

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16829

研究課題名(和文) 内耳細胞における小胞体ストレス下の脂質代謝酵素を解析し、感音難聴の原因を解明する

研究課題名(英文) Analyzing lipid-metabolizing enzymes under endoplasmic reticulum stress in inner ear cells and elucidating the cause of sensorineural hearing loss

研究代表者

松井 祐興 (Matsui, Hirooki)

山形大学・医学部・助教

研究者番号：60594322

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)：モルモットにおける音響暴露によって外有毛細胞においてDGK が核内から細胞質の移行や減弱を認めた。らせん神経節細胞においてDGK は核内に存在していたが、音響暴露によって細胞内局在は変わらなかった。この結果を論文としてHistochem Cell Biolに報告した。感音難聴疾患であるAlport症候群について長期観察によって聴力閾値が上昇することを論文としてAuditory Japanに報告した。また、感音難聴を伴う軽度・中等度難聴児において補聴器購入支援事業は軽度・中等度難聴児に対して有用であることを論文としてAuditory Japan報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
リン脂質代謝酵素に内耳における音響暴露における細胞内局在について解析し論文として報告した。感音難聴疾患について臨床研究を行い論文で報告した。

研究成果の概要(英文)：Acoustic exposure in guinea pigs showed that DGK translocated from the nuclei into the cytoplasm in outer hair cells. DGK was present in the nuclei in the spiral ganglion cells, but acoustic exposure did not change its intracellular localization. In addition, we reported that the hearing threshold of Alport syndrome was increased for long-term observation, which is a sensorineural hearing loss disease. We also reported that a government program in the purchase of hearing aids for children with mild or moderate hearing loss is useful.

研究分野：聴覚

キーワード：内耳障害 感音難聴 コルチ器 脂質代謝酵素 ジアシルグリセロールキナーゼ 有毛細胞 らせん神経節

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、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 進行性感音難聴の原因として様々な原因が報告されている。また、小胞体ストレスとの関連も示唆されている。

(2) 細胞内情報伝達機構において、細胞内セカンドメッセンジャーであるジアシルグリセロール(DG)のリン酸化酵素 DG キナーゼ (DGK) は分子多様性ならびに生体臓器における遺伝子発現の多様性を示し、様々な病態に関与すると考えられるがいまだ不明な点が多い。

(3) 感音難聴の原因として、様々な疾患を認める。頻度が少ない疾患については、その聴力像や治療などの臨床像についての報告が少ない。

### 2. 研究の目的

(1) 細胞のストレス応答(タンパク合成障害や DNA 損傷など)において、脂質代謝酵素であるジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) の役割を解析し内耳における局在を解析し進行性感音難聴との関連について解析する。

(2) 正常モルモット蝸牛における DGK の局在を同定する。さらに、音響暴露に伴う局在の変化をみる。

(3) 感音難聴をきたす頻度の少ない疾患について、臨床データを蓄積し、報告する。

### 3. 研究の方法

(1) 正常モルモット蝸牛における DGK アイソザイムの RT-PCR、正常モルモット蝸牛を縦断切片である Cryosection 法で観察した。正常コルチ器における DGK などの発現を免疫染色して、共焦点レーザー顕微鏡で観察した。

(2) 音響障害モデルを作成し、聴力を聴性脳幹反応 Auditory brainstem response (ABR) を用いて測定した。

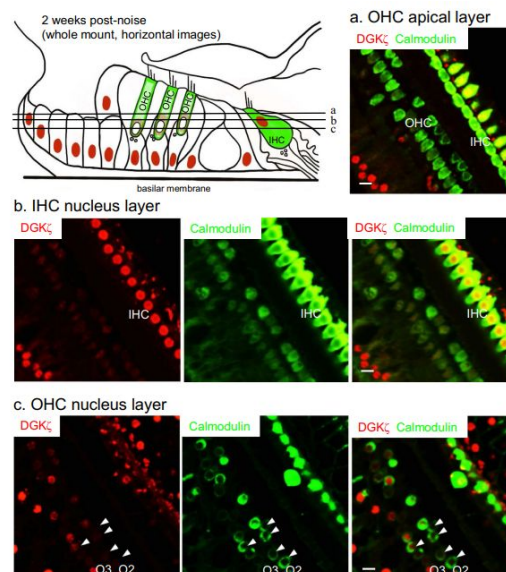
(3) Alport 症候群、軽度・中等度難聴児、OTOA-Associated Hearing Loss について臨床像をまとめた。

### 4. 研究成果

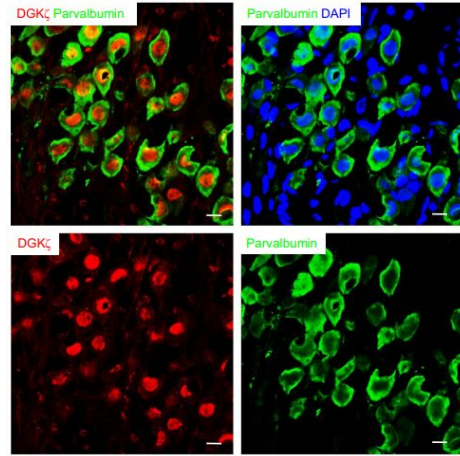
感音難聴の原因となる内耳障害についての検討を行った。内耳障害についてリン脂質代謝酵素である DGK についての解析を行った。内耳細胞における DGK の局在および音響暴露によるその発現および局在について解析を行った。音響暴露によって外有毛細胞における DGK が核内から細胞質の移行や減弱を認めた。

また、らせん神経節細胞の核内に DGK 陽性像が検出されたが、その周囲を支えるグリア細胞には DGK 免疫反応は認められなかった。音響暴露によってその局在は変わらなかった。

この内容を「Expression and localization of



diacylglycerol kinase in guinea pig cochlea and its functional implication under noise exposure stress conditions. *Histochemistry and Cell Biology*. 2019 Apr; 151: 461-474」として論文報告を行った。



また、感音難聴である Alport 症候群に対する臨床研究を行った。Alport 症候群症例における経時的な難聴進行について解析を行った。比較的低年齢から難聴が発症し、難聴の進行が比較的早い時期に認めることがあることなどを示した。その内容を「長期経過観察を行った Alport 症候群例. *聴覚医学会* 62, 299-306, 2019」として論文を作成した。

さらに、感音難聴の治療として補聴器使用による「長期軽度・中等度難聴児補聴器支援事業の検討. *聴覚医学会* 63, 242-249, 2020」として論文を作成した。さらに、先天性難聴の遺伝子疾患の解析として「Mid-Frequency Hearing Loss Is Characteristic Clinical Feature of OTOA-Associated Hearing Loss, *gene*, 2019; 10: 715-732」として報告を行った。

今後、内耳障害を来すと考えられる難聴疾患について、免疫染色による検討および臨床加療における研究も行う予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 松井 祐興, 伊藤 吏, 窪田 俊憲, 新川 智佳子, 千葉 寛之, 米澤 裕美, 欠畑 誠治	4. 巻 63
2. 論文標題 軽度・中等度難聴児補聴器購入支援事業の検	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Audiology Japan	6. 最初と最後の頁 242-249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Shinkawa Chikako, Ito Tsukasa, Hozumi Yasukazu, Chiba Makoto, Matsui Hirooki, Goto Kaoru, Kakehata Seiji	4. 巻 151
2. 論文標題 Expression and localization of diacylglycerol kinase in guinea pig cochlea and its functional implication under noise-exposure stress conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 461 ~ 474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-019-01781-9	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 -
1. 著者名 松井祐興, 伊藤吏, 窪田俊憲, 新川智佳子, 千葉寛之, 米澤裕美, 欠畑誠治	4. 巻 62
2. 論文標題 長期経過観察を行ったAlport症候群例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Audiology Japan	6. 最初と最後の頁 299-306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Kenjiro Sugiyama, Hideaki Moteki, Shin-ichiro Kitajiri, Tomohiro Kitano, Shin-ya Nishio, Tomomi Yamaguchi, Keiko Wakui, Satoko Abe, Akiko Ozaki, Remi Motegi, Hirooki Matsui, Masato Teraoka, Yumiko Kobayashi, Tomoki Kosho and Shin-ichi Usami	4. 巻 10
2. 論文標題 Mid-Frequency Hearing Loss Is Characteristic Clinical Feature of OTOA-Associated Hearing Loss	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 genes	6. 最初と最後の頁 715-732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes10090715	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 松井祐興, 鈴木 豊, 岡崎 雅, 新川 智佳子, 荒木 直人	4. 巻 111
2. 論文標題 10年間の口腔・咽頭・頸部食道異物の検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科臨床111(10) 701-706, 2018	6. 最初と最後の頁 701-706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 松井祐興, 鈴木豊, 岡崎雅, 新川智佳子, 荒木直人	4. 巻 28
2. 論文標題 縦隔気管孔造設を行った頸部気管腺様嚢胞癌症例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 361-368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 松井祐興, 欠畑誠治	4. 巻 34
2. 論文標題 【耳の検査のコツとピットフォール】 耳鏡検査と内視鏡検査(解説/特集)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 815-818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 (9)稲村和俊, 松井祐興, 伊藤史, 窪田俊憲, 欠畑誠治	4. 巻 63
2. 論文標題 当院における聴覚ドック受診者の検査データと難聴の関連についての検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Audiology Japan	6. 最初と最後の頁 234-241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 松井祐興, 伊藤吏, 窪田俊憲, 新川智佳子, 千葉寛之, 欠畑誠治
2. 発表標題 耳硬化症における聴覚検査の検討
3. 学会等名 第65回日本聴覚医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松井祐興, 伊藤吏, 窪田俊憲, 新川智佳子, 欠畑誠治
2. 発表標題 耳硬化症に対するTEESアブミ骨手術における術後36か月の聴力成績の検討
3. 学会等名 第30回日本耳科学会総会・学術講演会,
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirooki Matsui, Tsukasa Ito, Toshinori Kubota, Takatoshi Furukawa, Takanari Goto, Kazunori Futai, Chihiro Watanabe, Seiji Kakehata
2. 発表標題 Surgical evaluation of cholesteatoma secondary to tympanic perforation
3. 学会等名 World Congress on Endoscopic Surgery 3.0, Boston, USA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井祐興, 伊藤吏, 窪田俊憲, 新川智佳子, 千葉寛之, 米澤裕美, 欠畑誠治
2. 発表標題 当院におけるAlport症候群に関する聴覚管理の問題点
3. 学会等名 第63回聴覚医学会, 神戸
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirooki Matsui, Tsukasa Ito, Toshinori Kubota, Takatoshi Furukawa, Seiji Kakehata
2. 発表標題 Congenital Cholesteatoma Removal Using Transcanal Endoscopic Ear Surgery (TEES)
3. 学会等名 VII international workshop on endoscopic ear surgery (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井祐興, 伊藤史, 窪田俊憲, 古川孝俊, 阿部靖弘, 鈴木祐輔, 後藤崇成, 欠畑誠治
2. 発表標題 癒着性中耳炎に対する内視鏡下耳科手術の治療成績
3. 学会等名 第28回耳科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井祐興, 伊藤史, 窪田俊憲, 新川智佳子, 千葉寛之, 米澤裕美, 欠畑誠治
2. 発表標題 当院におけるAlport症候群に関する聴覚管理の問題点
3. 学会等名 第63回聴覚医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井祐興, 伊藤 史, 窪田 俊憲, 古川孝俊, 後藤崇成, 欠畑誠治
2. 発表標題 経外耳道的内視鏡下耳科手術を行った中耳腺腫症例.
3. 学会等名 第29回日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井祐興, 伊藤吏, 窪田俊憲, 新川智佳子, 天野彰子, 千葉寛之, 石山弘将, 綿貫敬介, 不破大介, 欠畑誠治.
2. 発表標題 COVID-19感染予防対策における音の遮蔽と語音聴取に対する影響についての検
3. 学会等名 第66回日本聴覚医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2021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
研究協力者	欠畑 誠治  (Kakeata Seiji)  (60594322)		
研究協力者	後藤 薫  (Goto Kaoru)  (30234975)		

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