

令和元年5月22日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10741

研究課題名(和文) 後迷路性難聴モデル動物の神経障害パターンに関する検討 生理学的特質と異受傷性

研究課題名(英文) Cochlear synaptopathy in hearing loss due to retrolabyrinthine pathology

研究代表者

野口 直哉 (NOGUCHI, Naoya)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：20333792

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)： 蝸牛神経シナプス病理(cochlear synaptopathy)の詳細を検討をする目的で、(1) カナマイシン難聴モデルを用いた蝸牛神経の脱落パターンの検討、(2) 一過性音響性聴覚障害マウスにおける易マスク性検討、(3) 急性一側性感音難聴回復後症例における蝸牛神経シナプス病理検討、(4) 一側性耳鳴症例における蝸牛神経シナプス病理の関与検討を行った。その結果、a) 従来報告されている、音響性聴覚障害、加齢性聴覚障害以外の難聴病理にも蝸牛神経シナプス病理の関与が示唆されること、b) 蝸牛神経シナプス病理の診断では易マスク性の証明とラウドネスの低下が良い指標になることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来報告されている音響性聴覚障害、加齢性聴覚障害以外の難聴病理にも蝸牛神経シナプス病理の関与が示唆されることを示したこと、また、蝸牛神経シナプス病理の臨床診断法について提言を行うことができたこと

研究成果の概要(英文)： In the present study, we examined (1) cochlear nerve pathology in guinea pigs with hearing loss due to kanamycin ototoxicity, (2) pathologic masking function in mouse model of sound induced hearing loss and (3) the possible involvement of cochlear synaptopathy in clinical cases after the recovery from acute unilateral sensorineural hearing loss and in those with unilateral tinnitus. Consequently, the following results were obtained; i.e., a) it is suggested that cochlear synaptopathy could be involved in several types of hearing loss other than the sound-induced hearing loss and age-related deafness (those have been already well-known to cause cochlear synaptopathy), b) the deterioration of masking and loudness functions would be a good indicator to diagnose the possible involvement of cochlear synaptopathy in actual clinical cases.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：難聴 Hidden Hearing Loss マスキング 音響性聴覚障害

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

蝸牛神経は、内有毛細胞にシナプスを形成する有髄の I 型蝸牛神経 (90-95%) と外有毛細胞にシナプスを形成する無髄の II 型蝸牛神経 (残りの 5-10%) に分けられるが、基本的な音情報の伝達は I 型蝸牛神経が担っている。

I 型蝸牛神経が、内有毛細胞に 10 - 20 にシナプスを形成するが、同じ内有毛細胞にシナプスを形成する神経は、必ずしも同様の反応特性を呈するわけではない。すなわち、自発放電数の高い High-SR 群の神経は閾値が良好で 0 - 10dB の小さな音からスパイク数の増加を認めるが、ダイナミックレンジは比較的狭くスパイク数の増加は 40-50 dB で飽和する。一方、自発放電数の低い Medium-, Low-SR 群の神経は、閾値は 30 dB 以上であるが、ダイナミックレンジが広く、High-SR 神経群の反応が飽和するレベルの提示音に対してもスパイク数の増加を認める。すなわち、これら 3 つの異なる反応特性を有する神経群で、閾値から 100 dB 超までの幅広いダイナミックレンジを確保している。

一方、近年、これらの I 型求心性神経の病理として、Hidden Hearing Loss (HHL) という概念が注目されるようになってきている。HHL は、最初一過性の閾値上昇を呈する音響性聴覚障害後 (難聴回復後) の蝸牛病理として報告されたが、前述の 3 つのタイプの神経のうち閾値の高い Low- Medium - SR 群神経の選択的障害に起因する病態である。一過性音響性聴覚障害による難聴回復後は耳音響放射 (oto-acoustic emission: OAE) や聴性脳幹反応 (auditory brainstem response: ABR) の閾値は正常で、内外有毛細胞の数や基本的な形態にも異常を認めないが、Low-Medium - SR 群優位に内有毛細胞と蝸牛神経間のシナプス数の減少を認める (その後、蝸牛神経の変性脱落により次第に聴神経節数の減少もきたす) 閾値の低い High-SR 群が残存しているため、ABR 閾値は正常であるが、音圧上昇に伴う蝸牛神経の興奮総和の増加やマスキング下での反応性に寄与する Low- Medium-SR 群の神経脱落の為に、高レベル音に対する ABR 振幅の低下やマスキング下の聴き取りなど閾値上の聴覚機能に障害が出現する。

