

学位論文

騒音誘発性内耳障害に対する 抗 TNF- α モノクローナル抗体の効果

氏名 山本 陽平

所属 山口大学大学院医学系研究科
耳鼻咽喉科学講座

令和6年1月

目 次

(1) 要旨	1
(2) はじめに	2
(3) 方法	3-5
(4) 結果	6-7
(5) 考察	8-10
(6) 結語	11
(7) 参考文献	12-19
(8) 図表	20-25
(9) 図表の説明	26-27

(1) 要旨

本研究では、TNF- α を含む炎症性サイトカインが音響障害による難聴に関連していることを踏まえ、TNF- α を標的とするモノクローナル抗体であるアダリムマブが、激しい音響への暴露から内耳を保護する可能性を検討した。本研究では、アダリムマブをマウスに投与し、内耳への影響を評価するとともに、アダリムマブの内耳への移行、聴器毒性、音響暴露への影響に関する実験も行った。

実験結果から、アダリムマブは投与後に蝸牛に部分的に到達したが、音響暴露に対する感受性を高め、内耳での有毛細胞の損失が増加したことが示された。TNF- α は潜在的な治療標的になりうると考えられていたが、本研究結果からはTNF- α の過剰な抑制が内耳に悪影響を与える可能性があることが示唆された。

本研究では、抗マウス TNF- α 抗体の代わりに抗ヒト TNF- α 抗体であるアダリムマブを使用したことや、内耳の保護を改善するために他のサイトカインの抑制を検討する必要があることなど、いくつかの限界があることを認識している。

結論として、アダリムマブの投与は、おそらく過度の TNF- α 抑制により、音響暴露に対する内耳の感受性を高め、より重大な有毛細胞の損傷を引き起こす可能性があることが判明した。

(2) はじめに

これまでの研究では、強大な音響暴露の後、蝸牛血流の減少¹⁾⁻³⁾と有毛細胞の損傷により難聴が生じることが示されている⁴⁾。さらに、強大な音に暴露されると、内耳では転写因子 NFkB の発現増加に伴い、IL-1、IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインが発現することが知られている⁵⁾⁶⁾。

グルココルチコイドは、音響障害を含む内耳障害の治療に臨床的に使用されている。グルココルチコイドは、多くの組織でグルココルチコイド受容体を介して NFkB 活性を抑制し、それによって炎症を抑制する⁷⁾。ステロイドが内耳の音響障害後のサイトカイン産生を抑制するという報告もある⁸⁾。最近、内耳の炎症性サイトカインを抑制することで音響障害を抑制できることが報告されている⁹⁾⁻¹¹⁾。最近では、炎症性サイトカインをより強力に抑制する作用が認められた抗体医薬品が数多く開発され、多くの病気の治療に使用されている。しかし、これらの新薬が内耳のサイトカインを強力に抑制する場合、内耳疾患にどのような影響を与えるかはまだ不明である。

TNF- α は炎症反応の主要なメディエーターであり、音響障害後に増加する。TNF- α を抑制することで音響障害を抑制できる可能性がある。TNF- α 阻害薬の一つであるエタネルセプトが音響障害を抑制することは、動物実験ですでに報告されている¹²⁾。アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ、オゾラリズマブなど、多くの抗 TNF 製剤が開発されているが、内耳に対するそれらの効果は不明である。本研究は、内耳の音響障害に対するアダリムマブの効果を調べるために設計された。

(3) 方法

使用動物

正常な Preyer 反射を有する雄の CBA/N マウス (4~6 週齢、体重 20~25g) を日本 SLC, Inc. (静岡県) から入手した。実験プロトコールは、山口大学医学部動物実験倫理委員会によって審査され、承認された (43-056)。この研究は、日本連邦法 (第 105 号) および日本政府告示第 6 号のガイドラインに従って実施された。

アダリムマブの内耳への移行

アダリムマブ群と対照群の 2 つのグループに動物を分類した (各 n = 3)。6 匹の動物のそれぞれに、アダリムマブ (AbbVie GK, Tokyo, Japan) または生理食塩水 (10mg/kg 体重) を腹腔内投与した。アダリムマブの投与から 24 時間後、動物は十分量のペントバルビタールで深麻酔後、直ちに断頭され、速やかに側頭骨を摘出された。

4% PFA で固定した後 (4°C、2 時間)、細胞を 4°C の PBS で洗浄した。10% EDTA で 3 日間脱灰した後、標本を 4°C の PBS で洗浄し、抗ヒュミラ (アダリムマブ) モノクローナル抗体 (Eurobio scientific, Les Ulis, France) (1:100) とインキュベートした。PBS で洗浄した後、標本を Alexa Fluor 488 結合マウス抗マウス IgG (1:100, Sigma) とともに室温で 4 時間インキュベートした。標本を 4°C の PBS で洗浄し、エタノールで 4 段階で脱水し、Immuno-Bed® (Polysciences, Inc., Warrington, USA) に包埋した。4 μ m の薄さに切片をスライスした後、切片を封入し、蛍光顕微鏡で観察した。

アダリムマブの聴器毒性

本実験は、内耳有毛細胞に対するアダリムマブ投与の毒性効果を確認するために行われた。アダリムマブと生理食塩水を、アダリムマブ群と対照群の2つのグループに投与した（各 n = 2）。7日後、深麻酔下で断頭し、蝸牛を摘出した。4% PFA(4°C、2時間)で固定した後、細胞を4°CのPBSで洗浄した。コルチ器は表面処理手技を用いて処理した。有毛細胞をFITC結合ファロイジン(100 nM; Merck KGaA, Darmstadt, Germany)で標識し、洗浄後、マウントし、蛍光顕微鏡で観察した。

音響暴露に対するアダリムマブの影響

本実験は、音響障害に対するアダリムマブの効果を確認するために行われた。動物をアダリムマブ群と対照群の2つのグループに分類した（各 n = 8）。すべての動物の聴力を、腹腔内麻酔[メデトミジン (0.3 mg/0.3 mL/kg)、ミダゾラム (4 mg/0.8 mL/kg)、およびブトルファノール (5 mg/mL/kg)の混合物]下で、System 3 聴覚脳幹反応 システム (BioResearch Center, Nagoya, Japan) で測定した ABR 閾値で評価した。アダリムマブ (10mg/kg、AbbVie LLC) または生理食塩水を、音響暴露の1時間前に腹腔内投与した。動物は、腹腔内麻酔下で中心周波数 4kHz、130dB のオクターブバンドノイズに5時間暴露した。音響負荷の7日後に ABR を測定し、負荷前後の ABR 閾値の変化を比較した。引き続き、深麻酔下で動物を素早く断頭し、蝸牛を摘出し

た。4% PFA(4°C、2 時間)で固定した後、細胞を 4°C の PBS で洗浄した。表面処理手技を使用してコルチ器を切除し、有毛細胞の損失率を評価した。有毛細胞をファロイジンで標識し、洗浄し、マウントして、蛍光顕微鏡で観察した。

統計分析

すべてのデータは、Macintosh 用の StatView ver 5.0J (SAS Institute Inc.、米国ノースカロライナ州ケアリー)を使用して分析した。マン・ホイットニー U 検定を使用して、有毛細胞密度と有意値を比較した。P 値 < 0.05 を統計的に有意であるとみなした。

(4) 結果

アダリムマブ投与の蝸牛への影響

アダリムマブ投与後24時間の蛍光免疫染色の結果を図1に示す。アダリムマブ投与後、コルチ器および蝸牛の側壁で信号増強が観察された。骨壁内の血管でも信号が観察された。一方、対照群では信号増強は観察されなかった。この所見は、腹腔内投与されたアダリムマブが蝸牛内に移行し部分的に分布していることを示している。図2は、アダリムマブ投与から7日後のコルチ器の表面処理を示している。アダリムマブ群では、ファロイジン標識された内有毛細胞または外有毛細胞は損傷を受けなかった。この結果は、アダリムマブ自体には聴器毒性がないことを示唆している。上記の結果に基づいて、腹腔内投与されたアダリムマブの一部は24時間後に蝸牛に移動したが、アダリムマブ単独では有毛細胞に損傷を与える可能性は低いと考えられた。

音響障害に対するアダリムマブ投与の効果

ABR閾値は、音響暴露前と暴露7日後に評価した(図3)。音響暴露前は、アダリムマブ群と対照群の間でABR閾値にほとんど差はなかった。音響暴露前と比較して、騒音暴露後のABR閾値は、各周波数で20~50dB 増加した。この研究で使用した音響暴露条件下では、音響暴露から7日後の閾値上昇は、両群とも16kHzで最大値に達した。音響暴露から7日後のABR閾値差を図4に示す。ABR閾値差には有意差はなかった(16kHzで $p =$

0.089)。ただし、閾値は各周波数でアダリムマブ群の方が高くなる傾向があった（図4）。7日間の音響暴露後のコルチ器の表面構造を図5に示す。アダリムマブ群と対照群の両方で、音響暴露の7日後に有毛細胞の損失が観察された。しかし、アダリムマブ群は対照群よりも高い有毛細胞喪失率を示した。アダリムマブ群では基底回転側の外有毛細胞が著しく減少していた（図6）。これらの結果は、アダリムマブ投与により内耳における音響暴露に対する感受性が増加することを示唆している。

(5) 考察

内耳は免疫グロブリンが欠乏しているため、内耳の免疫系は独特であると考えられている¹³⁾。しかし、最近、免疫細胞も内耳に存在し、内耳の恒常性の維持に役立っていることが明らかになった¹⁴⁾¹⁵⁾。

内耳が強大音に晒されると、内耳の感覚細胞の変性やシナプスの乱れが起こり、内耳の機能が低下する¹⁶⁾。音響暴露後の内耳の損傷には、さまざまな炎症性サイトカインが関与していることが明らかになってきている⁵⁾⁶⁾¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。

TNF- α は、IL-1 や IL-6 と同様の強力な炎症性サイトカインである。クローン病や関節リウマチなどの慢性炎症性疾患において重要な役割を果たしており、治療の対象となっている。多くの研究で、音響障害後に内耳で TNF- α が増加することが報告されている⁵⁾¹⁹⁾²⁰⁾。本研究は、強大音によって引き起こされる内耳障害の治療標的としての TNF- α の可能性を探るために設計した。以前の研究では、TNF- α 阻害剤であるエタネルセプトをモルモットに投与すると、音響ストレス後の ABR 閾値の上昇が抑制されたことが報告されている¹²⁾。

TNF- α が有毛細胞の損傷に関与している場合、TNF- α 阻害剤が音響障害から内耳を保護する可能性がある。しかし、我々の実験結果は、抗 TNF- α 抗体の投与が音響障害後の有毛細胞の損傷を増強することを示した。これまでの報告では、TNF- α は、IL-1 や IL-6 などの他の炎症性サイトカインとは異なり、音響障害の前でも発現されることが示されている⁵⁾²¹⁾。これは、内耳に障害が生じていない状態でも、TNF- α が何らかの

機能を有していることを示唆している。TNF- α ノックアウトマウスにおいて内耳の形態異常と聴覚障害が生じるという報告は、TNF- α が内耳で重要な役割を果たしていることも示している²²⁾。我々の結果は、TNF- α の過剰な抑制が内耳に悪影響を及ぼす可能性があることを示唆している。

以前の動物実験では、騒音誘発性の内耳障害に対するエタネルセプトの抑制効果が報告されている¹²⁾。エタネルセプトは、TNF- α への結合を担う TNF- α 受容体部分と IgG1 Fc 部分で構成される構造を持つ融合蛋白製剤であり、循環安定性と持続的な治療効果をもたらす。TNF- α だけでなく TNF- β ²³⁾にも親和性があることが報告されている。一方、アダリムマブは抗体製剤であるため、産生された TNF- α に結合して阻害するだけでなく、TNF- α 産生細胞にも障害を与える。これらの作用機序の違いが、この研究でアダリムマブが激しい騒音にさらされた後に内耳の損傷を悪化させる理由である可能性がある。

炎症性サイトカインは、音響外傷時にらせん靭帯の線維細胞によって産生されることが示唆されている²⁶⁾²⁷⁾が、本研究では炎症性細胞は観察されなかった。しかし、少数の炎症性細胞、主に組織マクロファージが蝸牛に存在することが報告されており、音響外傷²⁸⁾や薬物誘発性損傷²⁹⁾³⁰⁾などの急性内耳障害で炎症性細胞が増加することが記録されている。本研究では、これらの組織マクロファージも影響を受けると考えられる。組織マクロファージが観察できなかったという事実は、今後の研究課題である。

本研究では、実験薬として抗ヒト TNF- α 抗体のアダリムマブを使用した。理想的には抗マウス TNF- α 抗体を使用すべきである。しかしアダリムマブがマウスでも交差

反応性を示すことをメーカーが示していたため、本研究ではアダリムマブを使用した。使用した抗体の種の相違は結果の解釈の際に考慮されるべきである。

本研究では、音響暴露の1時間前に10mg/kgのアダリムマブを腹腔内投与した。マウスにおけるアダリムマブを使用した他の研究報告では、3~10 mg/kgの用量が投与されている³¹⁾⁻³³⁾。通常、内耳への薬物移行量は血液内耳関門の存在により制限されると予想される³⁴⁾³⁵⁾。したがって、本研究では他の研究報告を参照した上で、その中から高用量の10mg/kgで実験を実施した。より低い用量での実験は行わなかった。本研究結果を人間に適用する際に重要な問題になることを考慮すると、本研究で使用した薬剤投与量が1種類であることは、本研究の制限の1つである。

本研究では、動物に暴露した騒音は、4kHzを中心とするオクターブバンドノイズを使用した。以前にマウスで報告された蝸牛図³⁶⁾³⁷⁾によると、4kHzの音は蝸牛の頂回転で識別される。しかし、騒音による内耳損傷は、暴露された周波数よりも高い周波数領域で発生することが知られている³⁸⁾。したがって、本研究で使用した音響障害の条件下では、有毛細胞の損傷は頂回転と基底回転の両方で発生したと考えられる。

最近の研究では、カルシニューリン阻害剤であるタクロリムス(TCR)がサイトカインのうちTNFおよびc-fosを抑制することで内耳を保護することが示された⁹⁾。さらに、イチョウ葉抽出物(EGb 761)がTNFを阻害し、使用後の音響外傷から内耳を保護した¹⁰⁾。メトホルミンは、音響障害においてTNFを含むサイトカインを抑制し、内耳を保護する¹¹⁾。これらの結果を考慮すると、他のサイトカインの抑制は、TNFのみの抑制よりも強力な内耳の保護につながる可能性がある。

(6) 結語

アダリムマブ群と対照群において、音響負荷前後の各周波数における聴力閾値の変化と有毛細胞の減少率を比較した。アダリムマブ投与群では、有毛細胞欠損率が対照群に比べて有意に高いことが示された。

原因として、TNF- α の抑制の程度により、内耳に悪影響を及ぼす可能性があると考えられた。

(7) 参考文献

- 1) Ryan, A.F., Axelsson, A., Myers, R., Woolf, N.K.: Changes in cochlear blood flow during acoustic stimulation as determined by ¹⁴C-iodoantipyrine autoradiography. *Acta Otolaryngol*, 105: 232-41, 1988.
- 2) Okamoto, A., Hasegawa, M., Tamura, T., Homma, T., Komatsuzaki, A.: Effects of frequency and intensity of sound on cochlear blood flow. *Acta Otolaryngol*, 112: 59-64, 1992.
- 3) Kellerhals, B.: Acoustic trauma and cochlear microcirculation. An experimental and clinical study on pathogenesis and treatment of inner ear lesions after acute noise exposure. *Adv Otorhinolaryngol*, 18: 91-168, 1972.
- 4) Canlon, B.: The effect of acoustic trauma on the tectorial membrane, stereocilia, and hearing sensitivity: possible mechanisms underlying damage, recovery, and protection. *Scand Audiol Suppl*, 27: 1-45, 1988.
- 5) Fujioka, M., Kanzaki, S., Okano, H.J., Masuda, M., Ogawa, K., Okano, H.: Proinflammatory cytokines expression in noise-induced damaged cochlea. *J Neurosci Res*, 83: 575-83, 2006.
- 6) Masuda, M., Nagashima, R., Kanzaki, S., Fujioka, M., Ogita, K., Ogawa, K.: Nuclear factor- κ B nuclear translocation in the cochlea of

- mice following acoustic overstimulation. *Brain Res*, 1068: 237-47, 2006.
- 7) Catley, M. : Dissociated steroids. *ScientificWorldJournal*, 7: 421-30, 2007.
 - 8) Le Prell, C.G., Yamashita, D., Minami, S.B., Yamasoba, T., Miller, J.M. : Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention. *Hear Res*, 226: 22-43, 2007.
 - 9) Bas, E., Martinez-Soriano, F., Láinez, J.M., Marco, J. : An experimental comparative study of dexamethasone, melatonin and tacrolimus in noise-induced hearing loss. *Acta Otolaryngol*, 129: 385-9, 2009.
 10. Dogan, R., Sjostrand, A.P., Yenigun, A., Karatas, E., Kocyigit, A., Ozturan, O. : Influence of Ginkgo Biloba extract (Egb 761) on expression of IL-1 Beta, IL-6, TNF-alfa, HSP-70, HSF-1 and COX-2 after noise exposure in the rat cochlea. *Auris Nasus Larynx*, 45: 680-85, 2018.
 - 11) Gedik, Ö., Doğan, R., Babademez, M.A., Karataş, E., Aydın, M., Koçyiğit, A., Eşrefoğlu, M., Özturan, O. : Therapeutic effects of metformin for noise induced hearing loss. *Am J Otolaryngol*, 41: 102328, 2020.

