

令和2年12月11日

東北大学加齢医学研究所  
東北大学大学院医学系研究科

## NRF2 活性化が加齢性難聴を遅延させる 酸化ストレス除去能を持つ物質を用いた新たな予防法の可能性

### 【発表のポイント】

- ◆ 生体の酸化ストレス応答<sup>注1</sup>を担うタンパク質 NRF2 が、加齢性難聴の進行を抑制することがわかりました。
- ◆ NRF2 を活性化させる薬剤や食品成分を利用することが、加齢性難聴の新たな予防法になるものと期待されます。

### 【概要】

加齢性難聴（老人性難聴）は、加齢に伴ってみられる聴力低下であり、現代の超高齢社会において、その患者数はますます増加していくことが予想されます。

東北大学加齢医学研究所・遺伝子発現制御分野の本橋ほづみ教授の研究グループは、同大学院医学系研究科・耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野の香取幸夫教授らと共同して、生体の酸化ストレス応答を担うタンパク質 NRF2 の活性化が、加齢性難聴の進行を抑制する効果があることを発見しました。NRF2 が全身で活性化しているマウスでは、内耳蝸牛で加齢に伴い蓄積する酸化ストレスが減少し、聴力の低下も防がれることを明らかにしました。本研究の結果から、NRF2 を活性化させることが加齢性難聴の新たな予防法になることが期待されます。

本研究成果は、12月14日に英国の学術誌 *npj Aging and Mechanisms of Disease* 誌に掲載されます。

### 【問い合わせ先】

東北大学大学院加齢医学研究所

担当 本橋ほづみ

電話 022-717-8550

E-mail hozumim@med.tohoku.ac.jp

## 【詳細な説明】

加齢性難聴(老人性難聴)は、加齢に伴ってみられる聴力低下であり、現代の超高齢社会において、その患者数はますます増加していくことが予想されます。耳から入った音は鼓膜を伝わり、最終的に内耳の蝸牛<sup>注2</sup>という器官で受容されますが、加齢性難聴は、この蝸牛の加齢に伴う不可逆的な障害により生じます。一般的には、ヒトでは高音域から聴力低下が始まり、次第に、会話を行うために必要な音域である中音域に進行します。加齢性難聴の原因には、過去の騒音曝露や、内耳に障害を与える薬剤などの摂取、糖尿病や心血管疾患の罹患、遺伝的素因などの複数の因子が関与していると考えられています。なかでも最近の研究から、加齢性難聴における蝸牛の障害に、酸化ストレスの増加が深く関わるということが明らかになってきています(図1)。そのため、内耳蝸牛における酸化ストレスを除去する能力を高めることで、加齢性難聴を予防できると考えられますが、これまでに確実な有効性を示す薬剤は開発されていません。

NRF2 タンパク質は、酸化ストレス応答や解毒機構などの生体防御機構で主要な役割を果たしている転写活性化因子です(図2)。そのため NRF2 は様々な病気の予防に貢献することがわかっており、内耳に対する保護作用に関しては、NRF2 の働きを一過性に強めることが騒音性難聴<sup>注3</sup>の予防に有効であることが報告されています。しかし、加齢性難聴という長期間の酸化ストレスの蓄積、障害によりもたらされる難聴の進行を、NRF2 の活性化によって抑制できるかどうかは、これまで知られていませんでした。

本研究では、NRF2 の働きが全身で活性化されている遺伝子改変マウス(NRF2 を抑制する働きを持つ *Keap1* 遺伝子を抑制したマウス:以下、*Keap1* 変異マウス)を用いました。若齢では、通常のマウスと *Keap1* 変異マウスの聴力に違いは認められなかったのに対して、ヒトの高齢に相当する12ヶ月齢のマウスでは聴力に違いが生じていました。12ヶ月齢のマウスでは通常、加齢性難聴が進行し、内耳の外有毛細胞<sup>注4</sup>が脱落して聴力の低下が認められます。しかし *Keap1* 変異マウスでは、特に低音域から中音域にかけての聴力がよく維持されており、これらの音域の受容を担う外有毛細胞の脱落も顕著に抑制されていることがわかりました。*Keap1* 変異マウスでは、通常のマウスで加齢に伴って認められる蝸牛の酸化ストレス蓄積が軽減されていました。これにより、外有毛細胞が保護されて加齢性難聴の進行が抑制されたと考えられます。NRF2 の活性化がもたらす抗酸化作用が、蝸牛の外有毛細胞に対して極めて強い保護効果を有することは、特に新しい知見です。

**結論:** 本研究の結果から、NRF2 の活性化が加齢性難聴の進行予防に非常に有効であることがわかりました。加齢に伴う生理的な酸化ストレスの増加・蓄積では、蝸牛における NRF2 の活性化が十分に誘導されません。そこで、*Keap1* 遺伝子の機能抑制により積極的に NRF2 の活性化を誘導することで、加齢性難聴の進行を予防できることが明らかになりました(図3)。臨床への応用として、加齢性難聴の比較的初期の段階

から、NRF2 誘導剤や NRF2 活性化作用をもつ物質を投与することで、その難聴の進行が抑制できると期待されます。これは高齢者の QOL を維持することに大きく寄与するといえます。加齢性難聴は、個人差はありますが、ほぼ全ての人にとって避けることができない変化であり、その予防は極めて困難であると考えられてきました。本研究によって、NRF2 を標的とした、蝸牛の酸化ストレスの抑制に基づく、加齢性難聴に対する新しい予防法の可能性が示されました。

**支援:** 本研究成果は、AMED: 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト「個体・臓器老化研究拠点」の支援を受けて実施されました。

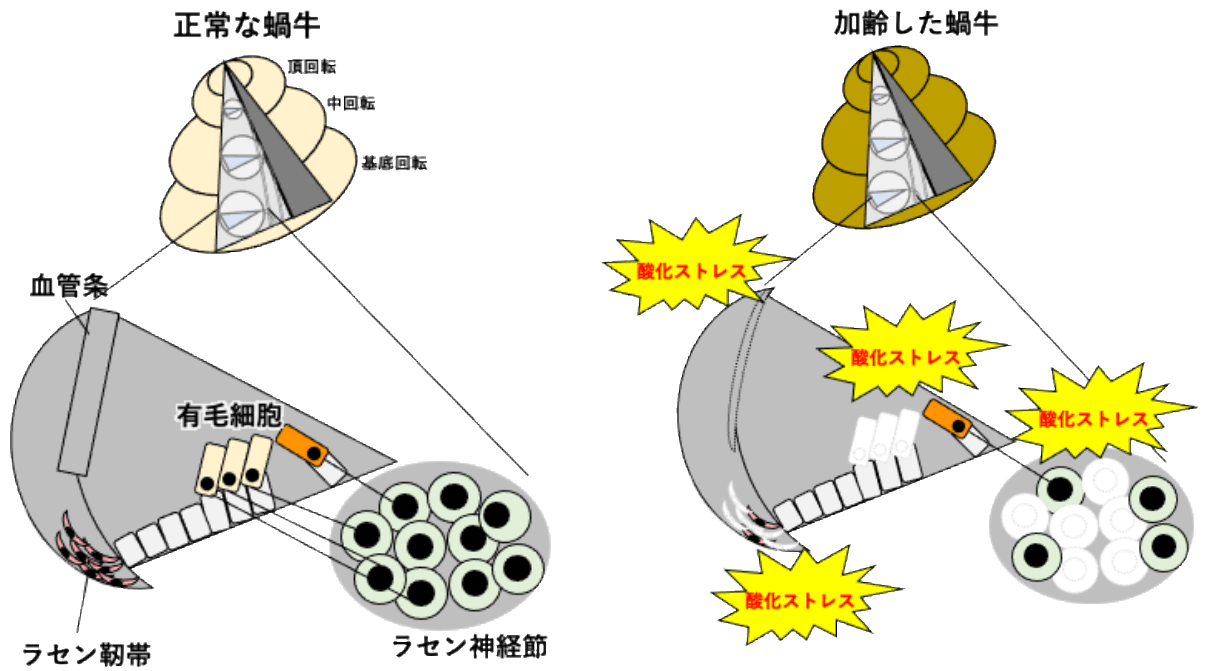


図 1: 蝸牛の加齢性変化

加齢に伴う酸化ストレスの蓄積によって、聴力にとって重要な蝸牛内の細胞や構造の消失や変性が生じる。

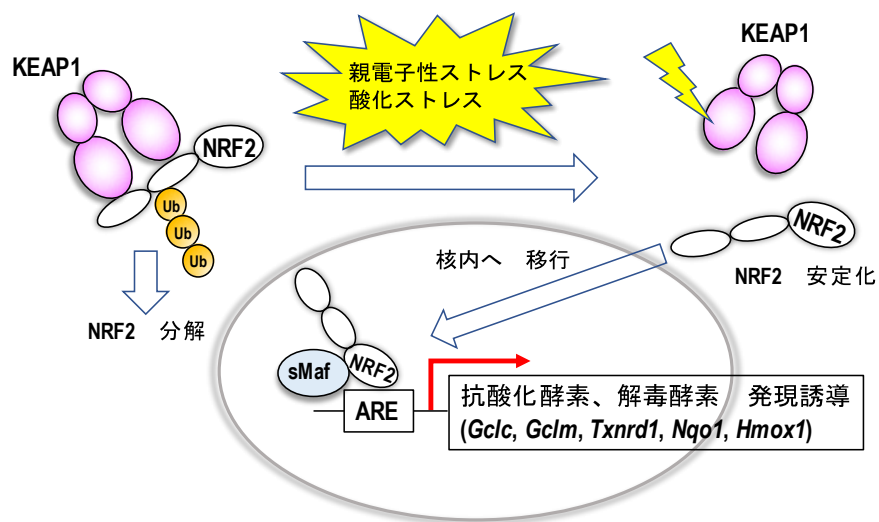


図 2: 転写因子 NRF2 の働き

転写因子 NRF2 は、酸化ストレス下において、KEAP1 による抑制の解除によって活性化し、DNA に結合して抗酸化タンパク質や解毒酵素の遺伝子群の発現を上昇させることで、細胞を酸化ストレスや毒物から守る働きを持つ。

