

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09746

研究課題名(和文) 流体力学に基づいた水中下直接的蝸牛内ドラッグデリバリーの開発に関する研究

研究課題名(英文) Study on development of underwater direct drug delivery to cochlea based on hydrodynamics

研究代表者

山内 大輔 (Yamauchi, Daisuke)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：70361102

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：側頭骨模型を用いた水中下内耳灌流時の内耳圧の検討を行うための側頭骨模型の設計、作製方法について検討した。側頭骨DICOMデータより3Dプリント用に作成した側頭骨モデルのデータに基づいて、3種類の側頭骨模型を作製した。透明な樹脂でプリントされているため灌流液が透見され、さらに着色水を用いることで認識しやすいことがわかった。また微細径の圧力センサを作製し、側頭骨モデル内耳腔をマイクロシリンジにて流速を変化させながら灌流し、内耳圧を極細圧力センサにて測定した。流速の増加に伴って圧力の上昇が検出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々はこれまでに、内耳のソフトサージェリーを目的とした水中内視鏡下耳科手術を提案している。水中下のドラッグデリバリーは内耳保護に有効と考えられるが、さらに標的への拡散性・効率性が高い方法の開発が必要である。本研究では、側頭骨内耳模型を自作して極細圧力センサを用いた内耳圧測定実験を行った。シリンジポンプを用いて内耳の内腔を灌流したところ、流速の増加に伴って圧力の上昇が検出された。本研究成果によって、流体力学に基づいた、より安全で効率性の高い直接的な蝸牛内ドラッグデリバリーが検証され、聴覚機能温存や内耳再生医療において広く利用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated the design and fabrication of a temporal bone model to examine the inner ear pressure during submerged inner ear perfusion using the temporal bone model. Three types of temporal bone models were created based on temporal bone model data created for 3D printing from the temporal bone DICOM data. It was found that the irrigation fluid can be seen through because it is printed with transparent resin, and that it is easy to recognize by using colored water. In addition, a micro-diameter pressure sensor was fabricated, and the temporal bone model inner ear cavity was perfused with a micro-syringe while varying the flow rate, and the inner ear pressure was measured with an ultra-fine pressure sensor. An increase in pressure was detected with increasing flow velocity.

研究分野：耳科学

キーワード：内耳 ドラッグデリバリー 水中内視鏡 流体力学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

臨床現場では内耳性難聴に対して人工内耳による聴覚獲得が確立されている。一方、さらに高いレベルの聴覚を得るために、有毛細胞やシナプスの再生医療による聴力回復や、神経節細胞の回復による人工内耳の効果向上を目指した基礎的研究が数多く報告されている[Soler 2017]。我々はこれまでに、内耳のソフトサージェリーを目的とした水中内視鏡下耳科手術を提案し、人工内耳を簡易に挿入したり、内耳へ直接的に投薬する装置を開発した[松永 2017]。しかし、この方法・装置を用いた drug delivery system(以下 DDS)の有効性については検証されていない。水中下の DDS は内耳保護に有効と考えられるが、さらに標的への拡散性・効率性が高い方法の開発が必要である。

2. 研究の目的

流体力学的な検証から、水中下に内耳灌流を行い、内耳圧の過度の上昇を防いで膜迷路の損傷を防ぎながら効率よくドラッグデリバリーする方法を考えた。そこで本研究では、側頭骨模型を用いて、水中下の内耳灌流時の内耳圧を圧トランスジューサーにて測定し、最適な投与方法を検証する。

3. 研究の方法

(1) 内耳モデルの作成

モリタコーンビーム CT で撮影された健常人の側頭骨サンプルデータを、モリタ製作所の許可を得て使用した。側頭骨 DICOM データより Volume Extractor 3.0(i-Plants System Corporation)にて STL ファイルを作成し、これを POLYGONmeister(日本ユニシス・セキュリションズ)にて形成した(<https://www.excel.co.jp/polygon/exp/03/>)。3D プリント用に作成した側頭骨モデルのデータに基づいて、エポキシ樹脂を用いた光造形にて側頭骨モデルを作成した(株式会社 JMC)。

