

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09654

研究課題名(和文) 加齢性平衡障害に対するシリコン製剤を用いた新しいアンチエイジング法の開発

研究課題名(英文) Development of a new anti-aging method using silicone preparation for age-related disequilibrium

研究代表者

滝本 泰光 (Takimoto, Yasumitsu)

大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教員

研究者番号：00624298

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：当研究は、シリコン製剤による加齢性平衡障害の予防効果を検討した。老齢と若齢マウスでの三半規管機能検査では半規管機能に差は認めず、シリコン製剤投与群とシリコン製剤非投与群でも老齢マウスの半規管機能に有意な差は認められなかった。耳石器機能は若齢マウスと比較すると老齢マウスは低下していたが、シリコン製剤投与群とシリコン製剤非投与群では直線加速度刺激を行い、耳石機能を評価したが有意差は認めなかった。数値のみの比較では有意差は認めなかったが、個々の眼球偏倚角の変化率を比較すると鼻尾軸方向に直線移動させた際には有意差を認めた。シリコン製剤投与による耳石器機能低下予防効果の可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

わが国では高齢化が進み、高齢者ではめまい・平衡障害が高頻度に出現し、その結果、転倒やそれに伴う骨折のリスクの増加、歩行機能低下などが引き起こされ健康寿命の低下を招く。今回の実験から新規抗酸化剤であるシリコン製剤投与により、平衡機能を担う耳石器機能の低下を抑制する効果がある事が示唆された。平衡機能の低下の抑制は先述したように健康寿命を延ばし、QOLを上げることとなる。さらにシリコン製剤は経口摂取と投与方法も簡単であり、副作用もないことから誰でも使用可能であり、導入が容易である。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the preventive effects of silicone preparations on age-related disequilibrium.

A semicircular canal function test between old and young mice revealed no difference in semicircular canal function, and no significant difference was observed in semicircular canal function between the silicone-treated group and the non-silicone-treated group. Although otolith organ function was decreased in old mice compared to young mice, no significant difference was observed when otolith function was evaluated using linear acceleration stimulation in the two group. Although no significant difference was observed when comparing only numerical values, when comparing the rate of change of the individual eyeball deviation angles, a significant difference was observed when moving linearly in the direction of the naso-occipital axis. This study suggested that administration of silicone preparations may have a preventive effect on otolithic organ function decline.

研究分野：内耳平衡機能

キーワード：加齢性平衡障害 シリコン製剤 マウスの平衡機能検査

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国では高齢化が進み、65歳以上の高齢者人口の割合は2030年には30%を超え、2050年には40%を超えると試算されている。高齢者では、加齢による末梢及び中枢前庭機能低下から生じるめまい・平衡障害が高頻度で出現し、65歳以上で約30%、85歳以上では約50%が体平衡の異常を訴えている(Hannelore K et al. Curr Opin Neurol 2007)。高齢者のめまい・平衡障害は、転倒やそれに伴う骨折のリスクを増大させる。転倒や骨折による長期臥床は歩行機能だけでなく認知機能も低下させ、quality of life (QOL)の低下を招き、大きな社会的、医療経済的損出が生じる。国際めまい学会のバラニー学会においては高齢者のめまい・平衡障害に関する研究を進めるため、Presbyvestibulopathy という65歳以上の高齢者の慢性めまいに対する新しい診断基準を作成した(Agrawal et al. J Vestibular Research 2019)。このように、国際的にも高齢者のめまい・平衡障害は問題視されている。

高齢者のめまい・平衡障害には加齢による内耳平衡器官の機能障害が大きく関与している。ヒトの剖検例にて、70歳以上では内耳平衡器官の感覚細胞数は40%減少し、さらに耳石器のカルシウム結石の減少や形態変化(Walther LE et al. J Vestib Res 2007)、前庭神経一次ニューロンや前庭神経核におけるニューロンの数の減少が示されている(Alvarez JC et al. Mech Ageing Dev 2000)。その結果、70歳以上になると急激に内耳平衡機能が低下する(Agrawal, Y et al. Arch. Intern. Med. 2009)。マウスにおいてもヒトと同様に加齢により内耳平衡器官の組織学的形態変化が生じる結果、平衡機能低下が出現することが示されている(Guoqiang Wan et al. Frontiers in Aging Neuroscience 2019)。この機能低下に対する有効な治療薬や予防策は今のところ存在しない。