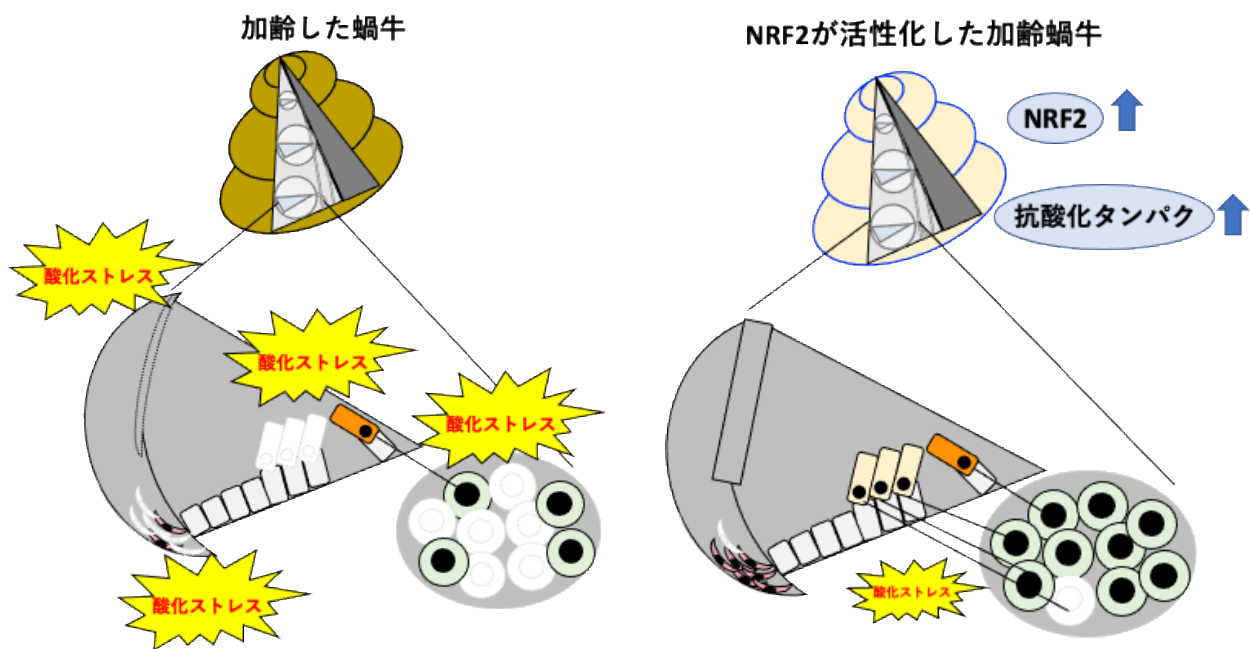


図 3: NRF2 の活性化による加齢性難聴の予防効果

蝸牛において、抗酸化タンパク質を誘導する NRF2 を活性化させると、加齢に伴う酸化ストレスの蓄積が減少し、細胞の消失や変性が抑制され、加齢性難聴の発症が予防できる。

<用語説明>

- 注1. 酸化ストレス応答: 体を構成する核酸やタンパク質、脂質などが、酸化されることで変化してしまう状況を回避するために、体に備わっている防御機構。
- 注2. 蝸牛: 内耳に存在する、カタツムリに似たラセン状の感覚器官で、聴覚を司る部分。ラセン構造は主に頂回転、中回転、基底回転に分けられ、それぞれの回転領域で、受容する音の周波数が異なる。
- 注3. 騒音性難聴: 過剰に大きな音を聞いたことが誘引になって生じる難聴。
- 注4. 外有毛細胞: 音刺激を電気信号に変換するコルチ器という部位に存在し、細胞が収縮運動を行って音刺激を増幅させ、音の電気信号への変化を助ける働きを持つ。

<論文題目>

Activation of the NRF2 Pathway in *Keap1*-Knockdown Mice Attenuates Progression of Age-Related Hearing Loss

「*Keap1* ノックダウンマウスにおける NRF2 経路の活性化は、加齢性難聴の進行を抑制する」

掲載予定誌: npj Aging and Mechanisms of Disease