	22.0 (1.0) †	22.9 (1.0) ‡	30.7 (1.1) * † ‡
8kHz	29.5 (1.7) *	29.5 (1.4) †	31.2 (1.4) ‡	42.7 (1.6) * † ‡

表2 女性の各周波数におけるbaPWVの関連性

補正平均(標準誤差)(dB)

\*, †, ‡ < 0.05: 各周波数における比較

図3 女性のbaPWVグループ別聴力像



(3) 骨密度との関連

続いて女性の骨密度と聴力の関連について共分散解析にて解析した。

健診にて得られた踵骨超音波測定法による音響的骨評価値(OSI)を4分位し4つのグループに分けた(図4)。4kHzにおいてはグループ2、3に比べグループ1の聴力閾値が上昇していた(図5)。8kHzにおいてはグループ2に比べグループ1の聴力閾値が上昇していた(図6)。

図4 女性の骨密度グループ別聴力像

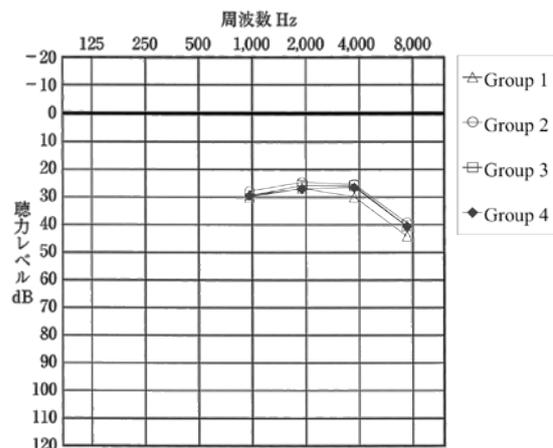


図5 骨密度 (4分位) と聴力閾値 (4kHz)

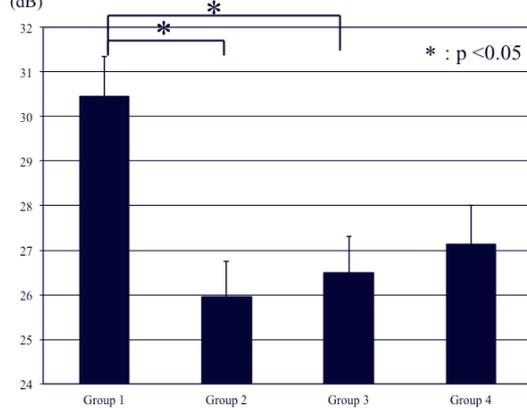
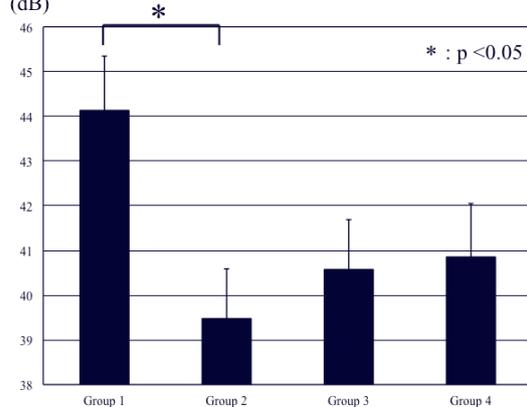


図6 骨密度 (4分位) と聴力閾値 (8kHz)



(4) 遺伝子との関連

平成 21 年度のプロジェクト健診参加者 832 名から採血を行い、その得られた血液サンプルから DNA を個別に抽出した後に、GJB2 遺伝子に対する特異的なプライマーを用いて PCR 法により DNA を増幅した。その後 GJB2 遺伝子の塩基配列を直接シーケンス法を用いて検索し解析を行った。

使用したプライマー

GJB2 AF	CCTGTTCTCTCCTAGCTACTGATTCC
GJB3-AR	CGTTCTGGGTTTTGATCTCCTCGATG
GJB4 BF	CCGGAGACATGAGAAGAAGAGG
GJB5-BR	TTGCCTCATCCCTCTCATGCTG

解析結果から GJB2 遺伝子変異の頻度を算出した。

これまでに遺伝子解析の終了した 597 例では 13 種類の変異が認められた。そのうちすでに遺伝的多型と考えられている 3 種類の変異の変異アリル頻度は

V27I : 38. 61%  
E114G : 10. 30%

I203T : 7. 45%

T123N : 0. 59%

であった。

病因となることが認められている変異の保因頻度は

V37I:17 例 (3. 18%)  
235delC:10 例 (1. 68%)  
G45E/Y136X : 3 例 (0. 50%)  
I71T:3 例 (0. 50%)  
F191L:2 例 (0. 34%)  
A49V:1 例 (0. 16%)  
176-191del16:1 例 (0. 16%)  
F106L:1 例 (0. 16%)  
R127H:1 例 (0. 16%)

であり、597 例中 39 例 (6. 53%) だった。

上記の病因になると考えられている変異の種類については、ほとんどがこれまでに日本人家系に見いだされてことのある遺伝子変異であったが、F106L についてはこれまでの報告にはない変異であり、病因となりうるか不確定な変異である。この 39 例の聴力検査データを参照比較し、キャリアであることを確認した。

また、聴力検査結果と上記遺伝子解析結果を比較検討したが、キャリアと考えられる 39 症例において高度難聴者を認めず、正常～年齢相応の聴力を呈しており、遺伝性難聴を疑うような聴力レベルの症例は認めなかった。

5. 主な発表論文等

(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 31 件)

- ①Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sasaki G, Tanaka O, Umeda T, Takahashi I, Iwane K, Matsuzaka M, Kaneko S, Nakaji S.、Coping behaviors in relation to depressive symptoms and suicidal ideation among middle-aged workers in Japan, J Affect Disord、査読有、2012;142(1-3):264-268
- ②Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sasaki G, Umeda T, Takahashi I, Danjo K, Matsuzaka M, Kaneko S, Nakaji S.、Relationships between suicidal ideation and the dimensions of depressive symptoms among middle-aged population in Japan, J Affect Disord、査読有、2012;136(3):819-823
- ③伊藤 治幸, 高橋 一平, 松坂 方士, 李 相潤, 板井 一好, 福井 真司, 浜田 菜穂子, 齋藤 百合子, 梅田 孝, 中路 重之. INFLUENCE OF TRACE ELEMENTS WITHIN NORMAL PHYSIOLOGICAL RANGE ON NEUTROPHIL BASAL REACTIVE OXYGEN SPECIES PRODUCTION IN THE JAPANESE GENERAL POPULATION、弘前医学、査読有、2012;63(2-4):85-95

