

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16844

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）Pathophysiology of chronic inner ear ischemia and new treatment

研究代表者

高木 太郎（Takagi, Taro）

愛媛大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20601024

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）：加齢性難聴と虚血性疾患の関連性についてはこれまで様々な報告がされているが、その病態については十分に解明されていない。今回われわれは、スナネズミの頸部椎骨動脈にアメロイドコンストリクターを留置することで慢性内耳虚血モデルを作成し、その病態を解明することを目的とした。しかし、使用予定だったモデル動物が、現在入手困難になっている（購入していた業者が取り扱いを終了）。そこで同種を保存していた宮崎大学に依頼をし、交配を進め安定した供給が得られるよう準備している。椎骨動脈へのアメロイドコンストリクター留置手技は確立しているため、モデル動物が安定して入手でき次第、実験計画を進める予定である。

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。超高齢化社会を迎えた今、その予防や治療は喫緊の課題である。これまで加齢性難聴と虚血性疾患との関連は報告されているが、モデル動物が存在しないため、その病態は十分に解明されていない。我々はスナネズミの頸部椎骨動脈にアメロイドコンストリクターを留置し、慢性内耳虚血を引き起こすことで作製可能な、加齢性難聴モデルの研究をすすめている。申請者らはこれまでに、スナネズミ一過性内耳虚血モデルによる難聴研究で成果を収めてきた。その応用である本モデルの病態を解明することで、慢性内耳虚血の新たな予防や治療法の開発につながると期待される。

研究成果の概要（英文）：Although there have been various reports on the relationship between age-related hearing loss and ischemic diseases, the pathogenesis has not been fully elucidated. In this study, we aimed to elucidate the pathophysiology of chronic inner ear ischemia by implanting an ameloid constrictor in the cervical vertebral artery of gerbils.

The model animals that were to be used are now difficult to obtain (the vendor that had previously purchased them no longer handles them). Therefore, we have requested Miyazaki University which had preserved the same species, and are in the process of breeding them. Since the implantation of ameloid constrictors in vertebral arteries has been stable, we will proceed with the experimental plan once model animals become available.

研究分野：神経耳科学

キーワード：加齢性難聴 虚血性内耳障害 虚血性疾患 認知症

## 1. 研究開始当初の背景

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。超高齢化社会を迎えた今、その予防や治療は喫緊の課題である。これまでの疫学調査で、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、その病態や治療法は十分に研究されていない。我々は現在、スナネズミの頸部椎骨動脈にアメロイドコンストリクターを留置し、慢性内耳虚血を引き起こすことで作製可能な、加齢性難聴モデルの研究をすすめている。難聴の推移を ABR 等で経過観察をし、加齢性難聴の発症機序を組織学的、分子生物学的に明らかにすることを目的としている。申請者らはこれまでに、スナネズミ一過性内耳虚血モデルによる難聴研究をし、成果を収めてきた。その応用である本モデルの作製は実現性が高く、本モデルの病態を解明すれば、慢性内耳虚血の病態を把握できるとともに、あらたな予防や治療の開発につながるかと期待される。

## 2. 研究の目的

加齢性難聴の新しい動物モデルとして、「慢性内耳虚血モデル」動物を作製し、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。疫学調査からは、心血管系疾患、脳血管障害といった虚血性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、慢性内耳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一過性内耳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、その病態を解明することで、加齢性難聴に対する新たな予防法や治療法につながる可能性がある。

## 3. 研究の方法

慢性内耳虚血モデルの確立：動物は、これまで我々が一過性内耳虚血モデルで用いてきたスナネズミを使用する。一過性内耳虚血モデルでは、両側椎骨動脈を頸部で露出させ、絹糸にて牽引することで、虚血を起こしていた。今回のモデルでは、同様に両側椎骨動脈を頸部で露出させた後、アメロイドコンストリクターを動脈周囲に留置する方法で血管狭窄を生じさせる。スナネズミの後交通動脈は後天的に欠損するため、椎骨動脈の血流が低下することで、その支配領域である内耳の慢性的な虚血が誘導できる。定期的に ABR にて聴力閾値を測定し、内耳を観察し、有毛細胞数をカウントすることで、慢性内耳虚血の内耳に対する影響を生理学的および組織学的に検討する。また、これまで有毛細胞の脱落が難聴に関与すると言われてきたが、有毛細胞が脱落する前に、内有毛細胞と蝸牛神経のシナプスの異常、“Cochlear synaptopathy”が難聴や語音明瞭度の低下に大きく関与すると言われていた (Hear Res 2012)。比較的障害が弱い場合、有毛細胞が脱落せずに、組織学的評価が難しい場合も予想されるが、その場合は、免疫染色にて有毛細胞と蝸牛神経のシナプス数をカウントし、シナプスの状態も評価する。

慢性内耳虚血の病態解明：心筋や中枢神経の慢性虚血の検討から、サイトカイン (IL-6, TNF- $\alpha$ , NF $\kappa$ -B など)、フリーラジカル、脂質過酸化、アミロイドなどがその病態に関与すると

報告されている。内耳においても、同様の病態が関与する可能性が高いと考えられる。各種サイトカインや iNOS、NOx などのフリーラジカルの測定を行い、これらの病態が Cochlear synaptopathy や有毛細胞の脱落にどのように関与するのかを検討する。

加齢性難聴に対する新たな予防法、治療法の探索：上記実験で得られた結果をもとに、加齢性難聴の新たな予防、治療方法を模索する。現在のところ、サイトカイン、フリーラジカル、脂質過酸化などがそのターゲットになると考えられる。これまで、抗酸化剤など種々の薬剤が加齢性難聴の予防になると考えられてきたが、カロリー制限のみが動物実験で効果があると言われている。加齢性難聴は遺伝要因や環境要因が関与する病態であるが、疫学的調査から、生活習慣病に関係するリスク（喫煙、高脂血症など）が難聴のリスクとなると報告されており、内耳の慢性的な血流障害が加齢性難聴に関与する病態であると推測されている。しかし、これまで内耳慢性虚血モデルがなかったために、詳細な研究がなされていなかった。本研究で得られた知見をもとに、新たな予防・治療方法の探索がなされると予想される。

#### 4 . 研究成果

われわれが以前から使用し、今回の実験でも使用する予定であった動物が、現在入手困難になっている（購入していた業者が取り扱いを終了したため）。そこで同種を保存していた宮崎大学に依頼をし、交配を進め安定した供給が得られるよう準備している。椎骨動脈へのアメロイドコンストリクター留置手技は確立しているため、モデル動物が安定して入手でき次第、実験計画を進める予定である。

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