

体質を規定する遺伝子多型を考慮した加齢性難聴の危険因子の探索

東北大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科
准教授 鈴木 淳

(共同研究者)

| | | |
|--------------------------|------|--------|
| 東北大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科 | 教授 | 香取 幸夫 |
| 東北大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科 | 助教 | 小林 祐太 |
| 東北大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科 | 大学院生 | 高橋 ひより |
| 東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム解析部門 | 教授 | 布施 昇男 |
| 東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム解析部門 | 准教授 | 元池 育子 |
| 東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム解析部門 | 研究員 | 櫻井 美由紀 |

はじめに

加齢性難聴は75歳以上の約70%、80歳以上の約80%が罹患しているとされ、超高齢社会の日本において患者数が急増している。近年、後天性の難聴が中高年における認知症発症の最大の危険因子であることが報告され⁽¹⁾、特に注目を集めている。加齢性難聴の危険因子については様々な研究が行われており、騒音暴露、飲酒、脂質代謝異常、高血圧症などが報告されている。我々は、東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) の大規模データ (60～79歳の参加者、男女5,413名のデータ) を利用し、加齢性難聴に関連する要因、特に抗酸化作用を持つ飲料摂取習慣を中心に解析する後ろ向き横断研究を行っており、男女の難聴群において、より高齢、残存歯が少ない、難聴の家族歴がある、男性の難聴群において、うつ傾向が多い、騒音暴露のある職業が多い、飲酒の習慣がない、コーヒー摂取が少ないという特徴を報告している⁽²⁾。しかしながら、今までの研究は個人の体質を考慮しておらず、「体質を規定する遺伝子多型」によって加齢性難聴の危険因子が異なるのかは明らかになっていない。

そこで今回、ToMMoが新たに収集した約20,000人規模の純音聴力検査結果 (500Hz、1,000Hz、2,000Hz、4,000Hzの気導聴力閾値)、健康調査情報、検体検査情報、生理検査情報を、体質を規定するゲノム情報 (一塩基遺伝子多型: SNPs) ごとに解析を行い、体質ごとの加齢性難聴の危険因子を同定することを目的に研究を行った。

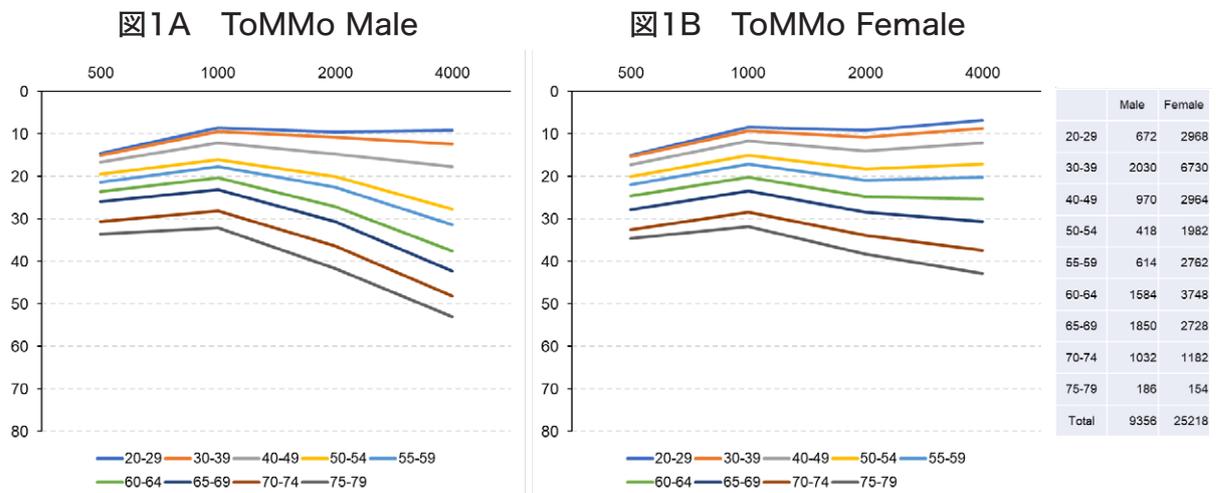
結 果

まず初めに、調査ごとに収集されたデータファイルを結合し、解析可能な形に整理した。コホート参加者58,412人から慢性中耳炎の既往のある参加者を除外した後、純音聴力検査

で4周波数のデータが揃っている24,781人のデータセットを作成した。聴力に顕著な左右差を認める症例では、加齢性難聴以外の何かしらの耳疾患を有している可能性があるため、左右の聴力差が15dB (HL) 以上ある症例も除外して、男性4,696人、女性12,662人の合計17,358人のデータセットを作成し、以降の解析に使用した。

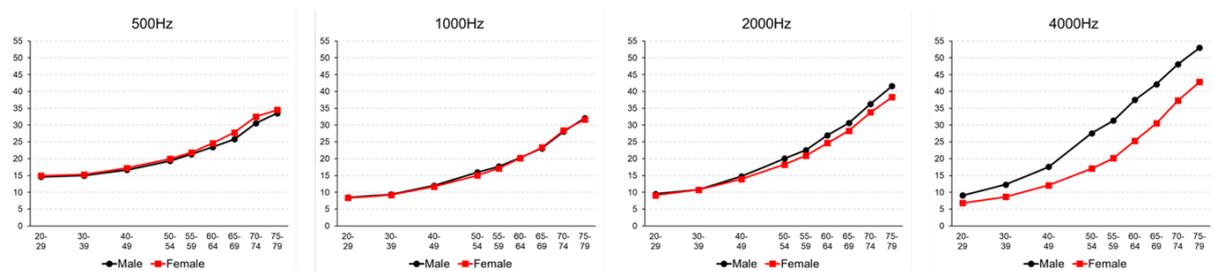
1) 地域住民の平均聴力

日本人の年代別平均聴力に関するデータが乏しいため、地域住民における年代別の平均聴力を算出した(20～79歳、合計17,287名、男性4,678名9,356耳、女性12,609名25,218耳)。図1A, Bに年代別の聴力検査結果を示す。高音域である4,000Hzから徐々に聴力が悪化していく様子が観察できる。



続いて、周波数ごとの聴力閾値の加齢による変化を男女別に解析した(図2)。日常会話の聴取に重要とされる1,000Hzの聴力は各年代において男女差を認めなかった。高音域である4,000Hzの聴力は20代の時点から男性の閾値が女性より有意に高く、2,000Hzも50代から男性で有意に閾値が高くなっていった(Welch's t-test, $p < 0.05$)。一方、低音域である500Hzの聴力は60代以降女性で有意に閾値が高くなるという結果であった。

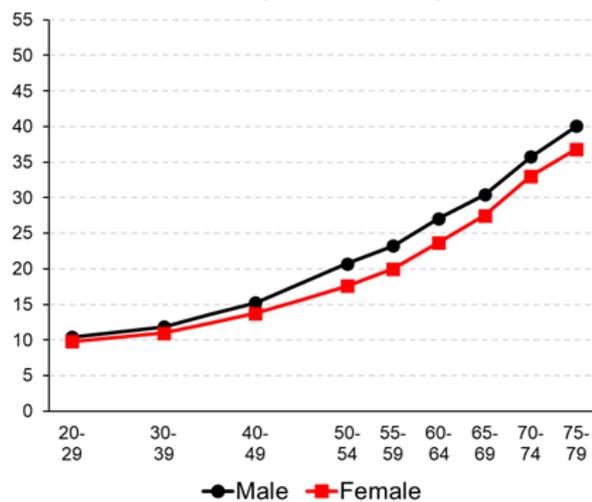
図2



最後に、純音聴力の平均値（500、1,000、2,000、4,000Hz）の加齢による変化を、男女別に解析した（図3）。25dB（HL）以上を難聴ありと定義されることが多いが、男女共に60代以降に平均聴力が25dB（HL）を超えて軽度難聴の範囲に入り、70代後半の男性においては純音聴力の平均値が40dB（HL）以上の中等度難聴の基準に達していることが明らかになった。

図3

Mean (500-4000Hz)



2) 60代女性における難聴者のSNPs解析

本研究では60代女性の参加者が多いこと、一般的に年齢が難聴の有無に与える影響が大きいことを踏まえ、60代女性に絞って解析を行った。難聴者（4周波数の平均聴力が25dB（HL）以上）と非難聴者（4周波数の平均聴力が25dB（HL）未満）を定義し、代表的な酸化ストレス関連遺伝子やアルコール代謝関連遺伝子のSNPsの保有状況をカイ2乗検定を用いて検討した。

