#### 研究成果報告書 科学研究費助成事業

今和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号: 15401

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2018~2020

課題番号: 18K09320

研究課題名(和文)大脳機能、聴覚賦活化による加齢性平衡障害の予防・治療法の確立

研究課題名(英文)Establishment of preventive and therapeutic methods for age-related balance disorders by activating cerebral function and hearing

#### 研究代表者

工田 昌也 (Takumida, Masaya)

広島大学・病院(医)・講師

研究者番号:00179590

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文):大脳機能、聴覚賦活化による加齢性平衡障害の予防・治療法の確立のため、マウス、ヒトでの研究を行った。C57BL6マウスは12か月齢で約半数に体平衡機能障害を生じ、24か月で100%になった。メラトニン、メラトニン受容体は内耳に広範囲に分布し、加齢に伴い減少した。その作用は感覚細胞興奮伝達、水分輸送、障害軽減であり、加齢性内耳障害に関係する。ヒトでの研究では、高齢者では前庭皮質での応答が減弱、遷延し加齢性平衡障害に関係すると思われた。白色雑音での聴覚刺激やガム咀嚼による大脳賦活化で体平衡機能は向上し、この作用は正常者よりめまい患者、特に高齢者、心因性めまい患者で顕著に現れた。

研究成果の学術的意義や社会的意義 C57BL6マウスは加齢性平衡障害のモデル動物として今後の研究に役立つと共に、メラトニンは内耳に広範囲に分 布し、内耳での情報伝達や、水、イオン輸送に関与するとともに、内耳障害軽減作用を持つことから加齢性平衡 障害の予防や治療に応用可能である。ガム咀嚼や白色雑音での聴覚刺激による大脳賦活化はめまい患者、特に高 齢者や心因性めまい患者で体平衡機能を改善し、白色雑音負荷がこれまで有効な治療に乏しい加齢性平衡障害や 心因性めまいの治療やリハビリ機器の開発に応用できる可能性が考えられた。このことが明らかになったのは世 界発であり、今後の研究にも役立つと考えられた。

研究成果の概要(英文): In order to establish a preventive / therapeutic method for age-related balance disorders by activating cerebral and hearing, we conducted studies in mice and humans. About half of C57BL6 mice developed balance dysfunction at 12 months of age and reached 100% at 24 months. Melatonin and its receptors were widely distributed in the inner ear and decreased with age. Their actions are sensory transduction, water transport, and protective effects against inner ear damage, those are associated with age-related inner ear disorders. Studies in humans suggested that the response in the vestibular cortex was diminished or prolonged in the elderly and was associated with age-related balance disorders. Cerebral activation by chewing gum or hearing stimulation with white noise improved the body balance. This effect was more pronounced in dizziness patients, especially elderly and psychogenic dizziness patients than in normal subjects.

研究分野: 耳鼻咽喉科学

キーワード: 加齢性平衡障害 聴覚刺激 重心動揺 白色雑音 内耳 マウス メラトニン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等に ついては、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

# 様 式 C-19、F-19-1、Z-19(共通)

## 1.研究開始当初の背景

高齢化社会の進む現在、加齢に関する研究は幅広い分野で行われており、内耳についても例外ではない。内耳は聴覚、平衡覚を司り、その障害は難聴・めまいを引き起こし、高齢者の QOL の大きな低下をきたす。聴力は加齢と共に低下し、その始まりは 30 歳代で、50 歳代で急激に進行することが多い。一方で、高齢者のめまいが年々増加傾向にあることは既に 20 年以上前から報告されており、医療機関を訪れる患者以外に、めまいを経験している潜在的なめまい患者を含めると約 30%もの高齢者がめまいを自覚し、転倒・骨折の危険因子としてのめまいの相対リスクは 2.9 倍にもなる。また、高齢者によくみられる大腿骨近位部骨折の 74%は転倒が原因とされ、その 1 年以内の死亡率は 65 歳以上では 10%以上と極めて高率である。このように高齢者のめまい・平衡障害は生命予後に関与する症状であり、決して放置してはならない。

