

研究題目	音響外傷性難聴のメカニズム解明と聴覚保護	報告書作成者	山下大介
研究従事者	山下大介		
研究目的	<p>強大音響や騒音に伴う内耳性難聴は感音難聴の主な原因の一つで、その多くが難治性である。そこで音響外傷性難聴モデル動物を用いて内耳における細胞死のメカニズムを詳細に解明し、またその結果に基づき治療へのアプローチを多角的に検討することを本研究の目的とした。ヒトで解明が困難な内耳蝸牛での病態生理的・形態的障害を動物実験にて基礎的に検討し、その結果からヒトの聴覚保護に応用する研究(Translational Research)となる可能性のある、临床上、非常に大きなインパクトのある研究と思われる。</p>		
研究内容	<div style="text-align: center;"> <p style="text-align: center;">音響外傷性難聴</p> </div> <p>これまでに安定した音響外傷性難聴のモデル動物を作製することに成功し、報告してきた。具体的には種々の音響負荷条件(音圧、周波数、曝露時間)を検討し、機能的・形態的に一過性閾値変化(TTS: temporary threshold shift)と永続性閾値変化(PTS: permanent threshold shift)の両モデル動物を確立した。本研究では、この両モデルにおいて、内耳細胞死におけるメカニズムを解明し、その結果に基づき治療へのアプローチを検討する。具体的には、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 内耳における Ogg1 ノックアウトマウスの機能解析 2) 内耳移植細胞の生体内動態モニタリング法の確立 3) 音響外傷性難聴に対する SA4503 の内耳保護効果の3テーマに対する研究を行った。(研究結果参照) 		

研究概要報告書

(2/2)

<p>研究のポイント</p>	<p>これまでに音響曝露後の経時的な変化を機能的・形態的に詳細に調べ、その成因とフリーラジカルとの関与を報告した。音響曝露後の遅発性メカニズムに着目した研究は国際的にも我々を除いて皆無である。この結果に基づき、我々はさらにフリーラジカルスカベンジャーを用いて音響曝露後からの薬剤投与による内耳性難聴の防御を機能的・形態的に確認し、また活性酸素・活性窒素の発現が抑制されたことを報告した。今回の研究のポイントは、これまでの研究をさらに発展させるため、内耳機能障害のメカニズムを解明すべく、ノックアウトマウスを用いて解析を行った。また今後内耳再生が臨床応用される場合、移植細胞を生体 (vivo) で如何にモニタリングするかが重要になると考えられる。そこで、現在すでに臨床で使用されているSPIOという造影剤を用いて、内耳移植細胞の同定を試みた。最後により臨床に近いと思われる、他疾患ですでに臨床試験の段階にある創薬を用いて、その内耳保護効果を検討した。</p>
<p>研究結果</p>	<p>今回すでに確立した音響外傷性難聴モデル動物を用いて研究を発展させた。具体的には、まず DNA の酸化障害である 8-オキシグアニン除去酵素(8-オキシグアニン-DNA グリコシラーゼ)をコードする Ogg1 遺伝子をノックアウトしたマウスを用いて、内耳障害のメカニズム解析について検討した。強大音響負荷後のノックアウトマウスと野生型マウスでは、聴覚機能(聴性脳幹反応:ABR)に有意差がみられた。次に内耳再生研究に関連して、移植細胞の生体内動態モニタリングの検討を行った。具体的には MRI の造影剤である超常磁性体酸化鉄(super paramagnetic iron oxide: SPIO)を細胞に取り込ませた後、in vitro において細胞ラベリング効果を検討した。またその結果から次に音響外傷性難聴モデル動物において、骨髄由来間葉系幹細胞を内耳に移植し、MRI 撮影にて移植細胞を同定できた。最後に内耳防御研究に関して、シグマ受容体に選択的に作用する新規の低分子化合物で、神経保護作用や抗うつ作用が期待される SA4503 の内耳保護効果を検討した。音響外傷性難聴モデル動物において、内耳における形態的細胞死が防御できることを証明した。この薬剤は現在、アメリカにおいてすでに脳梗塞患者を対象に第 II a 相臨床試験の段階にあるもので、感音難聴に関してもより臨床応用に結び付く研究と考えられる。</p>
<p>今後の課題</p>	<p>感音難聴の 3 分の 1 以上が過剰な騒音による。また騒音性難聴は、国が補償する最も大きな職業疾患の 1 つである。実際に先進国では、GNP の約 0.2-2%が騒音の対策費となっている。そこで音響外傷性難聴のメカニズムが基礎的に解明され、ヒト聴覚の保護につながることは日常生活(QO L)の向上のみならず、社会的・経済的にも非常に有意義と思われる。今回の研究成果をもとに、さらに内耳への新たな効率の良いドラッグデリバリーシステムの確立に成功すれば、現状での補聴器や高度難聴に対する人工内耳に加えて、画期的な影響がもたらされると考えられる。</p>

