

## 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 10日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22791576

研究課題名（和文） PMP22の難聴発症における分子機構の解明

研究課題名（英文） Investigation for the pathogenic mechanism of the sensorineural hearing loss of PMP gene

研究代表者

高橋 正時（TAKAHASHI MASATOKI）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80401355

研究成果の概要（和文）：

今回我々は Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）の感音難聴を来す分子機構の解明のため、PMP 遺伝子の内耳への発現と蝸牛障害の関与を調査した。実験動物モデルでは共焦点レーザー顕微鏡を用い蝸牛内免疫染色を施行し、外有毛細胞に近接した部分に強い染色を確認したが、局在の特定には至らなかった。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the isolation and molecular mechanism of the PMP gene in the inner ear and cochlear dysfunction in order to solve the mechanism of the sensorineural hearing loss for Charcot-Marie-Tooth disease. Although the portion close to the outer hair cells of the animal models demonstrated intense immunohistochemical reaction by the anti-pmp antibody using confocal laser scanning microscopy, we could not identify the specification of localization in the organ of Corti and the cause of hearing loss.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：耳鼻咽喉科学

科研費の分科・細目：耳科学

キーワード：内耳、マウス、ヒト側頭骨、PMP 遺伝子

### 1. 研究開始当初の背景

我々は *PMP22* 変異を有する 56 歳女性の CMT 1A 症例が感音難聴を示すことを経験し、詳細な聴覚機能評価を施行し、蝸牛神経障害を示唆する所見と考えられた。*PMP22* 変異による臨床例が蝸牛神経障害のみならず蝸牛障害を示すことを経験し、*PMP22* の蝸牛内の局在と難聴発症の分子機構に関する本研究の着想に至った。

### 2. 研究の目的

*PMP22* 変異が内耳性難聴の発症にどのように関与しているかを確認するために *PMP22* の内耳内での発現、局在を動物実験モデルにて確認し、*pmp22* の蝸牛神経および蝸牛における局在と機能を検討した。

### 3. 研究の方法

*PMP22* が蝸牛内に発現することを確認するため、wild type mouse による共焦点レーザー顕微鏡を用い蝸牛内免疫染色を施行する。また、Charcot-Marie-Tooth 病 1 型の動物実験モデルである *Trembler-J* mouse (*TrJ*) を用いてコントロールマウスとの免疫染色の比較によって局在を確認することで、*pmp22* の詳細な局在を同定し、同時に *pmp22* 欠損マウスの誘発電位および歪成分耳音響放射を経時的に計測する。

### 4. 研究成果

実験動物モデルでは共焦点レーザー顕微鏡を用い蝸牛内免疫染色を施行し、外有毛細胞に近接した部分に強い染色を確認したが、局在の特定には至らなかった。また、誘発電位および歪成分耳音響放射を用いた聴覚障害の発症機序に関しても詳細を特定できなかった。

### 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 8 件)

1. Takahashi M, Kimura Y, Sawabe M, Kitamura K. Modified paraffin-embedding method for the human cochlea which reveals a fine morphology and an excellent immunostaining results. *Acta Otolaryngol.* 130:788-92, 2010

2. Fujikawa, Ito T, Takahashi M, Kitamura K 他. Additional Heterozygous 2507A>C Mutation of *WFS1* in Progressive Hearing Loss at Lower Frequencies *Laryngoscope.* 120:166-71, 2010

3. 高橋正時, 古宇田寛子, 岸本誠司: 頸部横隔神経鞘腫の 1 症例 *JOHNS* 2011; 27: 523-526

4. 野口佳裕、高橋正時、喜多村 健 他. 正円窓小窩、内耳道へ進展を認めた迷路内神経鞘腫の 1 例. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 115 巻 7 号 687-692 頁 2012 年

5. 倉田奈都子、高橋正時、古宇田寛子. 腎移植後の IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の検討. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 115 巻 1 号 29-36 頁 2012 年

6. 野口佳裕、高橋正時、喜多村 健. 埋め込み型骨導補聴器の聴覚成績と術中、術後合併症の検討. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 114 巻 7 号 607-614 頁 2011 年

7. 高橋正時 パラフィン包埋ヒト側頭骨標本の免疫組織学的研究. 厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服研究事業 急性高度難聴に関する調査研究 平成 20 年度総括・分担研究報告書

8. 高橋正時 からだチェック 77 顔面神経麻痺 週間エコノミスト 100 頁 2 月 14 日号

[学会発表] (計 20 件)