本研究では、この HHL に代表される蝸牛神経シナプス病理 (cochlear synaptopathy) の詳細について検討を行うこととした。

### 2. 研究の目的

HHL に関連し、1) 動物を用いた、HHL の聴覚特性解明や音響性聴覚障害以外の難聴病理における蝸牛神経シナプス病理関与の可能性に関する検討、2) 臨床例における蝸牛神経病理関与の可能性の検討、並びに診断法の確立を行う。

### 3. 研究の方法

#### (1) 動物実験

耳毒性難聴モデルによる検討: モルモットカナマイシン難聴モデルを用いた、蝸牛神経の脱落パターンの検討

図 1A に示すように、ネコでは I 型蝸牛神経の High-SR 群の神経と、Medium, Low-SR 群の神経は、解剖学的な特徴が異なることが知られている。すなわち、High-SR 群の神経は軸索系が太く、内有毛細胞の血管条側でシナプスを形成するのに対し、Medium, Low-SR 群の神経は軸索系が細く、内有毛細胞の蝸牛軸側でシナプスを形成する。さらに、図 1B に示すように、骨ラセン板の遠位側 (血管条側) での神経断面を観察すると、前庭階側には軸索径が細い Medium, Low-SR 群の神経が、鼓室階側には軸索系が太い High-SR 群の神経が観察される。この特質を利用して、カナマイシン難聴モルモットにおける神経脱落パターンの検討、すなわち、軸索径が細い Medium, Low-SR 群の神経の選択的易障害性の有無について検討を行った。

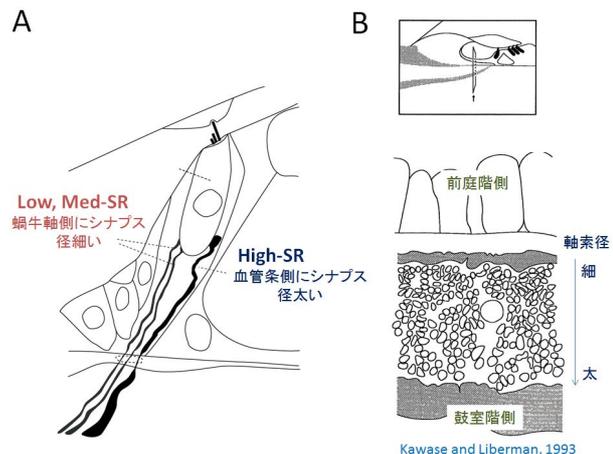


図 1

#### 一過性音響性聴覚障害マウスにおける易マスキング性検討

これまで、HHL モデル動物においては、Medium, Low-SR 群優位の選択的易受傷性を示すこと、ならびに、その結果として、ABR 閾値は正常であるにもかかわらず、高レベル入力における ABR 振幅の低値をきたすことが指摘されてきたが、Medium, Low-SR 群優位の選択的易受傷性によって引き起こされるであろう、易マスキング性に関する報告はない。そこで、本研究では、一過性音響性聴覚障害 HHL マウス (CBA/J) を作成し (4000-8000 Hz 帯域雑音: 100 dB 2 時間負荷) 易マスキング性の有無を検討した。

