

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 23 日現在

機関番号：12612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462631

研究課題名(和文) 能動的基底板振動と蝸牛内イオン流動の相互作用を解析可能な蝸牛モデル開発と臨床応用

研究課題名(英文) Development of cochlear model capable of analyzing mutual interaction between active vibration of the basilar membrane and ionic flow in the cochlea

研究代表者

小池 卓二 (KOIKE, Takuji)

電気通信大学・情報理工学(系)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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本申請研究では、蝸牛内有毛細胞の能動的な動きを考慮した蝸牛モデルと、蝸牛内イオン流動ネットワークモデルを作成し、これらをカップリングすることで、蝸牛に於ける機械-電気変換機構モデルを構築した。本モデルにより、蝸牛内伝音システムの解析から、蝸牛内各細胞・組織内の電気的なイオンの流れやその結果として生成される各部の電位変化が解析可能となった。また、本モデルの臨床応用として、耳硬化症や内リンパ水腫等の内耳状態変化による聴力低下機序の解明を行った。更に人工内耳の最適設計も行い、電極の長さや挿入位置、材質の違いが残存聴力に及ぼす影響を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：This research intends to clarify the mechanisms of hearing disorders and to develop better methods of treatments, which are difficult to identify through clinical researches and specimens. Numerical cochlear models in which the active motilities of the outer hair cells and ionic flux are considered have been constructed. Simulations were performed using the models, and the vibrations of the lymph liquid and basilar membrane in the cochlea were analyzed. Through the simulations, the transmission mechanisms in the peripheral auditory systems have been clarified. As clinical applications, the mechanisms of hearing losses caused by otosclerosis and endolymphatic hydrops were investigated. In addition, optimal design of cochlear implant was studied, and the effects of the length and insert position of the electrode of the cochlear implant on residual hearing were investigated.

研究分野：医用生体工学

キーワード：蝸牛 基底板振動 イオン流動 解析モデル 臨床応用

1. 研究開始当初の背景

我が国の感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、十分な根拠の無い経験的知見のみに基づく医療が行われている現状も否定はできず、感覚器疾患の標準的医療が十分に確立されているとは言い難い。そこで、感覚器医療の質を高め、また、時間的・経済的負担増加を避けるためにも、十分な根拠に基づいた無駄のない治療が行われる必要がある。

耳科手術に関しては、術後成績向上を目指し、術式や再建材料・補聴デバイスなどについて、臨床データの解析や摘出側頭骨を用いた各種計測による研究が盛んに行われ、目覚ましい成果があげられてきた。これらの結果は、効果的治療法のガイドライン作りに大いに資するものである。しかし、このような努力にもかかわらず、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ある感音性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。

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、すなわち Virtual Ear 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。本申請では、蝸牛の外有毛細胞(OHC)の伸縮運動による能動的働き、内毛細胞(IHC)の電位変化、および蝸牛内細胞間ネットワークを考慮した、機械 電気信号変換メカニズムを再現し、生理的状态に近い蝸牛モデルを作成することで、さまざまな内耳疾患の発生メカニズムとその効果的治療法について検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 蝸牛の機械的振動モデル

アブミ骨、輪状靭帯、蝸牛窓、基底板、骨ラセン板、前庭階、鼓室階、蝸牛水管、およびリンパ液からなるヒト蝸牛 FEM モデルを作成した(図1)。OHC の伸縮による加振力

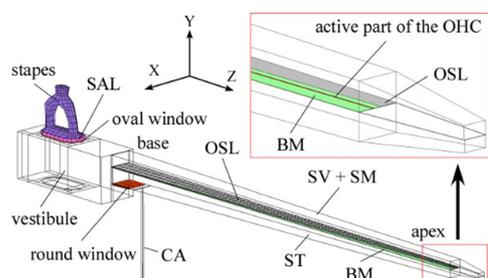


図1 ヒト蝸牛 FEM モデル

は、基底板の速度に応じた力を、基底板の速度と同じ方向に加える(すなわち負の減衰力を与える)ことで表現した。OHC の加振力は速度に対して飽和するものとしてその非線形性を考慮し、その飽和点における力は基部側から頂部側にかけて減少するものとした。本モデルを用いて、基底板振動を解析するとともに、内リンパ水腫発生時の基底板振動変化や、歪成分耳音響放射の発生機序について解析を行った。

(2) 蝸牛内細胞間ネットワークモデル

細胞の膜容量、 K^+ および Ca^{2+} チャネルを考慮した、IHC、OHC の膜電位モデルを作成した。更に、基底板およびラセン靭帯・血管条上の細胞群を循環するイオンの輸送モデルを作成した。更に蝸牛の機械的振動モデルによって求めた基底板振動をイオン輸送モデルに与えることで、各部の電位およびイオン濃度を解析した。

4. 研究成果

(1) 内リンパ水腫罹患時の蝸牛振動

蝸牛の内リンパ液の病的な圧力上昇は内リンパ水腫と呼ばれ、低音域での聴力低下やめまいが生じるメニエール病の原因と考えられる。しかし、内リンパ液の圧上昇により低音域に難聴が発生するメカニズムは明らかになっていない。そこで、蝸牛モデルの基底板に静的な圧力を付加することで、内リンパ水腫をモデル化し、正常耳に対する基底板振動の変化を解析した。

静的圧力 100 Pa 負荷時における基底板の静的変位の様子を図2に示す。頂部側の変位のほうが蝸牛基部側の変位よりも大きくなった。これは基底板が蝸牛基部側で狭く

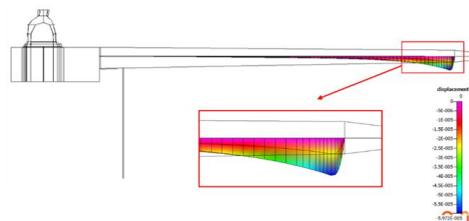


図2 静的圧力負荷による基底板変位

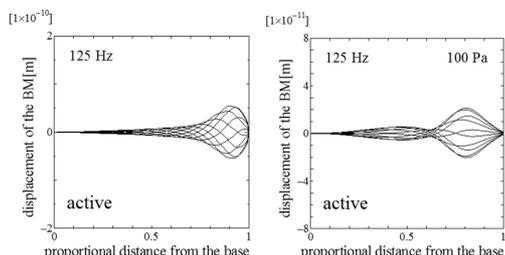


図3 基底板振動の様子

入力周波数 125 Hz. 左図：正常蝸牛
右図：内リンパ水腫(静的圧力負荷時)

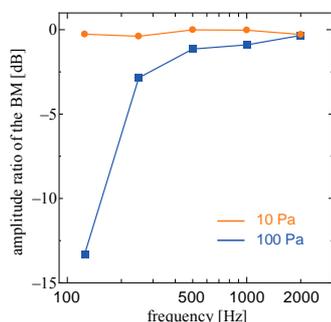


図4 正常耳に対する静圧負荷耳の
基底板振幅

て厚く、蝸牛頂部側で広くて薄いという基底板の形状によるものと考えられる。次に基底板に静的圧力を加えた状態で、アブミ骨に音響振動を与え、その時の基底板の動きを正常耳のものと比較した。周波数 125Hz を与えた場合の基底板振動の様子を図 3 に示す。基底板振動は正常耳に対して振幅が小さくなり、最大変位を取る場所も異なった。図 4 に正常耳に対する静圧負荷耳の基底板振幅の周波数変化を示す。静圧を付加した場合、低域で基底板振幅が低下しており、これが内リンパ水腫により低音域において難聴が引き起こされる理由と考えられた。

(2)歪成分耳音響放射

歪成分耳音響放射 (distortion product otoacoustic emission: DPOAE) は、周波数の接近した 2 つの純音を同時に外耳道に与えた場合に観測される、入力音とは異なる周波数成分を持つ音波で、OHC の能動的な非線形伸縮運動に由来するものと考えられている。すなわち、DPOAE は内耳機能を客観的に評価する指標であり、非侵襲的で簡便に行えるため、蝸牛の病態の把握や難聴の鑑別診断、新生児聴覚スクリーニングなどの他覚的聴覚検査として、広く利用されている。しかし、DPOAE の発生機序は十分に明確になっておらず、内耳機能と DPOAE との関係には不明な点が多い。そこで OHC の activity を考慮した蝸牛モデルに複合音を入力した場合のアブミ骨と基底板の振動挙動を解析し、DPOAE が発生する基底板上の位置や DPOAE レベルと OHC の activity の関係について検討した。

図 5 に、基底板の各部位に生じた $2f_1 - f_2$ 成分 (DPOAE 成分) の大きさを示す。横軸は基部からの基底板位置を基底板の長さで正規化した値であり、矢印はそれぞれ f_1 , f_2 , および DPOAE 周波数を特徴周波数とする基底板位置を表している。DPOAE の周波数成分は特定の部位に特異的にみられるのではなく、基底板の広い範囲で認められ、その成分が最大となる基底板部位は DPOAE 周波数を特徴周波数とする部位よりも頂部側に位置していた。DPOAE の発生機序は明確にされていないが、2 つの純音による基底板振動がその部位の外有毛細胞の能動的伸縮運動に

