

### 3. 内耳への薬剤投与を目的とする体内埋め込み型マイクロポンプの開発

研究分担者 芳賀 洋一 東北大学 教授

**研究要旨** 超音波により発生する音響流を用い、恒常的な薬剤投与を目的とした体内埋め込み型マイクロポンプシステムの改良・試作を行った。具体的には 1)ポンプ構成・トランスミッター・タンク等の改良, 2)ヒト用に試作した実寸大マイクロポンプの検討・評価を行った。

#### A. 研究目的

日本人における遺伝性難聴の大半は、内耳に発現する膜タンパク質 Connexin26(*GJB2*)及び Pendrin(*SLC26A4*) が変異により正しく折りたたまれないミスフォールディングにより、その結果機能低下することに起因する。これまでの薬剤投与手段は鼓膜に微小な切開を行い、薬剤を正円窓上に塗布するものであり、投与の度手術を行わなければならなかった。本研究では、変異タンパク質の正しい折りたたみを促す物質を恒常的に内耳へと投与するため、蝸牛への試薬導入用の体内埋め込み型マイクロポンプの開発を行う。

超音波により発生する音響流を利用したマイクロポンプを試作し、超音波によりポンプが駆動し、送液が可能であることを実験的に確かめた。

#### B. 研究方法

マイクロポンプシステムの試作機を用いて正常マウスの蝸牛内に薬物を導入する。薬物の導入効率及びポンプシステムの生体適合性を考慮し、ポンプシステムの改良を行い、ヒト用の埋め込み型ポンプを開発する。

##### 1. マイクロポンプ概要

マイクロポンプシステム概要を Fig. 1 に示す。乳突蜂巣の骨内に作成することができる空間は短径 10 mm×長径 20 mm×奥行 15 mm の円筒形である。この空間を利用して薬剤タンク(ドーナツ型)とポンプを設置する。タンクに充填した薬剤は、体外に設置した超音波プローブから超音波が照射されたときのみ、ポンプからチューブを通して蝸牛に送出される。本研究では、ポンプの駆動力として音響流を使用する。音響流は超音波の伝搬過程で駆動力を得るため、音源付近で加速流となる細いビーム状の流れになる。音響流をポンプ内で選択的に発生させるためポンプの底面部に超音波透過膜を取り付ける。超音波透過膜として、音響インピーダンスが皮膚に近いポリエチレンを使用した。

##### 2. 音響流を利用した実寸大ポンプの駆動実験

超音波透過膜(ポリエチレン)を実装したポンプの駆動検証を行った。Fig. 2(a)に実験装置の概要を示す。Fig. 2(b)に示すポリエチレン装着部から液体が漏れないことを確認した後、実験を行った。トランスミッターは Fig. 3(a)断面図のサイズで圧電素子(PZT N-61, NEC Tokin)を加工し、30 mm 先に焦点を持ち超音波強度を高める。作製し

たトランスミッター(Fig. 3(b))を負荷電圧 80 V, 3.85 MHz で駆動し、ポンプの先端に取り付けるチューブは、外径 3 mm, 内径 2.94 mm, 長さ 50 mm のポリイミドチューブを用いた。実際に体内に埋め込む際に求められるチューブのサイズ条件を満たしている(Fig. 4)。また、ポンプの駆動により薬剤が吐出され続けるとタンク内部は陰圧となり、結果、液体は吐出されなくなる。そこで、タンク内部に柔軟な袋を設置し液体の吐出に伴い袋が収縮する設計を用いる(Fig. 5)。今回は Fig. 6 に示すタンクを試作し用いた。

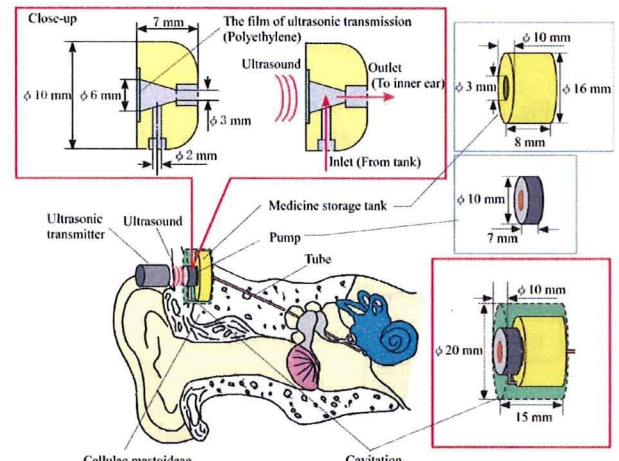


Fig. 1. マイクロポンプシステムの概要。

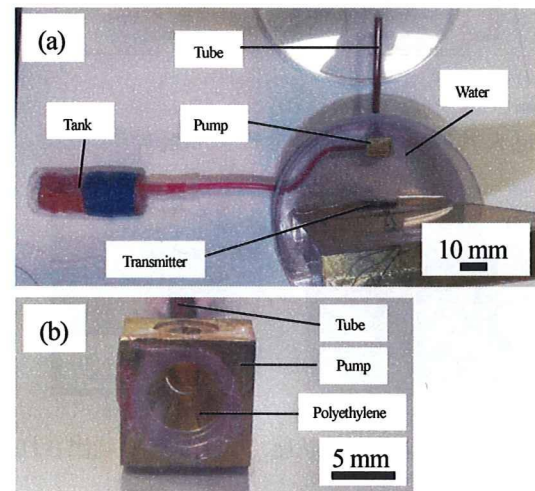
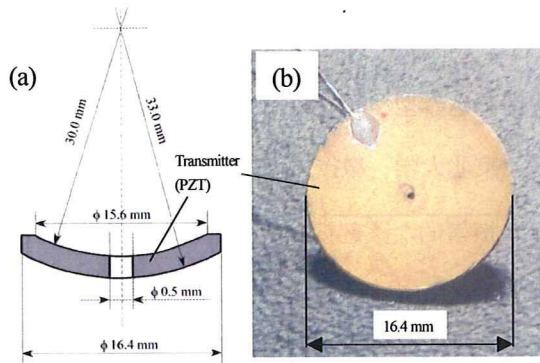
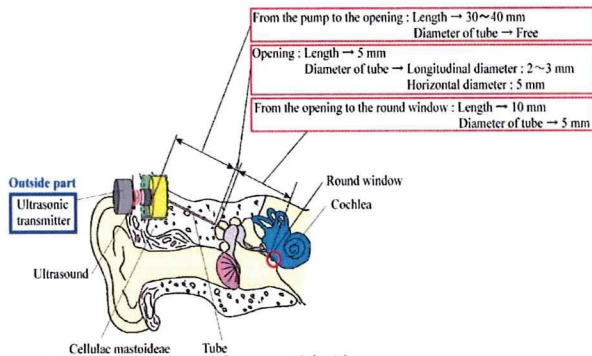


