

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月15日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791628

研究課題名(和文)新規疾患モデル樹立に向けた小型霊長類コモンマーモセットの聴器・側頭骨に関する検討

研究課題名(英文)Morphological analyses of Common Marmoset(Callithrix jacchus) cochlea and temporal bone for future translational researches

研究代表者

藤岡 正人(FUJIOKA MASATO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：70398626

研究成果の概要(和文): 耳科学・聴覚医学における次世代トランスレーショナルリサーチに向け、小型霊長類コモンマーモセットの側頭骨および聴覚中枢の解剖・画像評価と耳科手術のための局所解剖を検討した。側頭骨局所解剖について多くの知見を得ると同時に安全で確実な中耳手術手技のためのメルクマールを得た。7T-MRIとクライオプローブを用いて、蝸牛～蝸牛神経～蝸牛神経核～中脳各核(オリブ核、外側毛帯、中脳下丘)の神経走行の描出に成功した。

研究成果の概要(英文): Detailed morphology of Common Marmoset cochlea and temporal bone was investigated. Based on the anatomical findings, we established several surgical landmarks that can be used for its otologic surgery. On the other hand, by using 7T-MRI with or without cryogenic probe, we successfully visualized auditory pathways from cochlear, cochlear nerve, cochlear nucleus to the nuclei in the mid-brain including superior olive nucleus, lateral lamincus and inferior colliculus. The results will be useful for the future translational researches with the species.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,500,000	450,000	1,950,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：耳科学、トランスレーショナルリサーチ、実験動物学、比較解剖学、画像診断

1. 研究開始当初の背景

1960年台より米国国立衛生研究所を中心として推進されたトランスレーショナルリサーチ(基礎研究により治療標的を同定し、動物実験の結果を参照にして臨床応用する手法)は、分子生物学的理解に基づいた治療薬を数々産み出してきたものの、費用対効果の観点から見直しを余儀なくされていた(Nature,2008(11)他)。基礎実験で得られた

候補薬剤が臨床治験で効果を十分に認められない最大の原因の一つは、疾患モデルの妥当性が往々にして不十分なことにあり、特にモデル動物(多くの場合嚙歯類)とヒトとの種間の違いは、聴覚医学を含む中枢神経系の創薬における最大のハードルであった。以上より、ヒトにより近い霊長類での簡便な疾患モデル樹立は耳科疾患・聴覚疾患への新規治療法開発に向けた急務と考えられていた。

2. 研究の目的

そこで我々は、耳科学・聴覚医学領域における次世代トランスレーショナルリサーチに向け、小型霊長類コモンマームセットに注目し、末梢聴器および側頭骨に関する解剖と、末梢から中枢までの聴覚系における神経ネットワークの画像解析法を検討することで、当該モデルが有用性であるかどうかを研究した。

3. 研究の方法

当該年度の検討を、我々はマームセット聴覚プロジェクトの第一段階と位置づけ、まずは post-mortem での検討にフォーカスした。正常成体マームセットの犠死個体から、側頭骨と全脳を摘出し解析を加えた。側頭骨の解析では、手術顕微鏡下での局所解剖と各部位の測定を行った。画像検索として、CT、 μ CT、1.5T MRI、7T MRI、7T MRI + クライオプローブを用いて撮影した。全脳の解析では 7T MRI を用いた。いずれの MRI においても DTT (Diffusion tensor tractography: 拡散テンソル法) を用い、聴覚系の神経回路描出を試みた。

