

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09608

研究課題名(和文) 認知症モデルマウスにおける聴覚障害の検討

研究課題名(英文) Hearing impairment in dementia model mice

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)：近年、認知症と聴覚障害との関連が注目されている。そこで、認知症の原因である脳血管障害に着目し、このような疾患のモデルマウスで聴覚障害が生じるかどうかを検討する研究を着想した。後交通動脈が欠損したスナネズミを用い、両側総頸動脈の血流を遮断することで、大脳の虚血を引き起こすことを確認した。虚血は5分および10分で施行した。虚血後4週時点では、聴力(ABR閾値)は5分・10分虚血ともに変化しなかった。ABRのI波の振幅はやや減少している傾向にあったが、有意な差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果からは、脳血管障害が聴覚に与える影響は軽微であると考えられたが、更なる長期観察や、他の認知症モデルマウスでの検討が必要と考えられた。これまで、中枢障害が内耳末梢に与える影響を検討した報告は少なく、意義ある研究であったと考える。

研究成果の概要(英文)：In recent years, the relationship between dementia and hearing impairment has attracted attention. Therefore, we focused on cerebrovascular disorders, which are the cause of dementia, and came up with the idea of research to examine whether hearing loss occurs in mouse models of such diseases. Using gerbils with a defective posterior communicating artery, they confirmed that blocking blood flow in bilateral common carotid arteries caused cerebral ischemia. Ischemia was performed for 5 and 10 minutes. At 4 weeks after ischemia, hearing (ABR threshold) remained unchanged after both 5 and 10 minutes of ischemia. The amplitude of the ABR I wave tended to decrease slightly, but no significant difference was observed.

研究分野：耳科学

キーワード：聴覚障害

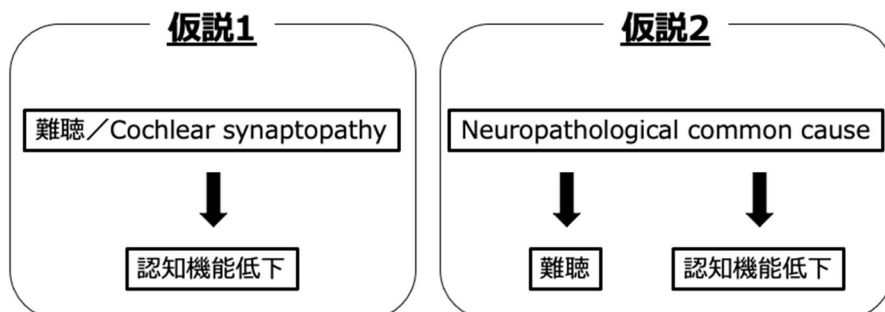
1. 研究開始当初の背景

聴覚障害は最も重要なコミュニケーション手段の一つであるが、加齢と共に低下することはよく知られている(加齢性難聴)。近年、聴力の低下が認知機能低下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、治療法などは確立されていないのが現状である。また、近年、内耳の加齢性変化として、Cochlear synaptopathy が注目されている。これは、蝸牛有毛細胞と聴神経のシナプス数が減少する病態で、有毛細胞が変性・脱落する以前に起こるとされ、病初期には、聴力閾値は変化しないが、語音明瞭度、特に雑音下の語音明瞭度が低下するとされる。我々は、当院で行っている抗加齢・聴覚ドックのデータから、健聴者において、雑音下の語音明瞭度が認知機能と関連することを見いだした。この結果は、難聴が生じる前でも、Cochlear synaptopathy が生じている時点で認知機能の低下が生じている可能性を示唆する。つまり、Cochlear synaptopathy の予防が、認知機能の予防につながると予想される。

一方、聴覚障害と認知機能低下の関連メカニズムについては、聴覚障害が中枢神経へ影響を及ぼし認知機能低下を引き起こす、あるいは、認知機能低下と聴覚障害が同じ素因により引き起こされる、といった説が提唱されている。これまでの基礎実験では、聴力障害が中枢神経、特に海馬に及ぼす影響について検討がなされているが、認知機能の低下が内耳・蝸牛へ及ぼす影響については報告がほとんどない。これまでに、蝸牛への遠心経路を障害することで、Cochlear synaptopathy が生じると報告されている(Liberman MC, et al. 2015)。また、アルツハイマー病の死後脳や動物モデルで、脳内のシナプス数の減少も報告されている(Penzes P, et al. 2011)。つまり、中枢の変化が内耳へ影響を及ぼす可能性が十分にある。そこで、認知症モデル動物を用い、認知症が内耳機能へ及ぼす影響についての実験を計画した。

2. 研究の目的

難聴と認知機能の関連メカニズムは明らかではないが、現在、いくつかの説が提唱されているが、大別すると、聴覚障害が中枢の変化を引き起こし、認知機能を生じるものと、認知機能を低下させるような素因が聴力障害も引き起こすものに分類される。これまで、内耳障害後に中枢の変化、特に海馬領域の変化を検討した報告、つまり、仮説1を検証した報告は散見するが、認知機能低下を生じさせる素因が内耳に与える影響(仮説2)については、ほとんど報告がない。