(2) 極細光センサ圧力センサによる灌流時内耳圧測定

図4のように、灌流または内耳圧測定のために作成した細管(直径 0.35mm)に 10cm ほどのポリイミドチューブ(直径 0.3mm、壁厚 0.04mm)を設置しエポキシ系協力接着剤(アラルダイト®)で固定した。ポリイミドチューブと内耳模型内腔は色素水(水 100ml + 食用色素(青)0.1g)で満たした。後半規管、外側半規管、蝸牛帳回転のポリイミドチューブに細径光ファイバ圧力センサを挿入し接着剤で固定した。上半規管は開放とし、正円窓へはシリンジポンプ(MA1 70-2208 HARVARD APPARATUS)を接続して着色水を灌流した。灌流速度はシリンジポンプで 0.5~10mL/h まで段階的に調節して、圧変化を観察した。

(3) 内耳モデル灌流時の流体シミュレーション

内耳モデル作成に使用したデータをもとに、簡易流体解析を行った。使用したソフトウェアは Femtet(ムラタソフトウェア)で、流出入の条件を変化させてシミュレーションを行った。流入速度は $8.4 \times 10^{-4} \text{m/s}$ (10mL/h)とした。

4. 研究成果

(1) 側頭骨は乳突蜂巣を除去して実際の乳突削除後の手術視野と同様のデータを作成し造形したが、エポキシ樹脂が乱反射して内耳を透見できなかった。そこで wr1 データにして内耳のみを着色させ抽出し(図1)キューブ内に納めたデータを作成し造形した(図2)。

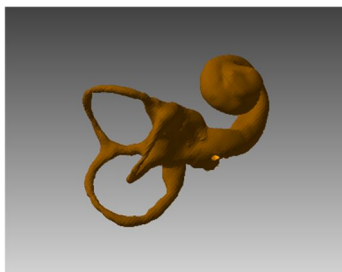
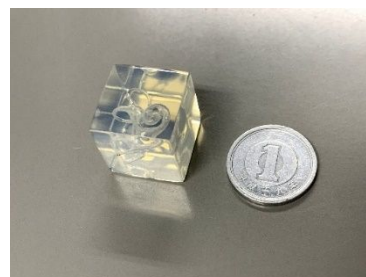


図1 抽出された内耳 3D データ

図2 内耳 3D データから作成した透明キューブモデル。比較のため 1 円玉(直径 2cm)と並べて撮影した。



(2) 灌流時内耳圧測定

後半規管、外側半規管、蝸牛帳回転(図3のそれぞれ、)にポリイミドチューブに細径光ファイバ圧力センサを挿入し接着剤で固定し。シリンジポンプ(MA1 70-2208 HARVARD APPARATUS)にて正円窓()へ灌流し、上半規管()から流出させた(図4)。灌流速度はシリンジポンプで 0.5 ~ 10mL/h まで段階的に調節して、圧変化を観察した(図5)流速上昇の伴い、それぞれの圧変化も段階的に、またそれぞれのセンサはほぼ平行して上昇した。圧力変化は後半機関 > 蝸牛頂回転 > 外側半規管の順に高かったが、センサの特性による誤差である可能性が考えられた。

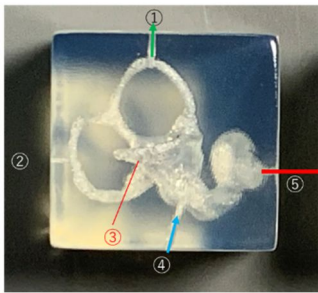


図3 ~ は灌流または圧力測定のために設けた細管(直径 0.35mm)



