

図4 内耳に生着した神経幹細胞

移植神経幹細胞は前庭感覚上皮の上あるいは内部に入り込んで生存している。Fアクチンのbundleからなる蜂巢様構造の内部に移植細胞が入り込んでいる。

部に神経幹細胞が有毛細胞上に生着したり、蝸牛コルチ器内に侵入して一部有毛細胞に置き換わっているのではないかという所見もみられた(図1)。

このような神経幹細胞移植は内耳以外にも、脳、網膜などですでに試みられているが、脳への移植において、適度に傷害を加えた場合が最も神経への分化の効率がよかったことが報告されている。また、網膜への移植においても無処置で移植を行った場合よりも、あらかじめ網膜に傷害を与えておいたほうが移植細胞の生着の効率がよいことが報告されている¹³⁾。

そこで筆者らは、アミドグリコシド系抗生物質を用いてあらかじめマウスに内耳障害を与え、障害された内耳への神経幹細胞の移植を行い移植細胞の運命を追った。

移植後7日目では移植細胞の大部分は内リンパ腔、外リンパ腔内に集塊をなして存在し、一部は単独で存在していた。移植後14日目、25日目には移植細胞は外リンパ腔、内リンパ腔の全体にわたり内側壁に沿う形で存在していた。さらに、一部の細胞は蝸牛軸の内部にも存在していた。

前庭、蝸牛にわけて観察してみると、前庭では大部分の移植細胞が前庭感覚上皮の上または内部に存在していた。細胞骨格構成蛋白であるFアクチンのマーカーであるファロイジンで染色すると、卵形囊上皮に存在する移植細胞の大部分はFアクチンの蜂巢状の構造に入り込む形で存在しており、支持細胞層のレベルに入り込んで生存していることが示唆された(図4)¹⁴⁾。蝸牛では大部分の細胞は前庭

階、鼓室階の内腔側に添う形で存在していたが、一部の細胞はコルチ器に存在しており、また、鼓室階からコルチ器の内部まで移植細胞が連なっている像も観察され、鼓室階からコルチ器の内部に移動していることが推察された。

さらに、これらの移植細胞がどのように分化しているのか免疫組織化学的手法を用いて解析した。その結果、移植後14日あるいは25日の時点でグリア細胞のマーカーであるGFAPに陽性を示す細胞が移植細胞全体の90%と大部分を占めていた。一方、神経細胞のマーカーとされるMAP2に陽性を示す細胞は約10%と少数であり、移植細胞のほとんどがグリア細胞に分化していたが。

他方、神経幹細胞のマーカーであるネスチンに陽性を示す細胞が移植後25日の時点においても観察された。これらのネスチン陽性細胞は集塊をなして存在していた。また、前庭の感覚上皮層内部に生着している移植細胞の一部に、内耳有毛細胞のマーカーであるミオシンVIIaに陽性を示す細胞が移植後14日、25日の時点で観察され、有毛細胞への分化が示唆された。また、外リンパ腔内に存在している細胞でミオシンVIIaに陽性を示す細胞は認めなかった。

今回の移植実験の結果、神経幹細胞は内耳において少なくとも25日間は生存しうること、また、腫瘍をつくることなしに感覚細胞層を含む上皮内に入り込んで生存しうる事が確認された。さらに数は限られていたものの、感覚上皮内に入り込んでいた移植細胞の一部は有毛細胞のマーカーであるミオシンVIIaに陽性を示し、有毛細胞へ分化している可能性が伺われた。

一方、神経幹細胞の移植後の分化をみみると、外リンパ腔では移植細胞の大部分がグリア細胞に分化しており、神経細胞のマーカーに陽性を示したものは一部であったのに対し、内耳有毛細胞のマーカーに陽性を示した移植細胞はすべて内リンパ腔の感覚細胞層に存在している細胞であり、外リンパ腔に生存している移植細胞で陽性を示す細胞はみられなかった。移植細胞の周囲の環境が分化の方向を大きく決定づけていることが示唆される。

有毛細胞の領域に生存していた移植細胞は、有

毛細胞のマーカーに陽性を示し、有毛細胞へ分化している可能性が疑われた。このことから将来への内耳有毛細胞の再生医療への応用を考えるにあたり、神経幹細胞は再生医療に応用できるポテンシャルを有していることが示唆される。しかしながら、現時点ではミオシン VIIa に陽性を示す細胞は限られており、効率よく有毛細胞へ分化させることが今度の課題である。

4. 間葉系幹細胞

骨髄には造血幹細胞が存在し、赤血球や白血球などすべての血球細胞に分化することが従来より知られているが、骨髄にはこのほかに骨髄間質細胞とよばれる付着系の細胞があり、そのなかに間葉系幹細胞が存在することが明らかになっている。この間葉系幹細胞は骨、軟骨、脂肪細胞、筋肉など中胚葉系の細胞に分化しうることが知られていたが、近年この間葉系幹細胞が中胚葉系だけでなく、神経細胞、肝細胞など他の胚葉系の細胞にも分化しうることが報告された。

再生移植医療を考えるにあたり、ドナー細胞をどのように供給するかという問題が常に存在しているが、間葉系幹細胞は患者本人の骨髄から採取できることから再生医療の実用化に向けた細胞の供給源として注目を集めている。

5. 内耳感覚器前駆細胞

内耳感覚器を構成する有毛細胞・支持細胞・蝸牛神経節神経細胞は、いずれも胎生期の内耳原基耳胞から発生するが、その3種類の細胞の *in vivo* での発生系譜はいまだ不明な部分が多い。レトロウイルスを用いた細胞トレース法やレーザーを用いた有毛細胞の再生実験から、有毛細胞と支持細胞が共通の前駆細胞から発生することが明らかにされているのみであり、胎生幹細胞や神経幹細胞などのような多能性を持つ細胞の存在が生体内で存在するか否かはいまだに明らかにされていない。

しかしながら、成長因子を添加した培地を用いた分散培養系の実験では、最終分裂後の内耳感覚上皮から不動毛様の構造を持つ有毛細胞タイプの細胞に分化する細胞群が、不死化遺伝子を用いた分散培養

系では有毛細胞または支持細胞、神経細胞、グリアのマーカー蛋白を発現する細胞群が胎生期のみならず、成熟した内耳感覚上皮からも同定されている。これらの培養細胞を用いた研究から、胎生初期の感覚上皮内には有毛細胞や支持細胞、神経細胞、グリアの共通の前駆細胞が存在する可能性が示唆されていた。

筆者らは、細胞移植による内耳再生の可能性を探るため、胎生12日ラット内耳から不死化遺伝子を用いることなく培養細胞系を樹立した。この時期の内耳では蝸牛の形成がはじまっておらず、有毛細胞や支持細胞に将来分化していく未分化な細胞が豊富に存在すると考えられている。その細胞群から樹立した、たった一つの細胞由来の細胞株1005は、旺盛な増殖を示している培養状態では神経幹細胞のマーカー蛋白であるネスチンを高率に発現するが、増殖が止まり、分化傾向になる培養状態では有毛細胞(ミオシン VI, VIIa)、支持細胞(サイトケラチン、p27^{Kip1}, Hes1)、神経細胞(ニューロフィラメント200, MAP1)、グリア(A2B5, GFAP)のマーカー蛋白を発現する細胞が出現した。この結果から細胞株1005は多能性を持つ細胞すなわち、有毛細胞、支持細胞、神経細胞、グリアに分化する能力を持つ細胞であったことが示され、内耳感覚器前駆細胞の候補細胞と考えられる¹¹⁾。

この内耳前駆細胞を障害を与えたラットの内耳に移植したところ、その細胞は内・外有毛細胞の層で生着した。しかしながら、この細胞株1005が移植先の生体内で多能性を発揮できるか否か、また、正常の内耳発達過程において、このような性質を持つ細胞がその多能性を発揮しているか否かは、今後の研究成果を待つ必要がある。

内耳再生医療支援技術

1. 内耳への新しい薬物投与方法

再生医療の目的は、障害された生体組織の再生あるいは代替を行うことである。再生医療が成り立つには、① 障害を受けた組織(細胞)に代わりうる“細胞”を供給すること、② その細胞が生着するための適切な環境(“足場”)を提供すること、③

“細胞”，“足場”が効率よく機能するための“環境因子”を供給すること，この三つが重要な要素となる。

細胞に関しては，近年特に発展に著しい“幹細胞”技術が応用されている。内耳再生医療を実現に近づけるためには，上記の幹細胞移植技術は有効な手段と考えられる。しかし，いかに幹細胞医学が進歩しても細胞が活動する周囲環境が適切に機能しないと組織の再生は誘導されない。

組織(臓器)によっては適切な足場を供給するだけで再生が誘導される場合もある。耳鼻科領域で，単純な鼓膜穿孔の場合，コラーゲン膜，ペスキチン膜などを足場として置くだけで鼓膜が再生されるのも，この考えかたを応用したものである。しかし，組織の再生能力が低い場合には，細胞を提供し，足場をつくるだけでは組織再生は期待できない場合もある。

そこで必要になるのが“環境因子”である。この“環境因子”の一種と考えられ再生医療で対象となるものに，細胞の増殖・分化促進作用を持つ細胞成長因子(growth factor：細胞増殖因子)などの物質があげられる。細胞成長因子は分子生物学や細胞生物学などの進歩に伴って，その作用メカニズムが明らかになるとともに，遺伝子操作により大量生産が可能となっている。細胞の増殖や分化，形態形成などに働くこれらの因子を利用すれば，組織の再生促進が期待できる。

2. 再生を促進する物質とその投与方法

内耳に関してもこれまでいくつかの物質が有毛細胞保護，または再生に有効であると報告されている。しかし，細胞成長因子は一般には蛋白であり，生体内では非常に不安定で，生体に投与してもすぐ代謝され，期待する組織再生効果は得られないことが多い。

またこれらの物質の投与方法として，全身投与する場合は内耳に作用させるためには大量頻回投与しか方法がなく，薬物が他の細胞にも高濃度で作用することが考えられ，副作用の原因となる可能性がある。理想的には必要な物質を必要な部位に，必要な量だけ，適切な期間投与することである。物質の濃

度を，必要な場所で必要な期間にわたって有効値に保つドラッグデリバリーシステム(DDS)の応用が期待される。

3. 薬物徐放化技術と内耳再生医療

内耳など全身的な薬物投与効果の少ない部位では，局所に，しかも薬物を少しずつ徐放できる技術が必要である。特に内耳有毛細胞の発達・再生に役立つと考えられている細胞成長因子は，現在ではまだ入手が困難な状況にあり，出来るかぎり少量で最大限の効果が期待できる投与法の開発が望まれる。

これらの薬物の投与方法の可能性を以下に示す。

(1) 生体吸収性ゼラチンハイドロゲルを用いた薬物の徐放

薬物の徐放に，生体吸収性ハイドロゲル(biodegradable hydrogel)を徐放キャリアとして用いる方法が試みられている¹⁵⁾。このハイドロゲルは徐放したい薬物(主に蛋白質である)に対して刺激が少なく，安全性が確立されているため，徐放キャリアとして有用である。薬物を効果的に局所に投与するためには，少なくとも数日間～数週間の期間で徐放するよう操作できることが必要である。また，徐放キャリアが生体内に残存することは好ましくなく，最終的には生体内で吸収されることが要求される。徐放期間の調節に関しては，徐放キャリアであるハイドロゲルと薬物の間に生じる分子間相互作用力が利用されている。

つまり，生体内で薬物がハイドロゲルとの分子間相互作用により，一定の期間局所にとどまり，ハイドロゲルに分解酵素が作用することにより，それと同時に薬物が徐々に放出される仕組みである。このハイドロゲルには生体内での安全性と生体内での吸収性，さらに徐放したい薬物との分子間親和性が要求される。これらの要望を満たす材料として，コラーゲン，ゼラチン，ヒアルロン酸，アルギン酸などがあり，それら単独またはいくつかの物質の組み合わせで架橋を作製し徐放キャリアとして用いる。

(2) 徐放性ゼラチンハイドロゲルを用いた内耳への細胞成長因子の投与

筆者らは内耳へ薬物を徐放する研究として，BDNF(brain - derived neurotrophic factor)を組み

込んだハイドロゲルをモルモットの正円窓に留置した。留置後3日後に蝸牛より外リンパ液を採取し、BDNFが内耳リンパ液中に放出されているかどうかを確かめた。コントロールとして、BDNFを含まないハイドロゲルのみの群、BDNFを直接正円窓から微小針で投与した動物と比較検討した。その結果、ハイドロゲルにBDNFを組み込んだ場合、一定の濃度のBDNFが外リンパ液から検出された。

一方、BDNFを含まないハイドロゲルの場合は当然のことであるが、外リンパ液中にはBDNFは検出されず、また急速投与した場合も3日後にはほとんどBDNFは検出されず、代謝されたか脳脊髄液に流失したなどの可能性が考えられた。

以上の研究結果により、徐放性のハイドロゲルに組み込まれたBDNFは徐々に内耳に放出され、一定の期間、内耳である濃度を保ちながらとどまることが確認された。この徐放性ゼラチンハイドロゲル含BDNFの内耳に対する保護作用も、内耳の有毛細胞・神経細胞の数をカウントすることにより確かめられ、内耳細胞の保護・再生に有用であることが推測された。

今後の展開

内耳の特に有毛細胞が障害されるとそれは回復不能であると考えられてきた。しかし、最近では障害を受けた有毛細胞を回復させる、また再生を促す物質がいろいろ報告されるようになってきた。一方、内耳という特殊な解剖学的構造、特殊なバリアー(blood cochlear barrier)などの存在により、内耳に薬物を局所投与することは難しいとされてきた。また、仮にうまく投与されても脳脊髄液方向に流出してしまうなど、効果を発揮するには至らない結果が報告されている。

今回紹介した徐放システム、特に徐放性ハイドロ

ゲルを用いた薬物投与方法、さらにはナノテクノロジーを利用したナノカプセルの利用、薬物徐放の可能性のある細胞の移植などは、内耳障害への新しい治療方法への可能性を示すものとして期待される。

