

平成 22 年 5 月 13 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19591952

研究課題名（和文）両側下丘への中脳インプラントに関する基礎的研究～聴覚再獲得を目指して
 研究課題名（英文）Foudamental experiment for applying midbrain implant to the bilateral sides.

研究代表者

日高 浩史 (Hiroshi Hidaka)

東北大学・病院・講師

研究者番号：40302103

研究成果の概要（和文）：

マウス下丘の生理学的特性を検討すべく、神経細胞の音刺激に対する反応を細胞外記録で計測した。その周波数特性を検査したところ、4つのタイプに分類された。各々のタイプの分布は、Type Iが27%、Type IIが32%、Type IIIが27%、Type IVが14%であった。特徴として、Type IとIIに分類されるものはType IIIと比較すると、閾値が低く、かつ自発発火が乏しい傾向が見られた。今後、これらの下丘の生理学的特長を踏まえた上で、中脳プラントの実現をめざした研究が必要と考えられた。

研究成果の概要（英文）：

To analyzed the physiological properties of the mice inferior colliculus, We can characterize the unit into four types. The distribution of Type I, II, III, and IV units were 27%, 32%, 27%, and 14%, respectively. Type I and II units tend to have lower thresholds and higher spontaneous activity than type III units. These differences may arise from diverse sources of brainstem input.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：耳鼻咽喉科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：聴覚、神経生理学、

1. 研究開始当初の背景

人工内耳は多くの感音難聴患者に対し、言語聴取の改善という福音をもたら

した。しかし、蝸牛の高度病変や聴神経、中枢聴覚路に障害がある高度難聴については適応とならなかった。これに対し、近年、脳幹の蝸牛神経核の表面に電極を

置き、これを直接電気刺激して聴覚を取り戻す聴性脳幹インプラント (auditory brainstem implant: 以下、ABI) が開発された。ABIの最もよい適応になる神経線維腫症 (neurofibromatosis II; 以下、NF II) は、両側性聴神経鞘腫を主徴とする常染色体優性の遺伝性疾患で、厚生労働省特定疾患に認定されている。しかし、ABIによる語音明瞭度の改善は十分なものではなく、シングルチャネルの人工内耳の語音聴取改善程度に留まっているのが現状である。この原因として(1) NF II患者の場合、腫瘍摘出による蝸牛神経核周囲の損傷や歪みによって適切な電極の設置が困難であること、(2) 蝸牛神経核の周波数配列構造自体が複雑なため、ABIでは適切な部位に選択的に刺激を伝達できないためと予想されている。

上記(2)の欠点を捕捉するために、深部電極を蝸牛神経核に刺入する方法 (Penetrating auditory brainstem implant: PABI) が考案されたが、最近の報告では表面設置型のABIと明瞭度に差がないとされている。そこで、これに代わる手段として蝸牛神経核より中枢側である下丘への電極インプラント (中脳インプラント) が考えられる (Lenarz et al., 2006)。下丘は、脳幹レベルでいったん機能分化して信号処理された情報の殆ど全てが再統合される中脳レベルでの最大の聴覚中枢である。下丘中心核の大きな特徴として、一定の周波数を管轄するニューロン群と繊維群からなる層板 (等周波数層板: tonotopical

organization) がタマネギの皮の如くに何枚も重ねられた状態 (onion skin-like structure) であることが挙げられる (Ehret, 1997)。この構造は哺乳類で共通であるため、ヒトにおいても下丘インプラントは上記のABIの問題点を補い、人工内耳と同様に周波数情報与える極めて有用な方法と考えられる。

Lenerzら(2006)により、中脳インプラント用電極アレイの試作品が開発されている。しかし、実際に下丘インプラント挿入した結果に関する報告は、最近の一例への下丘インプラントによる大脳聴覚野での反応 (Multi-unit recording) をみた1例のみ (Lim & Anderson, 2006) である。この報告では人工内耳よりも低い閾値と広いダイナミックレンジを得られることが示唆されている。両側の聴覚路を適切に刺激することにより、より低い閾値と信号雑音比が得られる可能性がある。しかし、現在までのところ、下丘インプラントおよびABI共に両側刺激に注目した研究は皆無である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、下丘が左右近接した位置にあるために同一の手術野で展開できる利点を生かし、従来の人工内耳やABIでは実現困難であった両側の聴覚経路を使用できるための知見を提供することにある。そのために、両側下丘へのインプラント埋め込みの基礎的実験として、マウスを用いて非侵襲的方法である光学的イメージング法による大脳聴覚野の反応測定を試みた

