

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 23 年 6 月 4 日現在

機関番号：82643

研究種目：若手研究（B）

研究期間：平成 22 年度～平成 23 年度

課題番号：22791627

研究課題名（和文） 聴覚障害における聴覚伝導路の可塑性に関する研究

研究課題名（英文） Plasticity of the auditory system

研究代表者

南 修司郎（MINAMI SHUJIRO）

独立行政法人東京医療センター臨床研究センター聴覚平衡覚研究部 部員

研究者番号：00399544

研究成果の概要（和文）：

聴覚伝導路の可塑性を調べるため、反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）を用いて臨床および基礎研究を行った。臨床研究では慢性耳鳴患者を対象とし、左大脳聴覚野に rTMS 治療を行い、耳鳴が有意に改善する結果が認められた。基礎研究では、動物モデルを用いて rTMS 聴覚野刺激を加え、その聴覚伝導路の可塑性を Immediate early genes (IEGs) の変化で組織学的に調べた。

研究成果の概要（英文）：

I planned clinical and basic research to investigate the plasticity of auditory system with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Sixteen patients with chronic tinnitus underwent rTMS to the left auditory cortex, and a significant reduction in the tinnitus loudness and annoyance occurred immediately after rTMS. In animal model, rTMS induces the immediate early genes (IEGs) in the auditory cortex.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 22 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
平成 23 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：聴覚障害、聴覚伝導路、可塑性、経頭蓋磁気刺激、耳鳴

## 1. 研究開始当初の背景

神経系は外界の刺激などによって常に機能的、構造的な変化を起こしており、この性質を一般に“可塑性”と呼んでいる。神経の可塑性は大きく 3 つに分けられる。1 つ目は脳が発生していく時や発達していく段階にみられる可塑性。2 つ目は老化や障害を受けた時などに神経の機能単位が消失するが、それが補填・回復されていく場合。3 つ目は記憶や

学習などの高次の神経機能が営まれるための基盤となっているシナプスの可塑性である。特に神経科学、臨床にとっては 2 つ目、3 つ目が重要であるが、聴覚神経伝導路の可塑性についてはまだ十分に明らかにされていない。近年脳研究の新しいツールとして経頭蓋磁気刺激（TMS: transcranial magnetic stimulation）が登場し注目されている。反復経頭蓋磁気刺激（rTMS: repetitive TMS）は

高頻度刺激で神経活動を活性化、低頻度刺激でその活動を抑制化する。その特性を生かし、rTMS 聴覚中枢刺激により聴覚伝導路可塑性について臨床研究及び基礎研究を行う。

## 2. 研究の目的

### (1) 臨床研究

rTMS 聴覚中枢刺激が聴覚生理学的にどのように聴覚に影響するかを調べることを目的とする。実際には慢性耳鳴患者に対し、rTMS 治療を行う、その効果を調査する。

### (2) 動物実験

rTMS の聴覚中枢への機序機構を明らかにすることを目的とする。動物モデルを用いて、rTMS で中枢聴覚系刺激を加え、聴覚伝導路の可塑性を分子生物学的、組織学的に解明する。

## 3. 研究の方法

(1) 臨床研究では慢性耳鳴患者 16 人を対象とし、左大脳聴覚野に 1 kHz、運動閾値の 110% 強度の rTMS 治療を 20 分間行った。耳鳴の評価は VAS スケールと耳鳴アンケート

(THI: Tinnitus Handicap Inventory) を用い、心理状態の評価には STAI (state-trait anxiety inventory) と SDS (self-rating depression scale) を用いた。

(2) 動物実験は CD-1 マウスを用い、磁気刺激には Magstim Rapid® (Magstim 社) と動物用直径 50mm の 8 型刺激コイルを使用した。45% 出力強度で左聴覚野を 1Hz、420 回刺激した。またコントロールとしてシャム刺激ではコイルを 90 度傾け、刺激が頭蓋内に伝わらないようにした。マウスは刺激 1 時間後、1 日後、1 週間後にそれぞれ脳を摘出固定し、その IEGs (c-Fos, Zif268, Arc) 発現の変化を観察した。