文 献

- 1) Cotanche DA : Regeneration of hair cell stereociliary bundles in the chick cochlea following severe acoustic trauma. *Hear Res* 30 : 181-195, 1987.
- 2) Forge A, Li L, Corwin JT, Nevill G : Ultrastructural evidence for hair cell regeneration in the mammalian inner ear. *Science* 259 : 1616-1619, 1993.
- 3) Iguchi F, Nakagawa T, Tateya I et al. : Trophic support of mouse inner ear by neural stem cell transplantation. *Neuroreport* 20 : 77-80, 2003.
- 4) Ito J, Sakota T, Kato H, Hazama M, Enomoto M : Surgical considerations regarding cochlear implantation in the congenital malformed cochlea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121 : 495-498, 1999.
- 5) Jorgensen JM, Mathiesen C : The avian inner ear. Continuous production of hair cells in vestibular sensory organs, but not in the auditory papilla. *Naturwissenschaften* 75 : 319-320, 1988.
- 6) Corwin JT, Cotanche DA : Regeneration of sensory hair cells after acoustic trauma. *Science* 240 : 1772-1774, 1988.
- 7) Rubel EW, Dew LA, Roberson DW : Mammalian vestibular hair cell regeneration. *Science* 267 : 701-707, 1995.
- 8) Evans MJ, Kaufman MH : Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292 : 154-156, 1981.
- 9) Thomson JA et al. : Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282 : 1145-1147, 1998.
- 10) Ito J, Kojima K, Kawaguchi S : Survival of neural stem cells in the cochlea. *Acta Otolaryngol* 121 : 140-142, 2001.
- 11) Kojima K, Tamura S, Nishida AT, Ito J : Generation of inner ear hair cell immunophenotypes from neurospheres obtained from fetal rat central nervous system *in vitro*. *Acta Otolaryngol(Suppl)* : 26-30, 2004.
- 12) Kawasaki H et al. : Induction of midbrain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *Neuron* 28 : 31-40, 2000.
- 13) Nishida A, Takahashi M, Tanihara H, Nakano I, Takahashi JB et al. : Incorporation and differentiation of hippocampus-derived neural stem cells transplanted in injured adult rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 4268-4274, 2000.
- 14) Tateya I, Nakagawa T, Iguchi F, Kim TS, Endo T et al. : Fate of neural stem cells grafted into injured inner ears of mice. *Neuroreport* 14 : 1677-1681, 2003.
- 15) Tabata Y, Nagano A, Ikada Y : Biodegradation of hydrogel carrier incorporating fibroblast growth factor. *Tissue Engineering* 5 : 127-131, 1999.

内耳障害の病態 1

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科

岩井 浩治
Koji IWAI

神戸市立中央市民病院耳鼻咽喉科

内藤 泰
Yasushi NAITO

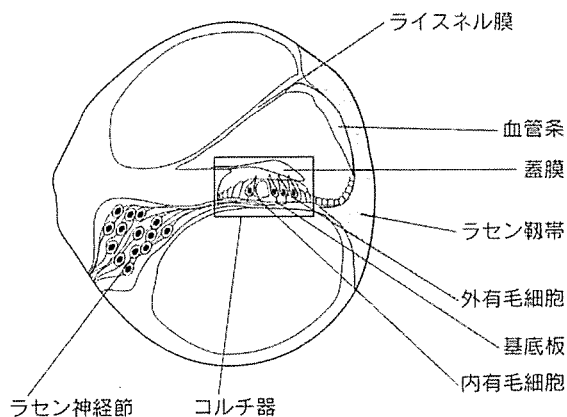


図 蝸牛断面図

耳毒性薬物および音響障害の標的となる細胞および組織を示す。

●はじめに●

本稿では、内耳障害の原因のなかでも、特に実験的に数多くの所見が得られている耳毒性薬物、音響外傷による内耳障害に注目し、その病態について簡潔に概括する。

●薬物による障害●

1. アミノ配糖体

ストレプトマイシンは結核の画期的治療薬である一方、難聴、前庭障害といった耳毒性をもたらす。本剤による有毛細胞への直接的慢性毒性が重要視され、この蝸牛有毛細胞の障害は基底回転の外有毛細胞から、次第に上方回転に拡大する。内有毛細胞は障害されにくい、該当領域の外有毛細胞が脱落した後に障害される。臨床的にも難聴は高音領域に始まって低音域へと拡大する。有毛細胞以外では血管条の菲薄化や、有毛細胞脱落に続発するラセン神経節細胞の変性などが見られる。前庭有毛細胞の障害は蝸牛より軽い。

機序として、アミノ配糖体はまず鉄をキレートして複合体を形成し、これが触媒となって活性酸素や他のフリーラジカルの生成をもたらす、細胞障害性に働くと考えられている。

2. 抗癌剤 (シスプラチン)

シスプラチンはDNAとの相互作用により細胞増殖を抑制する抗癌剤である。

[〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54]

〔Key words〕

内耳障害
耳毒性薬物
音響曝露

本剤による内耳障害は高音域の難聴と耳鳴が主で、通常不可逆的であるが早期なら部分的には回復可能であるとされる。

本剤による蝸牛の外有毛細胞、ラセン神経節細胞、前庭の半規管クリスタ、平衡斑の障害が報告されている。障害は下方回転の外有毛細胞の内側に強く、上方回転、内毛細胞は相対的に障害されにくい。有毛細胞では内膜の伸長、クチクラ板の変性、細胞体の空胞化などが見られ、高度障害では変性はコルチ器全体からライスネル膜、さらに血管条にまで及ぶ。本剤の急性毒性の機序としては有毛細胞の電位依存性カルシウムチャンネルのブロックが報告されている²⁾。

3. サリチル酸

消炎鎮痛薬であるアスピリンは体内でサリチル酸に変化し、プロスタグランジン生成初期段階の酵素を阻害することで、その薬理作用を発揮する。サリチル酸の大量投与で耳鳴と一過性の難聴が起こることが知られている。本剤による耳鳴は高音性で、難聴は軽度から中等度の水平性あるいは高音部の内耳性難聴であるが、薬剤使用を中止すると数日以内に回復する。

サリチル酸で機能的に影響を受けるのは主に外有毛細胞と考えられている。機序は明らかになっていないが、一過性の血管収縮による蝸牛血流低下、外有毛細胞の伸長収縮能の低下が報告されている³⁾。

4. ループ利尿剤

ループ利尿剤は腎尿細管の Henle's loop 上行脚におけるナトリウム、塩素、カリウムの再吸収を阻害して利尿を図る。ループ利尿剤であるフロセミドやエタクリン酸投与で一過性の難聴や耳鳴をきたすことがある。

ループ利尿剤の主な耳毒性発現部位が血管条であることはヒト側頭骨、動物実験に共通して指摘されている⁴⁾が、内リンパ水腫の発現や有毛細胞の喪失をきたすこともある。ループ利尿剤投与による蝸牛内電位の低下も影響する。

●強大音曝露による障害●

慢性的に大きな音に曝されることで生じる一過性あるいは永続性の難聴を騒音性難聴、短時間の強大音曝露によるものを音響外傷と呼ぶ。難聴は内耳性で4000 Hz を中心に生じるが、騒音レベルが高く持続が長くなると全音域で難聴が進行する。高音の騒音は高音域の難聴をきたすが、低音の騒音が惹起する難聴は広い音域にわたる。内耳障害の機序としては、

- 1) 強度の機械的振動による基底板や有毛細胞の不動毛損傷
- 2) 活動亢進による蝸牛組織の代謝障害
- 3) 血流障害による有毛細胞傷害
- 4) 蝸牛内のイオン組成の変化

などが想定されている⁵⁾。

騒音性難聴のあるヒトの側頭骨では蝸牛の基底回転に有毛細胞と支持細胞の脱

落が認められている。音響外傷モデルの動物における電顕所見では、初期には外有毛細胞の変形や不動毛の屈曲が見られ、さらに有毛細胞不動毛の変性・消失、細胞体の空包変性、クチクラ板の変形から、最終的には有毛細胞の消失、加えて支配神経の二次的変性をきたす。

文 献

- 1) Sha SH, Schacht J : Formation of reactive oxygen species following bioactivation of gentamicin. *Free Radic Biol Med* **26** : 341-347, 1999.
- 2) Saito T, Moataz R, Dulon D : Cisplatin blocks depolarization-induced calcium entry in isolated cochlear outer hair cells. *Hear Res* **56** : 143-147, 1991.
- 3) Shehata WE, Brownell WE, Dieler R : Effects of salicylate on shape, electromotility and membrane characteristics of isolated outer hair cells from guinea pig cochlea. *Acta Otolaryngol* **111** : 707-718, 1991.
- 4) Arnold W, Nadol JB Jr, Weidauer H : Ultrastructural histopathology in a case of human ototoxicity due to loop diuretics. *Acta Otolaryngol* **91** : 399-414, 1981.
- 5) Shih L : Cochlear Hearing Loss. *Neurotology*. Jackler RK, Brackmann DE (eds), pp 619-627, Mosby, St Lous, 1994.