Fig. 2. 実験装置概要図。

(a): 実験装置概要。(b): ポンプ背面(ポリエチレン膜の装着)。

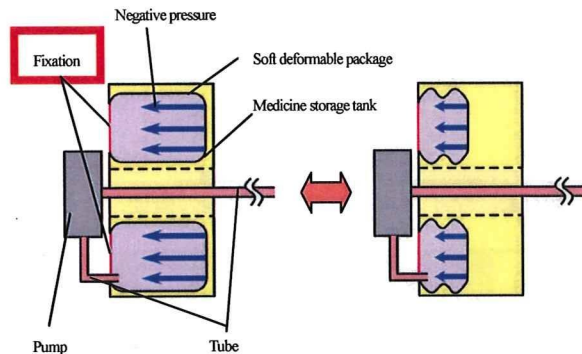


**Fig. 3.** トランスミッター概要.  
(a): トランスミッター断面図. (b): 作製したトランスミッター.

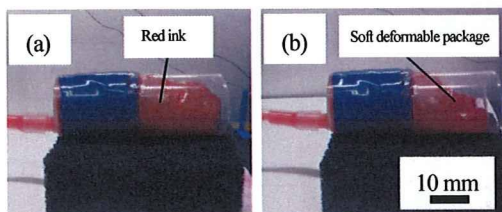


**Fig. 4.** チューブサイズ条件.

ポンプ設置箇所から解放口までは、太さを自由に設定できる。解放口付近は神経が集中しているため、太さを限定せざるを得ない。解放口から正円窓までは、空間が存在するため太さは5 mmが妥当である。



**Fig. 5.** タンク構造概要.



**Fig. 6.** 試作したタンク.  
(a): 薬剤が十分ある状態. (b): 薬剤が吐出されている状態.

### C. 研究結果

トランスミッターを駆動させ音響流が発生したときのみチューブ先端の吐出口から赤インクが出された。このことから、トランスミッターにより放射された超音波がポンプの超音波透過膜(ポリエチレン薄膜)を透過し、ポンプ内で音響流が発生していることが確認できた。また、トランスミッターへの負荷電圧を0~80 Vへと変化させることにより、液体の吐出量を調節することも可能であった。

### D. 考察

薬剤が不必要に投与されることを確実に防止するためのストップバルブが必要であると考えられる。また、皮膚を模した寒天によるファントムを準備し、トランスミッターにより発生した超音波の強度がどれだけ減衰しポンプ内の音響流に影響を及ぼすのか測定を行う。

### E. 結論

本研究の実験により、十分な薬剤吐出量が得られた。また、ポンプ・チューブなどサイズ条件は十分に満たしており、体内に埋め込むことも可能である。これから、体内に埋め込んだ際の駆動実験をしていく必要がある。

### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 4. 各種化合物の変異Pendrinの機能回復活性の評価方法の構築

研究分担者 平澤典保 東北大学 教授

##### 研究要旨

Pendrin は、Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, I<sup>-</sup>などの陰イオンの輸送を行なうタンパク質で、1塩基変異による機能消失と遺伝性難聴との関連性が明らかにされている。日本人では10種類の変異 Pendrin が報告されており、このうちある種の変異 Pendrin の活性はサリチル酸により回復されることが明らかにされている。しかし、サリチル酸自身は他のタンパク質にも結合して聴覚を低下させる作用もあり、治療薬とは成り難い。そこで、Pendrin の機能を回復させる薬物の探索を目的として、初年度はスクリーニング系の確立を目指した。多種類の化合物の Pendrin 機能回復活性を厳密に比較するために、変異 Pendrin (日本人で最も多い変異である H723R、M147V、S657N の3種) および野生型 Pendrin を安定発現させた HEK293 細胞を確立し、I<sup>-</sup> 放出作用を指標としたスクリーニング系の構築を試みた。種々条件検討の結果、細胞内 I<sup>-</sup> の取り込みも Pendrin 活性により影響を受け、細胞内トータル I<sup>-</sup> 量の変動することが明らかになり、これまでのアッセイ方法では I<sup>-</sup> を指標とした Pendrin 活性の回復作用の精密な比較はできないことが示唆された。今後、I<sup>-</sup> を能動的に細胞内に取り込む sodium iodide symporter (NIS)を共発現させる系、ならびに各種変異 Pendrin を発現させた細胞株を確立し、多種の変異 Pendrin を対象としたスクリーニング系を確立する。

##### A. 研究の背景と目的

遺伝性難聴の原因遺伝子の1つである Pendrin は、内耳等に発現する780アミノ酸からなる膜タンパク質である。Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, I<sup>-</sup>などの陰イオンの輸送を行なうタンパク質で、聴覚の維持に重要な役割を果たしている。これまで、日本人では10種類の変異 Pendrin が報告されており、その機能消失と遺伝性難聴との関連性が明らかにされている。本研究事業は、この変異 Pendrin の機能を回復させる薬物をマイクロポンプシステムにより投与することによる遺伝性難聴の革新的治療法の創成を

目指したものである。

本研究グループによりある種の変異 Pendrin の活性はサリチル酸により回復されることが明らかにされている。しかし、サリチル酸自身は他のタンパク質にも結合して聴覚を低下させる作用もあり、治療薬とは成り難い。そこで、Pendrin の機能を回復させる薬物の探索を目的として、初年度はスクリーニング系の確立を目指した。これまで Pendrin 活性は HEK293 細胞に変異 Pendrin を一過性に発現させ、<sup>125</sup>I 放出作用を指標として、その活性が測定されていた。しかしながら、本法



では、一過性発現株を用いるために、詳細な条件検討ができていないこと、さらに実験間の誤差が大きく、多種類の化合物の活性比較には不適當であることが考えられ、本研究ではまず、変異 Pendrin の安定発現株を作製し、安定発現株を用いたスクリーニング系の確立を目指した。すなわち、日本人で最も多い一塩基変異である H723R 変異を持つ Pendrin をはじめ、種々変異 Pendrin を安定発現させた HEK293 細胞を確立した。

## B. 研究方法

### B. 1. 安定発現株の作成

#### B. 1. 1. 遺伝子

ヒト野生型 Pendrin 及び変異 Pendrin (H723R, M147V, S657N の 3 種) 遺伝子を Flag tag 配列の下流に接続した発現プラスミド(pcDNA)は、東北大学 和田仁教授より、全長ヒト sodium iodide symporter (NIS) を含む発現プラスミドはオハイオ州立大学 Jiang 博士より供与された。

#### B. 1. 2. 安定発現株の作製

HEK 293 細胞を  $1 \times 10^7$  cells/ml となるように K-PBS 中に懸濁し、その 0.4 ml をエレクトロポレーション用キュベットにとった。各発現プラスミド 5  $\mu$ g を加え、エレクトロポレーター (BTX) により、15 msec 300 V の電圧をかけ、エレクトロポレーションを行った。プレートに蒔き、G418 600  $\mu$ g/ml 存在下で培養することにより、安定発現株を得た。

#### B. 1. 3. Western blotting

野生型 Pendrin ならびに H723R を安定発現させた HEK293 細胞において、Pendrin の発現を Western blot 法により確認した。細胞を溶解し、10%ポリアクリルアミドゲル電気泳動で、分子量ごとに分離し、タンパク質を PVDF 膜に

転写した。抗 FLAG 抗体及びビオチン化標識抗マウス IgG 二次抗体および ABC キットを用いて発現 Pendrin を化学発光により検出した。

#### B. 1. 4. 免疫染色

野生型 Pendrin あるいは変異 Pendrin を安定発現させた HEK293 細胞を、スライドガラス上で培養し、固定後、抗 FLAG 抗体および FITC 標識抗マウス IgG 抗体を用いて免疫染色を行い、蛍光顕微鏡で観察した。

