

新規治療法開発に対する期待感は、耳鼻咽喉科医が日常の外來で強く感じていることではないと思われる。このような背景から、内耳再生など聴覚再生を目的とした研究が活発に行われており、一般市民の期待も高い。

ひとくちで聴覚障害の新しい治療といっても、感音難聴の原因は多様であり、症例ごとに病態も異なる。感音難聴の治療法開発への戦略を考えるにあたり、感音難聴の進行度に応じた治療法開発を想定することは、現実的対策を考えるにあたり有効な手段ではないかと考える。障害の原因や部位（例えば、有毛細胞障害なのか、血管条障害なのか）など病態に応じた治療を開発することが理想的であるが、臨床の現場では病態が特定できる感音難聴はむしろまれである。しかし、時間的、聴力喪失レベルに応じた進行度であれば、多くの耳鼻咽喉科医がイメージしやすいのではないだろうか。このような感音難聴進行度に対応して、最も妥当ではないかと考えられる治療戦略を想定してみた（図1）。感音難聴のごく初期には、予防的な治療法が現実的な手段と考えられる。これには、生活指導など幅広い対応が包括され、老人性難聴や騒音性難聴が対象疾患として想定される。予防という見地から、細胞移植や遺伝子治療より、薬物内服など非侵襲的なアプローチが望ましい。最近では、ダイエットやサプリメント摂取の有効性を示唆するような報告も散見される³⁹⁾。次の段階は、明らかな感音難聴が発症した比較的早い段階、例えば突発性難聴、遅発性内リンパ水腫、ウイルス性難聴が想定される。自覚症状が出現して間もない老人性難聴も含めることができるかもしれない。この段階の第一選択は、やはり薬物治療になるのではないだろうか。全身投与で有効性が期待できれば理想的だが、ごく限られた選択肢しかないのが現状であることは先述した。聴力障害が固定した段階に対しては、聴力喪失の程度、聴力型に応じ、補聴器、人工中耳、人工内耳、脳幹インプラントなどが選択される。これら電子器機の進歩にも目覚ましいものがあり、また装着性やデザインなどにも大きな改善が進みつつある。しかし、補聴器や人工内耳を装着している患者が聴力回復の可能性を求めて、外來を受診することはめずらしくなく、治療の有無について相談された経験がある耳鼻咽喉科医も少なくないのではないと思う。すなわち、進捗は著しいともいえるが、必ずしも患者は満足していないのが現状ではないだろうか。これらの電子器機の有効性が期待できない場合、あるいは、これらの電子器機に替わる手段として、細胞移植や遺伝子導入による内耳再生が期待されている⁴⁰⁾。

この総説では、感音難聴に対する薬物治療、すなわち、感音難聴発症直後、あるいは急性期といえる段階に

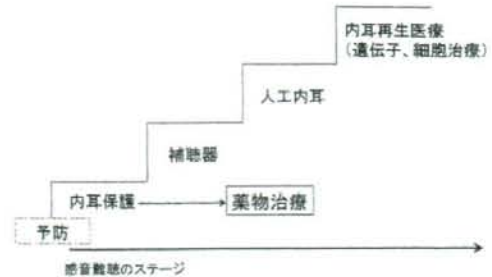


図1 感音難聴治療のストラテジー

に対する薬物治療の開発について、特に、内耳への薬物局所投与についての最近の基礎的研究の進捗状況と臨床応用の取り組みについて紹介する。まず、内耳薬物投与システム開発に関する基礎的研究について述べ、臨床試験に進むためのステップ、そして臨床試験の進捗状況について紹介する。最後に、今後の展望について述べたい。

内耳薬物投与システムに求められる条件

われわれは、臨床応用を念頭において内耳薬物投与システム開発に着手した。内耳薬物投与システムは、局所投与により効率よく内耳に薬物を到達させようとするものであるが、薬物の局所投与という方法は、決して新しいものではなく、30年以上前から鼓室投与として用いられている方法である。しかしながら、局所投与の有効性について、これまでに詳細な臨床的な検討は行われておらず、最近米国でステロイドの鼓室内注入の大規模な臨床試験が展開されていることが、今年のMid Winter Research Meeting of the Association for Research in Otolaryngology (ARO) で報告されていた⁴¹⁾。鼓室内投与は簡単な方法であり、手技自体の安全性は高い。しかし、内耳への薬物動態を考えた場合、ばらつきが大きく、1回投与では内耳に薬物が認められる時間はごく限られており、内耳保護効果を期待することはできず、なんらかの持続投与を行うための工夫が必要となる⁴²⁾。われわれが研究を開始した当初、いくつかのデバイスが内耳への持続的な薬物投与を目的として、臨床に供されていた。ひとつは、SilversteinのMicroWickというシステムである⁴³⁾。この方法はきわめて単純なもので、鼓膜切開、チューブ留置を行い、このチューブに細い綿棒のようなものを通し、正円窓窩に留置するというものである。薬物は通常の点耳という形で投与される。シンプルなシステムであることから、現在でも用いられているが、薬物の徐放という機能は全くなく、正円窓への投与の確実性にも疑問が残る。他には、埋め込み型浸透圧ポンプが臨床に供されていた、鼓室形成術の要領で外耳道