* * *

内耳障害モデル

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

岩井 浩治
Koji IWAJ

中川 隆之
Takayuki NAKAGAWA

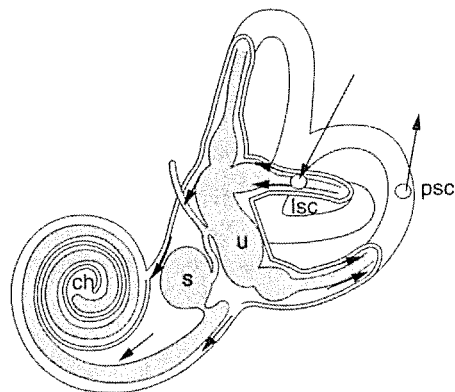


図 外側半規管 (lsc) から薬物を外リンパ腔に注入した場合の内耳での循環

薬物は卵形嚢 (u)、球形嚢 (s) を通り、蝸牛 (ch) に達し、後半規管 (psc) に至る。

●はじめに●

感音難聴は、最も頻度の高い身体障害のひとつであるが、根本的治療法がなく、その開発が強く望まれている。感音難聴治療開発には、その病態の解明が不可欠であるが、一部の遺伝性難聴を除いて、十分に解明されたとはいえない状況にある。詳細な臨床研究に加え、適切な動物モデルでの解析が重要な意義をもつ。種々のノックアウトマウスの解析はこの点で多大な貢献をしている。耳毒性薬物や音響外傷のモデル動物は古くから開発され、多くの知見が得られている。内リンパ水腫モデルのメニエール病の基礎的研究における貢献は計り知れない。内耳虚血モデルや蝸牛神経の圧迫モデルなどの臨床的に考えられる病態を反映したモデルも開発されている。

●マウスモデルの重要性●

内耳再生医療の開発においても、目的とする細胞および組織の障害モデルは不可欠である。実験動物として、マウスは遺伝子情報を含め豊富な情報があり、胚性幹細胞や造血幹細胞などほとんどの幹細胞が入手可能であり、先述したノックアウトマウスを用いることも可能である。ところが、多くの内耳障害モデルは、モルモットやラットなどマウス以外の動物で開発されている。ライフサイクルが短いことから、加齢による障害モデルはマウスでの研究が最も進んでいる。内耳再生、特に細胞移植を考えた場合、内耳の再生の標的となる細胞あるいは組織の障害モデルマウスの開発が望まれる。

マウス内耳組織は、モルモットやチンチラと比較すると種々の内耳毒性に対して高い抵抗性をもつため、薬物全身投与では長期間の連続投与が必要となる。そ

(〒 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54)

[Key words]

感音難聴
内耳障害
マウス

ここで、マウス内耳に薬物を局所投与することによって、コルチ器、ラセン神経節、血管条で細胞死を誘導することができないかについて検討した。

●半規管からの薬物投与●

内耳は、蝸牛、前庭、3つの半規管からなり、それぞれ外リンパ液が満たされた腔と内リンパ液が満たされた腔があり、これらはそれぞれ交通している。薬物の聴覚機能への影響を評価するためには、蝸牛、できれば中耳にも手術操作を加えることは避けたいと考え、手術的アプローチが容易な半規管から薬物を投与する方法を用いた(図)。

●コルチ器障害モデル●

マウス半規管から蝸牛毒性の強いアミノ配糖体であるネオマイシンを投与し、経時的に有毛細胞の細胞死について terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) 法を用いて解析した¹⁾。すると、蝸牛第2回転で薬物投与後3日目をピークとして、外有毛細胞の細胞死が誘導されることが判明した。一方、内有毛細胞では細胞死はほとんど認められなかった。前庭の卵形嚢についても同様の解析を行ったところ、蝸牛同様に有毛細胞の細胞死が投与3日目を中心に観察された。この障害モデルは、神経幹細胞移植による内耳有毛細胞再生実験²⁾に応用することができた。

●ラセン神経節、血管条障害モデル●

ラセン神経節細胞の喪失は、蝸牛有毛細胞が完全に消失し、有毛細胞からの栄養因子の供給や神経伝達が欠如することにより誘導されることが知られている。先のネオマイシン投与では、内有毛細胞の強い障害は誘導されなかったことから、ラセン神経節細胞の障害誘導は困難と考え、ラセン神経節細胞に対しての直接毒性も有するシスプラチンを同様の方法で内耳に投与した。シスプラチンは血管毒であることも知られているので、血管条障害を惹起することも期待されたので、ラセン神経節および血管条を組織学的に解析した。

ラセン神経節では、I型神経節細胞を中心とした細胞死が投与7日目に多く認められることがわかった³⁾。血管条では、辺縁細胞の細胞死が投与3日目に高頻度に認められた⁴⁾。さらに、これらのシスプラチンによる組織障害にはフリーラジカルが深く関与していることが示唆された。このモデルは、神経幹細胞移植によるラセン神経節再生実験に応用した⁵⁾。

文 献

- 1) Nakagawa T, Kim TS, Murai N, et al : A novel technique for inducing local inner ear damage. *Hear Res* 176 : 122-127, 2003.
- 2) Tateya I, Nakagawa T, Iguchi F, et al : Fate of neural stem cells grafted into injured

- inner ears of mice. *Neuroreport* **14** : 1677-1681, 2003.
- 3) Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, et al : A novel model for rapid induction of apoptosis in spiral ganglions of mice. *Laryngoscope* **113** : 949-999, 2003.
 - 4) Lee JE, Nakagawa T, Kita T, et al : Mechanisms of apoptosis induced by cisplatin in marginal cells in mouse stria vascularis. *ORL* **66** : 111-118, 2004.
 - 5) Tamura T, Nakagawa T, Iguchi F, et al : Transplantation of neural stem cells into the modiolus of mouse cochleae injured by cisplatin. *Acta Otolaryngol (Suppl 551)* : 65-68, 2004.

* * *



内耳再生の臨床応用への展望

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科 岩井 浩治 伊藤 壽一
Koji Iwai Juichi Ito

表 各種移植細胞の特徴と移植医療への可能性

	内耳細胞への 分化の可能性	細胞の供給	倫理問題
神経幹細胞	○	○	△
ES細胞	○	○	△
間葉系幹細胞	△	◎	○
内耳前駆細胞	◎	○	△

●はじめに●

細胞移植による内耳再生に関し、げっ歯類での研究ではその方向性に目途がついてきた。今後は臨床応用の前段階として霊長類を使った研究が必要である。サル側頭骨を用いた検討では、細胞移植の手技は容易であると考えられる。

一方、将来の臨床応用を考える際に、特にヒトES細胞の使用などに関しては、倫理問題について十分に検討しなければならない。

●内耳に対する再生医療の方向性●

内耳に再生医療を応用する場合、目的の組織(細胞)の自発的な再生を促すのが最も自然な方向であると思われる。内耳の自発的再生の誘導の研究に加えて、今後、内耳の発生・再生に関連する遺伝子情報などが判明すれば、そのような遺伝子を強制発現することにより細胞を有毛細胞やラセン神経節細胞に誘導することが可能となる。すでに、有毛細胞の分化に不可欠なAtoh遺伝子の蝸牛への導入により有毛細胞が支持細胞から分化誘導できることが報告されている¹⁾。また、分裂を停止している細胞を増殖方向に向かわせることにより再生を促すことも可能であると思われる²⁾。今後の臨床応用を考えると、臨床で使用可能な遺伝子導入のためのベクター開発が重要となる。

一方、細胞移植を用いる内耳の再生医療にもかなり方向性が見えてきたと思われる(表)。今後は、現在わずかに生着している移植細胞の数を増やし、また、目的とする細胞に分化誘導させるために、たとえば神経栄養因子などを移植細胞と同時に投与することも考えていかなければならない。このためにも栄養因子などを内耳に投与する適切なDDS(drug delivery system)の開発も必要となる。

また、移植による拒絶反応や腫瘍形成などの問題点が生じないかという検討も必要である。内耳は他の臓器に比べ、血液内耳関門により隔てられた、一種の免疫租界に近い環境にある。組織を観察する限り、明らかな免疫拒絶反応は起こしていない。腫瘍形成においては、特にES細胞を用いた場合は、この腫瘍化は大きな問題となる。これまでの移植実験において、ES細胞、外胚葉誘導ES細胞

(〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54)

[Key words]

内耳再生
細胞移植
再生医療

とも腫瘍化の傾向はないが、今後慎重な検討が必要である。

●霊長類での研究●

今後さらに検討すべきは、将来のヒトへの応用の前段階として、サルを用いた研究が必要と考えられる。カニクイザルの側頭骨を用いて細胞移植の手術手技の検討を行った。乳突蜂巣の状態、半規管、蝸牛の位置関係などは、ヒト幼児の中耳・内耳の形態とそれほど変わるところはない。内耳に神経栄養因子などを投与するルートとして、外側半規管に小孔を開け、そこから投与するルートが考えられる。一方、細胞移植のルートとして、特にコルチ器に移植する際には、蝸牛側壁に小孔を開けて行う場合と、外リンパ腔經由で行う場合が考えられる。色素注入手技から判断すると、この手技は容易である。

また、人工内耳と再生医療を併せさせたハイブリッド型人工内耳を実現するためには、人工内耳からの信号を効率よく中枢に伝えるべく、十分な数のラセン神経節細胞が存在する必要がある。そのためには、蝸牛軸に移植を行い、ラセン神経節細胞を再生させなければならない。これもサルの側頭骨を用いて、経鼓室階的に細胞移植用のガラス管を刺入することは容易であると考えられた。

●移植医療に伴う倫理的問題点●

再生医療、特に細胞移植を伴う場合には法律の制定、倫理上の制約が伴う。特にヒト幹細胞を利用した細胞移植医療を研究し、臨床に応用する際には法的規制が定められている。現在、ヒト ES 細胞の樹立に対する研究にはゴーサインが出されたが、臨床応用に関する方針はまだ決定されていない。このような倫理問題に関しては十分な討議が必要であるが、議論に時間を使いすぎても実際の研究が進まないとの問題がある。この点で自己由来細胞、たとえば、自己骨髄由来細胞を用いることができれば、早期の臨床応用が可能と考えられる。このような観点から、われわれは現在、高い能力を有する ES 細胞と骨髄由来細胞の双方を用いて、研究開発を進めている。少し前までは“夢物語”であった内耳再生は、どのような形で臨床応用するのかが問題となる段階を迎えている。

文 献

- 1) Izumikawa M, et al : Auditory hair cell replacement and hearing improvement by Atoh 1 gene therapy in deaf mammals. Nature Medicine **11** : 271-276, 2005.
- 2) Sage C, et al : Proliferation of functional hair cells *in vivo* in the absence of the retinoblastoma protein. Science **307** : 1114-1118, 2005.

* * *



内耳障害の病態 2

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

岡野 高之
Takayuki OKANO

神戸市立中央市民病院耳鼻咽喉科

内藤 泰
Yasushi NAITO

表 1 内耳障害の病態の分類

1. ウィルス感染	
1) 流行性耳下腺炎 (mumps)	
2) 麻疹 (measles, rubeola)	
3) サイトメガロウィルス感染症	
4) 風疹 (rubella, German measles)	
5) 耳帯状疱疹 (herpes zoster oticus)	
2. 細菌感染	
1) 漿液性内耳炎 (serous labyrinthitis)	
2) 耳性化膿性内耳炎 (otogenic suppurative labyrinthitis)	
3) 髄膜炎性化膿性内耳炎 (meningogenic suppurative labyrinthitis)	
3. 先天性内耳障害 (文献3による)	
1) 母体あるいは本人の既知の疾病あるいは外傷	25%
2) 原因不明の疾患あるいは遺伝因子	18%
3) 常染色体優性遺伝子	15%
4) 常染色体劣性遺伝子	40%
5) 性染色体異常	2%
4. 血管障害	
1) 内耳出血	
2) 内耳梗塞	
5. 突発性難聴	
1) ウィルス性	
2) 血管障害性	
6. 加齢変化	

●はじめに●

本稿では、前号の薬物性障害、音響外傷による内耳障害以外の病態について簡潔に概括する(表1)。

●ウィルス感染●

一側あるいは両側の原因不明感音難聴はしばしば認められるが、そのうちに占めるウィルス感染の割合は少なくないと推測される。

1. 流行性耳下腺炎 (mumps)

本症発症約20,000人に1人の頻度で難聴が起こるとされる。難聴は耳下腺炎発症後数日から2週頃に出現するが、不顕性感染例での発症もある。ほとんどが片側性で、急速に発症し、聾となることが多い。

2. 麻疹 (measles, rubeola)

麻疹感染による難聴は本症発症1,000人に1人以下で¹⁾、発疹の出現と同時に

(〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54)

〔Key words〕

内耳障害
耳毒性薬物
音響曝露

両側に発症することが多い。予防ワクチンの普及で、現在では麻疹による難聴は稀になっている。難聴は高音漸傾型で、不可逆性である。

3. サイトメガロウイルス (cytomegalovirus) 感染症

サイトメガロウイルスは人体内で潜在感染する。臨床症状を呈するのは胎児や免疫低下をきたした状況であり、先天性サイトメガロウイルス感染の15%に難聴や中枢神経症状が発現する。出生時に無症状でも、約20%の例で後年4歳頃までに発症することがある²⁾。難聴は、約半数で両側性であり、その程度はさまざまである。

4. 風疹 (rubella, german measles)

妊娠中に母親が風疹に罹患すると、その子供に種々の先天異常を生じる。母体が風疹に感染した場合に4~8%の子供に難聴を生じるとされ、妊娠20週までの感染で起こる。難聴は原則として両側性であり、水平型が多く高度難聴が過半数を占める。

5. 耳帯状疱疹 (herpes zoster oticus)

varicella-zoster virus が水痘として初感染した後に脊髄後根神経節などに潜伏し、免疫低下などに伴い再活性化して生じる。耳痛、顔面神経麻痺に加えて難聴と耳鳴、めまいをきたす。発症数週間後から臨床症状は快方に向かうが、内耳障害が残存する場合がある。