加齢による内耳障害の発症機構や予防に関しては、多くの研究が行われ、申請者も、加齢により内耳で SOD などの生体内のフリーラジカルを消去する酵素の活性や、klotho、TRPV5、TRPV6 などの発現が低下し、これらが酸化ストレスに対する抵抗性を減弱させ感覚細胞障害や内リンパの恒常性の破綻を引き起こすこと、内耳に発現するエストロゲンが加齢により低下し、内耳障害を起こし、高齢者のめまいや難聴の発現に関与することを明らかにした。これらの基礎的研究をもとに、申請者は世界で初めてビタミン C、レバミピド、リポ酸などの抗酸化剤を使用してフリーラジカルの産生を制御することで難聴の予防、治療を行なうという治療を提唱した。これにより、従来、有効な治療法のなかった老人性難聴を治療できる可能性が出てきた。

加齢性内耳障害の中の難聴に関しては、遺伝子レベルでの変化も含めて、その病態や治療法についても詳細に解明されてきている。一方、加齢性平衡障害については不明な点が多い。本研究の「問い」は 加齢性平衡障害のメカニズムは加齢性難聴と同じか、異なるか? 加齢性難聴の予防・治療は可能か?である。体平衡覚は末梢前庭感覚、視覚、深部知覚からの入力が小脳経由で大脳に到達、処理されることにより生じることから、入力が蝸牛のみである難聴よりも複雑であり、以前の研究のような末梢前庭器を対象とするだけでは不十分である。大脳機能が平衡機能に関与することは従来から知られており、実際、認知症では平衡機能も低下する。従来の研究は主に末梢前庭器をターゲットとして行われており、大脳機能や、聴覚との関連から加齢性平衡障害を検討した報告は殆どなく、本研究は加齢性平衡障害を新しい観点から検討するもので、治療法の開発のブレイクスルーとなる可能性がある。

## 2.研究の目的

本研究の目的は、加齢性平衡障害の病態解明と新しい治療戦略を確立することにあり、その手段として、単に末梢前庭器を対象にするのではなく、大脳機能や聴覚機能など関連領域を対象にする事に学術的独自性がある。中でも前庭皮質機能の加齢性変化、聴覚機能の前庭機能に与える影響、大脳機能の賦活化による体平衡機能の改善の可能性についての研究は世界的にも殆ど行われていない。それを達成する方法として、大脳機能をガム咀嚼や、聴覚刺激を用い賦活化する事で平衡機能の改善を図る事を目的とした。加齢によるめまいは患者のQOLを大きく阻害し、これらの予防や治療を行なうことは患者のQOLを改善するのみならず、医療経済の面から考えても非常に重要で、今回の研究が達成された場合には、これに十分な貢獻をするとともに、加齢以外の原因によるめまい平衡障害に対しての新しいアプローチによるリハビリ法の開発にも大きく貢献すると考える。

#### 3.研究の方法

#### (1) 加齢によるマウス体平衡機能の変化

実験動物には、週令8週、プライエル反射正常のC57BL6マウス10匹を使用した。その後、経時的に、マウスが死亡するまで次の各項目につき検討した。

open-field 内での自由な反射、行動形態の観察

 $50 \times 50 \text{ cm}$ の四方形の field を用い、周囲を高 30cm の壁で囲み、内面を全て灰色に塗装 した。 観察項目としては a)歩行運動、b)捜索姿勢、c)毛づくろい(爪なめ、 顔洗い、毛 なめ)、d)立位姿勢の 4 項目について field 内で d0分間観察した間における出現の有無 を観察した。

急速立ち直り反射

マウスをあお向けにして床におき、何秒以内に立ち直るかを観察した。 棒つかみ

床面より高さ 15 cm位の所に 7×7 mmの角材を固定し、マウスの尾部を持ちあげて、前 肢が棒に触れてから離し、30 秒間行動を観察するということを、一個体につき 3 回施行した。

# (2) マウス内耳における、メラトニン、メラトニン受容体の局在

実験にはプライエル反射正常の C57BL6/J マウス、8 週齢(体重約 20g)並びに 12、24 月齢を使用した。動物はネンプタールによる深麻酔下に 4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定後、断頭、側頭骨を摘出した。試料は EDTA にて脱灰後、4 μm の厚さで凍結切片を作製、抗メラトニン抗体、抗メラトニン受容体 1a 抗体、抗メラトニン受容体 1b 抗体を用いて免疫染色を行い蛍光顕微鏡にて観察した。

## (3)加齢による大脳血流の変化

測定には NIRS 装置 (HITACHI ETG-7100) を使用した。被験者は 4x4 ホルダーを左右に配置した NIRS 計測用ヘッドキャップを着用し、それにプローブを送光用が左右に 8 個、受光用が左右に 8 個、併せて 32 個装着し、左右 24 チャンネル(ch)、計 48ch から記録した。測定領域は左右の頭頂側頭領域に設定した。

今回の計測では、2種類の起立条件、すなわち、 開眼:両踵内側を密着させ足尖方向を 30° に広げた状態で検査台に直立させ開眼、 ラバー上閉眼:ラバーを検査台の上に置いた状態で、両踵内側を密着させ足尖方向を 30° に広げた状態で直立させ閉眼、を設定した。各条件での入力は、 開眼:視覚・前庭覚・下肢の体性感覚、 ラバー上閉眼:前庭覚、となる。測定に際しては、脳血流量の相対的変化を記録するために開眼(60 秒) $\rightarrow$ ラバー上閉眼(60 秒) $\rightarrow$ 開眼(60 秒) $\rightarrow$ 開眼(60 秒)を施行した。NIRS の解析方法には未だ標準はなく、fMRI での BOLD(blood oxygenation level-dependent)信号との対応付けとして、oxy-Hb、deoxy-Hb、総 Hb(total-Hb)のどの指標を用いるかは研究者により異なるが、一般的に光を用いて Hb 濃度を計測する場合 oxy-Hb の検出が最も敏感で信頼性が高いことから本研究では oxy-Hb のデータを用いた。各被験者の NIRS 測定 ch 点は仮想レジストレーション法を用いて、標準脳座標軸に変換し、標準脳での脳領域を推定した。

#### (4) 大脳賦活化による体平衡機能の変化

# 正常者を対象とした検討

対象には、めまい、難聴のない健常成人 10 名を使用した。性別は男 8 人、女 2 人、年齢は 23~34歳(平均 28歳)であった。重心動揺検査にはグラビコーダ GP-31(アニマ株式会社、東京)を使用した。記録は標準的方法に従い、被検者を重心動揺計の上に閉足にて直立させ、開眼及び閉眼にて各 1 分間の重心動揺を記録した(サンプリング間隔 50ms、データー数 1201)。また、ラバー負荷検査では、被験者を一旦、検査台から降ろし、検査台上に付属のラバーをセットし、被験者を両足の踵が接し、つま先が 30°開いた状態でラバーの上に直立させ、開・閉眼それぞれの状態で、1 分間直立時の重心動揺を記録した。解析項目は開眼、閉眼の各条件下で面積(外周面積)、速度(単位軌跡長)、密集度(単位面積軌跡長)、短形面積、実効値面積、総軌跡長、ロンベルグ率、ラバー負荷での面積、速度、閉眼ラバー比、ラバーロンベルグ率とし、コントロール、白色雑音聴取、ガム咀嚼の各条件下で施行した。コントロール条件は無音状態、下顎安静位とし、白色雑音聴取条件ではイヤホンを両耳に装着し、音刺激(白色雑音、75 d B)をかけた状態とした。音刺激に際しては、事前に被験者に音刺激を行い音刺激が不快でないことを確認した上で行った。ガム咀嚼条件では、十分に咀嚼軟化したチューインガムを「測定中持続的に咀嚼するように」とのみ支持した。