- ④飯野 香理, 阿部 和弘, 柞木田 礼子, 谷口 綾亮, 樋口 毅, 水沼 英樹, 中路 重之, AMH(抗ミューラー管ホルモン)と骨密度の関連性についての検討、Osteoporosis Japan、査読有、2012;20(3):485-486
- ⑤和田 簡一郎, 小野 睦, 田中 利弘, 石橋 恭之, 藤 哲, 中路 重之、一般住民検診における腰椎疾患と末梢動脈疾患に関する疫学調査、Journal of Spine Research、査読有、2012;3(6):907-910
- ⑥岩間 孝暢, 檀上 和真, 松坂 方士, 高橋 一平, 岩崎 宏貴, 渡邊 清誉, 大久保 礼由, 高橋 和幸, 梅田 孝, 中路 重之、LIFESTYLE HAS SIGNIFICANT EFFECTS ON ATHEROSCLEROSIS IN THE POPULATION AS YOUNG AS BELOW 40 YEARS OLD、弘前医学、査読有、2012;63(1):55-65
- ⑦小枝 周平, 高橋 一平, 梅田 孝, 松坂 方士, 澄川 幸志, 古川 照美, 平川 裕一, 上谷 英史, 戸塚 学, 中路 重之、EFFECTS OF CHANGES IN PHYSIQUE AND LIFESTYLE ON BONE MINERAL DENSITY IN THE EARLY TEENS、弘前医学、査読有、2012;63(1):28-37
- ⑧高橋 一平, 松坂 方士, 岩根 かほり, 岩崎 宏貴, 佐々木 英嗣, 梅田 孝, 中路 重之、児童・生徒の健康、体力と生活習慣の現状 青森県の児童・生徒における体組成・生活習慣が動脈硬化および骨密度に及ぼす影響、日本臨床スポーツ医学会誌、査読有、2012;20(2):277-279
- ⑨N Sugawara, A Sasaki, N Yasui-Furukori, S Kakehata, T Umeda, A Namba, S Nakaji, H Shinkawa, S Kaneko、Hearing impairment and cognitive function among a community-dwelling population in Japan、Annals of General Psychiatry、査読有、2011;10(1):27
- ⑩Inoue R, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Matsuzaka M, Takahashi I, Danjo K, Umeda T, Nakaji S, Toh S., Medical problems and risk factors of metabolic syndrome among radiographic knee osteoarthritis patients in the Japanese general population、J Orthop Sci、査読有、2011;16(6):704-709
- ⑪Funahashi K, Takahashi I, Danjo K, Matsuzaka M, Umeda T, Nakaji S、Smoking habits and health-related quality of life in a rural Japanese population、Qual Life Res、査読有、2011;20(2):199-204
- ⑫Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Kaneda A, Sato Y, Takahashi I, Matsuzaka M, Danjo K, Nakaji S, Kaneko S.、Ankle brachial pressure index as a marker of apathy in a community-dwelling population、査読有、2011;26(4):409-414
- ⑬飯野香理, 阿部和弘, 柞木田礼子, 谷口綾亮, 樋口毅, 水沼英樹, 中路重之、一般住民を対象とした集団検診における FRAX の検討、Osteoporosis Japan、査読有、2011;19(3):473-475
- ⑭Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Umeda T, Kishida I, Yamashita H, Saito M, Furukori H, Nakagami T, Hatakeyama M, Nakaji S, Kaneko S.、Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan、Schizophr Res、査読有、2010;123(2):244-250
- ⑮Kaneda A, Yasui-Furukori N, Umeda T, Sugawara N, Tsuchimine S, Saito M, Sato Y, Furukori H, Takahashi I, Nakaji S, Kaneko S.、Comparing the influences of age and disease on distortion in the clock drawing test in Japanese patients with schizophrenia、Am J Geriatr Psychiatry、査読有、2010;18(10):908-916
- ⑯Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Sato Y, Kaneda A, Tsuchimine S, Saito M, Nakaji S, Kaneko S.、Clock drawing performance in a community-dwelling population: Normative data for Japanese subjects、Aging Ment Health、査読有、2010;14(5):587-592
- ⑰Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Kaneda A, Sato Y, Takahashi I, Matsuzaka M, Danjo K, Nakaji S, Kaneko S.、Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of cognitive function in a community-dwelling population、BMC Psychiatry、査読有、2010; Vol.10:46

[学会発表] (計 4 件)

- ①佐々木亮, 欠畑誠治, 南場淳司, 新川秀二、難聴と認知機能低下の関連性 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、第56回日本聴覚医学会、2011.10.28、福岡市
- ②南場淳司, 佐々木亮, 新川秀二、一般住民における GJB2 遺伝子変異の検討、第21回日本耳科学会総会、2011.11.24、那覇市
- ③佐々木亮, 欠畑誠治, 南場淳司, 新川秀二、骨密度と聴力との関連—岩木健康増進プロジェクトにおける検討—、第111回日本耳鼻咽喉科学会総会、2010.5.20、仙台市
- ④Shigeyuki Nakaji、Epidemiological View of Digestive Cancers in Japan、中国北方消化器内視鏡・消化器病フォーラム、2010.5.27-29、中国瀋陽市(中国医科大学)

[図書] (計 1 件)

- ① 中路重之、朝日新聞出版、最新！がん治療  
－予防～緩和ケアまですべてがわかる、  
2011、255

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

新川 秀一 (SHINKAWA HIDEICHI)  
弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号：90125584

### (2) 研究分担者

欠畑 誠治 (SEIJI KAKEHATA)  
弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授  
研究者番号：90261619

南場 淳司 (NAMBA ATSUSHI)  
弘前大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：50361027

佐々木 亮 (SASAKI AKIRA)  
弘前大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：20451479

中路 重之 (NAKAJI SHIGEYUKI)  
弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号：10192220