

主論文の要旨

**Association between Uncoupling Protein 2 Gene
Ala55val Polymorphism and
Sudden Sensorineural Hearing Loss**

〔 UCP2Ala55Val 遺伝子多型と突発性難聴との関連 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
頭頸部・感覚器外科学講座 耳鼻咽喉科学分野
(指導：曾根 三千彦 教授)

小出 悠介

【緒言】

突発性難聴は、片側の耳に生じることが多く、しばしば耳鳴や眩暈を伴うとされる。しかしその病態は明らかにされていない。罹患後 1~2 ヶ月は回復の可能性があるが、その時期を過ぎると聴力が固定し回復は難しくなる。その病因は血管障害やウイルス感染などがいくつかの仮説が存在するが、はっきりしたことはわかっていない。

突発性難聴は遺伝や環境因子など複数の因子が組み合わさって発症すると考えられている。近年ではプロテインキナーゼ C、マトリックスメタロプロテアーゼ、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素、プロトロンビン、血小板、凝固第 V 因子、インターロイキン、補体 H 因子、一酸化窒素合成酵素といった脈管や炎症に関連した遺伝子多型と難聴との関連が報告されている。また、環境因子としては、短い睡眠時間、喫煙、アルコール乱用、疲労が突発性難聴のリスクであると報告されている。

Uncoupling proteins (UCPs)はミトコンドリア内膜に存在する脱供役タンパク質である。UCPs は 5 種類確認されており、その 1 つである UCP2 は主に白色脂肪細胞、腎細胞、肝細胞に存在すると知られている。UCP2 遺伝子多型と難聴との関連については、UCP2 Ala55Val (rs66039) 遺伝子多型が加齢性難聴に関連するという報告が存在する。

本研究では、UCP2 遺伝子多型と突発性難聴との関連について研究を行った。

【対象および方法】

疾患群は 2007 年 11 月から 2011 年 3 月までに名古屋大学医学部附属病院を受診した突発性難聴患者 83 名とした。突発性難聴の診断は、厚生省特定疾患突発性難聴調査研究班による診断基準に従った。

コントロール群は 1997 年 11 月から 2000 年 4 月までに行われた国立長寿医療センター研究所-老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) 第一次調査に参加した地域住民 2048 名とした。

本研究のプロトコールは、名古屋大学の倫理委員会および国立長寿医療研究センターの倫理委員会にて審査され承認されている。

遺伝子型解析では、標準的プロトコールを用いて末梢血から単離したリンパ球からゲノム DNA を抽出し、PCR 増幅を行い、さらに ASP 法を用いた遺伝子型同定をおこなった。

聴力の評価には 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 4000Hz の 5 周波数における聴力レベルの平均値を使用した。突発性難聴患者の予後判定については、厚生省突発性難聴研究班による聴力回復の判定基準（全治、著明回復、軽度回復、不変の 4 群に分類）に基づいて、全治および著明回復を予後良好、軽度回復および不変を予後不良とした。

統計学的解析では遺伝子型の分布について χ^2 検定を行った。また、UCP2 Ala55Val (rs66039) 遺伝子多型と突発性難聴の相関について多重ロジスティック回帰分析を行った。目的変数を突発性難聴の有無とし、説明変数については major-allele homozygote, heterozygotes, minor-allele homozygotes に 0, 1, 2 とスコアを割り付け、年齢、性別、高血圧・糖尿病・高脂血症の有無を調整因子に入れた相加モデル (minor allele が 1 つ

増えるごとに疾患リスクが相加的に増加するとしたモデル)で検討した。解析には SAS を用い、p 値は 0.05 未満を有意差ありと定義した。

【結果】

Table 1 に遺伝子型解析の結果を示す。

Table 2 に突発性難聴群とコントロール群の特性を示す。これら 2 群間の性別と年齢については、有意差を認めなかった。

Table 3 に突発性難聴群およびコントロール群の遺伝子型分布を示す。これら遺伝子型の分布について χ^2 検定をおこなったところ、2 群間に有意差をみとめなかった。

Table 4 に相加モデルを用いた多重ロジスティック解析の結果を示す。年齢、性別、高血圧・糖尿病・高脂血症の有無を調整因子として検討したところ有意差を認め (p=0.0222、オッズ比 1.468)、UCP2 Ala55Val (rs66039) 遺伝子多型の minor allele キャリアは突発性難聴のリスクが増加することが示唆された。

Table 5 に、突発性難聴予後良好群と突発性難聴予後不良群に関してアレルの頻度を示す。予後良好群・予後不良群間でアレル頻度を検討したが、有意差はみとめなかった。年齢、平均聴力レベル、発症してから受診するまでの期間についても両群を比較したが、有意差を認めなかった。

【考察】

本研究では、ケースコントロール研究により疾患感受性について検討し、多重ロジスティック回帰分析を用いて、UCP2 Ala55Val (rs66039) 遺伝子多型が有意に突発性難聴発症リスクと関連していることを示した。

UCP はミトコンドリア内膜に存在する脱供役タンパク質であり、熱産生や酸化ストレスの低減に関連しているとされている。動物実験では、ラットの片側内耳切除後やマウスへのカナマイシン全身投与後に、UCP2 の mRNA がアップレギュレートされることが報告されている。UCP2 遺伝子多型については、Clispim らによる糖尿病性網膜症との関連に関する報告が存在し、Sugiura らによる UCP2 Ala55Val (rs66039) 遺伝子多型と老人性難聴発症との関連に関する報告も存在している。これらの研究を考慮すると、UCP2 は酸化ストレスへの抵抗性を増強することで、感音性難聴に対して保護的な役割を担っているという仮説を立てることができる。

【結語】

本研究では、多重ロジスティック回帰分析を用いて、UCP2 遺伝子多型が突発性難聴発症リスクと関連していることを示した。今後、さらなる研究が求められる。