#### (2) 臨床例における検討

急性一側性感音難聴回復後症例における蝸牛神経シナプス病理検討

動物では、音響性聴覚障害、加齢性難聴における蝸牛神経シナプス病理が示唆されているが、急性感音難聴回復後の症例（7 症例）を対象に蝸牛神経シナプス病理の関与の可能性について検討を行った。蝸牛神経シナプス病理の指標としては、Medium, Low-SR 群優位の選択的易受傷性によって引き起こされるであろう易マスクング性、並びに高入力レベルにおけるラウドネスの低下の有無について検討を行った。

#### 一側性耳鳴症例における蝸牛神経シナプス病理の関与検討

蝸牛シナプス病理が引き起こす臨床症状として耳鳴が指摘されているが、同メカニズムにより耳鳴症例では、蝸牛神経レベルでの反応低下（振幅低下）と、脳幹レベルでの反応性亢進が引き起こされることが想定される。そこで、一側性耳鳴症例における ABR の I 波、V 波の振幅(図 2 参)の左右差について検討を行い、一側性耳鳴症例における蝸牛神経シナプス病理の関与について検討をおこなうこととした。

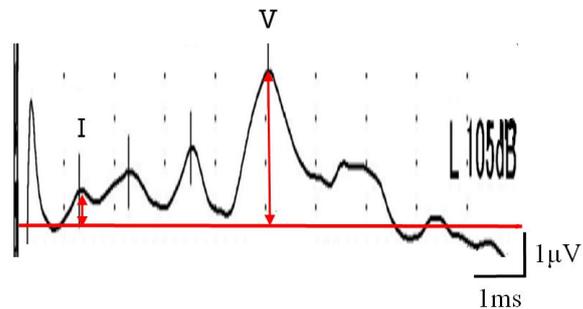


図 2 : ABR の I 波、V 波の振幅計測の一例、I 波、V 波の振幅の左右差を検討

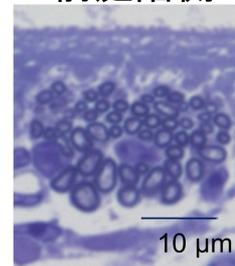
#### 4. 研究成果

##### (1) 動物実験

カナマイシン難聴モデル（モルモット）を用いた、蝸牛神経の脱落パターンの検討

まず、正常モルモットを用いて、ネコで観察された骨ラセン板遠位部における蝸牛神経の軸索径による解剖学的特徴（前庭階側には軸索径が細い Medium, Low-SR 群の神経が、鼓室階側には軸索系が太い High-SR 群の神経が観察）がモルモットにおいても観察されるか否かを確認した後、カナマイシン難聴動物の神経障害パターンを観察した。

#### 前庭階側



#### 鼓室階側

図 3 : 正常モルモット 骨ラセン板遠位部断面図

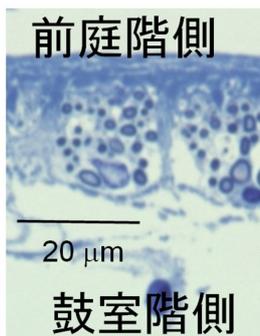


図 4 : カナマイシン難聴モルモット 骨ラセン板遠位部断面図

図 3 に、正常動物、図 4 にカナマイシン難聴動物での観察結果を示す。すなわち、モルモットにおいても、ネコで観察された骨ラセン板遠位部における蝸牛神経の軸索径による解剖学的特徴（前庭階側には軸索径が細い Medium, Low-SR 群の神経が、鼓室階側には軸索系が太い High-SR 群の神経が観察）が観察されること、カナマイシン難聴動物では、型ニューロンの軸索の脱落を認めるが、その障害パターンには、軸索径が細い Medium, Low-SR 群神経の選択的受傷性など一定の傾向を認めないこと、が示された。

