

臨床トピックス

両側前庭障害に対する新規治療の開発

岩崎 真一*

はじめに

末梢前庭は、頭部の回転加速度を検知する3つの半規管(前・後・外側半規管)と、重力や直線加速度を検知する2つの耳石器(卵形囊・球形囊)によって構成され、前庭動眼反射や前庭脊髄反射を介して、固視の維持や体平衡の維持に役立っている。これらが障害されると、回転性めまいや体動時のふらつき、バランス障害など、さまざまな症状を呈する。左右の末梢前庭のうち、一側の障害であれば、いわゆる前庭代償が働くため、めまい感やふらつきなどの症状は時間と共に徐々に軽快する。一方、両側の前庭が障害されると、前庭代償は働かず、めまいやバランス障害、体動時の動揺視が慢性的に持続する。この両側前庭障害に対しては有効な治療法がないのが現状である。

両側前庭障害に対して有効な治療法を開発を目指して、現在さまざまな基礎研究や臨床研究が進められている。このうち、人工前庭、ノイズ前庭電気刺激(galvanic vestibular stimulation: GVS)、内耳の再生治療の現況について概説する。

I. 人工前庭

両側前庭障害に対する新たな治療のひとつとして、人工前庭の開発が進められており、すでに欧

米では臨床応用段階にある。人工内耳が、耳に入ってくる音響刺激を解析し、蝸牛内のラセン神経節を刺激するのに対し、人工前庭は、3つの半規管の膨大部に埋め込んだ電極で、頭部に装着した加速度計で解析した頭部の動きに応じて、半規管の刺激を行う(図1)¹⁾。

米国では、2000年頃から人工前庭の動物実験を開始し、2016年の4月からヒトを対象とした臨床試験を開始している。欧州でも人工前庭の開発を進めている。こちらのグループでは、動物実験は行わずに、いきなりヒトに対して人工前庭の埋め込みを開始している。すでに両側の高度難聴を伴う前庭障害患者12例に対して人工前庭埋込術を施行し、概ね良好な結果が得られたことを報告している²⁾。

II. ノイズ GVS

筆者らのグループでは、両側前庭障害患者の体平衡障害に対する治療のひとつとして、経皮的ノイズ前庭電気刺激(GVS)による治療の開発を進めている。ノイズ GVS は、耳後部に貼付した電極より微弱なノイズ様の電流を流すことで前庭神経の機能を増強する方法であり、微弱な入力信号に対する非線形の応答が、ノイズ様の相同的な刺激を与えることによって増強されるという確率共振現象を応用している。我々は、このノイズ GVS の両側前庭障害患者における体平衡改善に着目して開発を進めている。

