

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：13301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2017

課題番号：26893098

研究課題名(和文)聴覚中枢発達期におけるプログラム細胞死

研究課題名(英文)Developmental programmed cell death of central auditory system

研究代表者

波多野 都(Hatano, Miyako)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：30557484

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)：耳毒性のある抗菌薬アミカシンを用いて先天性難聴モデルを作成した。このモデルの蝸牛の感覚細胞である有毛細胞と神経細胞であるラセン神経節細胞について組織学的な検討をおこなった。有毛細胞、ラセン神経節細胞ともに蝸牛の基底回転で著明な変性消失、細胞減少をみとめた。この先天性の高度難聴モデルは蝸牛の周波数特性より基底回転つまり高音域が主に障害された難聴モデルと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Congenital profound hearing loss model by antimicrobial drug amikacin which have ototoxicity have been used. Histologic examination about the hair cells and spiral ganglion neuron in cochlea was carried out in normal and the amikacin-treated animals. In amikacin-treated animals degeneration was significant both hair cells and spiral ganglion neurons in the basal turn of cochlea. The amikacin-treated congenital hearing loss model is suspected to be affected especially high frequency sound with frequency characteristics of cochlea.

研究分野：耳科学

キーワード：先天性難聴 聴覚中枢 蝸牛 人工内耳

1. 研究開始当初の背景

先天性難聴による聴覚中枢の変化を知ることが、人工内耳治療をおこなうためにも重要である。下丘は聴覚中枢神経核において最大の神経核である。以前に、正常ラットと先天性難聴モデルラットにおける下丘での神経投射の変化や蝸牛電気刺激における下丘誘発電位について報告してきた (Hatano et.al.Hearing Res. 2012)。しかし、下丘での解剖学的・生理学的変化の考察には、先天性難聴における蝸牛組織の検討が必要不可欠であると考えられた。当初計画していた正常な聴覚発生の聴覚中枢におけるプログラム細胞死の検討の前に、まずは、聴覚中枢へのインプットの元となる蝸牛組織の検討を聴覚中枢研究に用いてきた先天性難聴モデルともにおこなうこととした。

2. 研究の目的

発達期ラットの聴覚発生を抑制することにより先天性難聴モデルを作成し、下丘での解剖学的・生理学的研究をおこなってきた。同モデルは作成が簡易である先天性難聴モデルとして有用である。蝸牛の回転は2回転半あり、頂回転、中回転、基底回転に分けられる。蝸牛には周波数同調があり、頂回転は低音域、中回転は中音域、基底回転は高音域となる。聴覚の感覚細胞である有毛細胞は1列に並ぶ内有毛細胞と3列に並ぶ外有毛細胞からなる。有毛細胞で音は電気信号に変換され、蝸牛ラセン神経節細胞へさらに入力する。各々の回転の内外有毛細胞およびラセン神経節細胞について組織学的に検討をおこなった。

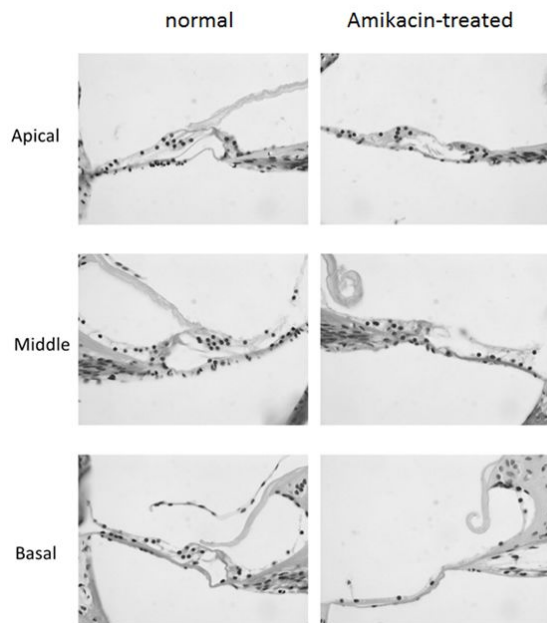
3. 研究の方法

まず、ラットの聴覚発生期において、耳毒性のある抗菌薬のアミカシンを高容量連日投与し、先天性難聴モデルを作成した。生後3か月には脳波聴力検査にて高度難聴となることを以前に確認している。先天性難聴モデルの内有毛細胞と外有毛細胞

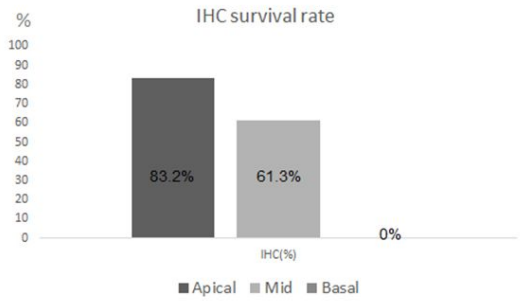
の変性消失率および、正常ラットと先天性難聴モデル間でラセン神経節の単位面積あたりの細胞数について頂回転から基底回転まで各回転間で比較した。