●細菌感染●

内耳内への直接の細菌感染を伴わず、中耳炎あるいは髄膜炎や手術操作に起因する種々の催炎物質の内耳への侵入によって惹起され、これが回復可能であった場合に、漿液性内耳炎と診断する。

耳性化膿性内耳炎では細菌は卵円窓、正円窓、迷路瘻孔から内耳に侵入し、外リンパ腔、次いで内リンパ腔への好中球浸潤をきたし、膜迷路の壊死へと発展する。

髄膜炎の内耳への波及は通常、蝸牛小管を介する。臨床症状は髄膜炎に続発する高度難聴とめまいで、乳幼児では両耳の罹患により髄膜炎後に、発声の減少や周囲音への無反応で発見されることが多い。

●先天性内耳障害●

内耳障害をきたす先天異常は多彩であり種々の型に分類されるが、出生約1,000人に1人が先天性の感音難聴を有し、15%が常染色体優性遺伝子、40%が常染色体劣性遺伝子、2%が性染色体異常によるという³⁾。遺伝子異常に起因する難聴は、非症候群性と症候群性に大別されるが、非症候群性が圧倒的に多い。出生時にすでに難聴がある場合と、生後に難聴が発生し進行する場合とがある。CTあるいはMRIでの前庭水管と内リンパ囊の著明な拡大が特徴である。

表 2 新生児および幼児の難聴危険因子 (AAO-HNS, 1991)

1. 新生児
先天性あるいは晩発性感音難聴の家族歴
難聴をきたす可能性が知られている感染症の罹患 (梅毒, 風疹, CMV, ヘルペス)
耳を含む顎顔面奇形
低出生体重 (1,500 g 未満)
高ビリルビン血症
5 日を超える耳毒性薬物の使用 (アミノグリコシド系抗生物質, ループ利尿薬)
化膿性髄膜炎
新生児仮死 (Apgar score 0~5 5 分以上, 自発呼吸なし 10 分以上, 脱力 2 時間以上)
10 日間以上続く人工呼吸
感音難聴につながる徴候
2. 2 歳までの乳児
両親などが難聴の懸念を抱く
化膿性髄膜炎
進行性感音難聴に伴う既知の危険因子 (CMV, 長期の人工呼吸, 遺伝疾患)
頭部外傷
耳毒性薬物の使用
感音難聴につながる徴候
神経線維腫症, ミオクローヌステんかんなどの神経疾患
難聴をきたす可能性が知られている感染症の罹患 (流行性耳下腺炎, 麻疹)

先天性あるいは生後早期の難聴をきたす危険因子を表 2 に示す。

●血管障害●

血管の障害に基づくヒトの内耳障害では内耳出血と内耳梗塞が報告されている。内耳出血は全身の出血傾向をとまなう疾患に見られる。一方、血管の閉塞による難聴は種々の病態でおこり、前下小脳動脈系の梗塞は内耳動脈の血流低下を伴うと考えられ、脳幹、小脳症状に加えて難聴やめまいが出現する。

●突発性難聴●

突然に発症する原因不明の高度の感音難聴である。アメリカでの発症率は人口 10 万人あたり 5~10 人で、ほとんどが片側性だが約 2%が両側性だとされる。病因には血管障害説、ウイルス説、両者の合併説などがあり、治療は種々の方法が試みられるが、発症後約 1 カ月から 2 カ月で症状が固定し、その後の聴力変化はほとんど見られない。

●加齢変化●

内耳有毛細胞とラセン神経節細胞の損傷、脱落は生後から着実に起こり、年齢に応じてほぼ線形に減少していく。外有毛細胞は、70~80 歳で出生時の約半数

になる。難聴は高音域から始まり、次第に全周波数領域に拡大する。いわゆる老人性難聴の病因は単一ではなく、感覚細胞性、神経性、血管条性、蝸牛伝音性の4型に分類する報告もある⁹⁾。

●内耳障害の治療●

内耳障害の治療は、ウイルス感染に対する抗ウイルス薬、虚血性疾患に対する抗凝固療法など、その原因が明らかな場合にはそれに応じた療法を選択する。内耳の有毛細胞やラセン神経節細胞がいったん細胞死に陥り脱落してしまうと再生しないため、これを克服するには既存の方法とはまったく異なった手段を考慮する必要がある。この点において再生医療の内耳への応用は大きな可能性を秘めている。

文 献

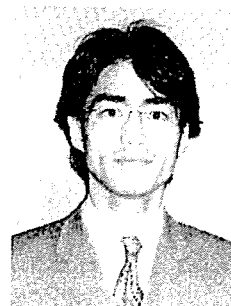
- 1) Woolf NK : The role of viral infection in the development of otopathology : Labyrinthitis and autoimmune disease. *Clinical Aspect of Hearing*. Van De Water TR, Popper AN, Fay RR (eds), pp 154-198, Springer, New York, 1996.
- 2) Hanshaw JB, Scheiner AP, Moxley AW, et al : School failure and deafness after "silent" congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* **295** : 468-470, 1976.
- 3) Brown KS : The genetics of childhood deafness. *Deafness in Childhood*. McConnel F, Ward PH (eds), pp 177-202, Vanderbilt University Press, Nashville, 1967.
- 4) Shih L : Cochlear hearing loss. *Neurotology*. Jackler RK, Brackmann DE (eds), pp 619-627, Mosby, St. Louis, 1994.
- 5) Schuknecht HF, Gacek MR : Cochlear pathology in presbycusis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **102** : 1-16, 1993.

* * *

人工感覚器

平海 晴一

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科



平海 晴一(ひらうみ はるかず)

1995年3月京都大学医学部医学科卒業, 同年5月京都大学医学部耳鼻咽喉科入局, 1996年6月兵庫県立尼崎病院耳鼻咽喉科, 1998年6月公立豊岡病院耳鼻咽喉科, 2003年7月京都大学医学部耳鼻咽喉科婦局, 2004年2月京都大学医学部耳鼻咽喉科助手, 現在に至る。

1. はじめに

感覚器障害の治療戦略としては、幹細胞移植や遺伝子導入による再生医療と、失われた感覚器の機能を機械で代行する人工感覚器の二つがある。われわれ耳鼻咽喉科医が専門とする感音難聴に対してもこの両者の研究が進められている。再生医療に関しては、遺伝子導入により、哺乳類でも有毛細胞が再生し聴力も改善したとの報告や¹⁾、内耳に移植した神経幹細胞が有毛細胞に分化する²⁾ことなどが報告されているが、聴力の回復は残念ながら実用化のレベルに達していない。それに加えてウイルスベクターの安全性や幹細胞の倫理面での問題などもあり、実用化にはまだ時間がかかりそうである。一方、人工感覚器としては、人工内耳が実用化されて既に20年以上が経過しており、現在も様々な改良が加えられている。ここでは人工内耳の最近の改良点と、もう一つの人工聴覚器である聴性脳幹インプラント (auditory brain-stem implant) について述べる。

2. 人工内耳の仕組み

音の振動は有毛細胞の細胞内電位を変化させ、これが蝸牛神経の活動電位に変換されて聴覚路を上行し、大脳の一次聴覚野に伝えられる。この情報はさらに一次聴覚野から周囲の聴覚連合野へと伝えられていく。高度の内耳性難聴に対し、有毛細胞の代わりに蝸牛神経を直接電気刺激して音感を得させるのが人工内耳である。