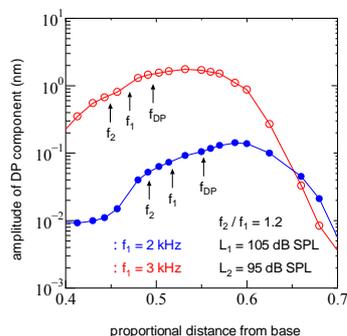


図5 基底板上に生じた DPOAE 成分

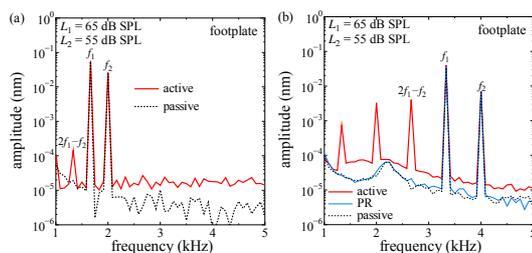


図6 アブミ骨に生じた DPOAE 成分

左図: $f_2 = 2 \text{ kHz}$ 右図: $f_2 = 4 \text{ kHz}$

より増幅され、基底板の振動特性の非線形により、DPOAE 成分を特徴周波数とする基底板の部位に新たな振動が派生し、外有毛細胞の伸縮運動によりその振動が増幅され、刺激音周波数成分と共に検査装置で検出されるとする考えがある。本研究による解析では、この考え方とは大きく異なった結果となった。

図 6 にアブミ骨に於ける解析結果を示す。OHC の activity を考慮した場合にのみ、 $2f_1 - f_2$ 成分が検出されており、DPOAE は OHC の能動性を反映したものであることが確かめられた。

(3)IHC 膜電位モデルによる機械電気変換機構の解析

IHC, OHC 膜電位変化のモデルは、Hodgkin-Huxley 方程式を用い、IHC, OHC の膜容量、聴毛変位依存性 K^+ チャネル、膜電位依存性 K^+ チャネル、膜電位依存性 Ca^{2+} チャネル、 Ca^{2+} 濃度依存性 K^+ チャネルを流れる電流を考慮して定式化した。蝸牛内を流れる K^+ の経路はいくつか存在しており、中でも、基底板およびラセン靭帯・血管条上の細胞群により、再び中央階に満たされている内リンパ液に循環される経路が重要との報告があり、図 7 にその概略図を示した。この経路をモデル化したものを OHC 血管条ラセン靭帯連結モデルとし、血管条細胞外空間電位 (ISP), 内リンパ液電位 (EP) を定式化した。

蝸牛機械振動モデルにより得られた基底板各部の振動の解析結果から、有毛細胞の聴毛振動を推定し、OHC 血管条ラセン靭帯連結モデルの入力条件として蝸牛各部の電

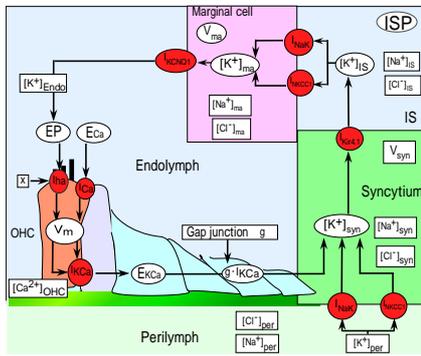


図7 蝸牛内 K+の循環経路

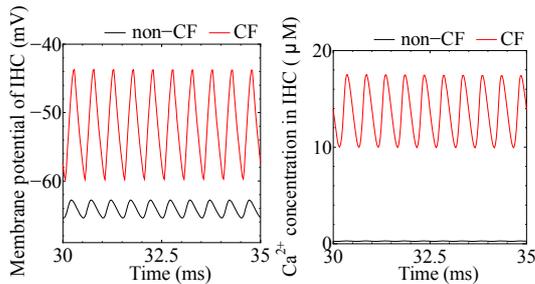


図8 内毛細胞の膜電位変化(左図)と Ca²⁺濃度変化(右図)

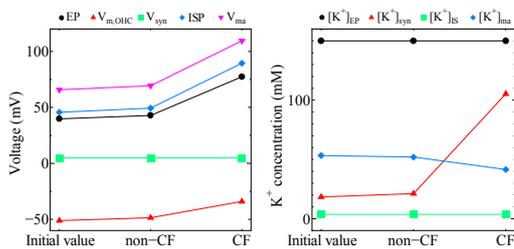


図9 蝸牛各部の電位変化(左図)と K⁺濃度変化(右図)

位および K⁺濃度を計算した。

その結果,最大振幅部位(CF位置)において機械的信号を電気信号に変換し,神経伝達を行うという IHC の機械電気変換機構の高い弁別能を定量的に示した(図8)。また, OHC 血管条 ラセン靭帯連結モデルを用い, 2 kHz において, 基底板の最大振幅部位と振幅の小さい基部側の位置とで異なる, 蝸牛内各部の電位変化および K⁺濃度変化を確認した。また, 最大振幅部位の方が, 電位変化量および K⁺濃度変化量が大きくなった。さらに, 最大振幅部位において, 基底板振動振幅に対する電位変化量が最大になった(図9)。これらの結果より, 最大振幅部位で電位と K⁺濃度の大きな変化を生じ, それが蝸牛内 K⁺循環に寄与していると考えられた。

