

Title	加齢性難聴を規定する候補遺伝子XKR4の病態への関与
Sub Title	Involvement of the candidate gene XKR4 in the pathogenesis of age-related hearing loss
Author	野口, 勝(Noguchi, Masaru)
Publisher	
Publication year	2025
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2024.)
JaLC DOI	
Abstract	我々の先行研究において、XKR4が加齢性難聴に関わる候補遺伝子である可能性が示唆されたため、その内耳における機能を検討することとなった。XKR4の局在確認を行うため、霊長類モデルとして用いているコモンマーモセットの内耳切片を抗XKR4抗体で免疫染色をおこなったところ、コルチ器の支持細胞および外側壁において発現が示唆された。次に63日齢と533日齢の野生型マウスについて内耳切片を作成し、抗XKR4抗体で免疫染色をおこなったところ、どちらの日齢においても、コルチ器の支持細胞および外側壁において発現が示唆された。これはコモンマーモセットの内耳における局在と同様であった。 Our previous research suggested that XKR4 may be a candidate gene involved in age-related hearing loss, and we decided to investigate its function in the inner ear. To examine the expression of XKR4, we performed immunostaining of cochlear sections from the common marmoset, which is used as a primate cochlear model, with anti-XKR4 antibody. As a result, XKR4 expression was detected in the supporting cells and lateral wall fibrocytes. Next, we prepared inner ear sections from 63- and 533-day-old wild-type mice and immunostained them with anti-XKR4 antibody. Xkr4 expression was detected in the supporting cells and lateral wall fibrocytes at both ages. This was similar to the localization in the cochlear of the common marmoset.
Notes	研究種目：若手研究 研究期間：2020～2024 課題番号：20K18293 研究分野：Audiology
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_20K18293seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 7 年 5 月 30 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2024

課題番号：20K18293

研究課題名（和文）加齢性難聴を規定する候補遺伝子XKR4の病態への関与

研究課題名（英文）Involvement of the candidate gene XKR4 in the pathogenesis of age-related hearing loss

研究代表者

野口 勝 (Noguchi, Masaru)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・共同研究員

研究者番号：50626760

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：我々の先行研究において、XKR4が加齢性難聴に関わる候補遺伝子である可能性が示唆されたため、その内耳における機能を検討することとなった。XKR4の局在確認を行うため、霊長類モデルとして用いているコモンマーモセットの内耳切片を抗XKR4抗体で免疫染色をおこなったところ、コルチ器の支持細胞および外側壁において発現が示唆された。次に63日齢と533日齢の野生型マウスについて内耳切片を作成し、抗XKR4抗体で免疫染色をおこなったところ、どちらの日齢においても、コルチ器の支持細胞および外側壁において発現が示唆された。これはコモンマーモセットの内耳における局在と同様であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

霊長類と齧歯類ではタンパク発現のパターンに差があることがあるが、本研究においてXKR4の内耳での局在は同様であった。加齢性難聴への影響を評価する上では、霊長類は齧歯類と比較して高価で時間もかかるため、発現パターンが同様であれば、まずはマウスにおいて、XKR4と内耳機能との関係を評価することも有用であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Our previous research suggested that XKR4 may be a candidate gene involved in age-related hearing loss, and we decided to investigate its function in the inner ear. To examine the expression of XKR4, we performed immunostaining of cochlear sections from the common marmoset, which is used as a primate cochlear model, with anti-XKR4 antibody. As a result, XKR4 expression was detected in the supporting cells and lateral wall fibrocytes. Next, we prepared inner ear sections from 63- and 533-day-old wild-type mice and immunostained them with anti-XKR4 antibody. Xkr4 expression was detected in the supporting cells and lateral wall fibrocytes at both ages. This was similar to the localization in the cochlear of the common marmoset.

研究分野：Audiology

キーワード：XKR4 Age-related hearing loss

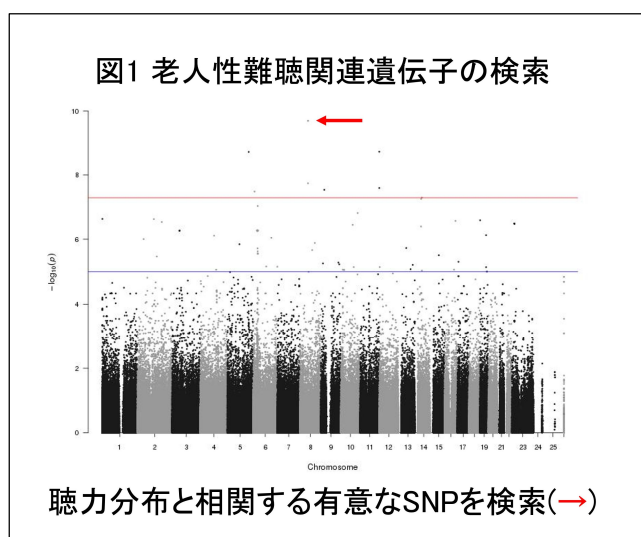
※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在本邦は未曾有の超高齢社会を迎えており、すでに全人口に占める高齢者の割合は 25%を超え、高齢化率はさらに上昇を続けると予想されている。難聴の有病率は 60 代後半に急激に上昇し始め、80 代には男女共に 70%を超える。難聴はコミュニケーション能力の低下をもたらし、単に生活の質を低下させるほか、認知症や高齢者のうつ病の危険因子ともなり、健康寿命延伸を課題とするわが国において、重要な症候である。老人性難聴に関与する因子としては、既往歴や生活歴などが報告されているが、遺伝的背景について報告したものは少なく、その影響を評価し、老人性難聴の病態を解明することは社会的な意義が大きい。

本学百寿総合研究センターでは、川崎市における高齢者の暮らし方と健康に関する学術調査を行なっている。調査に参加した 85 歳から 89 歳の健康長寿者に対して、生活習慣や認知機能、病歴の調査、筋骨格系の検査、心血管系検査、聴力検査等を行い、また生体試料として採血検査も行なっている。その血液検体から DNA を抽出し、体質や疾患を規定する遺伝的因子としての一塩基多型(SNP)と、各種調査項目の結果との関連性を検討している。当科では聴力検査の評価において、この学術調査に参加しており、聴力検査を行った 433 人の聴力分布と、全ゲノムからの SNP との量的相関を検索する GWAS による解析を行い、マンハッタンプロットで視覚化を行いながら、老人性難聴に関連する遺伝子の候補を検索している(図 1)。その結果候補の遺伝子が複数該当したが、本研究では、そのうち複数の聴力項目において、GWAS の有意水準を満たしていた、第 8 染色体上に存在する *XKR4* 遺伝子に注目した。



2. 研究の目的

GWAS による老人性難聴に関連する遺伝子検索は海外でも行われているが、85 歳から 89 歳という高齢者を対象とした報告はなく、長寿国である本邦ならではの特徴である。また今回候補となった *XKR4* については海外の研究グループでは難聴関連遺伝子としての報告がなく、内耳での動態の評価も行われていない。同遺伝子は神経系においては、中枢神経における発現は報告されており、注意欠陥・多動性障害(ADHD)などとの関連性についての報告はあるが、その機能についてはあまり検討されておらず、新たな知見を得られる可能性がある。齧歯類の研究では、*Xkr4* は聴器での発現は報告されているが、局在については報告されておらず、特に蝸牛内での発現状況や局在を評価することで、どのように聴力に影響を与えているか解明してゆく。

本学内耳研究グループでは、小型霊長類モデルであるコモンマーモセットを用いた内耳研究を行っており、齧歯類と霊長類の蝸牛内の遺伝子発現に差があることを報告してきた。今回は齧歯類での評価のみならず、霊長類における発現の確認も行い、遺伝子発現の局在の違いについても評価を行う。

3. 研究の方法

野生型のマウスの側頭骨を採取し、蝸牛切片を作成し、*Xkr4* の蝸牛内における発現の局在を評価する。この評価を若年のマウスや高齢のマウスに対して行い、比較することで、年齢による差異がどのように認められるかを評価してゆく。また齧歯類と霊長類における発現状況の違いを評価するため、コモンマーモセットの側頭骨を採取し、蝸牛切片を作成する。蛍光免疫染色にて *XKR4* のコモンマーモセットの蝸牛内での発現の局在を評価し、またマウスとの局在の違いの有無について検討する