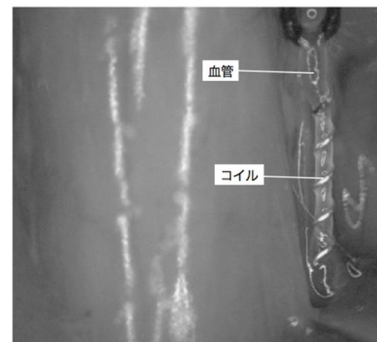


上述のように、蝸牛への遠心経路の障害により Cochlear synaptopathy が生じることから、アルツハイマー病などの神経疾患では聴覚障害を来しやすい可能性は十分にある。また、その病態の詳細が解明できれば、新たな内耳の加齢性変化に対する新規治療へ結びつく可能性がある。特に、コリンエステラーゼ阻害薬、グルタミン酸拮抗薬、ドパミンアゴニストなどの現在、認知症に使用されている、もしくは開発中の薬剤が加齢性難聴や Cochlear synaptopathy の新規治療薬となる可能性がある。

本研究では、上記の AD モデル、脳血管障害モデルを使用し、経時的に聴力 (ABR) を計測し、認知機能と聴力の関連について検討する。聴力閾値、ABR の I 波の振幅の経時変化を計測し、適切な時期に組織学的評価を行い、内・外有毛細胞の脱落割合および内・外有毛細胞と蝸牛神経間のシナプス数を計測し、認知機能の低下が末梢内耳に与える影響について検討することを目的とする。

3. 研究の方法

認知症の原因はアルツハイマー病 (AD) が最も多く、脳血管障害が次に続く。これらの病因に対応するモデル動物として、AD では、当施設の脳神経内科・老年医学教室が保有している 3xTg-AD マウス (APPKM670/671NL/PS1M146V/TauP301L) (AD モデルマウス) を使用する。本マウスは Oddo と LaFerla らが開発した AD モデルマウスで、2 種類の家族性 AD 関連変異遺伝子 (APPKM670/671NL/PS1M146V) およびタウ蛋白遺伝子変異 (TauP301L) を導入しており、4 ヶ月齢コロより神経細胞内アミロイド蛋白 (A β) 蓄積と記憶障害を発症する。脳血管障害に対応するモデル動物は、当施設の薬理学教室が使用している、総頸動脈にマイクロコイルを巻き狭窄を引き起こす慢性虚血モデルを用いる (図 3)。このモデルは両側総頸動脈を狭窄させることで、



脳血管障害による認知機能低下を引き起こすことが判明しており、既に当施設の薬理学教室で同モデルを用いて数多くの検討がなされている。

この 2 つのモデルマウスを用いて経時的な聴覚機能の評価を ABR を用いて検討した。

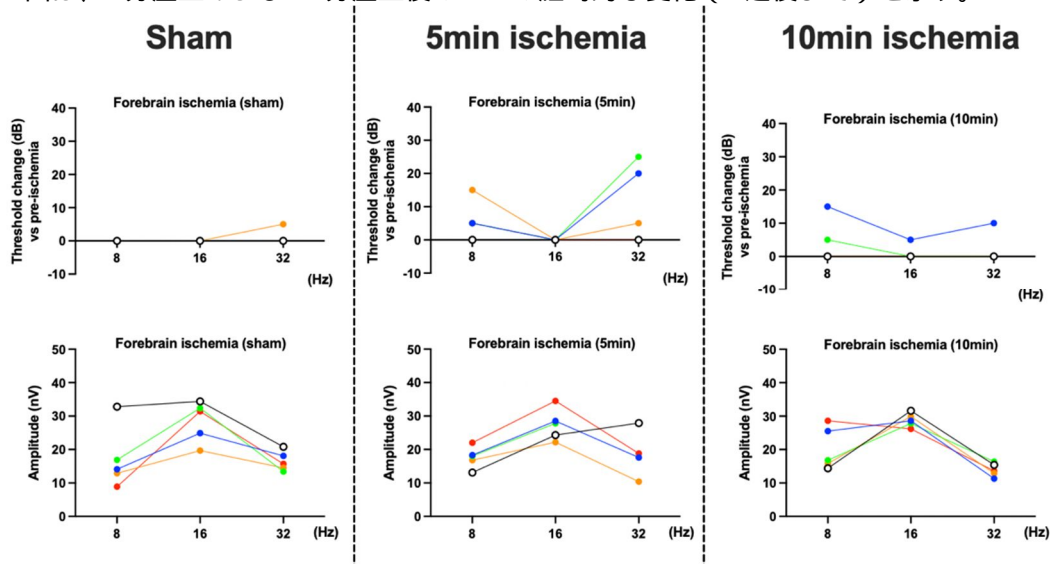
4. 研究成果

(1) 認知症モデルマウス

AD モデルマウスおよび脳血管障害モデルマウスを用いて検討を行ったが、脳血管障害モデルマウスの方が安定した結果が得られやすかったため、脳血管障害モデルマウスを用いて検討を継続した。尚、組織学的な検討により、虚血により、大脳の障害が引き起こされていることを確認している。

(2) ABR の経時的変化

図は、5 分虚血および 10 分虚血後の ABR の経時的な変化 (4 週後まで) を示す。



コントロール (Sham) では、ABR 閾値、ABR・I 波の有意な変化はみられなかった。5 分虚血でも、虚血前と比較し、4 週後まで、ABR 閾値や ABR・I 波の変化は認めなかった。10 分虚血でも同様の結果であった。

以上の結果からは、中枢が末梢内耳に及ぼす影響は軽微であると予想された。ただし、経過観察器官が 4 週と短いことや、他のモデルマウスでの検討が必要と考えられた。

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