

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：12612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11317

研究課題名(和文) 蝸牛詳細構造モデルによる音響振動および電気現象の解明と臨床へのフィードバック

研究課題名(英文) Elucidation of acoustic vibrations and electrical phenomena in the cochlea by a detailed structure model, and feedback to medical care

研究代表者

小池 卓二 (KOIKE, Takuji)

電気通信大学・大学院情報理工学研究科・教授

研究者番号：10282097

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト蝸牛構造を有限要素法によりモデル化するとともに、鋭敏な聴力の実現に深く関与しているものと思われる外有毛細胞(OHC)の振動増幅機構を定式化した。定式化には、OHCの働きに起因する音響現象である歪成分耳音響放射(DPOAE)の非侵襲計測を行い、得られた結果を参考とした。さらに内毛細胞の電気生理モデルを作成し、有限要素モデルと組み合わせることによって、蝸牛における機械-電気変換機構を再現した。正常耳モデル構築後に、各種耳疾患の疾病状態のモデルを作成し、その発症メカニズムを推定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

蝸牛内の基底板の変形に伴う非線形性や、基底板とリンパ液の連成振動、および各感覚細胞の働きを考慮したモデルはこれまでになく、計測的手法では困難であった蝸牛の音受容プロセスを明らかにするとともに、内耳疾患の発生機序を推定した。これらの結果は、聴覚器の構造・機能のさらなる理解に資するとともに、臨床における蝸牛疾患の診断や治療法の開発に貢献するものである。また、蝸牛全体の動きや感覚細胞の働きを可視化できたため、聴覚器の音受容メカニズムの理解を促す教育目的でも非常に有用と考えられる。

研究成果の概要(英文)：The structure of human cochlear was modeled by the finite element method, and the vibration amplification mechanism of outer hair cells (OHCs), which is thought to be deeply involved in the realization of sensitive hearing, was formulated. For the formulation, non-invasive measurements of distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs), which are acoustic phenomena caused by the activity of the OHCs, were performed, and the obtained results were used as a reference. Furthermore, an electrophysiological model of the inner hair cell was created and combined with the finite element model to reproduce the mechano-electrical transduction mechanism in the cochlea. After constructing a normal cochlear model, models with various cochlear diseases were created, and the mechanisms of pathogenesis were estimated.

研究分野：生体医工学

キーワード：蝸牛モデル 基底板振 有毛細胞 電気生理モデル 機械 電気変換機構

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現代社会では、各種情報の重要性が日々増大しており、特に疾病や加齢による聴力低下は、身体面のみならず精神面においても個人の生活の質の低下に大きな影響を及ぼしている。聴力低下に起因するコミュニケーション能力の低下は、個人に対する不利益だけではなく、その人を取り巻く社会にもまた、種々の不利益をもたらす。よって、聴覚障害を予防し、効率よく治療する事、障害を持った人を如何に社会に取り込み共生するかは現代社会の最も重要な課題の一つである。

我が国の聴覚機能障害に対する医学・医療の水準は高く、世界をリードして来た。しかし一方では、十分な聴力の改善が得られない患者が依然として存在するのも事実である。特に、内耳より中枢側に原因が有る感音難聴についてはその効果的治療法が十分に確立されているとは言い難い。これは、各疾患による聴力低下の発生メカニズムが十分に解明されていないことが一因であり、そのメカニズムが不明であるが故に、効率の良い治療が行えないと共に、新たな治療法のアイデア創出も困難なものとなっている。

我々は、中耳および内耳のコンピュータシミュレーションモデルを用い、中・内耳における伝音特性の評価と、各疾患発生時における伝音特性変化を力学的見地から解析を行っている。これらの解析により一定の成果が得られたと考えているが、生体の様な複雑系をモデル化するため、現在のモデルでは多くの点において単純化を行っており、必ずしも実際の聴覚器を忠実に再現できているわけではなく、生理的蝸牛を十分表現するにはまだ不十分である。

2. 研究の目的

本研究は、コンピュータ上に再現した末梢聴覚器モデルにより、従来の臨床研究や標本研究では困難であった聴覚器の機能障害発生機序の解明、および効果的治療法の開発を行う事を目的とする。蝸牛の骨迷路と膜迷路を詳細に再現し、静的な圧力変動による蝸牛状態変化(内リンパ水腫など)を再現するとともに、有毛細胞の伸縮運動による能動的働き(activity)、および蝸牛内細胞間イオン流動を考慮した、機械 - 電気信号変換メカニズムを再現可能なモデルを構築し、さまざまな内耳疾患の発生メカニズムについて検討を行う。

3. 研究の方法

(1)蝸牛モデルの構築と機械的振動の検証： 既に構築してある外有毛細胞(OHC)の activity (基底板振動に対応した伸縮力)を考慮した蝸牛有限要素モデルを用い、骨迷路内リンパ液のメッシュ分割方法を変更し、より高周波数まで安定的に解析可能なモデルを構築した。さらに、OHC の activity の導入方法を最適化し、より実際に近い蝸牛モデルを構築した。モデルの検証は、基底板の特徴周波数(Characteristic Frequency, CF)分布や、蝸牛入力インピーダンスなどの各計測結果と、解析結果とを比較することにより行った。

(2) 蝸牛内の有毛細胞の定式化： 蝸牛は損傷を受けやすい器官であり、特に鋭敏な聴力の実現に深く関与しているものと思われる OHC の振動増幅機構を計測的手法により解析するのは非常に困難である。そこで、OHC の働きに起因する音響現象である耳音響放射(OAE)の非侵襲計測に基づき生理的条件下の OHC の振動増幅機構を定式化した。数値解析結果と比較するために OAE 計測装置を開発し、計測結果との比較によりモデルの最適化を行った。更に機械的振動を電気信号に変換する内有毛細胞(IHC)の電気生理モデルを構築し、上述の生理的条件下に近い OHC の働きを考慮した蝸牛有限要素モデルと統合し、蝸牛内の電気 - 機械変換機構を再現した。さらに、これらのモデルの妥当性を評価した。

(3)内耳疾患シミュレーション： 有限要素モデルに構造非線形性を導入することにより、内リンパ水腫による蝸牛内基底板の変形および OHC の機能低下をモデル化した。各病状による聴力レベルの低下を、基底板の振動振幅変化を基に評価し、各疾患の発病メカニズムおよび蝸牛の変形と聴力レベルの関係について検討した。

4. 研究成果

(1)蝸牛モデルの構築と機械的振動の検証： Koike ら⁽¹⁾のモデルの元に図 1 示すような蝸牛有限要素モデルを構築した。蝸牛内の基底板には繊維状構造が見られることから、基底板は直交異方性を有するものとし、それらの値は、Greenwood⁽²⁾による基底板の特徴周波数分布に類似するように決定した。また、基底板の細部構造であるコルチ器内では、振動時にリンパ液の流動が起こり、それによる減衰が大きいことが予想される。そこで、基底板に対してその振動速度の関数とした局所

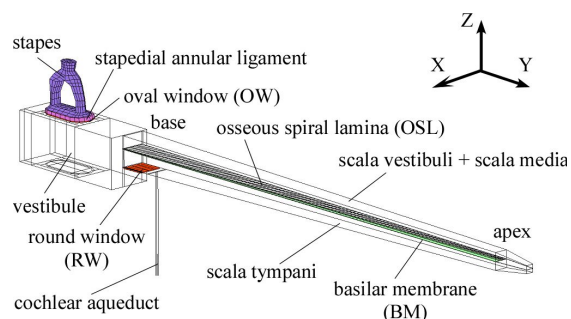


図 1 蝸牛の有限要素モデル

的な減衰を新たに導入し、基底板上を伝播する進行波の時間変化(図2)を算出可能なモデルを構築した。モデルの妥当性については、基板の特徴周波数分布、アブミ骨と基板の振幅比、蝸牛の入力インピーダンスの計測値などと比較することにより検証した。