人工内耳は体外に装着する部分と体内に埋め込む部分よりなる。体外に装着する部分は音を取得するマイクと、取得した音を分析して刺激する電極を決定するスピーチプロセッサで構成されている。どの電極をどのようなタイミングで刺

激するかは、コード化法と呼ばれるプログラムで決定される。体外装置で作られた信号は、体内部に送信され、蝸牛内電極の刺激により蝸牛神経が興奮し、その情報が音として中枢で知覚される。正常な内耳における内毛細胞は約3,500個であるのに対し、現在実用化されている人工内耳では、電極数はせいぜい20個前後で、そのうち同時に刺激されるのは多いものでも10個程度である。この差を埋めるために、様々な改良や工夫が行われている。

3. スピーチプロセッサや電極の改良

人工内耳の機械的な性能向上は、スピーチプロセッサの性能向上によるコード化法の改良と、蝸牛内に挿入する電極の改良によって行われている。人工内耳では音声の持つ情報全てを処理することは不可能で、周波数情報と時間情報をどのように分析するかが問題となる。これを決定するのがコード化法であるが、スピーチプロセッサの性能に限界があるため、刺激する電極数を増やすと刺激頻度は低下し、刺激頻度を上げると刺激電極数は少なくなる。そのため、刺激電極の数を重視したコード化法と、刺激頻度を重視したコード化法の二つが実用化されてきた。前者の代表がコクレア社の人工内耳などで使われているSPEAK法であり、後者の代表がアドバンストバイオニクス社の人工内耳などで使われているCIS法である。

現在ではコンピューターの性能の向上に従い、スピーチプロセッサもより多くの情報を処理できるようになった。そのため、より多くの電極を、より高い刺激頻度で刺激するコード化法が出現している。SPEAK法に対しては刺激頻度を上げたACE法が登場し³⁾、CIS法に対しては電極数と刺激頻度の両方を上げたHiResolution法が実用化され⁴⁾、いずれも良好な

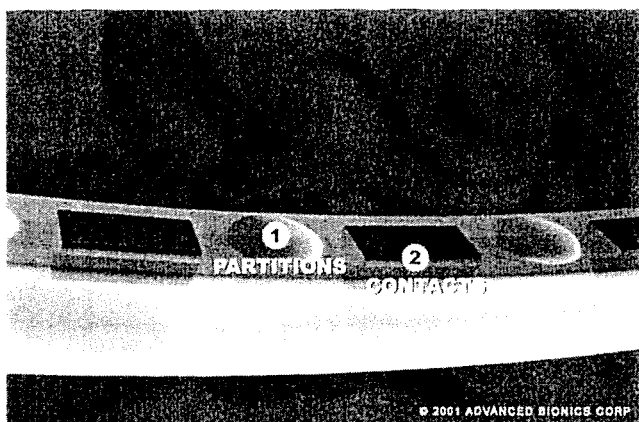


図1 HiFocus電極

電極は板状で、各電極はパーティションで仕切られている。パーティションは蝸牛軸方向に突起があり、蝸牛軸に近接させるとさらに電極間が絶縁されやすくなっている（文献8）。

成績を示している。これらのコード化法のほかに、蝸牛神経を常時高周波で刺激し、内耳の自発発火を模倣する方法や⁹⁾、音の大きさを一定のサイクルで解析して各チャンネルのゲインを個別に最適にする方法¹⁰⁾などが考案されている。

蝸牛神経を刺激する電極の形態は従来は直線状であったが、その場合は蝸牛内の電極は蝸牛軸から若干離れてしまう。そのため電極間の距離があまりに短いと、電極の位置の違いを有効に蝸牛神経に伝えることができない。現在では、蝸牛軸近接型の電極が開発され、成績の向上が報告されている⁷⁾。この電極はスタイレットを使って蝸牛内に挿入し、その後スタイレットを抜去すると電極が蝸牛軸に巻きつくようになっている。電極が蝸牛軸に近づくことにより、電極の位置の違いがより正確に伝わり、より少ない電流で蝸牛神経を興奮させることができる。そのほか、近接した電極同士の間で不要な電流が生じないように、各電極の間に絶縁のための小さな突起を作るといった工夫もなされている⁸⁾（図1）。

4. 人工内耳と補聴器の併用

人工内耳を両耳に装用したり、補聴器と併用することにより語音聴取を改善させる試みは以前よりなされていたが⁹⁾、最近、人工内耳と補聴器の併用が再び注目されている¹⁰⁾。人工内耳の音と補聴器の音は音質が異なるはずであるが、人工内耳と補聴器の併用で成績が向上することは、中枢にこれらの情報を統合する能力があることを示している。この、人工内耳と補聴器の併用をさらに発展させた方法が、ハイブリッド型人工内耳である¹¹⁾。これは、人工内耳の電極を浅く挿入することによって聴力を温存し¹²⁾、同じ耳で人工内耳と補聴器を同時に使用しようとする試みである。人工内耳電極は蝸

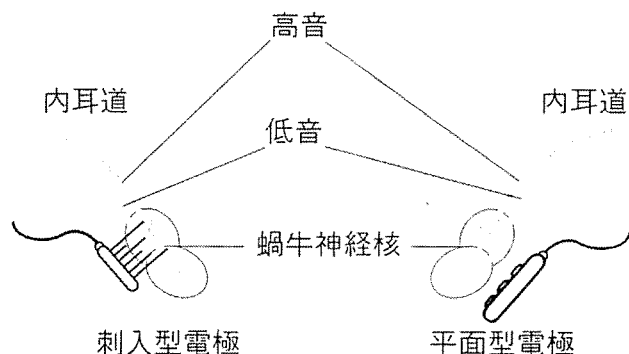


図2 刺入型電極

電極は針状となっており、電極ごとに様々な周波数をコードする神経線維を刺激することができる。

牛の基底回転付近に挿入され、この部分では生理的な状態では高音がコードされている。感音難聴者では低音部には聴力が残存していることも多く、今後は人工内耳で処理された高音部の音声情報と、有毛細胞で処理された低音部の音声情報を同時に利用できるようになる可能性がある。

5. 聴性脳幹インプラント

人工内耳は人工感覚器として優れた成績を示しているが、基本的には有毛細胞の機能を代行する装置であり、内耳より中枢側の障害に対しては十分な成績を得ることができない。これらの疾患に対して、電極を蝸牛神経核に埋め込む聴性脳幹インプラントが開発されている^{13),14)}。

機械の構造は人工内耳とほとんど同じであるが、電極の先端が平面状になっており、これを脳幹の蝸牛神経核の上に設置する。蝸牛神経核は蝸牛のように周波数情報が直線的には配置されていないうえ、深さでも音の高さがコードされているため刺激電極の調整が複雑であるが、読唇を加えると日常会話も可能になる例も多い^{13),14)}。従来から使用されている平面的な電極では実際に使用できる周波数情報には限界があるが¹⁵⁾、電極を様々な長さを持った針状とし、これを蝸牛神経核に刺入することにより、電極の安定化と同時に深さによっても音の高さをコードできるようにしたものも開発され¹⁶⁾、実際に埋め込み手術も行われている（図2）。

6. おわりに

人工内耳はコンピューターと中枢神経をつなぐ、最も成功した人工感覚器である。様々な改良により、現在では人工内耳のスイッチを入れた日から会話ができる例も多い。しかし、ここ数年は徐々に成績は向上しているものの、大きな躍

