

令和 5 年 4 月 21 日現在

機関番号：82406

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18263

研究課題名(和文) 難聴がうつ・認知機能に及ぼす影響と病態の解明—中枢制御による新規治療法の開発—

研究課題名(英文) Pathophysiology of hearing loss and its effect on cognitive function

研究代表者

栗岡 隆臣 (Kurioka, Takaomi)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・耳鼻咽喉科学・講師)

研究者番号：30842728

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)：本研究ではまず、伝音難聴による中枢への聴覚情報入力の低下が海馬の神経新生に及ぼす影響について検討した。マウスの耳穴に印象材シリコン樹脂を2ヶ月間充填し、伝音難聴モデルを作成した。伝音難聴マウスでは海馬におけるDCNおよびKi-67の発現が低下しており、海馬の神経新生能が低下することが示唆された。

続いて、内耳障害が蝸牛神経核に及ぼす影響について検討した。内耳障害モデルでは、蝸牛神経核の興奮性、抑制性シナプスマーカーの発現はいずれも低下しており、内耳障害の程度と中枢の変化は関連しないことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

伝音難聴による中耳から内耳への音響刺激の減少が蝸牛神経、脳に及ぼす影響と神経可塑性について検討した。耳栓により有意な聴力閾値の上昇を認めたが、耳栓解除後には聴力閾値は完全に回復した。組織学的には、有毛細胞や蝸牛神経の消失は認めなかったが、内有毛細胞と蝸牛神経の接合部シナプス数、蝸牛神経軸索径および髄鞘化が有意に低値となった。これらの組織学的変化は伝音難聴の解消により回復を示した。さらに海馬の神経新生能も低下を示した。以上のことから、聴覚刺激に依存して脳は可塑性を有すると考えられ、伝音難聴においても蝸牛神経への電気刺激を維持することが重要と考える。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated whether a decrease in sound level could induce impairment of hippocampal neurogenesis and examined the differences between unilateral conductive (uCHL) and bilateral CHL (bCHL).

Although hearing thresholds were significantly increased following CHL, CHL mice exhibited no significant loss of spiral ganglion or hippocampal neurons. Hippocampal neurogenesis was significantly and equally decreased in both sides following uCHL. More severe decreases in hippocampal neurogenesis were observed in both sides in bCHL mice compared with that in uCHL mice. Furthermore, microglial invasion significantly increased following CHL. Serum cortisol levels, which indicate stress response, significantly increased following bCHL. Therefore, auditory deprivation could lead to increased microglial invasion

研究分野：内耳生理学

キーワード：聴覚障害 シナプス 難聴 耳鳴

1. 研究開始当初の背景

音は通常、機械的振動として外耳から中耳を経て内耳に至り、内耳の有毛細胞で電気信号に変換されて聴覚中枢に至る。しかし内耳障害を発症すると、末梢からの入力聴覚中枢に電気信号として十分に伝わらなくなるため、難聴を呈するようになる。超高齢化社会を迎えた本邦では、加齢性の内耳障害による難聴患者が急増している。難聴は高齢者の生活の質に大きな影響を与える要因の一つであり、65歳以上の約3割は難聴によるQOLの低下を感じている (*Agmon et al. J Am Acad Audiol 2017*)。

さらに、高齢者では騒音下での言葉の聞き取りが悪くなり、会話の理解に困難を来たすことが知られている。会話の理解には、内耳の機能だけでなく、内耳から中枢までの聴覚伝導路全体における全機能が関与しているためである。したがって加齢性難聴では、内耳機能の低下と聴覚中枢の機能低下のそれぞれに注意が必要である。

また、高齢者の難聴では、コミュニケーション障害や難聴によるストレスにより社会活動の減少を来すことが報告されており、病状が進行すると抑うつ、認知機能障害などを来すが、その病態や発症機序は未だ不明である。難聴が中枢機能に及ぼす影響を検討する場合、聴覚中枢と非聴覚中枢を合わせた幅広い神経回路における検討が必要とされている。

申請者はこれまでに、難聴では中枢神経の細胞障害やシナプス障害が起こることを報告した (*Kurioka et al. Neurosci 2016*)。一方、抑うつ・認知機能障害では中枢での神経炎症や免疫細胞の関与がこれまでに報告されているが (*Georgia et al. Nat Neurosci 2015*)、難聴と中枢の神経炎症、免疫細胞の関係はあまり知られていない。中枢神経においてミクログリアと呼ばれる脳内マクロファージは、神経炎症の中心的役割を果たす。活性化ミクログリアは炎症性サイトカイン (IL-1、IL-6、TNF) やフリーラジカルを産生し、シナプス障害や神経新生抑制などの組織障害を誘導する負の側面がある。一方で、活性化ミクログリアは脳由来神経栄養因子 (BDNF) の産生や異物除去 (貪食) などの正の側面も有するが、加齢とともに負の側面が強まる (*Patterson et al. Neuropharmacology 2015*)。うつ病では、脳内 BDNF の産生減少と海馬での神経新生能が低下し (*Suri et al. Biol. Psychiatry 2013*)、神経やシナプスに障害をきたすと報告されている (*Polyakova et al. J. Affect. Disord 2015*)。

2. 研究の目的

難聴が抑うつ・認知機能に及ぼす影響とその病態解明を目的とする。病態解明のため、難聴後の聴覚中枢および非聴覚中枢における神経炎症や免疫細胞の活性化、神経新生能について解析を行い、聴覚機能と抑うつ・認知機能との関連を検討する。さらに、神経炎症、免疫反応や神経新生を中枢で制御することにより、難聴による抑うつ・認知機能障害の予防や治療に効果があるのかを検討する。

3. 研究の方法

伝音難聴動物モデルの作成と聴覚機能

聴覚機能の解析には聴性脳幹反応を用いて、聴力閾値と I 波～V 波の振幅、潜時を計測し、各動物モデルの聴覚中枢の障害について機能解析する。

組織学的評価

内耳、脳幹、脳を組織固定後に採取し、以下の組織学的評価を行う。

内耳：有毛細胞（Myosin7a染色）、らせん神経節細胞（TUJ1染色）の細胞数を評価し、それぞれのシナプス（CtBp2/GluR2）についても計測を行う。さらに、Iba-1抗体による染色で、らせん神経節細胞のマクロファージの遊走について定量する。

海馬：海馬の神経新生は、Doublecortin、Ki-67およびEdUのIHCで、陽性細胞数を測定し、神経新生能を評価する。神経新生能とミクログリア発現の傾向についても検討する。

4．研究成果

ABRでは、耳栓挿入耳は有意な聴力閾値の上昇を認めたが、耳栓解除後の3群の聴力閾値はいずれの周波数でも有意差を認めなかった。有毛細胞死やらせん神経節細胞の消失は、いずれの3群においても観察されなかったが、神経径は耳栓（+）群で有意に小さく、耳栓（+/-）群で回復を示した。蝸牛神経髄鞘でも耳栓（+）群で有意な脱髄を認め、耳栓（+/-）群で再髄鞘化を示した。内有毛細胞-蝸牛神経シナプスは、耳栓（+）群において16, 32 kHz領域でシナプス数が有意に減少し、耳栓（+/-）群で一部回復を示した。

