

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：63905

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23689070

研究課題名(和文) 脳磁図を用いた耳鳴り・感音難聴に関する脳神経活動の研究

研究課題名(英文) Investigation for neural activity in tinnitus and sensorineural hearing loss patients using magnetoencephalography

研究代表者

岡本 秀彦 (Okamoto, Hidehiko)

生理学研究所・統合生理研究系・准教授

研究者番号：30588512

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：耳鳴りと難聴は非常に罹患者数が多く生活の質を大きく低下させる疾患である。本研究では耳鳴りや突発性難聴に対する新しいリハビリテーション療法を試み、自覚的な症状と他覚的なヒト脳活動の変化を脳磁図を用いて測定した。その結果、脳の可塑性変化を音楽などの音刺激により適切な方向に誘導することで、耳鳴り症状の改善や突発性難聴発症後の聴力回復の促進に繋げることができることを示した。

研究成果の概要(英文)：Subjective tinnitus and sensori-neural hearing loss are two of the most prevalent symptoms in industrialized countries that severely worsen a patient's quality of life. We tried to prevent maladaptive auditory cortex reorganization in tinnitus and sudden sensorineural hearing loss patients through neuro-rehabilitation approaches. The behavioral and neurophysiological outcomes showed that the neuro-rehabilitation approaches could be effective treatment options for tinnitus and sudden sensorineural hearing loss.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：耳鳴り 難聴 可塑性 ヒト脳機能マッピング 脳磁図 聴覚 音楽

1. 研究開始当初の背景

耳鳴りの大部分を占める主観的耳鳴りは実際には音源が存在しないのに、主観的には音が聞こえる疾患である。耳鳴りは直接命を脅かす疾患ではないが、非常に患者数が多く生活の質(QOL)を著しく悪化させる。これから超高齢化社会を迎える本邦において、耳鳴りの患者数はますます増加していくと考えられている。このように耳鳴りが社会に与える負のインパクトは非常に大きいにもかかわらず、耳鳴りは主観的な感覚に基づいた疾患であり客観的・科学的指標に著しく乏しい。そのため動物モデルの作成なども困難で、残念ながら耳鳴りの神経メカニズムにはまだまだ不明な点が多く残されている。また耳鳴りは多くの場合感音難聴を伴うが、感音難聴を引き起こす疾患として突発性難聴がある。突発性難聴は急速な感音難聴を主訴とする疾患であり、その発症メカニズムは不明で科学的根拠に基づく治療法も限られている。現在本邦においてはステロイド剤による治療が一般的であるが、その治療効果に関してはいまだ議論になっている。

2. 研究の目的

本研究では、耳鳴り・難聴患者における脳神経活動、特に不適切な脳の可塑性変化が、耳鳴り・難聴の発生や維持にどのように関与しているかの解明及び有効な治療法の開発を目指した。また健常被験者の脳内において音を認識する神経処理機構を調べることで、耳鳴り・難聴のメカニズムの解明に貢献できるのではないかと考え、様々な音刺激を用いて音に対するヒト脳神経活動を記録・解析した。また感音難聴を引き起こす主要な疾患の1つである突発性難聴に対して、音響刺激とConstraint Induced (CI)療法を組み合わせたりハビリテーションを行うことで、聴力の回復及び耳鳴りの軽減を試みた。

3. 研究の方法

私達はヒト脳活動を非侵襲的に記録することが出来る脳磁図を用いて、音刺激に対する脳神経活動を記録し客観的指標を得ると同時に、実験参加者に対してアンケートを行うことで、主観的な指標がどのように変化するかを統合的に調べた。

また、突発性難聴患者に対して純音聴力検査を行い聴力閾値がどのように変化するか、また音に対する脳神経活動がどのような可塑性変化を示すか、脳磁図を用いて調べた。

4. 研究成果

我々が以前に発表した耳鳴りに対する周波数除去音楽療法(Okamoto et al., PNAS 2010; Stein et al., PLoS ONE, 2013)を用いて、各患者の耳鳴りに適した周波数除去音楽を、1日あたり6時間、計5日間集中的に聴くことで、耳鳴り周波数が8kHz以下の患者の場合主観的な耳鳴りの状態が改善し、耳鳴りに関連した脳神経活動が減少することを示した(Teismann et al., PLoS ONE, 2011)。また経頭蓋直流電気刺激(tDCS)と組み合わせても、残念ながら相乗効果を得ることはできないことを示した(Teismann et al., PLoS ONE, 2014)。これらの発見は、新しい耳鳴りの治療法の開発に役立つものとする。

突発性難聴を発症した患者に対して、健側耳には耳栓をして病側耳に音楽や環境音を積極的に聞かせ病側耳に関連した神経活動を賦活化させる「病側耳集中音響療法」を通常のステロイド治療に追加で行うことで、聴力がより回復すること、また患者の聴覚誘発脳磁場反応が健常者の反応に近づくことを明らかにした(Okamoto et al., Sci Rep, 2014)。安価で安全な突発性難聴治療方法の開発に結びつくのではないかと考える。

次に健常な被験者に対して、様々な条件の音を聞かせた時の脳活動を脳磁図で記録・解析した。耳鳴りを「静寂」に対する神経活動

の異常という側面から考え、静寂により惹起される神経活動を調べた。その結果、雑音下に挿入された静寂により惹起される神経活動は繰り返す事により減少するが、そのパターンは実際に音刺激を与えた場合とは異なっていた (Okamoto et al., Brain Behav, 2014)。また聴覚誘発脳磁場反応の大きさは刺激音の直前の静寂持続時間に依存することは既に知られていたが、3 個以上前であっても静寂持続時間は聴覚誘発脳磁場反応の振幅に影響を与えることを明らかにした (Okamoto et al., Eur J Neurosci, 2014)。また、静寂下では時間的に不規則な音の方が規則的な音より振幅の大きい反応を惹起するのに対して、雑音下では時間的に規則的な音のほうが不規則な音より振幅が大きい反応を惹起すること (Okamoto et al., Behav Brain Funct, 2013) また雑音下では、音に対する適応が変化すること (Lagemann et al., PLoS ONE, 2012) を明らかにした。静寂は会話や音楽の「間」のように音信号処理に重要な働きを担っていると考えられる。これらの結果は抑制的な聴覚神経処理機構を反映していると考えられ、将来耳鳴りや聴覚過敏の理解や治療に繋がるのではないかと考える。

複雑音は、様々な周波数により構成されそれらが時間的に変化して生じるが、複雑音を構成する周波数変化と包絡変化が同時に起こった場合の神経活動は、周波数変化単独による神経活動と類似していることを脳磁図による研究で明らかにした (Okamoto et al., Front Psychol, 2012)。また音を構成する基本的な要素である周波数成分と包絡成分の変化が惹起するミスマッチ反応を調べた。その結果、周波数成分変化は右半球優位、包絡成分変化は左半球有意のミスマッチ反応を示す事が分かった (Okamoto et al., Brain Topogr, 2015)。この結果は、ヒト脳が左右で異なった時間統合窓を用いて音処理を行っていることに起因すると考えられる。言語

や音楽などの複雑な音がどのようにヒト脳で処理されているかの解明に繋がる発見であると考えられる。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者には下線、すべて**査読あり**)
〔雑誌論文〕(計 13 件)

Okamoto H, Kakigi R: Hemispheric Asymmetry of Auditory Mismatch Negativity Elicited by Spectral and Temporal Deviants: A Magnetoencephalographic Study. Brain Topogr 28:471-478, 2015
Doi: 10.1007/s10548-013-0347-1

Keceli S, Okamoto H, Kakigi R: Hierarchical Neural Encoding of Temporal Regularity in the Human Auditory Cortex. Brain Topogr 28: 459-470, 2015
Doi: 10.1007/s10548-013-0300-3

Okamoto H, Kakigi R: Neural adaptation to silence in the human auditory cortex: a magnetoencephalographic study. Brain Behav 4: 858-866, 2014
Doi: 10.1002/brb3.290

Okamoto H, Kakigi R: History of silence affects auditory evoked fields regardless of intervening sounds: a magnetoencephalographic study. Eur J Neurosci 40: 3380-3386, 2014
Doi:10.1111/ejn.12718

Teismann H, Wollbrink A, Okamoto H, Schlaug G, Rudack C, Pantev C: Combining transcranial direct current stimulation and tailor-made notched music training to decrease tinnitus-related distress - a pilot study. PLoS ONE 9: e89904, 2014
Doi:10.1371/journal.pone.0089904

Okamoto H, Fukushima M, Teismann H, Lagemann L, Kitahara T, Inohara H, Kakigi R, Pantev C: Constraint-induced sound therapy for sudden sensorineural hearing

loss - behavioral and neurophysiological outcomes. Sci Rep 4: e3927, 2014

Doi:10.1038/srep03927

Stein A, Engell A, Okamoto H, Wollbrink A, Lau P, Wunderlich R, Rudack C, Pantev C: Modulatory Effects of Spectral Energy Contrasts on Lateral Inhibition in the Human Auditory Cortex: An MEG Study. PLoS ONE 8: e80899, 2013

Doi:10.1371/journal.pone.0080899

Okamoto H, Teismann H, Keceli S, Pantev C, Kakigi R: Differential effects of temporal regularity on auditory-evoked response amplitude: a decrease in silence and increase in noise. Behav Brain Funct 9: e44, 2013

Doi:10.1186/1744-9081-9-44

Okamoto H, Teismann H, Kakigi R, Pantev C: Auditory evoked fields elicited by spectral, temporal, and spectral-temporal changes in human cerebral cortex. Front Psychol 3: e149, 2012

Doi:10.3389/fpsyg.2012.00149

Lagemann L, Okamoto H, Teismann H, Pantev C: Involuntary monitoring of sound signals in noise is reflected in the human auditory evoked N1m response. PLoS ONE 7: e31634, 2012

Doi:10.1371/journal.pone.0031634

Keceli S, Inui K, Okamoto H, Otsuru N, Kakigi R: Auditory sustained field responses to periodic noise. BMC Neurosci 13: e7, 2012

Doi:10.1186/1471-2202-13-7

Pantev C, Okamoto H, Teismann H: Music-induced cortical plasticity and lateral inhibition in the human auditory cortex as foundations for tonal tinnitus treatment. Front Syst Neurosci 6: e50, 2012

Doi:10.3389/fnsys.2012.00050

Teismann H, Okamoto H, Pantev C: Short and intense tailor-made notched music training against tinnitus: The tinnitus frequency matters. PLoS ONE 6: e24685, 2011

Doi:10.1371/journal.pone.0024685

[学会発表](筆頭発表のみ示す 計 32 件)

岡本秀彦、福嶋宗久、タイスマン・ヘニング、ラーゲマン・ロター、北原紘、猪原秀典、パンテフ・クリスト、柿木隆介 突発性難聴に対する病側耳集中音響療法による脳活動の変化. 第 29 回日本生体磁気学会大会 (2014/5/29 - 5/30) (大阪大学吹田キャンパスコンベンションセンター(大阪府吹田市))

岡本秀彦 静寂下および雑音下において時間規則性が聴覚誘発反応に与える影響. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (2014/5/14 - 5/17) (ヒルトン福岡シーホーク(福岡県福岡市))

Okamoto H., Teismann H., Lagemann L., Pantev C., Kakigi R. A DARK SIDE OF PORTABLE MUSIC PLAYER: A MAGNETOENCEPHALOGRAPHIC STUDY. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (2014/3/19/ - 3/23) (Berlin, Germany)

岡本秀彦、Sumru Keceli, Henning Teismann, Christo Pantev, 柿木隆介 音の周波数変化と経時変化により惹起される聴覚誘発脳磁場反応. 第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会 (2013/11/7 - 11/9) (高知県立県民文化ホール・ザクラウンパレス新阪急高知・三翠園(高知県高知市))

岡本秀彦 音の周波数変化と時間的变化により惹起された聴覚誘発脳磁場反応. 第 58 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 (2013/10/24 - 10/25) (ホテルブエナビスタ(長野県松本市))

Okamoto H., Keceli S., Teismann H., Lagemann L., Pantev C., Kakigi R. Population-level frequency tuning of portable music player users: a magnetoencephalographic study. 5th Asian-Oceania Congress of Clinical Neurophysiology (2013/8/28 - 9/1) (Bali, Indonesia)

岡本秀彦 聴覚誘発脳磁場の最前線. 第 15 回日本ヒト脳機能マッピング学会 (2013/7/5 - 7/6) (東京大学伊藤国際学術研究センター(東京都文京区))

岡本秀彦、ケセリスマル、柿木隆介 時間規則性が聴覚誘発脳磁場に与える影響-脳磁図を用いて. 第 36 回日本神経科学大会 (2013/6/20 - 6/23) (国立京都国際会館(京都府京都市))

岡本秀彦、タイスマンヘニング、パンテフクリスト、柿木隆介音の継時的変化と周波数変化に対する聴覚誘発脳磁場反応. 第 28 回日本生体磁気学会大会 (2013/6/7 - 6/8) (朱鷺メッセ(新潟県新潟市))

岡本秀彦、Henning Teismann, Christo Pantev, 柿木隆介ヒト聴覚野におけるマクロレベルでの周波数特異性. 日本音響学会聴覚研究会(H) (2012/11/22 - 23) (豊橋科学技術大学(愛知県豊橋市))

岡本秀彦 Spectral change processing in human auditory cortex dominates temporal change processing. グローバル COE 第 4 回国際シンポジウム (2012/11/15 - 11/16) (ウエスティンナゴヤキャッスル(愛知県名古屋市))

岡本秀彦、Henning Teismann, Christo Pantev, 柿木隆介 注意と音刺激の SN 比が聴覚誘発脳磁場反応に与える影響. 第 42 回日本臨床神経生理学会学術大会 2012/11/8 - 11/10) (京王プラザホテル(東京都新宿区))

岡本秀彦 大音量・長時間携帯音楽プレーヤーを使用する若年者のマクロレベルでの周波数特異性 第 57 回日本聴覚医学会総

会・学術講演会 (2012/10/11 - 10/12) (国立京都国際会館(京都府京都市))

岡本秀彦、Henning Teismann, Lothar Lagemann, Christo Pantev, 柿木隆介 ヒト聴覚野における周波数特異性への注意の効果 第 35 回日本神経科学大会 (2012/9/18 - 9/21) (名古屋国際会議場(愛知県名古屋))

Okamoto H., Teismann H., Pantev C., Kakigi R. Human auditory evoked fields elicited by sounds containing spectral, temporal, and spectral-temporal changes. 4th International Conference on Auditory Cortex (2012/8/31 - 9/4) (Lausanne, Switzerland)

Okamoto H., Teismann H., Pantev C., Kakigi R. Neural activity elicited by sound changes in human auditory cortex. (2012/8/26 - 8/30) (Paris, France)

岡本秀彦、Henning Teismann, Christo Pantev, 柿木隆介 耳鳴りに対する周波数除去音楽療法. 第 1 回耳鳴り難聴カンファレンス (2012/8/11) (東京ステーションコンファレンス(東京都千代田区))

岡本秀彦 タイスマンヘニング パンテフクリスト 柿木隆介 聴皮質における音信号処理の経時変化 第 7 回 ERA・OAE 研究会 (2012/7/8) (慶應義塾大学病院(東京都新宿区))

岡本秀彦、Henning Teismann, Christo Pantev, 柿木隆介 ヒト聴覚野における階層的音信号処理 第 27 回日本生体磁気学会大会 (2012/5/31 - 6/1) (東京電機大学(東京都足立区))

岡本秀彦、Teismann H., Pantev C., 柿木隆介 周波数除去音楽を用いた耳鳴り治療法 日本音響学会 聴覚研究会 (H) (2012/5/25 - 5/26) (同志社大学(京都府京田辺市))

② 岡本秀彦 周波数除去音楽による自覚的耳鳴りの大きさと耳鳴りに関連した脳活動の抑

制 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (2012/5/10 - 5/12) (朱鷺メッセ (新潟県新潟市))

②② **Okamoto H.**, Teismann H., Pantev C., Kakigi R. Cascadic attentional effects on the human auditory evoked responses. 第 89 回日本生理学会大会 (2012/3/29 - 3/31) (信州大学(長野県松本市))

②③ **岡本秀彦**, Henning Teismann, Christo Pantev, 柿木隆介 携帯音楽プレーヤー使用によるヒト聴覚野における周波数特異性の低下 第 41 回日本臨床神経生理学学会・学術大会(2011/11/10 - 11/12) (グランシップ(静岡県静岡市))

②④ **岡本秀彦**, Henning Teismann, Christo Pantev, 柿木隆介 A light and a dark side of portable music players. 第 26 回生体・生理工学シンポジウム (2011/9/20 - 9/22) (立命館大学・びわこ草津キャンパス(滋賀県草津市))

②⑤ **岡本秀彦**, Henning Teismann, Christo Pantev, 柿木隆介 聴覚における側方抑制とその臨床応用 第 26 回日本生体磁気学会 (2011/6/3 - 6/4) (九州大学百年講堂(福岡県福岡市))

②⑥ **岡本秀彦**, Teismann H., Pantev C., 柿木隆介 ヒト聴覚野における周波数特異性に対する注意の効果第 26 回日本生体磁気学会 (2011/6/3 - 6/4) (九州大学百年講堂(福岡県福岡市))

〔図書〕(計 1 件)

岡本秀彦: 聴覚中枢の伝達と可塑性: 新しい耳鳴と難聴治療. 脳 21 遠山正彌編、金宝堂 京都 pp. 22-27, 2014

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.nips.ac.jp/smf/>

報道関連:

2014 年 1 月 29 日 Constraint-induced sound therapy for sudden sensorineural hearing loss - behavioral and neurophysiological outcomes

朝日新聞、読売新聞、毎日新聞、科学新聞など国内の主要な新聞社、及びニュースとして放送された。

アウトリーチ活動

2014 年 2 月 7 日岡崎市立城北中学校にて出張授業

2012 年 11 月 10 日 第 24 回 せいりけん市民講座民講座での講演

2011 年 10 月 8 日 生理学研究所一般公開を通して市民に情報提供

6 . 研究組織

(1)研究代表者

岡本 秀彦 (Okamoto, Hidehiko)

生理学研究所・統合生理研究系・准教授

研究者番号 : 30588512