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2件)

小池卓二, 望月秀行, 坂下輔: 蝸牛のモデル化とその臨床応用, 日本音響学会聴覚研究会, 43(3), 207-211(2013)

小池卓二: 哺乳類末梢聴覚器の振動挙動シミュレーション, 生物科学, 65(2), 75-81 (2013)

〔学会発表〕(計15件)

Sinyoung Lee, Takuya Hashimoto, Takuji Koike, Simulation of the Basilar Membrane Vibration of the Endolymphatic Hydrops, IUTAM Symposium on Advances in Biomechanics of Hearing, Stuttgart, Germany, May 17-20 (2016)

Takuji Koike, Hideyuki Mochizuki, Sinyoung Lee, Nonlinear Time-Domain Cochlear Model Using Finite-Element Method: Simulation of DPOAEs, IUTAM Symposium on Advances in Biomechanics of Hearing, Stuttgart, Germany, May 17-20 (2016)

小池卓二, 耳鼻咽喉科領域における医工連携研究, 第28回愛媛ヒアリング研究会, 2016年3月6日, 愛媛大学(松山市) 特別講演

李信英, 橋本卓弥, 小池卓二, 内リンパ水腫の基底板振動シミュレーション: 外有毛細胞の activity を考慮した蝸牛有限要素モデルによる解析, 第28回バイオエンジニアリング講演会, 2016年1月9日~10日, 東京工業大学(東京) 1F41

李信英, 橋本卓弥, 小池卓二, 耳小骨可動性計測時の蝸牛安全評価: 蝸牛有限要素モデルによる解析, 第26回バイオフロンティア講演会, 2015年10月2日~3日, 九州大学(福岡市) B206

Takuji Koike, Kozo Kumakawa, Tasuku Sakashita, Shintaro Hanawa, Effect of Insertion of Cochlear Implant Electrode on Basilar Membrane Vibration: An Analysis Using Finite-Element Cochlear Models, 8th Asian-Pacific Conference on Biomechanics, Sapporo, Japan, September 16-19 (2015) GS1-29

岡安 真偉雅, 橋本 卓弥, 小池 卓二, ヒトとコウモリの蝸牛形状の違いが聴覚に及ぼす影響, 日本機械学会 第27回バイオエンジニアリング講演会, 2015年1月9日(金)~10日(土),

朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター（新潟県）

大瀧直也，橋本卓弥，小池卓二，基底板振動と内有毛細胞膜電位モデルによる蝸牛内機械-電気変換機構の解析，日本機械学会 第27回バイオエンジニアリング講演会，2015年1月9日（金）～10日（土），朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター（新潟県）

Maia Okayasu, Takuji Koike, Effects of characteristic cochlear configuration in bats on vibration of basilar membrane, The 19th Auditory Research Forum, 2014年12月13日（土）～14日（日），同志社びわこリトリートセンター（滋賀県）

Koike T., Mochizuki H, Sakashita T, Modeling of Human Active Cochlea Using Finite-Element Method: Simulation of DPOAEs, Inner Ear Biology Workshop, November 1-4, Kyoto, Japan (2014)

岡安 真偉雅，橋本 卓弥，小池 卓二，コウモリの特徴的な蝸牛形状が聴覚に及ぼす影響，日本機械学会 第25回バイオフロンティア講演会，2014年10月3日（金）～4日（土），とりぎん文化会館（鳥取県）

大瀧直也，横井大介，橋本卓弥，小池卓二，蝸牛内イオン流動を解析可能な蝸牛モデルの開発，日本機械学会 第25回バイオフロンティア講演会，2014年10月3日（金）～4日（土），とりぎん文化会館（鳥取県）

望月秀行，小池卓二：外有毛細胞のactivityによる蝸牛増幅機構の数値シミュレーション，第26回バイオエンジニアリング講演会(2014.1.11-12)

小池卓二：外有毛細胞の能動性を考慮した蝸牛モデルによる DPOAE 発生源の推定～DP-gramは何を表しているのか～，第58回日本聴覚医学会学術講演会(2013.10.24-25)

Takuji Koike: Transfer functions of normal and pathologic middle ears - theoretical analysis -, International Symposium on Middle-Ear Mechanics in Research and Minimally Invasive Otology, Beijing, China, April 20-21 (2013) (招待講演)

6. 研究組織

(1) 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