ゼラチンハイドロゲル VS PLGAパーティクル

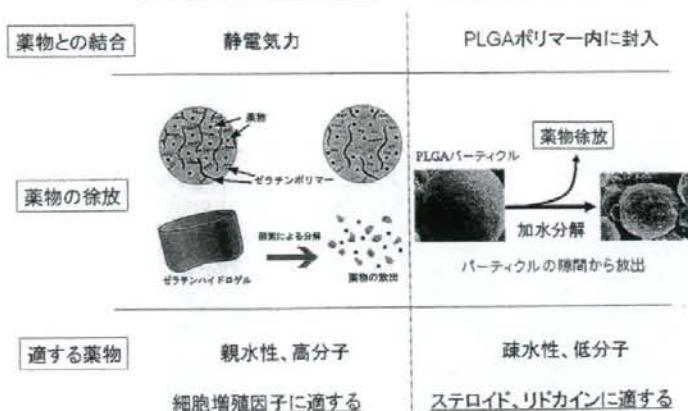


図2 バイオマテリアルを用いた薬物徐放

皮膚を挙上し、ポンプ先端部を正円窓窩に留置し、チューブは外耳道皮下を通し、体外にリザーバーを置くというものである。実際、ステロイド局所投与に用いられ、有効性を示唆する報告がなされているが¹⁰⁾、広く普及するには至らず、販売は停止している。投与できる薬物はリザーバーに一定期間入れておいても活性を失わないものではなくてはならないし、鼓室形成術に準ずる外科的侵襲を要する上に、治療終了後にデバイスを取り除く必要がある。このシステムは、外科的侵襲が問題であったが、薬物の徐放という点では優れたシステムであったといえる。

以上から、われわれは、開発すべき内耳薬物投与システムに求められる条件として、1) 簡便かつ安全性の高い方法であること、ただし、2) 耳鼻咽喉科医としての特色が活かせる、3) 薬物が効果を発揮する期間、適切な量の薬物を内耳に徐放することができる、を想定し、研究開発に臨むこととした。

バイオマテリアルを用いた薬物徐放

ドラッグデリバリーは、再生医学や組織工学の分野で注目されている研究テーマであり、世界で活発な研究が行われている。ドラッグデリバリー開発の中心的な研究テーマがバイオマテリアルを用いた薬物徐放である。われわれは、ドラッグデリバリー分野の研究成果を内耳に応用することにより、薬物徐放という問題は解決できるのではないかと考えた。バイオマテリアルによる薬物徐放について、簡単に説明を加えると、最も広く知られている方法としてシリコンからの薬物徐放がある⁹⁾。気管支喘息治療目的の気管支拡張薬の徐放製剤として広く用

いられているし、禁煙補助目的のニコチン徐放パッチや癌性疼痛治療のためのフェンタニル徐放パッチもこの方法を用いた経皮的な薬物徐放システムである。感音難聴治療研究でも、内耳への薬物徐放にシリコンを用いた研究が報告されているが¹⁰⁾、薬物徐放後もシリコンは中耳に残存するという問題がある。複数回投与が必要な場合には必ず取り出さなければならない。また、シリコンで徐放できる薬物は、種類が限定されている。従って、内耳へバイオマテリアルを用いた薬物徐放の応用を考える場合、生体内で分解されるバイオマテリアルを使用することが望ましい。また、多くの薬物の内耳への徐放を行い、治療効果を検証するためには、できるだけ多くの製剤に用いることが可能な薬物徐放システムを開発する必要がある。