進は認められていない。今後は、現在目覚しい進歩を遂げている再生医療の技術を応用し、蝸牛神経から電極方向に神経線維を誘導して有機的に電極と蝸牛神経を連絡させたり、様々な薬剤を内耳に導入して残存した内耳機能を改善させ、ハイブリッド型人工内耳の効果をさらに高めるといった改良が必要と思われる。

文 献

- 1) Izumikawa M, Minoda R, Kawamoto K, et al: Auditory hair cell replacement and hearing improvement by *Atoh1* gene therapy in deaf mammals. *Nat Med* **11**: 271-6, 2005
- 2) Tateya I, Nakagawa T, Iguchi F, et al: Fate of neural stem cells grafted into injured inner ears of mice. *Neuroreport* **14**: 1677-81, 2003
- 3) Skinner MW, Arndt PL, Staller SJ: Nucleus 24 advanced encoder conversion study: performance versus preference. *Ear Hear* **23**: 2S-17S, 2002
- 4) Koch DB, Osberger MJ, Segel P, et al: HiResolution and conventional sound processing in the HiResolution bionic ear: using appropriate outcome measures to assess speech recognition ability. *Audiol Neurootol* **9**: 214-23, 2004
- 5) Hong RS, Rubinstein JT, Wehner D, et al: Dynamic range enhancement for cochlear implants. *Otol Neurotol* **24**: 590-5, 2003
- 6) James CJ, Blamey PJ, Martin L, et al: Adaptive dynamic range optimization for cochlear implants: a preliminary study. *Ear Hear* **23**: 49S-58S, 2002
- 7) Parkinson AJ, Arcaroli J, Staller SJ, et al: The nucleus 24 contour cochlear implant system: adult clinical trial results. *Ear Hear* **23**: 41S-8S, 2002
- 8) C II Bionic Ear System Introductory Training Workshop in US, 2002
- 9) van Hoesel RJ, Tyler RS: Speech perception, localization, and lateralization with bilateral cochlear implants. *J Acoust Soc Am* **113**: 1617-30, 2003
- 10) Luntz M, Shpak T, Weiss H: Binaural-bimodal hearing: concomitant use of a unilateral cochlear implant and a contralateral hearing aid. *Acta Otolaryngol* **125**: 863-9, 2005
- 11) Gantz BJ, Turner C: Combining acoustic and electrical speech processing: Iowa/Nucleus hybrid implant. *Acta Otolaryngol* **124**: 344-7, 2004
- 12) Gantz BJ, Turner C, Gfeller KE, et al: Preservation of hearing in cochlear implant surgery: advantages of combined electrical and acoustical speech processing. *Laryngoscope* **115**: 796-802, 2005
- 13) Jackson KB, Mark G, Helms J, et al: An auditory brainstem implant system. *Am J Audiol* **11**: 128-33, 2002
- 14) Nevison B, Laszig R, Sollmann WP, et al: Results from a European clinical investigation of the Nucleus multichannel auditory brainstem implant. *Ear Hear* **23**: 170-83, 2002
- 15) Kuchta J, Otto SR, Shannon RV, et al: The multichannel auditory brainstem implant: how many electrodes make sense? *J Neurosurg* **100**: 16-23, 2004
- 16) Rauschecker JP, Shannon RV: Sending sound to the brain. *Science* **295**: 1025-9, 2002

Age-Dependent Degeneration of the Stria Vascularis in Human Cochleae

Teruhisa Suzuki, MD; Yukio Nomoto, MD; Takayuki Nakagawa, MD, PhD; Naofumi Kuwahata, MD; Hiroshi Ogawa, MD, PhD; Yukie Suzuki, MD, PhD; Juichi Ito, MD, PhD; Koichi Omori, MD, PhD

Objective: Aging is a common cause of acquired hearing impairments. This study investigated age-related morphologic changes in human cochleae, with a particular focus on degeneration of the stria vascularis (SV) and the spiral ganglion (SG). **Study Design:** Retrospective case review. **Methods:** The study group comprised 91 temporal bones from individuals aged 10 to 85 years who had no history or audiometric findings suggestive of specific causes of cochlear degeneration. We quantified the SV and SG atrophy at each cochlear turn using morphometric measurements. **Correlations of the SV and SG atrophy with age, audiometric patterns of hearing loss, and auditory thresholds were statistically investigated.** **Result:** The SV and the SG both showed a tendency for progressive atrophy to develop with age. However, statistically significant correlations were observed between aging and SV atrophy only in the apical and basal cochlear turns. These findings were consistent with those reported previously in gerbils. No significant correlations were detected between SV or SG atrophy and audiometric findings. **Conclusion:** SV atrophy appears to be the most prominent anatomic characteristic of aged human cochleae. **Key Words:** Aging, atrophy, cochlea, human, pathology, spiral ganglion, stria vascularis.

Laryngoscope, 116:1846–1850, 2006

INTRODUCTION

Age-related degenerative hearing loss (HL) is known as presbycusis and is the most common cause of hearing impairments in adults. As human populations age, this condition is expected to become more prevalent. At present, the therapeutic options for presbycusis are limited to the use of hearing aids. Until recently, mammals were thought to be unable to regenerate cochlear elements; however, recent medical advances have highlighted the potential for the regeneration of cochlear elements through gene or cell therapy.^{1,2} In addition, animal experiments have identified various molecules that might be applied therapeutically to protect cochlear cells.^{3–5} Although these experimental findings have not yet been applied clinically, they could help to establish novel therapeutic strategies for presbycusis.

It is crucial to determine the cells or tissues in aged cochleae that should be targeted by future therapies. Several animal experiments have indicated that degeneration of the stria vascularis (SV) or the spiral ganglion (SG) is a prominent pathologic, age-related cochlear change.^{6–12} However, studies on human temporal bones will be necessary to confirm the precise targets for therapeutic strategies. Previous research has demonstrated several age-related histopathologic changes in human cochleae.^{13–18} However, the general features of aged cochleae have not yet been established for humans. This is partly because the subjects of previous studies have tended to include patients with ear diseases or profound hearing impairments. In such cases, cochlear degeneration might be caused by ototoxic pathogens or an ototoxic internal environment, which makes it difficult to distinguish the specific abnormalities caused by aging. Recently, two articles^{19,20} carefully excluded temporal bones of subjects with a history of ear diseases. However, previous authors have examined insufficient numbers of human temporal bones to allow the general histopathologic characteristics of aged cochleae to be determined. To address these issues, we conducted a quantitative analysis of age-related histopathologic changes of the SV and SG using a large sample of human temporal bones.

From the Department of Otolaryngology (T.S., Y.N., N.K., H.O., Y.S., K.O.), Fukushima Medical University, School of Medicine, Fukushima, and the Department of Otolaryngology–Head and Neck Surgery (T.N., J.I.), Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan.

Editor's Note: This Manuscript was accepted for publication June 14, 2006.

This study was supported by Health and Labour Science Research Grants for Research on Sensory and Communicative Disorders from the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan.

Send correspondence to Dr. Koichi Omori, Department of Otolaryngology, Fukushima Medical University, School of Medicine, Hikarigaoka 1, Fukushima 960-1295, Japan. E-mail: omori@fmu.ac.jp; or Dr. Takayuki Nakagawa, Department of Otolaryngology–Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kawaharacho 54, Shogoin, Sakyo-ku, 606-8507 Kyoto, Japan. E-mail: tnakagawa@ent.kuhp.kyoto-u.ac.jp

DOI: 10.1097/01.mlg.0000234940.33569.39