

医療・健康

高い音が2オクターブも低い音に誤認識される 新しいタイプの聴覚障害を発見

本研究成果のポイント

- 蝸牛有毛細胞の聴毛の構成要素としてNherf1(ナーフ1)タンパク質が重要であることを発見し、これが欠損すると高音域の聴毛の配列に重大な異常をきたす
- この聴毛配列の異常により高音が2オクターブも低い音で誤認識される新しいタイプの聴覚障害の存在を発見した

概要

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学講座の神谷和作講師らは、フランス・パスツール研究所などとの共同研究で、聴毛配列の異常によって「高周波の音が2オクターブも低周波の音に誤認識される」という全く新しいタイプの聴覚障害の存在を発見しました。これまで高音域の軽い聴力低下と思われていた症例でも、実際には騒音下で著しく聞こえが悪くなるような聴覚障害が存在する可能性が示されました。本研究成果は、米国科学アカデミー紀要Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, PNAS』(2014年6月11日オンライン版発行)に掲載されました。

内容

内耳の蝸牛には、有毛細胞がピアノの鍵盤のような音階順でらせん状に並んでおり、この回転の下側が高音、上側が低音を認識する正確な音階の配置が存在します(図1)。

研究チームはまず、Nherf1(ナーフ1、Na⁺/H⁺交換輸送体制御因子1)というタンパク質が、蝸牛有毛細胞の聴毛における重要な構成要素であることを突き止めました。そしてNherf1遺伝子を欠損したマウスが高音域の聴毛配列に重大な異常を持つことを発見しました(図2)。Nherf1欠損マウスの聴覚機能を詳しく調べたところ、聴毛に異常がある高音域の外有毛細胞は機能をほぼ失っていました。にもかかわらず、高音域を一般的な聴力測定(聴性脳幹反応、ABR)で測定すると、軽度な聴力低下しか見られなかったため、その原因を詳しく調べました。研究チームは、特定の音階を内耳が正しく認識しているかを調べるため、一つの音に対して様々な周波数のマスキング(ある音を別の音で打ち消す)音を

重ねて内耳の電氣的活動の変化を解析しました。通常、特定の音階では同じ音階の音にだけマスキングされることによって、正しく認識されているかを確認できます。ところが聴毛配列が異常になったNherf1欠損マウスでは、高音(40キロヘルツ)が同じ音でマスキングされず、その代わりに30キロヘルツ(2オクターブ)も低い音域(10キロヘルツ付近)で、強いマスキング効果が見られました(図3)。これらのことから、高い音に対し、著しく低い音域の聴毛が反応してしまい脳へ誤った信号を送っていることが想定できます。これは、騒音下での聞き取りが著しく障害される可能性を示唆します。これまで微弱な音階の誤差は知られていましたが、2オクターブも低い音域が誤認識されるという激しい音階認識の異常を伴う聴覚障害は、従来の聴力検査のみでは判別できないため、全く知られていませんでした。これまで高音域の軽度な聴力低下と思われていたヒトの症例でも、実際の音に比べて極めて低い音が聞こえたり、騒音下で著しく聞こえが悪くなるような聴覚障害が存在する可能性が示されました。

本研究は順天堂大学耳鼻咽喉科学講座・神谷和作講師、パスツール研究所(仏)・アジズ・エルアムラウイ博士、同・クリスティン・プティ教授、オーベルニュ大学(仏)・ポール・アヴァン教授が中心となり、ハノーバー医科大学(独)、MDアンダーソンがんセンター(米)を加えた国際共同研究チームで行われました。

今後の展開

主要著者の一人、オーベルニュ大学・ポール・アヴァン教授は、「現在、臨床において行われている生理学的な聴力検査法には、音に反応する脳の神経活動を調べる聴性脳幹反応(ABR)と有毛細胞の機能を調べる歪耳音響放射(DP-OAE)という二つの主要な聴力検査がある。今回の結果のように、ABR検査が正常レベルであるにもかかわらず、DP-OAE検査で大きな異常のある患者は、これまでも時折見られていた。このような症例の中には、今回のような周波数の誤認識や異常なマスキング効果(騒音下での過度の聴覚障害)が存在する可能性がある。今後は、ABR、DP-OAEの検査データ間に不整合性が見つかった患者に対し、更なる検査を行うことにより周波数認識の異常や騒音下での重大な聴覚障害を発見できるようになり、難聴の診断、治療、補聴器の調整等に大きく貢献できるだろう」と話しています。私たち研究グループは現在、今回得られた聴覚機能データをもとに、ABR、DP-OAE、マスキング音を用いた純音聴力検査を組み合わせた新しい臨床検査プロトコールを作製しており、近々開始する予定です。

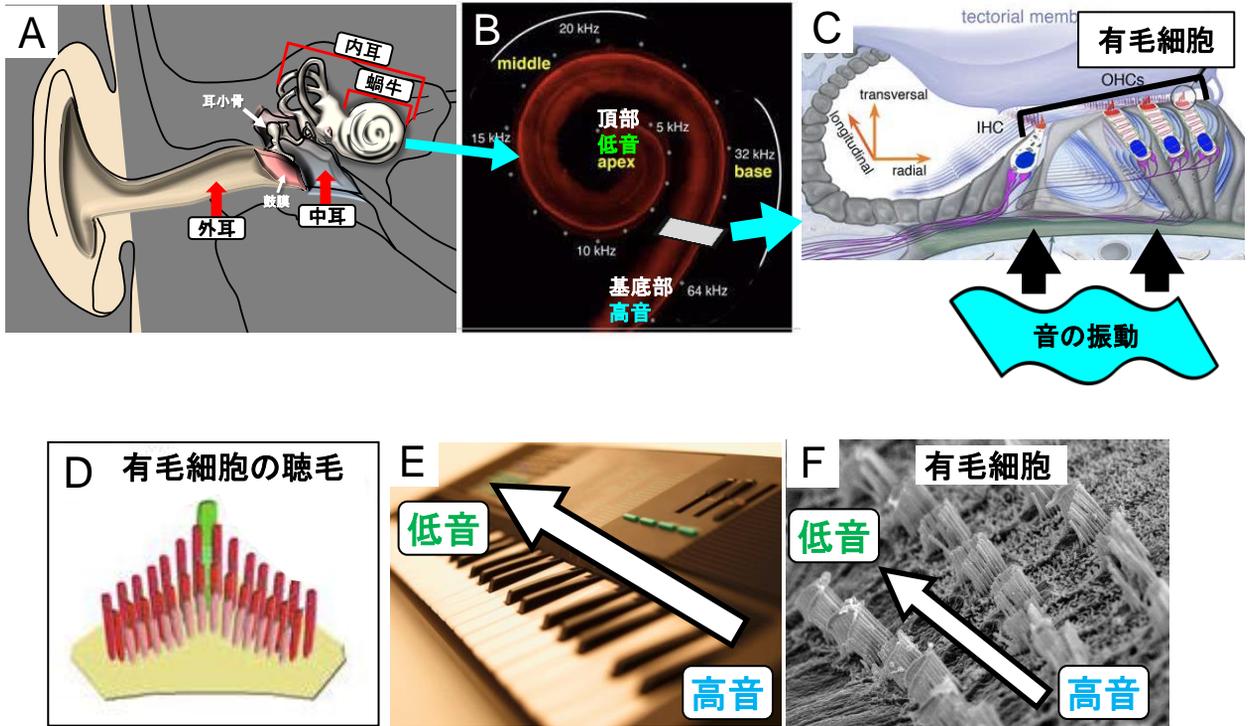
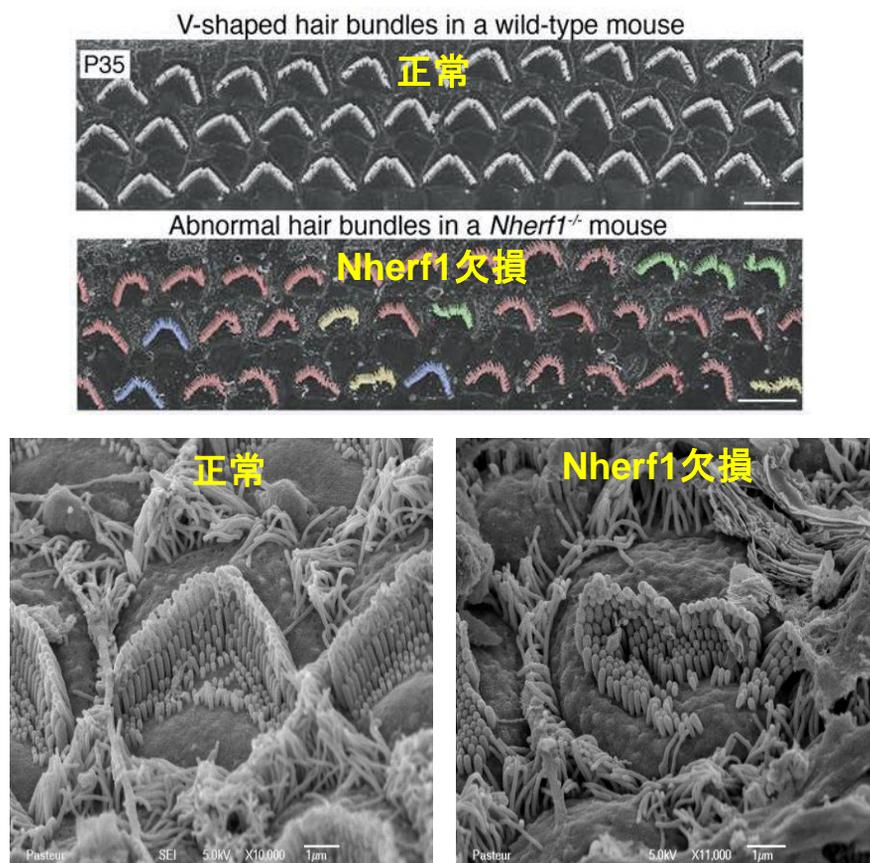


図1. 蝸牛における正確な音階の受容

内耳の蝸牛(A,B)では、1列の内有毛細胞と3列の外有毛細胞(C)がらせん状に並んで特定の周波数の音を受容する。音の振動は鼓膜、耳小骨を経て蝸牛内部のリンパ液へ振動を伝え、有毛細胞(C)の表面の聴毛(D)を傾けることにより、先端から細胞内へイオンを流入させ、神経活動を起こす。有毛細胞はピアノの鍵盤のように音階順に正確に並んでおり(E,F)、らせんの根元の部分が高音、頂点に近いほど低音を受容する(B)。



蝸牛有毛細胞では通常は整ったV字型を示す聴毛配列が保たれている

*Nherf1*欠損マウスでは聴毛配列が異常となり、中にはハート型を示す異常な聴毛も見られた

図2. 聴毛の電子顕微鏡像

通常の蝸牛有毛細胞の聴毛は一定のV字型を示すが、*Nherf1*欠損マウスの高音受容領域の聴毛はマイナス型、√(ルート)型、ハート型など様々な異常配列を示す。

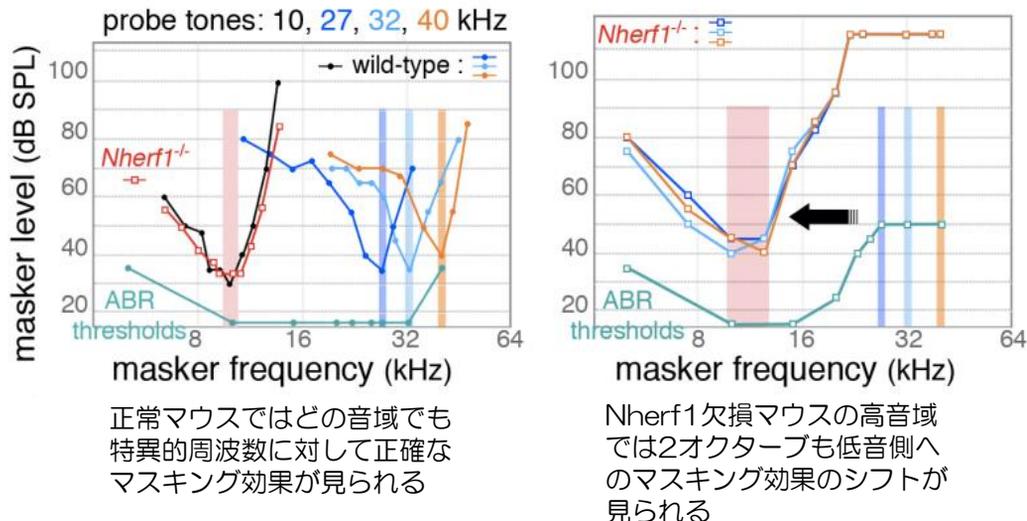


図3. マスキング音を用いた蝸牛機能の解析

特定の音階を内耳が正しく認識しているかを調べるため、一つの音に対して様々な周波数のマスキング音を重ねて内耳の電気的活動の変化を解析した。聴毛配列が異常になった*Nherf1*欠損マウスでは、高音(40キロヘルツ)が同じ音でマスキングされず、その代わりに30キロヘルツも低い音域(10キロヘルツ付近)で著しいマスキング効果が見られた。

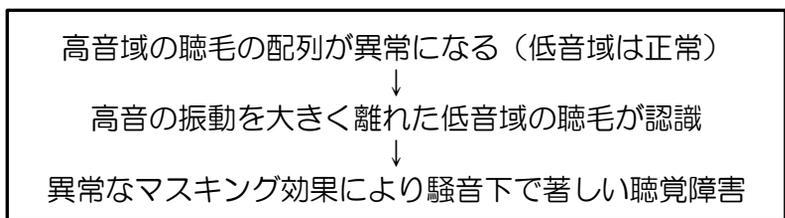


図4. 本研究で発見された新しいタイプの聴覚障害

用語解説

蝸牛における音階の認識

音の振動は鼓膜から耳小骨へ伝わって増幅され、内耳の蝸牛と呼ばれる渦巻き管状の組織に満たされたリンパ液を振動させます。このリンパ液の振動により蝸牛の有毛細胞の表面にある聴毛が傾くと先端のイオンの入り口が開いて細胞内にイオンが一気に流入することで神経の電気信号を生み出しています。蝸牛には、有毛細胞がピアノの鍵盤のような音階順でらせん状に並んでおり、この回転の下側が高音、上側が低音を認識する正確な音階の配置が存在します(図1)。音の振動はらせんの根元から伝導され、

中のリンパ液が振動を伝えますが、高い音が細かい振動を起こし手前の有毛細胞を、低い音が大きな力強い振動でらせんの頂点付近まで届き、特定の有毛細胞のみを刺激する仕組みにより正確な音階を入力しています。「進行波説」と呼ばれるこの基本的理論は、ハンガリーの物理学者、ゲオルグ・フォン・ベケー博士によって提唱され、1961年にノーベル医学・生理学賞を受賞しました。

純音聴力検査 : 周波数ごとに、自覚的に聴き取れる一番小さい音を調べる聴力検査。

聴性脳幹反応、**ABR (Auditory Brainstem Response)** : 周波数ごとの音に反応した脳波を調べる聴力検査。

歪耳音響放射、**DP-OAE (Distortion Product Oto Acoustic Emission)** : 周波数ごとの音に対応した外有毛細胞の機能を調べる聴力検査。

原著論文: 本研究成果は、米国科学アカデミー紀要『**Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, PNAS**』(2014年6月11日オンライン版発行)

に掲載されました

リンク先: <http://www.pnas.org/content/early/2014/06/04/1405322111>

doi:10.1073/pnas.1405322111

英文タイトル: An unusually powerful mode of low-frequency sound interference due to outer hair cell hair bundle defects unveiled in Nherf1-/- mice.

Kazusaku Kamiya, Vincent Michel, Fabrice Giraudet, Brigitte Riederer, Isabelle Foucher, Samantha Papal, Isabelle Perfettini, Sebastien Le Gal, Elisabeth Verpy, Weiliang Xia, Ursula Seidler, Maria-Magdalena Georgescu, Paul Avan, Aziz El-Amraouia, Christine Petit

なお、この研究は日本学術振興会海外特別研究員派遣事業、上原記念生命科学財団などの研究助成により行われました。

研究内容に関するお問い合わせ先

順天堂大学医学部・耳鼻咽喉科学講座

講師 神谷 和作

TEL: 03-5802-1229 FAX: 03-5840-7103

E-mail: kkamiya@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendojibi.com/>

取材に関するお問い合わせ先

順天堂大学 総務局総務部文書・広報課

担当: 植村 剛士

TEL: 03-5802-1006 FAX: 03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp>