

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	感覚統合科学領域耳鼻咽喉・頭頸部外科学教育研究分野 氏名 三浦栞
<p>(論文題目)</p> <p>Association of mitochondrial DNA haplogroup and hearing impairment with aging in Japanese general population of the Iwaki Health Promotion Project</p> <p>(岩木健康増進プロジェクトの日本人一般集団におけるミトコンドリア DNA ハプログループと加齢性難聴の関連)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【緒言】</p> <p>難聴は加齢に伴う最も一般的な感覚器障害の一つであり、2008年から2010年における75歳以上に占める日本人の有病率は男性で71.4%、女性で67.3%と報告されている。加齢性難聴は認知機能の低下や高齢者の社会的な孤立を引き起こす原因になりうる。加齢性難聴は加齢に伴い進行する両側性の感音性難聴であり、一般に高周波数から障害されるが、その個人差は大きい。加齢のみならず、様々な要因により進行する疾患であり、既知の危険因子として騒音曝露、喫煙、高血圧症、糖尿病などが報告されている。また、遺伝的素因もその要因として挙げられており、これらの既知の危険因子の曝露が加わることにより、代謝的ストレスを引き起こし、主にミトコンドリアから発生した活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) が蝸牛障害を引き起こすとされている。</p> <p>ミトコンドリア DNA (mtDNA) ハプログループは遺伝的に類似した特性を持つ集団であり、その特性の違いによりミトコンドリア機能に影響を与えることが報告されている。今回我々は mtDNA ハプログループが加齢性難聴の発症にどのように影響するかを解明することを目的とし、一般地域住民を対象に疫学的に検討を行った。</p> <p>【対象と方法】</p> <p>2014年の岩木健康増進プロジェクト健診参加者1167人のうち、データ欠損や耳疾患の既往がある参加者を除いた30歳から65歳までの合計698人を解析の対象とした。健診参加者に対し純音聴力検査を行い、不良聴耳の高周波数域、4000Hzと8000Hzの平均聴力レベルを算出し25dB以上を難聴ありと定義した。</p> <p>喫煙歴や飲酒歴、騒音曝露の有無、併存疾患として高血圧症、糖尿病、脂質異常症の有無について聞き取り調査を行った。また、静脈血データにより、HbA1c\geq6.5%を満たす場合を糖尿病あり、TG\geq150mg/dL、HDL$<$40mg/dL、LDLC\geq140mg/dLのいずれかを満たす場合を脂質異常症ありと定義した。</p> <p>遺伝子検査は、静脈血サンプルを用いて全ゲノム解析を施行。シークエンスマッピングを行い、ハプロタイプを調査した。本研究では日本における12の主要なハプログループ(D4a、D4b、D5、G1、G2、M7a、M7b、A、B4、B5、N9、およびF)を選定し、健診参加者をこれら12のハプログループのいずれかに分類し、当てはまらない場合はその他に分類した。</p> <p>本研究では加齢に伴う早期の難聴発症を検出することを目的としているため、若年者を対象とし、かつ高周波数域の聴力レベルの上昇を難聴と定義した。</p>	

統計学的解析は、ハプログループ毎に難聴の有無と mtDNA ハプログループの関連を既知の難聴に対する交絡因子（年齢、喫煙歴、飲酒歴、騒音曝露、高血圧症、糖尿病、脂質異常症）にて調整し、男女毎に多重ロジスティック回帰解析を用いて解析を行った。

【結果】

男性における難聴群は 278 名中 112 名 (40.3%)、女性における難聴群は 420 名中 111 名 (26.4%) であり、男性の難聴有病率は女性よりも有意に高かった。多重ロジスティック回帰分析では、また、男性では騒音曝露が難聴の有意な危険因子であり、女性では脂質異常症が難聴の有意な保護因子である可能性が示唆された。ハプログループ毎の検討では、男性はハプログループ A が有意に難聴になりやすい結果となり (OR: 4.096, 95%CI: 1.327-12.643)、女性は N9 が有意に難聴になりにくい結果となった (OR: 0.091, 95%CI: 0.012-0.712)。

【考察】

全身の加齢性変化と同様に、蝸牛においても代謝的ストレスが ROS の過剰産生を促し、さらには mtDNA 損傷を引き起こすことによりミトコンドリア機能を低下させる。このことが加齢性難聴進行の原因となるとされている。ハプログループ A はミトコンドリア機能を低下させる可能性があり、アテローム血栓性脳梗塞の危険因子であると報告されている。一方、ハプログループ N9 はメタボリックシンドロームや 2 型糖尿病、心筋梗塞に対し保護的な効果をもたらすと報告されている。本研究の結果はこれらの報告と一致し、ハプログループ A に属する対象者は細胞内 ROS レベルの上昇により加齢性難聴が進行しやすい傾向があると考えられ、対照的にハプログループ N9 に属する対象者は ROS 漏出の減少により加齢性難聴が進行する可能性が低くなると考えられた。

【結論】

一般地域住民に対する疫学調査を行い、mtDNA ハプログループの違いにより聴力に差異があることを示した。このことにより mtDNA ハプログループは加齢性難聴進行の将来のリスクを評価する指標となりうることが示唆された。