

[研究助成 (C)]

内耳保護機能の強化に向けたオリーブ蝸牛束反射の 予測的制御メカニズムの解明

Revealing the Predictive Control Mechanism of the Medial Olivocochlear Reflex toward
the Enhancement of Inner Ear Protection

2227001



研究代表者

千葉大学 大学院融合理工学府
基幹工学専攻医工学コース 博士後期課程

石坂 勇毅

[研究の目的]

長期間にわたって強大音に暴露され続けると、内耳に障害が生じ、聴力やことばを聞き取る能力が徐々に低下していく。こうした症状は騒音性難聴と呼ばれる。これまで、騒音性難聴は工場等の強大騒音下での労働従事者に特有の疾病だと捉えられてきた。しかしながら、近年の携帯型音楽プレーヤーやスマートフォンの普及に伴い、通勤・通学時や運動中にもヘッドホンやイヤホンで音を聞くようなライフスタイルが広まったことで、万人に起こりうる聴覚障害として認知されつつある。一方、以前から騒音性難聴のなりやすさには個人差があることが示されている。その原因の詳細は未解明だが、候補の一つとして内耳の保護機能における差異が挙げられる。

音は、内耳で基底膜と呼ばれる膜の機械振動に変換される。その振動は、外有毛細胞と呼ばれる自ら伸縮する細胞によって機械的に増幅され、聴神経によって神経の発火情報へと変換された後、脳で処理される。この外有毛細胞へはオリーブ蝸牛束と呼ばれる脳幹からの遠心性の神経接続があり、オリーブ蝸牛束には音響刺激に反応して外有毛細胞の増幅機能を抑制する働きがあることがわかっている。この反応はオリーブ蝸牛束反射と呼ばれ、先行研究によってオリーブ蝸牛束反射の抑制作用が強いほど騒音

性難聴になりにくいことが示されており、強大音から内耳を保護する役割を果たしていると考えられている。オリーブ蝸牛束反射に個人差が生じるメカニズムの解明は、騒音性難聴の予防において有用と思われる。

本研究では、オリーブ蝸牛束反射の強化に向け、その制御メカニズムの解明を目指す。本研究で得られた知見は、簡易に騒音性難聴のリスクを事前評価できるアプリケーション開発に寄与すると考えられる。また、オリーブ蝸牛束反射強化により強大音への耐性が付けば、騒音性難聴の根本的な予防に繋がる。

[研究の内容、成果]

■研究内容

○背景

オリーブ蝸牛束反射は認知活動の影響を受けて変化する。例えば、オリーブ蝸牛束反射は視覚的・聴覚的注意の影響を受ける。Otsuka et al. は刺激音出現のタイミングを知らせる音響刺激を呈示することで、オリーブ蝸牛束反射が

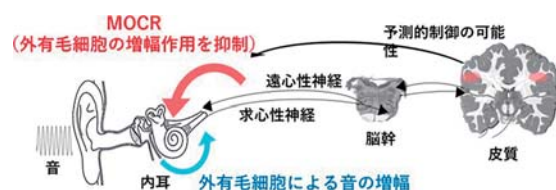


図1 研究概要

強まるということを報告した。この結果は、刺激音出現のタイミングを予測することでオリブ蝸牛束反射が調節されることを示唆している。その一方で、これまでの検討は、先行する単一の刺激がオリブ蝸牛束反射に与える影響に限定されており、時時刻刻と複雑に変化する日常的な音環境の中で、どのような情報を手がかりに基づいて予測的な調節が行われているのかは明らかにされていない。

聴覚系には、複数の音から構成されるリズムや周期性のパターンから、次に到来する音を自動的に予測するメカニズムが存在することが知られている。例えば、聴覚皮質においては、規則的な刺激音に対して反応が強まることが報告されている。また、聴覚皮質からはオリブ蝸牛束まで遠心性神経が接続していることから、オリブ蝸牛束反射も聴覚皮質を始めとする中枢部位からの制御を受ける可能性が考えられる。加えてこれまでの研究では、先行音列にジッターを加えると、オリブ蝸牛束反射の強度、及び、 δ 波の位相同期が減少し、両者のジッターに対する依存性が類似することを示した。さらに前報では、ワーキングメモリ（working memory: WM）を要する妨害課題を課すと、予測に伴うオリブ蝸牛束反射の増強が失われることを報告した。オリブ蝸牛束反射のアンチマスキング効果を考慮すると、予測に伴うオリブ蝸牛束反射の増強によって雑音下での聴取が改善すると推察される。そこで、妨害課題を負荷した時の雑音下における聴取成績、オリブ蝸牛束反射強度、及び、 δ 波の位相同期度を比較した。

■研究方法

○オリブ蝸牛束反射計測

オリブ蝸牛束反射は、耳音響放射（OAE: otoacoustic emission）を用いて、非侵襲に推定した（図2）。OAEは蝸牛より生じる微弱な音響信号であり、外有毛細胞の増幅機能を反映していると考えられている。また、オリブ蝸牛

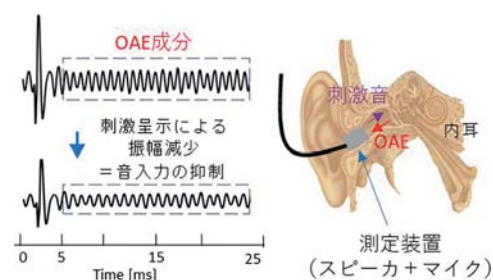
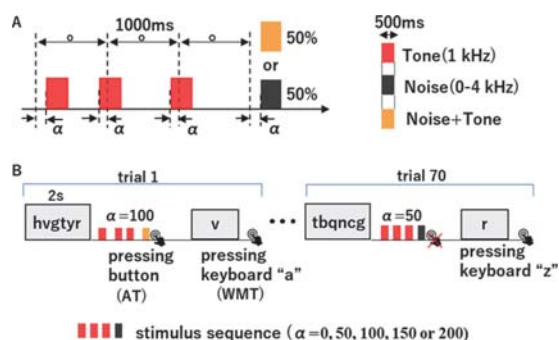


図2 耳音響放射計測の様子

束は両耳の外有毛細胞に投射しているため、片耳にオリブ蝸牛束反射の誘発音である雑音を呈示すると、対側耳の外有毛細胞の活動も抑制される。この対側雑音呈示による OAE 振幅の減少量はオリブ蝸牛束反射強度の指標として用いられてきた。本研究では、左耳にオリブ蝸牛束反射を誘発するための雑音を呈示した場合の、右耳におけるクリック音に対する OAE（Click-Evoked OAE: CEOAE）を計測した。OAE の測定には、Etymotic Research 社製 ER-10B+マイクロホンシステムを用いた。

○刺激音

本実験で呈示した刺激音の構成を図3に示す。オリブ蝸牛束反射の誘発音及びそれに先行する3つの純音を1ブロックとして左耳に呈示した。これらの刺激間時間間隔（inter stimulus interval: ISI）にジッターを加え、雑音の出現タイミングの予測の難易度を調節した。純音および雑音の ISI を全て 500 ms とした場合をジッターなし条件（ $\alpha=0$ ）とし、 $\alpha=0$ 条件に比べ、純音及び雑音のオンセットが 50, 100,



(A) 対側耳に呈示された刺激音系列
(B) 聴取課題（Auditory task: AT）とワーキングメモリ課題（Working memory task: WMT）

図3 刺激音とタスク

150, 200 ms 離散的にずれる条件を作成した。1 試行あたり、各 α のブロックをそれぞれ、14 回ランダム呈示し、これを 5 回繰り返した。雑音と純音の信号長は 500 ms (60 dB) とし、雑音の周波数帯域は 0-4 kHz、純音の周波数は 1 kHz とした。

○聴取課題

被験者は、左耳に呈示された雑音中にランダムに出現する純音を検出した場合のみボタンを押した。ボタン押し条件のブロック出現率は 50% とした。純音の周波数は 1 kHz、信号長は 500 ms とし、呈示音圧レベルは、妨害課題がない場合に正答率が 80% となるように設定した。

○ワーキングメモリ (WM) 課題

WM 課題を負荷することで、聴取課題に配分される注意資源を調節した。聴取課題直前に 6 文字のアルファベット子音列を 2 s 間呈示し、被験者はこれを記憶した。聴取課題終了直後にアルファベット子音を 1 文字呈示し、被験者は、記憶した文字列に含まれていれば、キーボードの“a”を押す、含まれていなければ、“z”を押した。また、WM の負荷量とオリーブ蝸牛束反射強度との関係を調べるために、記憶する文字数を 1 種類 (Low) と 6 種類 (High) で測定を行った。

○脳波計測

基準電極を両耳朶 (A1, A2)、関電極を正中後頭部 (Fz, Cz, 及び, Pz) に配置し、設置電極は眉間 (Fpz) とした。日本光電工業株式会社製 MEB-2208 聴覚誘発電位システムを用いて刺激音呈示中の脳波を記録した。

○解析

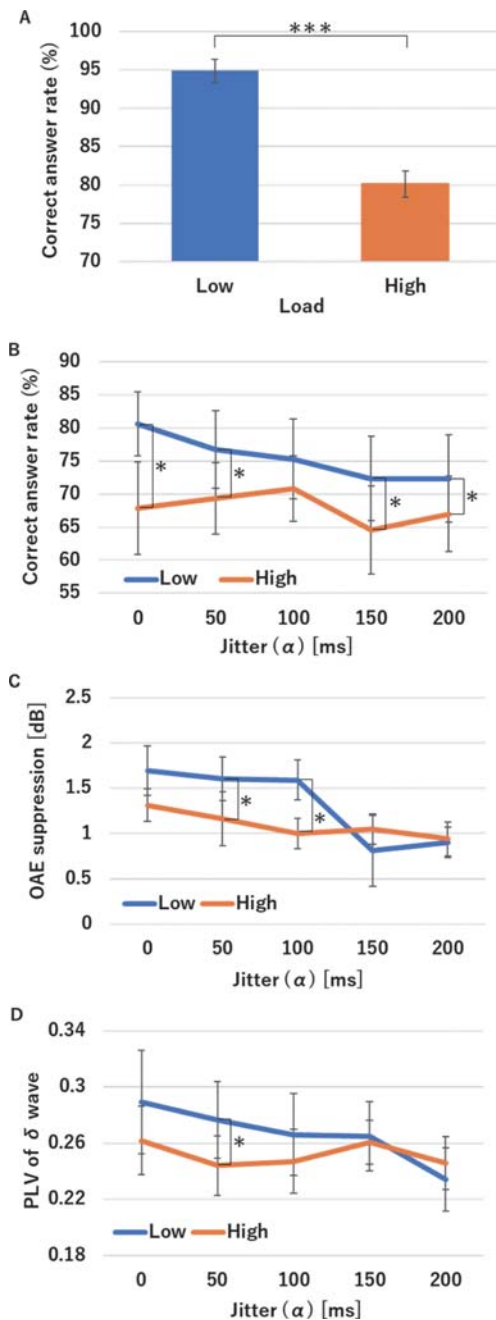
雑音提示に伴う OAE の抑制量及び雑音呈示中の δ 波の位相同期度 (phase locking value: PLV) を算出した。雑音呈示開始直前と直後の 500 ms を OAE 及び脳波の解析区間とした。OAE の加算平均波形のうちクリック呈示後 6-25 ms 区間の二乗平均平方根を OAE の振幅値として定義し、雑音提示に伴う OAE 振幅の

減少量を算出した。雑音呈示開始直後の解析区間内の脳波のフーリエ変換値を算出し、各周波数の PLV を算出した。PLV は、値が 1 に近いほど反応の位相固定度が高いことを示す。算出した PLV のうち、 δ 帯域に相当する 0-5 Hz 領域の値を平均した。

○結果と考察

実験対象は、正常聴力を有する 8 名 (男性 6 名、平均年齢 23 ± 3 歳) とした。妨害課題の負荷量と正答率の関係を図 4(A) に示す。両負荷条件間の t 検定の結果、High で正答率が有意に減少した ($T=8.24$, $p=0.000075$)。図 4(B, C, D) は、妨害課題の両負荷条件における聴取課題の正答率、オリーブ蝸牛束反射強度及び δ 波の PLV とジッター α との関係をそれぞれ示す。ジッターの効果を調べるため、High と Low の両条件において、ジッター α と聴取課題の正答率との間の相関係数を被験者ごとに算出し、0 との間の t 検定の結果、Low において有意に負であった ($T=-6.60$, $p=0.00030$)。同様の統計処理を MOCR 強度及び δ 波の PLV の結果に対して行ったところ、それぞれ Low において有意に負となった (オリーブ蝸牛束反射: $T=-4.59$, $p=0.0025$, PLV: $T=-3.25$, $p=0.014$)。また、妨害課題の負荷による効果を調べるため、Low と High 条件間で聴取課題の正答率の t 検定を行った結果、聴取課題の正答率、オリーブ蝸牛束反射強度、及び、 δ 波の PLV は、それぞれ High に比べて Low で減少する傾向が見られた。

視覚的妨害課題の負荷が小さい、つまり、聴覚に注意資源が多く配分されている場合には、ジッターが小さいほど、オリーブ蝸牛束反射強度及び δ 波の PLV が増加し、聴取課題成績も上昇した。一方で、妨害課題の負荷量が大い場合には、オリーブ蝸牛束反射強度、 δ 波の PLV 及び聴取課題正答率が減少するとともに、ジッターに対する依存性が失われた。これらの結果は、皮質領域での時間的予期と関連したオリーブ蝸牛束反射の増強が雑音下での聴取を改



(A) 聴取課題の平均正答率
(B) ワーキングメモリ課題の平均正答率
(C) 耳音響放射の抑制量
(D) δ 波の位相同期度

図4 結果

善する可能性があること、さらに、その増強と聴取改善には聴覚的注意が必要であることを示している。

[今後の研究の方向]

磁気刺激法を用いた脳活動部位の制御による遠心性経路の探索が今後の課題である。中枢神経系からオリブ蝸牛束反射に与える影響を調べるためには、実験動物で行われている様に中枢神経系を直接電気刺激して、それに伴うオリブ蝸牛束反射の変化を調べるのが有効であるが、倫理的な観点からその様な侵襲的な手法をヒトに応用することは困難であった。そこで、磁気刺激により、脳機能を部分的、かつ、非侵襲に興奮・抑制させることができる経頭蓋磁気刺激法を用いる。

これまで経頭蓋磁気刺激法は、専らある脳領域が特定の知覚・運動に果たす役割を調べる目的で利用されてきたが、聴覚末梢系へ影響を与えるかを検討することも可能であると考えた。これにより、ヒトの皮質領域における脳活動を限定的に変化させることで、磁気刺激部位や刺激強度に応じたオリブ蝸牛束反射の強度や時間応答の変動に加え、聴覚系の各段階の応答を観察し、オリブ蝸牛束反射のコントロールに関わる部位、および、遠心性経路の特定を試みる事が可能となる。

[成果の発表、論文など]

Ishizaka Y, Nakagawa S, Otsuka S: Temporal Correlations of Medial Olivocochlear Reflex with Auditory Brainstem and Cortical Responses, The 47rd Association for Research in Otolaryngology Annual Midwinter Meeting, 2. 3. 2024-2. 7. 2024, Anaheim, CAL, USA, pp. 651-652