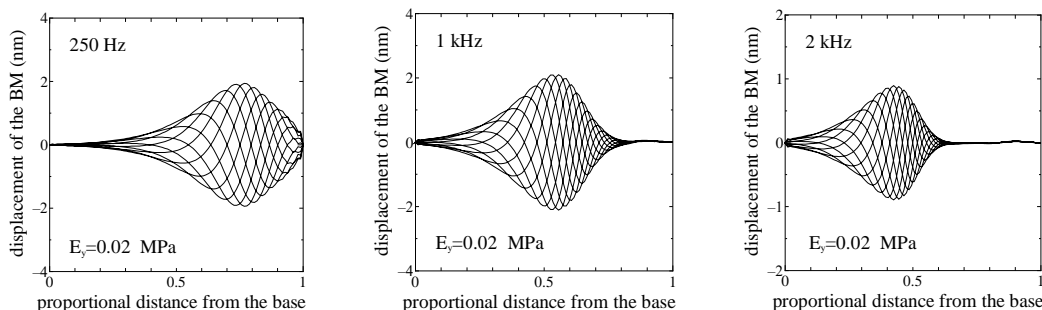


図2 基底板上を伝播する進行波の時間変化

入力周波数により、最大振幅をとる基板の部位が異なる。基板の振動が最大となる周波数をその部位の特徴周波数(CF)という。

(2) 蝸牛内の有毛細胞の定式化：
OHCの能動性(発生力, P_{OHC})を次式および図3のように定式化し、(1)で構築した蝸牛モデルに導入した。

$$P_{OHC} = a(z)b(z)\tan^{-1}\{c(z)V_{BM}\}$$

P_{OHC} : Excitation force of the OHC

V_{BM} : Velocity of the BM (Y axis direction)

z : Distance from base of the BM

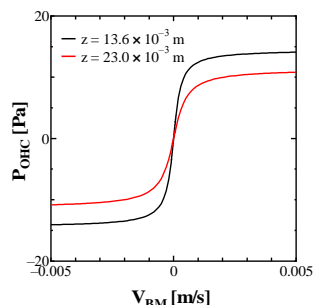


図3 外有毛細胞(OHC)の加振力の関数形例

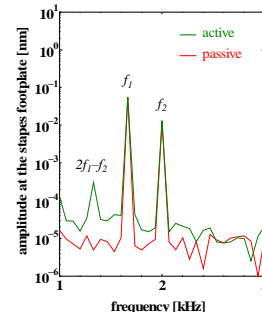


図4 アブミ骨に発生した周波数成分

このモデルに2つの周波数成分からなる複合音を入力し、各部の振動を解析したところ、アブミ骨に入力周波数とは異なる、歪の成分が発生した(図4)。この歪成分は P_{OHC} を導入しない場合(passiveな場合)は見られなかった。聴力正常耳に複合音を入力した場合、入力音と異なる音波が観測されることが知られており、これを歪成分耳音響放射(DPOAE)という。計算結果でも計測と同様に、歪成分が見られたため、上記の定式化は、OHCの能動性の特徴をよく表しているものと考えられた。

内有毛細胞(IHC)については、 K^+ 、 Ca^{2+} イオン流動を定式化し⁽³⁾、蝸牛モデルに導入したところ、CF部位におけるIHCの膜電位の変化は、非CF部位における内有毛細胞の膜電位の変化よりも大きくなった(図5)。この結果は、CF部位の内有毛細胞の方が非CF部位の内有毛細胞より、脱分極をしやすいことを示唆している。また、CF部位における Ca^{2+} 濃度の変化は、非CF部位における Ca^{2+} 濃度の変化よりも大きく、 Ca^{2+} 濃度は膜電位よりも急峻に変化した。神経伝達物質の放出は Ca^{2+} 濃度の変化により誘発されることから、これらの結果は、基板振動 内有毛細胞の膜電位変化 Ca^{2+} 濃度変化の過程を通して、蝸牛がより良

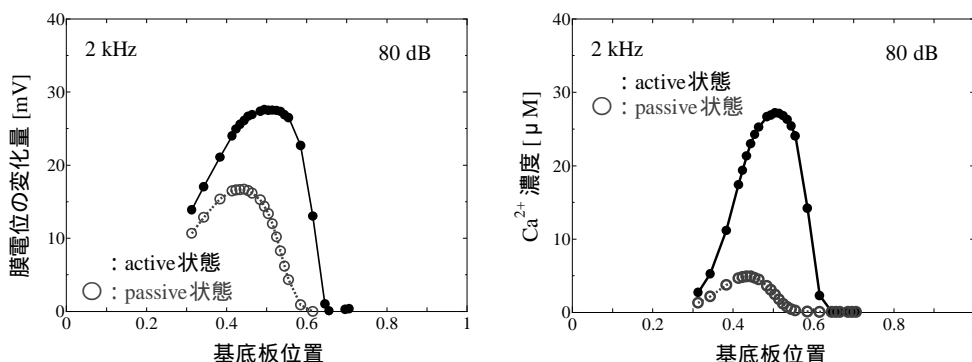


図5 2 kHz, 80 dBの純音入力時の基板各部位における active 状態と passive 状態の内有毛細胞の音刺激入力前後の膜電位の変化量(左図)と音刺激入力時の Ca^{2+} 濃度(右図)。

好な周波数弁別能力を達成することを示唆しているものと考えられた。

(3)内耳疾患シミュレーション：内リンパ水腫の機序の一つである内リンパ液の圧上昇を、基板全面に静的に圧力を加えることにより表現し、正常耳と内リンパ水腫耳における純音を与えた解析を行い、基板の挙動を比較した。静圧を加えることにより、低周波数のCFを持つ基板の頂部側にたわみが生じ、正常耳とは異なる基板挙動を示した。500 Hz以下の低周波数において、基板変位が最大となる部位にずれが生じ、本来のCF部位における振幅の減少がみられた(図6)。以上のことから、内リンパ液の圧力上昇と低音域難聴の関係を明らかにすることができた。

また、OHCの能動的な働き(伸縮運動)を基板全体に考慮したモデルを active モデル、考慮していないモデルを passive モデルとし、特定の周波数(f_h)以上の高周波数域のOHCの働きを欠如させた高音障害型モデルを作成し、特定の刺激音に対するDPOAEレベルと f_h との関係を調べたところ、DPOAEの発生にはその刺激音のCF部位よりもより基板基部側のOHCが深く関与していることが示唆された。

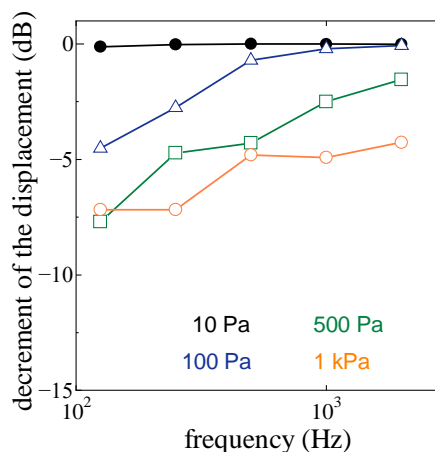


図6 静圧付加による基板振動減少量と周波数の関係

<引用文献>

- (1) Koike T, Sakamoto C., Sakashita T., Hayashi K., Kanzaki S. and Ogawa K., "Effects of a perilymphatic fistula on the passive vibration response of the basilar membrane," *Hear. Res.*, vol. 283, pp. 117-125, 2012.
- (2) Greenwood D. D., "A cochlear frequency-position function for several species-29years later," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 87, no. 6, pp. 2592-2605, 1990.
- (3) Sinyoung Lee and Takuji Koike, "Simulation of Mechano-Electrical Transduction in the Cochlea Considering Basilar Membrane Vibration and the Ionic Current of the Inner Hair Cells", *American Institute of Physics (AIP) Conference Proceedings*, Vol. 1965 (2018), 03005