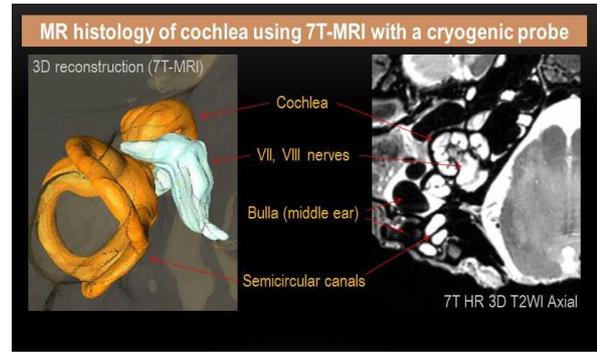
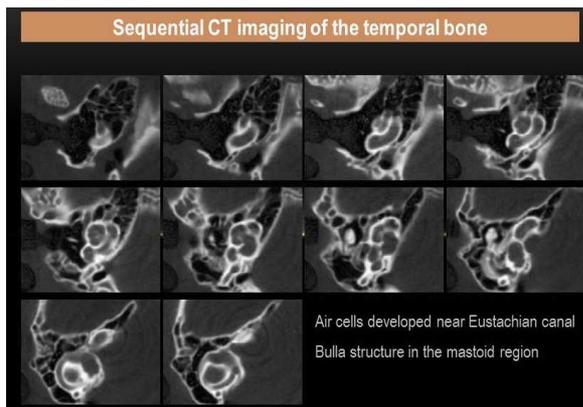
4. 研究成果

(1) 側頭骨の局所解剖と手術解剖の検討

8 体での解析から、耳後切開で乳突蜂巣部位に存在する空洞(bulla)を開けると内側に外側半規管隆起が安全かつ容易に同定されること、半規管隆起の尾側基部を始点に、半規管を含む平面と 55° の角をなす平面上で鼻側にアプローチすると安全な posterior tympanotomy が可能であることを見出した。

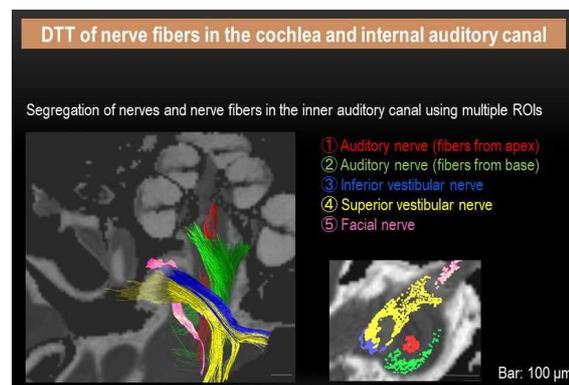
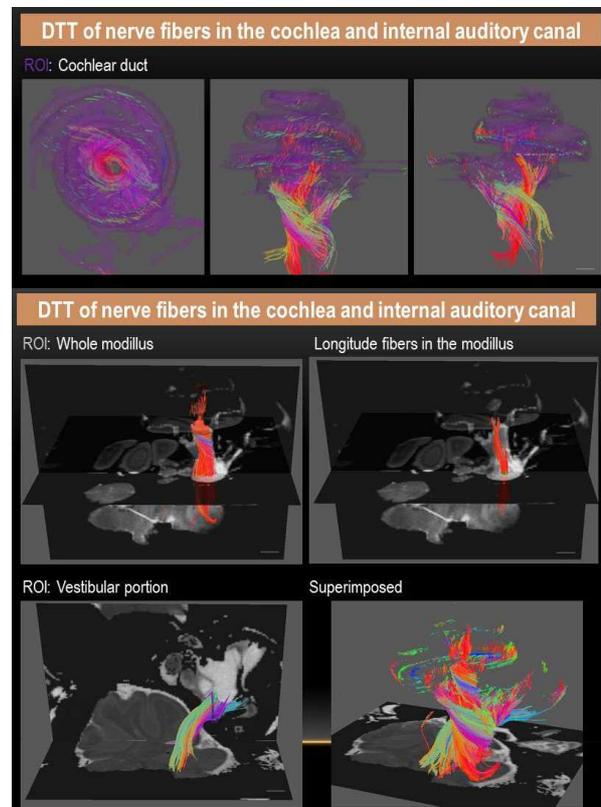
(2) 側頭骨の画像解析

側頭骨の画像解析において通常の CT が必要かつ十分であった。 μ CT は耳小骨などに特化した微細領域の高解像度での描出には有用だが、中耳や側頭骨全体の検討には画像ファイルが大きく解析に時間を要し実用的ではなかった。



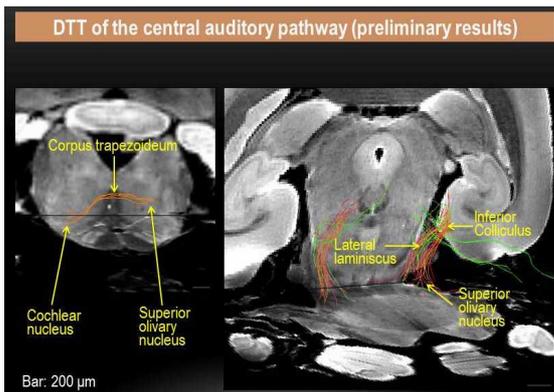
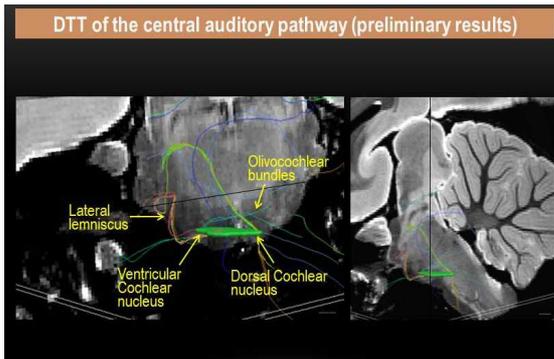
(3) 内耳～内耳道の神経走行の検討

内耳～内耳道の神経走行の検討には、7T MRI に cryogenic probe を要した。これにより特殊な染色などを要せずに、蝸牛神経(頂回転; 基底回転由来)、上・下前庭神経、顔面神経を同定可能だった。

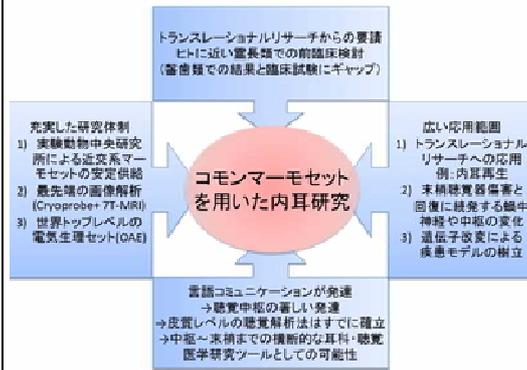


(4) 聴覚中枢ネットワークの可視化

聴覚中枢の解析には 7T MRI 単独で十分であり、クライオプローブを用いずとも十分な結果を得ることができた。複数の ROI を用いたアルゴリズムを開発し、蝸牛～蝸牛神経～蝸牛神経核～中脳各核(オリブ核、外側毛帯、中脳下丘)の神経走行の描出に成功した。他方聴放線の描出には技術的にクリアすべき課題が残っており、来年度以降の検討に譲ることとなった。



マーモセットはその発達した言語コミュニケーションでわかるよう、言語聴覚など高次脳機能の一部としての聴覚系を検討する霊長類モデル動物である。今回得られた局所解剖の知見と聴覚中枢ネットワークの新規描出法は、今後末梢～高次中枢を横断的に検討する際欠かせないツールとなる。急性内耳性感音難聴における中枢まで含めた病態生理、とくに末梢聴器障害による急性感音難聴患者における中枢性の代償や、代償不全によるものと考えられる聴覚異常感(耳鳴、耳閉感、聴覚過敏、音質や音程の変化)や、聴覚再獲得時の聴覚中枢のリハビリテーションにフォーカスを当て、組織学的変化、機能的変化の相関関係を明らかにしていくことで、来年度以降研究を進めたい。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 9 件)

小川郁, 新田清一, 神崎晶, 岡本康秀, 南修司郎, 渡部高久, 藤岡正人, 和佐野浩一郎, 本村朋子, 若林聡子, 稲垣洋三, 斉藤秀行, 井上泰宏, 経頭蓋磁気刺激による耳鳴治療、耳鼻咽喉科展望、査読有、54 巻 5 号 Page258-266, 2012

Wakabayashi K, Hashiguchi K, Kanzaki S, Fujioka M, Tanaka N, Kawashima K, Suematsu K, Yamamotoya H, Iwasaki M, Gotoh M, Horibe S, Naito K, Okubo K, Pranlukast dry syrup inhibits symptoms of Japanese cedar pollinosis in children using OHIO Chamber、Allergy Asthma Proc、査読有、2012 Jan-Feb;33(1):102-9.

神崎晶, 橋口一弘, 若林健一郎, 藤岡正人, 末松潔親, 大久保公裕, OHIO Chamber におけるスギ・ヒノキ科花粉連続曝露に対するベポタスチンベシル酸塩 OD 錠の効果 Artificial exposure Chamber (OHIO) Trial Inhibitory effect of bepotastine OD for Nasal allergy (ACTION study)、新薬と臨床、査読有、54 巻 5 号 Page258-266, 2011

Hosoya M, Fujioka M, Matsuda S, Ohba H, Shibata S, Nakagawa F, Wakabayashi K, Saga Y, Ogawa K, Okano HJ, Okano H, Expression and function of Sox21 during mouse cochlea development、Neurochem Res、査読有、36(7):1261-1269 2011

Fujioka M, Tokano H, Fujioka SK, Okano H, Edge AS, Generating mouse models of degenerative diseases using Cre/lox mediated in vivo mosaic cell ablation、J. Clin Invest. 査読有、

Jun;121(6):2462-9, 2011

Fujioka M, Jeon SJ, Kim SC, Edge AS (double first author), Notch Signaling Alters Sensory of Neuronal Cell Fate Specification of Inner Ear Stem Cells, J. Neurosci. 査読有、31(23):8351-8, 2011

Mizutani K, Fujioka M, Nakagawa S, Fujii M, Ogawa K, Matsunaga T, Balance Dysfunction Resulting From Acute Inner Ear Energy Failure Is Caused Primarily by Vestibular Hair Cell Damage, J. Neurosci. Res. 査読有、Jun 8;31(23):8351-8, 2011

小川郁, 井上泰宏, 齊藤秀行, 神崎晶, 岡本康秀, 水足邦雄, 鈴木隆史, 大石直樹, 和多田有紀子, 渡部高久, 藤岡正人, 耳硬化症 Update 治療と予防, 耳鼻咽喉科臨床, 査読有、103 巻 2 号、Page103-112, 2011

渡部高久, 鈴木隆史, 南修司郎, 和多田有紀子, 藤岡正人, 神崎晶, 齊藤秀行, 井上泰宏, 向井万起男, 小川郁, 症例をどうみるか 中耳カルチノイド腫瘍と中耳腺腫, JOHNS, 査読有、26 巻 2 号: Page269-273, 2011

[学会発表](計 16 件)

神崎晶, 橋口一弘, 若林健一郎, 藤岡正人, 末松潔親, 大久保公裕 OHIO Chamber におけるスギ・ヒノキ科花粉連続曝露に対するベポタスチンベシル酸塩 OD 錠の効果 Artificial exposure Chamber (OHIO) Trial Inhibitory effect of bepotastine OD for Nasal allergy (ACTION study) 第 50 回日本鼻科学会 平成 23 年 12 月 2 日、岡山

渡部高久, 神崎晶, 藤岡正人, 稲垣洋三, 若林聡子, 本村朋子, 和佐野浩一郎, 齋藤秀行, 井上泰宏, 小川郁 Tbx1 発現用量と内耳発生の関連性 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会 平成 23 年 11 月 25 日、沖縄

藤岡正人, 戸叶尚史, 小川郁 Cre/lox と調節性 Caspase を用いたモザイク様細胞死モデルの樹立 病気の「なりはじめ」を科学する 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会 平成 23 年 11 月 24 日 沖縄

稲垣洋三, 神崎晶, 大石直樹, 井上泰宏, 齊藤秀行, 藤岡正人, 渡部高久, 渡邊麗子, 和佐野浩一郎, 若林聡子, 新田清一, 小川郁, 当院耳鳴難聴外来における TRT 単独症例(TCI 使用者)の3年以上の長期経過について

