

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18265

研究課題名(和文) 霊長類難聴モデルと超高磁場MRIにより明らかにする難聴が及ぼす脳機能・構造変化

研究課題名(英文) Functional and structural changes in the brain caused by hearing loss revealed by non-human-primate models and ultra-high field MRI

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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：「認知症」の最大のリスクファクターである「難聴」を多角的・経時的に解析するために、申請者は霊長類難聴モデルを用いた行動解析に取り組んできた。本研究では、難聴に起因する認知機能・バイオマーカー変化をフェノタイプと見立て、その原因となる脳機能・構造変化を超高磁場MRIにより明らかにすることを目的に研究を進めてきた。小型霊長類コモンマーモセットに強大音を負荷することにより、恒久的聴覚閾値上昇を認める音響外傷モデルを作製した。同モデルを用いて、音響負荷前、音響不可後における行動学的評価およびMRI撮影を行った。その結果、視覚野におけるクロスモーダル変化を強く示唆するデータが得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者らは高い社会性と音声コミュニケーションを有する小型霊長類コモンマーモセットを用いた難聴研究のプラットフォーム構築を行ってきた。さらに、本学が所有する超高磁場MRI(9.4テスラ)による脳機能・構造解析を組み合わせることで、ヒト臨床への外挿性が飛躍的に向上することが想定される。本実験により得られるデータは、難聴が認知機能に及ぼす病態解明に迫るものであり、難聴への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得るものである。

研究成果の概要(英文)：To investigate "hearing loss," which is considered the most significant risk factor for "dementia," we have undertaken a thorough analysis from various perspectives and over a prolonged period. Specifically, we have been conducting a behavioral analysis of a non-human-primate model of hearing loss. Through this study, we have tried to identify phenotypes, which include cognitive function and biomarker changes caused by hearing loss. To further elucidate the brain function and structural changes underlying these phenotypes, we have been utilizing ultra-high field MRI. To create an acoustic trauma model, common marmosets was exposed to intense sound, resulting in a permanent increase in auditory threshold. They underwent behavioral evaluation and MRI imaging before and after the acoustic trauma, leading to the significant discovery of cross-modal changes in the visual cortex.

研究分野：聴覚研究

キーワード：難聴 霊長類モデル コモンマーモセット MRI 認知症

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、発症機転は未解明」

2018年にWHOより発表された試算によると、世界人口の6.1%が難聴を有しており、2030年にはその1.5倍、2050年には2倍の罹患者数に増加することが想定されている(Prevention of Deafness, WHO, 2018)。また、一昨年Lancet誌に掲載された研究報告では、難聴は認知症の最大のリスクファクターであり、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、難聴発症後に認知機能障害を予防する方策をたてることが困難となっている。

「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。

「脳機能・構造とバイオマーカーをつなぐ“霊長類モデル”の有用性」

認知機能を含めた、難聴起因性バイオマーカー変化を捉えるためには、難聴発症前後の聴力とバイオマーカーの測定が必要となるが、臨床研究では難聴のオンセットが予測できないために実施困難である。そこで、動物実験による解析が必要となり、申請者らは高い言語性・社会性を有する小型霊長類コモンマーモセットに着目し、その研究基盤構築を行ってきた。聴性脳幹反応をはじめとする聴覚生理検査に加え、行動学、生化学的指標を測定可能となっている。さらに、コモンマーモセットはヒトと似た脳構造を有することが知られている。こうした背景により、コモンマーモセットであれば、ヒト臨床に応用可能な、脳機能・構造とバイオマーカーをつなぐ知見が得られる可能性がある。

2. 研究の目的

目的 | 霊長類難聴モデル・高磁場MRIを組み合わせて難聴が認知機能に及ぼす影響を解明する

これまでの難聴モデルコモンマーモセットを用いた研究により、バイオマーカーとして規定した行動量や発声回数に難聴発症前後で変化が生じることが示唆された(4th Annual Meeting of the Society for Bioacousticsにて発表)。こうした難聴により生じるバイオマーカー変化をフェノタイプと見立てた際に、その原因となる脳機能・構造変化が生じていることが想定される。近年、実臨床においても、認知症のバイオイメージマーカーとしてMRI、CT、SPECT、FDG-PETなどが汎用されており、本研究ではMRIを用いて難聴起因性認知症の病態解明を行う。

3. 研究の方法

難聴コモンマーモセットと良聴コモンマーモセットの比較を行う。これまでに計測しているバイオマーカー(発声量、活動量・パターン、体温、コルチゾール値)の解析を継続し、これらパラメーターをフェノタイプとして扱う。解析の中心となるMRI撮影に関しては以下の項目に着目し、難聴と認知機能の関連を脳機能・構造的に明らかにする。得られた知見を、難聴起因性認知症の病態解明、およびバイオイメージマーカーに適應することを目指す。

・fMRI(functional-MRI) | 血液中の酸素濃度に依存して血液の磁化率が変化する現象をもとにして、脳機能や活動を間接的に描出する撮像方法である。MRIは撮影に強音を発するため、音響刺激時のfMRI計測は困難であると判断し、安静時脳活動MRIを計測する予定である。同じタイミングで活動する脳領域には機能的接続が想定され、聴覚野と上記関心領域との接続性の変化を捉えられる可能性がある。

・VBM(Voxel-based morphometry) | 脳全体をボクセル単位で解析し、脳体積の減少や増加、あるいは行動パターンと関連した脳形態特徴などを同定する。各個体のデータを標準脳座標上に変換し、空間正規化をすることで、自動的に全脳の形態学的解析を行うことが可能である。

・DTI(Diffusion Tensor Imaging) | 拡散強調画像により捉えた水分子の拡散異方性を測定することで繊維状構造の可視化を可能とする方法である。巨視的に、水分子は神経軸索に並行な方向に移動するため、神経の配線である白質路を生体下で描出可能となる。fMRIにより機能的接続性を、DTIにより器質的接続性を明らかにすることで、多角的な機能解析を行うことが可能となる。

4. 研究成果

VBMの結果、脳の volume が上昇した領域として一次視覚野、二次視覚野、腹側後帯状皮質、尾状核が描出された。一方、脳の volume が減少した領域として上縦束、吻側橋網様核、橋核などが描出された。

行動学的解析では、ストレス指標として知られる Grooming(毛繕い)や Scratch 行動なども計測したが、有意差は認めなかった。一方、視覚関連行動として Bobbing(首を振り周囲を確認する動作)、Grabbing(ケージを掴み周囲環境を確認しようとする動作)に変化を認めた。

これらの結果を統合して検証すると、難聴が脳においてクロスモーダル変化を引き起こしている可能性が考えられた。その他のデータを含めて、難聴が脳構造に引き起こす影響の解析を進めている。

一方で、コモンマーマウセットの脳 MRI 画像を撮影するという実験過程において、副次的成果として、DTI による嗅神経の描出に成功した。DTI データを用いた神経トラクトグラフィにより、脳内だけでなく鼻腔内の嗅神経が描出可能であることを見出し、その成果を Communications Biology 誌にて報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sho Kurihara, Masayoshi Tei, Junichi Hata, Eri Mori, Masato Fujioka, Yoshinori Matsuwaki, Nobuyoshi Otori, Hiromi Kojima & Hirotaka James Okano	4. 巻 6;5(1):843
2. 論文標題 MRI tractography reveals the human olfactory nerve map connecting the olfactory epithelium and olfactory bulb	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 communications biology	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/s42003-022-03794-y.	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 栗原 涉, 岡野 ジェイムス洋尚, 藤岡 正人	4. 巻 37(2)
2. 論文標題 小型霊長類コモンマーモセットを用いた聴覚研究	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 207-209
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 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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平林 源希, 栗原 涉, 野武 幸子, 力武 聖月, 藤岡 正人, 山本 裕, 小島 博己
2. 発表標題 コモンマーモセットの難聴モデルにおける脳Voxel Based Analysisおよび行動解析
3. 学会等名 日本聴覚医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平林 源希
2. 発表標題 common marmosetの難聴モデルにおけるMRS解析
3. 学会等名 第10回 日本マーモセット研究会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栗原 涉, 平林 源希, 新村 一, 藤岡 正人, 細谷 誠, 山本 裕, 小島 博己
2. 発表標題 小型霊長類を用いた音響外傷性難聴モデルの作製とその行動科学的解析
3. 学会等名 第32回 日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平林源希, 栗原 涉, 新村 一, 吉村豪兼, 細谷 誠, 藤岡正人, 山本 裕, 小島博己
2. 発表標題 小型霊長類難聴モデルと超高磁場MRIで明らかにする難聴が及ぼす脳の変化 common marmosetのVBM・VBA解析
3. 学会等名 第32回 日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2022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