

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

平成20年11月7日

財団法人京都大学教育研究振興財団
会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

職 名・学 年 博士課程3年

氏 名 堀 龍 介

事業区分	平成20年度・中期派遣助成	
研究課題名	薬物内耳局所投与による内耳障害治療法開発	
受入機関	スエーデン、ストックホルム、カロリンスカ研究所、教授Barbara Canlon	
渡航期間	平成20年8月6日 ~ 平成20年11月6日	
成果の概要	タイトルは「成果の概要/報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 無	
会計報告	交付を受けた助成金額	750,000円
	使用した助成金額	750,000円
	返納すべき助成金額	0円
	助成金の使途内訳 (使用旅費の内容)	宿泊費 600,000円 ----- 交通費(バス賃、鉄道費)100,000円 ----- 滞在費 50,000円 ----- ----- ----- ----- -----

成果の概要：新しい薬物内耳局所投与法・デバイスの開発とその手技の取得

報告者名：堀 龍介

難聴に代表される内耳障害は最も頻度の高い身体障害であるが、内耳の感覚細胞（有毛細胞）は一度障害を受けると回復することは難しく、そのために生じる感音難聴、高度の平衡障害は治療が困難である。その困難な理由の一つとして、点滴や内服で治療薬剤を全身投与しても内耳血液関門のために内耳へ薬剤が到達しないことにより、思ったような効果が期待できないことが挙げられる。そこで、内耳に直接薬剤を局所投与する方法やそのデバイスを検討することが内耳障害の治療法開発のひとつとして挙げられる。

内耳を含め体内に薬剤を直接投与する装置としてポンプがある。現在の流通している臨床用もしくは実験用ポンプは、薬剤の投与速度や量はあらかじめ設定されているものであり、投与中に調節することができないものが主流である。カロリンスカ研究所の Department of Microbiology of Tumour and Cell Biology らが革新的なイオンポンプを開発し、2007年7月に Nature Materials に発表した。そのイオンポンプの特徴を要約すると、ポンプ内に封入したイオンを外部から電圧・電流を調節することにより時間的・空間的に意図した量のイオンを流すことができるものである。つまり投与速度や量を投与中に調節したり停止させたりすることができるものである。今回このイオンポンプを開発したグループと派遣先であるカロリンスカ研究所 Barbara Canlon 教授が共同でイオンポンプを使った最初の動物実験を計画し、私も実験に参加した。実験はイオンポンプが内耳（蝸牛）で実際に機能するかどうかを確認することを目的とし、イオンポンプを用いて内耳にグルタミン酸を直接局所投与した。内耳が標的臓器とされたのは、外部からアクセスが容易な臓器であるのと機能評価・組織学的評価ができる点である。イオンとしてグルタミン酸を用いたのは、内耳、特に内有毛細胞に障害毒性があるため内耳の機能評価・組織学的評価を行うことによってイオンポンプによる薬剤投与効果を検討することができるためである。私はポンプ留置手術・機能評価・組織学的評価を担当した。イオンポンプの扱い方を習得し手術手技の至適化を図り評価方法を習得した。

実験動物はハートレイ系モルモットを用いた。全身麻酔後耳後部切開を加え中耳骨包を露出し、穿孔をあけ正円窓膜を明視下に置いた。外部電極と接続したイオンポンプの先端を正円窓膜上に留置し、様々な時間と量のグルタミン酸を外部から調節して内耳に直接局所投与した。投与中および投与後に聴性脳幹反応にて経時的に機能評価を行った。機能評価後蝸牛を回収し、凍結切片作製し免疫染色にて組織学的評価を行った。

聴性脳幹反応・組織所見とも結果はグルタミン酸による内有毛細胞の障害の所見を認めた。

今回の実験ではグルタミン酸の内有毛細胞毒性により、機能（聴力）も組織も障害を受けていることが確認された。このことより新開発されたイオンポンプを内耳に留置することが可能であり、またイオンポンプが正常に機能することが示された。当実験の当初の目

的は達成されたものと思われる。

今後の展開としては耳毒性薬剤投与もしくは音響暴露により障害を与えた内耳に、現在報告されている有毛細胞再生を図る薬剤や内耳保護薬剤もしくは各種成長因子をイオンポンプで直接局所投与することにより、有毛細胞の再生や内耳保護効果が得られるかどうかについて検討することが挙げられる。結果として内耳障害の治療法開発の可能性が期待できる。またイオンポンプが小型化されると人への臨床応用も今後の視野に入ってくる。たとえばある種のがんや結核に罹患している患者は抗がん剤や抗結核剤を使用するが、これらは内耳毒性を持つものもあるため副作用として有毛細胞が障害され薬剤性難聴（感音難聴）をきたすことがある。他にも騒音環境に暴露される機会があると有毛細胞が障害され騒音性難聴（感音難聴）をきたすことがある。これらの薬剤性難聴や騒音難聴患者は日常臨床でよく遭遇するが、その治療方法は非常に限られおり、特に薬剤性難聴では治療効果が乏しい。これらの場合で内耳毒性薬剤投与前や騒音暴露前にイオンポンプを内耳に埋め込んでおき、必要なタイミングで必要な時間・量をコントロールして投与することにより内耳障害が軽減され、予防的治療として期待される。

本研究は内耳再生および内耳保護による内耳障害治療法の開発の基盤となる技術開発に関連する研究であり、本研究の成果は新しい内耳障害治療法の開発に直結する可能性がある。また、有効な内耳薬物投与デバイスであるイオンポンプの開発・改良は、今後の新規薬物の内耳障害への有効性検証に汎用できる実験モデルの確立につながり、今後の新しい内耳障害治療法の開発に貢献することが期待できる。