両側前庭障害患者を対象とし、ノイズ GVS の短期刺激が両側前庭障害患者の体平衡に及ぼす影

— Key words —

両側前庭障害, 人工前庭, 前庭電気刺激, 内耳再生

* Shinichi Iwasaki: 名古屋市立大学大学院医学研究科
耳鼻咽喉・頭頸部外科

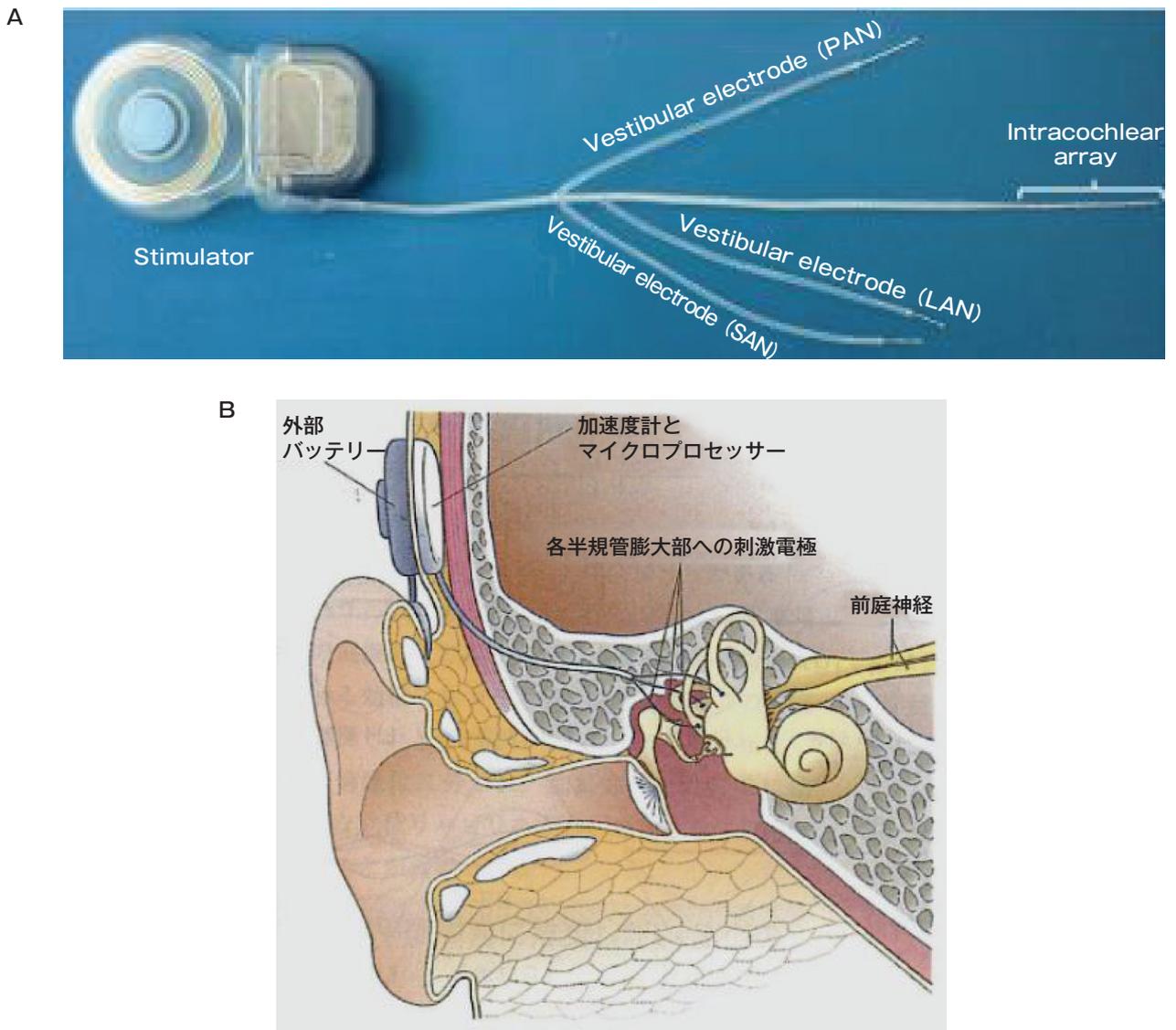


図1 人工前庭

A：メドエル[®]社製の人工前庭。蝸牛へ埋め込む人工内耳の電極から、3つの半規管に埋め込む人工前庭が枝分かれしている。

B：人工前庭の概略。頭部に埋め込んだ三次元の加速度計によって、頭部の動きを解析し、マイクロプロセッサーで電気信号に変換した後、各々の半規管膨大部に埋め込んだ刺激電極で半規管を刺激し、前庭動眼反射を引き起こす。

(文献1より引用)

響について検討を行った(図2)³⁾。図2Cに、ミトコンドリア脳筋症による両側前庭障害患者においてみられたノイズGVSの体平衡に及ぼす効果を示す。この症例においては、GVSの刺激強度を強めると徐々に体平衡機能が改善し、400Aでピークに達した。さらに増強していくと、患者の体平衡機能は増悪した(図2C)。ノイズGVSは、少なくとも短期刺激においては両側前庭障害患者

の体平衡機能を改善させる効果があることが判明した。

ノイズGVSの長期刺激が体平衡機能に及ぼす影響を検討する目的で、両側前庭障害患者において、30分間のノイズGVS刺激を行い、その持ち越し効果の有無について検討を行った(図3)⁴⁾。重心動揺のパラメータのうち、動揺速度について、刺激終了後3時間にわたって有意な体平衡機能の

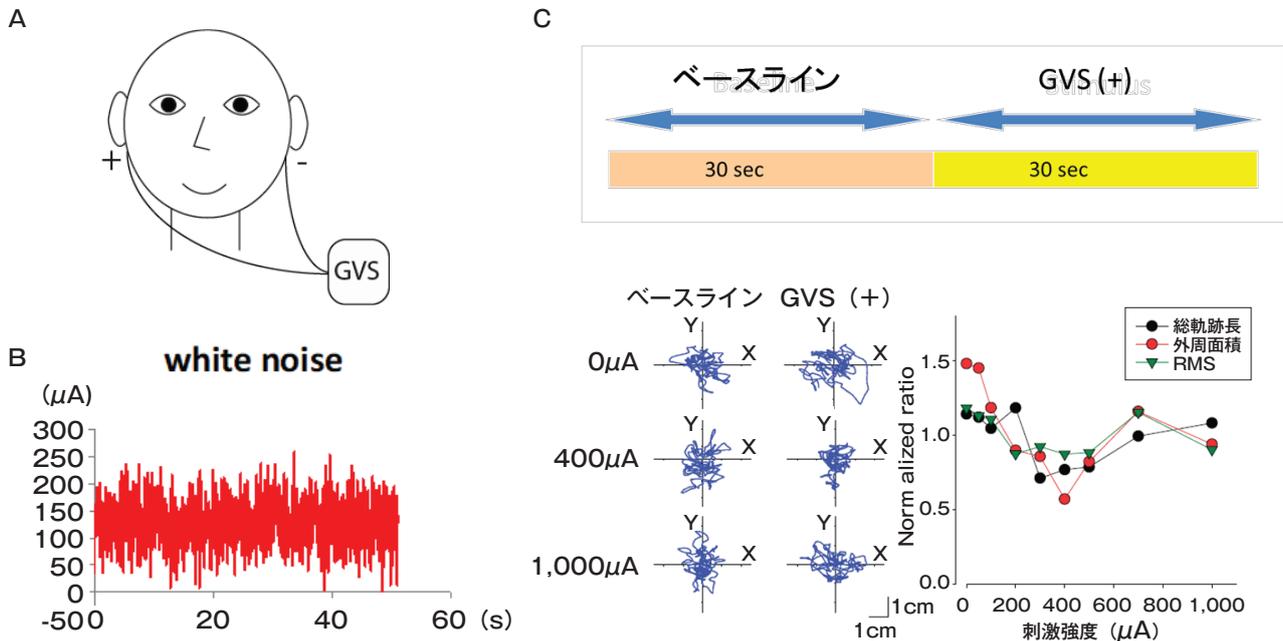


図2 ノイズ GVS が両側前庭障害症例の体平衡に及ぼす影響

A : 携帯型の前庭電気刺激装置を使用し, 両側耳後部より微弱なノイズ様の電流で刺激を行う。

B : ノイズ GVS の刺激波形

C : (上段)試験のプロトコル。重心動揺計上に閉眼起立し, 刺激なしの状態では 30 秒間(ベースライン), ノイズ GVS ありの状態では 30 秒間, 重心動揺を記録した。ノイズ GVS の刺激強度は 0~1,000 A とし, ランダムな順序で刺激を行った。(下段)ミトコンドリア脳筋症による両側前庭障害患者(36 歳女性)において, ノイズ GVS の短期刺激が重心動揺に及ぼす影響。ノイズ GVS の刺激を大きくすると, 総軌跡長, 外周面積, root mean square (RMS)のいずれもが徐々に改善し, 400 A でピークに達した。さらに刺激を強くすると重心動揺は増悪した。

(文献 3 より引用)

改善が認められた。この結果は, ノイズ GVS の長期刺激は, 刺激終了後少なくとも数時間にわたって体平衡機能を改善する, 持ち越し効果を有することを示唆する。ノイズ GVS は, 小脳や脳幹などの中枢神経系にも作用を及ぼして, 何らかの可塑的变化を生じさせることによるものと考えられる。

現在, ノイズ GVS の実用化に向けて, 重度の体平衡障害を有する前庭障害患者を対象として, プラセボ対照の医師主導治験を進めている。

Ⅲ. 内耳の再生医療

両側前庭障害に対する根本治療として, 失われた感覚上皮の再生を目指した研究が進められている。再生医療研究の治療戦略としては, ① iPS 細胞や ES 細胞などの幹細胞を用いて有毛細胞を作

製し, 内耳に移植する細胞移植, ②内耳の再生に関わる *Atoh1* や *p27kip1* などの遺伝子を導入して, 内耳の再生を図る遺伝子治療, ③神経栄養因子などの薬剤を投与することによって, 内耳の再生を促す薬物治療の 3 つに大別される。

iPS 細胞や ES 細胞を用いた有毛細胞の作製は, *in vitro* ではすでに成功している。ES 細胞や iPS 細胞にさまざまな薬剤や栄養因子を, 生後発達で見られるのと同様の順に適切なタイミングで与えることで, 内耳の前駆細胞を作製し, 有毛細胞に分化し, 有毛細胞特有の機能である機械-電気変換能をもつ⁵⁾。また 3 次元培養を用いると, 有毛細胞だけでなく, 支持細胞や内リンパ腔, 前庭神経とのシナプスを有する内耳オルガノイドを作製することができる⁶⁾。しかしながら, これらの研究を臨床応用するにあたっては, 再生した細胞を

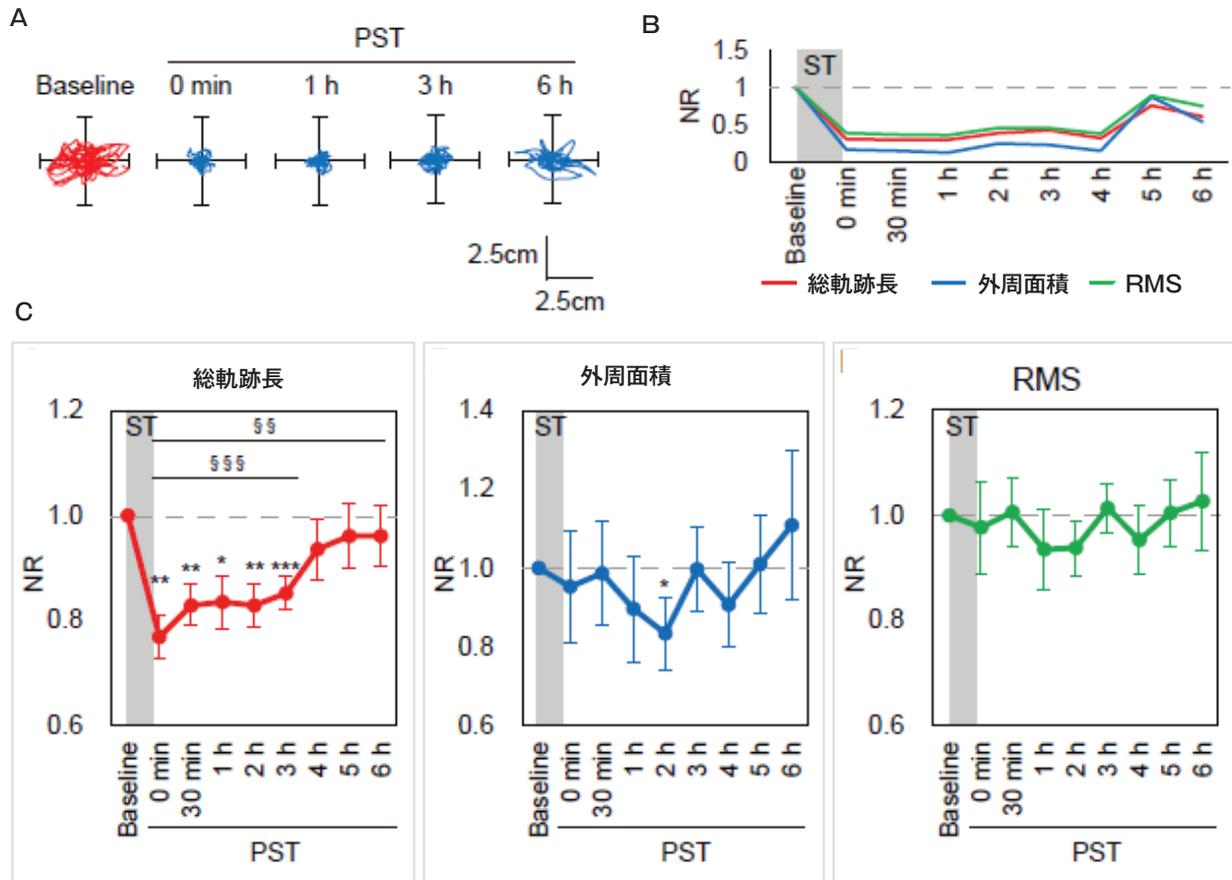


図3 両側前庭障害患者において、ノイズ GVS の長期刺激が体平衡に及ぼす影響

A：両側前庭障害患者における重心動揺検査結果(代表例)。刺激前(Baseline)と比較して、刺激終了後(PST)3時間にわたって体平衡の改善を認める。

B：Aの患者における重心動揺検査結果の経時変化

C：両側前庭障害患者11名における検査結果のまとめ。総軌跡長については、刺激終了後3時間にわたって有意な体平衡の改善を認めたが、外周面積、RMS値については、有意な改善はほぼみられなかった。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

(文献4より引用改変)

どのようにして安全に内耳に入れるかという、内耳への到達手段の開発が重要な研究課題となっている。

内耳への遺伝子導入治療については、*Atoh1* や *p27kip1* などの遺伝子の導入により、Wnt (分泌性糖タンパク質) や Notch (シグナル伝達経路のひとつ) などの内耳の増殖や分化に関与する細胞内シグナル伝達経路の調節をすることによって、細胞を増殖する試みがなされている⁷⁾。

また神経栄養因子については、BDNF や IGF-1 の投与により、内耳の再生を促す研究が現在進められている。

おわりに

現在のところ有効な治療法のない両側前庭障害に対し開発が進められている治療として、人工前庭、ノイズ GVS、そして前庭の再生治療について概説した。失われた前庭機能に対する代替治療としての人工前庭は、現在、臨床応用の段階に入っており、人工内耳と同様に世界中で広く行われるようになる日も近い。また我々が開発を進めているノイズ GVS については、簡便で侵襲も少ないことから、ある程度、前庭機能が残存している患者に対しては有効な選択肢のひとつになり得る。

末梢前庭の再生治療については、再生させた有毛細胞を安全に内耳に到達させる道は険しい。内耳の再生技術と薬物治療を組み合わせた新規治療も今後ますます発展してくることが期待される。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 岩崎真一：人工前庭の原理と開発の現況． ENT フロントティア Next 耳鼻咽喉科イノベーション—最新の治療・診断・疾患概念 1. 耳(小林俊光, 高橋晴雄, 浦野正美編) 中山書店, 東京. 2016
- 2) van de Berg R, et al : The vestibular implant: frequency-dependency of the electrically evoked vestibulo-ocular reflex in humans. *Front Syst Neurosci* 2015 ; **20** : 255.
- 3) Iwasaki S, et al : Noisy vestibular stimulation improves body balance in bilateral vestibulopathy. *Neurology* 2014 ; **82** : 969-975.
- 4) Fujimoto C, et al : Noisy galvanic vestibular stimulation sustainably improves posture in bilateral vestibulopathy. *Front Neurol* 2018 ; **9** : 900.
- 5) Oshima K, et al : Mechanosensitive hair cell-like cells from embryonic and induced pluripotent stem cells. *Cell* 2010 ; **141** : 704-716.
- 6) Koehler KR, et al : Generation of inner ear organoids containing functional hair cells from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol* 2017 ; **35** : 583-589.
- 7) Mizutari K, et al : Notch inhibition induces cochlear hair cell regeneration and recovery of hearing after acoustic trauma. *Neuron* 2013 ; **77** : 58-69.