

【別紙】

平成 21 年 11 月 10 日

東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻

特任助教 染谷 慎一

教授 田之倉 優

東京大学大学院医学系研究科／東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科

講師 近藤 健二

教授 山嵜 達也

老人性難聴の発症のしくみを解明

～Bak 依存性ミトコンドリアアポトーシスの老人性難聴への関与～

本研究成果のポイント

- ミトコンドリア（注1）において細胞死を促進する働きをもつ Bak（注2）遺伝子が老人性難聴の発症に必須であることを解明
- 内耳細胞における酸化ストレス障害の増加が Bak の活性化を誘導し老人性難聴を引き起こすことを解明
- 抗酸化物質であるアルファリポ酸とコエンザイム Q10 が Bak を抑制し老人性難聴の発症を遅延することを解明
- Bak を抑制する老人性難聴薬剤の開発に期待

我々はミトコンドリアにおいてアポトーシス（注3）を促進する働きをもつ Bak 遺伝子が老人性難聴の発症機構に必須であることを明らかにしました。またミトコンドリアにおける活性酸素（注4）種レベルの増加や酸化ストレス障害の増加が Bak の活性化を誘導し老人性難聴を引き起こすこと、さらに抗酸化物質であるアルファリポ酸とコエンザイム Q10 が Bak の発現を抑制し、老人性難聴の発症を遅延することを明らかにしました。今回の研究成果は内耳老化機構の解明、高齢者の健康維持、そして老人性難聴の予防法・治療法の確立に役立つことが期待されます。本研究は、東京大学大学院農学生命科学研究科、東京大学大学院医学系研究科、ウィスコンシン大学マディソン校遺伝子学部、フロリダ大学老化学部、ニューヨーク州立大学バッファロー校聴覚・難聴センター、ワシントン大学病理学部の共同研究の成果です。

本研究は、米国の科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)」オンライン版に 11 月 9 日（米国東部時間）に掲載されました。

1. 背景

高齢化社会白書によると、現在日本国民の5人に1人は65歳以上の高齢者であり、2040年には国民の3人に1人が高齢者となることが予測されています。また米国では65歳以上の高齢者の内40%以上の人々が老人性難聴を発症しており、2030年にはこの患者人口が2800万人にも達することが予測されています。老人性難聴とは両側耳にほぼ対称に生じる、老化に伴う進行的な感音性難聴です。老化により生じる難聴は、内耳の末梢感覚器である蝸牛の有毛細胞障害あるいは蝸牛の神経細胞の障害が主な原因であると考えられています。老化による聴力低下をもたらす因子としては職場騒音、薬剤、高脂肪食、ストレス、遺伝子などが考えられています。しかしながら、老人性難聴の分子レベルでの発症機構は不明であり、老化による聴力低下に対する有効な予防法や治療法は現在ありません。

2. 研究手法と成果

染谷慎一特任助教らはミトコンドリアにおいてアポトーシスを促進する働きをもつBak遺伝子が老人性難聴の発症機構に必須であることを明らかにしました。具体的にはBak遺伝子を欠損した遺伝子改変マウスを用いて聴力測定をおこなったところ、中年齢野生型コントロール動物では顕著な難聴が出現しましたが、同月齢変異型動物ではほぼ正常な聴力が示されました(図1)。またこの動物の蝸牛組織を調べたところ変異型動物では蝸牛の有毛細胞、神経細胞の消失が抑制され、アポトーシスのレベルが低下していることがわかりました。これらの結果からBak遺伝子が老人性難聴の発症に必須であり、Bak依存性ミトコンドリアアポトーシスが老人性難聴発症機構に重要な役割を果たすことが明らかになりました。

次に抗酸化酵素カタラーゼ(注5)をミトコンドリアにおいて過剰発現する遺伝子改変マウスを用いて聴力測定をおこなったところ、中年齢野生型コントロール動物では顕著な難聴が出現しましたが、同月齢変異型動物ではほぼ正常な聴力が示されました(図2)。さらにこれらの動物の蝸牛組織を調べたところ変異型動物では蝸牛の有毛細胞の消失、神経細胞の消失、DNAの酸化障害、Bak遺伝子の発現が抑制されていることがわかりました。これらの結果から、ミトコンドリアにおける酸化ストレス障害の増加がBakの活性化を誘導し老人性難聴を引き起こすことが明らかとなりました。

最後に17種類の抗酸化物質をマウスに長期間摂取させ聴力測定をおこなったところ、中年齢コントロール動物では顕著な難聴が出現しましたが、同月齢のアルファリポ酸、コエンザイムQ10、あるいはN-アセチルシステインを摂取した動物ではほぼ正常な聴力が示されました(図3)。これらの3つの抗酸化物質はミトコンドリアにおいて酸化ストレスを低下させる働きをもつと考えられています。さらにこれらの動物の蝸牛組織を調べたところ、アルファリポ酸やコエンザイムQ10を摂取した動物では蝸牛の神経細胞の消失やBak遺伝子の発現が抑制されていることがわかりました。これらの結果からも、ミトコンドリアにおける酸化ストレス障害の増加がBakの活性化

を誘導し老人性難聴を引き起こすことが確認されました。また、アルファリポ酸とコエンザイムQ10がBakを抑制し老人性難聴の発症を遅延する働きをもつことが明らかとなりました。以上の結果を総合し検討した結果、ミトコンドリアにおいてアポトーシスを促進するBakが加齢による酸化ストレス障害の増加により誘導され、その結果としてBak依存性ミトコンドリアアポトーシスにより蝸牛細胞消失が生じ難聴が出現するという老人性難聴の発症のしくみが明らかとなりました。

3. 今後の期待

今回、Bak遺伝子が老人性難聴の発症機構に必須であることが明らかとなったことにより、老人性難聴薬剤の開発が期待されます。例えば、Bakの活性を測定するアッセイ法を確立しBakをより効果的に抑制する新規物質を探索する、あるいは蝸牛細胞のミトコンドリアにおいてより効果的に酸化ストレスを低下させる新規物質を探索することで老人性難聴薬剤が開発されることが期待できます。我々の研究成果が内耳老化機構の解明、高齢者の健康維持、そしてヒト老人性難聴の予防法・治療法の確立に役立つことを期待します。

4. 添付資料

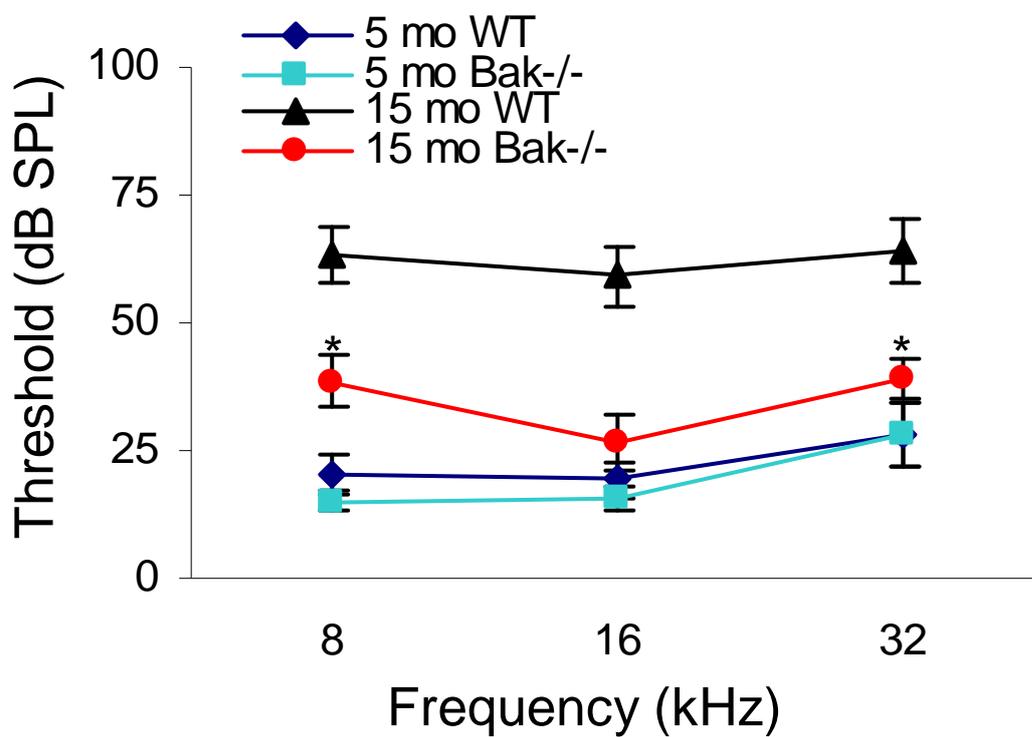


図1 Bak 遺伝子を欠損した遺伝子改変マウスの聴力測定
中年齢野生型コントロール群 (15 mo WT) では顕著な難聴が出現しましたが、
同月齢変異型群 (15 mo Bak^{-/-}) ではほぼ正常な聴力が示されました。

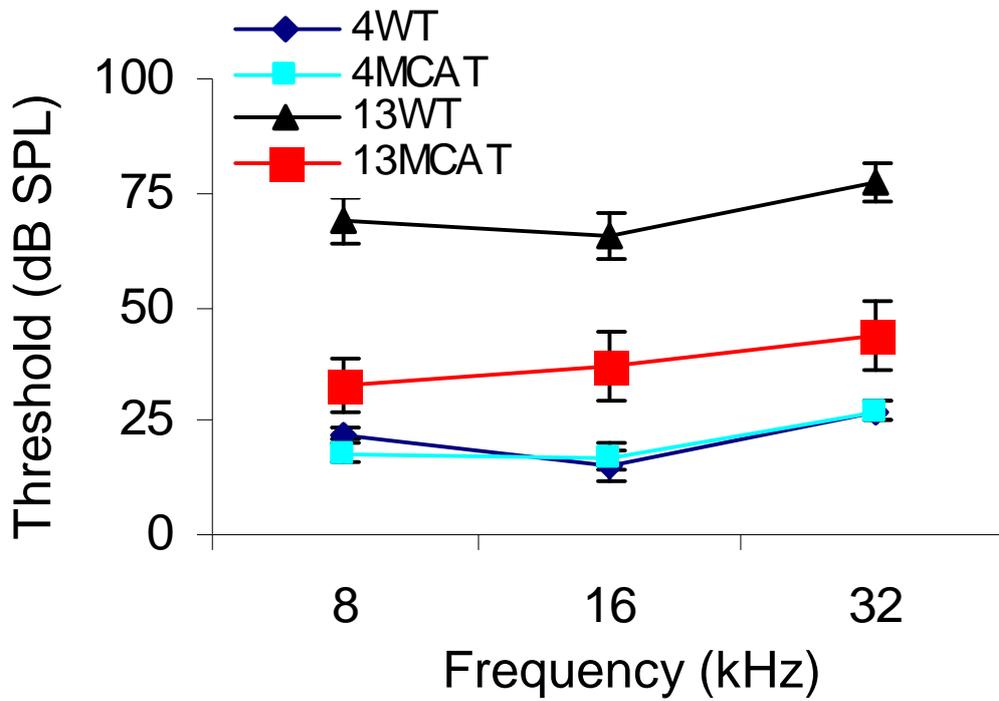


図2 カタラーゼを過剰発現させる遺伝子改変マウスの聴力測定
 中年齢野生型コントロール群 (13WT) では顕著な難聴が出現しましたが、
 同月齢変異型群 (13MCAT) ではほぼ正常な聴力が示されました。

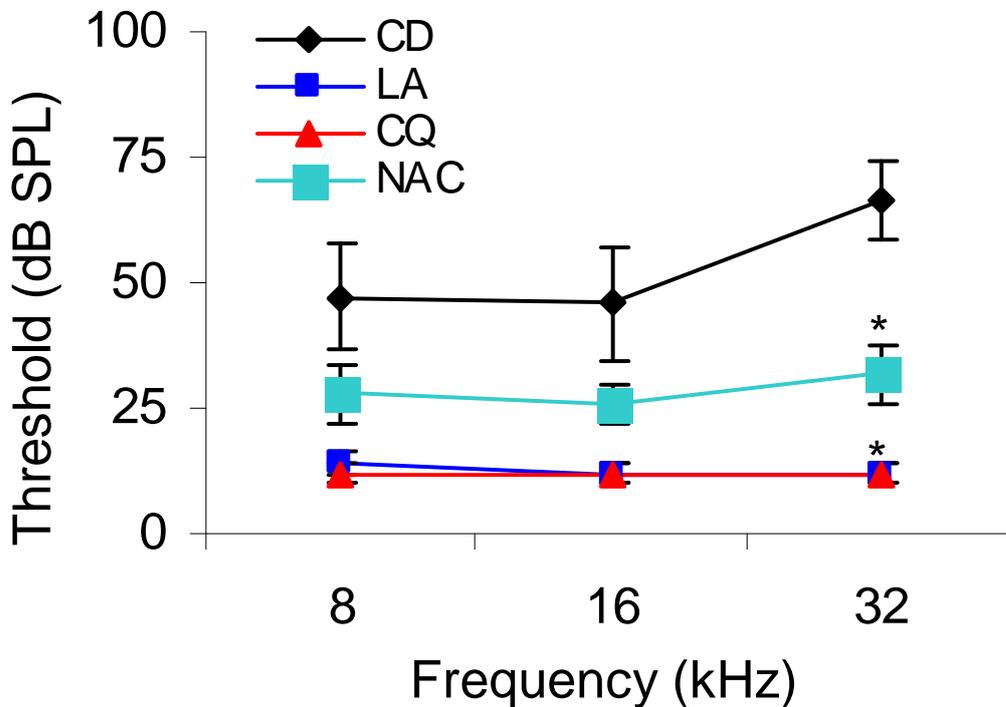


図3 抗酸化物質を長期間摂取したマウスの聴力測定
 中年齢コントロール群 (CD) では顕著な難聴が出現しましたが、
 同月齢アルファリポ酸摂取群 (LA)、コエンザイム Q10 酸摂取群 (CQ)、
 N-アセチルシステイン酸摂取群 (NAC) ではほぼ正常な聴力が示されました。

5. 用語解説

注1：ミトコンドリア

エネルギー産生や呼吸代謝の役目をもつ細胞小器官。

注2：Bak

ミトコンドリアに局在しアポトーシスを促進するたんぱく質。Bcl-2 ファミリーのメンバー。

注3：アポトーシス

プログラム化された細胞死。

注4：活性酸素

活性化された状態の酸素分子とその関連物質。

注5：カタラーゼ

細胞内で有害な活性酸素である過酸化水素を分解する抗酸化酵素。

6. 問い合わせ先

東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 食品工学研究室

教授 田之倉 優

Tel : 03-5841-5165

Fax : 03-5841-8023

E-mail : amtanok@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

特任助教 染谷 慎一

E-mail : shinsomeya@gmail.com