続いて、中枢へのインプット低下が海馬に及ぼす影響について評価を行うため、海馬神経新生能を検討した。何も処置をしない無難聴群、左耳のみ耳栓挿入する一側難聴群、両耳に耳栓挿入する両側難聴群の3群に分けて、海馬における変化について検討を行なった。難聴処置の5週間後に細胞DNA合成のマーカである5-Ethynyl-2'-deoxyuridine（EdU）染色を用いて海馬の神経新生能を評価したところ、一側難聴および両側難聴群で左右海馬のEdU発現が有意に低下したが、左右差は認めなかった。続いて、伝音難聴による全身ストレス反応について評価するため、ストレスホルモンである血中コルチゾール濃度を処置1週間後に計測した。両側難聴群で血中コルチゾールの有意な上昇を認め、伝音難聴により急性ストレス反応が誘導されることが明らかとなった。さらに、伝音難聴における海馬への炎症細胞浸潤を評価するため、ミクログリアのマーカであるIba-1を用いてウエスタンブロットで定量解析したところ、一側難聴および両側難聴群で両側海馬のIba-1発現が有意に増加した。以上の結果から、難聴に伴う中枢へのインプット低下が急性ストレス反応を誘発し、これにより脳内神経回路におけるミクログリアが活性化され、海馬神経新生低下を来したと考えられた。したがって、難聴に伴うストレス反応や中枢神経系におけるミクログリアの活性化を制御することが、聴覚中枢機能障害や認知機能低下に対する治療法となりうる。さらに臨床では、難聴から仰うつ状態や社会的孤立を招くことから、更なる病態の悪化をきたす可能性があるため注意が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kurioka Takaomi, Mogi Sachiyo, Yamashita Taku	4. 巻 11
2. 論文標題 Decreasing auditory input induces neurogenesis impairment in the hippocampus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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） 10.1038/s41598-020-80218-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kimura Eiko, Mizutari Kunio, Kurioka Takaomi, Kawauchi Satoko, Satoh Yasushi, Sato Shunichi, Shiotani Akihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of shock wave power spectrum on the inner ear pathophysiology in blast-induced hearing loss	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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） 10.1038/s41598-021-94080-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kimura Akari, Araki Koji, Satoh Yasushi, Mogi Sachiyo, Fujitani Kazuko, Kurioka Takaomi, Endo Shogo, Shiotani Akihiro, Yamashita Taku	4. 巻 16
2. 論文標題 Inhibition of extracellular signal-regulated kinase pathway suppresses tracheal stenosis in a novel mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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） 10.1371/journal.pone.0256127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kurioka Takaomi, Mizutari Kunio, Satoh Yasushi, Shiotani Akihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Correlation of Blast-Induced Tympanic Membrane Perforation with Peripheral Cochlear Synaptopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurotrauma	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） 10.1089/neu.2021.0487	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Kurioka Takaomi, Mogi Sachiyo, Tanaka Manabu, Yamashita Taku	4. 巻 41
2. 論文標題 Activity-Dependent Neurodegeneration and Neuroplasticity of Auditory Neurons Following Conductive Hearing Loss in Adult Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 31 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10571-020-00829-y	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Lee Sungsu, Kurioka Takaomi, Lee Min Young, Beyer Lisa A., Swiderski Donald L., Ritter K. Elaine, Raphael Yehoash	4. 巻 453
2. 論文標題 Scar Formation and Debris Elimination during Hair Cell Degeneration in the Adult DTR Mouse	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 57 ~ 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2020.11.041	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Yamamoto Kengo, Kurioka Takaomi, Furuki Shogo, Sano Hajime, Ohashi Kentaro, Ohki Motofumi, Yamashita Taku	4. 巻 6
2. 論文標題 Clinical features and hearing prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in patients undergoing hemodialysis: A retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Laryngoscope Investigative Otolaryngology	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lio2.630	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurioka Takaomi, Sano Hajime, Furuki Shogo, Yamashita Taku	4. 巻 60
2. 論文標題 Speech discrimination impairment of the worse-hearing ear in asymmetric hearing loss	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Audiology	6. 最初と最後の頁 54 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14992027.2020.1795282	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Furuki Shogo, Sano Hajime, Kurioka Takaomi, Ogiwara Atsuko, Nakagawa Takahito, Inoue Rie, Umehara Sachie, Hara Yuki, Suzuki Keiko, Yamashita Taku	4. 巻 48
2. 論文標題 Comparison of real-ear insertion gains in Japanese-speaking individuals wearing hearing aids with DSLv5 and NAL-NL2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 75 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.07.010	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Kurioka T, Sano H, Furuki S, Yamashita T	4. 巻 135
2. 論文標題 Iron deficiency is associated with poor prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Laryngology & Otology	6. 最初と最後の頁 508 ~ 512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0022215121001079	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Kurioka Takaomi, Sano Hajime, Furuki Shogo, Yamashita Taku	4. 巻 64
2. 論文標題 Neuroplasticity of auditory neurons in conductive hearing loss	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 AUDIOLOGY JAPAN	6. 最初と最後の頁 163 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4295/audiology.64.163	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 栗岡 隆臣	4. 巻 31
2. 論文標題 音響性聴覚障害における蝸牛神経と海馬の障害メカニズムについて	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 O t o l o g y J a p a n	6. 最初と最後の頁 235 ~ 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11289/otoljpn.31.235	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Kurioka Takaomi, Mogi Sachiyo, Yamashita Taku	4. 巻 10
2. 論文標題 Transient Conductive Hearing Loss Regulates Cross-Modal VGLUT Expression in the Cochlear Nucleus of C57BL/6 Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 260 ~ 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci10050260	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurioka Takaomi, Sano Hajime, Furuki Shogo, Yamashita Taku	4. 巻 60
2. 論文標題 Speech discrimination impairment of the worse-hearing ear in asymmetric hearing loss	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Audiology	6. 最初と最後の頁 54 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14992027.2020.1795282	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Kurioka Takaomi, Sano Hajime, Furuki Shogo, Yamashita Taku	4. 巻 8
2. 論文標題 Long-term administration of vitamin B12 and adenosine triphosphate for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e10406 ~ e10406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.10406	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurioka Takaomi, Mogi Sachiyo, Yamashita Taku	4. 巻 11
2. 論文標題 Decreasing auditory input induces neurogenesis impairment in the hippocampus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-020-80218-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurioka Takaomi, Mogi Sachiyo, Tanaka Manabu, Yamashita Taku	4. 巻 41
2. 論文標題 Activity-Dependent Neurodegeneration and Neuroplasticity of Auditory Neurons Following Conductive Hearing Loss in Adult Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 31~42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10571-020-00829-y	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Kurioka Takaomi, Mogi Sachiyo, Yamashita Taku	4. 巻 -
2. 論文標題 Iron deficiency is associated with poor prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Laryngology & Otology	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) 10.1017/S0022215121001079	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 栗岡隆臣, 佐野 肇, 古木省吾, 山下 拓	4. 巻 Vol. 64, No. 2
2. 論文標題 伝音難聴が蝸牛神経に及ぼす影響と神経可塑性について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Audiology Japan	6. 最初と最後の頁 163-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Kurioka Takaomi, Sano Hajime, Furuki Shogo, Yamashita Taku	4. 巻 16
2. 論文標題 Effects of the Conductive Component of Hearing Loss on Speech Discrimination Ability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of International Advanced Otology	6. 最初と最後の頁 93~97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5152/iao.2020.7870	査読の有無 有
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5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 栗岡隆臣
2. 発表標題 左右非対称性難聴における悪聴耳の語音聴取能低下について
3. 学会等名 第40回日本耳科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗岡隆臣
2. 発表標題 伝音難聴が蝸牛神経に及ぼす影響と神経可塑性について
3. 学会等名 日本聴覚医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗岡隆臣
2. 発表標題 難聴が海馬の神経新生に及ぼす影響について
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takaomi Kurioka
2. 発表標題 Activity-dependent Synaptopathy and Demyelination of Auditory Neurons following Conductive Hearing Loss in Adult Mice
3. 学会等名 Association For Research In Otolaryngology 43rd Annual MidWinter Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗岡隆臣
2. 発表標題 音響性聴覚障害における 蝸牛神経と海馬の障害メカニズムについて
3. 学会等名 第40回日本耳科学会（招待講演）
4. 発表年 2020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

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