4. 研究成果

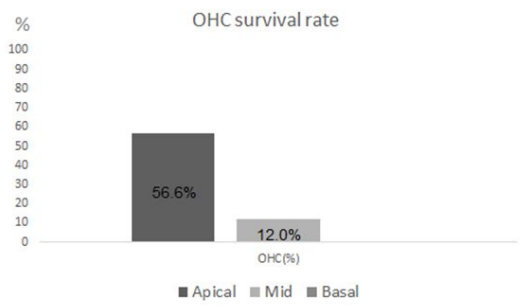
【先天性難聴モデル有毛細胞の変性消失率】アミカシン投与をおこなって作成した先天性難聴モデルでは内有毛細胞、外有毛細胞ともに変性消失をみとめた。これらは蝸牛回転の基底回転 Basal で顕著であった。頂回転 Apical では変性はあったが、比較的細胞数は保たれていた。



先天性難聴モデルでの内有毛細胞 IHC の生存率を次図で示す。内有毛細胞の生存率を各回転間で比較すると、頂回転 Apical では比較的生存率は高かったが、中回転 Middle から基底回転 Basal と蝸牛の下方に向かうにつれて細胞生存率の著明な低下をみとめた。

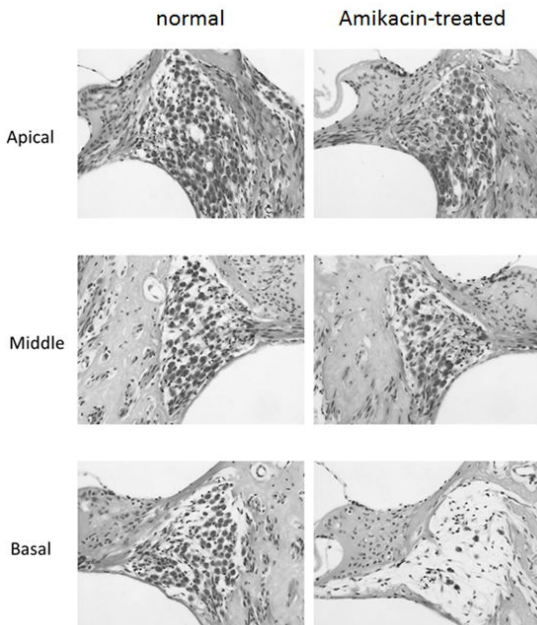


先天性難聴モデルでは外有毛細胞 OHC でも、内有毛細胞と同様に頂回転から中回転、基底回転に向かって細胞生存率の低下をみとめた。さらに、外有毛細胞は内有毛細胞よりも生存率の低下が著明であった。

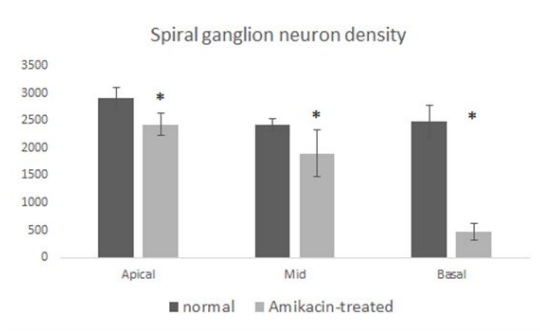


【ラセン神経節細胞密度の比較】

ラセン神経節細胞 SGN でも先天性難聴モデルにおいて、正常と比較し、著明な細胞密度の減少をみとめた。中回転、頂回転では基底回転に比べ細胞密度は比較的保たれていたが、正常ラットと比較すると細胞密度の減少がみとめられた。



各回転の正常と先天性難聴モデルのラセン神経節細胞密度を下図に示す。正常では頂回転から基底回転間に細胞密度に大差をみとめなかったが、先天性難聴モデルでは中回転、基底回転と正常の細胞密度の差が広がっていくことが確認された。



以上の結果から、蝸牛回転には周波数特性があるが、アミカシン投与による先天性難聴モデルの蝸牛では有毛細胞、ラセン神経節細胞ともに基底回転での障害が強いことが確認された。つまり、高音域中心の高度の聴覚障害が引き起こされる。基底回転の有毛細胞ほどアミカシンの耳毒性に鋭敏に反応する。ラセン神経節細胞においても基底回転で細胞密度の低下がみられたのは同回転の有毛細胞からのインプットを受けるためと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

The effects of unilateral cochlear ablation on the expression of vesicular glutamate transporter 1 in the lower auditory pathway of neonatal rats. Hasegawa H, Hatano M, Sugimoto H, Ito M, Kawasaki H, Yoshizaki T. *Auris Nasus Larynx*. 2017 Dec;44(6):690-699.

Soft-wall reconstruction of the canal wall with retrograde bone work for pediatric cholesteatoma: Long-term results. Hatano

M, Ito M, Sugimoto H, Noda M, Hasegawa H, Yoshizaki T. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016 Dec;91:159-165.

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

波多野 都 (Hatano, Miyako)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：30557484