#### めまい患者を対象とした検討

対象には、コントロール不良のめまいを主訴に当科紹介された 34 症例を使用した。性別は男性 14 例、女性 20 例、年齢は 22~85 歳(平均 59±17.6 歳)であった。重心動揺検査方法は前項と同様でコントロール、白色雑音負荷の条件で施行した。解析項目は、前項と同様とした。加えて、全症例での検討、若年者(65 歳未満)と高齢者(65 歳以上)での比較、心因の有無(DHIが46 未満と 46 以上)、疾患別での比較を行った。

#### 4. 研究成果

# (1) 加齢によるマウス体平衡機能の変化

C57BL6 マウスを使用した加齢による対平衡機能の変化についてまとめた。その結果、体平衡機能の異常は月齢 9 か月頃より始まり、12 か月で約 50%が棒つかみの異常などを生じこの割合は徐々に増加し、24 か月ではほぼすべての動物に体平衡障害を生じ、半数以上に行動異常(回転、不動など)が生じていた。寿命に関しては 24~30 か月、平均 26.8 か月であった。これまでの研究から C57BL6 マウスは 6 か月くらいから聴力低下が始まり、1 年後にはほぼ聾になることが知られており、加齢性難聴のモデルとされている。前庭機能についても 12 か月くらいより平衡機能の低下が生じるとされ、今回の結果もほぼ同様であった。これ等の事より C57BL6 マウスは加齢性平衡機能障害の研究に有用なモデルであるとともに、平衡障害の検出に今回用いたマウスの行動異常が有用であることが示された。

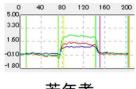
# (2) マウス内耳における、メラトニン、メラトニン受容体の局在

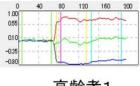
加齢に関与する蛋白のメラトニン、メラトニン受容体(MT1a、MT1b)での内耳での局在については、今回の検討では蝸牛では血管条にメラトニン、MT1a、MT1b、ラセン靱帯には MT1a、MT1b、コルチ器有毛細胞、支持細胞、ラセン神経節、にはメラトニン、MT1a、MT1bが存在していた。前庭器では感覚細胞にメラトニン、MT1a、MT1b、暗細胞の細胞頂部に MT1a、細胞底部に MT1bの局在が認められ、メラトニンは細胞全体に分布していた。 上皮下の神経にはメラトニン、MT1a、MT1bが認められ前庭神経節細胞、神経にもメラトニン、MT1a、MT1bが認められた。内リンパ嚢では上皮細胞にメラトニン、MT1a、MT1bが認められたが、上皮化組織にはいずれも認められなかった。内耳前庭器でのメラトニンの局在を明らかにしたのは今回が最初であり、その機能については感覚細胞、神経、神経節細胞ではメラトニン、メラトニン受容体が感覚細胞での興奮伝達機構に関与するとともに、内耳障害の軽減作用も有していることが考えられた。また、水分移行

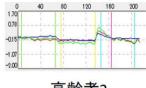
上皮、内リンパ嚢では内耳での水やイオンの輸送機構に関係していることや、メニエール病での内リンパ水腫の形成に関係していると考えられた。また、体平衡機能障害の認められた月齢 12 か月以上の高齢マウスでは内耳のメラトニンの分布には変化がないもののその量が減少する事、この変化は蝸牛で早期に生じることから、メラトニンが加齢性内耳障害にも関係していることが明らかとなった。これらの結果は加齢性平衡機能障害の予防や治療に際してメラトニンが応用できる可能性を示すものである。

# (3)加齢による大脳血流の変化

これまでの我々の若年正常者を対象とした NIRS を用いた研究では、ラバー負荷重心動揺検査時の種々の起立条件で、体性感覚入力が減弱する課題で、主に中側頭回、上側頭回、角回を中心とした頭頂側頭領域で oxy-Hb 濃度の変化が認められることが明らかとなっている。今回、対象を 65 歳以上の高齢者でめまいの自覚の無いものとし検討を行った。その結果、若年者と同様の部位で反応が認められるものの oxy-Hb 濃度の変化が遷延する例(図:高齢者 1)や減弱する例(図:高齢者 2)が多く認められ、高齢者の特徴と思われた。このような変化が生じる原因は明







若年者

高齢者1

者1 高齢者2

# (4) 大脳賦活化による体平衡機能の変化

正常者を対象とした検討

開眼時には白色雑音聴取により短形面積が減少する傾向(p<0.1)が認められたが、その他の項目では有意差は認められなかった。閉眼時には白色雑音聴取により総軌跡長が減少し、速度が低下する傾向が認められ(p<0.1)、ガム咀嚼では面積、短形面積が減少傾向(p<0.1)、密集度が有意に増加(p<0.05)したが、その他の項目では有意差は認められなかった。

ラバー負荷、開眼では № 聴取により面積が増加傾向 (P<0.1)、ガム咀嚼で速度が有意に増加 (p<0.05) した。ラバー負荷、閉眼では白色雑音聴取で、面積が有意に小さくなり (p<0.05)、速度は有意に低下(p<0.05)。ガム咀嚼では面積が有意に減少 (p<0.05)、速度が低下傾向 (p<0.1) になり、ラバーロンベルグ率(速度)は白色雑音聴取、ガム咀嚼ともに有意に小さくなった (p<0.05)。

重心動揺に関係するフィードバック機構は視覚、固有感覚、前庭感覚の低下といった刺激によ り大きな影響をうける。聴覚刺激もその程度は小さいものの重心動揺に影響を与えることが知 られおり、難聴は重心動揺の変動を大きくするが、どのような聴覚刺激が身体のバランスに最も 影響を与えるかについては未だ不明な点が多く、これまでの報告での結果も様々で一定の見解 が無い。例えば、位置情報を与えるような音刺激では、開眼で堅い床の上に立っている時のみに 動揺の改善があったとの報告や、閉眼でフォームラバーの上に立ったときのみに動揺が減少し たなど、異なった報告が認められる。また、音刺激として、固定音源からの音楽の聴取や単一の 持続音は重心動揺に影響を及ぼさず、会話を聞いたときには揺れが少なくなるなどの報告も認 められる。一方、音楽聴取下での重心動揺は、無音条件での重心動揺測定値と有意差を認めなか ったことから、音楽聴取が重心動揺に及ぼす影響は少ないことも示唆されている。しかし、音楽 聴取での総軌跡長と外周面積測定値の標準偏差は、ばらつきが大きく、重心動揺が音楽の影響を 受けるか否かは個人差が多いとの報告もある。近年では、白色雑音を聴取した場合には開眼、閉 眼のいずれにおいても重心動揺の改善が認められると報告されており、その機序については確 率共鳴(SR)の理論でうまく説明できると報告されている。SRとは、神経系などで、信号にノイ ズを加えることで、ある確率のもとで信号が強まり、反応が向上する現象をいう。足への知覚閾 値以下の機械的刺激が足からの感覚的フィードバックを増大させることから、体性感覚ノイズ が重心動揺を改善すると考えられており、この仮説が聴覚ノイズについても適応できるとされ ている。また、人工内耳装用者での研究でも、聴覚情報が重心動揺を軽減させることが報告され ており、この機構にも SR が関与すると考えられている。今回の検討では、ラバー負荷、閉眼の 条件で白色雑音聴取が重心動揺を改善させることが明らかとなった。この条件は視覚、体性感覚 入力が減少し、主な入力が前庭感覚のみとなる条件であることを考えると、白色雑音聴取が SR により前庭からの信号を増強させる方向で働き、動揺を少なくしていると考えられた。

一方、ガム咀嚼に関して、スポーツ選手がプレー中チューインガムを唄嚼している場面を観ることは多い。精神的効用でガム咀嚼を行っている場合が多いと思われるが、俊敏な動きが要求される場において、動揺に対する入力情報に外乱を加える可能性のある運動をあえて行っているからには、精神的な効用の他に経験的に何らかの効用があるものと考えられる。これまでの研究では、ガム咀嚼により、正常者で重心動揺の面積、距離が小さくなること、平衡機能障害患者ででも重心動揺を改善する効果があることも報告されている。重心動揺に及ぼすガム咀嚼の影響の説明としてガム咀嚼時に脳血流が増加すること、筋肉の緊張に影響を与えることなどが示唆

されている。その他、リズミカルな末梢の運動により生じた求心性の情報が重心動揺の中枢の制御機構に対し動揺抑制の方向に働くためという説明や、精神状態を改善させ、集中力を高める、不安を軽減するなど間接的に重心動揺を改善することなどが考えられている。今回の結果では、ラバー負荷、閉眼の条件でガム咀嚼により重心動揺が改善した。この条件は入力が前庭のみであることから、ガム咀嚼が前庭に対して直接的に何らかの影響を与え、動揺を少なくしている可能性が考えられた。

ラバー負荷検査において、ラバー使用時には視覚・体性感覚からの入力が低下することにより、間接的に前庭系の機能評価が可能になると考えられ、身体動揺所見を評価するための項目として主に面積と速度の閉眼・ラバー使用時の数値が使用されている。今回の検討で、ラバー負荷、閉眼の条件下で白色雑音聴取、ガム咀嚼のいずれでも重心動揺の面積、速度ともに小さくなり、改善が認められた。このことから、白色雑音聴取、ガム咀嚼により末梢前庭のからの入力が増加する可能性があることが示唆された。一方、ラバー使用時の開閉眼の動揺の比率(ラバーロンベルグ率)は視覚への依存度を反映し、閉眼でのラバー使用時と非使用時の動揺の比率(閉眼ラバー比)は体性感覚への依存度を反映するとされている。末梢前庭障害症例では、体平衡の維持のため、視覚や下肢体性感覚入力への依存度が相対的に高く、これらは有意に増大するとされている。これらのことから、今回の結果で、閉眼ラバー比は変化なく、ラバーロンベルグ率が減少した理由として、白色雑音聴取やガム咀嚼により下肢体性感覚入力への依存は変化しないものの、視覚への依存度が相対的に小さくなったことが考えられた。

以上のことから、白色雑音聴取やガム咀嚼は重心動揺を改善させる可能性があり、視覚障害、体性感覚障害、前庭障害によりふらつきを呈する人や中枢性のふらつきを持つ人の転倒防止に役立つ可能性があるとともに、広くめまい患者や加齢による平衡障害に対するより効果的なリハビリテーションに応用できるものと考えられた。

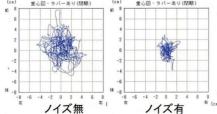
#### めまい患者を対象とした検討

全症例での検討では、白色雑音を用いた聴覚刺激で、閉眼、ラバー負荷開眼で面積が減少傾向、ラバー負荷閉眼で面積 (p<0.05)、速度 (p<0.01)が有意な減少、閉眼で密集度が増加(p<0.05)、 ロンベルグ率の低下 (p<0.05) を認めた。正常者との比較ではラバー負荷閉眼において、めまい患者の方が面積、速度ともに改善率が大きかった。次に年齢については若年者と高齢者で比較したが、高齢者ではラバー負荷開眼 (p<0.01)、閉眼 (p<0.05) ともに有意な面積の減少を認めたが若年者ではラバー負荷閉眼 (p<0.05) で面積が減少していた。DHI による比較では、DHI 高値の群では優位に HADS スコアが高く、面積は、閉眼 (p<0.05)、ラバー負荷開眼 (p<0.05)、ラバー負荷閉眼 (p<0.05)、ラバー負荷閉眼 (p<0.05)、ラバー負荷閉眼 (p<0.05)、ラバー負荷閉眼 (p<0.05)、ラバー負荷閉眼 (p<0.05)、カバー負荷閉眼 (p<0.05)、カバー負荷閉眼 (p<0.05)、カバー負荷閉眼の面積の減少を認められなかった。疾患別の検討では、心因性、前庭神経炎でラバー負荷閉眼の面積の減少傾向が認められ、脳循環不全では有意な減少を認めた (p<0.05)。

