

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791757

研究課題名(和文)加齢性難聴発症のメカニズム - 骨代謝シグナル分子の解析

研究課題名(英文)Mechanism of age-related hearing loss-Molecular analysis of bone metabolism signal

研究代表者

森田 由香 (Morita, Yuka)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：60547602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円、(間接経費) 450,000円

研究成果の概要(和文)：加齢性難聴の増悪因子についての検討を行った。高齢化のすすんだ離島におけるヒト疫学研究において、加齢性難聴例410耳について、70歳未満の若年群と70歳以上の高齢群に分けて、加齢性難聴に影響する因子を調査した。その結果、糖尿病に関しては、若年群において糖尿病がある群で難聴が有意に高度であった。また、喫煙と飲酒の有無に関しては、両群において、有意に難聴の増悪が認められ、糖尿病、喫煙、飲酒は加齢性難聴増悪因子のひとつと考えられた。一方、高血圧の有無は加齢性難聴増悪には関与しなかった。

研究成果の概要(英文)：In this paper, we consider a precipitating factor of age-related hearing loss. In human epidemiological studies in isolated island with advanced aging, we examined about 400 cases with age-related hearing loss cases. They were divided into two groups of under 70 years old and groups of 70 years of age or older. A statistically significant adverse effect of diabetes mellitus on hearing was observed in younger group. Alcohol consumption and smoking also had adverse effects in both. There were significant differences in the high-frequency range. On the other hand, an influence of hypertension on hearing loss was not identified.

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：加齢性難聴 増悪因子 喫煙 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

日本では近年、高齢化がすすみ、65歳以上の人口が22.5%と超高齢化社会となっている。加齢性難聴は加齢により発症し徐々に進行する難聴で、65歳以上の40%にもものぼるとの報告もあり、人類でもっとも多い慢性疾患のひとつである。にもかかわらず、治療、予防方法もなく、発症した後は必要に応じて補聴器装用などで対応しているのが現状である。加齢による難聴は遺伝的要因、環境要因などが関与する多因子疾患である。一方、骨代謝も加齢にともない変化する。加齢に伴う骨代謝異常が加齢性難聴の増悪因子であるとの仮定の元に、マウスモデルおよびヒト疫学解析によりこの仮定の検証を試みた。

2. 研究の目的

加齢性難聴は加齢により発症し徐々に進行する難聴であり、その原因は不明であり、根本的な治療は困難な疾患である。近年、分子遺伝学の発達により、体質レベルでの疾患の解明が可能となり、加齢性難聴でも関与する遺伝子が解明されてきている。マウスを用いたポジショナルクローニング法により、加齢性難聴に影響する遺伝子座は、Ahl (age-related hearing loss)として現在まで8遺伝子座(Ahl~Ahl8)が同定されている。その中で、Ahl3は我々のグループが2004年に同定し、報告した(Nemoto, Morita et al. 2004)。さらに、同遺伝子座は騒音性難聴にも影響することを報告した(Morita et al. 2007)。また、我々のグループは以前から転写因子をコードするBcl11bの遺伝子解析を継続して行ってきた。Bcl11bは様々な組織で発現し細胞分化に関係するが、内耳では外有毛細胞に発現をみとめ、Bcl11bヘテロマウス

(B6 background)では、加齢性難聴を加速することを報告した(Okumura, Miyasaka, Morita et al. 2011)。本研究では、以前から解析してきた加齢マウスモデルを利用し、内耳骨包の骨代謝異常の存在をシグナル分子の免疫組織学的解析により明らかにする。骨代謝を調節する因子としては、破骨細胞を抑制するosteoprotegerin(OPG)やreceptor activator of nuclear kappa B(RANK)、RANKL (RANK ligand)などが知られている。近年まで、内耳骨胞はヒトで最も硬い骨組織であり、他の骨組織でおこるリモデリングはないと考えられてきた。しかし、耳硬化症に代表される骨代謝異常が病態と考えられる難聴疾患では、内耳骨胞の骨代謝異常が指摘され、特殊な病態ではリモデリングがなされることがわかってきた。本研究では、内耳の骨代謝に注目して、加齢性難聴の病態解明を試みる。

同時に、ヒト疫学研究からのアプローチも平行して行う。新潟大学では、加齢性疾患をテーマとして診療科を超えた横断的研究をProject in SADO for total health (PROST)と称して立ち上げ、2008年より本県の離島である佐渡市を対象に疫学研究をすすめている。「寝たきりゼロを目指した多面的オミックス疫学研究：佐渡島をフィールドにした統合的医療データベースの確立を解析」として臓器関連センターを設置、島内唯一の総合病院受診者から参加者を募り、患者基礎情報、検査データ、ゲノム用検体を収集し、5年計画のプロジェクトを遂行中であり、現在2000名以上が登録された(2014年3月現在)。このプロジェクトでは、加齢に伴う日常生活活動度(ADL)の低下に対する危険因子をゲノ

ムや横断的、縦断的医療情報など多面的に明らかにすることを目的としている。このプロジェクトによるヒトサンプル・情報を利用し、加齢に伴う骨代謝疾患と加齢性難聴の関係も検討する。これにより、骨代謝マーカーと聴力検査結果の結果を総合し、ヒトにおける骨代謝異常と加齢性難聴の関連を検討する。

3. 研究の方法

(1) 加齢性難聴モデルマウスとして解析してきた Bcl11b 遺伝子改変マウスを用いて、若年期と老年期(10 か月齢)で、加齢に伴う内耳骨包の骨代謝異常についてシグナル分子の免疫組織学的解析を行う。骨代謝関連因子である OPG や BMPR1b、RANK、RANKL の内耳骨包における発現部位と発現量を比較検討し、RT-PCR により定量的に検討する。また、難聴の原因となる形態学的変化を、光学顕微鏡と走査電子顕微鏡(SEM)を用いて、有毛細胞、コルチ器、神経節、血管条などを観察する。