図4 ポリイミドチューブを挿入固定し、着色水で満たした状態。

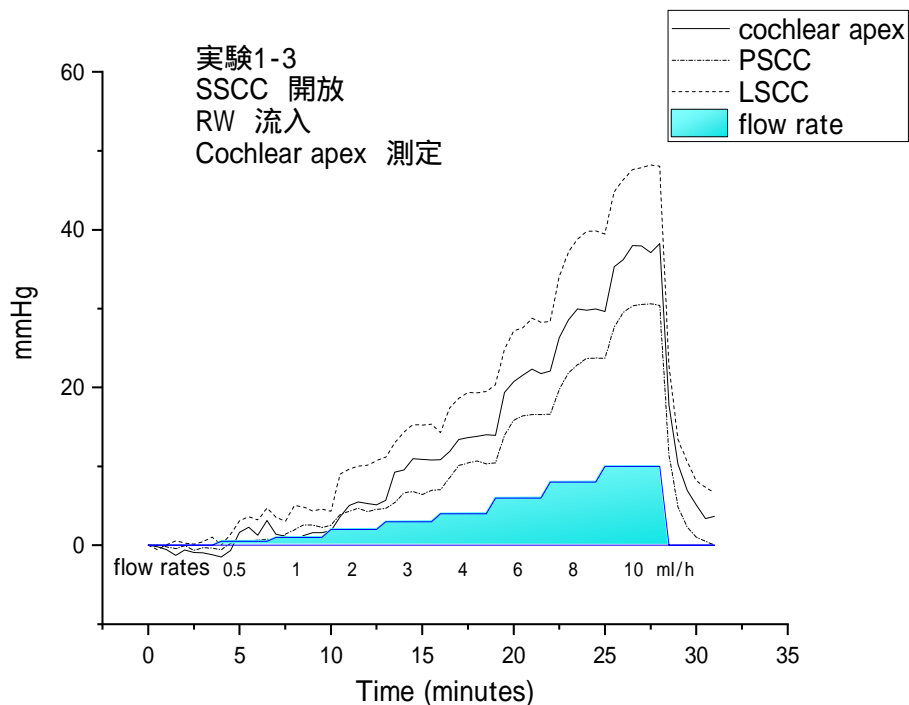


図5 灌流量(flow rate)を段階的に上げた際の、設置した光ファイバ圧力センサ(cochlear apex; 蝸牛軸、PSSC;後半規管、LSCC ; 外側半規管) の圧変化 (mmHg) を表す。

(3) 内耳モデル灌流時の速度解析

Femtet にて簡易流体解析を行った結果を図6に示す。条件はそれぞれ、A 正円窓より流入、上半規管より流出、B 正円窓より流入、外側半規管より流出、C 正円窓より流入、流出

路なし、D 蝸牛頂回転より流入、上半規管より流出、E 蝸牛頂回転より流入、外側半規管より流出、とした。流出路がない条件 C を除いて、すべての条件で流入路に対して流出路で速度上昇を認めた。内耳内では流入出路付近で多少の速度上昇がみられたがわずかであった。一方 C では流出がないため速度上昇はなく、灌流できていない状態と考えられた。

