

機関番号：12612
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21592152
 研究課題名（和文） バーチャル聴覚器による聴覚器機能障害発生機序の解明と効果的治療法開発への挑戦
 研究課題名（英文） Understanding the functional disorders of the auditory organ and development of effective treatment methods
 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

研究成果の概要（和文）：外有毛細胞の働きを考慮した active な有限要素内耳蝸牛モデルを作成し、外有毛細胞の働きが聴力に及ぼす影響を解析した。また、内有毛細胞(IHC)、外有毛細胞(OHC)、血管条、ラセン靭帯内の各細胞のイオンチャネルのモデル化を行い、IHC および OHC の聴毛の変位量や周波数変化による双方の有毛細胞の膜電位変化や蝸牛内直流電位の時間応答を解析した。また、各チャネルの機能低下により EP が低下し、それにより、OHC, IHC の機能低下が引き起こされることを示した。

研究成果の概要（英文）：

A finite-element model of the active cochlea was constructed with considering the outer hear cell (OHC) motility, and the effects of the OHC on hearing ability were investigated. In addition, by modeling the ion channels of the inner hear cells (IHCs), the OHCs and the cells which compose the stria vascularis and the spiral ligament of cochlear duct, the time-domain response of the membrane potential of the hair cells and endocochlear potential (EP) was simulated with changing the vibration amplitude and frequency applied to the stereocilia. The EP decreased when the function of each channel was impaired, and the functional loss of the hair cells was caused by the change of the EP.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：聴覚器，シミュレーション，振動解析，病変発現機序，内耳，イオンチャネル

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、これまでに目覚ましい成果があげられてきたが、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。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

本研究では、聴覚器各部位の振動、変形、内耳液の流動から電気的なイオンの流れまでをモデル化し、末梢聴覚器をコンピュータの中に再現 (Virtual Ear を構築) することで、聴覚器自体の更なる理解や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。

3. 研究の方法

(1) 蝸牛モデルの構築

有限要素法 (finite element method, FEM) により、ヒト蝸牛の三次元モデルを作成し、自ら伸縮運動を行うことにより、聴覚器の感度を向上させていると考えられている外有毛細胞 (OHC) の働きを考慮した解析をおこなう。まず、OHC の働きを考慮しない passive なモデルを作成し、ヒトによる計測値と比較し、不明なパラメータを決定した。続いて、モルモットによる報告を基に OHC の加振力を決定し、OHC の働きを考慮した active なモデルを作成した。そして、他覚的な蝸牛の評価法のひとつである歪成分耳検音響放射 (distortion product otoacoustic emission, DPOAE) 査に着眼し、OHC の働きが DPOAE に及ぼす影響を解析した。解析プログラムとしては、マルチフィジクス有限要素解析ソフトウェア CFD-ACE+ (ESI CFD Inc.) をベースとし、適宜必要なサブルーチンを作成した。

(2) 内耳イオン循環モデルの構築

既に単体として報告がなされている、聴毛変位依存型、膜電位依存型、およびイオン濃度依存型チャンネルモデルを組み合わせ、蝸牛内全体の K^+ 循環のモデル化を行った。本モデルを用いて、聴毛振幅による IHC と OHC の膜電位及び蝸牛内直流電位 (EP) への影響、イオンチャンネルの機能低下、gap junction の分布の減少による音受容機構に及ぼす影響を調べた。解析には、GNU Octave (GNU) を用いた。

4. 研究成果

(1) Active な蝸牛モデルの構築

① 蝸牛モデル

正常な蝸牛は、OHC の働きによって基底板振動を増幅する。モルモットによる報告では、入力音圧が小さい場合、OHC の働きにより基底板振動は 40 dB 程度増幅される。そのため、実際の蝸牛機能に近いモデルの作成のためには OHC の働きを考慮する必要がある。そこでモルモットによる報告を基に加振力を決定し、OHC の働きが、基底板振動に及ぼす影響を解析した。

本研究では、アブミ骨 (stapes) と前庭 (vestibule)、直線形状蝸牛からなるモデルを用いた (Fig. 1)。OHC の加振力として、基底板の速度に依存する力を基底板速度方向に加えることにより、基底板に負の減衰 (negative damping) を加え、基底板振動を増幅した。OHC の加振力は入力に対して飽和することが報告されているため、この特性を表すため、以下のように逆正接関数を用いて加振力 P_{OHC} を定義した。

$$P_{OHC} = a(z) \cdot \cos(10.9 \cdot z + 0.436) \cdot \tan^{-1}(b(z) \cdot v_{BM}) \quad \dots (1)$$

$$a(z) = 13.5 - 180 \cdot z \quad \dots (2)$$

$$b(z) = 72000 - 204000 \cdot z \quad \dots (3)$$

ここで、 z は基底板基部からの距離、 v_{BM} は基底板の速度を示す。また、余弦成分は、OHC が基底板の鉛直方向に対して骨ラセン板側に基部では 25° 、頂部では 45° 傾いていることを考慮した。

$a(z)$ および $b(z)$ は、基底板の各部位における加振力の違いを考慮するための関数である。 $a(z)$ は、OHC の発生力が頂部側に比べ基部側が大きいことを考慮している。 $b(z)$ は、OHC の入力に対する応答が、基部側に比べ頂部側が緩やかであることを考慮している。

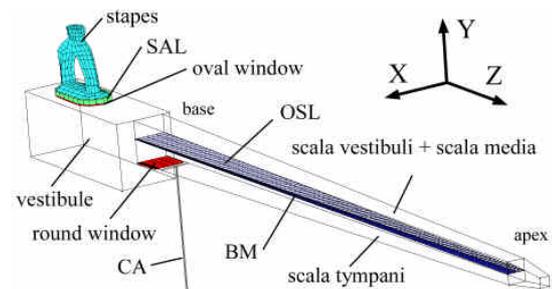


Fig. 1 FE-model of the human stapes and cochlea. Shape of the cochlea was straightened out for simplification of the analysis.

② 解析結果

Fig. 2 に、active な蝸牛モデルにおいて、解析より得られた基底板変位の時間変化を示す。横軸は基底板基部からの距離を正規化した値であり、入力周波数は 500 Hz, 1, 2, 4 kHz である。OHC の加振力を考慮しない

passive な場合に対して active な場合には基底板の変位は増加し、最大振幅位置付近で急峻に変化した。このことから、OHC は基底板の振動を増幅するだけでなく、選択的に IHC を刺激することで周波数弁別能を向上させると考えられた。

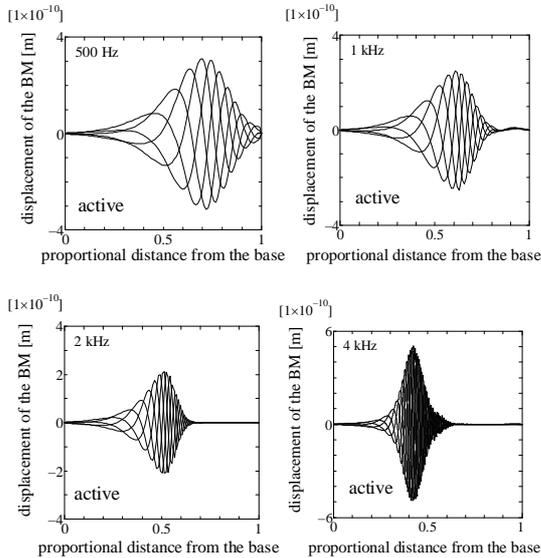


Fig. 2 Time course of the vibration of the BM obtained using the active model. Applied pressure was 0.2 Pa.

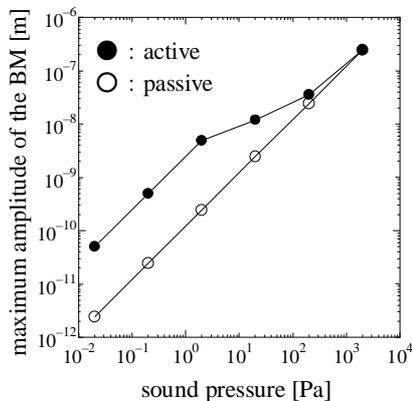


Fig. 3 Relationship between the maximum amplitude of the BM and sound pressure. Applied frequency was 4 kHz.

Fig. 3 に、入力音圧を変化させた場合における、4 kHz 入力時の基底板の最大振幅値を示す。passive な場合の結果を白丸、active な場合の結果を黒丸で示す。passive な場合の基底板の最大振幅値は、音圧の増加に伴い線形的に増加した。しかし、active な場合の基底板の最大振幅値は、非線形的に増加し、音圧の増加に伴い passive な場合の結果に近づいた。これは、OHC の加振力が飽和したためと考えられる。解析では、基底板の減衰は速度に比例し、速度とは逆方向に働く力であるのに対して、OHC の加振力は速度と同方向

に働くものとしている。(1)式で与えられる OHC の発生力は、基底板の速度が小さいときには比例的に増加するが、速度の増加に伴い飽和する。そのため、入力音圧が小さい場合には、POHC は基底板の減衰に比べ比較的大きな値となり、基底板の減衰力を局所的に減少させる。しかし、音圧の増加に伴い基底板の減衰力に対して OHC の加振力が無視できる程になるため、active な場合の基底板変位は、passive な場合の結果に近づいたと考えられた。

(2) 歪成分耳音響放射による加振力評価

① 耳音響放射のモデル化

DPOAE 検査は、他覚的な蝸牛機能の診断法として近年研究が進められている。DPOAE 検査は、外耳道に周波数の異なる 2 音 ($f_1, f_2, f_1 < f_2$) を入力し、蝸牛から返ってきた $2f_1 - f_2$ 成分の大きさから蝸牛機能を評価する。この歪成分は、主として OHC の動特性によって外耳道に逆放射される微小音響信号と考えられている。そのため、生理的条件下での直接観察が困難なヒト蝸牛においても、OHC の働きが評価できると考えられている。しかし、DPOAE は入力音圧および周波数により非線形な応答を示すため、DPOAE の詳しいメカニズムはまだ分かっていない。そこで蝸牛モデルを用い、複合音を入力時の蝸牛の挙動を解析した。

入力はアブミ骨頭に複合音 ($L_1 \sin(2\pi f_1 t) + L_2 \sin(2\pi f_2 t)$) を与えた。入力周波数は f_1 を 2, 3, 4 kHz とし、 f_2/f_1 を 1.2 に固定とした。また、 L_1 は 105 dB SPL、 L_2 は 85, 95, 105 dB SPL として解析を行った。

② 解析結果

Fig. 4 に、複合音入力時の基底板およびアブミ骨底板に生じた振動の周波数分布を示す。 $L_1, L_2, f_1, f_2, 2f_1 - f_2$ がそれぞれ 105 dB SPL, 95 dB SPL, 2 kHz, 2.4 kHz, 1.6 kHz の場合の結果である。また、passive な場合を赤線で、active な場合を黒線で示す。active な場合には、 $2f_1 - f_2$ 成分 (歪成分) にピークが生じたが、passive な場合には生じなかった。このことから、DPOAE の歪成分は OHC の非線形性により生じ、基底板上に生じた歪成分がアブミ骨に逆放射されると考えられる。

Fig. 5 に、 L_1 を 105 dB SPL と一定にし、 L_2 を変化した場合における、基底板の各部位に生じた歪成分の大きさを示す。 $f_1, f_2, 2f_1 - f_2$ はそれぞれ 3 kHz, 3.6 kHz, 2.4 kHz の場合の結果である。解析結果を実線 (青線: $L_2=85$ dB SPL, 赤線: $L_2=95$ dB SPL, 黒線: $L_2=105$ dB SPL) で示す。横軸は基底板基部からの距離を基底板の長さで正規化した値であり、破線、点線、一点鎖線は基底板の特徴周波数 (その部位の振幅が最も大きくなる

周波数, CF) が f_1 , f_2 , $2f_1 - f_2$ である位置をそれぞれ示す. 基底板の各部位に生じた歪成分は, L_2 を 85 から 95 dB SPL と増加させた場合に増加した. しかし, L_2 を 95 から 105 dB SPL と増加させた場合に, 音圧の増加に伴う歪成分の増加量が低下し, CF が f_1 の位置近傍では歪成分の振幅が低下した. これは, OHC の加振力が飽和したためだと考えられる. 音圧の増加に伴い OHC の加振力が飽和するのに対して基底板の減衰力は増加する. そのため, 高い音圧レベルでは基底板の減衰力に対して加振力は無視できる程になる. その結果, 音圧の増加に伴い passive な状態に近づくため, 歪成分の振幅が低下したと考えられる.

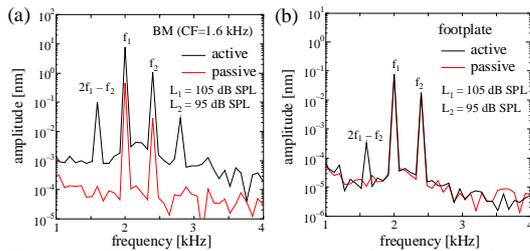


Fig. 4 Frequency spectra of amplitude of (a) the BM and (b) footplate.

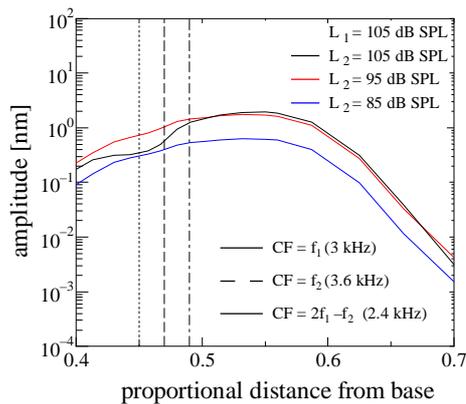


Fig. 5 Amplitude of $2f_1 - f_2$ component along the BM for different sound pressure levels.

(3) Gap junction による音受容機構の影響
細胞間イオン結合である gap junction の機能 (もしくは数) の低下による蝸牛内直流電位 (EP) の変化を検討するため, Fig. 6 に示すような蝸牛内 K^+ イオン循環モデルを構築した. 各イオンチャネルの定式化は, 過去に提案された式, および実験結果を参考に決定した. 外有毛細胞, 内有毛細胞の K^+ チャネルのコンダクタンスは Fig. 7 のように定義した.

Fig. 8 に, 各聴毛振幅 (周波数は 5Hz) に対する EP 及び, IHC と OHC 単体での最大脱分極変化量のシミュレーション結果と Crawford and Fettiplace (1985) の IHC の実験結果を示した. 脱分極変化を見てみると, IHC および OHC 双方のモデルで, 聴毛の振幅が大きくなるにつれて, 脱分極が大きくなる

が, 聴毛振幅 500 nm で飽和状態となることが分かる. Crawford and Fettiplace (1985) の実験結果においても, 聴毛振幅が大きくなるにつれて, 脱分極変化が大きくなるものの, 飽和状態となる傾向があるので, このモデルは傾向的には, 妥当であると考えられる.

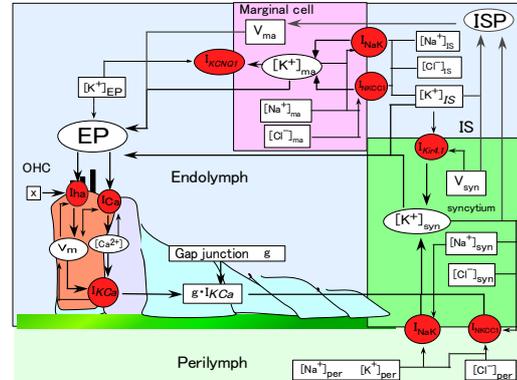


Fig. 6 Flow chart of the cochlear K^+ cycle model.

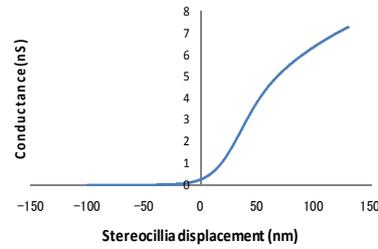


Fig. 7 Relationship between stereocilia displacement and conductance.

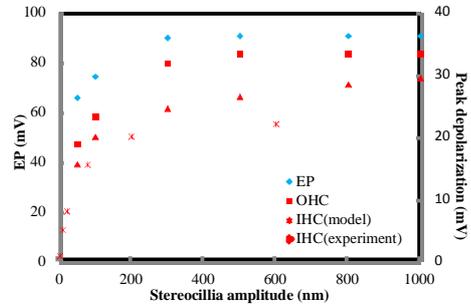


Fig. 8 Relationship between EP, peak depolarization of hair cells and stereocilia amplitude

次に Fig. 6 に示したモデルに於いて, gap junction が機能している場合 (正常な状態) と遺伝子の変異などにより, gap junction が機能しない場合を想定し, OHC から流れ出る Ca^{2+} 依存型 K^+ チャネルに, gap junction の機能率 g を設定し, この値を小さくした (gap junction の機能低下) ときの EP および, OHC の膜電位応答を解析した ($g = 0$ (0%機能), 0.2 (20%機能), 0.5 (50%機能), 0.8 (80%), 1 (100%機能)). 聴毛は, 500 nm, 周波数は 5Hz に固定した.

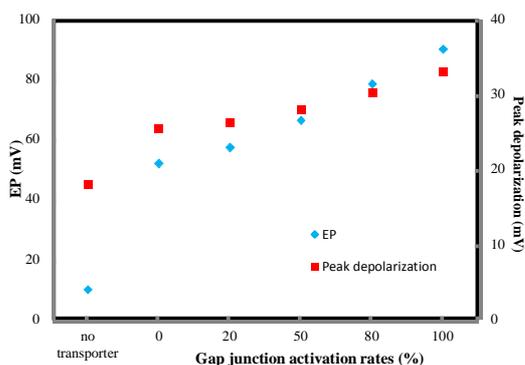


Fig. 9 Effect of the gap junction activation rate on EP and OHC peak depolarization.

gap junction の活性度合と EP, OHC の脱分極変化量の関係を Fig. 9 に示した. gap junction が機能しないと EP が低下し, OHC の脱分極変化も小さくなることからわかる. EP の低下により, 聴毛変位依存性の K^+ チャンネルが開いても, EP と OHC との間の電位差が小さくなることから, 電位勾配による K^+ の流入量が少なくなるため, OHC の脱分極変化量が小さくなったと考えられる. しかしながら, 実際に, gap junction が機能しなかった場合に, 音が全く聞こえないという報告があるにも関わらず, Fig. 9 において, gap junction が, 正常な場合と, 全く機能していないとでは, EP に差はあるものの, 脱分極変化量が, 約 40 % しか低下していないことから, 今後, モデル全体のパラメータを再度考える必要がある. また, その他のイオンや, さらに詳しい数理モデルを使用し, 再現性の高い, イオン流動ネットワークモデルを構築する必要がある.

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 1 件)

- ① Takuji Koike, Chiaki Sakamoto, Tasuku Sakashita, Ken Hayashi, Sho Kanzaki, Kaoru Ogawa, Effects of a perilymphatic fistula on the passive vibration response of the basilar membrane, *Hearing Research*, 283, 117-125 (2012) 査読有り (DOI: 10.1016/j.heares.2011.10.006)

[学会発表] (計 17 件)

- ① 横井大介, 小池卓二: 内耳細胞間イオン流動ネットワークモデルの構築, 第 24 回バイオエンジニアリング講演会, 大阪 (2012. 1. 7-8)
- ② 坂下輔, 小池卓二: 蝸牛の振動挙動シミュレーション: 歪成分耳音響放射発生機

