

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K11323

研究課題名(和文) デキサメタゾン溶出電極の蝸牛内長期間留置の有効性に関する研究

研究課題名(英文) Efficacy of Long-Term Cochlear Implantation of Dexamethasone-Eluting Electrodes

研究代表者

工 穰 (TAKUMI, YUTAKA)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：70312501

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：モルモット蝸牛内へ通常電極およびデキサメタゾン溶出電極を挿入後の蝸牛内遺伝子発現パターンを解析し、ステロイド持続投与の効果を検討した。蝸牛内への通常電極挿入後には、電極挿入による蝸牛構造損傷や有毛細胞などの神経伝達障害が生じ、それに伴って炎症性サイトカインなど様々な遺伝子の発現変化を生じていた。しかしデキサメタゾン溶出電極を用いることで、遺伝子発現変化が抑制され、特にTNF- α やIL-1 β などの神経細胞障害性を持つ炎症性サイトカインの発現が抑制されていたため、蝸牛内の有毛細胞などを保護する効果があると考えられた。マウスを用いた長期電極留置による蝸牛内の機能的、形態的検討実験は中止となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

残存聴力活用型人工内耳では、人工内耳電極挿入後の残存聴力は良好に保存される例が多いが、中には長期的経過観察で徐々に失われるケースもみられる。ステロイド溶出電極を用いることで、炎症抑制のみならず蝸牛内線維化、基底板の振動障害、有毛細胞やラセン神経節細胞の活動障害が抑制できれば、人工内耳電極挿入後の長期の機能温存に有効であり、ひいては長期に残存聴力を維持して人工内耳を有効に使うことができる。

研究成果の概要(英文)：We analyzed gene expression patterns in the cochlea after insertion of a conventional electrode and a dexamethasone-eluting electrode into the guinea pig cochlea to examine the effects of continuous steroid administration. After insertion of a conventional electrode into the cochlea, damage to the cochlear structure and neurotransmission disorders such as hair cells occurred due to the electrode insertion, resulting in changes in the expression of various genes such as inflammatory cytokines. However, the use of dexamethasone-eluting electrodes suppressed the changes in gene expression, especially the expression of inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 β , which have the potential to damage nerve cells, and thus were thought to be effective in protecting hair cells in the cochlea. Experiments to examine the functional and morphological effects of long-term electrode implantation in the cochlea using mice were discontinued.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：人工内耳 ステロイド溶出 残存聴力

1. 研究開始当初の背景

従来、人工内耳手術では、電極の挿入により内耳機能が失われてしまうと考えられていたが、残存聴力活用型人工内耳 (EAS) の登場により、現在残存している低～中音域の聴力をほとんど維持したまま中～高音域へ人工内耳を挿入して使用することが可能となった (Usami et al., 2014)。我が国においても 2012 年から高度医療が行われ、2015 年からは保険診療としての実施が可能となっている。残存聴力を維持したまま人工内耳を行う際にポイントとなるのが、低侵襲手術アプローチと低侵襲電極の使用、ステロイドの局所/全身投与である。このうち、ステロイドの投与に関しては術中の局所投与と術後の全身投与を組み合わせるが、長期的に全身投与し続けることは困難であるため、長期の蝸牛組織損傷の抑制は未解決の課題である。

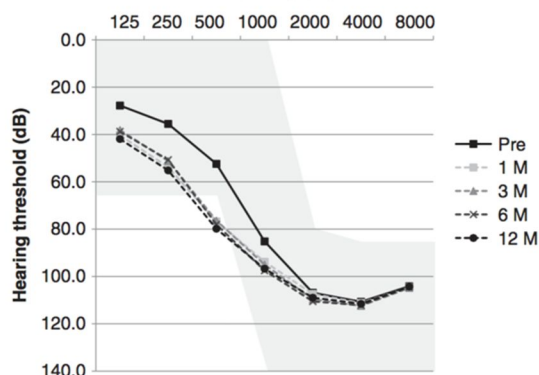


図1 残存聴力活用型人工内耳手術前後の聴力
高度医療として実施された 24 例を含む 32 例の術前および術後 1 ヶ月から 12 ヶ月の聴力の平均値を示す。人工内耳電極を挿入しても低音部の内耳機能は維持されている (Usami et al., 2014)

