

様式3

神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用研究報告書

令和元年 5月 5日

神戸大学バイオシグナル総合研究センター長 殿

所属機関・部局名 新潟大学・医歯学系
 職 名 教授
 研究代表者名 日比野 浩

下記のとおり平成30年度の共同利用研究成果を報告します。

記

(課題番号:281003)

1. 共同利用研究 課題名	筋ジストロフィーモデルマウスで発症する難聴のメカニズムの理解			
2. 共同利用研究 目的	総合研究センターが有する 2 つの筋ジストロフィーモデルマウスラインに認められる難聴の成立機構を解明する。			
3. 共同利用研究 期間	平成 30 年 4 月 1 日 ～ 平成 31 年 3 月 31 日			
4. 共同利用研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 日比野 浩	新潟大学・医歯学系	教授	研究の統括、電気生理実験	
(分担研究者) 任 書晃 澤村 晴志朗	新潟大学・医歯学系 新潟大学・医歯学系	准教授 助教	振動計測、数理モデル解析 電気生理実験、組織学実験	
5. センター内受入研究者	研究部門・ 分野名	分子薬理分野	氏 名	上山 健彦

※ 次の6～9の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6～9の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同利用研究計画

筋ジストロフィーは、筋力低下を示す重篤な疾患であり、骨格筋の変性・壊死・再生を主病変とする。その原因の一つに、細胞外基質と細胞外骨格を結ぶタンパク質 α -Dystroglycan (α -DG) へ糖鎖を付加する酵素の障害がある。 α -DG は、音の受容器である内耳蝸牛にも発現する。本研究では、 α -DG の糖鎖と蝸牛機能の関係を研究する。蝸牛では、音入力により最初に感覚上皮帯という組織がナノ振動し、この機械的刺激が上皮帯に含まれる感覚細胞により電気信号に変換される。この機械-電気変換機構には、特殊な電気・イオン環境を示す細胞外液の内リンパ液から K^+ が感覚細胞に流入する過程が鍵となる。共同研究者であるセンター所属の上山准教授らは、 α -DG 糖鎖付加酵素の機能が欠損した 2 つのマウスラインを有する。そして、これらに、中等度の難聴と、感覚上皮帯を構成する細胞外基質と各細胞の形態異常を見出した。本研究では、申請代表者らが現有もしくは開発しつつある先端的 *in vivo* 機能解析法により、上記 2 つの筋ジストロフィーモデルマウスの難聴発症プロセスを明らかにする。

7. 共同利用研究の成果

上山准教授が保有する 2 つの筋ジストロフィーモデルマウスライン、LARGE マウスと POMGnT1-KO マウスにおける感覚上皮帯の形態異常と、それによって惹起されると予測される上皮帯ナノ振動の変化を捉える先端機器の基盤技術の創出と生体計測への最適化に注力した。ここでは、レーザー干渉計及び光断層撮影装置 (Optical coherence tomography: OCT) を対象とした。

第一は、対象物の振動中心の「片寄り」をナノスケールで同定できる独自のレーザー干渉計についてである。前年度までに技術的な開発はほぼ終了していたが、さらに計測精度を向上させる改良を施した。そして、生きた動物の感覚上皮帯でも、音入力に呼応して「片寄り」が発生していることを見出した。また、計測結果をコンピュータシミュレーションすることで、この動作が聴力の成立に貢献していることを示した (論文作成中)。

第二は、OCT についてである。前年度までに単離した鼓膜を対象とした予備実験を済ませていた。本年度は、実際に生きた動物の感覚上皮帯を標本として、おおよその細胞構築と、一定の断面のナノ振動が、ともに計測できるまでに最適化を進めた (論文改定中)。

レーザー干渉計も OCT も、さらにもう一段の改良が必要ではあるが、本計画研究で扱うモデルマウス解析への道筋はできたと結論づけられた。

8. 共同利用研究成果の学会発表・研究論文発表状況 (抜粋)

(本センターの担当教員の氏名の記載、又はこの共同利用研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

1. 太田 岳、崔 森悦、任 書晃、日比野 浩、内耳のナノ振動計測を標的とした改良型レーザー干渉法の創出口頭発表:第 57 回日本生体医工学会大会 平成 30 年 6 月 20 日 (水)、札幌コンベンションセンター、札幌
2. 日比野 浩、太田 岳、崔 森悦、任 書晃 改良型振動計による内耳ナノ振動の測定と解析 シンポジウム (招待)「分子から個体のメカノバイオ:多様な物理刺激とその応答」 口演発表:第 56 回日本生物物理学会年会 平成 30 年 9 月 15 日 (土)、岡山大学津島キャンパス、岡山
3. 任 書晃、崔 森悦、太田 岳、日比野 浩、内耳の感覚上皮ナノ振動の 3 次元計測を志向した光干渉顕微鏡の創製 口頭発表:第 65 回中部日本生理学会 平成 30 年 11 月 16 日 (金)、名古屋大学 舞鶴キャンパス、名古屋
4. 太田 岳、任 書晃、崔 森悦、日比野 浩、聴覚の特徴に資する内耳感覚上皮帯のナノ振動の同定 解剖学会-生理学会 連携シンポジウム「内耳蝸牛・聴覚伝導路に置ける音信号伝達・処理メカニズムの形態学的・生理学的基盤」:第 124 回日本解剖学会総会全国学術集会 平成 31 年 3 月 27 日 (水)、朱鷺メッセ、新潟
5. Takeru Ota, Fumiaki Nin, Samuel Choi, Hiroshi Hibino, Detection of an atypical motion in cochlear sensory epithelium. “Symposium 8: Biophysical mechanisms underlying nano-vibrations of the sensory epithelium in hearing organs” in 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress in conjunction with The 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. March 28 ~ 31, 2019. Presentation: March 29. Kobe International Conference Center, Kobe.
6. Hiroshi Hibino, Takeru Ota, Samuel Choi, Fumiaki Nin. Analysis of nanoscale vibrations in the inner ear by advanced vibrometries. “Symposium 79: Mechanomedicine” in 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress in conjunction with The 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. March 28 ~ 31, 2019. Presentation: March 31. Kobe International Conference Center, Kobe.

9. 共同利用研究に関連した受賞、博士学位論文の取得、大型研究プロジェクトや競争的資金の獲得等がありましたらご記入ください。

第 57 回日本生体医工学会大会の発表演題が、研究奨励賞・阿部賞を受賞 (上記学会発表 1)