

生体親和性ポリマーを用いた人工内耳電極の改良に関する研究

研究分担者：柿木彰伸・近藤健二 東京大学医学部耳鼻咽喉科 講師

研究協力者：吉川弥生・木下淳 東京大学医学部耳鼻咽喉科

金野智浩・石原一彦 東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻

研究要旨

人工内耳手術によって起こりうる内耳組織の損傷、線維化や遅発性の感染を抑止するため、人工内耳表面の新しいコーティング法の開発に着手した。モルモット蝸牛にポリマー塗布電極と対照群の非塗布ダミー電極を挿入し、経時的に ABR を測定し 4 週間後に側頭骨を採取した。電極挿入時はポリマー電極の方が短時間で挿入でき、操作性が高かった。また ABR の経時的な測定ではポリマー塗布の有無は ABR の域値に影響せず、ポリマー塗布は明らかな内耳毒性を示さないことを確認した。さらに摘出した側頭骨を脱灰、パラフィン切片化して組織評価を行い、ポリマー電極群ではダミー電極群に対し蝸牛基底回転頂部の外有毛細胞生存率が有意に高く、また蝸牛基底回転底部のラセン神経節細胞密度が有意に高値であった。

A．研究目的

人工内耳治療は臨床導入当初は両側聾症例のみが対象であったが、近年は高度難聴者へ適応が拡大し、またハイブリッド型人工内耳が開発されるなど残存内耳機能の活用に向けて大きなパラダイムシフトが起きている。しかしながらこうした新世代の人工内耳治療に必要とされる、電極挿入に際しての内耳保護法は十分検討されているとは言い難い。例えばハイブリッド型人工内耳では残存聴力温存が必須であるが、電極挿入によって起こる内耳組織破壊・線維化などが原因で時に不可逆的に残存聴力を喪失する例がみられる。

また人工内耳埋め込み患者の数％に感染が起こることが報告されており、抗生物質投与で制御できない場合は一時的に人工内耳の抜去が必要となることもある。

これらの内耳傷害や感染が生じる原因として、人工臓器である人工内耳の生体適合性（機器の表面と埋め込み部の軟部組織との適合）が完全ではないことが挙げられる。このため症例によってはレシーバーを異物と認識した生体の免疫系が種々の反応を起こし、結果として慢性的な細菌感染に加えて炎症の持続や線維化の原因となる。

これらの点に鑑み、より操作性が良く抗炎症作用を備えた人工内耳電極の開発が望まれる。今回我々は生体親和性に優れたリン脂質ポリマーで表面をコーティングした人工内耳電極を東京大学工学部と共同開発したので、その操作性、安全性について報告する。

B．研究方法

東京大学マテリアル工学専攻 / バイオエンジニアリング専攻との共同研究でより生体親和性の高い人工内耳の表面コーティングの開発に着手した。コーティング剤としては動物実験で血栓症や感染などの抑止効果があることが示されている生体親和性に優れたリン脂質ポリマーを使用した。

電極のコーティングは東京大学工学部にて行い、コクレア社にて電極の特性を評価した。

動物実験は 4 週齢のハートレー系モルモット（雄）にケタラル、キシラジンによる麻酔下で同一術者が蝸牛開窓後に人工内耳電極を挿入した。リン脂質ポリマーをコートした電極を挿入した群（ポリマー電極群、n=5）とコーティングなしのシリコンダミー電極を挿入した群（ダミー電極群、n=5）に分け両群で以下の項目を評価した。

1) 電極の操作性：

電極挿入に要した時間につき 5 段階評価（1 点：電極挿入不可。2 点：3 分以上。3 点：1～3 分。4 点：30～60 秒。5 点：30 秒未満。）を行った。

2) 聴覚機能評価：

人工内耳埋め込み術の術前、術直後、4、7、14、28 日後にトーンバースト刺激（4、8、16、32kHz）を用いて聴性脳幹反応（auditory brain stem response, ABR）閾値を測定した。さらに聴神経機能を評価するために術前と術後 28 日目の各刺激周波数における音圧と ABR 波振幅との関係から 波入出力曲線を作製した。

3) 組織学的検討：

人工内耳埋め込み術後 28 日目の ABR 測定後に内耳組織を回収しパラフィン包埋切片にて組織学的評価を行った。対照として非術側の内耳組織を用いた。

有毛細胞生存率

蝸牛基底回転底部と基底回転頂部における内有毛細胞、外有毛細胞の生存数を各動物 10 切片で確認し、以下の式から有毛細胞生存率を算出した。

内有毛細胞生存率 (%) = $100 \times (\text{観察切片数における内有毛細胞生存数}) / (\text{観察切片数})$

外有毛細胞生存率 (%) = $100 \times (\text{観察切片数における外有毛細胞生存数}) / (\text{観察切片数})$

/3

ラセン神経節細胞密度

ラセン神経節細胞密度は蝸牛基底回転底部と基底回転頂部におけるラセン神経節細胞数と Rosenthal 管の面積から算出した。結果解析には各動物 10 切片の平均値を用いた。

