

傍半規管膨大部刺激型の人工前庭器開発に関する基礎的研究

Basic Research for developing a vestibular implant stimulating the ampulla of the semicircular canals

2021004



研究代表者

東京山手メディカルセンター 部長 牛尾宗貴
耳鼻咽喉科
東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室 非常勤講師

1. 背景

平衡覚は、主に末梢前庭覚、視覚、深部知覚を大脳、脳幹網様体、小脳が統合することによりコントロールされている。中でも末梢前庭器が重要な役割を果たす前庭動眼反射は、頭部の急速な運動や高周波数の運動に対しても非常に精密（利得ほぼ1.0）かつ迅速（潜時は約7.9ms）(Grossman GE et al. 1988, 1989; Collewijn H et al. 2000) に応答し、頭部や体幹の制御に寄与している。前庭神経炎や迷路破壊術などにより一側末梢前庭機能が高度低下あるいは廃絶しても、対側末梢前庭器と小脳による代償が達成されると、前庭動眼反射は多くの条件において保たれる。一方、神経線維腫症2型(NF2)や同疾患術後の症例、薬剤性両側前庭機能障害症例、進行した両側メニエール病症例等においては、両側前庭機能が高度低下あるいは廃絶していることがあり、動揺視や暗所での平衡障害が問題となる。両側前庭障害症例に対しては従来の前庭リハビリテーションは効果が不十分であることが知られており、現時点では根本的な治療法は存在しない。

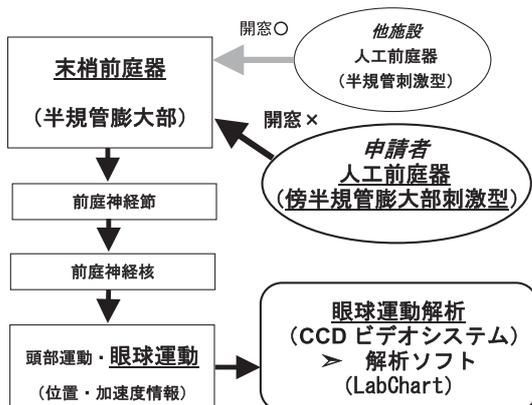
近年、両側前庭機能障害症例の平衡障害に対する治療として人工前庭器開発に関する研究が一部施設で行われているが、いずれも実用化はまだ遠い。その最大の原因は、現在研究されている人工前庭器は単極性の刺激電極先端を半規

管膨大部に留置する方式を採用しており、各半規管を十分選択的に刺激できていないことにある。各半規管の選択的刺激の歴史はCohenと鈴木ら(Cohen B et al. 1963; Suzuki JI et al. 1964, 1969)によって拓かれたが、眼球運動を詳細に記録できる現在では、各半規管を選択的に電気刺激することは容易でないことが判明している。人工内耳(蝸牛)の場合、隣接してらせん神経節が並んでいる蝸牛に電極を挿入するため、選択的電気刺激は比較的容易である。一方、各半規管の膨大部および卵形嚢は非常に近接した位置にあり、かつ刺激の対象としたい前庭神経節は離れた位置に存在する。このため、そもそも各半規管に刺激電極を挿入する方法には選択的刺激を困難にする要素が潜在している。一方、本研究は多チャンネル型の刺激電極を前庭神経節に直接留置するという新たなアプローチにより、十分選択的な電気刺激を実現しようというものである。刺激電極を前庭神経節に留置する場合、上下前庭神経節内において、各半規管、耳石器からの遠心性線維が接続する神経節細胞の局在が非常に重要である。この局在については本研究で用いるモルモットなど様々な動物で既に検討されており、各受容器からの遠心性線維が接続する神経節細胞は、一部を除いて比較的分離して局在することが報告されている(Gacek RR 1969; Sando I 1972; Lee WS et al. 1992; Naito Y et al. 1995)。

2. 目的

両側末梢前庭機能が高度低下あるいは廃絶している症例においては、特に頭部を急速に動かした際や歩行時の動揺視、暗所での平衡障害等が問題となるが、現在、根本的な治療法は存在しない。近年、両側前庭機能障害に対する新しい取り組みとして半規管を刺激する人工前庭器開発に関する研究が一部施設で行われているが、まだ問題点も多く実用化には遠い。本研究の目的は、多チャンネル型の刺激電極を前庭神経節に留置するという新たなアプローチにより、現在の人工前庭器開発における問題点を解決し、実用化に向けた研究を加速することである。