残存聴力活用型人工内耳では、人工内耳電極挿入後の残存聴力は良好に保存される例が多いが、中には長期的経過観察で徐々に失われるケースもみられる。その原因の一つとして考えられているのが電極周囲の線維性組織増殖である。電極周囲に線維組織が増殖することにより、基板の振動が障害される、あるいは有毛細胞やラセン神経節細胞の活動が妨げられることで、低音部の聴力が障害されるというメカニズムと考えられており、線維化を抑制することで、長期に低音部の残存聴力を維持できると期待されている。ステロイドは炎症抑制のみならず線維化の抑制効果などの薬効が知られており、ステロイドの長期間持続投与によって、この増殖を抑制することができるため、人工内耳電極挿入後の長期の機能温存に有効であることが推測されている。

残存聴力活用型人工内耳手術時のステロイドの投与方法については、これまで様々な研究がなされているが、一つの理想的な投与方法として人工内耳電極からステロイドを持続投与する方法があげられる。蝸牛に挿入された人工内耳より、電極近傍あるいは蝸牛全体に長期的かつ局所のみ投与を行うことが可能となれば、前述の長期の蝸牛組織損傷の抑制が可能となると考えられる。

人工内耳電極からの薬剤投与方法としては、マイクロポンプや表面コーティングなどの手法が検討されているが、ここ数年の医療工学の進歩により、電極のシリコンから微量のデキサメタゾンが持続的に長期間溶出する技術が開発され、実際の臨床応用へ向けて準備が進められている (Farahmand Ghavi F et al., 2010; Liu Y et al., 2016)。

2. 研究の目的

本研究では、デキサメタゾン溶出電極を蝸牛内に留置することで、電極周囲の線維性組織増殖を抑制することができるか、有毛細胞などの蝸牛組織や聴覚機能を維持することができるかについて明らかにするのが目的である。

3. 研究の方法

(1)デキサメタゾン溶出電極の蝸牛内長期間留置に伴う形態的・機能的変化の検討

生後 8 週のマウスおよびモルモットを用い、麻酔下にデキサメタゾン溶出電極を蝸牛内へ留置。4 週、8 週、16 週、32 週後に ABR にて聴覚的变化を記録後、半数は局所および全身灌流固定を行い、側頭骨の組織切片を作成して蝸牛内電極周囲の線維性組織変化や有毛細胞・ラセン神経節の変化を観察する。

(2)デキサメタゾン溶出電極の蝸牛内長期間留置に伴う遺伝子発現変化の検討

残りの半数について、側頭骨を摘出後すぐに RNA later に浸透し、膜迷路を摘出して RNA を抽出し、蝸牛内遺伝子発現パターンを解析する。すでに先行研究で電極挿入による急性期の遺伝子発現変化について研究・報告済みであり、解析技術は確立している。

(3)デキサメタゾン溶出電極の蝸牛内長期間留置に伴う効果の解明

上記(1)(2)より、デキサメタゾン溶出電極を蝸牛内に長期間留置することによる蝸牛機能温存効果の有無やそのメカニズムについて総合的に解明する。

4. 研究成果

臨床応用へ向けて Med-El 社で準備が進められているシリコンから微量のデキサメタゾンが持続的に長期間溶出する電極について、まずはモルモット用を用いて実験を行った。生後 8 週のマウスおよびモルモットを用い、麻酔下に ABR(クリックおよびトーンバースト)にて聴覚閾値を記録し、正常聴力範囲内であることを確認後、耳後部より蝸牛へアプローチし、デキサメタゾン溶出電極(写真)を蝸牛内へ留置、コントロールとしては、通常のシリコン電極を対側に留置し、抗菌薬を投与後に覚醒させた。

モルモット蝸牛内電極挿入後 1 週間で蝸牛組織を摘出し、蝸牛内遺伝子発現パターンを解析し、ステロイド持続投与の効果を検討した。蝸牛内への通常電極挿入後(急性期)には、電極挿入による蝸牛構造損傷や有毛細胞などの神経伝達障害が生じ、それに伴って炎症性サイトカインなど様々な遺伝子の発現変化を生じていた。しかし、デキサメタゾン溶出電極を用いることで、遺伝子発現変化が抑制され、特に TNF- α や IL-1 などの神経細胞障害性を持つ炎症性サイトカインの発現が抑制されていたため、蝸牛内の有毛細胞などを保護する効果があると考えられた(図)。

この後、マウスおよびモルモット専用電極の長期留置による蝸牛内変化を機能的、形態的に観察予定であった。しかし新型コロナウイルス感染症拡大などの影響で動物実験が中断し、また Med-El 社へ出向いて電極提供を受けることができず、実験は中止となった。

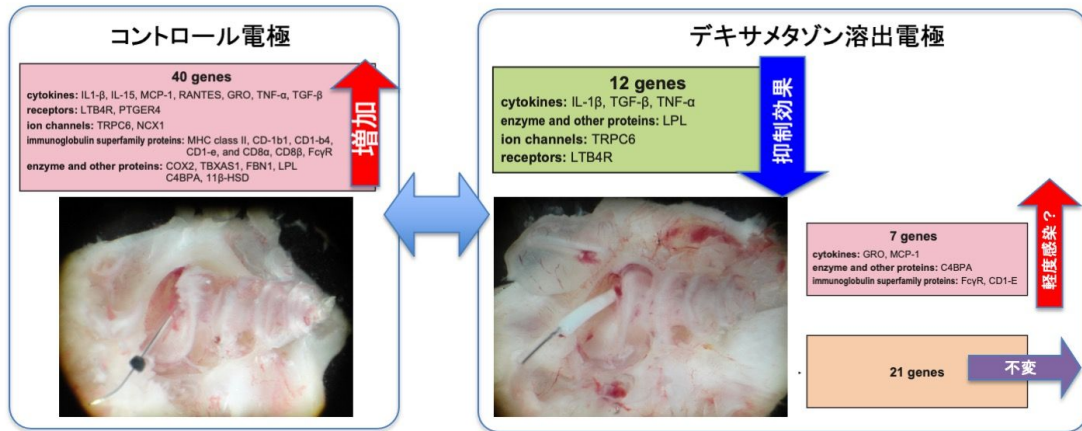


図2 デキサメタゾン溶出電極の効果

左: モルモットの蝸牛に挿入されたコントロール電極。通常電極挿入では、電極挿入に伴い2倍以上発現が変化した遺伝子が多い。
 右: デキサメタゾン溶出電極を挿入した蝸牛。デキサメタゾン溶出電極ではコントロール電極で見られた変化が抑制されている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Matsuura Kazuki, Yoshimura Hidekane, Shinagawa Jun, Kurozumi Masahiro, Takumi Yutaka	4. 巻 43
2. 論文標題 Audiological Features in 63 Patients With Cochlear Nerve Deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Otology & Neurotology	6. 最初と最後の頁 23 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000003365	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kasuga Mariko, Yoshimura Hidekane, Shinagawa Jun, Nishio Shin-ya, Takumi Yutaka, Usami Shin-ichi	4. 巻 141
2. 論文標題 Frequency and natural course of congenital cytomegalovirus-associated hearing loss in children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 1038 ~ 1043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2021.2000638	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kitoh Ryosuke, Takumi Yutaka, Nishio Shin-ya, Usami Shin-ichi	4. 巻 143
2. 論文標題 Sound localization in patients with idiopathic sudden hearing loss	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 43 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2023.2168748	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yokota Shu, Yoshimura Hidekane, Shirai Kyoko, Kanaya Kohei, Adachi Yasuo, Fujinaga Yasunari, Takumi Yutaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Feasibility and limitations of head MRI in patients with cochlear implants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2023.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shinagawa Jun, Yoshimura Hidekane, Nishio Shin-ya, Takumi Yutaka, Usami Shin-ichi	4. 巻 143
2. 論文標題 The relationship between preoperative factors and the pattern of longitudinal improvement in speech perception following cochlear implantation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 402 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2023.2200850	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 工 穰	4. 巻 115
2. 論文標題 人工聴覚器の特徴と限界 適切な選択と聴力像について	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科臨床	6. 最初と最後の頁 727~732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 吉村 豪兼, 工 穰
2. 発表標題 マウス内耳へのサイズの大きい遺伝子導入を可能にするTriple AAV approach
3. 学会等名 日本耳科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉村 豪兼, 工 穰
2. 発表標題 成体マウスにおける前庭解剖と免疫染色のためのホールマウント標本作製
3. 学会等名 めまい平衡医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shu Yokota, Hidekane Yoshimura, Yutaka Takumi
2. 発表標題 Temporal Changes in Morphology of the Auditory and Vestibular organs for C57BL/6J Mice
3. 学会等名 Association for Research in Otolaryngology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hidekane Yoshimura, Yutaka Takumi
2. 発表標題 Delivery of Large Genes to the Murine Cochlea by Triple AAV Vectors
3. 学会等名 Association for Research in Otolaryngology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉村豪兼、西尾信哉、宇佐美真一、工 穰
2. 発表標題 遺伝性難聴モデルとしてのC57BL/6Jマウスの検証
3. 学会等名 日本耳科学会
4. 発表年 2021年

〔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
---------	---------