

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18771

研究課題名（和文）慢性内耳虚血の病態解明および治療法開発

研究課題名（英文）The pathophysiology and the treatment of chronic inner ear ischemia

研究代表者

岡田 昌浩（Okada, Masahiro）

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20512130

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：加齢性難聴の病態解明および治療法の開発のため、内耳慢性虚血による聴力障害モデル動物の作成を試みた。我々がこれまで用いてきた一過性内耳虚血モデルを応用した。スナネズミは成長に伴い後交通動脈が欠損するため、頸部で両側椎骨動脈に狭窄を生じさせることで、AICAの末梢枝である内耳動脈の血流障害を作成することができる。本モデルでは、アメロイドコンストリクターと呼ばれる血管狭窄を来すデバイスを椎骨動脈に留置することで、内耳慢性虚血が引き起こされる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢性難聴はコミュニケーション障害を引き起こし、うつ病や認知症の誘因となるため、超高齢化社会を迎えた今、その予防や治療が喫緊の課題である。これまでの疫学調査では、加齢性難聴と虚血性疾患との関連が報告されているが、モデル動物が存在しないため、その病態や治療法が十分には研究されていない。本モデルの病態を解明すれば、内耳慢性虚血の詳細な病態を把握できるとともに、あらたな予防や治療方法の探索につながると期待される。

研究成果の概要（英文）：We tried to create a model animal for hearing impairment caused by chronic inner ear ischemia in order to elucidate the pathophysiology of age-related hearing loss. We applied the animal model of transient inner ear ischemia we have used. Since the posterior communicating artery is lost in the adult gerbil, it is possible to create a blood flow deterioration in the inner ear artery, which is a peripheral branch of AICA, by causing stenosis in the bilateral vertebral arteries in the neck. In this model, it is suggested that the placement of a device in the vertebral artery may cause chronic ischemia of the inner ear.

研究分野：神経耳科

キーワード：内耳虚血 加齢性難聴

1. 研究開始当初の背景

聴覚は最も重要なコミュニケーション手段の一つであるが、加齢とともに低下することはよく知られている(加齢性難聴)。聴力の低下は、認知機能やうつ病と関連があると示唆されており、超高齢化社会を迎えた現在、加齢性難聴の予防や対応が社会的に非常に重要な課題である。しかし、十分に病態は解明されておらず、予防法、治療法も確立されていないのが現状である。これまでの疫学調査で、加齢性難聴には遺伝的要因や環境要因が関連することが知られている。環境要因には、高血圧、喫煙、心血管系疾患、脳虚血性疾患が加齢性難聴と関連すると知られており、内耳の慢性的な血流障害が一つの要因であると考えられている。

これまでの加齢性難聴に関する基礎研究は、高齢動物や遺伝子改変動物が使用されることが多く、内耳慢性虚血に関する検討は行われていない。これは、内耳動脈が頭蓋内を聴神経に沿って走行するために、虚血を引き起こすためには開頭が必要で長期生存が困難であること、聴神経に障害を加えずに動脈に処置を行うのが困難であることが一因である。

これまで我々のグループでは、一過性内耳虚血モデルを世界で初めて作成し、様々な研究を行ってきた。このモデルでは、後交通動脈が欠損しているスナネズミを用い、両側の椎骨動脈を頸部で虚血させることで内耳虚血を得ることが出来る。そのため、開頭が不要で長期生存が可能であり、虚血・再灌流後、長期にわたる聴力の変化の観察が可能である。このモデルを応用し、頸部椎骨動脈を狭窄させ、内耳血流を慢性的に低下させることができれば、長期生存し聴力経過を観察できる「慢性内耳虚血モデル」が作成可能であると考えた。本研究で、「慢性内耳虚血モデル」が確立され、その病態を解析すれば、新たな加齢性難聴に対する治療戦略につながる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、加齢性難聴の新しいモデルとして、「内耳慢性虚血モデル」動物を作成し、その病態を解明し、新たな予防医療や治療の開発に寄与することを目的とする。これまでの加齢性難聴動物モデルは、高齢動物や遺伝子改変動物が用いられる事が多かった。一方で、これまでの疫学調査からは、遺伝的要因の他に、心血管系疾患、脳血管障害といった虚血に関連する疾患と加齢性難聴との関連が示唆されており、内耳血流障害も加齢性難聴の一因と考えられている。しかし、内耳慢性虚血の病態に適したモデル動物はこれまでになかった。我々がこれまで確立してきた内耳一過性虚血モデルを応用することで、新たな加齢性難聴のモデル動物が確立できるとともに、加齢モデルや遺伝子改変モデルでは明らかにし得なかった病態の解明につながり、加齢性難聴に対する新規予防法や新規治療につながる可能性がある。

3. 研究の方法

(1) 内耳慢性虚血の導入

イソフルランによる吸入麻酔下にスナネズミの頸部を正中切開し、両側の椎骨動脈を頸部で露出させた。これまで、他領域で報告されるポリエチレンチューブを動脈周囲に留置する方法、マイクロコイルを動脈に巻き付ける方法、アメロイドコンストラクターを動脈へ留置する方法、以上3つの手技のうち、どの手技が確実かつ安定した手技ができるかどうかを検討した。動脈周囲にポリエチレンチューブ、マイクロコイル、アメロイドコンストラクターを留置後、2週間、生

存可能かどうかを検討した。2週間生存した個体では、安楽死後、椎骨動脈周囲を解剖し、動脈に狭窄を来しているかどうかを確認した。

(2) 聴覚評価

慢性虚血の処置前、(1)の結果から慢性内耳虚血を安定して生じることが示唆されたアメロイドコンストリクターを両側椎骨動脈に留置後、1ヶ月の時点でのABRを測定し、聴力閾値の変化およびABRのI波の振幅の変化について検討した。ABRはケタミンおよびキシラジン麻酔科に測定した。

4. 研究成果

(1) 内耳慢性虚血の導入

ポリエチレンチューブ、マイクロコイル、アメロイドコンストリクター、いずれかの頸部椎骨動脈への留置を、それぞれ2匹ずつ試みた。結果を表1に示す。ポリエチレンチューブの留置は手技的には容易であったが、2週後の解剖では、チューブ周囲の肉芽組織は見られるものの、動脈内腔の狭窄は認めなかった。マイクロコイルは、椎骨動脈への留置が困難であった。また、血流障害が比較的急激に起こることから、急性虚血の病態に近いとも考えられ、本モデルに使用するには不相当と判断した。アメロイドコンストリクターは、金属製のリングの内側にドーナツ状のカゼインコアをもつ閉鎖器具であり、周囲の滲出液などを吸着し、カゼインコアが徐々に膨隆し、血管を狭窄させることができる装置である。様々な大きさ、内腔、幅のアメロイドコンストリクターで検討したところ、直径1.2mm、幅0.8mm、内腔径0.5mmのアメロイドコンストリクターを用いれば、安定して両側椎骨動脈に留置が可能であった。2週後の解剖でも安定して椎骨動脈に留置されており、血管腔の狭窄も確認できたため、アメロイドコンストリクターの使用が適切であると考えられた。

表1：各材料と結果のまとめ

	手技（容易さ）	長期生存	血管狭窄	血流障害
ポリエチレンチューブ				慢性
マイクロコイル	x	-	-	急性
アメロイドコンストリクター				慢性

(2) 聴覚評価

(1)の結果から本モデルに適切と考えられたアメロイドコンストリクターを使用し、処置前、留置直後、留置1ヶ月後のABRを測定した(N=3)。ABRの経時的変化では、閾値の変化は見られなかったが、I波の振幅が低下する傾向にあった(統計学的な有意差はみられなかった)。

予想より障害が弱かったため、後交通動脈の交通を確認したところ、約7割のスナネズミで後交通動脈の交通が確認された。これは、以前から当科で使用していたスナネズミとは異なる種であったためと考えられた(以前から購入していた業者がスナネズミの取扱を終了したため)。そのため、以前から使用していたスナネズミと同種を保存していた宮崎大学へ依頼し、現在の種と交配させることで、後交通動脈が欠損しているスナネズミのモデル作成をスタートした。孔高越動脈が安定して欠損しているスナネズミの作成ができれば、聴覚評価を本格的に再始動する予定である。

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

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