前項での正常者を対象とした検討で、白色雑音負荷により重心動揺を改善させることが明らかとなったが、今回の検討で、その改善効果がめまい患者においてはより顕著になることが判明した。高齢者においてはラバー負荷開眼、閉眼ともに有意に完全が認められた。高齢者では体性感覚入力が低下することが知られており、フレイルや糖尿病などがあるとより顕著になる。今回の検討からは、高齢者では聴覚刺激による平衡機能障害の改善がより重要であり、難聴者に対し







てはより積極的な補聴器の活用が認知機能の低下防止だけでなく加齢性平衡障害の予防・治療に大きく役立つと考えられた。また、今回、予想外の結果として、心因を伴っためまい患者において白色雑音による聴覚刺激が平衡機能の改善に役立つことが判明した(左図)。この効果は重心動揺の改善のみならず、歩行、足踏みといった動的平衡機能も改善させ、それを繰り返すことで心因性めまいの治療にも応用できる例があることが明らかとなった。これは、これまでに報告されたことのない新しい知見であり、白色雑音による聴覚刺激が、加齢性平衡障害のみならず、心因性めまいを中心とした難治性めまいのリハビリに応用できる可能性が示された。

## 5 . 主な発表論文等

4 . 発表年 2019年

〔雑誌論文〕 計3件(うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件)		
1.著者名 Takumida M, Anniko M	4.巻 139	
2.論文標題 Localization of melatonin and its receptors (melatonin 1a and 1b receptors) in the mouse inner ear	5 . 発行年 2019年	
3.雑誌名 Acta Otolaryngol	6.最初と最後の頁 948-952	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2019.1655587	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 該当する	
1.著者名 工田昌也、西田学	4.巻 34	
2.論文標題 ガム咀嚼、白色雑音負荷が重心動揺に及ぼす影響	5 . 発行年 2020年	
3.雑誌名 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス	6.最初と最後の頁 24-26	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無無	
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 長谷弘美、常盤達司、福田浩士、工田昌也	4.巻 1	
2.論文標題 ホワイトノイズが重心動揺軽減に与える効果に関する研究	5 . 発行年 2020年	
3.雑誌名 電子情報通信学会 情報・システム講演論文集1	6.最初と最後の頁 53-53	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無無	
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 	
[「学会発表] 計6件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)		
1.発表者名   工田昌也、西田学 		
2.発表標題 ガム咀嚼、白色雑音負荷が重心動揺に及ぼす影響		
3.学会等名 第37回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会		

1.発表者名 工田昌也、西田学
2 . 発表標題 マウス内耳におけるメラトニンの分布
3.学会等名 第78回日本めまい平衡医学会
4.発表年 2019年
A DV T T C
1.発表者名 長谷弘美、常盤達司、福田浩士、工田昌也
2. 水土梅麻
2 . 発表標題 ホワイトノイズが重心動揺軽減に与える効果に関する研究
3 . 学会等名 電子情報通信学会総合大会2020
4 . 発表年 2020年
1.発表者名 西田 学、工田昌也
2.発表標題 めまいリハビリが有効であった、視性めまいの1例
3 . 学会等名 第77回めまい平衡医学会
4.発表年
2018年
1.発表者名
I. 架板有名 工田昌也、西田 学、小山由美
2 . 発表標題 白色雑音負荷がめまい患者の重心動揺に及ぼす影響
3 . 学会等名 第79回日本めまい平衡医学会
4 . 発表年 2020年

1.発表者名 工田昌也			
2.発表標題 メニエール病の基礎について			
3.学会等名 第21回和歌山臨床めまいフォー	・ラム(招待講演)		
4 . 発表年 2020年			
〔図書〕 計1件			
1.著者名 工田昌也(分担執筆)		4 . 発行年 2018年	
2.出版社 診断と治療社		5.総ページ数 192	
3.書名 「イラスト」めまいの検査 改	z定第3版		
[ 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	
7.科研費を使用して開催した国際	祭研究集会		
, , , , wild chile or all	SWI JUNEA		
〔国際研究集会〕 計0件			
8.本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況			
共同研究相手国	相手方研究機関		