- 12) Arpornchayanon, W., Canis, M., Ihler, F., Settevendemie, C., Strieth, S.: TNF-alpha inhibition using etanercept prevents noise-induced hearing loss by improvement of cochlear blood flow in vivo. *Int J Audiol*, 52: 545-52, 2013.
- 13) Mogi, G., Lim, D.J., Watanabe, N.: Immunologic study on the inner ear. Immunoglobulins in perilymph. *Archives of otolaryngology (Chicago, Ill. : 1960)*, 108: 270-5, 1982.
- 14) Hirose, K., Rutherford, M.A., Warchol, M.E.: Two cell populations participate in clearance of damaged hair cells from the sensory epithelia of the inner ear. *Hear Res*, 352: 70-81, 2017.
- 15) Hu, B.H., Zhang, C., Frye, M.D.: Immune cells and non-immune cells with immune function in mammalian cochleae. *Hear Res*, 362: 14-24, 2018.
- 16) Wood, M.B., Zuo, J.: The Contribution of Immune Infiltrates to Ototoxicity and Cochlear Hair Cell Loss. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11: 106, 2017.
- 17) Wakabayashi, K., Fujioka, M., Kanzaki, S., Okano, H.J., Shibata, S., Yamashita, D., Masuda, M., Mihara, M., Ohsugi, Y., Ogawa, K., Okano, H.: Blockade of interleukin-6 signaling suppressed cochlear

- inflammatory response and improved hearing impairment in noise-damaged mice cochlea. *Neurosci Res*, 66: 345-52, 2010.
- 18) Tan, W.J., Thorne, P.R., Vljakovic, S.M.: Characterisation of cochlear inflammation in mice following acute and chronic noise exposure. *Histochem Cell Biol*, 146: 219-30, 2016.
- 19) Landegger, L.D., Vasilijic, S., Fujita, T., Soares, V.Y., Seist, R., Xu, L., Stankovic, K.M.: Cytokine Levels in Inner Ear Fluid of Young and Aged Mice as Molecular Biomarkers of Noise-Induced Hearing Loss. *Front Neurol*, 10: 977, 2019.
- 20) Zhang, G., Zheng, H., Pyykko, I., Zou, J.: The TLR-4/NF- κ B signaling pathway activation in cochlear inflammation of rats with noise-induced hearing loss. *Hear Res*, 379: 59-68, 2019.
- 21) Nakamoto, T., Mikuriya, T., Sugahara, K., Hirose, Y., Hashimoto, T., Shimogori, H., Takii, R., Nakai, A., Yamashita, H.: Geranylgeranylacetone suppresses noise-induced expression of proinflammatory cytokines in the cochlea. *Auris Nasus Larynx*, 39: 270-4, 2012.
- 22) Oishi, N., Chen, J., Zheng, H.W., Hill, K., Schacht, J., Sha, S.H.: Tumor necrosis factor-alpha-mutant mice exhibit high frequency hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol*, 14: 801-11, 2013.

- 23) Zalevsky, J., Secher, T., Ezhevsky, S.A., Janot, L., Steed, P.M., O'Brien, C., Eivazi, A., Kung, J., Nguyen, D.H., Doberstein, S.K., Erard, F., Ryffel, B., Szymkowski, D.E.: Dominant-negative inhibitors of soluble TNF attenuate experimental arthritis without suppressing innate immunity to infection. *J Immunol*, 179: 1872-83, 2007.
- 24) Horiuchi, T., Mitoma, H., Harashima, S., Tsukamoto, H., Shimoda, T.: Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)*, 49: 1215-28, 2010.
- 25) Tracey, D., Klareskog, L., Sasso, E.H., Salfeld, J.G., Tak, P.P.: Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology & therapeutics*, 117: 244-79, 2008.
- 26) Shin, S.A., Lyu, A.R., Jeong, S.H., Kim, T.H., Park, M.J., Park, Y.H.: Acoustic Trauma Modulates Cochlear Blood Flow and Vasoactive Factors in a Rodent Model of Noise-Induced Hearing Loss. *International journal of molecular sciences*, 20, 2019.
- 27) Ichimiya, I., Yoshida, K., Hirano, T., Suzuki, M., Mogi, G.: Significance of spiral ligament fibrocytes with cochlear inflammation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 56: 45-51, 2000.