生体分解性のバイオマテリアルとして、薬物徐放に用いられている材料として、ポリ乳酸やポリグリコール乳酸などの合成材料とゼラチンやヒアルロン酸などの天然材料がある。ポリ乳酸やポリグリコール乳酸は、吸収糸の材料としてすでに広く臨床で用いられている。ゼラチンやヒアルロン酸も種々の用途で医療材料として用いられており、生体への安全性が確認されている材料といえる。これらの材料には、それぞれに適した薬物があり、それぞれの特徴を生かした内耳薬物投与を考える必要がある(図2)。ポリ乳酸やポリグリコール乳酸を用いる場合、アセトンなどにポリ乳酸やポリグリコール乳酸と薬物を溶解、混合し、マイクロあるいはナノパーティクルを精製する¹¹⁾。これらのパーティクルが分解される過程で薬物が徐放される。従って、脂溶性で低分子、安定性の高い薬物がこの方法に適する。一方、ゼラチンを用

いる場合、あらかじめ陽性もしくは陰性に荷電させたゼラチンポリマーを作製し、薬物と静電的に結合させ、ゼラチンポリマーの加水分解に伴い薬物が徐放される¹⁴⁾。従って、ゼラチンポリマーには、水溶性で高分子な薬物が適している。われわれは、タンパクやペプチド製剤の徐放にゼラチンポリマーを用い、疎水性、低分子化合物の徐放にポリグリコール乳酸を用いることで、内耳障害治療を標的とした薬物の多くをカバーできる内耳薬物投与システムが開発できると考え、この2つのマテリアルを用いた内耳薬物投与システムを開発することとした。

ゼラチンハイドロゲルを用いた内耳薬物投与

ゼラチンハイドロゲルは、ゼラチンを化学的に重合させたゼラチンポリマーから構成されている。薬物徐放に用いるゼラチンポリマーは、静電的結合により薬物と結合するが、現在陰性あるいは陽性荷電する薬物に対するゼラチンハイドロゲルが1種類ずつ臨床応用可能な段階にある。実際には、種々の等電点のゼラチンを用いることにより、静電結合の特性はある程度変化させることが可能となる。ゼラチンは体内ではコラゲナーゼなどの酵素により加水分解され、薬物が徐放される仕組みとなっている¹⁵⁾。ゼラチンポリマーの加水分解の速度は、ゼラチンを化学重合させる程度をコントロールすることにより変化させることができるので、薬物を徐放する時間もある程度の範囲で制御可能となる。

われわれは、まず脳由来神経栄養因子 (BDNF) を投与薬物として選択し、蝸牛のラセン神経節細胞に対する保護効果を検討することとした。BDNFは、ラセン神経節細胞の発生、生存に深く関与していることが知られており、最近では聴覚刺激の中枢への伝達調整にも関与していることが示されている¹⁶⁾。さらに、埋め込み型ポンプや遺伝子導入を用いた実験などで、すでにラセン神経節細胞に対する保護効果が示されていた¹⁶⁾¹⁷⁾。従って、ゼラチンハイドロゲルの内耳への薬物投与に対する有効性を調べる実験モデルとして最も適切ではないかと考えた。過去の報告に準じて、耳毒性薬物全身投与により蝸牛有毛細胞を喪失させ、2次的なラセン神経節細胞変性が誘導されるモデルを用いた。第一に蝸牛外リンパへのBDNF徐放について調べたところ、1週間以上の徐放が可能であることが判明した¹⁸⁾。次に、ラセン神経節細胞の組織学的、機能的な保護効果について調べたところ、ゼラチンハイドロゲルによるBDNF投与により、ラセン神経節細胞の減少が抑制され、機能が保持されることが電気刺激聴性脳幹反応にて示された (図3)¹⁹⁾。つまり、ゼラチンハイドロゲルは、内耳への神経栄養

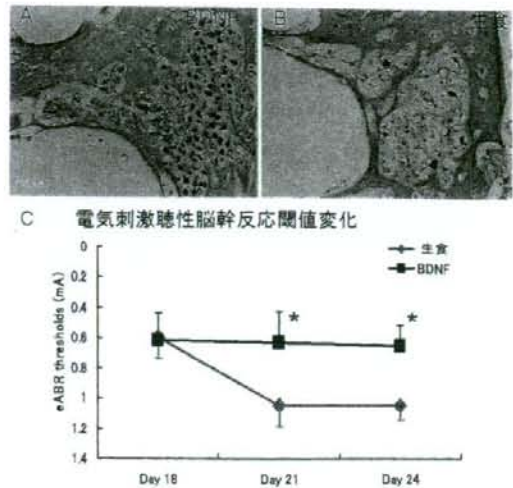


図3 ゼラチンハイドロゲルを用いたBDNF投与によるラセン神経節細胞保護効果
BDNFを局所投与された蝸牛では、ラセン神経節細胞が多く認められるが (A)、コントロールした生食投与を受けた蝸牛では、ラセン神経節細胞がほとんど消失している (B)。電気刺激聴性脳幹反応の閾値もBDNF投与を受けた蝸牛では低下が認められないが、生食投与を受けた蝸牛では経時的に低下している (C)。