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sinyoung Lee and Takuji Koike	4. 巻 1965
2. 論文標題 Simulation of mechano-electrical transduction in the cochlea considering basilar membrane vibration and the ionic current of the inner hair cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 AIP Conference Proceedings	6. 最初と最後の頁 030005-1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/1.5038458	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takuji Koike, and Sinyoung Lee	4. 巻 1965
2. 論文標題 Relationship between the levels of DP components and non-active portions of the basilar membrane: Simulation using human cochlear finite-element model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 AIP Conference Proceedings	6. 最初と最後の頁 170001-1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/1.5038534	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小池卓二, 李 信英	4. 巻 61
2. 論文標題 コンピュータシミュレーションによる蝸牛振動の可視化 - 基底板上における歪成分耳音響放射の解析 -	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Audiology Japan	6. 最初と最後の頁 525-530
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 李 信英, 神崎 晶, 小池 卓二	4. 巻 29
2. 論文標題 数値解析に基づいた耳小骨固着部位判定法の検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Otology Japan	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sinyoung Lee and Takuji Koike	4. 巻 24
2. 論文標題 Simulation of the Basilar Membrane Vibration of Endolymphatic hydrops	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Procedia IUTAM	6. 最初と最後の頁 64-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.piutam.2017.08.043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計16件(うち招待講演 0件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Sinyoung Lee, Sho Kanzaki and Takuji Koike
2. 発表標題 Simulation of stapedial mobility in ossicular fixation using finite-element model of human middle ear
3. 学会等名 The 6th Annual Meeting of the Society for Bioacoustics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sinyoung Lee and Takuji Koike
2. 発表標題 Relationship between Stimulus Frequency Ratios and Area of OHCs Contributing Generation of DPOAEs: Simulation using Finite-Element Model of Human Cochlea
3. 学会等名 Association for Research in Otolaryngology 43th Mid-Winter Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水戸健太, 李信英, 神谷和作, 小池卓二
2. 発表標題 高音難聴耳に対する高周波数音入力時の基底板振動挙動解析
3. 学会等名 日本音響学会 2019年春季研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李信英, 小池卓二
2. 発表標題 歪成分耳音響放射の計測に基づく外有毛細胞伸縮挙動の定式化
3. 学会等名 日本機械学会 第30回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李信英, 神崎 晶, 小池卓二
2. 発表標題 数値解析に基づいた耳小骨固着部位判定法の検討
3. 学会等名 日本耳科学会 第29回学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李信英, 小池卓二
2. 発表標題 DPOAE成分より推定したOHCの伸縮運動による発生力の検討
3. 学会等名 日本聴覚医学会 第64回学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李信英, 小池卓二
2. 発表標題 歪成分耳音響放射 (DPOAEs) レベルと刺激音周波数比の関係: ヒト蝸牛有限要素モデルを用いたシミュレーション
3. 学会等名 日本機械学会 第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李 信英, 澤田恭平, 小池卓二
2. 発表標題 歪成分耳音響放射の計測に基づく外有毛細胞伸縮挙動の定式化
3. 学会等名 第30回バイオフィロントニア講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李 信英, 小池卓二
2. 発表標題 DPOAE成分より推定したOHCの伸縮運動による発生力の検討
3. 学会等名 第64回日本聴覚医学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sinyoung Lee, Takuji Koike
2. 発表標題 Relationship between active area on the basilar membrane and hearing level: Simulation using human cochlear finite-element model
3. 学会等名 The 5th Annual Meeting of the Society for Bioacoustics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 李 信英, 神崎 晶, 小池 卓二
2. 発表標題 耳小骨可動性計測による複合固着部位特定法の検討: 中耳有限要素モデルによる解析
3. 学会等名 第28 回日本耳科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 李信英, 小池卓二
2. 発表標題 蝸牛有限要素モデルを用いたDPOAEs の数値解析: 基底板上におけるOHC の非線形増幅機構と歪成分の分布
3. 学会等名 第63回日本聴覚医学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sinyoung Lee and Takuji Koike
2. 発表標題 Finite-element model of human active cochlea: Short-time variation of DP components on the BM
3. 学会等名 The 4th Annual Meeting of the Society for Bioacoustics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sinyoung Lee and Takuji Koike
2. 発表標題 Relationship between increase in endolymphatic pressure and level of DPOAEs: Finite-element model of human active cochlea
3. 学会等名 The 26th Congress of the International Society of Biomechanics incorporating the 9th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sinyoung Lee and Takuji Koike
2. 発表標題 Simulation of mechano-electrical transduction in the cochlea considering the basilar membrane vibration and ionic current of the inner hair cells
3. 学会等名 Mechanics of Hearing (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takuji Koike and Sinyoung Lee
2. 発表標題 Relationship between the levels of DP components of the basilar membrane: Simulation using human cochlear finite-element model
3. 学会等名 Mechanics of Hearing (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	李 信英 (Lee Sinyoung)		