図1:Ogg1 ノックアウトマウスにおいて、強大音響負荷後にワイルドタイプと比較して聴覚閾値の上昇を認めた。

図2:SPIO にてラベルした骨髄間葉系幹細胞を内耳に移植後、MRI にてその発現を確認した。

図3:SA 4503の内耳における形態的細胞死の防御を確認した。

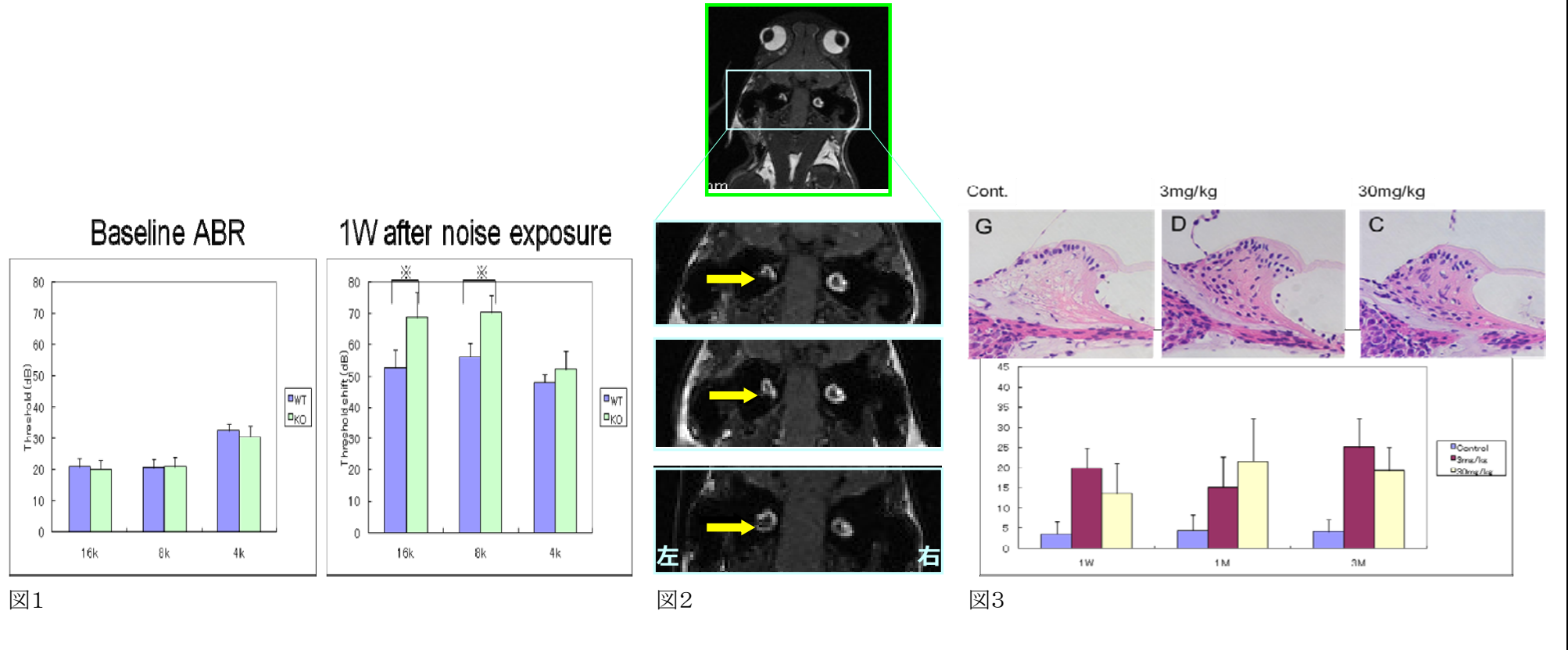


図1

図2

図3

(注:フローチャート図, ブロック図, 構成図, 写真, データ表, グラフ等 研究内容の補足説明にご使用下さい。)