子や細胞成長因子の投与に応用できることが示されたわけである。

次に用いた薬物は、インスリン様細胞成長因子1 (IGF1) という細胞成長因子である。IGF1を選択した理由は、1) 日本および米国で既に市販されている薬物であったこと、2) 内耳の発生や保護効果を示唆する基礎的な研究結果があったということが挙げられ、臨床応用に最も近い細胞成長因子と考えられたからである。IGF1の内耳に対する保護効果は十分には調べられていないとはいえなかったため、まず効果が期待しやすい条件、すなわち音響外傷前に薬物投与を行った。すると、IGF1を含浸させたゼラチンハイドロゲルを正円窓膜上に留置することにより、音響外傷から蝸牛有毛細胞を組織学的に保護することができ、恒久的な聴覚閾値上昇をほぼ完全に防御することができた¹⁷⁾。この結果を受け、臨床試験を実施するための非臨床試験としての実験を行った。治療の効果を調べるために、薬物投与は難聴発症後とし、急性高度難聴を対象とした臨床試験を想定し、音響外傷モデルに加え、内耳虚血モデルでの有効性も同時に検討した。なお、虚血モデル解析は愛媛大学耳鼻咽

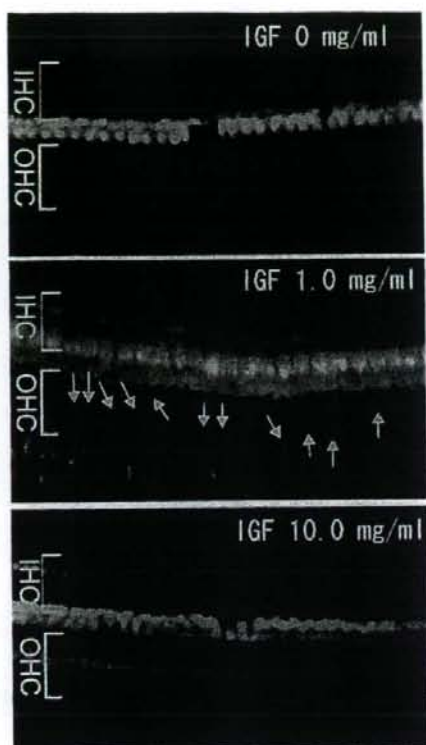


図4 ゼラチンハイドロゲルを用いたIGF1投与による蝸牛有毛細胞保護効果
音響外傷後、IGF1を含まない生食を投与された蝸牛では、ほとんどの外有毛細胞(OHC)が消失しているが、IGF1投与量が増加するに従い、残存している外有毛細胞数が増えている。内有毛細胞(IHC)には大きな変化は認められない。(文献18)より改変)

喉科羽藤直人先生が中心となって行った。結果、音響外傷、内耳虚血の両モデルともに感音難聴を有意に抑制することができ、組織学的にも蝸牛有毛細胞生存促進効果が確認された(図4)¹⁸⁾。さらに、中耳炎などの有害事象が起らないことも確認された。

ゼラチンハイドロゲル・IGF1治療の臨床応用

IGF1は既に販売されている薬物であり、ゼラチンハイドロゲルも血管再生などの臨床試験ですでに院内製剤として使用されていたこと²⁰⁾、さらに薬物投与方法が外用に相当することから、臨床応用への問題点は少ないと思われたが、プロトコル作成開始から倫理委員会承認までおよそ1年を要した。臨床試験実施までには解決すべき問題として、いくつかの課題があった。ひとつは、ヒ

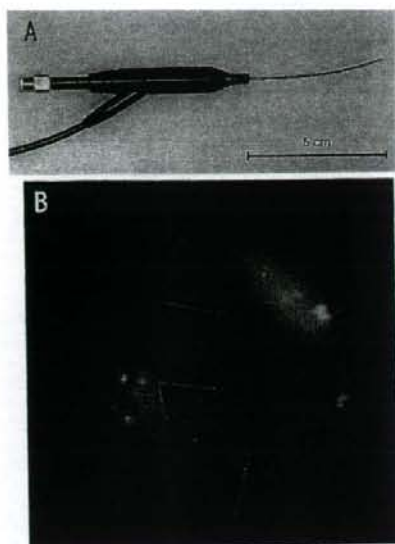


図5 超細径内視鏡(A)と経鼓膜的に超細径内視鏡により観察した正円窓(B)。矢頭は正円窓膜を示す。(文献21)から改変)

トでの投与手技の確立である。薬物側の安全性が高いことから、投与手技が有害事象の要因となる可能性が高い因子と考え、安全性に留意した方法の開発を意図した。また、正円窓窩に正確にゼラチンハイドロゲルを留置することが、治療の有効性に重要な因子となることから、確実しかも低侵襲かつ簡単な方法が必要となる。ヒト側頭骨標本(耳介、外耳道つき)を用いて、手術用顕微鏡、超細径内視鏡を用いて、外来で施行可能な方法を検討した。われわれが用いた超細径内視鏡は外径が1mm以下であり、2mmの鼓膜切開をおけば鼓室内のかかなりの範囲が観察できる。鼓膜後下象限に2mm程度の切開をおき、超細径内視鏡を挿入すると、確実に正円窓窩を確認することができ(図5)、手術用顕微鏡(外来処置用顕微鏡)下での操作を併用することにより、安全にしかも容易に正円窓窩にハイドロゲルが留置できることが分かった²¹⁾。

われわれにとって最大の課題は、臨床試験のデザインであった。科学的(臨床統計学的に正しい)かつ倫理的に考慮されたデザインが必要となる。しかし、いくら理想的なデザインであっても、症例のリクルートが行えないデザインでは臨床試験として成立しない。厳密なデザインでありながら、倫理的配慮に富み、なおかつ必要な症例数を集めることができる臨床試験ということになる。難しい課題である。また、当然のことながら基礎的な研究結果に立脚し、効果が期待できる症例を対象とし

適応基準

登録時に下記の規準を全て満たす患者を対象とする。

1)	聴音聴力検査および耳鼻咽喉科的診察にて突発性難聴診断基準の突発性難聴確実例または疑い例と診断されている	はい	
2)	誘発音響放射検査にて蝸牛有毛細胞障害が示されている	はい	
3)	ステロイド治療の開始日から1週間以上後の有効性判定において、不変と判定されている	はい	
4)	急性高度難聴の発症後30日未満である	はい	
5)	同意取得時において、年齢が20歳以上である	はい	
6)	耳鼻咽喉科外来に通院可能な全身状態である	はい	

除外基準

登録時に下記の除外規準に1つでも当てはまる患者は対象としない。

1)	活動性の慢性中耳炎、急性中耳炎、滲出性中耳炎および炎症所見が存在するあるいは耳管機能障害が存在する	いいえ	
2)	既にステロイド以外の感音難聴の治療として、パロキソピンの全身投与、プロスタグランジンE1およびI製剤の全身投与、高気圧酸素療法を実施している	いいえ	
3)	現在治療が必要な悪性新生物を有する	いいえ	
4)	悪性腫瘍の治療後5年以上経過しているが治療もしくは寛解状態が保たれていない	いいえ	
5)	重篤な肝障害を有する (AST>100, ALT >100)	いいえ	
6)	コントロール不良の糖尿病を有する (HbA1cが10を超えるもの)	いいえ	
7)	下垂体機能不全、副腎機能不全の治療中である	いいえ	
8)	生命予後が不良の合併症を有する	いいえ	
9)	妊婦、授乳婦および妊娠の可能性(意思)のある女性である	いいえ	
10)	重度の薬剤アレルギーの既往を有する	いいえ	
11)	過去1年以内にアルコールもしくは薬物依存の既往がある	いいえ	

図6 第I-II相臨床試験「急性高度難聴症例に対する生体吸収性徐放ゲルを用いたリコンビナント・ヒト・インスリン様細胞成長因子1内耳投与による感音難聴治療の検討」適応基準と除外基準

なければならない。通常の薬物の臨床試験では、第一段階として安全性のみを検討する第I相という臨床試験が健常者を対象として行われるが、今回は鼓膜切開を要することなどから、安全性と少数例での治療効果を調べる第I-II相臨床試験としてのデザインを行った。対象は、突発性難聴を含める急性高度難聴とし、厚労省班研究の突発性難聴診断基準での確実例および疑い例とした。本研究課題で行った動物実験でも音響外傷および内耳虚血を行ってから早いタイミングで治療的処置を行っているが、他の同様の実験でも薬物投与を早期に開始することが良好な治療効果に結びつくことが示唆されている。つまり、突発性難聴発症から早期に治療を開始した方が有効率は高まるのが期待される。しかし、確実なエビデンスはないがステロイドの全身投与が一般的な治療法として、世界で広く用いられている。すなわち、ある程度の有効性が期待できると推察される既存の治療法が存在するともいえる。いいかえると、すべての突発性難聴症例で効果がある程度分かっている治療法を受ける機会を奪うことはできないということになる。このような背景から、今回の臨床試験では、ステロイド全身投与が無効であった急性高度難聴症例を対象とし、ただし、発症後30日未満という条件を設けた。有効性を考えると2週間以内が妥当だと感じられたが、症例のリクルートを考

え、30日未満とした。次の問題は、症例数の設定である。症例数を設定するためには、統計学的な仮説が必要となる。つまり、ハイドロゲルによるIGF1局所投与をステロイド無効の急性高度難聴例に行った場合、何%で有効となるかが予想されるかを事前に設定しなければならない。そこで、これまでに京都大学でステロイド無効例に行われてきた治療法である高気圧酸素療法の臨床統計を行った。2000年から2006年に高気圧酸素療法を行ったステロイド無効突発性難聴症例は199例あり、この内63例に回復以上の治療効果を認めた。従って、回復以上は約33%となる。ハイドロゲルによるIGF1局所投与の回復以上の期待値を63%として、 α エラー0.05(片側)、 β エラー0.1とすると、二項分布に基づく必要適格例数は22例となるため、約10%の不適格例を見込んで目標登録症例数を25例とした。症例登録の適応基準と除外基準を図6に示す²⁾。エンドポイント(この試験から何がわかるか)は、1)ゼラチンハイドロゲルによるIGF1局所投与がステロイド無効急性高度難聴例(発症後30日未満)に対してどの程度の有効性が期待できるのか、2)有害事象はどの程度発生するのかを明らかにすることになる。2008年7月現在、12例の登録が終了している。京都大学医学部附属病院には、探索医療センターという基礎から臨床への橋渡し研究を行う機関があり、われわれ

の臨床試験も同センターの検証部の協力のもとにデザインを行い、実際の臨床試験における登録や経過観察では臨床部のサポートを受けて行っている。詳細な結果は公開できないが、やはり治療を行うまでの期間が長いと有効性は乏しい印象を受けている。現在のところ、問題となる有害事象は発生していない。

ポリグリコール乳酸を用いた内耳薬物投与

ゼラチンハイドロゲルは静電気力により薬物と結合することから、親水性でサイズの大きな分子に適する。疎水性、低分子な薬物については、ゼラチンハイドロゲルは十分な結合力を発揮できないため、薬物は短時間で放出されてしまい、徐放はできない。例えば、ゼラチンハイドロゲルと同じゼラチンポリマーであるゼルフォームなどを用いた場合も同様の理由で徐放はできない。われわれは、疎水性あるいは低分子化合物を徐放する手段として、ポリグリコール乳酸を用いたパーティクル形成を用いている。簡単にいうと薬物を封じ込んだ小さなパーティクルを作り、ポリグリコール乳酸が加水分解されるに伴い形成されるパーティクルのクラック（ひび）から薬物が放出される仕組みである。この手法は、全身投与する製剤としても用いることができる点がゼラチンハイドロゲルを用いた徐放と大きく異なる。現在、われわれはいくつかの薬物の徐放についてポリグリコール乳酸を用いた方法を用いて検討しているが、ここでは耳鳴り抑制を目的としたリドカインの徐放について紹介する。

リドカインは最も広く用いられている局所麻酔薬であるが、不整脈治療として全身投与でも用いられている。リドカインの点滴静注が耳鳴り抑制に有効なことは広く知られており、最も効果的な薬物のひとつである。また、鼓室内投与での有効性を示す報告も散見される²⁰。リドカイン全身投与は常に嚴重な副作用の監視の必要があり、局所投与ではめまいなどの前庭症状が問題となる。リドカインによる耳鳴り治療については、検討すべき課題が多く残されているが、作用時間が短いことも大きな問題の一つである。適切な濃度のリドカインを長期的に蝸牛に供給することができれば、耳鳴りの長期的な抑制、緩和が可能となる可能性がある。そこで、われわれはリドカイン含有ポリグリコール乳酸マイクロパーティクルを作製し、その徐放特性を生体内外で調べた。ポリグリコール乳酸では、ナノスケールのパーティクルを作ることも可能であり、ナノパーティクルは正円窓膜を通過し、蝸牛内での徐放が可能であることを既に報告しているが²⁰、長期的な徐放を目的とした今回の検討では、直径100 μm と5 μm の大小2つのサイズのマイクロパーティクルを作製し、リン酸緩衝液中での徐放動態を

