

機関番号：12601

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21791600

研究課題名 (和文) 前庭神経節直接刺激型の人工前庭開発に関する基礎的研究

研究課題名 (英文) Basic Research for developing a vestibular implant stimulating the vestibular ganglion

研究代表者

牛尾 宗貴 (USHIO MUNETAKA)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70361483

研究成果の概要 (和文)：前庭神経節直接刺激型の人工前庭開発に向けて、モルモットを対象とした実験システムを構築した。また、前頭側頭開頭により前庭神経節を明視下におき、櫛状の多チャンネル型電極を刺入する手技を確立した。

研究成果の概要 (英文)：Experimental system for performing vestibular implantation for a guinea pig was constructed. Technique for placing a multi-channel electrode was also established.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：耳科学

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：前庭、人工臓器、半規管、前庭神経節

1. 研究開始当初の背景

平衡覚は、主に末梢前庭覚、視覚、深部知覚を大脳、脳幹網様体、小脳が統合することによりコントロールされている。中でも末梢前庭器が重要な役割を果たす前庭動眼反射は、頭部の急速な運動や高周波数の運動に対しても非常に精密 (利得ほぼ 1) かつ迅速 (潜時は約 7.9 ミリ秒) (Grossman GE et al. 1988, 1989; Collewijn H et al. 2000) に応答し、頭部や体幹の制御に寄与している。前庭神経炎や迷路破壊術などにより一側末梢前庭機能が高度低下あるいは廃絶しても、対側末梢前庭器と小脳による代償が達成されると、前庭動眼反射は多くの条件において保たれる。一方、神経線維腫症 2 型 (NF2) 症例や同疾

患に対する手術後の症例、薬剤性両側前庭機能障害症例、一部の両側内耳奇形症例等においては、両側前庭機能が高度低下あるいは廃絶していることがあり、動揺視や暗所での平衡障害が問題となる。両側前庭障害症例に対しては従来の前庭リハビリテーションは効果が不十分であることが知られており、現在、根本的な治療法は存在しない。

近年、両側前庭機能障害症例の平衡障害に対する治療として人工前庭開発に関する研究が一部施設 (Massachusetts 工科大学、Washington 大学、Johns Hopkins 大学) で行われているが、まだ実用化には遠い。その最大の原因は、現在研究されている人工前庭 (半規管) は単極性の刺激電極先端を半規管

膨大部に留置する方式を取っており、各半規管を十分選択的に刺激できていないことである。加えて、内耳開放により聴力障害をひきおこす可能性もある (Della Santina CC et al. 2007) ため、現在、既にアプローチ法に問題があるのではないかと疑問が持たれている。

各半規管の選択的刺激の歴史はCohenと鈴木ら (Cohen B et al. 1963; Suzuki JI et al. 1964, 1969) によって拓かれたが、詳細な眼球運動を記録できるようになった現在では、各半規管を選択的に電気刺激することは容易でないことが判明している。人工内耳 (蝸牛) の場合、隣接してらせん神経節が並んでいる蝸牛に電極を挿入するため、(電流によりらせん神経節が刺激されているならば) 選択的電気刺激は比較的容易である。一方、各半規管の膨大部および卵形嚢は非常に近接した位置にあり、かつ刺激の対象としたい前庭神経節は離れた位置に存在する。このため、そもそも各半規管に刺激電極を挿入する方法には選択的刺激を困難にする要素が潜在している。

これらは末梢前庭器の解剖学的特徴から引き起こされる問題であるが、解決できなければ人工前庭の実用化は困難である。(なお、電気信号により樹状突起が刺激されているという説もあるが、まだ明らかになっていない)

一方、本研究は、多チャンネル型の刺激電極を前庭神経節に直接留置するという新たなアプローチにより、十分選択的な電気刺激を実現しようというものである。刺激電極を前庭神経節近傍に留置する場合、上下前庭神経節内において、各受容器 (各半規管および耳石器) からの遠心性線維が接続する神経節細胞の局在が非常に重要である。この局在については本研究で用いるチンチラを含む様々な動物で既に検討されており、各受容器からの遠心性線維が接続する神経節細胞は、一部を除いて比較的分離して局在することが報告されている (Gacek RR 1969; Sando I 1972; Lee WS et al. 1992; Naito Y et al. 1995 など)。また、申請者の方法では内耳を開放する必要が生じないため、聴力障害をひきおこす可能性を低くできると予想される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、多チャンネル型の刺激電極を前庭神経節近傍に留置するという新たなアプローチにより、現在の人工前庭開発における問題点を解決し、人工前庭実用化に向けた研究を加速することである。

3. 研究の方法

研究1年目には、まず、アイポジション用サーチコイルを用いて正確な眼球運動を記録できるシステムを構築する。次に、針電極を用いて各半規管および耳石器の遠心性線維が接続する前庭神経節細胞の局在を確認する。その後、両側迷路破壊術を行い、術後1、3、6ヶ月後より電気刺激を開始する3群のチンチラを作成する。実際に多チャンネル型刺激電極を留置し、電極の適切な留置位置、チャンネル数、大きさを決定する。

研究2年目は、1年目の実験を継続しつつ、十分に例数を重ねる。また、1年目に作成し、両側迷路破壊術後に長期間経過したチンチラを用い、電気刺激による眼球運動を評価する。定期的に電気刺激を行ったチンチラと刺激を行わずに長期間経過したチンチラの前庭神経節を形態学的にも評価した後、第1段階の研究をまとめる。さらに、加速度計からの信号を前庭神経節に入力することを試みる。