第 56 回聴覚医学会総会・学術講演会 平成 23 年 10 月 27 日、福岡

和佐野浩一郎, 坂下哲史, 高橋真理子, 井上泰宏, 齊藤秀行, 神崎晶, 藤岡正人, 渡部高久, 渡邊麗子, 角南貴司子, 加藤匠子, 蒲谷嘉代子, 新田清一, 小川郁 耳鳴に対する新しい質問紙(THI-12, TRS, TRSw, TSS, TSSw)の計量心理学的検証 第 56 回聴覚医学会総会・学術講演会 平成 23 年 10 月 27 日、福岡

神崎晶, 小川郁, 井上泰宏, 齊藤秀行, 藤岡正人, 渡部高久, 渡邊麗子, 和佐野浩一郎 耳硬化症疑い例に対する骨粗鬆症薬を用いた予防効果について (preliminary report) 耳鼻咽喉科臨床学会 平成 23 年 6 月 23 日、長野

井上泰宏, 神崎晶, 齊藤秀行, 渡部高久, 渡邊麗子, 和佐野浩一郎, 藤岡正人, 小川郁, 3D ビデオを用いた側頭骨解剖的教育 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会、平成 23 年 5 月 22 日、京都

藤岡正人, 神崎晶, 井上泰宏, 齊藤秀行, 渡部高久, 渡邊麗子, 和佐野浩一郎, 小川郁 新規高出力型半導体レーザーの耳鼻咽喉科手術臨床への応用に向けた基礎的検討 (第一報) 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会、平成 23 年 5 月 21 日、京都

渡部高久, 神崎晶, 陣崎雅弘, 藤原広和, 和佐野浩一郎, 藤岡正人, 渡邊麗子, 齊藤秀行, 井上泰宏, 小川郁 32 列 Fine-cell detector CT(FDCT)による側頭骨解剖の評価 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会 平成 23 年 5 月 21 日、京都

和佐野浩一郎, 神崎晶, 井上泰宏, 齊藤秀行, 渡部高久, 藤岡正人, 渡邊麗子, 小川郁, van der Hoeve 症候群に対するアブミ骨手術の術後成績の検討 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会 平成 23 年 5 月 21 日、京都

Fujioka M, A transgenic mouse model for autoimmune hearing loss due to a "failure" of immunologic tolerance to the inner ear hair cell HMS-Keio-Northwestern Joint meeting for inner ear autoimmunity 平成 23 年 3 月 22 日、Boston, MA

藤岡正人, 神崎晶, 小川郁 新規高出力型半導体レーザーの耳鼻咽喉科手術臨床への応用に向けた基礎的検討 慶應医用レーザー

一研究会 平成 23 年 2 月 13 日 東京

渡部高久, 神崎晶, 井上泰宏, 齊藤秀行,
新田清一, 南修司郎, 藤岡正人, 渡邊麗子,
和佐野浩一郎, 小川郁 Sound generator
を用いた TRT の予後因子の検討 第 56 回日
本聴覚医学会 平成 22 年 11 月 11 日 福
岡

藤岡正人、内耳基礎研究の基礎講座「内耳
トランスレーショナルリサーチの心強いツ
ールたち～分子生物学から実験動物まで
～」第 29 回聴覚生理研究会 (H22 耳科学会,
招待口演) 平成 22 年 10 月 7 日 松山

Fujioka M, Saito H, Inoue Y, Kanzaki S,
Minami S, Watabe T, Watanabe R, Watada Y,
Ogawa K. Reconstruction of external
auditory canal in patient with lateral
temporal bone resection: a case series of
three patients Joint meeting -IV
Consensus in Auditory Implants & V EAONO
Instructional Workshop 平成 22 年 6 月 17
日 イタリア

藤岡正人, 戸叶尚史, 小川郁 Cre/lox 系と
調節性 Caspase を用いたモザイク様細胞死
モデルの樹立 病気の「なりはじめ」を科
学する 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会
平成 22 年 5 月 22 日、仙台

〔図書〕(計 1 件)

藤岡正人 小川郁、慶應義塾大学薬学部、
薬剤師継続学習通信講座 外来で診る耳
鼻咽喉科疾患 第 1 章 耳疾患
平成 23 年 4 月 pp.7 -18

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤岡 正人 (FUJIOKA MASATO)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号: 70398626