調べた。5 μm のパーティクルでは、最初の5日間約50%のリドカインが放出され、残りが2週間かけて徐放されることが分かった。100 μm のパーティクルでは、最初の1日で約60%のリドカインが放出され、残りは4週間かけて徐放されることが示された。最初にある程度の量のリドカインが放出され、長期に濃度が維持される徐放動態が望ましいと考え、100 μm のパーティクルを使用して、生体内での徐放解析を行った。結果、2週間蝸牛外リンパ中にリドカインを検出することが可能であり、かなり長期の徐放が可能であることが分かった²⁰。リドカイン含有パーティクル局所投与による中耳、内耳の明らかな傷害は認められていない。以上の結果から、ポリグリコール乳酸は内耳へのリドカイン徐放に有効なバイオマテリアルであることが示唆された。

今後の展望

現在行っているゼラチンハイドロゲルを用いたIGF1局所投与による急性高度感音難聴治療の臨床試験を完了し、次のステップ、多施設での有効性の解析に進めることが第一の目標となる。ゼラチンハイドロゲルは、多くの細胞成長因子や神経栄養因子の徐放に用いることができるので、今後臨床での使用が可能である、あるいは近い将来に可能となる製剤の感音難聴治療への可能性を多角的に検討していきたい。ポリグリコール乳酸による薬物徐放では、まずリドカイン徐放による耳鳴り抑制に関する臨床試験開始が目標となる。現在、ステロイドの徐放についても検討しており、臨床応用を考慮した基礎的研究を展開中である。今回紹介させて頂いた内耳薬物投与システムを内耳再生医療に応用することも重要なミッションと考えている。われわれは、ノッチ情報伝達系障害薬が内耳有毛細胞再生に応用できる可能性を示唆する所見を得ている²⁰。このような薬物の内耳への徐放や内耳細胞移植治療の支持療法としての内耳薬物投与が内耳再生に関連する研究課題となる。

耳鼻咽喉科臨床医として内耳基礎研究を行っている。特に留学を経験されている先生方は感じられるようだが、欧米の内耳研究者との間に時間的、予算的ハンディを感じることもある。そして、「日本で臨床しながら、研究してもだめだ」という声をしばしば耳にする。しかし、今回紹介させて頂いた一連のトランスレーショナル（橋渡し）研究は、基礎的研究ができる臨床医が最も有利な分野ではないだろうか。基礎的研究から得られた着想を実際に自分の手で臨床まで持っていき、逆に臨床の現場で感じるジレンマを解消するためのプロジェクトを立ち上げることもできる。一方、多くの他分野の研究者の協力がなければ、内耳薬物投与システムの開発研究、

そして臨床応用を行うことはできなかったことも事実である。ゼラチンハイドロゲル、ポリグリコール乳酸マイクロパーティクル作製では、京都大学再生医学研究所の田畑泰彦教授のグループにお世話になり、東京慈恵会医大DDS研究所の故・水島 裕教授、楢垣 恵教授には、ナノパーティクルに関連する研究でご協力頂いた。リドカイン濃度測定では武庫川女子大学薬学部岡村 昇教授のお世話になった。臨床試験は、京都大学医学部附属病院薬剤部および探索医療センターの協力のもとに現在施行中である。関係各位にこの場をお借りして深謝いたします。

参考文献

- 1) Someya S, Yamasoba T, Weindrich R, Prolla TA, Tanokura M: Caloric restriction suppresses apoptotic cell death in the mammalian cochlea and leads to prevention of presbycusis. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1613-1622.
- 2) Hirose Y, Sugahara K, Mikuriya T, Hashimoto M, Shimogori H, et al: Effect of water-soluble coenzyme Q 10 on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 2008; 1: 1-6.
- 3) Okano T, Nakagawa T, Endo T, Kim TS, Kita T, et al: Engraftment of embryonic stem cell-derived neurons into the cochlear modiolus. *Neuroreport* 2005; 16: 1919-1922.
- 4) Izumikawa M, Minoda R, Kawamoto K, Abrashkin KA, Swiderski DL, et al: Auditory hair cell replacement and hearing improvement by Atoh1 gene therapy in deaf mammals. *Nat Med* 2005; 11: 271-276.
- 5) Raunch SD: Clinical trial and outcome research. Abstracts of the 31st annual mid winter research meeting of the association for research in Otolaryngology 2008; 31: 1-2.
- 6) Plontke SK, Salt AN: Simulation of application strategies for local drug delivery to the inner ear. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006; 68: 386-392.
- 7) Silverstein H: Use of a new device, the MicroWick, to deliver medication to the inner ear. *Ear Nose Throat J* 1999; 78: 595-598.
- 8) Plontke S, Lowenheim H, Preyer S, Leins P, Dietz K, et al: Outcomes research analysis of continuous intratympanic glucocorticoid delivery in patients with acute severe to profound hearing loss: basis for planning randomized controlled trials. *Acta Otolaryngol* 2005; 125: 830-839.
- 9) Colas A: Silicones in pharmaceutical applications. *Dow Corning Healthcare Industries*. <http://www.dowcorning.com/content/publishedlit/51-993a-01.pdf>.
- 10) Arnold W, Senn P, Hennig M, Michaelis C, Deingruber K, et al: Novel slow-and fast-type drug release round-window microimplants for local drug application to the cochlea: An experimental study in guinea pigs. *Audiol Neurotol* 2005; 10: 53-63.
- 11) Ishihara T, Izumo N, Higaki M, Shimada E, Hagi T, et al: Role of zinc in formulation of PLGA/PLA nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate and its release profile. *J Control Release* 2005; 105: 68-76.
- 12) Young S, Wong M, Tabata Y, Mikos AG: Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules. *J Control Release* 2005; 109: 256-274.
- 13) Ruttiger L, Panford-Walsh R, Schimmang T, Tan J, Zimmermann U, et al: BDNF mRNA expression and protein localization are changed in age-related hearing loss. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 586-601.
- 14) Shinohara T, Bredberg G, Ulfendahl M, Pyykkö I, Olivius NP, et al: Neurotrophic factor intervention restores auditory function in deafened animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 1657-1660.
- 15) Nakaizumi T, Kawamoto K, Minoda R, Raphael Y: Adenovirus-Mediated Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor Protects SGNs from Ototoxic Damage. *Audiol Neurotol* 2004; 9: 135-143.
- 16) Endo T, Nakagawa T, Kita T, Iguchi F, Kim TS, et al: A novel strategy for treatment of inner ears using a biodegradable gel. *Laryngoscope* 2005; 115: 2016-2020.
- 17) Iwai K, Nakagawa T, Endo T, Matsuoka Y, Kita T, et al: Cochlear protection by local IGF-1 application using biodegradable hydrogel. *Laryngoscope* 2006; 116: 526-533.
- 18) Lee KY, Nakagawa T, Okano T, Hori R, Ono K, et al: Novel therapy for hearing loss: Delivery of insulin-like growth factor-1 to the cochlea using gelatin hydrogel. *Otol Neurotol* 2007; 28: 976-981.
- 19) Fujiwara T, Hato N, Nakagawa T, Tabata Y, Yoshida T, et al: IGF1 treatment via hydrogels rescues cochlear hair cells from ischemic injury. *Neuroreport* (in-print).
- 20) Marui A, Tabata Y, Kojima S, Yamamoto M, Tambara K, et al: A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I-IIa study. *Circ J* 2007; 71: 1181-1186.
- 21) Hiraumi H, Nakagawa T, Ito J: Efficiency of a transtympanic approach to the round window membrane using a

- microendoscope. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (in-print).
- 22) <http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~ent/ClinicalTrial/GelforMedipro.html>.
- 23) Sakata H, Kojima Y, Koyama S, Furuya N, Sakata E: Treatment of cochlear tinnitus with intratympanic infusion of 4% lidocaine into the tympanic cavity. *Int Tinnitus J* 2001; 7: 46-50.
- 24) Tamura T, Kita T, Nakagawa T, Endo T, Kim TS, et al: Drug delivery to the cochlea using PLGA nanoparticles. *Laryngoscope* 2005; 115: 2000-2005.
- 25) Hori R, Nakagawa T, Sakamoto T, Kikkawa SY, Ono K, et al: Sustained release of lidocaine into the cochlea via biodegradable materials. Abstracts of the 31st annual mid winter research meeting of the association for research in Otolaryngology 2008; 31: 26.
- 26) Hori R, Nakagawa T, Sakamoto T, Matsuoka Y, Takebayashi S, et al: Pharmacological inhibition of Notch signaling in the mature guinea pig cochlea. *Neuroreport* 2007; 18: 1911-1914.

連絡先 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科

中川隆之