

令和 2 年 5 月 16 日現在

機関番号：32651

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06265・19K21357

研究課題名(和文) 霊長類社会モデルを用いた難聴と認知症をつなぐバイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Evaluation of biomarkers connecting the hearing loss and dementia using highly social primate model

研究代表者

栗原 渉 (Kurihara, Sho)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：90826926

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：難聴は認知症の最大のリスクであることが知られているが、その病態は明らかでない。申請者らはそれらをつなぐバイオマーカーの存在を仮定し、小型霊長類コモンマモセットを用いて難聴が個体に及ぼす影響を評価することを想起した。これまでに音響外傷性難聴コモンマモセットの作製に成功しており、同一個体において難聴発症前後のパラメーターを比較することが可能となった。種々の解析により、ストレス反応および自律神経系への影響を中心としたパラメーター設定が妥当であることを確認した。実際に難聴個体での測定を行い、いくつかのバイオマーカーにおいて、音響外傷性難聴発症の前後において有意に変化することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者らは「難聴」が患者に及ぼす影響を明らかにすることを目標に、霊長類モデルを用いた難聴研究のプラットフォーム構築に取り組んできた。近年、認知症との関連も指摘されている「難聴」を、多角的・経時的に解析するためには、高い社会性と音声コミュニケーションを有する霊長類モデルは強力なツールとなり得る。難聴により各個体に表れるコミュニケーション障害やストレス反応を経時的に明らかにすることで、難聴への適正な治療介入時期の決定や、認知症への進展の防止策を検証可能となる。

研究成果の概要(英文)：Hearing loss is known to be one of the greatest risks of dementia, but its pathology is unclear. We hypothesized the existence of biomarkers connecting them, and for revealing the biomarker, a small non-human primate, common marmoset, is considered to be an attractive animal model to evaluate the effect of hearing loss on individuals. We have succeeded in developing the noise induced hearing loss model with common marmosets, and it provides comparable parameters evaluated before and after the onset of hearing loss in the same individual. By various analyses, it was confirmed that the parameters related to the stress response and the autonomic nervous system could be the good candidate. We measured the candidate parameters with hearing loss model and found that some parameters significantly changed before and after the onset of hearing loss.

研究分野：聴覚

キーワード：難聴 認知機能 バイオマーカー 霊長類

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

難聴が認知症を引き起こす病態メカニズム、その発症機転は明らかでない

WHO の推定によると世界の人口の 5.3% が難聴を有し、難聴は最も身近な障害の一つである (*WHO Fact sheet. 2015*)。また、2017 年に *Lancet* 誌に掲載された研究報告では、認知症患者の 9% は難聴に起因して発症することが明らかにされた (*Gill L, Lancet. 2017*)。高齢化の進む日本において認知症予防は喫緊の課題であり、そのリスクファクターである難聴に対する包括的な医療体制の構築が求められる状況である。

難聴が認知症を引き起こすメカニズムとしては、難聴が脳の認知負荷を増すことで、脳における変化を引き起こす可能性や (*McCoy. 2005*)、社会的な離脱や鬱をもたらすことで病状を悪化させる可能性 (*Gopinath. 2009*) が提唱されている。しかし、現在までに科学的に実証された理論は存在せず、それ故、難聴発症後のどのタイミングで認知機能障害が引き起こされるかは不明なままである。難聴と認知症の発症をつなぐ“バイオマーカー”の病態解析の重要性

上述の理論から、認知機能の低下は、聴力の低下に引き続きある程度の時間経過を経て生じるものと考えられる。そして、その期間には、認知機能低下につながる難聴起因性のバイオマーカー変化が存在することが想定される。バイオマーカー変化を引き起こす病態を解明することが、難聴起因性認知症の病態解明につながると考えられる。