4. 研究成果

XKR4 の局在確認を行うため、まず霊長類の内耳における発現の確認を行うため、5 歳のコモンマーモセットの内耳切片を作成した。切片に抗 *XKR4* 抗体を用いて免疫染色をおこなったと

ころ、コルチ器の支持細胞および外側壁において発現が示唆された (図 2)。次に野生型マウスの内耳における *XKR4* の発現の局在確認を行った。63 日齢と 533 日齢の野生型マウスについて内耳切片を作成し、抗 *XKR4* 抗体を用いて、それぞれの切片の免疫染色をおこなったところ、どちらの日齢においても、コルチ器の支持細胞および外側壁において発現が示唆された。これはコモンマーモセットの内耳における局在と同様であった(図 3,4)。

霊長類と齧歯類ではタンパク発現のパターンに差があることがあるが、本研究において *XKR4* の内耳での局在は同様であった。加齢性難聴への影響を評価する上では、霊長類は齧歯類と比較して高価で時間もかかるため、発現パターンが同様であれば、まずはマウスにおいて、*XKR4* と内耳機能との関係性を評価することも有用であることが示唆された。

図 2. 5 歳コモンマーモセット蝸牛内の *XKR4* の発現

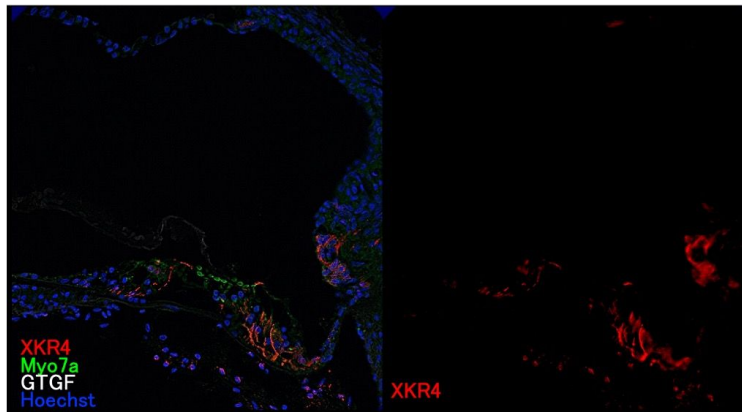


図 3. 63 日齢マウス蝸牛内の *Xkr4* の発現

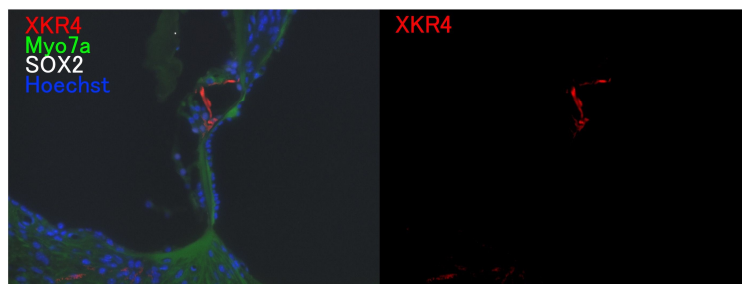
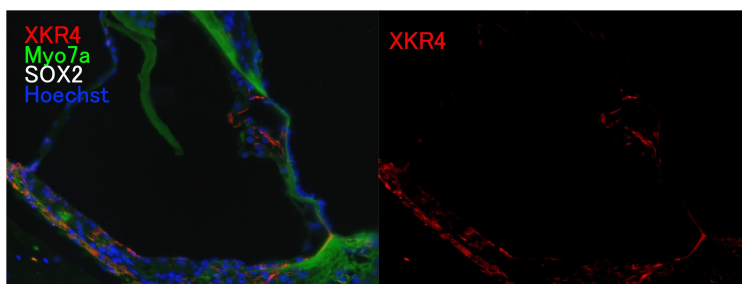


図 4. 533 日齢マウス蝸牛内の *Xkr4* の発現



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野口勝
2. 発表標題 高齢者の聴覚と暮らし方と健康に関する学術調査（第3報）：老人性難聴に関連する遺伝子多型の探索
3. 学会等名 第65回聴覚医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------