図4A

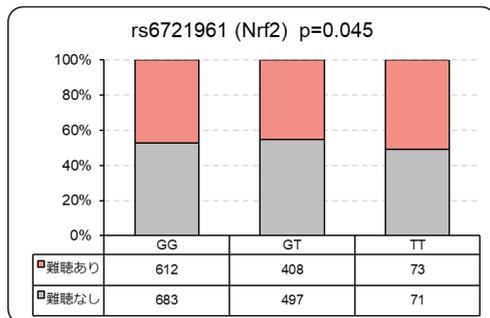


図4B

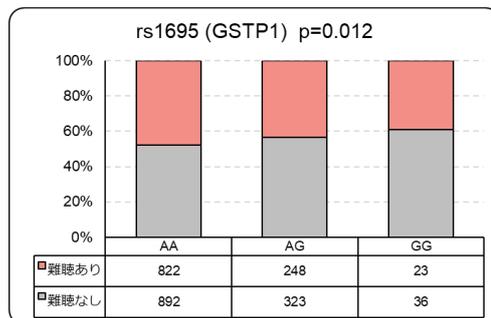


図4C

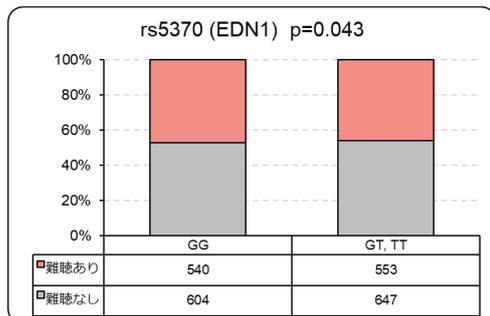
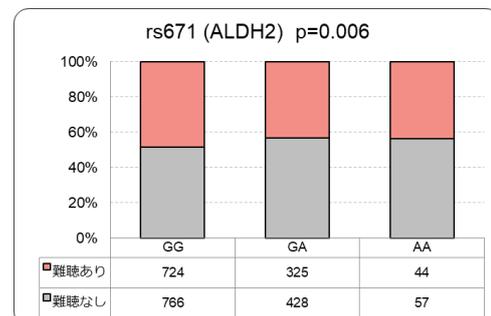


図4D



単変量解析の結果であるが、代表的な酸化ストレス関連遺伝子である NRF2 (rs6721961: 図4A)、GSTP1 (rs1695: 図4B)、代表的な血管収縮因子エンドセリンである EDN1 (rs5370: 図4C)、およびアルコール感受性を規定するアルデヒド脱水素酵素 ALDH2 (rs671: 図4D) の SNPs 保有率に難聴群と非難聴群で有意差を認めた。

考 察

日本人の平均聴力は近年まで大規模な検討を行った報告がなく、患者からの「私の聴力は年齢相応なのですか？」という質問に適切に回答できない状況が続いていた。2021年にWasanoらが、東京医療センター耳鼻咽喉科を受診した10,681名の純音聴力検査データから年齢以外の影響を受けていない日本人の平均聴力を報告しており⁽³⁾、以降はこの報告の聴力閾値が平均値として使用されることが多い。本研究における平均聴力は男女とも前述の既報に比較し閾値が高く、特に50代以降は10dB (HL)以上の閾値差がある周波数域も認めた。本研究では詳細な鼓膜所見がとられておらず、ティンパノグラム等の伝音難聴の鑑別に使われる検査も施行されていないため、伝音難聴の要因が加わっている可能性が否定できないという限界がある。また、本研究は4周波数の解析（通常の純音聴力検査は7周波数を測定）に留まり、防音室内で聴力測定を行っているが病院のような静寂環境が担保されていないという限界もある。しかしながら、17,287名という大規模なデータを使用し、各周波数における左右の聴力閾値差が15dB (HL)以上の症例を除外することで伝音難聴の可能性を極力排除しており、東北地区の地域住民における、主に加齢による平均聴力の変化を示した結果と考えられる。

酸化ストレス防御機構は、老化および加齢に伴って生じる様々な疾患との関連性が指摘されており、加齢性難聴の発症にも重要とされる。血管収縮性は加齢に伴う動脈硬化の進行度を規定する一因子であり、血管収縮因子エンドセリンの多型と加齢性難聴発症との関連性が示唆されている。加齢性難聴と飲酒の関係性について、飲酒が危険因子であるとの報告と抑制因子であるという報告が混在し結論は出ていない。上記のような研究背景のもと、代表的な酸化ストレス関連遺伝子であるNRF2 (rs6721961)とGSTP1 (rs1695)、代表的なエンドセリンであるEDN1 (rs5370)、アルコール感受性を規定するALDH2 (rs671)のSNPsを検討したが、既報と同様に本検討においても60代の女性において難聴群と非難聴群で保有率が有意に異なるという結果であった。今後は各SNPsの多型ごとに、加齢性難聴とリスク因子（騒音暴露、脂質代謝、喫煙、運動習慣、食習慣、飲酒習慣など）との関連性を追加検討していく予定である。

要 約

東北メディカル・メガバンク機構の純音聴力検査結果（500Hz、1,000Hz、2,000Hz、4,000Hzの閾値）から、地域住民の年代・男女別の平均聴力を算出すると共に、難聴群で有意に保有率の異なるSNPsを明らかにした。本研究成果を基に、体質を規定する遺伝子多型ごとの解析を進めていく。

文 献

1. Livingston G, et al., Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 404 (10452) :572-628. 2024.
2. Watarai G, Suzuki J, et al., Relationship between age-related hearing loss and consumption of coffee and tea. *Geriatr Gerontol Int*. 23 (6) :453-456. 2023.
3. Wasano K, Kaga K, Ogawa K. Patterns of hearing changes in women and men from denarians to nonagenarians. *Lancet Reg Health West Pac*. 24;9:100131. 2021.