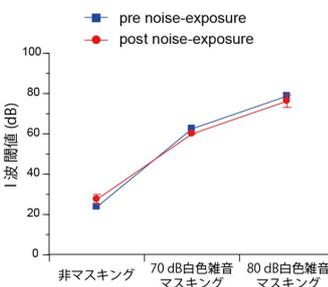
#### 一過性音響性聴覚障害マウスにおける易マスクング性検討

マウスに 100 dB の 4000Hz - 8000Hz の帯域雑音を負荷したが、負荷前と負荷後 2 週間に非マスクング下、マスクング下（70 dB 白色雑音、80 dB 白色雑音）の ABR を測定（12kHz トーンバースト）負荷前後での I 波閾値、並びに 100dB トーンバーストに対する ABR 振幅について検討を行った。結果を図 5 に示す。

音響暴露前後で、非マスクング下、マスクング下の閾値に有意差は認めなかったが、高レベル入力音に対するマスクング下の ABR 振幅は、音響暴露後に有意に低下、すなわち、易マスクング性を呈した。

#### 12kHz ABR

##### I 波閾値



#### 12kHz-100dB

##### ABR 振幅

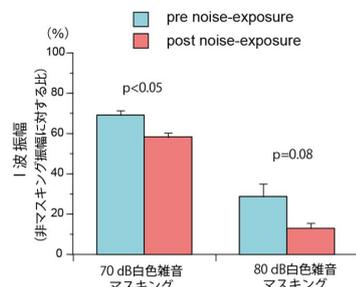


図 5

(2) 臨床例における検討

急性一側性感音難聴回復後症例における蝸牛神経シナプス病理検討

急性性感音難聴回復後の症例(7症例)を対象に蝸牛神経シナプス病理の関与の可能性について、易マスクング性、並びに高入力レベルにおけるラウドネスの左右差について検討したが、HHLのメカニズムが関与した聴覚病理の関与が示唆される症例が散見された。代表例を、図6に示す。

本例は、左急性性感音難聴の回復後も患側耳での聴こえ方に違和感が残存するとのことで当科を受診した。

オーディオグラムや通常の語音聴力検査では左右差を認めなかったが、雑音下の語音明瞭度は患側で低下、また、ラウドネスにも左右差(左耳60dBに対し右耳約50dBでラウドネスバランス)を認めた。

図7には、60dBにおけるラウドネスバランスの左右差について全例を対象にプロットした結果を示した。一側急性性感音難聴症例においても、その一部に蝸牛神経シナプス病理が関与している可能性が示唆された(図8)。