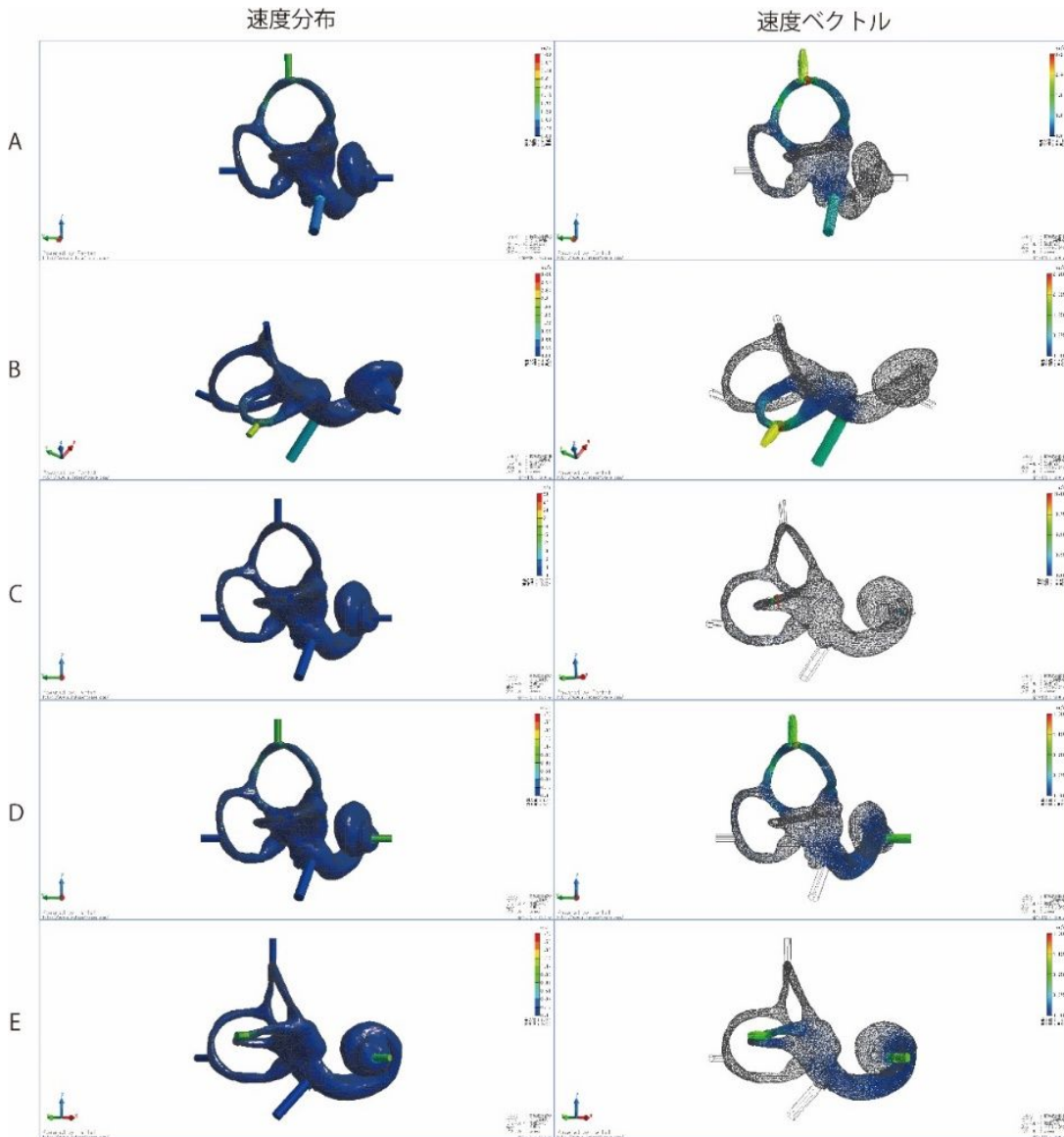


図6 Femtet による簡易流体解析。A~E は流出入条件、速度分布（左列）、速度ベクトル（右列）。

流速を上げることで内耳圧はどここの位置でも平行して上昇する。内耳損傷を少なくするためには内耳圧上昇を抑えることが重要と考えられるが、流速を下げることで内耳損傷の危険性を下げることができるかもしれない。流出路があった方が内耳全体にデリバリーできるだろうことと同時に圧力変化はおそらく少なく済む可能性が推察される。ただし、側頭骨モデル作成の際、基板は蝸牛軸、膜迷路は描出されておらず、正確なモデルではないことや、実際の DDS では鼓室階から蝸牛孔を経て前庭階へ灌流することが想定されること、圧力センサの特性による誤差はあるので、同時測定の高圧データの差異の原因はそのための可能性があることなど、実際とは異なる点の検証は今後必要となるであろう。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kawamura Yoshinobu, Yamauchi Daisuke, Kobayashi Toshimitsu, Ikeda Ryoukichi, Kawase Tetsuaki, Katori Yukio	4. 巻 43
2. 論文標題 Hearing Outcomes of Transmastoid Plugging for Superior Canal Dehiscence Syndrome by Underwater Endoscopic Surgery: With Special Reference to Transient Bone Conduction Increase in Early Postoperative Period	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Otology & Neurotology	6. 最初と最後の頁 368 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000003461	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山内大輔、本藏陽平、橋本 研、川村善宣、橋本 光、池田怜吉、神林友紀、大石哲也、小林俊光、大島英敏、草野佑典、川瀬哲明、香取幸夫
2. 発表標題 良聴耳の半規管手術：水中内視鏡下手術の経験
3. 学会等名 第31回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山内大輔
2. 発表標題 内視鏡耳科手術上達のためのコツ - トレーニングから実践まで -
3. 学会等名 第31回日本耳科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daisuke Yamauchi
2. 発表標題 Underwater endoscopic ear surgery: evidence and techniques
3. 学会等名 7th East Asian Symposium on Otology (国際学会)
4. 発表年 2022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
研究 分担 者	本藏 陽平 (HONKURA YOHEI) (20810146)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師 (11301)	

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
---------	---------