が、予想されていた周波数選択性が得られなかった。そこで、マウスの下丘においてはこれまでに用いられてきたサルやモルモットなど異なる周波数特性を示すのが一因と考えられた。

そこで、マウス下丘の周波数特性を検査すべく、神経細胞の音刺激に対する反応を細胞外記録で計測した。その周波数特性 (frequency response map) を検討した。

3. 研究の方法

CBAJ マウスをケタミン・ザイロジン麻酔下に頭部を固定。純音刺激に対する発火を細胞外記録法を用いて測定し、周波数特性 (frequency response map) を計測した。

4. 研究成果

マウス下丘の周波数特性 (frequency response map) を検討したところ、4つのタイプに分類された。Type IIは聴力神経と同様の特性、Type IIIは鋭い周波数特性で周囲に抑制帯を持つもの、Type IIIは広い周波数特性で抑制帯のみられないもの、Type IVは複雑あるいは不規則な特性である。それぞれのタイプの分布は、Type Iが27%、Type IIが32%、Type IIIが27%、Type IVが14%であった。これは、ネコなどと異なる分布であった(図1)。特徴として、Type IとIIに分類されるものはType IIIと比較すると、閾値が低く、かつ自発発火が乏しい傾向が見られた(図2)。

今後、これらの下丘の生理学的特長を踏まえた上で、さらに中脳プラントの実現をめざした研究が必要と考えられた。

	TYPE I	TYPE II	TYPE III	TYPE IV
Prototype				
Low F Slope (dB/octave)	<150	>150	<150	Irregular
High F Slope (dB/octave)	>250	>250	<250	Multi-peak
Examples				
Distribution in Present Study	27%	32%	27%	14%
Distribution in Ehret Studies	42%	28%	25%	6%

図1：マウス下丘の生理学的特徴

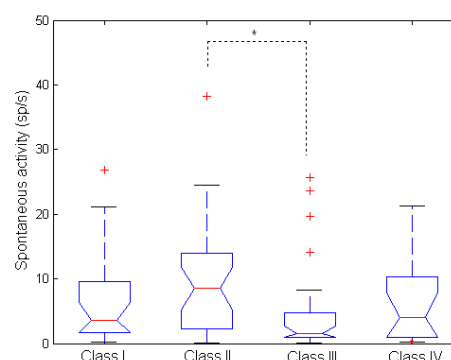


図2：各周波数特性別の自発発火率の比較

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3件)

- 1) Hidaka H, Ishida E, Kaku K, Nishikawa H, Kobayashi T. Congenital cholesteatoma of mastoid region manifesting as acute mastoiditis: case report and literature review. J Laryngol Otol. :1-6. [Epub ahead of print]. 2010. 査読有
- 2) Nakaya K, Oshima T, Kudo T, Aoyagi I, Katori Y, Ota J, Hidaka H, Oda K, Kobayashi T. New treatment for invasive fungal sinusitis: Three cases of chronic invasive fungal sinusitis treated with surgery and voriconazole. Auris Nasus Larynx. **37**:244-9, 2010. 査読有
- 3) 日高浩史、菊地俊晶、中谷和弘、大島猛史、小林俊光、川瀬哲明、渡邊幸二郎。難聴を主訴とした下顎骨関節突起の骨軟骨腫の1症例. Audiology Japan **52**:503-505,

2009. 査読無

[学会発表] (計 2 件)

- 1) 日高浩史. 咽頭・頸部外傷～日本頭頸部外科学会 シンポジウム 2 頭頸部外傷への対応. 日本頭頸部外科学会. 2010 年 1 月 29 日, 東京.

- 2) 日高浩史、小林俊光、澤田 朋啓、臼瀧肇、菊地俊晶、大島 猛史、川瀬哲明. 当科における先天性真珠腫症例のStage分類とStage I症例に対する手術法について. 日本耳科学会. 2009 年 10 月 8 日, 東京.

[図書] (計 1 件)

- 1) Oda K, Kawase T, Yamauchi D, Hidaka H, Kobayashi T. Evoked potentials in response to electrical stimulation of the cochlear nucleus by means of multi-channel surface microelectrodes. Nano-Biomedical Engineering 2009, Yamaguchi T (eds). Imperial College Press, 309-14, 2009.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日高 浩史 (Hiroshi Hidaka)
東北大学・病院・講師
研究者番号：40302103

(2) 研究分担者

大島 猛史 (Takshi Oshima)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：40241608