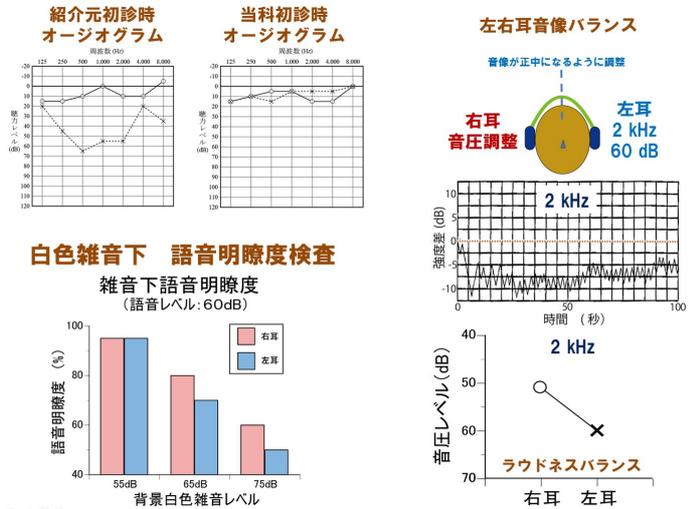


図6

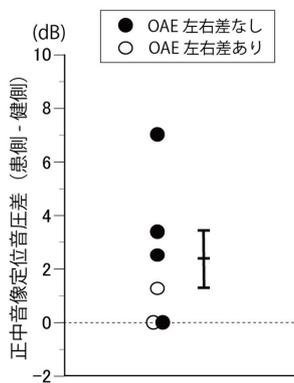
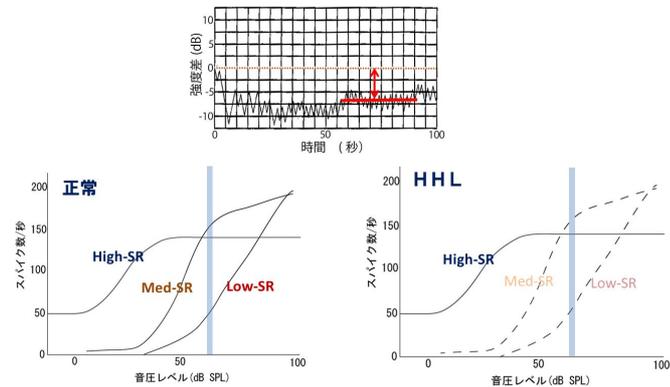


図7



ラウドネス ⇒ 興奮するニューロンの総和が関係 ⇒ HHLでラウドネス低下?

図8 HHLでラウドネスが低下する機序に関する考察

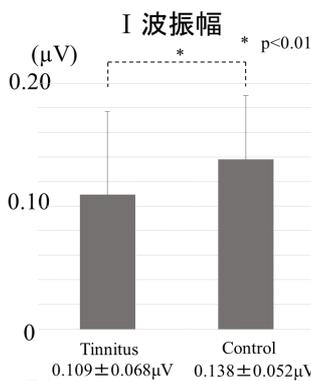


図9

一側性耳鳴症例における蝸牛神経シナプス病理の関与検討

2015年10月から2016年3月に耳鳴を主訴とする患者に対しABRを施行した23例について診療録をもとに後ろ向きに検討した。

その結果、Tinnitus群の方が、Control群に比べABRの波振幅が小さいことが明らかになり(図9)、耳鳴症例における、蝸牛神経病理の関与が示唆される結果となった。

(3) まとめ

本研究では、蝸牛神経シナプス病理 (cochlear synaptopathy) 検討をする目的で、モルモットカナマイシン難聴モデルを用いた、蝸牛神経の脱落パターンの検討、一過性音響性聴覚障害マウスにおける易マスクング性検討、急性一側性感音難聴回復後症例における蝸牛神経シナプス病理検討、一側性耳鳴症例における蝸牛神経シナプス病理の関与検討を行い、従来報告されている、音響性聴覚障害、加齢性聴覚障害以外の難聴病理にも蝸牛神経シナプス病理の関与が示唆されること、蝸牛神経シナプス病理の診断では易マスクング性の証明とラウドネスの低下が良い指標になることが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

川瀬 哲明、聴覚臨床に役立つ聴覚メカニズムの知識 - 音受容から聴覚情景分析まで -  
Audiology Japan、査読有、61巻、2018、177-186  
DOI : 10.4295/audiology.61.177

〔学会発表〕(計4件)

川瀬哲明：診療に役立つ聴覚メカニズム 第32回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会、2018

川瀬哲明：Hidden Hearing Loss と聴覚情報処理障害 - 聴力検査で一見異常がない時に考慮すべき病態 - .いわて耳鼻咽喉科セミナー 2018

川瀬哲明：聴覚臨床に役立つ聴覚メカニズムの知識 音受容から聴覚情景分析まで 第62回日本聴覚医学会 2017

川瀬哲明：「Hidden Hearing Loss 雑音下の聴き取り障害や耳鳴の原因として注目される新しい病態概念」第88回山形県耳鼻咽喉科疾患研究会(招待講演)2017

高梨 芳崇, 川瀬 哲明, 佐藤 剛史, 香取 幸夫、耳鳴患者における ABR 振幅の検討 . 第61回日本聴覚医学会 2016

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：香取幸夫

ローマ字氏名：Yukio Katori

所属研究機関名：東北大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：20261620

研究分担者氏名：川瀬哲明

ローマ字氏名：Tetsuaki Kawase

所属研究機関名：東北大学

部局名：医工学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：50169728

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、研究者個人に帰属されます。