

総説

細谷 誠

慶應義塾大学医学部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

日耳鼻 127: 1199-1207, 2024

「第125回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会シンポジウム」
小型霊長類コモンマーモセットを用いた
内耳発生研究

発生に関する知識は再生医療や遺伝子治療の基盤となる重要な知見である。現代ではヒト胎児の内耳発生研究への継続的利用は倫理的問題から困難であるため、哺乳類の内耳蝸牛の発生学は齧歯類モデルを用いて検討が進められてきた。しかし、齧歯類とヒトの間では、内耳発生に関する発生学的な相違点が指摘されていた。同時にヒト iPS 細胞研究や内耳再生医療、遺伝子治療の発展に伴いヒト内耳発生に関する知見の医学的・科学的な重要性は増している。このため、ヒトにより近いモデルによる内耳発生研究の基盤が求められていた。

当科では新規内耳研基盤の創生を目指し小型霊長類モデル動物であるコモンマーモセットを標的に研究を進めてきた。コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) は、南米原産の新世界ザルであり、霊長類の中では類人猿・旧世界ザルに次いでヒトに近く、霊長類モデル動物として中枢神経系の研究などにおいて広く用いられている。当初は遺伝性難聴研究などを中心に成体での検討がメインであった本動物による内耳研究であるが、最近、内耳発生研究への応用が進んでいる。本動物を用いた内耳研究は、従来の齧歯類を中心とした研究とは異なる角度から新たな知見をもたらすことが期待されている。本稿では、本動物における内耳発生について概説するとともに、今後の本動物を用いた内耳研究の展望をまとめる。

キーワード: コモンマーモセット, 内耳, 蝸牛, 発生

はじめに

これまでに、哺乳類の内耳蝸牛の発生学は主にマウスを中心とした齧歯類モデルを用いて検討が進められてきた。一方で、これまでのヒト胎児を対象とした研究では齧歯類とヒトの間でいくつかの発生学的な相違点が指摘されており、齧歯類における知見は必ずしもヒトに外挿できず種差を念頭においた研究の必要性和ヒト内耳発生研究の重要性が指摘されていた¹⁾²⁾。しかしながら、ヒト胎生期において内耳の主要な構造物の形成が比較的遅いため、妊娠中絶の時期など倫理的問題と重なる。例えば、内耳の発生過程においては比較的早期に見られる有毛細胞の形成開始は12週前後であり、ラセン神経節の成熟や血管条・蝸牛外側壁の形成はさらに遅い時期である。最終的な成熟は30週前後と考えられている。このため、近年では倫理的な制限によりヒト胎児の内耳発生解

析への新規の検体利用が世界的に困難である。従って、主に過去のサンプルを用いた解析が主流であるが、過去の検体では固定方法の制限や検体そのものの保存方法の影響もあり、現代の分子生物学的解析への応用は必ずしも簡単ではない。そのため、その解析は主に組織学的な形態的評価にとどまることが多かった。

ヒト胎児の検体の利用が強く制限されている一方、ヒト iPS 細胞研究や内耳再生医療、遺伝子治療の発展に伴いヒト内耳発生の解明に対する医学的・科学的な重要性は増している。すなわち、「ヒト iPS 細胞から如何にヒト内耳細胞を誘導するか」「ヒト障害内耳において、どのように残された支持細胞から有毛細胞を誘導するか」「遺伝子治療を考えた際、蝸牛内のどの細胞にいつ遺伝子治療を行うのがもっとも有効か」などの科学的疑問の基礎となるのは、発生学的知見である。このため、ヒト

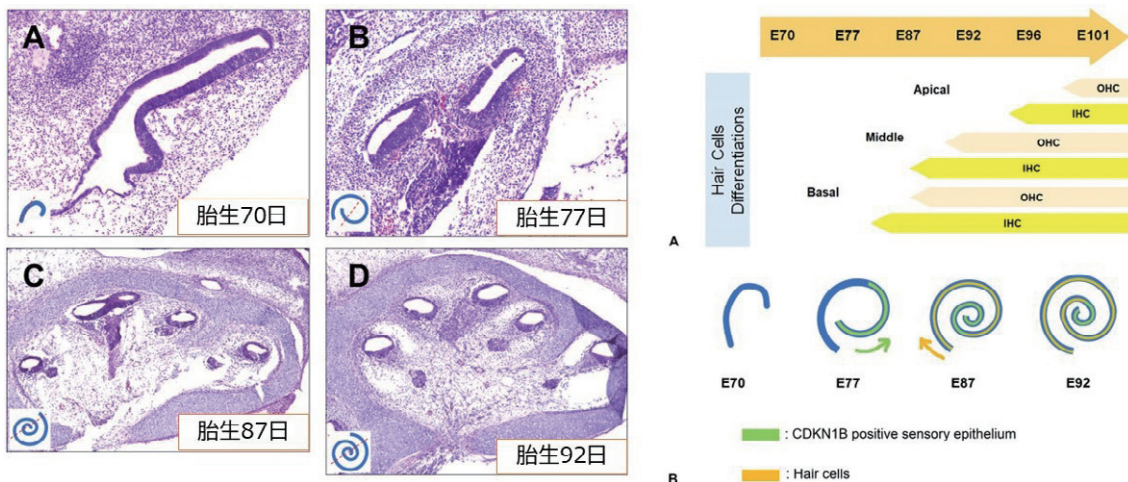


図1 コモンマーモセット胎児における蝸牛発生（文献12より一部改変転載）
 左図：胎生期70日目から90日目前後にかけて蝸牛管の伸長と回転の形成が見られる。
 右図：本動物の蝸牛管の発生についても知見が得られている。

内耳研究の代替となり得る研究基盤として霊長類モデル動物を用いた内耳発生研究基盤の創生が求められていた³⁾。

このような科学的な要求に対して、当科では新規の内耳研究のプラットフォームの創生を目指し小型霊長類モデル動物であるコモンマーモセットを標的に研究を進めてきた⁴⁾⁵⁾⁶⁾。コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) は、南米原産の小型のサル（体重 300g 程度）であり、霊長類の中では、オランウータンやゴリラなどの類人猿、ニホンザルやカニクイザルなどの旧世界ザル、に次いでヒトに近い。現在、その動物学的希少性からオランウータンやゴリラはワシントン条約で保護されており、実験動物への使用は困難である。またカニクイザルやニホンザルも比較的大型であり実験環境での飼育は難しい。一方でコモンマーモセットは霊長類であるが、比較的小型であり野生動物としての希少性も決して高くないという利点があり、近年霊長類モデル動物として中枢神経系の研究などにおいて広く用いられている⁷⁾。

本動物を用いた内耳研究は、従来の齧歯類を中心とした研究とは異なる角度から新たな知見をもたらすことが期待されている。当初は遺伝性難聴研究などを中心に成体を用いた研究がメインであった本動物による内耳研究であるが、近年、内耳発生研究への応用が進んでいる^{4)8)~11)}。これまでに、本動物を用いた内耳発生研究においては、有毛細胞発生やラセン神経節細胞とのシナプス形成のタイミングなど主要な内耳発生のタイムコースが明らかになっている。同時に、発生学的に齧歯類と霊長類ではいくつかの差が存在することが明らかになって

きた。さらには、従来の齧歯類モデルでは明らかにならなかった発生学的現象も解明できてきている。本稿では、本動物における内耳の主要構造の発生について概説するとともに、本動物を用いた今後の内耳研究の展望をまとめる。

コモンマーモセットにおける感覚上皮およびコルチ器の発生

コモンマーモセットは約150日間の胎生期を持つ。これまでの検討では、胎生70日目の胎児では、まだ蝸牛に特徴的な回転の形成は認められずフック状の構造を持つにとどまる。発生が進むにつれて回転構造の形成は進み、胎生92日目では成体とはほぼ同様の2回転半の回転数を持つ蝸牛構造が形成される（図1左）¹²⁾。蝸牛の回転構造の形成と同時に、蝸牛管内では他のモデル動物と同様に感覚上皮の発生とその他の領域の形成が進んでいく。胎生77日目以降には頂回転側から *CDKN1B* (*p27kip1*), *SOX2* 陽性領域として感覚上皮が観察されるようになる。この感覚上皮の領域決定は齧歯類と同様に基底回転側に向かって進んでいく（図1右）¹²⁾。

齧歯類と同様に有毛細胞の発生は、感覚上皮の発生とは反対方向、すなわち基底回転側から頂回転側に向かって進んでいく。胎生87日目には、未熟な有毛細胞が *POU4F3* (*BRN3C*) および *ATOH1* 陽性細胞として、感覚上皮領域に観察されるようになる¹²⁾。 *MYO7A* 遺伝子は有毛細胞マーカーとして知られるが、その発現が有毛細胞に認められるようになるのは、胎生96日目ごろからである。外有毛細胞マーカーとして用いられる *SLC26A5*

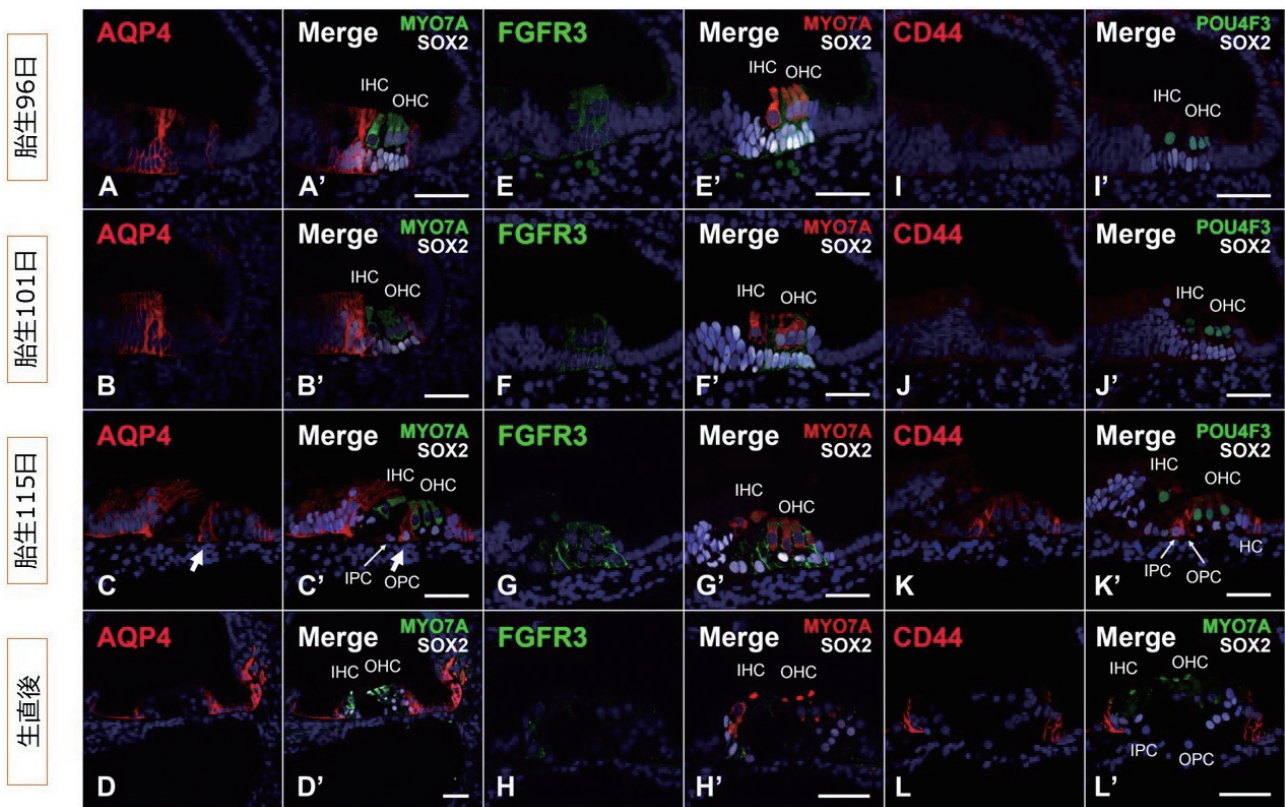


図2 コモンマーモセット胎児におけるコルチ器の発生（文献6より一部改変転載）
有毛細胞における遺伝子発現パターンは齧歯類と同様であるが支持細胞では種差が目立つ。

遺伝子 (Prestin) の発現が認められるのは、さらに発生が進んだ胎生115日目以降であり、本動物でもヒトと同様に齧歯類に比較してかなりゆっくり有毛細胞の分化成熟が進んでいく⁶⁾。

発生過程における分化速度の差は認められるものの、齧歯類とヒト、コモンマーモセットで主要な有毛細胞の遺伝子の発現パターンは保存されている⁶⁾。しかしながら、有毛細胞周囲に存在する支持細胞のマーカーの遺伝子発現パターンには、齧歯類と本動物の間でいくつかの種差が存在することが明らかになっている（図2）。有毛細胞再生を考えた場合には、支持細胞はその有力な細胞ソースとして考えられている。しかしながら、*CDKN1B* (*p27kip1*) 遺伝子、*GATA3* 遺伝子、*ISL1* (*Isl1*) 遺伝子といった支持細胞からの有毛細胞分化誘導に重要な役割を担うと考えられている遺伝子に種差が存在することが明らかになっている⁶⁾。今後齧歯類を用いた再生医療に関する知見をヒトに応用する際には種差の影響を考える必要があるとともに、本動物を用いた検討が有用となる可能性が示唆されている。

コルチ器の発生に関与する重要なシグナルの一つとして Notch シグナルが知られている。蝸牛感覚上皮にお

ける有毛細胞と支持細胞は共通の細胞から分化するが、これらの共通前駆細胞からの分化の誘導にはこの Notch シグナルが重要な役割を担っている。コモンマーモセットにおいても齧歯類と同様に有毛細胞と支持細胞の分化過程における Notch シグナルの発現が報告されている¹³⁾。Notch シグナルの発現パターンにおいては、有毛細胞・支持細胞の分化過程において、齧歯類と同様の発現が認められる一方で、感覚上皮の領域決定期および有毛細胞発生後の発生後期においてその差が目立つ。具体的には、齧歯類においては、感覚上皮における領域決定期において *Jag1* の発現が *Sox2* の発現に先行するが、本動物においては、*SOX2* の発現が *JAG1* の発現に先行する¹²⁾。このコモンマーモセットで観察された遺伝子発現パターンは、後にヒト胎児においても同様であることが確認され、霊長類独自の遺伝子発現パターンの存在が示されている¹⁴⁾。また、支持細胞における NOTCH1 の活性化およびその下流に存在する *HES1* 遺伝子の発現は、同時期の齧歯類と本動物で比較して本動物の方が長く観察される（図3）¹³⁾。この観察結果は、前述の支持細胞における遺伝子発現パターンにおいて種差が目立つことと矛盾せず、齧歯類と霊長類においてコルチ器にお

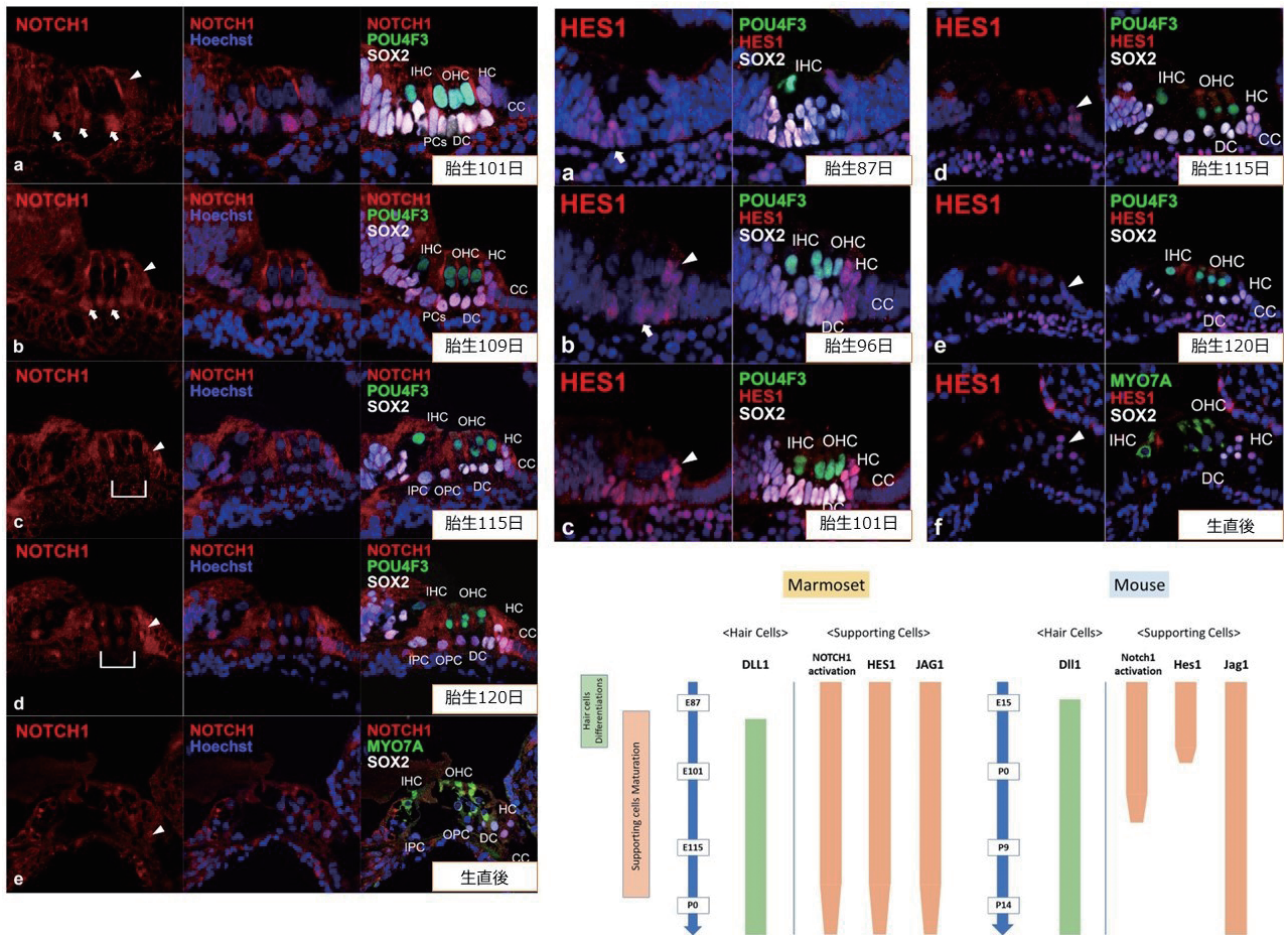


図3 コモンマーモセットの感覚上皮発生における Notch シグナル (文献13より一部改変転載) マウスと本動物の間では、一部種差が認められる。

ける有毛細胞—支持細胞間の遺伝子発現の制御メカニズムに違いがある可能性が示されており、今後の検討が期待される。

コモンマーモセットにおけるラセン神経節細胞の発生

ラセン神経節細胞は、有毛細胞における機械—電気変換で得られた神経電気学的シグナルを中枢に伝達するために必須の役割を担っている。本動物蝸牛発生におけるラセン神経節細胞の発生についてもこれまでに検討が行われている (図4)¹²⁾¹⁵⁾。

ラセン神経節細胞の発生は蝸牛管の伸長と並行して観察されるようになる。胎生70日目にはまだ、ラセン神経節細胞の存在は明らかではないが、胎生77日目には確認できるようになる¹²⁾。胎生87日目にかけてラセン神経節細胞周囲にグリア細胞も観察されるようになる。胎生96日目までに、発生過程の有毛細胞が見られる感覚上皮までラセン神経節細胞の軸索は到達しているが、この段階ではまだ有毛細胞とのシナプス形成は見られない。有毛

細胞の形成直後の胎生101日目には基底回転側から内毛細胞とラセン神経節細胞の間でのシナプス形成が見られるようになる¹⁵⁾。胎生96日目から胎生115日目ごろには有毛細胞周囲には多数の神経終末が存在するが、胎生115日目以降にシナプスの刈り込みが生じ、生下時にはラセン神経節細胞は成体と同様の構造をもつようになる¹⁵⁾。このように、感覚上皮の発生と同様に、ラセン神経節細胞の発生も齧歯類と比較するとかなり長い時間をかけて行われる。

求心性神経には内毛細胞とシナプス形成をするI型神経と、外毛細胞とシナプス形成をするII型神経が存在する。これらの求心性神経の発生についても本動物で検討が行われている。齧歯類でマーカー遺伝子とされるATPIA3遺伝子、PRPH遺伝子(Peripherin)、CALB1遺伝子(Calbindin)、CALB2遺伝子(Calretinin)を標的に検討を行った結果、コモンマーモセットにおいては、胎生115日目にかけてこれらのI型神経とII型神経の間の性質の差が明らかになることが知られている¹⁵⁾。

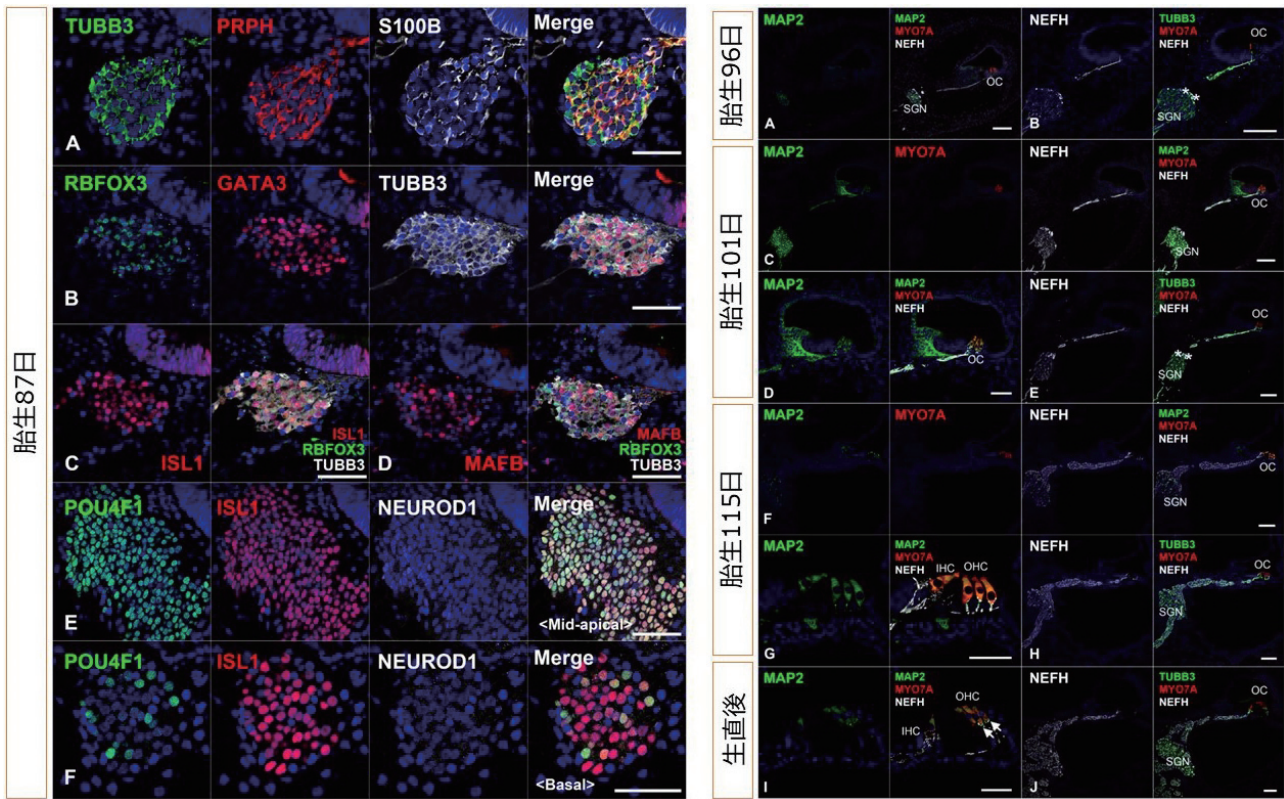


図4 コモンマーモセットのラセン神経節細胞の発生（文献12, 15より一部改変転載）
ラセン神経節細胞の発生についても詳細な検討が報告されている。

このうち、*CALB1* 遺伝子の発現パターンは齧歯類と本動物との間での種差が明らかである。蝸牛には遠心性神経も存在するが、遠心性神経は求心性神経の発生よりわずかに遅れて発生が見られる。遠心性神経は胎生101日目ごろには内毛細胞に到達したのち、胎生115日目には外毛細胞に到達する¹⁵⁾。その他、本動物におけるラセン神経節の発生に関連して、ラセン神経節細胞のミエリン形成の時期や神経栄養因子 (Neurotrophins) の発現時期およびパターンなども明らかになっている。コモンマーモセットにおけるミエリン形成は胎生115日目から骨ラセン板周囲に認められるようになり、生直後には、蝸牛神経孔 (Habenula Perforata) 近傍までミエリン形成が見られる¹⁵⁾。

ラセン神経節細胞の発生においては、これまでに齧歯類とヒトの間で種差が指摘されていた¹⁾。本動物での検討においても、複数の種差が明らかになっている⁶⁾¹⁵⁾。ラセン神経節細胞は、近年、“Hidden Hearing Loss”や Cochlear synaptopathy など聴覚研究の重要な標的である。齧歯類と霊長類の間での種差を十分に認識して検討を進めていく必要があると考えられる。

コモンマーモセット内耳における血管条およびラセン靭帯線維細胞の発生

血管条は、蝸牛内の内外リンパ液の電解質勾配の形成に後述のラセン靭帯線維細胞とともに重要な役割を担っており、発生学的には蝸牛管の上外側領域から発生する。組織学的には、辺縁細胞 (Marginal Cells)、中間細胞 (Intermediate Cells)、基底細胞 (Basal Cells) の3層構造からなり、中間細胞の存在する中間層には血管および血管を構成する内皮細胞、マクロファージ由来の細胞など複数種類のその他の細胞が存在する。本動物においては、血管条および隣接するラセン靭帯線維細胞の発生がこれまでに検討されている (図5)。

本動物の発生過程蝸牛管内における上外側部の領域化は、*PAX2* 遺伝子を指標として胎生77日目にはすでに確認することが可能である¹²⁾が、血管条辺縁細胞のマーカー遺伝子の一つである *BSND* 遺伝子 (Barttin) の局在が確認されるのは胎生87日ごろである¹⁶⁾。興味深いことに、この時期では同様に血管条辺縁細胞のマーカー遺伝子として知られる *SLC12A2* 遺伝子 (NKCC1) と *ATP1A1* 遺伝子 (Na-K-ATPase $\alpha 1$) の発現は *BSND* 遺伝子の発現パターンと異なっており、これらの遺伝子発現が

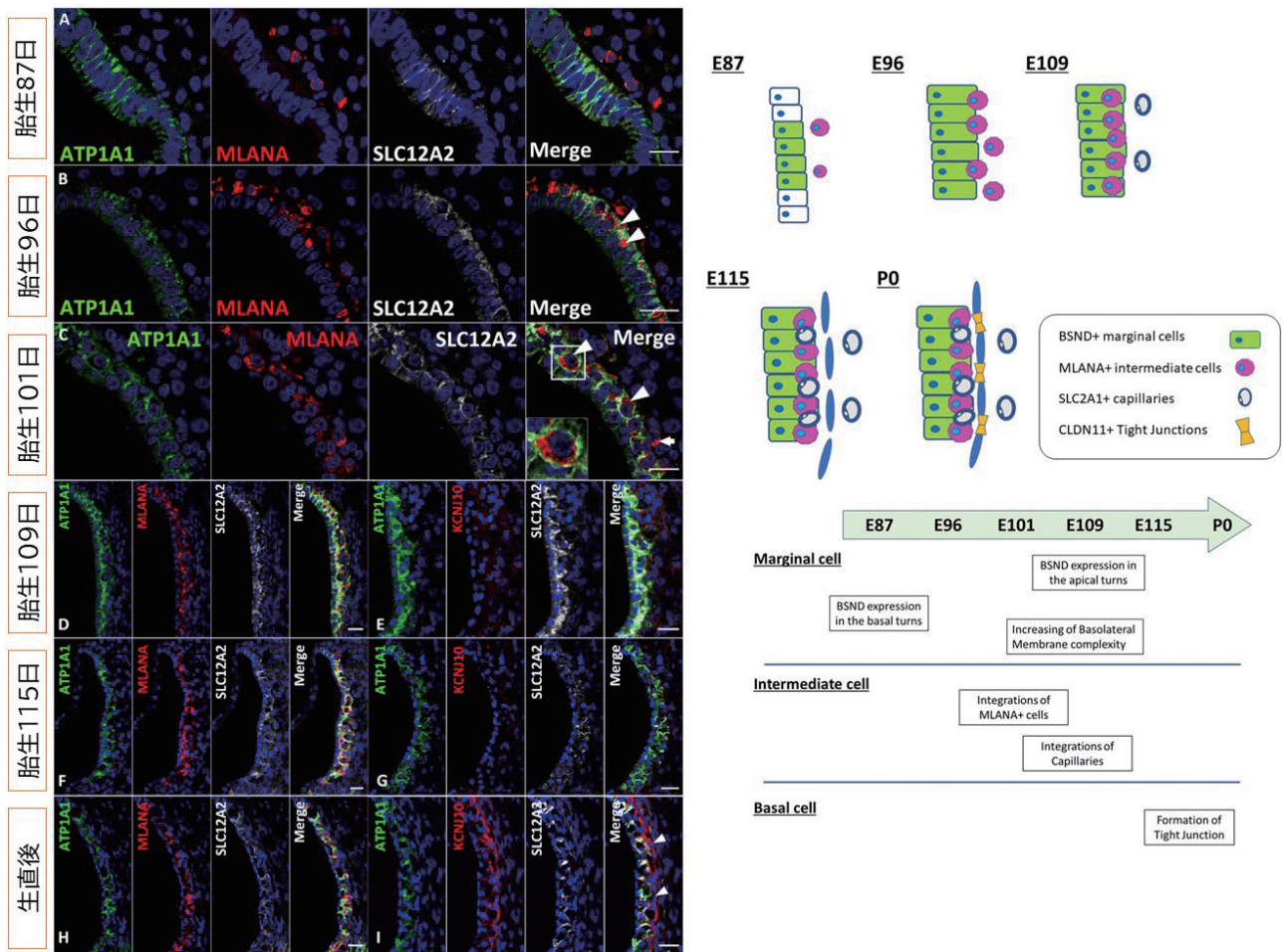


図5 コモンマーモセットの血管条の発生 (文献16より一部改変転載)

血管条・外側壁ラセン線維細胞の発生についても詳細な検討が報告されている。本動物は、同部位の詳細な分子生物学的発生検討が行われている唯一の非ヒト霊長類である。

発生学的に別々に制御されていることが示唆されている¹⁶⁾。この血管条辺縁細胞の分化は蝸牛基底回転側から始まり、頂回転側に向かって進んでいく。頂回転において *BSND* 遺伝子の発現が確認されるようになるのは、胎生109日目ごろである。辺縁細胞の発生が頂回転側に向かって進むのと同時に基底回転側では辺縁細胞の基底膜側の構造の複雑化が進む。胎生87日には単層構造であった血管条辺縁細胞であるが、その後発生が進むにつれて *MLANA* (Melan-A) 陽性の中間細胞と *IBAI* 陽性のマクロファージ様細胞が遊走してくる¹⁶⁾¹⁷⁾。発生が進むにつれて中間細胞と辺縁細胞の間の構造は成体に見られるように入り組んだ構造を認めるようになり、さらに複雑化する。胎生109日目には辺縁細胞と中間細胞の複雑に入り組んだ構造を観察することができる。胎生115日目ごろには血管条の中間層への血管構造の侵入が観察される。胎生115日目には、まだ基底細胞を特徴づける

CLDN11 遺伝子陽性のタイトジャンクションは観察されないが、生直後にはこのタイトジャンクションが明らかとなり成体と同様の構造が観察される (図5右)¹⁶⁾。

現在、本動物は血管条の胎生期の発生が分子生物学的に記述されている唯一の霊長類モデル動物となっている。限られたヒト胎児の検討では、妊娠12週で *ATPIA1* 遺伝子陽性の辺縁細胞と *MLANA* 陽性の中間細胞の特徴的な入り組んだ構造が確認され始め、18週で完成することが報告されている²⁾。また、辺縁細胞の発生は妊娠20~22週ごろと報告されている¹⁸⁾。これらのヒト胎児における血管条の発生速度と本動物の発生を比較すると極めて近いスピードで発生が進むことが分かる。ヒト胎児における検討は現在、倫理的に極めて困難であるが、その中でも特に妊娠12週以降の検討は困難である。血管条の発生は、コルチ器やラセン神経節細胞の発生タイミングと比較すると遅く、ヒト胎児の研究は極めて難しいと



図6 コモンマーモセットを用いた内耳研究の展望

これまでの発生学的な検討により蝸牛内の各細胞群および遺伝子発現を可視化する基盤は整っている。加齢性難聴においては、コルチ器やラセン神経節細胞、血管条・外側壁ラセン線維細胞・免疫細胞などに変化が生じることが知られている。今後は発生研究で築かれた基盤を応用して、加齢性難聴研究の応用が期待される。加齢性難聴において種差を明らかにすることは、従来の齧歯類の知見がどこまでヒトに応用できるかについて重要な知見をもたらすものと期待されている。

考えられる。ヒト胎児と同等のスピードで発生が進む同じ霊長類モデルの検討の意義はヒト代替としてのみならず、貴重なヒト研究の予備検討としても科学的意義は大きいと考えられる。

ラセン靭帯線維細胞は、血管条とともに内リンパ液の電解質の恒常性維持に関与しており、有毛細胞が機械的刺激を電気的シグナルに変換するのに必要なカリウム勾配の形成に重要な役割を担っている。このため、ラセン靭帯線維細胞の正常発生は、聴覚にとって不可欠であると同時に、ラセン靭帯線維細胞は加齢や内耳免疫との関連も深い。このラセン靭帯線維細胞の発達を理解することは、加齢性難聴や遺伝性難聴の研究、再生療法や蝸牛免疫学に有用であると考えられる。

これまでに本動物を用いたラセン靭帯線維細胞の発生の検討が行われている¹⁹⁾。ラセン靭帯線維細胞にはさまざまなイオントランスポーターが存在するが、齧歯類と同様に比較的発生後期にその発現が観察される。具体的には、ラセン線維細胞における *SLC12A2* (*NKCC1*) 遺伝子の発現は、胎生115日目ごろ、*ATP1B1* (*Na-K-ATPase β1*) の発現は胎生120日目ごろである。*ATPIA1* と *KCNJ16* 遺伝子の発現は、さらにそれより遅く胎生120日目ではまだ発現が認められない。成体のラセン線

維細胞に特徴的な細胞外マトリクスに発現する *COCH* や *COL2A1* の発現も発生後期の胎生120日目もしくはそれ以降である¹⁹⁾。前述の血管条の発生よりさらに遅く、本動物におけるラセン靭帯線維細胞の発生学的完成は、主要な蝸牛内組織の中でもっとも遅く形成される。おおむね齧歯類と本霊長類の間でラセン靭帯線維細胞における遺伝子発現パターンは保存されているが、一部相違も認める。例えば、齧歯類のラセン靭帯線維細胞は、*ATP1B1* 遺伝子が *ATPIA1* 遺伝子の発現に続くが、本動物においては前述のとおり *ATP1B1* 遺伝子の発現が先行する。

また、内耳におけるカリウムイオンの循環に重要な役割を担うギャップ結合を構成するコネクシン (CX) の発生過程における発現パターンについても検討がなされている²⁰⁾。*GJB2* (CX26)、*GJB6* (CX30) 遺伝子の発現は、胎生96日目にはすでに蝸牛管に観察されるが、コルチ器領域に観察されるようになるのは胎生115日目ごろである。胎生115日目ごろから *GJB2* 遺伝子、*GJB6* 遺伝子ともに蝸牛外側壁ラセン線維細胞にも観察されるようになる。本動物のコネクシン遺伝子の発現パターンを既報の齧歯類およびヒトと比較した場合、本動物でよりヒトに近いことが明らかになっている。

コモンマーモセット内耳におけるマクロファージの局在分布の変化

本動物の蝸牛発生におけるマクロファージの局在変化もこれまでに検討がなされている¹⁷⁾。マクロファージは蝸牛での免疫応答における重要な役割を担うとともに、耳毒性や音響外傷後の組織障害との関連が報告されている。これまでに齧歯類を用いた検討によって蝸牛発生過程における局在変化が報告されている²¹⁾²²⁾。ヒトでも蝸牛発生においてもマクロファージの局在変化は報告されているものの²³⁾、蝸牛内の他の細胞と同様にその知見は極めて乏しい。

コモンマーモセット蝸牛においては、すでに胎生70日目には発生過程の蝸牛管を取り囲むようにマクロファージのマーカとなる *IBA1* を発現する細胞が多数存在する¹⁷⁾。この時点では、*IBA1* 陽性細胞は主に *POU3F4* 遺伝子陽性の間葉細胞 (Periotic mesenchyme) の間に存在するが、一部は上皮内に侵入を認める。胎生96日目ごろまでは *IBA1* 陽性細胞は豊富に蝸牛管周囲に観察されるが、その後、胎生109日目にかけて急速に減少する。出生時には、*IBA1* 陽性細胞は、外側壁ラセン線維細胞、血管条、ラセン神経節細胞およびコルチ器などに少数観察される。生直後の血管条においては血管周囲に *IBA1* 陽性細胞が存在するが、この *IBA1* 陽性細胞の血管周囲への局在は、同様に血管周囲に存在する MLANA 陽性の中間細胞の辺縁細胞への侵入と並行して別々に生じることが明らかになっている。その他、これまでの検討により、*IBA1* 陽性細胞の CD163 を指標としたサブグループの存在、*IBA1* 陽性細胞の血管条への侵入様式やそのタイミング、さらには蝸牛内 *IBA1* 陽性細胞における Class II 主要組織適合抗原 (MHC) の発現などの検討が行われている¹⁷⁾。これらの検討の中で、齧歯類では明らかではなかった新しい現象も見いだせている。

血管条・外側壁ラセン線維細胞と同様に本動物は非ヒト霊長類において蝸牛発生過程のマクロファージの局在が検討されている唯一の動物である¹⁷⁾。齧歯類・霊長類ともに発生早期においては蝸牛内に多数見られるものの発生が進むにつれて *IBA1* 陽性細胞数は減少が見られる点で、マクロファージの局在に関してもおおむね齧歯類とヒトの蝸牛発生と同様である。マクロファージは前述のとおり蝸牛内の免疫応答のみならず、内耳障害との関連も指摘されている。老化や免疫研究への本動物におけるマクロファージの可視化と発生過程の知見の応用が今後期待される。

今後の展望

本稿では、小型霊長類モデル動物コモンマーモセット

を用いた内耳発生研究におけるこれまでの知見をまとめた。現在、本動物は内耳発生に関して最も分子生物学的な解析が進んでいる霊長類モデルとなっている。発生過程における蝸牛内のさまざまな組織の観察が可能となりそれぞれの細胞群における本動物でのマーカー遺伝子も同定が進んでいる。神経発生や血管条・外側壁ラセン線維細胞の発生からマクロファージの遊走に至るまで検討が加えられており、齧歯類と共通の発生様式を示すものから、齧歯類とは異なるものまで、さまざまなことが分かるようになってきている。本動物の発生学的な基礎研究の基盤は整えられつつあり、内耳研究の対象として頻用される齧歯類モデルとは異なる角度から、今後のさらなる検討と内耳・聴覚研究への応用が期待される。

従来、しばしば同一視されていた齧歯類と霊長類の蝸牛発生において、必ずしも齧歯類で得られた研究結果が霊長類に外挿できないことが明らかになってきたことは、今後の本動物の有用性と重要性を示しているものと考えられる。また、コモンマーモセット研究で得られた知見¹⁰⁾¹²⁾が、後にヒトを用いた観察で同様の結果が確認された例も複数報告されるようになってきており¹⁴⁾²⁴⁾、限られたヒトサンプルを用いた検討の前のスクリーニング・予備実験的な意味での活用も期待される。また、加齢性難聴研究への応用や、音響外傷、薬剤性難聴などの障害モデルにおいても齧歯類とは異なる視点からの本動物を用いた内耳研究の展開が期待される。特に加齢性難聴に関しては、通常の齧歯類と比較して本動物はかなり長い寿命を持つと同時に、加齢性難聴を来すことも知られている²⁵⁾。本稿で述べたように、すでに発生過程における蝸牛内の細胞群のマーカー遺伝子の発現および種差が目立つ点については明らかになっており、今後の加齢性難聴研究への応用により齧歯類研究とは異なる基礎研究基盤の創生ができるものと考えている (図6)。

文 献

- 1) Locher H, Frijns JH, van Iperen L, et al: Neurosensory development and cell fate determination in the human cochlea. *Neural Dev* 2013; 8: 20.
- 2) Locher H, de Groot JC, van Iperen L, et al: Development of the stria vascularis and potassium regulation in the human fetal cochlea: Insights into hereditary sensorineural hearing loss. *Dev Neurobiol* 2015; 75: 1219-1240.
- 3) 細谷 誠: 小型霊長類コモンマーモセットを用いた新規内耳研究プラットフォームの創生. *日耳鼻* 2022; 125: 1633-1639.
- 4) Hosoya M, Fujioka M, Ogawa K, et al: Distinct expres-

- sion patterns of causative genes responsible for hereditary progressive hearing loss in non-human primate cochlea. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 22250.
- 5) Hosoya M, Fujioka M, Kobayashi R, et al : Overlapping expression of anion exchangers in the cochlea of a non-human primate suggests functional compensation. *Neurosci Res* 2016 ; 110 : 1–10.
 - 6) Hosoya M, Fujioka M, Murayama AY, et al : The common marmoset as suitable nonhuman alternative for the analysis of primate cochlear development. *FEBS J* 2021 ; 288 : 325–353.
 - 7) Okano H : Current status of and perspectives on the application of marmosets in neurobiology. *Annu Rev Neurosci* 2021 ; 44 : 27–48.
 - 8) Suzuki N, Hosoya M, Oishi N, et al : Expression pattern of wolframin, the WFS1 (Wolfram syndrome-1 gene) product, in common marmoset (*Callithrix jacchus*) cochlea. *Neuroreport* 2016 ; 27 : 833–836.
 - 9) Hosoya M, Fujioka M, Okano H, et al : Distinct expression pattern of a deafness gene, KIAA1199, in a primate cochlea. *Biomed Res Int* 2016 ; 2016 : 1781894.
 - 10) Matsuzaki S, Hosoya M, Okano H, et al : Expression pattern of EYA4 in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) cochlea. *Neurosci Lett* 2018 ; 662 : 185–188.
 - 11) Hosoya M, Kurihara S, Koyama H, et al : Recent advances in Otology : Current landscape and future direction. *Auris Nasus Larynx* 2024 ; 51 : 605–616.
 - 12) Hosoya M, Fujioka M, Okahara J, et al : Early development of the cochlea of the common marmoset, a non-human primate model. *Neural Dev* 2022 ; 17 : 6.
 - 13) Hosoya M, Fujioka M, Okano H, et al : Mapping of Notch signaling in the developing organ of Corti in common marmosets. *Front Neuroanat* 2023 ; 17 : 1188886.
 - 14) Mikulić P, Ogorevc M, Petričević M, et al : SOX2, JAGGED1, β -Catenin, and Vitamin D receptor expression patterns during early development and innervation of the human inner ear. *Int J Mol Sci* 2024 ; 25 : 8719.
 - 15) Hosoya M, Fujioka M, Murayama AY, et al : Neuronal development in the cochlea of a nonhuman primate model, the common marmoset. *Dev Neurobiol* 2021 ; 81 : 905–938.
 - 16) Hosoya M, Kitama T, Iwabu K, et al : Development of the stria vascularis in the common marmoset, a primate model. *Sci Rep* 2022 ; 12 : 19811.
 - 17) Hosoya M, Kitama T, Shimanuki MN, et al : Distribution of macrophages in the developing cochlea of the common marmoset, a primate model animal. *Front Immunol* 2023 ; 14 : 1229414.
 - 18) Lavigne-Rebillard M, Bagger-Sjöbäck D : Development of the human stria vascularis. *Hear Res* 1992 ; 64 : 39–51.
 - 19) Hosoya M, Iwabu K, Kitama T, et al : Development of cochlear spiral ligament fibrocytes of the common marmoset, a nonhuman model animal. *Sci Rep* 2023 ; 13 : 11789.
 - 20) Hosoya M, Fujioka M, Murayama AY, et al : Dynamic spatiotemporal expression changes in connexins of the developing primate's cochlea. *Genes (Basel)* 2021 ; 12 : 1082.
 - 21) Dong Y, Zhang C, Frye M, et al : Differential fates of tissue macrophages in the cochlea during postnatal development. *Hear Res* 2018 ; 365 : 110–126.
 - 22) Kishimoto I, Okano T, Nishimura K, et al : Early development of resident macrophages in the mouse cochlea depends on yolk sac hematopoiesis. *Front Neurol* 2019 ; 10 : 1115.
 - 23) Steinacher C, Chacko LJ, Liu W, et al : Visualization of macrophage subsets in the development of the fetal human inner ear. *Front Immunol* 2022 ; 13 : 965196.
 - 24) Liu W, Johansson A, Rask-Andersen H, et al : A combined genome-wide association and molecular study of age-related hearing loss in *H. sapiens*. *BMC Med* 2021 ; 19 : 302.
 - 25) Sun Z, Cheng Z, Gong N, et al : Neural presbycusis at ultra-high frequency in aged common marmosets and rhesus monkeys. *Aging (Albany NY)* 2021 ; 13 : 12587–12606.
-
- 本研究は慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室（小川 郁名誉教授，小澤宏之教授），慶應義塾大学医学部生理学教室（岡野栄之教授）の共同研究である。本研究は、JSPS 科学研究費（基盤研究（B）20H03836，挑戦的研究（萌芽）21K19581，基盤研究（C）24K12727），慶應義塾学事振興資金，公益財団法人国際耳鼻咽喉科学振興会（SPIO）の補助を受けた。ここに謝意を表す。
-
- 利益相反に関する事項：著者は Otalink 株式会社との利益相反を有する。
-
- 連絡先 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35
慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室
細谷 誠