2. 研究の目的

申請者らは「難聴」が患者に及ぼす影響を明らかにすることを目標に、霊長類モデルを用いた難聴研究のプラットフォーム構築に取り組んできた (*Kurihara, JoVE. 2018*)。近年、「認知症」との関連が指摘されている「難聴」を、多角的・経時的に解析するためには、高い社会性と音声コミュニケーションを有する霊長類モデルは強力なツールとなり得る。申請者らは、これまでに音響外傷性難聴 コモナーモセットの作製に成功しており、同モデルを活用することで、社会集団コミュニティに難聴個体が存在した際に各個体に表れるコミュニケーション障害やストレス反応をバイオマーカーとして明らかにすることが可能となる。こうした解析により得られるデータは、難聴への適正な治療介入時期の決定や、認知症への進展の防止策を講じる上で基盤となりうるものである。本研究では、プロジェクトの重要なパートである、難聴個体に表れるバイオマーカーの変化を経時的に解析し、認知機能との相関性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

聴覚研究の基本となる聴力測定方法に関して、他覚的聴覚検査である Auditory Brainstem Response と Otoacoustic Emission をコモナーモセットに最適化した。続いて、疾患モデルとして世界初となる音響外傷モデルマナーモセットを作製した。新規開発した騒音暴露システムにより 130dB SPL の音響を 3 時間持続的に負荷することが可能となり、安定した難聴モデルが作成可能となった。

本研究では、正常聴力および難聴マナーモセットのバイオマーカー測定と、認知機能評価システムの確立を計画した。バイオマーカーの初期案としては、音声コミュニケーション量 (発声量)、身体的活動量・パターン、自律神経症状 (サーモグラフィによる体温測定)、ストレス反応 (コルチゾール値)、大脳皮質活動 (MRI/fMRI) を規定した。

計画 1. 正常聴力マナーモセットにおけるバイオマーカーの測定

まず、上記 5 つのバイオマーカーを正常聴力マナーモセットで測定することを計画した。続く実験の基準値となるものであるため、4 頭程度を使用し数値が安定する測定方法、タイミングを検討した。MRI に関しては、聴覚野と前頭葉を中心としたコネクトームとレストイングステイト fMRI を計画した。

計画 2. 難聴マナーモセットにおけるバイオマーカーの測定

続いて、各マナーモセットに音響負荷を与え、音響外傷性難聴モデルを作製した。計画 1 で確立した計測方法に倣い、難聴を発症してからの経時的なバイオマーカー変化の解析を行った。

4. 研究成果

難聴に伴う活動量、発声回数の低下

各種パラメーターの測定・解析を実施した中で、変化を捉えられた代表的パラメーターとして活動量と発生回数の低下について記載する。良聴および難聴モデルマナーモセットの多視点ビデオ観察および定点マイクによる音声解析を行った。行動様式および動画ベースの活動量測定、代表的な鳴声の回数をカウントしたところ、全体的に発声数の低下および活動量の低下を示唆する所見が観察された。また、3 次元加速度計及び、心電図、体温が測定可能な口ガーターを導入したことで、より詳細な活動量と自律神経指標としてのバイタルサインを経時的に

観察可能となった。認知機能検査としては、視覚刺激と報酬の連合学習を用いたタッチセンサー式認知機能測定器を構築中である。

マーマセットに最適化した MRI DTI プロトコール

申請者はこれまでに、コモンマーマセット聴覚研究に超高磁場 MRI 画像解析を組み合わせることに取り組んできた。本研究の関連データとして発表した論文においては、MRI とマクロ解剖を組み合わせ、コモンマーマセット側頭骨の解剖学的特性を明らかにした (*Kurihara, Front Neuroanat. 2019*)。その際に、コモンマーマセット頭部に対する MRI 撮影方法の最適化と、解析ソフト TrackVis による DTI を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kurihara Sho, Fujioka Masato, Hata Junichi, Yoshida Tomohiko, Hirabayashi Motoki, Yamamoto Yutaka, Ogawa Kaoru, Kojima Hiromi, Okano Hirotaka James	4. 巻 13
2. 論文標題 Anatomical and Surgical Evaluation of the Common Marmoset as an Animal Model in Hearing Research	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroanatomy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnana.2019.00060	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 栗原 渉、藤岡 正人、平林 源希、小川 郁、山本 裕、小島 博己
2. 発表標題 小型霊長類コモンマモセット側頭骨の解剖学的解析による内耳薬剤投与経路の検討
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

〔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