具体的には

1年目

1. 正確な眼球運動を記録できるシステムの構築
アイポジション用サーチコイルと解析システムを用い、チンチラの眼球運動を記録するシステムを構築する。また、チンチラの頭部に固定用のポールを設置し (ステンレスポールとデンタルセメントを使用)、正常チンチラの眼球運動を実際に記録する。
2. 両側末梢前庭機能廃絶モデル動物の作成
チンチラに両側迷路破壊術を行う。3で用いるチンチラとして3匹、4で用いるチンチラとして①手術1ヶ月後より定期的に電気刺激を行う群、②手術3ヶ月後より定期的に電気刺激を行う群、③手術6ヶ月後にのみ電気刺激を行う群、それぞれ5匹ずつ作成する。
3. 各受容器の遠心性線維が接続する前庭神経説細胞の局在の確認
チンチラを側頭開頭変法で開頭し、上下前庭神経節を明視下におく。過去の報告 (Lee WS et al. 1992) を参考に、針電極を用いて上下前庭神経節における各受容器 (各半規管および耳石器) からの遠心性線維が接続する神経節の局在を確認する。
4. 多チャンネル型刺激電極を用いた適切な刺激条件の決定

チンチラを側頭開頭変法で開頭し、実際に多チャンネル型刺激電極を上下前庭神経節近傍に留置する。1 で構築したサーチコイルシステムを用いて電気刺激時の眼球運動を解析し、電極の適切な留置位置、チャンネル数、大きさを決定する。

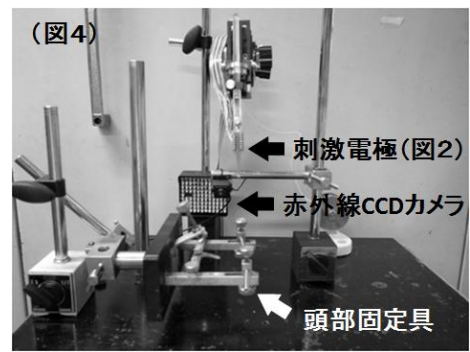
2年目

1. 平成 21 年度の 4 の継続と例数蓄積
多チャンネル型刺激電極を用いた上下前庭神経節細胞の電気刺激を反復し、電気刺激時の眼球運動記録の例数を蓄積する。
2. 両側迷路破壊術後に長期間経過したチンチラの眼球運動の評価
平成 21 年度の 2 で作成した両側末梢前庭機能廃絶モデル②、③を用い、電気刺激による眼球運動を記録する。前庭神経節の細胞数が減少していれば、電気刺激による眼球運動の利得が低下している、あるいは眼球運動自体をひきおこせないことが予想される。
3. チンチラの前庭神経節細胞の形態学的検討
両側迷路破壊術 1 ヶ月後より定期的に電気刺激を行っていた群と手術 6 ヶ月後のみ電気刺激を行った群を手術 6.5 ヶ月後に還流固定し、それぞれの前庭神経節を摘出して神経節細胞の形態、数および密度を比較する。受容器（半規管および耳石器）からの信号が長期間消失した場合には前庭神経節の細胞数が減少することが予想されるが、定期的な電気刺激を行った場合には細胞数の減少をある程度防止できることが期待される。
4. 第 1 段階の研究のまとめ
平成 21 年度および平成 22 年度の 3 までの結果をまとめ、国内外で成果発表を行い、英文成果発表論文を作成する。
5. 加速度計からの信号の前庭神経節への入力
加速度計が半規管同様互いに 90 度の位置関係となる 3 次元加速度計を製作する。また、加速度計からの信号を前庭神経節に留置した刺激電極に伝達するアンプも製作する。加速度計に対する刺激によりチンチラに眼球運動が生じるよう設定することが、本研究の最終目標である。

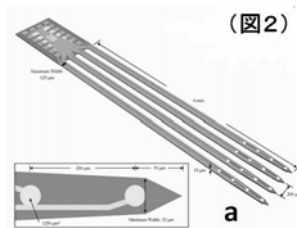
4. 研究成果

まずは、眼球運動記録用に赤外線 CCD カメラを中心とするシステムを構築した。このシステムはチンチラあるいはモルモットの頭部を固定する器具と赤外線 CCD

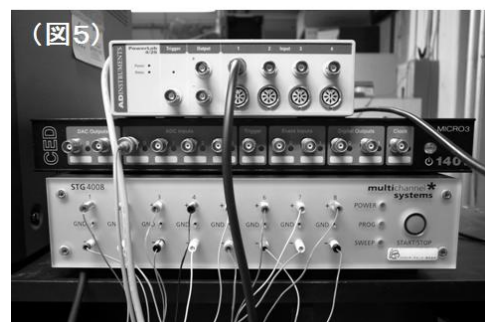
カメラ、赤外線照明から構成されている。



次に、モルモットあるいはチンチラを開頭して前庭神経節を明視下におく手術手技を確立した。具体的には前頭側頭開頭のスタイルで頭蓋骨を除去し、硬膜上で側頭骨内側面まで至る。内耳道相当部位から中枢側に突出している前庭神経節を確認する。Neuronex社（ミシガン）に特別注文した 16 チャンネルの微小電極を前庭神経節に刺入し、電気刺激を行った。



また、前庭神経節の電気刺激用のシステムも構築した。これはトリガーシステム、アンプなどから構成されており、電気刺激の波形、眼球運動をコンピュータの 1 画面に表示することができる。解析はこのコンピュータで行っている。



今回の研究期間ではそれぞれの半規管を刺激したときに相当する眼球運動を得られるには至っていない。今後、刺激条件、刺激電極などの条件を調整し、さらに目的とするものに近い眼球運動を惹起できるよう試みる予定である。

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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

牛尾 宗貴 (USHIO MUNETAKA)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 70361483

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: