

## [研究助成 (S)]

## オーダーメイド医療のための耳鳴診断システムの開発

## Toward personalized treatment of tinnitus

2168002



研究代表者 東京大学大学院 情報理工学系研究科 准教授 高橋 宏 知  
 共同研究者 慶應義塾大学 医学部耳鼻咽喉科 講師 神崎 晶

## [研究の目的]

耳鳴は極めて身近な疾患であり、耳鳴の体験者は35%にもなる。さらに、国内の100万人以上は、QOL低下を招くほど深刻な耳鳴で苦しんでいる。耳鳴の罹患率は加齢とともに高くなり、60歳以上の12%が慢性的な耳鳴を患っている。超高齢化社会の到来に伴い、耳鳴治療の需要は、ますます増加するはずである。

耳鳴は、実際には存在しない音が脳内で勝手に生成され、意識に上り、不快な情動を生み出す。したがって、耳鳴治療は、脳のトレーニングや聴覚情報の補完により、異常な聴知覚や情動を矯正することに他ならない。耳鳴の問題点は、耳鳴音が脳内で増幅され、注意をひきつけ、さらには情動系に強い訴求力を発揮してしまうことである。そのため、耳鳴は、抑うつ症状を併発することが多い。よって、耳鳴の適切な治療を実現するためには、脳の増幅・注意・情動機能の3要因を考慮しなければならない。これらの3要因の相互作用により、耳鳴の病態は複雑化し、治療方法が確立されていない。この問題点を克服すべく、本研究では、基礎と臨床研究を両輪として耳鳴の病態・メカニズムの多様性を解明し、病態ごとに最適な戦略を体系化することで、次世代耳鳴治療といつまでも健康な聴知覚を提供することを目指した。

## [研究の内容, 成果]

## (1) 臨床研究 (慶應義塾大学で実施)

## 1.1 耳鳴実態調査

耳鳴を主訴に初診受診した患者に対し、耳鳴実態調査を実施した。同調査では、Tinnitus Research Initiative (TRI) が提唱した問診票 Tinnitus Sample Case History Questionnaire (TSCHQ) に基づき、患者背景、耳鳴病歴、影響する因子、関連する症状などを調べた。表1に合計584名の被験者から得た主な調査結果を示す。TRIによる先行研究と比較すると、わが国の耳鳴患者の特徴として、高齢で女性が多かった。また、耳鳴発症の契機は、外傷ではなく、ストレスが最多だった。被験者の21%に聴覚過敏を認めた。これらの聴覚過敏有症者は、非有症者よりも、耳鳴の拍動性、大きさ、苦痛度などに顕著な傾向を認めた。

表1 耳鳴実態調査

受診時年齢	63 (中央値)
性別 (女性/男性)	52/48 (%)
耳鳴発症に関係したイベント (聴力変化/ストレス/外傷/その他)	25/35/9/25 (%)
聴覚過敏 (いいえ/はい/不明)	64/21/15 (%)

## 1.2 耳鳴関連遺伝子の探索

3ヶ月以上継続する耳鳴に対する苦痛を主訴に受診した慢性耳鳴患者を対象とし、耳鳴苦痛度と遺伝的背景との関連性を解析し、予後マー

カーを探索した。特に、うつ・不安と関連する遺伝的背景と耳鳴苦痛度との関連性に注目した。B細胞膜受容体である Breakpoint cluster region (BCR), 精神疾患治療薬の標的であるセロトニントランスポーターやセロトニン受容体をコードする SLC6A4/15・HTR2A, アデニル酸シクラーゼと共役し、その下流の代謝経路に影響を及ぼす ADCYAP1R1, 抗老化遺伝子と考えられている SIRT1 などの SNP を調べた。被験者は、耳鳴苦痛度の指標 THI により耳鳴の軽・中等症と重症・最重症の2群に、うつ指標の SDS によりうつ傾向でも正常群と正常でない群の2群に分類し、対象 SNP について比較・検討した。

解析の結果、BCR 遺伝子の SNP と耳鳴重症化との関連を認めた。一方で、うつ指標との関連は認められなかった。この結果から、当該遺伝子は、うつとは独立して、耳鳴に固有な予後因子であると考えられる。ただし、耳鳴は症候名であるため、単一遺伝子が原因である可能性は低く、複数遺伝子の関連が疑われる。今後も、幅広い遺伝子を対象とした検討が必要である。

## (2) 動物モデルによる基礎研究 (東京大学で実施)

### 2.1 動物の音知覚の評価

図1のように、ラットに音知覚を報告させる実験系を構築した。本実験系では、頭部を固定した状態で、オペラント条件付けを実施できる。実験装置には、ラットに操作可能なレバーが取り付けられており、レバー操作を介して、レバー先端から報酬として水がラットに与えられる。この装置でラットを十分に訓練すれば、実

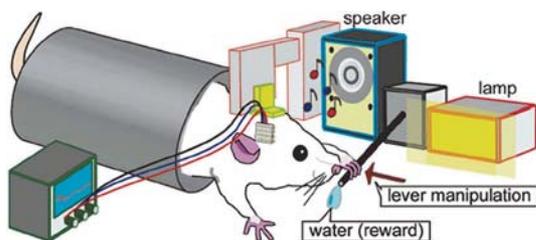


図1 聴知覚を動物に報告させる実験系

験者はラットの知覚をレバー操作で報告させられる。これにより、ヒトでの臨床的な聴力検査のように、ラットの可聴閾音圧をレバー操作から把握できる。この手法は、基礎研究と臨床研究とを橋渡しするトランスレーショナルな研究手法としても有望である。

動物実験で耳鳴を評価する手法としては、ギャップ・プレパルス抑制が古くから用いられている。ギャップ・プレパルス抑制では、先行音刺激によって強大音に対する驚愕反射が抑制されることをもって、先行音を知覚したと推定する。しかし、ある先行音刺激が驚愕反射を抑制するという特性と、その先行音刺激が知覚されるという現象との関係性は明らかにされていなかった。そこで本研究では、図1のオペラント条件付けで評価した聴覚閾値と、プレパルス抑制で推定した聴覚閾値とを比較検討し、両者には強い相関関係があることを示した (図2)。

次に、強大音 (125 dB SPL / 10 kHz の純音) の音響曝露による耳鳴モデルを作成し、ギャップ・プレパルス抑制の計測系によって動物の耳鳴が推定できるかを調べた。ギャップ抑制は、32 kHz 純音でのみ、曝露後に有意に低下した。一方、プレパルス抑制は、いずれの周波数の純音 (4, 8, 16, 32 kHz) でも音響曝露前後で有意に変化しなかったが、広帯域雑音では曝露後に

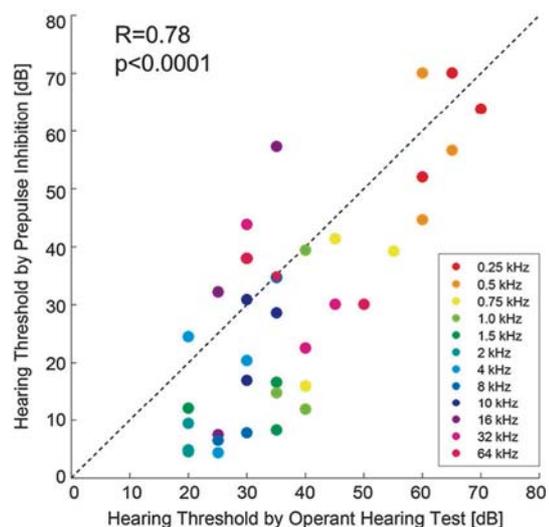


図2 プレパルス抑制とオペラント聴力検査の比較

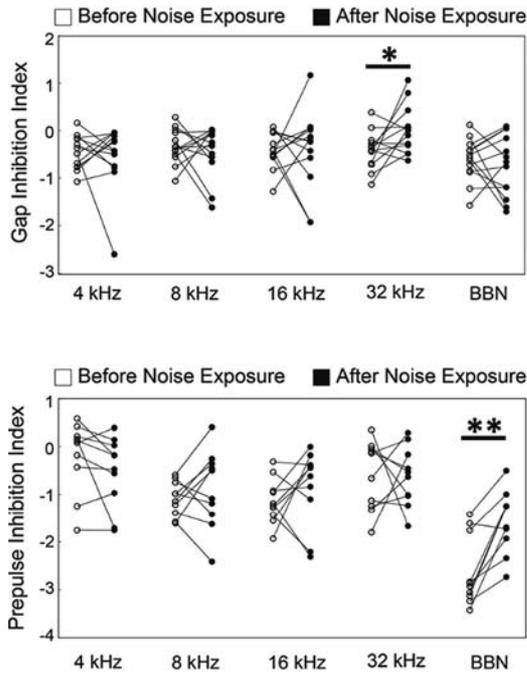


図3 音響曝露前後のギャップ・プレパルス抑制

有意に低下した。この行動実験の結果は、実験動物が比較的良好な純音聴力を保ったまま、32 kHz 付近の耳鳴を知覚したことを示唆する。

これらの行動実験により、動物モデルでも耳鳴症状を定量化できることを示した。

## 2.2 耳鳴に相関する脳活動

耳鳴に相関する脳活動を同定するために、耳鳴症状を示す音響曝露群と健聴群で、聴覚野の音の情報表現を比較した。イソフルランで麻酔し、聴覚野に微小電極アレイを刺入し、聴覚野の周波数マップと同マップ上の神経活動の同期を調べた。神経活動の同期として、自発活動の局所電場電位を計測し、各計測点ペア間の位相同期度 (Phase Locking Value; PLV) を求めた。

聴覚野の周波数マップを群間で比較したところ、音響曝露群では、音響曝露の周波数付近に選択的に活動する領域が拡大した (図 4(a))。さらに各個体の周波数マップと健聴群から得た平均的な周波数マップとを比較したところ、音響曝露による周波数マップの歪みの程度は、32 kHz の耳鳴の行動指標 (2.1 節のギャップ抑制) と有意に相関した (図 4(b))。

位相同期度では、 $\theta$  (5 Hz) と  $\alpha$  帯域 (10

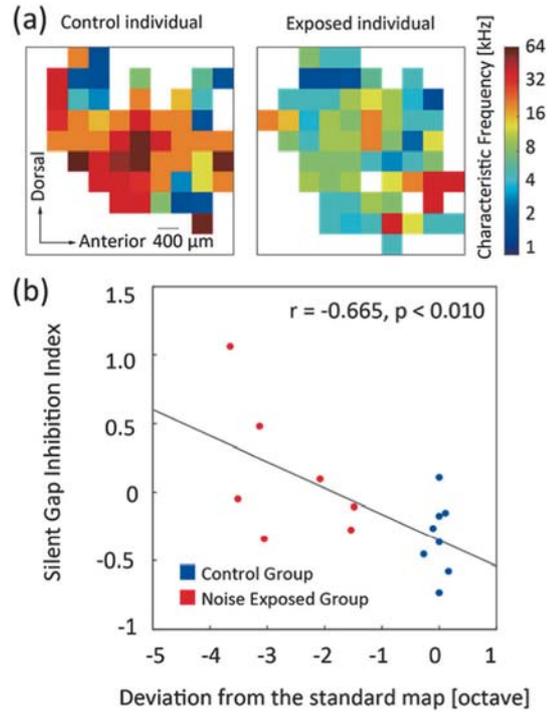


図4 耳鳴症状に相関する聴覚野の周波数マップ変化

Hz) について、音響曝露の周波数を含む中周波数領域 (8-13 kHz) と耳鳴周波数を含む高周波数領域 (25-40 kHz) 間で、曝露群の PLV は対照群の PLV よりも有意に高かった。また、この領域間の PLV は  $\theta \cdot \alpha \cdot \beta$  (20 Hz)  $\cdot \gamma$  帯域 (40 Hz) について、32 kHz の耳鳴の行動指標と相関した (図 5)。

これらの結果は、耳鳴症状は聴覚野の周波数マップの歪み、また、それに伴う自発活動の位相同期パターンの変化に反映されていることを示唆する。

## 2.3 聴覚過敏に相関する脳活動

2.1 節の実験結果を精査すると、音響曝露により、プレパルス抑制が増加する個体も認められた。これは、音響曝露により、聴覚過敏が生じたと考えられる。この聴覚過敏様症状と相関する脳活動を探索した。

具体的には、聴覚野第 4 層で計測した神経信号を解析対象とし、視床からの聴覚野への入力情報である局所電場電位の大きさ (LFP) と、聴覚野からの出力情報である発火量 (Spikes; SPK) を定量化し、曝露群と統制群とで比較し

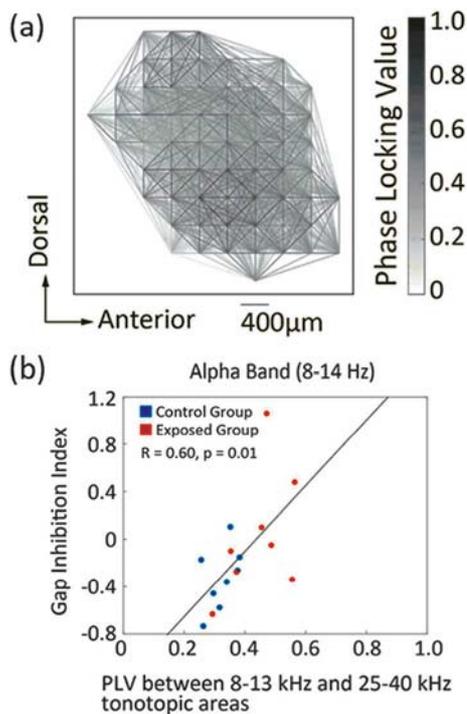


図5 耳鳴症状に相関する自発活動の位相同期

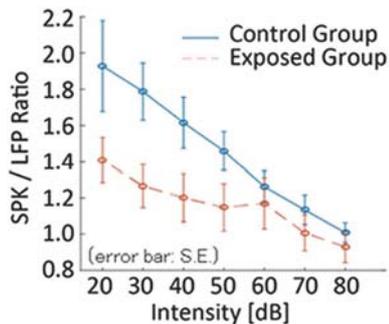


図6 聴覚過敏症状に相関する聴覚野ゲイン

た。その結果、LFPとSPKの活動強度比（聴覚野ゲイン）は、統制群では刺激音圧の低下に伴い増加する傾向にあった。一方で曝露群では、統制群ほど顕著なゲインの増加傾向はみられなかった。また、SPKの反応強度は、聴覚過敏を示唆する行動指標と相関した。

これらの結果は、音響外傷に伴う聴覚野ゲインの変化は、聴覚過敏と密接に関わる可能性を示唆する。

### (3) 補聴器装用支援システムの開発

耳鳴患者の9割は難聴を伴う。難聴になると、脳は症状を緩和させようとするが、この補償作



図7 補聴器装用支援システム

用が不適切だと耳鳴に陥ると考えられている。したがって、耳鳴の治療には、補聴器が有用であることは疑いない。しかし、個々の聴覚特性に合わせて、適切に補聴器をフィッティングしないと、耳鳴症状は改善させられない。また、補聴器による聴覚に慣れるためには、聴覚リハビリテーションにより、脳の可塑性を誘導する必要もある。これらの問題点を踏まえ、補聴器装用システムをリオン㈱と共同で開発した(図7)。

具体的には、下記の3つの容器機能を満たすアプリケーション(アプリ)をパーソナル・モバイル・ロボット(ロボホン<sup>®</sup>)に実装し、Bluetooth通信で補聴器と連携させた。

- (i) 適切なフィッティング：簡易的な聴力検査やユーザとの対話内容に基づいて補聴器を調整する。
- (ii) 補聴器への順応支援：補聴器装用時の疑問点・不安点をユーザから聞き出し、次回診察のためにログを取るとともに、アドバイスをする。
- (iii) リハビリテーション支援：聴力回復を支援するためのゲームや、リハビリテーションのモチベーション維持のために、パーソナル・ロボットのコミュニケーション機能を利用する。

本システムの試用では、既存手法にはない新規性として、パーソナル・ロボットに感じる親近感が、補聴器装用のモチベーションを高める点が高く評価された。

## [今後の研究の方向, 課題]

本研究では、基礎と臨床研究を両輪として耳鳴の病態・メカニズムの多様性を解明し、病態ごとに最適な戦略を体系化することで、次世代耳鳴治療を探求した。慶應義塾大学における臨床研究の耳鳴実態調査や遺伝子解析から、耳鳴を重症化させる因子として、聴覚過敏やうつ傾向が明らかになった。東京大学における基礎研究では、動物の張力・耳鳴検査を確立し、耳鳴症状と聴覚過敏に相関する神経活動の特徴量を同定できた。さらに、補聴器メーカーのリオン(株)と共同で、パーソナル・ロボットやスマートホンを利用したりハビリ促進アプリを開発した。

本研究で得た知見は、さまざまな耳鳴治療法の有効性を科学的に裏付けた。たとえば、補聴器装用は、耳鳴を生み出す周波数マップの乱れを矯正する効果があると考えられる。また、耳鳴知覚を低減する音響療法は、自発活動の位相同期を調整していると考えられる。漢方薬は経験的には治療効果があるが、その効果は聴覚野のゲイン特性の調整による可能性が高い。このように、耳鳴のメカニズムの解明、さらには、耳鳴治療効果のメカニズムの解明は、次世代の耳鳴治療戦略の策定に大きな影響を与え得る。今後も、臨床研究、基礎研究、システム開発を有機的に連携しながら、研究を推進していきたい。

## [成果の発表、論文等]

## 原著論文

- (1) 和家尚希, 神崎晶, 高橋宏知:「耳鳴モデルラットの聴覚野における神経活動の位相同期」, *Audiology Japan* **61** (2): pp. 160-169, 2018
- (2) 石津光太郎, 白松(磯口)知世, 小河原康一, 高橋宏知:「ラットの聴覚タスク中のマイクロ皮質脳波計測」, 電気学会論文誌C 電子情報システム部門誌 **139** (5): pp. 625-631, 2019
- (3) Tomoyo I. Shiramatsu, Kazusa Takahashi,

Takahiro Noda, Ryohei Kanzaki, Haruka Nakahara, and Hirokazu Takahashi: "Microelectrode mapping of tonotopic, laminar, and field-specific organization of thalamo-cortical pathway in rat." *Neuroscience* **332**: pp. 38-52, 2016

- (4) Tomoyo I. Shiramatsu, Takahiro Noda, Kan Akutsu, and Hirokazu Takahashi: "Tonotopic and field-specific representation of long-lasting sustained activity in rat auditory cortex." *Frontiers in Neural Circuits* **10**: Article #59 (15 pp), 2016
- (5) Takahiro Noda, Tomoki Amemiya, Tomoyo I. Shiramatsu, and Hirokazu Takahashi: "Stimulus phase locking of cortical oscillation for rhythmic tone sequence in rats." *Frontiers in Neural Circuits* **11**: Article #2 (13 pp), 2017
- (6) Ryo Soga, Tomoyo I. Shiramatsu, and Hirokazu Takahashi: "Preference test of sound among multiple alternatives in rats." *PLOS ONE* **13** (6): e0197361, 2018 (13 pp)
- (7) Tomoyo I. Shiramatsu, and Hirokazu Takahashi: "Mismatch negativity in rat auditory cortex represents the empirical salience of sounds." *Frontiers in Neuroscience* **12**: Article #924 (13 pp), 2018
- (8) Ali Emami, Naoto Kunii, Takeshi Matsuo, Takashi Shinozaki, Kensuke Kawai, and Hirokazu Takahashi: "Seizure detection by convolutional neural network-based analysis of scalp electroencephalography plot images." *NeuroImage: Clinical* **22**: Article #101684 (10 pp.), 2019
- (9) Tomoyo I. Shiramatsu, Kenji Ibayashi, and Hirokazu Takahashi: "Layer-specific representation of long-lasting sustained activity in the rat auditory cortex." *Neuroscience* **408**: pp. 91-104, 2019
- (10) Naoki Wake, Tomoyo I. Shiramatsu, and Hirokazu Takahashi: "Robust representation beyond the tonotopic map: Cross-correlation between sustained activity in the rat auditory cortex." *Neuroscience*: pp. 35-42, 2019

## 解説論文

- (11) 高橋宏知:「聴知覚と聴覚野の神経活動の位相同期」, *Audiology Japan* **61** (4): pp. 246-253, 2018 [招待論文]
- (12) 高橋宏知:「エンジニアのための脳科学のすすめ」, 電子情報通信学会誌: in press, 2019 [招待論文]
- (13) Hirokazu Takahashi: "Darwinian computation with functional map in auditory cortex." *Acoustical Science and Technology*: in press, 2019 [招待論文]