(2) 上記 PROST 研究で収集されたデータを用いて、ヒトでの疫学調査を並行して行なう。高齢化の進んだ離島で、すでに収集済みの骨代謝関連バイオマーカー(血清ビタミン D、PTH、Ca、NTX-1Ca)と純音聴力検査から加齢性難聴と骨代謝異常の関連を見出す。

4. 研究成果

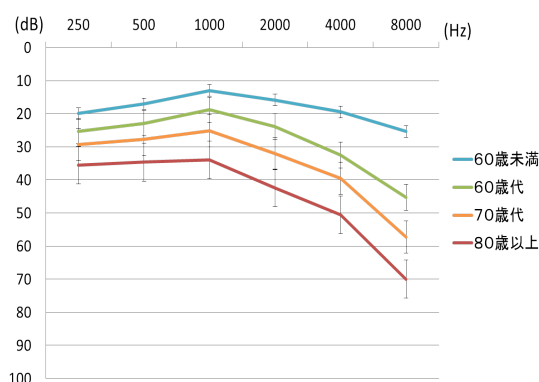
(1) マウスに関する実験はマウス入手時期がおくれ、相当の週令まで達することができず結果は得られていない。

(2) 佐渡プロジェクトでは、登録例から 423 例の聴力検査施行例のデータを得ることができた。加齢性難聴以外の疾患を除外して 410 例で検討した。

まず年代別聴力検査の結果から、他の報告と

同様に年齢に伴って難聴が悪化する傾向が確認された(図1)。

図1 年代別聴力結果



次に増悪因子を検討するため、70歳未満の若年群と70歳以上の高齢群にわけて、難聴増悪要因となりうる因子と難聴の程度との関係を検討した。はじめに、骨代謝マーカーである NTX の検討を試みたが、聴力検査施行例で NTX を測定した例は、30 例に満たず、統計学的検討はできなかった。

そこで、他の加齢性難聴増悪に影響を与える因子として、糖尿病、喫煙、飲酒、高血圧の有無について検討した。その結果、糖尿病ありの群では、70歳未満の若年群で 8000Hz において有意に難聴の悪化が認められた(図2)。また、喫煙の有無に関しては、若年群では 4000Hz で、高齢群では 4000Hz と 8000Hz において喫煙群で難聴の悪化が認められた(図3)。さらに、飲酒に関しては、両群とも 4000Hz において、飲酒ありの群で有意に難聴の増悪を認めた(図4)。一方、高血圧に関しては、いずれの群も、どの周波数においても有意差は認めなかった。

図2 糖尿病の有無と加齢性難聴

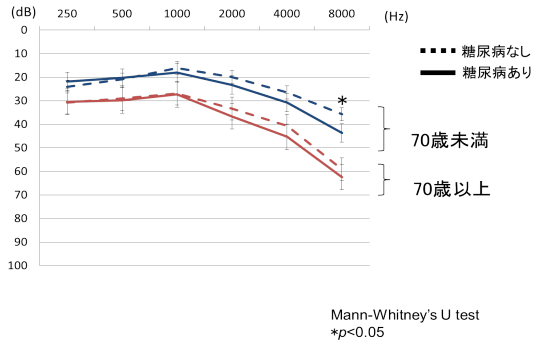


図3 喫煙の有無と加齢性難聴

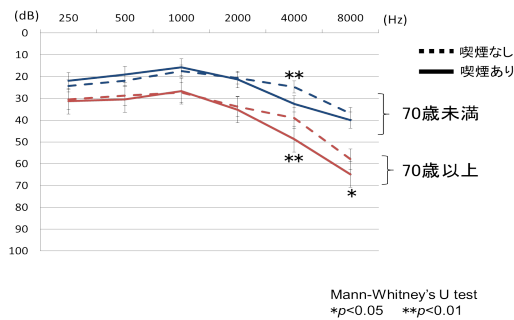
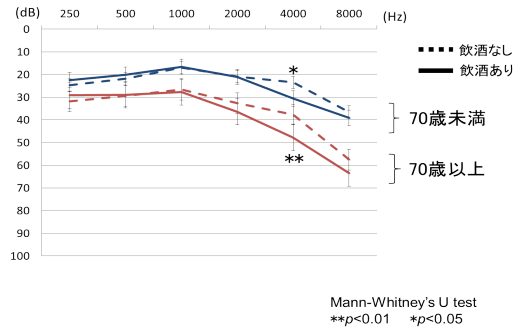


図4 飲酒の有無と加齢性難聴



以上の結果は、他の疫学研究からの報告と概ね一致する。今回の結果からも、加齢性難聴発症には、血管障害が関与している可能性が高いと考えられる。佐渡プロジェクトの特異性をいかして、今後は、頭部MRI白色病変との関係、認知症との関係、またこれらに関する遺伝子解析を追加し、加齢性難聴の病態解明を進めていく予定である。

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)

[学会発表](計2件)

1 . Masumichi Miyao, Yuka Morita, Sugata

Takahashi, Relationship between progression of presbycusis and risk factors, 20th World Congress of the International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies, 2013年6月1日~6月5日、ソウル、韓国

2 . 森田由香、宮尾益道、高橋 姿、加齢性難聴の増悪因子の検討 佐渡プロジェクトのデータから、第114回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、平成25年5月15日~5月18日、札幌市

6 . 研究組織

(1)研究代表者

森田 由香 (Morita Yuka)

新潟大学医歯学総合病院 助教

研究者番号 : 60547602