## B. 2. Pendrin 活性の測定

### B.2.1. 安定発現株の場合

HEK293 細胞に発現した Pendrin の活性を評価するため、 $^{125}\text{I}$  を用いて、 $^{125}\text{I}$  の放出活性を測定した。HEK293 細胞( $5 \times 10^5$  cells/ml) 0.5 ml を 24-well dish, あるいは 1 ml を 6-well cluster dish に蒔き、翌日 10 mM サリチル酸を含む培地と交換する。12 時間後、培地を除き、High-Cl 溶液 (KCl (2 mM), NaCl (135 mM), CaCl<sub>2</sub> (1 mM), MgCl<sub>2</sub> (1 mM), D-glucose (10 mM), HEPES (20 mM)) を 1 ml 加え、37°C で 10 分間インキュベートした。 $^{125}\text{I}$  (111 kBq/ml) を含む High -I 溶液 (KCl (2 mM), NaI (135 mM), CaCl<sub>2</sub> (1 mM), MgCl<sub>2</sub> (1 mM), D-glucose (10 mM), HEPES (20 mM)) 中で 60 分間インキュベートして  $^{125}\text{I}$  を細胞内に取り込ませた。High-I 溶液で洗浄して細胞内に取り込まれなかった  $^{125}\text{I}$  を除いたのち、High-Cl 溶液 1 ml を加えて 10 分間インキュベートとして、細胞内  $^{125}\text{I}$  を排出させた。培養液上清を回収した後、細胞を可溶化剤 (0.1M NaOH, 0.1% SDS, 2% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 0.2 ml を加えて細胞を溶解した。培養液上清、および細胞溶解液中の放射活性を測定した。

### B.2.2. 一過性発現株の場合

各種遺伝子を Fugene を用いてトランスフェクトし、その 48 時間後に同様に Pendrin 活性

を測定した。

## C. 研究結果

### C.1. 変異 Pendrin の安定発現株の作製

日本人に最も多い変異である H723R および、M147V、S657N の3種類の変異 Pendrin を安定に発現する HEK293 細胞株ならびに野生型 Pendrin を安定に発現する HEK293 細胞株を樹立した。これらの Pendrin が発現していることは Flag tag に対する抗体を用いた Western blot 法 (図1) および免疫染色法 (図2) により確認した。免疫染色の結果から、一過性発現株で得られた結果と同様に、野生型

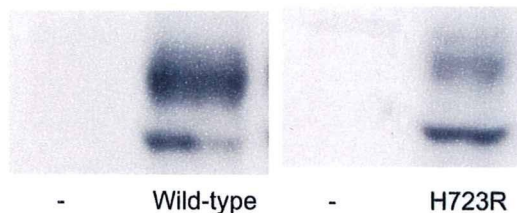


図1 Pendrin の発現

Western blot により野生型、および変異 Pendrin の発現を確認した。

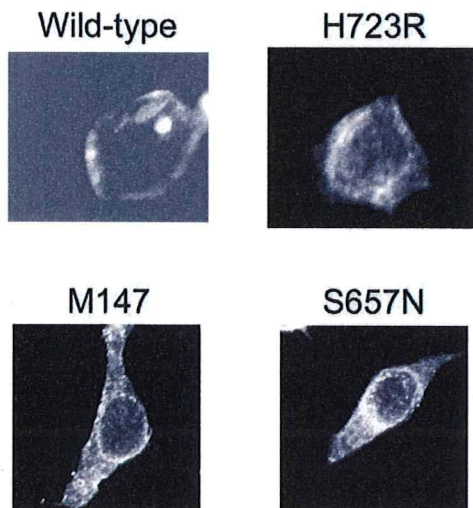


図2 Pendrin 安定発現株

野生型、および変異 Pendrin の発現を免疫染色で確認した。

Pendrin は主として細胞膜に、変異 Pendrin は

主として細胞質に分布することが確認された。

### C.2. Pendrin 活性の測定

これまでに報告されている Pendrin 活性の測定は、 $^{125}\text{I}$  の放出活性として測定している。その原理は細胞内に  $^{125}\text{I}$  を取り込ませ、その後一定時間内の  $^{125}\text{I}$  放出を細胞内に残存する  $^{125}\text{I}$  として測定するものであった。本方法では、各種 Pendrin の発現により、細胞内に取り込まれる  $^{125}\text{I}$  が一定であるという仮定に基づいたものである。今回、安定発現株を用いて同様の実験を行なったところ、野生型 Pendrin の発現により、細胞内  $^{125}\text{I}$  が低下したが、このとき培養液中へ放出された  $^{125}\text{I}$  は必ずしも増加しておらず、細胞内に取り込まれた  $^{125}\text{I}$  が低下していることが示唆された (図3)。一過性安定発現株を用いて再検討し、同様の結果が得られた。

### C.3. NIS 安定発現株の作製

前項の結果から、細胞内に取り込まれる  $^{125}\text{I}$  を増大させて、Pendrin 活性をより明確にする必要性が示唆されたため、 $^{125}\text{I}$  を細胞内に取り込むシンポーター NIS を安定発現する細胞株の調製に取りかかった。

## D. 考察

野生型 Pendrin および変異 Pendrin(H723R, M147V, S657N)の安定発現株を作製した。これらの細胞株を用いて  $^{125}\text{I}$  の放出活性を測定したところ、正確な Pendrin 活性を反映していない可能性が示唆された。さらに Pendrin と NIS の共発現系を構築し、高精度なスクリーニング系の確立を目指している。また、pH の変化など、 $^{125}\text{I}$  の放出以外の方法による Pendrin 活性の測定系の確立も必要であると考えられる。

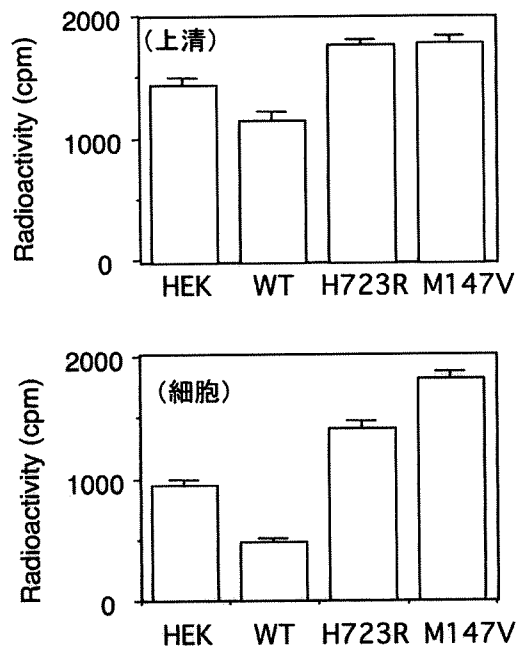


図3 Pendrin 活性 ( $^{125}\text{I}$  の放出活性) の測定

野生型 Pendrin 安定発現株では、変異 Pendrin 安定発現株に比べて  $^{125}\text{I}$  の細胞内残存量は少ないが、細胞外への放出量も少なかった。

#### E. 結論

変異 Pendrin 安定発現株を作製したが、種々化合物の Pendrin 活性回復作用を高精度で評価するためにはさらに詳細な検討が必要である。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 5. 化合物の設計と合成

研究分担者 中村 浩之 学習院大学 教授

### 研究要旨

遺伝性難聴患者の大半は内耳に発現する膜タンパク質 Pendrin 及び Connexin26 の遺伝子変異に起因する。遺伝子进行操作せずに難聴を治療する方法を開発する画期的な方法として、本研究代表者により治療薬を内耳局所に投薬するための体内埋め込み式のマイクロポンプシステムが提案され、本研究事業によりその実用化研究が進められている。そこで、本分担研究では、それと相補的な役割を持つ薬剤開発を行う。本研究では、Pendrin 遺伝子の変異により難聴となった患者の持つ遺伝子そのものではなく、その遺伝子から産生される機能を失った変異 Pendrin を標的にし、その機能を回復させる化合物を探索し創薬に結びつける。鎮痛作用を有することが古くから知られているサリチル酸が、この機能を失った変異 Pendrin に対し、シャペロン活性作用を有することが予備的実験においてわかっている。そこで、サリチル酸をリード化合物として、誘導体を合成することにより、構造活性相関 (SAR) を検討し、本マイクロポンプシステムに最適な薬剤開発を行う。

### A. 研究の目的

遺伝性難聴患者の大半は内耳に発現する膜タンパク質 Pendrin 及び Connexin26 の遺伝子変異に起因する。本研究代表者らのこれまでの研究により、Pendrin と相同性が高く、内耳外有毛細胞に発現する膜タンパク質 Prestin (SLC26A5) において、変異により Prestin が細胞内でミスフォールディングして機能を失う場合、分子シャペロンとして働く物質を細胞に投与すると、変異 Prestin がリフォールディングし、その機能が回復することが発見された。そこで、変異 Prestin と同様にミスフォールディングした変異 Pendrin をリフォールディングさせ、それらの機能を回復させる薬剤の開発を目的とする。このような薬剤が見出すことができれば、本研究代表者らにより進められているマイクロポンプシステムと組み合わせることにより、遺伝性難

聴の治療においてQOLの向上が期待できる。

これまで鎮痛作用を有することが古くから知られているサリチル酸が、Pendrin 変異体に分子シャペロンとして働き膜移行性を促しその機能発揮に関わっていることが明らかとなっており、本研究ではさらにシャペロン活性の高い化合物を見出すことを目的として研究を進める。

### B. 研究方法

サリチル酸が Pendrin 変異体に分子シャペロンとして働き膜移行性を促しその機能発揮に関わっていることが、本研究事業の代表者・和田および分担者・平澤、石原によって明らかとなった。具体的には、HEK293 細胞に発現させた 10 種類のミスセンス変異 Pendrin (P123S, M147V, K369E, A372V, N392Y, C565Y, S657N, S666F, T721M, H723R)のうち、8 種類の変異体 (P123S, M147V, A732V, N392Y, S657N, S666F,

T721M, H723R)が細胞内に蓄積されており、更に、サリチル酸により 4 種類の変異体(P123S, M147V, S657N, H723R)が細胞内から細胞膜に移行することが見出された。これらの、変異株に対して、5つのサリチル酸類縁体に関して、シャペロン活性を評価したところ、2-ヒドロキシベンジルアルコールならびに 2,3-ジヒドロキシ安息香酸が、P123S 変異体において分子シャペロン活性を示すことが明らかにされた。その一方で、2-ヒドロキシアセトフェノンおよびサリチル酸メチルでは、その活性は低下することが分かった。そこで、21 年度は、これらの化合物の構造に共通に有するシャペロン活性に必要な部位を抽出し、高いシャペロン活性を有する化合物の探索を行った。

### C. 研究結果

P123S 変異体に対し、1 mM でシャペロン活性を見出した化合物の構造を図 1 に示した。

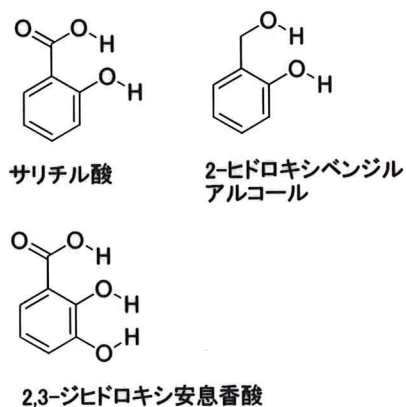


図 1. Pendim P123S 変異体に対するシャペロン活性分子の化学構造式

そこで、まずサリチル酸に関してその安定な 3 次元立体構造の配座異性体について MM2 計算を行った。その結果、図 2 に示すように、カルボニル基の非共有電子対と 2 位の水酸基が水素結合を形成できるような構造が安定であること

が分かった。同様に、2-ヒドロキシベンジルアルコールに関して安定な配座構造計算を行ったところ、サリチル酸の場合と異なり、2 つの水酸基が同一平面上からはみ出ていることが分かった。

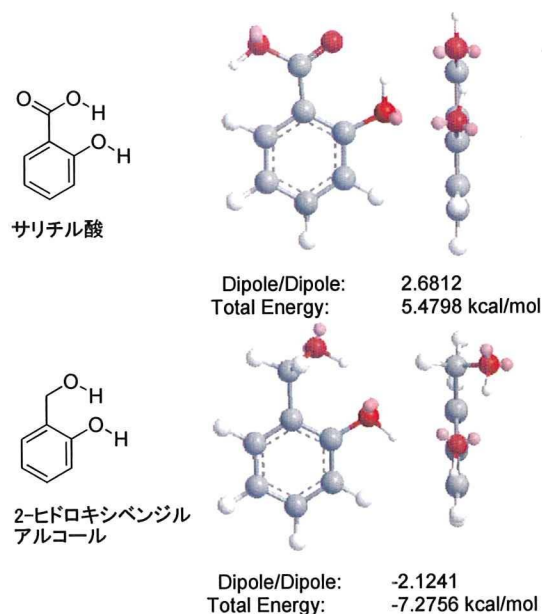
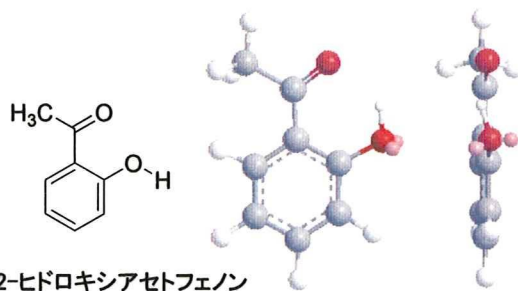


図 2. P123S 変異体に対するシャペロン活性分子の予想される立体構造

その一方で、P123S 変異体に対し弱いシャペロン活性を示した 2-ヒドロキシアセトフェノンでは、カルボニル基と 2 位の水酸基が同一平面上に位置しているにもかかわらず、活性が低いことが分かった。このことから、次のように推測できる。仮に、サリチル酸が直接 Pendrin の P123S 変異体に結合してシャペロン活性を誘導しているのであれば、サリチル酸のカルボン酸基が結合する部位は極性の高い (hydrophilic な) ポケットであり、2-ヒドロキシアセトフェノンやサリチル酸メチルのような疎水性基が置換することで、その結合が阻害され、それゆえ活性が低下したと考えられる。





2-ヒドロキシアセトフェン

図3. P123S 変異体に対しシャペロン活性の低い2-ヒドロキシアセトフェノンの立体構造

#### D. 考察

以上の、構造活性相関の検討から Pendrin の P123S 変異体に対しシャペロン活性を有する化合物には、図4に示すような 1,3-プロパンジオール骨格を有する環状化合物が有望であることが示唆された。

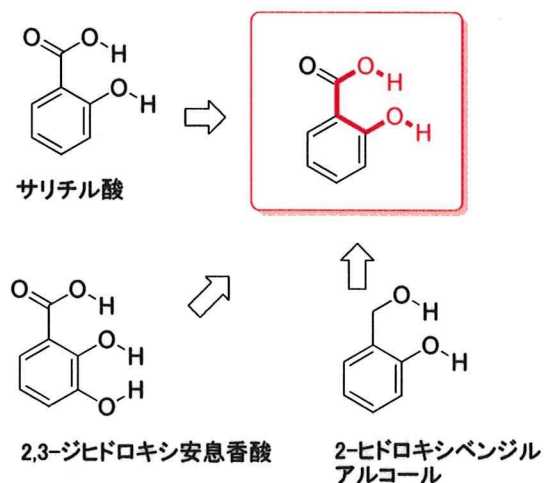


図4. Pendrin P123S 変異体に対する分子シャペロンの活性中心構造

これらの結果を踏まえ、図5に示す化合物をそれぞれ調整した。現在構造活性相関を本研究事業分担研究者の平澤らと検討を行っている。化合物1はアスピリンである。化合物2～5はサリチル酸の類縁体であり、化合物6～8はサリチル酸のフェノール性水酸基をチオール（化合物6）、アミン（化合物7）に変換したものであ

り、化合物8は化合物7のカルボン酸を還元したものである。化合物9～11はいずれもサリチル酸骨格のベンゼン環を取り除いたものであり、これらの化合物に対して構造活性相関を検討し、シャペロン活性に重要な骨格部位を限定して行く。

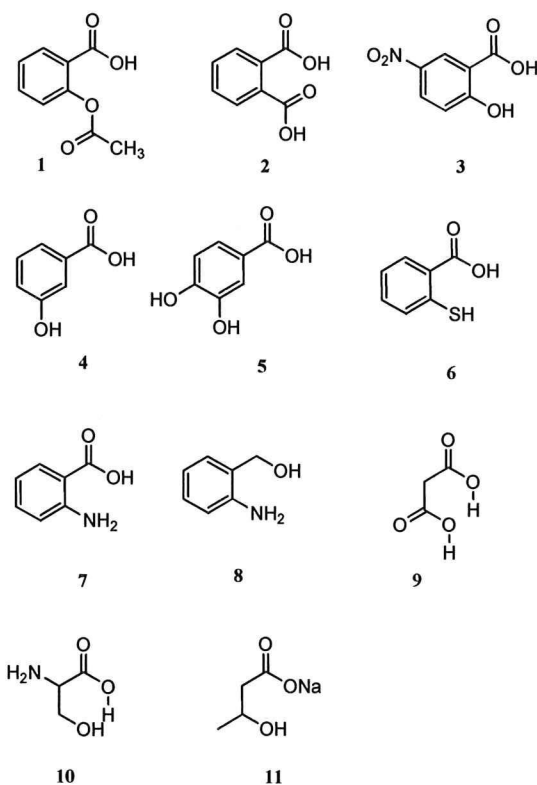


図5. Pendrin P123S 変異体に対する有望なシャペロン分子の化学構造

#### E. 結論

Pendrin 変異体のリフォールディングにサリチル酸誘導体が有効であることが示され、その類縁体構造の解析の結果、1,3-プロパンジオール骨格を有する環状化合物が有望であることが示唆された。22年度は図5に示した化合物の構造活性相関を検討し、高いシャペロン活性化合物の探索を行う。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

## 6. 難聴者 (児) の現状理解と QOL 向上を指向した社会・教育学的取り組み

研究分担者 石原 研治 茨城大学 准教授

### 研究要旨

本分担研究は、社会・教育の面から遂行課題を研究・発展させることを目的とした。

近年、新生児を対象とした聴覚スクリーニングが行われ難聴の早期発見が可能になったことや人工内耳や補聴器の性能が向上したことから、難聴児の言語習得のレベルも向上し、難聴を抱える子どもたちは聾学校だけではなく通常学校に在籍するケースも増えてきている。すなわち、通常の学校では受け入れるための準備が必要となり、養護教諭をはじめとする教員、保護者、そこに通う健聴な児童生徒の理解が必要である。しかし、難聴者の QOL は依然として十分でなく何らかの取り組みが必要となる。そこで、本研究では、私が所属する教育学部養護教諭養成課程の学生とともに、そのような疾患を持つ人の心の痛みを理解し、健康な人が疾患を持つ人と共に明るく楽しい生活が送れる環境および社会を作ることができるような社会構築を目指すため、難聴理解のための実践と現状の把握を行った。具体的には、(1) 特別講義の実施、(2) 信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室および付属人工内耳センターの見学、(3) 難聴者へのインタビューと健聴者への難聴に対するアンケートを行った。

### A. 研究の背景と目的

先天性難聴は新生児の 1000 人に 1 人の割合で誕生し、先天性疾患の中でも最も頻度の多い疾患に属する。その中でも遺伝性難聴は先天性難聴の原因の約 50% を占め、実に新生児の 2000 人に 1 人の割合で誕生する。この遺伝性難聴は遺伝子の変異に起因しているため、現在、根治する治療法はなく人工内耳や補聴器等を装用して難聴者の聴力が確保されている。

近年では、新生児聴覚スクリーニングが行

われるようになり難聴の早期発見が可能になった。この検査の導入に加え人工内耳や補聴器の性能が向上したことにより、難聴児がそれらを早期に装用することが可能になった。難聴児の言語習得のレベルも向上し、難聴を抱える子どもたちも通常学校に在籍するケースも珍しくない程に増えてきている。

しかし、感音性・伝音性問わず難聴者の Quality of Life (QOL) は健聴者からの認識という点で依然として十分ではない。工学や医薬学などの最先端研究では、難聴者の QOL

を向上させるという事を目標として治療薬や医療機器の開発研究が進められている。しかしながら、難聴者も健聴者も「ヒト」であるということを考えたとき、工学や医薬学などの「モノ」の開発発展による QOL 向上のみでは人と人とのつながりやすさややすさである社会面・精神面までは補いきることは出来ない。難聴者が自らの理想とする生き方および社会的にみて人間らしい生活を送ることができるためには、健聴者と難聴者の調和のとれた社会基盤を構築する教育の向上が工学や医薬学に加えて必要不可欠である。社会基盤を構築する「ヒト」、すなわち、医療や教育、福祉を向上させていくのも難聴者を含めた障害者と健聴者のすべて「ヒト」なのである。小学校、中学校あるいは高等学校といった学校は、児童生徒が学力を身につける場だけではなく、いろいろな人と出会い、考えを吸収して個々を形成・成長させていく場でもある。つまり、このような人格形成期にあたる学校での教育を児童生徒が社会に出る前の「プレ社会」と位置づけ、健聴児が難聴者の気持ちや疾病に関する理解を深めることができれば、健康な人と疾患や障害を抱える人が共に明るく楽しい生活が送れる環境および社会あるいはその基盤を作り上げる手段の一つとなり得るはずである。

そこで、本研究では、「マイクロポンプシステムを用いた分子シャペロンとして働く薬物投与による遺伝性難聴の革新的治療法の創生」という課題を社会・教育の面から研究・発展させることを目的とした。すなわち、第一に、健聴者が持つ難聴や難聴者に対する知識やイメージを調査することによって、現在の難聴者を取り巻く社会的環境について明らかにすること、第二に、難聴者やその保護者

の悩み、思いあるいは経験を面接調査や施設訪問によって明らかにすることを目的とした。そして、本研究では、教育学部という将来先生として小・中・高等学校で勤務する学生に難聴者やその保護者の QOL を向上させるためには学校教育でどのような働きかけができるか、学校という場を難聴者と健聴者の認識の差を埋める場としてどのように活用していけるのかを考察した。

## B. 研究方法

### B.1. 特別講義 I 実施

平成 21 年 10 月 31 日に、茨城大学で特別講義 I「基礎を知り、臨床を知り、患者さんの心を知る」を実施した。

#### B.1.1. プログラム

日時：10 月 31 日（土）

場所：茨城大学 教育学部

対象：養護教諭養成課程の院生および学部生  
および茨城県内の養護教諭および同門会の会員の方

内容：

13:00 ～ はじめに

13:10 ～ 財団法人 全日本ろうあ連盟  
創立 60 周年記念映画「ゆずり葉」上映  
(文部科学省選定 厚生労働科学省推薦映画)

15:15 ～ 講演 1 「聴覚のお話し」

講師 医学博士 織田 潔 先生  
仙台医療センター 耳鼻咽喉科

15:45 ～ 講演 2 「薬剤性難聴と遺伝子」

講師 薬学博士 平塚 真弘 先生  
東北大学 大学院薬学研究科 准教授

16:30 終了

#### B.1.2. 特別講義 I でのアンケート調査



#### B.1.2.1. 調査対象

特別講義 I に参加した養護教諭養成課程の学生と現職の養護教諭 47 名。

#### B.1.2.2. 調査内容

特別講義 I を受講したことで聴覚や聴覚障害について初めて知った事を記述してもらった。

### B.2. アンケート調査

#### B.2.1. 調査対象

茨城大学の学生 (教育学部・人文学部・理学部・工学部・農学部)

回収枚数 : 252 枚、有効回答枚数 : 244 枚 (96.8%)

#### B.2.2. 調査内容

- ・ 聴覚障害の有無
- ・ 聴覚障害を持つ人と出会ったことがあるか
- ・ 物が見えにくい状態と音が聞こえにくい状態のどちらが想像しにくいか
- ・ 聴覚障害者に対するイメージ
- ・ 聴覚障害の聞こえ方の症状に対する認識
- ・ 補聴器の効果に対する認識
- ・ 聴覚障害を持つ人と健聴者が同じ学校で学ぶことについてどう思うか (両方の立場で)
- ・ (聴覚障害を持っている人を対象に) 難聴を抱える人が生活をする上であると良いと思う工夫や配慮

### B.3. 面接調査

#### B.3.1. 調査対象

茨城大学に在学している先天性難聴を持つ男性に聴覚障害を抱える上での経験や想いに

ついて話を伺った。

#### B.3.2. 調査内容

聞こえにくいことで困った事、対人関係で困った事、生活する上で工夫している事を中心に自由に話してもらった。

### B.4. 施設訪問

信州大学附属人工内耳センターを見学した。医師や言語聴覚士、支援員の方の話を伺ったり、実際に人工内耳の調整や聴覚の刺激や言語習得の (リ) ハビリテーションを行っている様子を見学した。

## C. 研究結果

### C.1. 特別講義 I 「基礎を知り、臨床を知り、患者さんの心を知る」

聴覚障害者を描く映画を上映後、医学的および薬学的立場から聴覚障害について講義していただいた。聴講者には、聴覚や難聴について「初めて知ったこと」を自由記載してもらった。記載内容は、「聴覚の原理」「聴覚障害」「聴覚障害と医療」「聴覚障害者と教育」「聴覚障害者と権利」「聴覚障害者への認識」の 6 つのカテゴリに分類した。

#### ● 聴覚の原理

- ・ 音の増加はてこの原理であること
- ・ 80 dB は道路の騒音程度であること
- ・ 音は耳ではなく脳で聞いていること
- ・ あぶみ骨が最小の骨であること

#### ● 聴覚障害

- ・ 薬剤性の難聴があり、母系遺伝と関係あること ... 15 名
- ・ おたふくや風疹、ウイルスが原因で難聴に

- なることがあること ... 7 名
  - ・先天性難聴は新生児の 1000 人に 1 人と意外と高確率であること ... 7 名
  - ・難聴には先天性や後天性、軽度や重度があること ... 4 名
  - ・遺伝が主な聴覚障害の原因 ... 2 名
  - ・聴覚障害には 3 つタイプがあること
  - ・難聴者は日本に 600 万人いること
  - ・聴覚障害のレベルにはいろいろあること
  - ・薬剤性難聴は治療できないこと
  - ・心因性難聴が学力低下に影響する可能性があること
  - ・心因性難聴が能の疾患障害と関係していること
  - ・心因性難聴は学童期に多いこと
  - ・おたふく予防は難聴予防になること
- 聴覚障害と医療
  - ・人工内耳の存在 ... 5 名
  - ・予防接種について (有効であること等) ... 2 名
  - ・日本はワクチン後進国 ... 2 名
  - ・補聴器について
  - ・難聴を調べる方法として、脳波や耳から音が出てくる検査などがあること
  - ・実際には聞こえている心因性難聴の検査の仕方があること
  - ・難聴予防のための遺伝子診断ができること
- 聴覚障害者と教育
  - ・発話訓練というものがあること
  - ・聴覚の早期教育について
  - ・読話について
  - ・言葉の臨界期について
- 聴覚障害者と権利
  - ・免許取得の不利 (取得できない免許があった) ... 18 名
  - ・職業、運転免許の権利などは、ろう者たちの訴えにより守られたもの... 7 名
  - ・職業選択の自由が確保されていなかったこと ... 6 名
  - ・ワイドミラーを活用して自動車の運転ができるようになったこと ... 4 名
  - ・難聴者も様々な免許や資格が取得できること ... 3 名
  - ・聴覚障害に関する法律が改善されたこと... 3 名
  - ・難聴者も医療に携わる仕事に就くことが出来ること
  - ・聴覚障害に関する免許などの法律の改正がつい最近だということ
  - ・2001 年に法律が改正されたこと
- 聴覚障害者への認識
  - ・補聴器をつけていても全ての音が聴き取れるわけではないこと ... 4 名
  - ・難聴者を支える団体がいくつもあること... 4 名
  - ・難聴は種類や程度が様々であるため、対応もそれぞれにするべきだということ... 4 名
  - ・自分が知らなかったところでいろいろな活動が行われていたこと ... 3 名
  - ・人工内耳が他人の声の全てをひろえるわけではないこと ... 2 名
  - ・音のない世界がどのような世界かということ
  - ・難聴の方が自分の子どもも聴覚障害であつてほしいと望むことがあること
  - ・電話に困るということ

- ・手話を使うなという時代があったこと
- ・ろうは優れた才能という考え方があること
- ・身体の接触の機会が多くなり、そのため感情が鮮明に伝わること

全体的に見て、「聴覚障害者と権利」「聴覚障害」「聴覚障害者への認識」に多くの意見があった。

「聴覚障害者と権利」の項目では、聴覚障害者に対して運転免許や職業資格の取得（職業選択に関わる）の制限が最近まであったことに気づき驚いたというものが多かった。その反面、聴覚障害者も医師等の職業ができるという事を意外に感じた人もいた。

「聴覚障害」の項目においては、薬剤性難聴や心因性難聴の存在を知り、難聴の原因には思いのほか様々なものがあるという事を初めて知った人が多かった。また、難聴者の人数や発生頻度を知り、聴覚障害に対して少し身近に感じたものも次いで多かった。

「聴覚障害者への認識」の項目では補聴器や人工内耳を使用しているも健聴者のように聞こえているのではないという事を初めて知った人が多く、また、人工内耳というものがあること自体を新しい発見といている人もいた。これらのことから、補聴器や人工内耳が普及している現在でも、健聴者にとってはその効果や存在の認識がまだまだ低いという事が予想された。聴覚障害者には様々な症状の種類や程度をかかえている人がいるという事への気づきから、対応（コミュニケーション等）はその人にそれぞれ合ったものがあり、決めつけて行動に出ることは間違っているという考えにいたった人もみられた。

調査した「初めて知ったこと」は今まで知る機会がなかったから知らなかったことだが、

裏を返せば少しの機会があれば簡単に知る（理解する）ことができる事柄である。このことを念頭に考えると「知る機会」というものが今までであった者となかった者では難聴者やその人たちをとりまく様々な事（症状、装用器具や権利）の認識において何らかの差があるのではないかと考えた。

そこで、さらに茨城大学の学生を対象にアンケート調査を実施した。

## C.2. 茨城大学生へのアンケート調査

「C.1. 特別講義 I ... から」で記述したように、聴覚障害（難聴）について知る機会があった者と無かった者では聴覚障害や聴覚障害者に対する認識やそれらを取り巻く様々な事柄についての認識において差があるかを明らかにするため、アンケートを実施した。本アンケートでは設問を簡略化するため、「知る機会」を「聴覚障害者（難聴者）との出会い」に置き換えた。質問の項目としては出会いの有無をはじめとして、聴覚障害の症状についてのイメージ、補聴器の効果はどのようなものであるかと思うか、聴覚障害者の生活制限や職業制限に対してどのようなイメージを持っているかが伺えるような内容を取り入れた。また、聴覚障害は視覚障害に比べて症状のイメージがつきにくい事も聴覚障害の理解に關連しているのではないかと仮定し、聴覚障害と視覚障害の症状のどちらがイメージしやすいか、という項目も盛り込んだ。

### C.2.1. 調査対象

アンケート調査の対象者である茨城大学の学生（全 244 名）の所属は以下の通りであった（表 1-3）。

表 1

学部	人数	%
教育	141	57.8
人文	17	7.0
理	47	19.3
工	34	13.9
農	5	2.0
計	244	100.0

表 2

学年	人数	%
1	89	36.5
2	50	20.5
3	47	19.3
4	58	23.8
計	244	100.0

表 3

性別	人数	%
男	119	48.8
女	125	51.2
計	244	100.0

### C.2.2. 結果

質問 1 あなたは聴覚障害をもちますか。

聴覚障害 (難聴) をもっている (もっていた) かどうかという質問の回答は表 4 の通りである。この項目は、難聴者と健聴者の意識それぞれについて調査するために設けたものである。

表 4

	人数	%
聴覚障害あり	5	2.0
聴覚障害なし	239	98.0
	244	100.0

聴覚障害ありと答えた人には、さらに質問 2, 3, 4 を実施した。

聴覚障害なしと答えた人には、さらに質問 5, 6, 7, 8, 9, 10 を実施した。

以下の質問 2 ～ 4 は、「聴覚障害あり」と答えた 5 人へのアンケートの結果。

質問 2 聴力レベルや装用器具について教えてください。

A: ある一定の音域がきこえないが、実害がないため装用器具は使用していない。

B: 両耳とも先天性難聴で、聴力レベルが低く人工内耳を装用している。

C: 先天性難聴で障害者手帳 6 級。補聴器を装用している。

D: 片耳が先天性難聴。片耳だけなので装用器具は使用していない。

E: 両耳が後天性の感音性難聴で、人との会話に困るため補聴器を装用している。

質問 3 「難聴を抱える人が生活する上であれば良い工夫や配慮」について教えてください。

- コミュニケーションをとるとき
  - ・ ゆっくり話して欲しい。
  - ・ 何度も話を聞き返してしまう事を受け入れて欲しい。
  - ・ 大きな声で話して欲しい。



- ・ 身ぶり、手ぶりがあると良い。
- 制度・法律について
  - ・ 特に変えて欲しいものはない。
  - ・ 補聴器等の器具に関する情報を、メガネやコンタクトレンズ並みに得られるようにして欲しい。
- 学校環境
  - ・ 特に不便を感じた事はないが、授業の際に席を前の方にする配慮があると嬉しい。
  - ・ 授業の時に先生の話がわかるような工夫をして欲しい。
- 公共の設備
  - ・ 暗い夜道が恐いのもっと道路を明るくして欲しい。
- 健聴者に伝えたいこと
  - ・ 障害を持っていても感情やその他の中身は普通の人と同じなので、特別に接し方に気負わなくても大丈夫。

質問 4 健聴者と聴覚障害者が同じ学校(通常学校)で学ぶことについてお聞きします。健聴者の立場と聴覚障害者の立場の両方の立場になったつもりでお答え下さい。

- 健聴者の立場だったら

表 5

健聴者の立場だったら	人数	%
賛成	4	80.0
反対	0	0.0
わからない	1	20.0
合計	5	100.0

#### 賛成理由

- ・ 聴覚障害を持っていてもほとんど普通の人とかわらないから。
- ・ 聴覚障害者を受け入れる学校が少ない。
- ・ 耳がきこえないからといって違う学校というのは...

- 聴覚障害者の立場だったら

表 6

聴覚障害者の立場だったら	人数	%
賛成	3	60.0
反対	0	0.0
わからない	2	40.0
合計	5	100.0

#### 賛成理由

- ・ 聴覚障害を持っていても工夫次第で通常学校でも十分やれる自信があるから。
- ・ 聴覚障害者を受け入れる学校が少ない。

#### わからない理由

- ・ 同じ学校で学びたいけど周囲に迷惑をかけたくない。

大学において健聴者と同じ教室で学んでいる学生という背景もあり、健聴者の立場、難聴者の立場のどちらにおいても「反対」と答えた者はいなかった。「聴覚障害を受け入れる学校が少ない」という理由があったが、聾学校は限られた地域(県庁所在地やその地区の中核)にしかないため、通学の面から選ぶ余地が無い事もあるのではないかと考えられた。

以下の質問 5 ～ 10 は、「聴覚障害あり」と答えた 239 人へのアンケートの結果。

質問 5 あなたはこれまでに聴覚障害をもつ方と出会ったことがありますか...

表 7 に示すように、健聴者の難聴者との出会いの有無はどちらも約半数となった。

表 7

	人数	%
出会ったことがある	107	44.8
出会ったことがない	132	55.2
計	239	100

質問 6 聴覚障害者に対してどのようなイメージを持っていますか。以下の項目のうち、イメージに近いものの全てに ○ をつけて下さい...

健聴者がもつ難聴者に対するイメージを具体的に把握することを目的とした。なお、回答は複数回答可とした。

表 8

聴覚障害者に対するイメージ	人数	% (239人中)
手話を使う	147	61.5
聞くことができない	134	56.1
大変そう	134	56.1
コミュニケーションがとりづらい	117	49.0
話すことができない	62	25.9
可哀想	24	10.0
イメージがわからない	4	1.7
計	622	

表 8 で示すように、「手話を使う」が 61.5% と一番高く、手話が難聴者の独自のコミュニケーションツールの代表格であるというイメージがある程度強いと思われる。また、「聞くことができない」や「大変そう」がともに 56.1% と半数を超え「コミュニケーションがとりづらい」が 49.0% と約半数が回答したという結果になった。「話すことができない」という項目での回答は 25.9% あり、「聞くことができない」と「話すことができない」ことの関連性については人それぞれのイメージがあると考えられる。なお、「イメージがわからない」と回答した者は 4 名と少なかった。

そこで、難聴者との出会いの経験がある人とならない人では難聴者に対するイメージが異なるのかを解析した。その結果、「可哀想」、「聞くことができない」、「手話を使う」という項目で、難聴者との出会いの経験がない人ほどこれらの項目を選択する割合が高かった(表 9)。

表 9

	経験あり (%)	経験なし (%)
手話を使う	37.4	62.6
聞くことができない	35.8	64.2
可哀想	20.8	79.2

本結果から、過去の経験の中で難聴者と出会ったことのある人は、ない人に比べてそのイメージは大きく変わっていることが明らかになった。すなわち、難聴者は手話を使わない人も多いことから難聴者との出会いの経験がある人の方が難聴者に対して認識が高いと考えられる。

質問 7. 聴覚障害を持つ人は音がどのように聞こえていると思いますか。以下の項目のうち、イメージに近いもの全てに○をつけて下さい。

健聴者が難聴の症状に対してどのような認識を持っているか明らかにすることを目的とした。なお、回答は複数回答とした。

表 10

難聴の症状に対するイメージ	人数	% (239人中)
音が小さく聞こえる	156	65.3
ぼやけて聞こえる	143	59.8
とぎれて聞こえる	43	18.0
雑音が入って聞こえる	50	20.9
計	392	

表 10 に示すように、「音が小さく聞こえる」と回答した者が 65.3% と一番多く、「ぼやけて聞こえる」と回答した者は 59.8% と過半数に達した。この 2 つの症状は認知度が高いと考えられる。これに対し、「とぎれて聞こえる」「雑音が入って聞こえる」の 2 つの症状はともに 20% 前後となった。「とぎれて聞こえる」症状とは、周波数によって聞き取りにくい音があり、その音が会話等の中に点在することで、全体の音の羅列の中でとぎれて聞こえるというものである。「雑音が入って聞こえる」症状とは、補聴器等を装用していると、聞き取りたい音（会話等）と同様に雑音（空調の音、机や椅子を動かす音等）まで拾い、音圧を増幅してしまうため結果として健聴者よりも雑音が大きく聞こえてしまうというものである。この 2 つの項目は他の 2 つの項目よりも認知度が低い傾向にあった。

そこで、表 9 と同様に、難聴者との出会いの経験がある人とない人では難聴の症状に対するイメージが異なるのかを解析した。その結果、「とぎれて聞こえる」、「雑音が入って聞こえる」という項目で、難聴者との出会いの経験がある人ほどこれらの項目を選択する割合が高かった（表 11）。

表 11

	経験あり (%)	経験なし (%)
とぎれて聞こえる	62.8	37.2
雑音が入って聞こえる	59.7	40.3

本結果から、過去の経験の中で難聴者と出会ったことのある人は、ない人比べてそのイメージは大きく変わり、難聴者との出会いの経験がある人の方が難聴の症状に対して認知度が高いと考えられる。

質問 8. 補聴器の効果はどのようなものだと思いますか。

健聴者が補聴器に対してどのような認識を持っているか明らかにすることを目的とした。回答は表 12 の通りであった。

表 12

	人数	%
音を大きくする効果	93	38.9
音を鮮明にする効果	48	20.1
音を鮮明にし、大きくする効果	95	39.7
無回答	3	1.3
計	239	100.0

補聴器の効果で正しい項目は「音を大きくする効果」である。結果を見ると、「音を大きくする効果」、「音を鮮明にし、大きくする効果」を選択する者がともに 40% 前後みられ、補聴器は音を大きくするものであるという認識の強さが伺える。しかし、正解である「音を大きくする効果」と正確に回答したものは 38.9% であり、残りの 61.1% の者は補聴器の効果に対して正しい理解をしていなかった。このことは難聴者とのコミュニケーションの上で重要な課題となると言える。

質問 9 健聴者と聴覚障害者が同じ学校 (通常学校) で学ぶことについてお聞きします...  
健聴者の立場と聴覚障害者の立場の両方の立場になったつもりでお答え下さい...

● 健聴者の立場だったら

表 13

健聴者の立場だったら	人数	%
賛成	142	59.4
反対	19	7.9
わからない	74	31.0
無回答	4	1.7
計	239	100.0

● 聴覚障害者の立場だったら

表 14

聴覚障害者の立場だったら	人数	%
賛成	72	30.1
反対	48	20.1
わからない	108	45.2
無回答	11	4.6
計	239	100.0

表 13 より、「健聴者の立場として」は「賛成」が 59.4% と高く、「わからない」が 31.0% であった。一方、表 14 では「難聴者の立場だったら」では「わからない」が 45.2% と一番高くなり、「賛成」30.1% 「反対」20.1% となり、「健聴者の立場として」回答した結果とはかなりの違いがみられた。そこで、「健聴者の立場として」と「難聴者の立場だったら」でそれぞれの回答種類別にデータを処理し表 15 に示した。なお、無回答であったものを除いて 225 名分を用いた。

表 15

健聴者の立場として	難聴者の立場として	人数	%
賛成	賛成	56	24.9
賛成	反対	22	9.8
賛成	わからない	58	25.8
反対	賛成	4	1.8
反対	反対	14	6.2
反対	わからない	1	0.4
わからない	賛成	8	3.6
わからない	反対	12	5.3
わからない	わからない	50	22.2
	計	225	100.0

表 15 から、「健聴者としては賛成」するが「自分が聴覚障害者であつたらわからない」という回答が最も多く 25.8% であった。次いで「どちらの立場としても賛成」が 24.9%、「どちらの立場としてもわからない」が 22.9% であった。「健聴者として反対」の項目にあてはまるものはいずれも割合が低い傾向がみられ、「難聴者の立場だったらわからない」の項目は割合が高い傾向がみられた。