

（様式 1-1）

提出日：2025 年 5 月 7 日

2024 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

（1）事業名（下記より該当事業名を選択し、ほかは削除してください。）

共同研究員

（2）研究代表者

氏名：日比野 浩

所属機関名・部局名・職名：国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・教授

（3）研究課題名（申請時に記載したものと同一課題名を記入してください。）

アルツハイマー型認知症を発症する遺伝子組換えマウスを用いた聴覚機能の測定と解析

（4）蛋白質研究所受入担当教員

教員名：古川 貴久（研究室名：分子発生学研究室）

（5）研究成果の概要

*背景および目的、方法と結果について、公開して差し支えない範囲で記載。

近年、難聴が認知症の大きなリスク因子であることが判明し、両疾患の病態および相互関係の理解に基づく新たな治療指針の提案が求められている。これまでに、内耳の発生や機能発現、そして認知症に関わるタンパク質はいくつか同定されてきたものの、内耳機能の悪化がいかにこの神経変性疾患に影響を及ぼしているか、そしてこれらの臓器をつなぐ神経がどのように情報伝達しているかについてはほとんど不明である。そこでこれらの課題にアプローチするため、本課題では、内耳研究を精力的に推進する申請者ら（日比野グループ）が、眼をはじめとする感覚器や記憶に係る脳神経の発生・機能の解析について卓越した知見と技術を有する受入担当教員（古川グループ）と協働し、後者が有するアルツハイマー型認知症の遺伝子変異マウスを用いて、その内耳や脳を定量的あるいは定性的に測定・解析する計画を立てている。

昨年度までに、野生型と比べ、認知症モデルマウスでは、著明な聴力の変化がないが、認知機能が悪化し始める 6 ヶ月のマウスにおいて、内耳を満たす細胞外液（通常体液）のタンパク質濃度が増加することを見出していた。本年度は、この細胞外液を野生型および認知症モデルマウスから採取し、質量分析法により網羅的にタンパク質を解析した。その結果、認知症モデルマウスの方に増加している分子は、補体系が目立っていた。また、細胞外液の解析にも関わらず、多種類の細胞成分も含まれていた。以上より、認知症モデルマウスでは、6 ヶ月の時点で、炎症が内耳に起こっていることが想定された。これを支持するデータとして、内耳を慢性炎症から保護する IGF の結合タンパク質が減少していた。さらに、野生型マウスから、内耳に極微量にしか含まれない別の細胞外液を、独自に開発した針状ピペットにより採取し、その含有タンパク質を調査した。この細胞外液は、常に+100 mV を示す特殊体液である。質量分析法による網羅的解析および他の生化学的分析により、この特殊体液には、隣り合う通常体液に比較し、ApoE をはじめとした複数種の認知症関連タンパク質が濃縮していた。この知見は、認知症と難聴との関連性を説明する糸口になる可能性があると考えられた。