加齢による内耳平衡器官の組織学的形態変化が生じる原因の一つとして活性酸素による細胞障害が挙げられる。内耳平衡器官の細胞を活性酸素が障害し、ネクローシスやアポトーシスを誘導する(Brosel S et al. Ageing Research Reviews 2016)。この細胞障害を防止すれば加齢性平衡障害に対するアンチエイジング効果が期待できるので、活性酸素を中和し抗酸化作用を示す物質の検索が行われており、その一つとして水素分子が挙げられている。水素分子には有害な活性酸素を特異的に除去する優れた効果があり、内耳の感覚細胞への有効性を示した論文も多い(Yayoi S et al. Neuroscience Letters 2014)。従来、この水素分子は水素ガスの吸入や水素飽和水(水素水)の摂取により生体に投与されていた。しかし、水素ガスの使用には爆発の危険があり、水素水は溶存水素量を長時間保持出来ないため、これらの水素分子の生体内への投与方法を臨床応用することは現実的ではない。それゆえ、新たな水素分子の生体内への投与方法の確立が必要であった。

大阪大学産業科学研究所の小林光教授は水を加えることによって水素分子を発生するシリコン製剤を開発した(Kobayashi et al. Journal Nanoparticle Research 2017)。このシリコン製剤は、内服により体内で持続的に水素分子を発生させることができ、さらに発生した水素分子は細胞透過性に優れているので、血管閉門を持つ内耳平衡器官に対し十分量の水素分子が到達する。実際、炎症性大腸炎に対し、このシリコン製剤を内服することで活性酸素による大腸粘膜細胞の障害が軽減されることが示されている。すなわち、このシリコン製剤の開発により、経口投与による新たな水素分子の投与方法が確立された。このシリコン製剤の内服により、内耳平衡器官での細胞障害が抑制できれば、加齢性平衡障害に対するアンチエイジング効果が期待できる。

2. 研究の目的

当研究の目的はシリコン製剤の経口投与という、マウスの加齢性平衡障害に対し、アンチエイジング効果が得られる新しい方法を開発することである。加齢性平衡障害を予防する方法は存

在しないため、その方法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

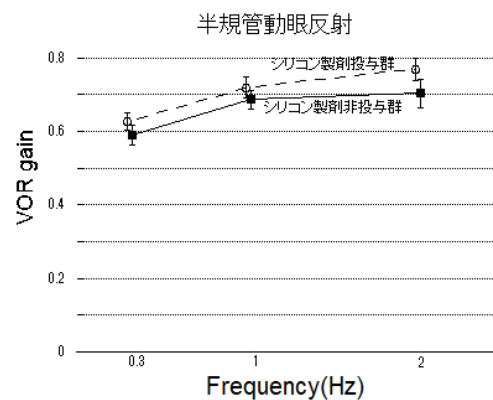
老齢マウスにシリコン製剤含有餌を摂取させた群とシリコン製剤非含有餌を摂取させたコントロール群の二者間の三半規管、耳石器の機能を比較検討することにより、シリコン製剤のアンチエイジング効果を明らかにする。

老齢マウスに対して、シリコン製剤含有餌を6か月与えた群とシリコン製剤非含有餌を6か月与えたコントロール群を作成する。それら二群に対し我々が所有する三半規管、耳石器機能検査装置を用いて三半規管、耳石器機能を解析し、シリコン製剤含有餌を摂取した群の三半規管、耳石器機能がコントロール群に比べ優れていることを示すことにより、シリコン製剤のアンチエイジング効果を明らかにする。

4. 研究成果

老齢マウスにシリコン製剤含有餌を摂取させた群とシリコン製剤非含有餌を摂取させたコントロール群の二者間の三半規管、耳石器の機能を比較検討した。

半規管機能検査では、回転刺激を用いたマウスの三半規管-前庭動眼反射利得を用いて比較した。シリコン製剤含有餌を摂取させた群では、回転刺激が0.3Hzではgain 0.63 ± 0.02 、1Hzではgain 0.72 ± 0.03 、2Hzではgain 0.77 ± 0.03 であった。シリコン製剤非含有餌を摂取させたコントロール群では回転刺激が0.3Hzではgain 0.59 ± 0.03 、1Hzではgain 0.69 ± 0.02 、2Hzではgain 0.70 ± 0.04 であった(図1)。



