

〈研究課題〉再生医学的アプローチ (細胞移植) による老人性難聴の克服

代表研究者 京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 研究生 関谷徹治

【まとめ】

老人性難聴に対する細胞移植治療確立のためには、まず聴覚神経系に生じている変性過程を明らかにする必要がある。本研究では、有毛細胞変性による聴覚神経系の変化を、末梢から脳幹にいたるまで初めて定量的に明らかにした。有毛細胞変性では一次性聴神経変性とは異なる蝸牛神経核の変性様式を示した。そして、一群の蝸牛神経核細胞が残存していたことから、細胞移植による難聴治療には実現可能性があることが示された。

1. 研究目的

1-1. 研究の社会的背景

聴覚は、ヒトが良好なコミュニケーションを保つ上で、極めて重要な役割を果たしている。しかし、聴力は加齢と共に低下して老人性難聴を生じる。高度難聴によって会話によるコミュニケーション能力が低下し、高齢者が孤立感を深める結果になることがある。また外界からの聴覚刺激の減少が、認知症の発症とその進行に影響を与えるとする意見もある。したがって、現今の高齢社会において、老人性難聴の治療方法を確立することは、高齢者福祉の向上をめざす上で意義深い。本研究では、本研究助成のもと、加齢と共に高齢者に発症する老人性難聴に対する根本的治療方法を確立すべく、その端緒となりうる基礎的実験的研究を実施した。

1-2. 細胞移植治療における移植環境の重要性について

本研究の最終目標は、高齢者の高度聴覚障害を再生医学的アプローチ、特に細胞移植によって治療することにある。具体的には、聴覚神経系の中でも聴覚情報を末梢から中枢に伝

達する上で重要な機能を担っている聴神経の機能を、細胞移植によって再生させようとする(図1)。

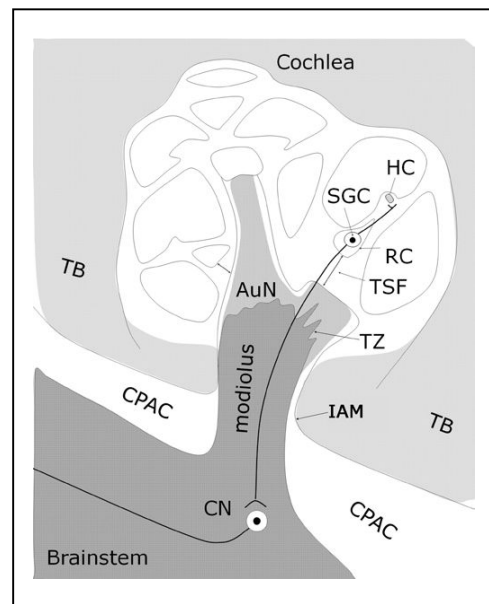


図1 聴神経とその周辺構造物

蝸牛から脳幹に至る聴神経を示す。聴神経(ラセン神経節細胞)は双極性神経細胞で、末梢側では有毛細胞と中枢側では蝸牛神経核とシナプスを形成している。聴神経の細胞体はローゼンタール管に位置している。

AuN = auditory nerve 聴神経; Brainstem 脳幹; CN = cochlear nucleus 蝸牛神経核; Cochlea 蝸牛; CPAC = cerebellopontine angle cistern; 小脳橋角部脳槽; HC = hair cell 有毛細胞; IAM = internal auditory meatus 内耳孔; Modiolus = 蝸牛軸; RC = Rosenthal canal ローゼンタール管; SGC = spiral ganglion cells ラセン神経節細胞; TB = temporal bone 側頭骨; TSF = tractus spiralis foraminosus ラセン神経孔列; TZ = transitional zone 中枢-末梢神経系接合部

中枢神経の細胞移植において重要なことは、1)「最適な移植細胞を選択すること」、2)「移植環境が移植細胞にとって最適化されている」ことである。しかし、これまでの研究の歴史をみると、1)に比べて2)についての検討は必ずしも充分ではない。神経変性に伴って移植環境は大きな変化を示す。しかし、難聴病態において末梢から脳幹にかけて起こる変化を定量的に検討した報告がなかった。本研究者は、一次性聴神経変性による聴覚神経系の変化についてすでに報告した (Sekiya, et al., 2009)。本研究では、有毛細胞変性によって起こる聴覚神経系の変化について検討することによって、難聴において生じる聴覚神経系の変化の全体像を明らかにしようとした。

2. 研究方法と経過

2-1. 本研究に至るまでの研究経緯

本研究者は、聴神経に対して直接侵襲を加えることによって、一次性聴神経変性を作成した。この実験モデルの特徴は、聴神経だけが選択的に変性脱落して有毛細胞は正常のまま残存するという点であった (Sekiya, et al., 2009, Sekiya, et al., 2011)。したがって、この実験モデルによって、聴神経変性と再生を選択的に評価することができる。現在、このモデルを用いて、細胞移植による聴神経再生の可能性を鋭意検討中である。

2-2. 本研究助成による研究

上述した一次的聴神経変性に加えて、老人性難聴の他の重要な発症メカニズムとして、有毛細胞変性がある。今回は、音響曝露を用いてこの病態を再現した。すなわち、broadband noise を noise generator (NP-203, JR Sound, Tokyo, Japan)によって作成した後、amplifier (SRP-P150, Sony, Tokyo, Japan)で増幅した。その後 speakers (horn super tweeter T925A, Fostex, Tokyo, Japan) に導いてラット両耳に音響曝露を負荷した(各耳1分間) (Kojima, et al., 2007)。音響曝露後、ラットの聴性脳幹反応と cochlear microphonics (CM)は消失した。このラットの蝸牛と脳幹蝸牛神経核を、統計学的手法にもとづく定量的評価方法

(Stereology)によって評価した。

3. 本研究の成果 (以下の参考文献4)

音響曝露後、9週間後に有毛細胞数をカウントした。その結果、外有毛細胞は完全に消失していた。また基底～中回転の内有毛細胞は完全に消失しており、一部が頂回転に残存するのみであった (Sekiya, et al., 2012)。以上から、音曝によって高度の有毛細胞変性が起こっていることが証明された。一方、脳幹聴神経核について検討すると、AVCN (anteroventral cochlear nucleus)の神経細胞は変性脱落していたが、他の神経核、PVCN (posteroventral cochlear nucleus)と DCN (dorsal cochlear nucleus)の神経細胞は統計学的に有意の減少を示していなかった。この結果は、先行する研究、すなわち聴神経に圧迫損傷 (compression)を負荷して一次的聴神経変性を導いた結果 (PVCNとDCNの神経細胞減少、AVCNの神経細胞温存)とは相補的であった (Sekiya, et al., 2009)。以上から、難聴を引き起こす原因によって蝸牛神経核に起こる神経変性様態が異なることが、はじめて定量的に示された。

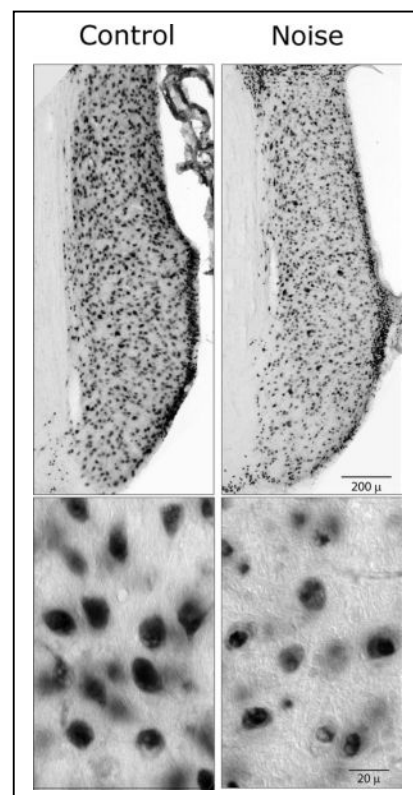


図2：蝸牛神経核のうち AVCN (anteroventral

cochlear nucleus)の変化を示す。音響曝露側 (noise)の神経核の脱落が明らかである。

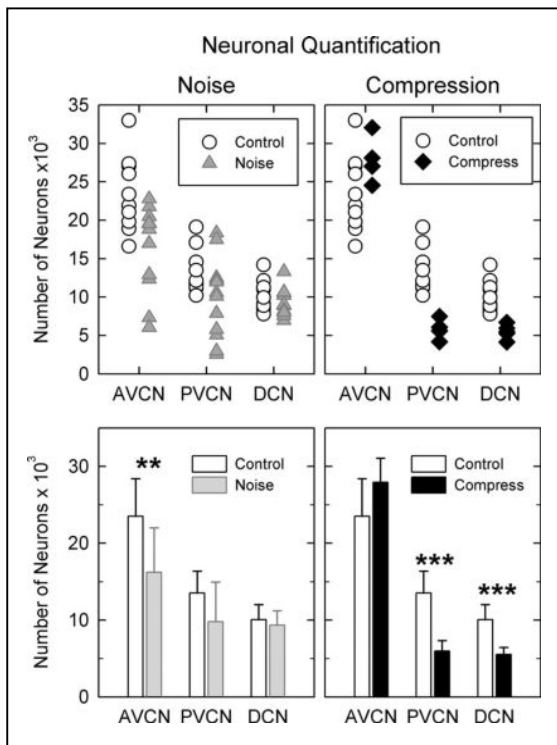


図 3: 音響曝露 (noise)と聴神経圧迫損傷 (compression)を負荷したときの蝸牛神経核数の変化。前者では AVCN の、後者では PVCN と DCN の神経細胞数が有意に減少している。

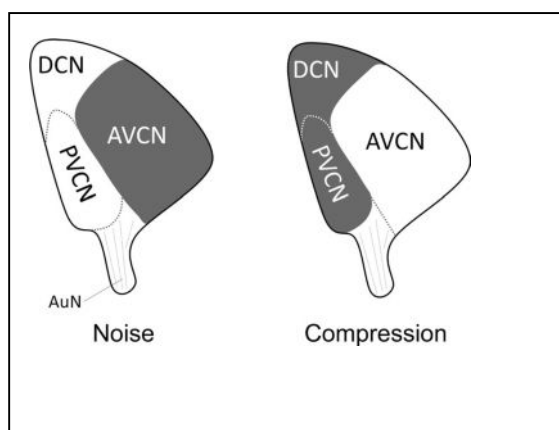


図 4: 音響曝露 (Noise)と聴神経圧迫 (Compression)での神経細胞変性脱落は相補的に生じている。

細胞移植による聴神経機能再生のためには、有毛細胞と蝸牛神経核の間を、聴神経と等価の機能を有する移植細胞によって連結する必

要がある。蝸牛神経核が存在しない状態で、聴神経のみを再生しても聴神経系全体としては機能しない。本実験によって、老人性難聴で見られる聴覚神経系においては、蝸牛神経核が残存していることが最終的に示された。

4. 今後の課題

本研究助成によって、難聴病態における聴覚神経系の変化を、その末梢から脳幹蝸牛神経核にわたって明らかにすることができた。これは、現在進めている老人性難聴をはじめとする難聴に対する細胞移植による聴神経機能再生に向けての大きな礎石となる。今後は今回の研究成果に基づいて、さらに研究を進展させていく所存である。

5. 研究成果の公表方法

本研究助成による研究成果公表は第1弾として Journal of Neuroscience Research 誌に発表した。研究は今後も継続的に実施されるが、以後の研究成果に関しても本研究助成が関連する場合があると考えられるので、そのときには貴事務局に逐一成果報告を行うこととしている。

参考文献

1. Kojima, K., Matsumoto, M., and Ito, J., 2007. Severe acoustic trauma in adult rats induced by short duration high intensity sound. *Acta Otolaryngol Suppl*, 26-29.
2. Sekiya, T., Canlon, B., Viberg, A., Matsumoto, M., Kojima, K., Ono, K., Yoshida, A., Kikkawa, Y. S., Nakagawa, T., and Ito, J., 2009. Selective vulnerability of adult cochlear nucleus neurons to de-afferentation by mechanical compression. *Exp Neurol* 218, 117-123.
3. Sekiya, T., Matsumoto, M., Kojima, K., Ono, K., Kikkawa, Y. S., Kada, S., Ogita, H., Horie, R. T., Viola, A.,

Holley, M. C., and Ito, J., 2011. Mechanical stress-induced reactive gliosis in the auditory nerve and cochlear nucleus. *J Neurosurg* 114, 414-425.

4. Sekiya, T., Viberg, A., Kojima, K., Sakamoto, T., Nakagawa, T., Ito, J., and Canlon, B., 2012. Trauma-specific insults to the cochlear nucleus in the rat. *J Neurosci Res* 90, 1924-1931.