## 4. 研究成果

### (1) TMS 臨床研究

図 1 のように rTMS 刺激直後より耳鳴の自覚的大きさ VAS が有意に改善した。しかしながら 1 週間後～1 ヶ月後には、刺激前の状態に戻ることが確認された。SDS, STAI での評価は rTMS 刺激前後で有意な変化を認めなかった。本治療を通じて特に有害事象は認めなかった。

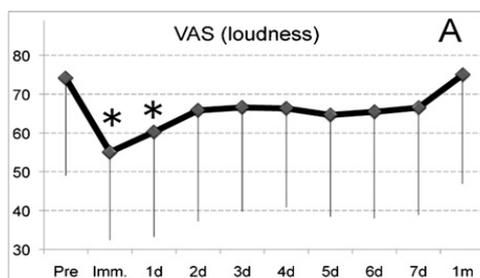


図 1

### (2) 動物実験

Sham 刺激群に比べ、rTMS 刺激群では刺激 1 時間後でマウス左聴覚野に c-Fos, Arc の発現を明らかに認めた (図 2)。その発現は聴覚野に 1 日後までみられ、1 週間後の標本ではコントロール群の状態に戻っていた。一方 rTMS 刺激により c-fos の発現は内側膝状体には認めなかった。IEGs はシナプス可塑性にも関連しており、耳鳴に対する rTMS 効果の重要な機序の可能性として考えられる。

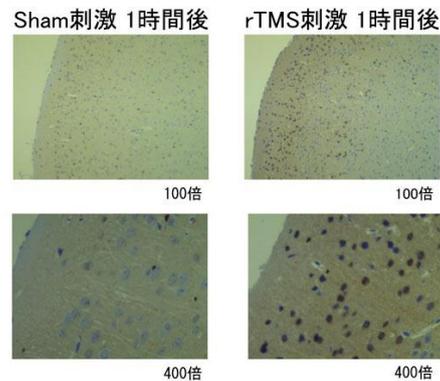


図 2

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Minami SB, Masuda S, Usui S, Mutai H, Matsunaga T. Comorbidity of GJB2 and WFS1 mutations in one family. Gene 査読あり 2012 Epub ahead of print
- ② Minami SB, Shinden S, Okamoto Y, Watada Y, Watabe T, Oishi N, Kanzaki S, Saito H, Inoue Y, Ogawa K. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of chronic tinnitus. Auris Nasus Larynx 査読あり 38(3) 2011 301-306
- ③ 神崎晶, 増田正次, 南修司郎 ストレスと突発性難聴 ENTONI 査読なし 121 2010 13-19

[学会発表] (計 6 件)

- ① 南修司郎 腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群の治療後に重度難聴と診断された小児の 2 症例 第 21 回日本耳科学会学術講演会 2011.11.25 沖縄
- ② Shujiro Minami Cases of Profound Hearing loss secondary to Enterohemorrhagic Escherichia coli infection in two children The 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implant and Related Sciences 2011.10.25-28 Daegu, Korea
- ③ 南修司郎 WFS1 遺伝子変異と GJB2 遺伝子変異を併せ持った遺伝性感音難聴の 1 家系 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会学術

講演会 2011.5.21 京都府京都市

- ④ Shujiro Minami Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treatment of Chronic Tinnitus Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders 2010.11.14 京都府京都市
- ⑤ 南修司郎 反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)による聴覚伝導路 Immediate early gene(c-fos)発現の検討 日本耳科学会 2010.10.9 愛媛県松山市
- ⑥ Shujiro Minami Cancer of temporal bone: reported on 30 patients JOINT MEETING - IV Consensus in auditory implants & V EAONO INSTRUCTIONAL WORKSHOP 2010.6.16 Parma, Italy  
[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

南 修司郎 (東京医療センター臨床研究センター聴覚平衡覚研究部 部員 )

研究者番号：

00399544