各々の周波数での gain の有意差は認めなかった (0.3Hz; $p=0.32 > 0.05$ 、1Hz; $p=0.41 > 0.05$ 、2Hz; $p=0.21 > 0.05$)。 【図1】シリコン製剤投与群と非投与群での半規管機能評価

次に耳石器機能を評価した。耳石器機能では、リニアスレッドによる直線加速度刺激時の耳石器-前庭動眼反射利得を用いて比較した。マウスの場合耳石器動眼反射は垂直方向の眼球運動を生じるため、垂直方向の眼球の偏倚角度を用いて比較を行った。

耳管軸方向の直線移動の際、シリコン製剤含有餌を摂取させた群では、直線加速度が0.7Gでは $16.41 \text{度} \pm 1.10$ 、0.9Gでは $24.56 \text{度} \pm 1.31$ 、1.3Gでは $34.01 \text{度} \pm 1.83$ であった。シリコン製剤非含有餌を摂取させたコントロール群では直線加速度が0.7Gでは $14.83 \text{度} \pm 0.85$ 、0.9Gでは $22.15 \text{度} \pm 1.03$ 、1.3Gでは $34.71 \text{度} \pm 1.23$ であった。

鼻尾軸方向の直線移動の際、シリコン製剤含有餌を摂取させた群では、直線加速度が0.7Gでは $13.34 \text{度} \pm 1.25$ 、0.9Gでは $18.08 \text{度} \pm 1.56$ 、1.3Gでは $22.50 \text{度} \pm 1.94$ であった。シリコン製剤非含有餌を摂取させたコントロール群では直線加速度が0.7Gでは $13.50 \text{度} \pm 1.22$ 、0.9Gでは $16.05 \text{度} \pm 1.41$ 、1.3Gでは $22.32 \text{度} \pm 1.88$ であった(図2)。

各々の直線加速度刺激に対して眼球の偏倚角度の有意差は認めなかった(耳管軸方向の直線移動0.7G; $p=0.26 > 0.05$ 、1Hz; $p=0.16 > 0.05$ 、2Hz; $p=0.75 > 0.05$ 、鼻尾軸方向の直線移動0.7G; $p=0.93 > 0.05$ 、1Hz; $p=0.34 > 0.05$ 、2Hz; $p=0.95 > 0.05$)。

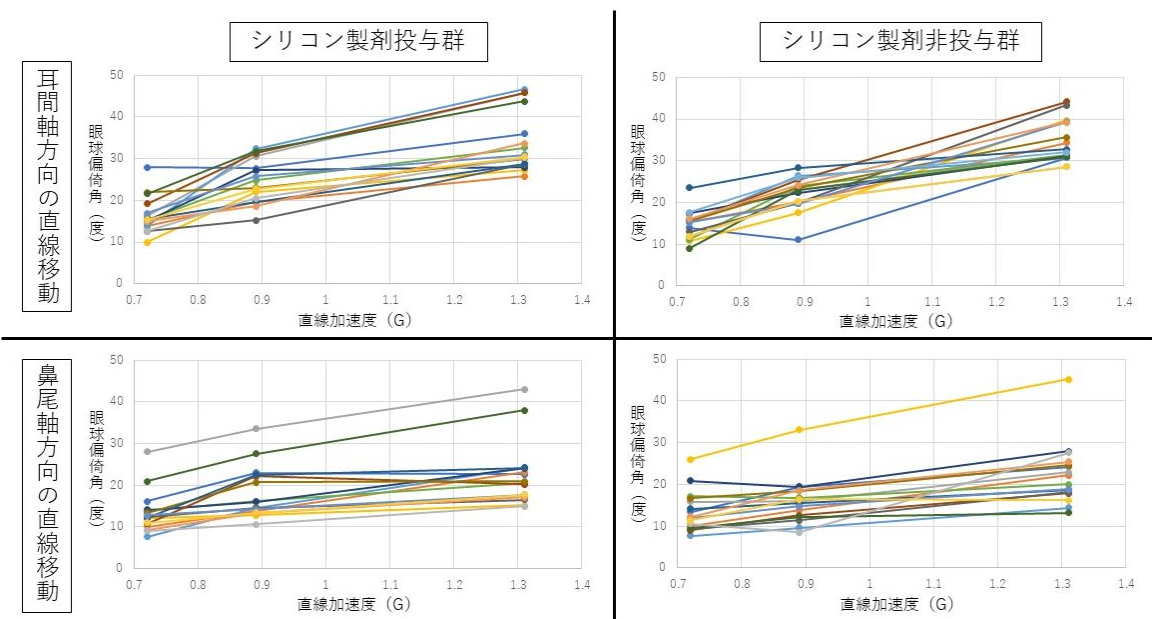
さらに個々のマウスでの直線加速度刺激に対する眼球の偏倚角の変化率を比較した。変化率の算出方法は0.7から0.9Gを例にすると(0.9Gの時の垂直方向の眼球偏倚角-0.7Gの時の垂直方

向の眼球偏倚角)/(0.9-0.7G)とした。

耳管軸方向の直線移動の際、シリコン製剤含有餌を摂取させた群の0.7から0.9Gにした時の変化率は 47.95 ± 7.50 、0.9から1.3Gにした時の変化率は 22.48 ± 2.54 であった。シリコン製剤非含有餌を摂取させたコントロール群での0.7から0.9Gにした時の変化率は 43.08 ± 5.71 、0.9から1.3Gにした時の変化率は 29.91 ± 3.87 であった。

鼻尾軸方向の直線移動の際、シリコン製剤含有餌を摂取させた群の0.7から0.9Gにした時の変化率は 27.84 ± 4.82 、0.9から1.3Gにした時の変化率は 10.52 ± 2.32 であった。シリコン製剤非含有餌を摂取させたコントロール群での0.7から0.9Gにした時の変化率は 14.97 ± 3.95 、0.9から1.3Gにした時の変化率は 14.95 ± 2.69 であった。

これらの変化率を、シリコン製剤含有餌を摂取させた群とシリコン製剤非含有餌を摂取させたコントロール群と比較すると耳管軸方向の直線移動の際の0.7から0.9Gの変化率は $p=0.610$ 、0.9から1.3Gの変化率は $p=0.120$ 、鼻尾軸方向の直線移動の際の0.7から0.9Gの変化率は $p=0.048$ 、0.9から1.3Gの変化率は $p=0.222$ であった。鼻尾軸方向の直線移動の際の0.7から0.9Gの変化率で $p=0.048 < 0.05$ と有意差を認めた。



【図2】シリコン製剤投与群と非投与群での直線加速度刺激装置を用いた耳石器機能評価

鼻尾軸方向の直線移動の際の0.7から0.9Gの変化率で有意差を認めたが、これは耳石器に強い刺激もしくは弱い刺激が負荷された時には刺激を感受できる細胞がある程度残存していれば大きな差は生まれないが、その間の微妙な刺激が負荷された時にはより健常な細胞が維持されている方が分別能が高く、そのためシリコン製剤含有餌を摂取させた群では非投与群に比べ差が出たのではないかと考えられた。

つまりシリコン製剤含有餌を摂取させた群では非投与群に比べより健常な細胞が維持されているのではないかと考えられた。

これらの結果は今後シリコン製剤が何に対して影響しているかさらに研究を進める必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	原田 祥太郎 (Harada Shotaro) (10824740)	大阪大学・大学院医学系研究科・特任研究員 (14401)	
研究分担者	島田 昌一 (Shimada Shoichi) (20216063)	大阪大学・大学院医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	小山 佳久 (Koyama Yoshihisa) (40397667)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	小林 悠輝 (Kobayashi Yuki) (40723557)	大阪大学・産業科学研究所・特任准教授 (14401)	
研究分担者	今井 貴夫 (Imai Takao) (80570663)	奈良県立医科大学・医学部・非常勤講師 (24601)	

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
---------	---------