1. Takahashi M, Noguchi Y, Ito T, Fujikawa T. *Application of cone beam computed tomography for otological surgeries.* Twelfth Triennial Meeting THE INTERNATIONAL OTOPATHOLOGY SOCIETY, Boston, June 6-8, 2010

2. Takahashi M, Kimura Y, Sawabe M, Kitamura K. Modified paraffin-embedding method for human cochlea that reveals a fine morphology and excellent immunostaining *results* Twelfth Triennial Meeting THE INTERNATIONAL OTOPATHOLOGY SOCIETY, Boston, June 6-8, 2010

3. Masatoki Takahashi, Noguchi Yoshihiro, Ken Kitamura  
Evaluation of Skin and Bone Condition after Baha Surgery by Cone Beam Computed Tomography.  
Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. Kyoto, Japan April 12-14, 2012

4. 高橋正時、野口佳裕、喜多村健 コーンビーム CT による Baha 術後状態の評価 第 21 回日本耳科学会 11 月 沖縄 2011 年

5. 高橋正時, 野口佳裕, 伊藤卓, 藤川太郎, 喜多村健 耳科領域における 3D-CT の有用性 第 5 回耳鼻咽喉科 3D 断層画像研究会 愛媛 10 月 2010 年

6. 高橋正時, 野口佳裕, 伊藤卓, 藤川太郎, 喜多村健 耳硬化症手術におけるコーンビーム CT の有用性について 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会 仙台 5 月 2010 年

7. 高橋正時, 野口佳裕, 伊藤卓, 中村裕之, 大野十央, 有泉陽介, 藤川太郎, 喜多村健 器質的障害に合併した機能性難聴の検討 第 55 回日本聴覚医学会 奈良 11 月 2010 年

8. 立石 優美子, 高橋正時, 喜多村 健 Bezold 膿瘍の一例 第 22 回日本耳科学会 10 月 名古屋 2012 年

9. 野口 佳裕, 本田圭司, 高橋正時、他 加齢性難聴モデルマウスにおける加齢に伴う miRNA 発現の変化 第 22 回日本耳科学会 10 月 名古屋 2012 年

10. 西尾綾子, 野口佳裕, 高橋正時、他 東京医科歯科大学における原田病症例の聴平衡覚所見 第 57 回日本聴覚医学会 11 月 京都 2012 年

11. 野口佳裕, 高橋正時, 戸叶尚史、他 突発性難聴純音聴力固定後の語音弁別能、ABR、THI の変化 第 57 回日本聴覚医学会 11 月 京都 2012 年

12. 澤田光毅, 野口佳裕, 高橋正時、他 埋め込み型骨導補聴器 (Bone-Anchored

Hearing Aid)装用例に対するアンケート調査  
第 57 回日本聴覚医学会 11 月 京都 2011  
年

13. 野口佳裕、高橋正時、喜多村 健  
埋め込み型骨導補聴器の聴覚成績と術中、術  
後合併症の検討 第 113 回日本耳鼻咽喉科学  
会総会 新潟 5 月 2011 年

14. 野口佳裕、高橋正時、靱山直子、他  
側頭骨 Giant Cell Reparative Granuloma の  
1 例 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会 京  
都 5 月 2011 年

15. 中村裕之、野口佳裕、高橋正時、他  
悪性外耳道炎の 3 症例 第 112 回日本耳鼻咽  
喉科学会総会 京都 5 月 2011 年

16. 野口佳裕、高橋正時、靱山直子、他  
正円窓小窩、内耳道への進展を認めた迷  
路内神経鞘腫の 1 例 第 112 回日本耳鼻咽喉  
科学会総会 京都 5 月 2011 年

17. 靱山直子、高橋正時、野口佳裕、他  
熱湯による外傷性鼓膜穿孔の 1 例  
第 73 回日本耳鼻咽喉科臨床学会 6 月 松本  
2010 年

18. 靱山直子、野口佳裕、高橋正時、他  
軽度難聴の急性感音難聴症例の検討 第 55  
回日本聴覚医学会 奈良 11 月 2010 年

19. 中村裕之、野口佳裕、高橋正時、他  
当科にて経験したベーチェット病に伴う感  
音難聴症例 第 55 回日本聴覚医学会 奈良  
11 月 2010 年

20. 野口佳裕、高橋正時、喜多村 健

加齢性難聴モデルマウス C57BL/6J における  
miRNA 発現解析 第 111 回日本耳鼻咽喉科学  
会総会 仙台 5 月 2010 年

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者 高橋正時

(Takahashi Masatoki)

東京医科歯科大学 医学部附属病院 助教

研究者番号：80401355

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：