序の理論的考察, 第 24 回バイオエンジニアリング講演会, 大阪 (2012. 1. 7-8)

- ③ 小池卓二, 熊川孝三: 人工内耳電極挿入時の基板振動シミュレーション: 残存聴力の保存を目指して, 第 56 回日本聴覚医学会, 福岡 (2011. 10. 27-28)
- ④ 塙慎太郎, 坂下輔, 小池卓二, 熊川孝三: 内耳の振動挙動シミュレーション: 人工内耳電極最適挿入位置の検討, 第 22 回バイオエンジニアリング講演会, 津 (2011. 10. 7-8)
- ⑤ 藤原康弘, 小池卓二, Fei Zhao: ヒトの外耳・中耳を統合した 3 次元有限要素モデルによる挙動解析, 第 23 回バイオエンジニアリング講演会, 熊本 (2011. 1. 8-9)
- ⑥ 横井大介, Isaac Juarez Acosta, 小池卓二: 蝸牛内基板の過渡応答シミュレーション, 第 23 回バイオエンジニアリング講演会, 熊本 (2011. 1. 8-9)
- ⑦ 坂下 輔, 坂本智明, 小池卓二: 外有毛細胞の activity を考慮した蝸牛の振動挙動シミュレーション, 第 23 回バイオエンジニアリング講演会, 熊本 (2011. 1. 8-9)
- ⑧ 熊川孝三, 武田英彦, 射場恵, 熊谷文愛, 小池卓二: 残存聴力の保存を目指す人工内耳電極挿入術: ヒト蝸牛モデルを用いた基板振動シミュレーション, 第 55 回日本聴覚医学会学術講演会, 奈良 (2010. 11. 11-12)
- ⑨ 藤原 康弘, Fei Zhao, 小池 卓二: 有限要素法によるヒト外耳・中耳結合モデルの構築, 日本機械学会 2010 年度年次大会学術講演会, 名古屋 (2010. 9. 6-9)
- ⑩ 坂本智明, 小池卓二, 青木路人, 本間恭二: 内耳の振動挙動シミュレーション: ライスネル膜が基板振動に及ぼす影響, 第 22 回バイオエンジニアリング講演会, 岡山 (2010. 1. 9-10)
- ⑪ Takuma Sano and Takuji Koike: Effects of the shape of the basilar membrane on mechanical frequency discrimination in the cochlea, The 16th Auditory Research Forum, Shiga, Japan, December 3-4 (2011)
- ⑫ Takuji Koike and Tasuku Sakashita: Modeling of the human cochlea using the finite element method, NSBN Symposium 2011, Shiga, Japan, December 2-3 (2011)
- ⑬ Takuji Koike, Simulation of the Inner Ear Vibration: Optimization of Electric Acoustic Stimulation Using a Cochlear Implant, New Trends in Hearing Implant Science, Hakuba, Japan,

- June 25-26 (2011)
- ⑭ Tasuku Sakashita, Chiaki Sakamoto, Takuji Koike, Effects of a cochlear fistula on the vibration of the basilar membrane: Theoretical analysis, The 15th Auditory Research Forum, Kyoto, Japan, December 4-5 (2010)
 - ⑮ Ken Hayashi, Takuji Koike, Sho Kanzaki, Kaoru Ogawa, Effects of a perilymphatic fistula on the vibration of the basilar membrane, Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, Kyoto, Japan, November 14 - 17 (2010)
 - ⑯ Kozo Kumakawa, Chiaki Sakamoto, Takuji Koike, Comparison of round window and cochleostomy approaches for hearing preservation: Analysis using computational structures technology, Joint Meeting - IV Consensus in Auditory Implants & VEAONO Instructional Workshop, Parma June 16-19, (2010)
 - ⑰ Ken Hayashi, Takuji Koike, Kaoru Ogawa: Effect of Softening of the Osseous Spiral Lamina on Basilar Membrane Vibration, The 2009 Annual Meeting & OTO EXPO in Chicago, Abstract (2009)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

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