- 28) Hirose, K., Discolo, C.M., Keasler, J.R., Ransohoff, R.: Mononuclear phagocytes migrate into the murine cochlea after acoustic trauma. *J Comp Neurol*, 489: 180–94, 2005.
- 29) Okano, T., Nakagawa, T., Kita, T., Kada, S., Yoshimoto, M., Nakahata, T., Ito, J.: Bone marrow-derived cells expressing Iba1 are constitutively present as resident tissue macrophages in the mouse cochlea. *J Neurosci Res*, 86: 1758–67, 2008.
- 30) Sato, E., Shick, H.E., Ransohoff, R.M., Hirose, K.: Expression of fractalkine receptor CX3CR1 on cochlear macrophages influences survival of hair cells following ototoxic injury. *J Assoc Res Otolaryngol*, 11: 223–34, 2010.
- 31) Catal, F., Mete, E., Tayman, C., Topal, E., Albayrak, A., Sert, H.: A human monoclonal anti-TNF alpha antibody (adalimumab) reduces airway inflammation and ameliorates lung histology in a murine model of acute asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 43: 14–8, 2015.
- 32) Elsakkar, M.G., Sharaki, O.A., Abdallah, D.M., Mostafa, D.K., Shekondali, F.T.: Adalimumab ameliorates OVA-induced airway inflammation in mice: Role of CD4(+) CD25(+) FOXP3(+) regulatory T-cells. *Eur J Pharmacol*, 786: 100–08, 2016.

- 33) Martínez-Fernández de la Cámara, C., Hernández-Pinto, A.M., Olivares-González, L., Cuevas-Martin, C., Sánchez-Aragó, M., Hervás, D., Salom, D., Cuezva, J.M., de la Rosa, E.J., Millán, J.M., Rodrigo, R. : Adalimumab Reduces Photoreceptor Cell Death in A Mouse Model of Retinal Degeneration. *Sci Rep*, 5: 11764, 2015.
- 34) Glueckert, R., Johnson Chacko, L., Rask-Andersen, H., Liu, W., Handschuh, S., Schrott-Fischer, A. : Anatomical basis of drug delivery to the inner ear. *Hear Res*, 368: 10-27, 2018.
- 35) Rybak, L.P., Dhukhwa, A., Mukherjea, D., Ramkumar, V. : Local Drug Delivery for Prevention of Hearing Loss. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13: 300, 2019.
- 36) Viberg, A., Canlon, B. : The guide to plotting a cochleogram. *Hear Res*, 197: 1-10, 2004.
- 37) Müller, M., von Hünerbein, K., Hoidis, S., Smolders, J.W. : A physiological place-frequency map of the cochlea in the CBA/J mouse. *Hear Res*, 202: 63-73, 2005.
- 38) Hickman, T.T., Hashimoto, K., Liberman, L.D., Liberman, M.C. : Synaptic migration and reorganization after noise exposure suggests regeneration in a mature mammalian cochlea. *Sci Rep*, 10: 19945, 2020.

この論文は 山口医学に掲載予定の Effect of Monoclonal Antibody against TNF- α on Noise-Induced Inner Ear Damage から引用したものである。

(8) 图表

图 1

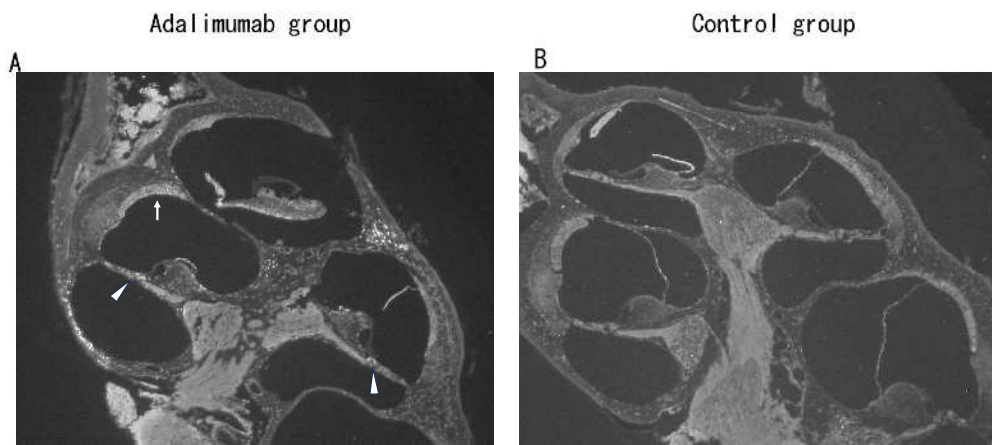
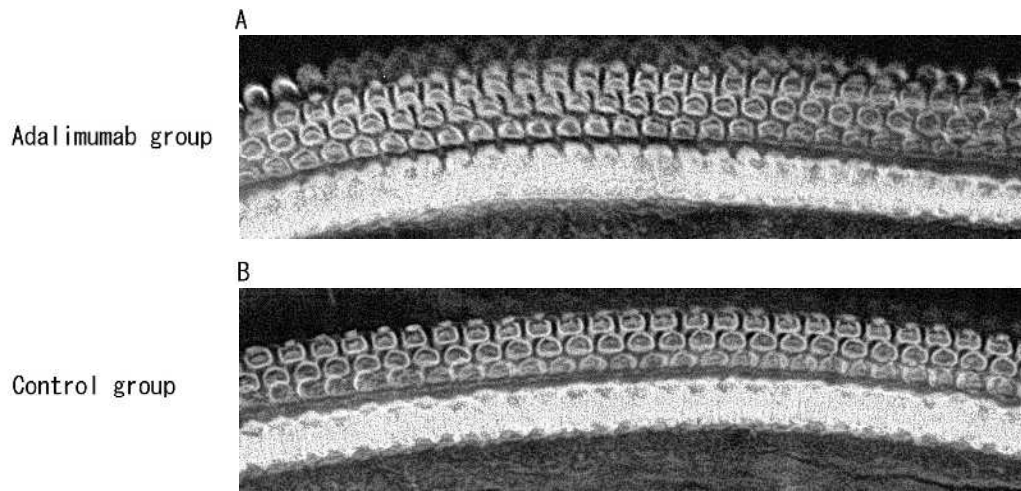


图 2



☒ 3

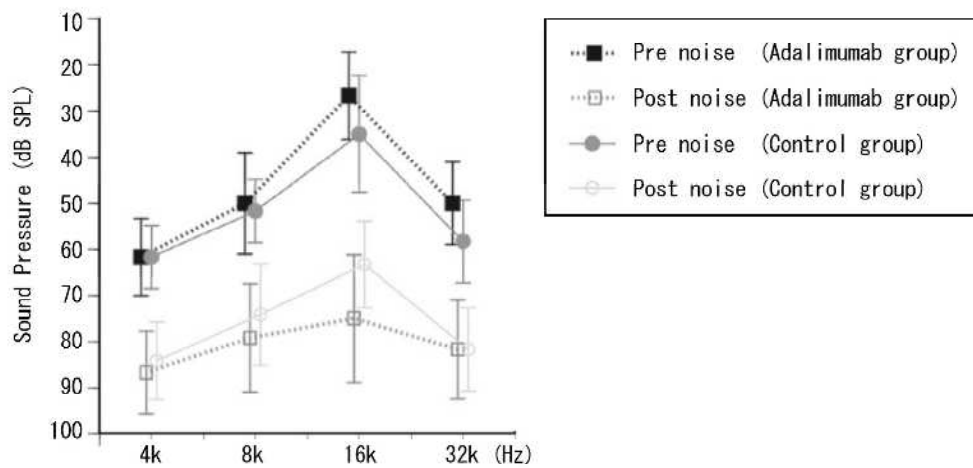


图 4

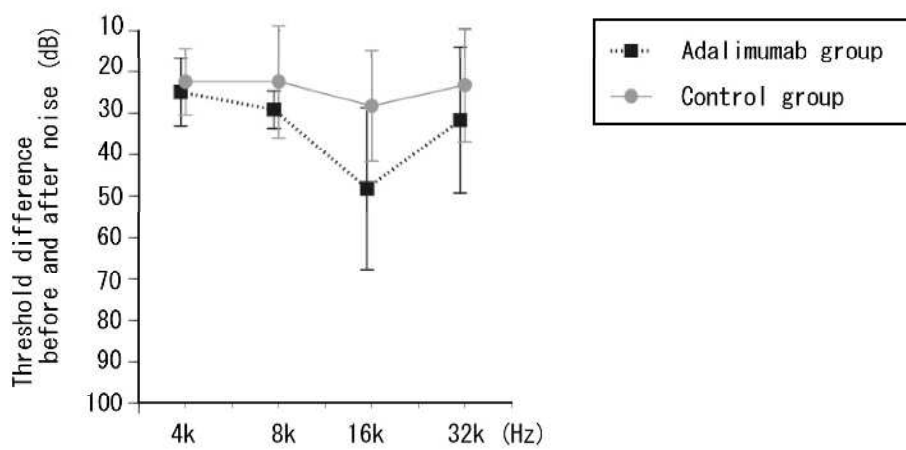
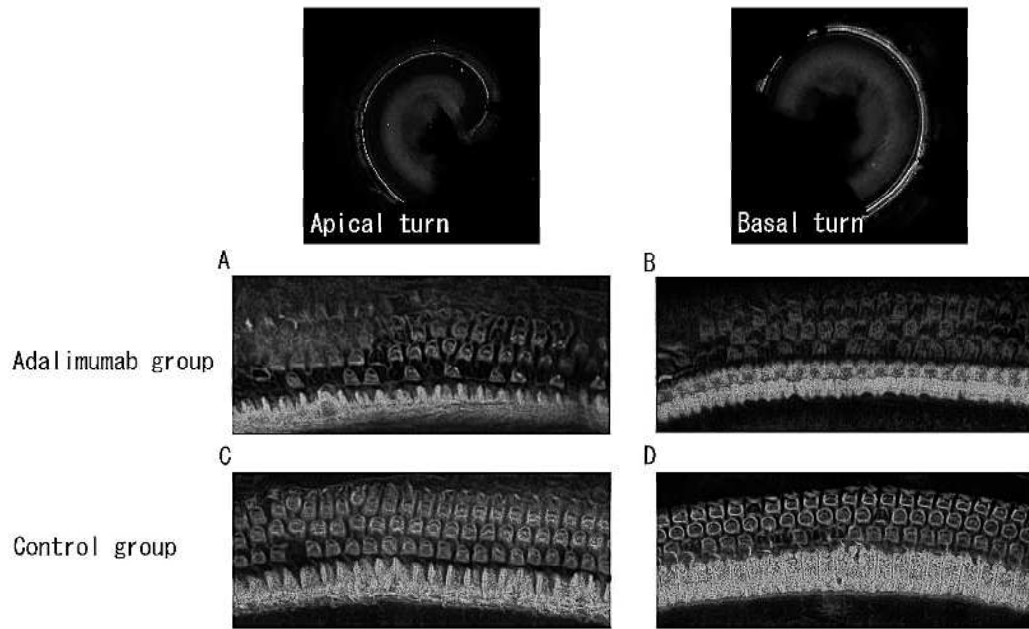
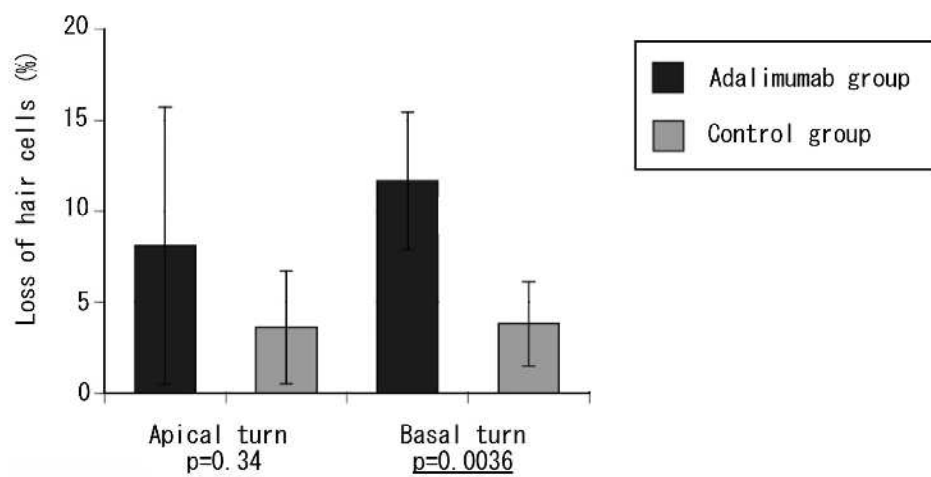


图 5



☒ 6



(9) 図表の説明

図 1 アダリムマブの内耳への移行

アダリムマブ投与後、コルチ器（矢印） および蝸牛の側壁（矢印） で信号の増強が観察された(A)。 コントロールグループ（B） では信号の増強は観察されなかった。（各 n = 3）

図 2 アダリムマブ投与後のコルチ器の表面処理

アダリムマブ群 (A) も対照群 (B) も内有毛細胞と外有毛細胞の変性は見られなかった。
(各 n = 2)

図 3 音響暴露前と暴露 7 日後の ABR 閾値

音響暴露前のアダリムマブ群と対照群の間の ABR 閾値の差はわずかであった。（各 n = 8）

図 4 アダリムマブ群とコントロール群の両方で ABR 閾値は変動した

各周波数において、アダリムマブ群は対照群よりも閾値差が増大した。（各 n = 8）

図 5 音響暴露から 7 日後の蝸牛有毛細胞の表面処理

対照群 (C、D) と比較して、アダリムマブ治療群 (A、B) では変性した外有毛細胞の数が多かった。（各 n = 8）

図 6 音響暴露 7 日後の外有毛細胞の変性率

変性した外有毛細胞の数は、対照群よりもアダリムマブ群で多かった。(各n = 8)