研究はモルモットを対象とし、前頭側頭開頭変法により多チャンネル型電極を一側前庭神経節に留置して行う。電極による刺激時の眼球運動を CCD カメラで記録して解析し、電極の適切な留置位置および刺激条件を決定する。また、オリジナルの電極を作成してより精密な刺激を実現し、さらに両側迷路破壊術後に長期間経過したモルモットに対する電気刺激時の眼球運動の解析、前庭神経節と前庭神経核の形態学的評価も行う。最終的には加速度計からの信号を前庭神経節に入力する。

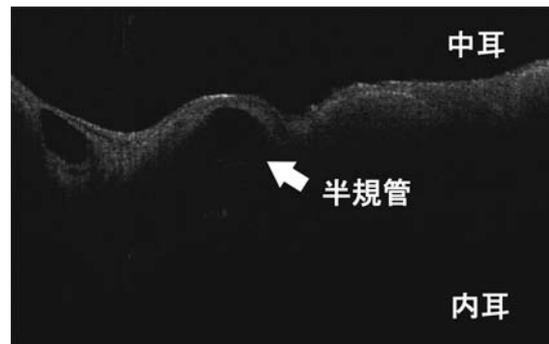
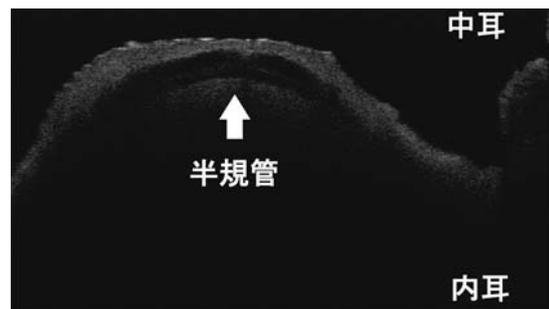


3. 研究計画・方法

まず、赤外線 CCD 高速ビデオシステムを用

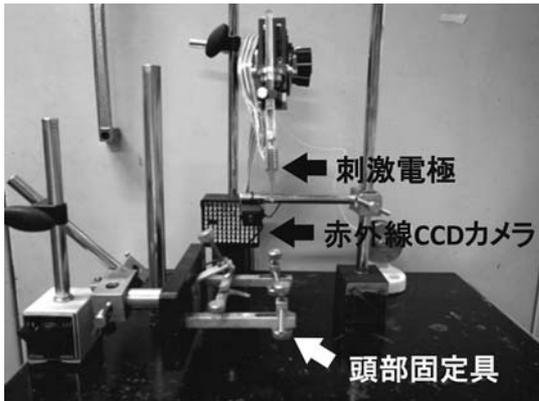
いてモルモットの眼球運動を記録するシステムを構築する。次に、モルモットに両側迷路破壊術を行い、術後 1, 3, 6ヶ月後より電気刺激を開始する 3 群のモルモットを作成する。その後、多チャンネル型刺激電極を留置し、電極の適切な留置位置、チャンネル数、大きさを決定する。前庭神経節周辺は非常に小さなスペースに重要な器官が密集しているため、精確に電極を留置するために OCT (optic coherence tomography) を用いて内部を観察しながら行う。同時にオリジナルの刺激電極と三次元加速度計の製作を開始する。

次に、オリジナル刺激電極を用いて例数を重ねる。また、研究の初期段階で作成し、両側迷路破壊術後に長期間経過したモルモットを用い、電気刺激による眼球運動を評価する。定期的に電気刺激を行ったモルモットと刺激を行わずに長期間経過したモルモットの前庭神経節を形態学的にも評価した後、第 1 段階の研究をまとめて報告する。さらに、三次元加速度計を用いて人工前庭器からの信号を前庭神経節に入力する試みを行う。



確な眼球運動を記録できるシステムの構築

現在稼働している赤外線 CCD カメラと刺激電極からなるシステムに高速ビデオを加えた高速眼球運動解析システムを構築する。また、モルモットの頭部に固定用のポールを設置し、正常モルモットの眼球運動を実際に記録する。

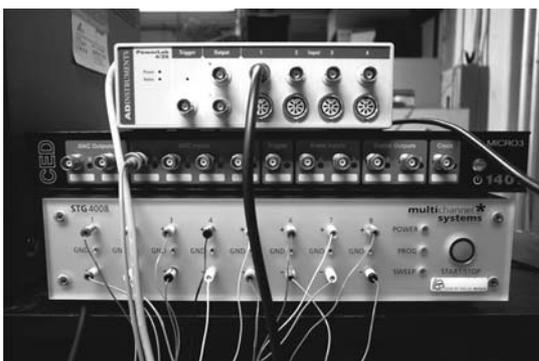


両側末梢前庭機能廃絶モデル動物の作成

モルモットに両側迷路破壊術を行う。3で用いているモルモットとして①手術1ヶ月後より定期的に電気刺激を行う群、②手術3ヶ月後より定期的に電気刺激を行う群、③手術6ヶ月後後のみ電気刺激を行う群、それぞれ5匹ずつ作成する。

多チャンネル型刺激電極を用いた適切な刺激条件の決定

モルモットを申請者が考案した前頭側頭開頭変法で開頭し、多チャンネル型刺激電極を上下



前庭神経節に刺入する。1で構築したビデオシステムを用いて電気刺激時の眼球運動を解析し、本研究用にセットアップしたマルチチャンネル刺激装置を用いて末梢前庭の各部位（半規管、耳石器）を個別刺激するのに使用する電極の選定と至適刺激条件を決定して個別刺激の解像度を高める。

前庭神経節刺激用オリジナル電極の開発

申請者はモルモットの前庭神経節を包み込む形状の電極をデザインしており、これを作成して実用化する。

三次元加速度計の製作

半規管同様 互いに約90度の位置関係となるよう加速度計をセットした三次元加速度計を製作する。

両側迷路破壊術後に長期間経過したモルモットの眼球運動の評価

両側末梢前庭機能廃絶モデル②、③を用い、電気刺激による眼球運動を記録する。前庭神経節の細胞数が減少していれば、電気刺激による眼球運動の利得が低下している、あるいは眼球運動自体を惹起できないことが予想される。

モルモットの前庭神経節ならびに前庭神経核細胞の形態学的検討

両側迷路破壊術1ヶ月後より定期的に電気刺激を行っていた群と手術6ヶ月後にのみ電気刺激を行った群を手術7ヶ月後に還流固定し、それぞれの前庭神経節ならびに前庭神経核を摘出して神経節細胞の数と形態を比較する。受容器（半規管および耳石器）からの信号が長期間消失した場合には前庭神経節の細胞数が減少することが予想されるが、定期的な電気刺激を行った場合には細胞数の減少をある程度防止できることが期待される。

三次元加速度計からの信号の前庭神経節への入力

三次元加速度計からの信号をモルモットに埋め込んだ電極を用いて前庭神経節に入力する。これによりモルモットに眼球運動が生じるよう設定することが、本研究期間の最終目標である。

4. 研究成果と今後の課題

電気刺激と眼球運動解析に関するシステムの構築ならびにモデル動物作成に関する準備は順調にすすんでいる。一方、当初想定していた各半規管ならびに耳石器に対する個別刺激については大幅に遅れている。

前庭電気刺激と正確な眼球運動を記録できるシステムの構築

すでに稼働している赤外線 CCD カメラと刺激電極からなるシステムに高速ビデオを加えた高速眼球運動解析システムを構築した。モルモットの前庭器に電気刺激を行いながら眼球運動を記録することができる。

両側末梢前庭機能廃絶モデル動物の作成と電極刺入

モルモットに両側迷路破壊術を行う。3で用いるモルモットとしてのモデル動物作成は安定して可能となっており、多チャンネル型刺激電

極を前庭神経節に刺入することも可能となっている。

多チャンネル型刺激電極を用いた前庭器の電気刺激

モルモットを申請者が考案した前頭側頭開頭変法で開頭し、多チャンネル型刺激電極を上下前庭神経節に刺入することが可能となっている。構築したビデオシステムを用いて電気刺激時の眼球運動を解析し、本研究用にセットアップしたマルチチャンネル刺激装置を用いて末梢前庭の各部位（半規管、耳石器）の個別刺激を試みている。現時点では、電気刺激により眼球運動を惹起することは可能となっているが、各半規管や耳石器を正確に個別刺激することは出来ていない。電極の選定に問題がある可能性・至適刺激条件が詰められていない可能性などが考えられるが、方法論に問題がある恐れもある。

今後の展開

今後も前庭神経節刺激型人工前庭器の開発はすすめる予定であるが、同時に前庭電気刺激による前庭神経節細胞の保存も試みる。これは、現在までに構築した実験システムで遂行可能と思われる課題であり、もうひとつのテーマである前庭の老化と絡めて推進することが可能と思われる研究内容である。