C. 研究結果

1) **電極の操作性：**平均点はポリマー電極群が 4.6 ± 0.89 点、ダミー電極群が 2.6 ± 0.55 点であり電極挿入時間はポリマー電極の方が有意に短かった ($p=0.001$)。

2) **聴覚機能評価：**

ABR 閾値 術前の平均聴力はポリマー電極群が 17.0 ± 0.41 dB、ダミー電極群が 20.0 ± 3.51 dB で術後 28 日ではポリマー電極群が 31.0 ± 1.58 dB、ダミー電極群が 31.8 ± 1.97 dB で有意差はみられなかった。術後各期間における ABR 閾値は両群間でいずれの周波数においても差は認めなかった。

波入出力曲線 術後 28 日目の 32kHz、40dB SPL においてポリマー群は $0.35 \pm 0.23 \mu\text{V}$ 、ダミー電極群は $0.08 \pm 0.03 \mu\text{V}$ であり、ポリマー群は有意に波振幅が大きかった ($p=0.03$)。その他の周波数では両群間に差はみられなかった。

3) **組織学的検討：**

有毛細胞生存率 蝸牛基底回転底部と基底回転頂部における内有毛細胞生存率はいずれも両群間で差は認めず、対照との比較においても差は認めなかった。外有毛細胞生存率は蝸牛基底回転底部においてポリマー電極群は $68.3 \pm 13.7\%$ 、ダミー電極群は $63.3 \pm 19.2\%$ 、対照群は $93.3 \pm 5.44\%$ であり、ポリマー電極群とダミー電極群の間に差はみられず、両群共に対照群よりも低値であった ($p < 0.05$)。一方、蝸牛基底回転頂部においてポリマー電極群は

$86.7 \pm 9.43\%$ 、ダミー電極群は $65.0 \pm 8.81\%$ 、対照群は $96.7 \pm 4.71\%$ であり、ポリマー電極群はダミー電極群よりも有意に生存率が高かった ($p=0.03$)。

ラセン神経節細胞密度 蝸牛基底回転底部においてポリマー電極群は $251.6 \pm 28.1 / \text{mm}^2$ 、ダミー電極群は $169.8 \pm 4.16 / \text{mm}^2$ 、対照群は $272.0 \pm 5.16 / \text{mm}^2$ であり、ポリマー群はダミー電極群よりも有意にラセン神経節細胞密度が高かった ($p=0.001$)。蝸牛基底回転頂部においてポリマー電極群は $253.9 \pm 33.4 / \text{mm}^2$ 、ダミー電極群は $236.9 \pm 37.3 / \text{mm}^2$ 、対照群は $286.1 \pm 1.77 / \text{mm}^2$ であり、各群間で差はみられなかった。

D. E 考察・結論

本研究では、生体親和性ポリマーで被覆した新しい人工内耳電極の操作性と安全性について主に生理学的、組織学的に検討を行った。結果としてポリマーを塗布することにより人工内耳の挿入はより容易となり、挿入耳の組織の機械的な損傷が軽減できる可能性が示された。またポリマー塗布の有無は少なくとも 4 週間の挿入期間では ABR に影響を与えず、ポリマー塗布は内耳毒性面について比較的安全な素材であることが示唆された。さらに組織学的検討でポリマー電極群ではダミー電極群に対し蝸牛基底回転頂部の外有毛細胞生存率が有意に高く、また蝸牛基底回転底部のラセン神経節細胞密度が有意に高値であった。ポリマー電極群における操作性の向上はポリマーに含まれる多くの親水基によって外リンパで満たされる蝸牛鼓室階に電極を挿入する際に滑らかさをもたらしているものと考えられる。

本ポリマーはすでに製造承認認可された人工心臓のコーティング剤として使用実績のある材料であり、これを用いることで電極、レシーバー表面の組織適合性が改善し、感染を防止できることが期待される。さらに本ポリマーは薬剤を徐放させる機能も有しているため、コーティングに炎症剤や神経栄養因子などを添加、徐放させることによりさらに電極挿入時の炎症反応や神経保護を向上させることが出来る可能性があり、今後これに関しても薬剤の検討を行っていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Jin Y, Kondo K, Ushio M, Kaga K, Ryan AF, Yamasoba T: Developmental changes in the responsiveness of rat spiral ganglion neurons to neurotrophic factors in dissociated culture: differential responses for survival, neuritogenesis and neuronal morphology. Cell Tissue Res. 2013:15-27, 2013
2. Kondo K, Pak K, Chavez E, Mullen L, Euteneuer S, Ryan AF: Changes in responsiveness of rat spiral ganglion neurons to neurotrophins across age: differential regulation of survival and neuritogenesis. Int J Neurosci. 2013 (in press)

2. 学会発表

1. 木下淳、吉川弥生、柿木章伸、近藤健二、山岨達也：生体親和性ポリマーを用いた人工内耳電極の改良.日本耳科学会学術講演会、2013.11.24-26、宮崎 .
2. Kinoshita M, Yamasoba T, Kikkawa Y, Kakigi A, Kondo K: Safety and operability of cochlear implant electrodes coated with biocompatible polymer. Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences, 2013.11.26-29, Hyderabad, India.

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし