

感覚器研究のフロンティア

I. 特別講演

特別講演①

阿部 俊明／東北大学大学院 医学系研究科附属創生応用医学研究センター
細胞治療開発分野／教授

「経強膜 DDS と網膜保護」…………… 2

特別講演②

力丸 裕／同志社大学生命医科学部 知覚・認知脳神経機構研究室／教授

「都合良く創り変えて聴くための聴覚ネットワーク」…………… 3

II. 感覚器センターおよび共同研究機関から

1. 視覚研究

①角田 和繁／感覚器センター 視覚生理学研究室／室長

「網膜ジストロフィーにおける最近の知見」…………… 20

②山田 昌和／感覚器センター 視覚研究部／部長

「マルコフモデルによる成人眼検診の臨床疫学的評価」…………… 32

③柳 靖雄／東京大学大学院 医学系研究科外科学専攻眼科学／特任講師

「加齢黄斑変性とリポフスチン」…………… 37

2. 聴覚・発声研究

①角田 晃一／感覚器センター 人工臓器機器開発研究部／部長

「耳鼻咽喉科による脳梗塞予防確立に向けての提言」…………… 44

②務台 英樹／感覚器センター 聴覚障害研究室

「難聴とエピジェネティクスの関連—基礎研究からのアプローチ」…………… 52

③神崎 晶／慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科学教室／専任講師

「中耳疾患に対する骨粗鬆症薬を用いた治療（基礎から臨床まで）」…………… 60

あとがき……………感覚器センター センター長 宇治 幸隆 … 65

① 経強膜 DDS と網膜保護

東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センター細胞治療開発分野／教授

阿 部 俊 明

網膜は眼球の奥にあるバリアーに囲まれた神経組織であるために治療法の開発は遅れており、網膜疾患が失明原因の上位を占める。加齢黄斑変性は代表的疾患であるが、最近血管内皮細胞増殖因子の抗体を硝子体内に注入することで良好な治療成果を残せるようになってきた。本疾患には画期的治療法となり、また網膜疾患治療に関してブレイクスルー的な報告にもなった。すなわち適切な薬剤がありそれをうまく網膜に適応することができれば、難治性といわれた網膜疾患の一部は薬剤を利用して治療できる可能性が示された。問題は毎月の硝子体内注射が患者と医師の両者にストレスであることがあげられる。副作用も起こればたいへんである。したがって安全な薬剤徐放システム（DDS）は注目される領域の1つである。

今回は我々がこれまで試みてきた網膜疾患治療用 DDS の内容を紹介する。まず、我々は頻回に眼内に注射をする煩わしさを回避し、点眼などに見られる薬剤の眼内移行の問題点を改善することを目指した。このために我々は薬剤徐放デバイスを作製した。このデバイスは強膜上に留置するリバーバータイプで、眼内操作がなく、

また一方向のみに薬剤の徐放面を持つもので経強膜薬剤徐放の問題点の1つである周囲血管やリンパ組織への薬剤の流出を抑制している。このデバイスは光硬化性ポリエチレングリコール（PEG）やトリエチレングリコール（TEG）、あるいはコラーゲンといった生体親和性に優れ、なおかつ臨床応用された実績のある材料を用いて作製した。徐放面は低分子薬剤の場合は PEG/TEG 比を調整し、高分子薬剤は PEG とコラーゲンを混ぜて作製し、内包する薬剤も PEG/TEG 比を調整してペレット化し、徐放速度を調整した。すなわちデバイスの徐放面と内部の薬剤ペレット化による二段階の薬剤徐放調整にすることで、低分子から高分子まで0次徐放ができるようになった。これまで問題点とされていた薬剤の初期バーストや後期バーストの問題点も改善できた。

本デバイスを強膜上に固定し蛍光色素で標識したモデル薬剤を徐放すると、分子量にかかわらずウサギあるいはラット眼内へ持続的に徐放できることが確認できた。網膜疾患動物モデルでも使用し、薬効に応じた効果が見られたので一部紹介する。

② 都合良く創り変えて聴くための 聴覚ネットワーク

同志社大学生命医科学部 知覚・認知脳神経機構研究室／教授

力 丸 裕

同志社大学の力丸です。

私は、以前から人工内耳に非常に興味を持っています。初めて人工内耳と接したのは、1980年代半ばです。日本では、まだ人工内耳は行われていませんでしたが、米国でルーチンとして始まったところです。そのとき、人工内耳を装着した患者が、「最初は、チューニングのずれたラジオを聞いているような感じで何だかよくわからないけれども、訓練をすると、そのうち人の声がちゃんと聞き取れるようになる」と言うので、これは非常に面白いなど、それを今でも記憶しています。

今日は、原理的にそれとかなり似通った仕組みと考えられる、私たちがよく使っている劣化雑音声についても紹介します。

さて、私たちが音を聞く仕組みは、耳を入れてから脳を使って行いますが、神経系の情報処理は、実はリアルタイムで非常に都合よく作り替えながら聞くことが行われていると私は考えています。

さらに驚くべきことは、神経系の演算速度は、リアルタイム処理を行わなければいけない状況ですが、実はパソコンの300万分の1の演算速度で、非常に遅いです。単純計算すると、パソコンが1秒のできることをひとつきたってもできない遅さです。

けれども、それでうまくやっていますから、極端に効率のいいことをやっているはずです。しかも、現在の工学に欠けている省エネルギー、高効率があり、私たちはここに学ばなければいけません。なかなか学んでいません。今、コンピューターを使う人たちは、コンピューターを過信しているので、ひたすら高速化、集積化を行います。結果的にはうまくいかないのが現状です。

効率が悪いから高速化が必要になり、効率が悪いから集積化が必要になり、力任せで無駄が多い。そして、結果的には、その割に精度がない。電力消費を言いながら、そのパソコンを冷やすための冷却機をどんどん回さなければいけません。たとえば、音声認識というのは、言われていますが、実際には現実化しません。駅の券売機に行き先を言えば切符が出てくる仕組みには、程遠いのです。

この辺りをいかにうまく変えていくかが、皆さんを含めて私たちの課題です。無駄のない安定した、しかも精度の高い、エネルギーを要しない処理です。低速で効率のいい情報処理を目指すことが私たちの一つのやり方です。このようにするにはどうすれば良いのかというと、無駄を省くだけではなく、簡単に言うと、手抜きをすることです。この手抜きが、実は神経系のやり方なのです。

さて、聴覚系にはいくつかの機能がありますが、非常に重要なのが危険を検知することです。寝ていても音は聞こえていて、脳死の判定にも使われます。あと、音源定位、「早い者勝ちの原理」は、私たちが危険から逃げるために備わり、進化の過程で残ってきた重要なものです。そのほかにも、私たちは、音声を使ってコミュニケーションを行い、音声で考え、音楽も楽しめます。

そして、今日の話にも出てきますが、音による環境計測は、生物ソナーとも言われ、コウモリやイルカだけではなく、人でも目の不自由な人はこの仕組みが実によく発達しています。しかし、私たち健常者は、もともと潜在的には持っていますが、使い切っていないのが事実です。今日は、この人の生物ソナー話は時間的にできませんが、コウモリの生物ソナーについては話します。

さて、耳は音の入り口ですが、一般的に考えられているのは、周波数分析だけをして、もちろんタイミングのフェーズロッキングのようなこともやりますが、ほとんどの部分は、あとは脳にお任せです。

比喩的に言うと、岸辺で打ち寄せる波に揺れ動く2枚の枯れ葉を見るだけで、沖で何が起きているかを判定する。そんなことは、普通に考えたら無理ですが、聴覚系は、実はこれと同様のことを実時間で行うという驚異的な仕組みです。2枚の枯れ葉を浮かべる岸辺は耳で、2枚の枯れ葉を見て何が起きているかを判定するのが中枢の脳です。

通常は、これは、解は一意には到底決まりません。いわゆる不良設定問題で、解は一意に決まらないのですが、それをうまく一意に決めてしまっています。先ほどの手抜きの結果、ほとんどの場合はそれでうまくいくので、私たちは生活しています。もちろん、それがうまくいかない場合には、例えば事故が起こることも当然出てきます。

さて、今日は、先ほど加我先生が紹介されたいくつかの問題提起をしたいと思います。最初は、脳によるリアルタイムの修復というテープを作っていますが……。

(音声再生開始)

途切れ途切れで、レコードだったら、レコード盤が壊れて傷ついたかなという感じですね。この部分は、コーラスですので人の音声です。人の音声も途切れています。

(音声再生終了)

この耳障りな音楽ですが、この途切れたところに雑音を挿入します。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

このように雑音を挿入すると、先ほど耳障りであった途切れ途切れの状態が、修復されてつながります。これは、「連続聴」と言われる現象で、実際にはないところが実にうまく修復されています。かつ、挿入した雑音が「ザーザー」と聞こえるということは、挿入された雑音も、キッチンと別の所で保存されているのです。つまり雑音を挿入することによって、ないはずのところを私たちの中枢がうまく作り上げ、でっち上げているということです。

こういう原理を使えばデータ圧縮、データを減らしてもうまく伝わる仕組みにもなります。今の現象は、知っているメロディーだからつながるのではなく、知らないメロディーでもつながります。その一つの例です。(音声再生開始)

(音声再生終了)

これを、上がった先に雑音を挿入すると……。(音声再生開始)

(音声再生終了)

こうなります。すなわち、この場合とこの場合が共通しています。この音が上昇して、次に雑音が鳴るまでは、二つのケースとも同じです。違うのは、雑音のあとにさらに上昇するか、今度は下降するかの違いだけです。

すなわち、現実に行われているのは、雑音の前と後を聞き比べて、雑音の中をうまく辻褄が合うようにつなげる。そして、つなげた結果を一度どこかに格納して、再生する。それをリアルタイムで行うので、最初から雑音があるところを通してつながって鳴っているように聞こえるのです。

こういう原理から考えて、知らない曲であっても、音声であっても大丈夫です。外国語の場合は、つながっても意味はわかりませんが、連続という意味ではつながります。

ですから、実際には音の順番どおりには処理はされていません。今の場合には、最初と最後を聞いて間の部分を作り、それをどこかに保存し、そして再生します。ということで、順番どおり聞こえたように知覚されます。しかも、リアルタイムで再生されます。

次は、別のデモンストレーションです。コカ・コーラの瓶を鉛筆でたたいたときの音です。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

皆さんもご存じかもしれませんが、私たちは頭の部分だけを聞いて、残りの残響の部分は聞こえない仕組みになっています。ですから、今の瓶をたたく音を逆再生すると……。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

このように、先ほどは聞こえなかった「シューシュー」というシッポの部分非常によく聞こえます。というのは、最初の部分を聞く仕組みが備わっているからです。例えば非常に残響の

多いところでも、音声がにじんで聞こえることなく、通常に聞こえるのは、こういう仕組みがあるからです。この部屋の残響はどれぐらいかわかりませんが・・・。

(手をたたく音)

ありますね。でも、あっても私たちが通常不自由ではないのは、こういうこだまを抑える仕組みが備わっているからです。

今のこだまを抑えることを別の例で説明します。これは、少し面白いです。

(音声再生開始)

これは、ピアノの楽譜です。今、この曲を後ろから弾きます。すると、全く違うメロディーになります。そして、この楽譜の後ろ側から演奏したものを逆再生します。そうすると、最初の曲と同じメロディーです。

(音声再生終了)

ということは、順再生と逆再生によって、先ほどのエコーを聞くか聞かないかです。エコーを聞くと、ピアノがオルガンに変わります。しかし、メロディー、すなわち基本周波数の変化は保存されています。非常に奇妙なことです、私たちの聴覚系はそういう処理をしています。

今の話と共通点がある「早い者勝ちの原理」を使います。次にお聞かせするために、スピーカーを二つ用意してあります。スピーカーの距離が少し短いので、皆さんなるべく中心部に移ってください。スピーカーを少しこちらのほうに向けます。皆さん、どちらのスピーカーから音が出ているか、判定してください。小さい角度だと、角度からどちらかわからないと・・・では、始めます。よろしいですか。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

大きすぎましたか。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

距離が離れていると、どちらかわかりにくいのですか。通常、明確に「こっち、あっち」と・・・では、皆さんから向かって右側という人、手を上げてください。圧倒的ですね。逆の人はいらっしゃいますか。

では、二つのスピーカーをつないでいたケーブルをはずします。そうすると、どうなるかという、同じことをします。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

どちらだと思いますか。こちらですか。もう一遍です。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

そうです、こちらですね。ところが、これをくっつけると、どうですか。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

こちらしか鳴っていませんか。これはまさに手品です。種がわかっててもだまされます。実はこうなっていて、左は本当はこうなっていないといけないのが、スピーカーの位置が逆になっているのがこうなって・・・。実は、最初にポンという音が・・・。今、鳴らします。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

どちらから出ていますか。向こうから出ていますね。ポンという音がこちらから出ます。同時に、反対側のほうが鳴っています。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

最初に「ポン」と鳴っただけで、私たちの神経系は、それがずっと鳴り続けているようにしか聞き取れない仕組みになっています。これは、先ほど話した手抜きしているが故です。しかし、この現象はヘッドホンでは起こりません。こういう自由音場でないと起こりません。

例えば、壁やいろいろなものがあって何かが爆発したとき、爆発音の最初に到達するのはパンという音ですが、その後あちこちからエコーが到達します。すると、物理的に言うと、どこから音が聞こえたかわからなくなります。ところが、私たちは、そうではなく、あくまでも最初に鳴ったほうしか聞こえません。そちらのほうにしか音源定位ができない仕組みになっています。

だから、危険回避という意味では非常に安全にできています。初めの音源に注目し、エコーである後のほうは無視して、そちらには音源定位できません。これは、非常に面白い現象で、今のようなことが現実にあります。種がわかっててもそうとしか聞こえない仕組みです。ヘッドホンでは音源が動いて聞こえますから、こうい

うことは起こりません。

次に、音脈分凝（ぶんぎょう）の話をしてします。これも私たちの脳にできあがっている非常に面白い仕組みです。

(音声再生開始)

今、こういうふうに周波数の違う音を順番に呈示しますと、この青い矢印のように聞こえています。だんだん音と音との間隔を短くしていきます。どうですか。まだ青い矢印ですか。こういうふうに2つの流れに聞こえ始めていませんか。

(音声再生終了)

ということで、時間の順序ではこうですが、都合のいいように、同じものだけをうまくつなぎ合わせた流れが二つできあがってしまいました。私たちは、こういう仕組みを持っています。このことを音脈分凝と呼びます。

オーケストラでも、楽器ごとに流れが違って聞こえるのは、音脈分凝の仕組みがあるからだと考えています。指揮者はそれをうまく聞いていて、何がおかしいかというのを、この流れを使って判断していると思います。あとから出てきますが、コウモリもこういう時系列的信号処理を行う時に音脈分凝的聞き方をしていると考えています。

(音声再生開始)

これも今と同じです。はじめは何かよくわからないと思いますが、だんだん音と音との間隔を短くすると、いくつかのメロディーが重なっているのがわかります。

(音声再生終了)

(音声再生開始)

(音声再生終了)

実は三つ入っています。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

こういうのが入っていて、うまい具合にすると三つが同時に並行して聞こえます。

さて、皆さん興味があると思いますが、音声知覚の話をしてします。この仕組みは、私たちの脳、特にこの場合には……。ほとんどの人が母国語は日本語だと思うので、うまい具合に聞いてくれると思います。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

「いあい」と言っています。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

「うあう」と言っています。ここで注目してもらいたいのは、「いあい」と言ったときの「あ」、「うあう」と言ったときの「あ」です。「いあい」の「あ」と「うあう」の「あ」が、完全に違う母音の「あ」に聞こえる人は手を挙げてください。では、同じように聞こえる人は手を挙げてください。そうですね。同じ「あ」に聞こえるのです。

では、この「あ」だけを聞いてみます。これはいんちきはしていません。いんちきだと思っ人は、あとからやってみてください。

最初の「いあい」の「あ」は……。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

こうです。英語の「キャット」というときの「あ」[æ]です。それから、「うあう」の「あ」は……。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

英語の「バット」、「BUT」というときの「あ」[ʌ]です。これだけ抜き出すと、先ほど皆さんが聞いたどちらの「あ」でもありません。この二つを並べると……。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

こうなります。これだけ聞くと、日本語の「あ」とは懸け離れていますが、単語的になってしまうと、別の音、日本語の音として創り替えられて聞こえます。それが面白いところです。音響的に全く違った母音を、脳が同じ母音として創り替えてしまうのです。

多くの人が外国語の母音の違いをうまく弁別できないのは、一つには、外国語であっても日本語の母音として創り替えられ、日本語として都合のいい音になってしまうので、いわゆる範疇知覚という、外国語のカテゴリーになかなか入れることができないことが原因だと私は考えています。

「あいうえお」にしても……。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

これと……。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

これらは、「あいうえお」と「ゆっくりしゃべっているのか、速くしゃべっているのか」の違いと普通は聞きます。でも、実はソナーグラムで見ると、区切って言う「あ、い、う、え、お」と安定した音ですが、「あいうえお」となると、全体的にぶわっとなっていて、どこを取っても、「あ」でもない、「い」でもない、「う」でもない、「え」でもないとなってしまいます。

ところが、全体で聞くとそれが「あいうえお」と聞こえます。文字に当てはめて音ができていくというか、音から文字を当てはめるというか、そういうことになります。速く発話した「あいうえお」は、実際には文字と音は一致しませんが、音を聞いて脳が文字に合わせて創り替えていると考えています。

次は、人工内耳と少し関連性のあるものです。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

今の文章を聞き取れた人はいますか。私には普通の音声としか聞こえませんが、初めて聞いた人には普通の音声には聞こえませんが、ここには絵が出ているように、いくつかの帯域雑音を組み合わせることで、それを音声の振幅、強弱で変調しているだけです。元は雑音ですから、常識的に考えると、音声に聞こえるはずはありません。

ささやき声も声帯振動のない雑音ですが、あれは音声として聞こえます。ただ、ささやき声の場合には声道という基本的空間を通過していますから、フォルマント構造は通常通り存在します。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

これは、基本周波数もないし、フォルマント構造もありません。ところが、次にここに字幕が出ます。字幕を黙読してください。この字幕で、文字が音声に変換されました。そして、同じ雑音の音声をもう一度聞いてもらおうと、恐らく……。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

これは、脳の可塑性です。脳によってこの雑音は……。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

作り替えられてしまいます。次に、別のものです。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

二度目になると聞こえる人もいます。というのは、今の訓練で、先ほどなかったネットワークが作られているからです。これはこういう文章です。そうしますと……。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

最後にもう一つです。三回目ですから、皆さんはヒントなく聞き取れるかもしれません。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

わかった人はいますか。多分、あなたはおわかりですね。

A 後ろのほうだけ。

力丸 そうですか。

A 「何かが大切です」と言っていたと思います。

力丸 そうですね。これは実は……。「ああ、やっぱり」ということです。このように、だんだん聞き取れるようになってきます。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

実は、これは先ほども話したように、音声の振幅包絡、強弱情報を抽出して、それを帯域雑音、この場合には4バンドかかっていますが、4千ヘルツまでの雑音を四つの帯域に分けて掛け算したものを足し算をしています。4帯域ありますが、1帯域だけだと……。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

よくわかりませんが……。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

3帯域になると……。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

最後がちょっと切れていますね。3帯域になると、恐らく聞き取れると思います。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

4帯域だと、もう皆さんわかりますね。ただ、基本周波数がないので、どういう人がしゃべっているのかわかりません。男女もわかりません。実際の音源は・・・。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

女性でしたが、基本周波数の部分が男声でも女声でも全部同一の帯域に入っていしまいますから、女性か男性かはわかりません。

皆さんも、もうだいぶ聞き取れるようになったと思いますが、このようにセッションを組んで繰り返すと、先ほどのようなフィードバックを与えることなく、最初からわかるようになります。すぐ80%、90%までに了解度は伸びてきます。

あとは、子音、母音、文章、ボイスンク、マナー、プレイスといろいろチェックすると、バンド数が増えると了解度が上がることがわかります。一番わかりにくいのがプレイスで、「ば」と「だ」と「が」のような、破裂音で舌の調音部分によって異なる、周波数依存が高いものは不正解になることが多いです。ということから、帯域数を増すと、当然了解度が上昇します。

しかし、帯域数が多くなり簡単に了解度が上昇すると脳の可塑性は働きません。ネットワークに負担をかける条件を作り出すと、可塑性が働いて、新しいネットワークを形成します。それによって、通常使われる中でネットワークが作られて、雑音の振幅、すなわち強弱によって音声を聞き取る仕組みができると考えています。

今の脳活動をfMRIで見ると、通常の音声の場合には、普通の側頭葉の外側です。側頭溝の内側ではないですけれども、上側頭回です。その辺りが活動しています。雑音の音声を使った場合は、その部分以外に、音声を生成する部分も関与していることがわかります。見るとわかるように、かなりいろいろな部分を総動員して雑音を音声に変換している傾向があります。

次に、日本語のピッチアクセントの話です。基本周波数（ピッチ）の変化と強弱は、かなり相関しています。基本周波数が高くなるときに強くなり、低くなるときに弱くなるという傾向があります。例えば、「箸」と「橋」のように、日本語では単語のアクセントは、ピッチの上昇、下降によって作られています。それだけではな

く、強さもそれに伴って変化します。これは「箸」と「橋」ですが・・・。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

このようにピッチの変化がありますが、ピッチの変化と振幅の動きが矛盾するような音を作ります。最初は、「強・弱」です。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

「強・弱」、かつ基本周波数の動きが高いところから低いところに変化します。すると、「箸」です。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

次は、振幅は「強・強」、基本周波数の変化はそのままです。そうすると箸のままです。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

少し後の音が強調されたかたちですが、アクセントが変わるかということ、同じで変わりません。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

次は、強弱とピッチが矛盾した構造です。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

「弱・強」音にしています。それでも、基本周波数によってピッチが作られていますから、これは「ブリッジ」のほうではなく、あくまで「チョップスティック」にしか聞こえません。すなわち、強弱に関係なくピッチ（基本周波数）の変化によってアクセントが決定されるのです。

次に、今の単語を、先ほどの雑音で作った劣化雑音声に変換します。そうすると、最初のこれは・・・。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

「強・強」は、先ほどは・・・。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

だったのが、どうなるかということ、

(音声再生開始)

(音声再生終了)

私には・・・。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

これは、こちらに聞こえます。皆さんは、聞こえませんか。次に・・・。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

これは、あくまでも「箸」に聞こえます。それが、雑音にすると「橋」になるでしょう！

(音声再生開始)

(音声再生終了)

ですから、基本周波数は存在しませんが、基本周波数が創られて「橋」になってしまいます。音響的、物理的に言うとなはずですが、どういうわけか創られています。だから、私たちの機構は、わからなくなると都合のいいように創り替えてしまう可能性があります。

今使っているのは、プログラマブルで、チャンネル数、境界周波数などを変えることが可能です。補聴器タイプのこういうものができています。売られているところもないし、何かに使われていることもありませんが、補聴器の中に組み込んだものです。こういうものをどこへでも持ち歩いて、もともとは何か訓練機器として使ったらいいと思って作りました。今のところ、使われることもなく眠っていますが、非常に面白く、自分の音声も相手の音声も、全部今のような雑音の音声に変換されてリアルタイムで聞けます。私は、訓練機器としては使えると思います。

次に、ソナーのところに入ります。洞窟の中をコウモリが飛んでいます。実に速く飛びますが、壁にもぶつからないし、お互いにもぶつかりません。非常に驚異的です。なぜそれがうまくいくかを探っています。

これは、ヒゲコウモリの脳ですが、脳の中がいくつかの領域に分かれ、それらが異なった機能を持つという研究成果が発表されています。ただ、こうした実験をするときは、コウモリは飛んでいません。麻酔はかかっていますが、飛ばない状況下で実験されています。エコーの周波数がドップラーシフトして遅延する、第二倍音が強調されることがわかっていますが、何しろ飛んでいないコウモリです。

ということで、私のところでは、飛んでいるコウモリから記録しないといろいろわからないということから、飛んでいるコウモリに搭載す

る、テレマイクと呼んでいる非常に小型・軽量のマイクロホンを開発し、コウモリに着け、コウモリが飛んで、それを無線で記録すると同時に、高速ビデオでどう飛んでいるかを記録する実験装置を作りました。

これがマイクロホンの特性ですが、大体20キロヘルツから100キロヘルツまでは記録できます。実は、目からうろこというか、最初は予測しなかったのですが、このマイクロホンは、補聴器用に開発された普通のマイクロホンです。ですから、メーカーは、せいぜい可聴域の8キロヘルツから10キロヘルツまでしか周波数特性を測っていません。

それを私のところで測ってみると、実は非常に高域までありました。当然、低域はあるので、通常のマイクロホンとして使えますが、20キロ以上でも、若干右下がりですが、十分に使えるだけの性能を持っています。

それをこのようにちょこんと着けます。前につき出した左右の耳介の間にあるのがマイクロホンです。よく補聴器に使われているマイクロホンで、バッテリー、送信機も含めて非常に小さく、わずか0.5グラムか0.6グラムしかありません。非常に小さく、コウモリが搭載しても十分に飛ぶことができます。

(音声再生開始)

これは、再生速度を落としているので、可聴域になって聞こえます。今、飛んでいます。だんだん鳴き方が変わってきます。このように聞こえます。これは、キクガシラコウモリが飛んでいるところです。

(音声再生終了)

今紹介したコウモリは、ドップラーシフト補償という行動をすることが知られています。どういうことかということ、今、コウモリが飛んでいるときに音を出していますが、戻ってくるこだま、エコーの周波数がいつも同じになるように、鳴くときの、出す音声の周波数を変えます。

コウモリは飛んでいますから、向こうの壁や床に音声当たって戻ってくるときに、ドップラーシフトします。そのシフトの量は、速く飛ばせばシフト量は多くなるし、ゆっくり飛ばせばシフト量は下がります。しかし、戻ってくるエコーの周波数が常に一定になるように鳴きます。

これは、以前、飛ぶコウモリではなく、大き

いぶらんこにコウモリを乗せて計測した結果です。ぶらんこが止まっている状態では、このコウモリは61キロヘルツで鳴いていますが、ぶらんこがこのように揺れます。これが前揺れ、これが後ろ揺れです。揺れると、揺れと反対側のほうに周波数を下げて鳴きます。後ろ揺れするときには反応しませんが、前揺れするときにはこのように変化します。戻ってくるエコーの周波数は、一定で真っすぐ水平です。ただし、これは飛んでいないコウモリから音声が出ていますから、飛んでるときはどうかのかわかりません。

また、先ほどの頭に着けたマイクロホンで記録すると、彼らがどう鳴くのかのわかりました。ここにあるように、飛行軌跡はカメラで撮ります。すると、だんだん鳴く頻度が増えます。これは、壁に止まるときですが、止まる間に鳴く頻度が高いのと、強さが弱くなり、振幅が小さくなる様子がわかります。

これは、止まらずにUターンするときです。Uターンするときには、先ほどの傾向とは異なります。

これは、先ほどの頭の上に着けたマイクロホンで取った結果です。実は、これは止まっていて飛んで、止まってまた飛んで、Uターン、Uターン、Uターンで止まった、そういう状況です。そうすると、鳴き声の周波数はこのように変化します。これが何を物語るかという、彼らは、戻ってくるエコーの周波数を一定にするために鳴き声の周波数を変えています。

エコーですから弱いですが、よく見るとここにエコーが見えているのがわかりますか。すなわち、エコーの周波数はいつも一定になっています。ですから、先ほどのコウモリをブランコに乗せた結果と、実際にコウモリを飛ばして実験しても同じ傾向が見えることがわかります。

まとめます。エコーがオレンジの点で、鳴き声がブルーの点です。いつもエコーが一定の周波数になるように鳴き声を変えています。

次に、強さはどうかという、着地するときには、だんだん強さ、振幅を弱くしています。また、いろいろ計測しますと、戻ってくるエコーの振幅が一定になるように鳴いていることもわかりました。鳴くほうの振幅が変わります。

すなわち、彼らは、鳴く声の振幅や周波数を幅広く変化させ、エコーとして戻ってくるもの

は振幅も周波数も一定になるように鳴いています。コウモリではなく、人工的なソナーもありますが、人工的なソナーは全く逆で、送信するときのソナーシグナルは、周波数も音圧レベルも一定です。ところが、いろいろな物体にぶつかって返ってきますから、戻ってくるエコーは、周波数も非常にバラエティーに富んで、音圧も強くなったり弱くなったりします。

そうすると、先ほどの私たちの脳と同じような脳を持っているコウモリにとっては、こういう何が起るかわからない信号が戻ってくると、処理の負担が非常に大きいのです。リアルタイムではなかなか処理できません。もちろん、送信するのはたやすいです。人が使う場合には、こういうものでもパソコンを使えば速く処理することは可能です。しかし、生き物はそうはいきません。

そういうことから、こうして戻ってくるエコーが一定の信号音を送ると、いつも非常にシンプルなかたちになります。ラジオの周波数と同じように、搬送波が一定になっていると考えられます。そうすると処理が非常に楽です。

さて、実際の飛行では、一回鳴くと、あちこちに音声、パルスがぶつかって、エコーがあちこちから戻ってきます。ところが、コウモリも私たちと同じように、多くのものを同時に聴きとることはできません。私たちも、パーティーのときに、誰か1人か2人の話し声はわかりませんが、多くの人の話し声を同時に知覚したり認識することはできません。

では、彼らが複数のエコーをどのように扱っているかですが、私たちの考え方としては、特定のエコーにだけ注目する、注意を払う仕組みができていないのではないかということです。計測したらそのようになりました。

例えば、これは部屋の中を飛ばして、戻ってくるエコーがどれだけ遅れているか、すなわち、鳴いてからエコーが戻ってくるまでの時間のずれをマイクロホンで計測しました。向こうの壁に向かって飛んでUターンして戻ってくる、逆側と正面の壁から戻ってくるエコーの遅れがこういうふうになっています。

ところが、それ以外に、こういうふうにも別のところから戻ってくるエコーの流れがあることがわかりました。それにちゃんと合わせて鳴い

ています。また、先ほどのドップラーシフト補償も、グリーンラインと赤いラインがあるように、異なったシフト量に対して調整しているような傾向が見られます。

すなわち、簡単に考えて、正面の壁と横の壁を考えると、それらを交互に計測するようなやり方をすると、先ほどのようにぎざぎざのドットが出ます。そして、エコー遅延も同じく、短いエコー遅延と長いエコー遅延が交互です。実際にいろいろ調べてみると、このようなやり方をしていることがわかります。

ですから、複数のものを計測するときには、順番にやっています。私たちが商店街を歩くと、向こうから来る人にぶつからないようにしなければいけません。しかし、ショーウィンドーの中も見なくてはいけません。私たちは、普通は音ではなくて目でやっていますから、こっちを見たり下を見たり、きょろきょろしながら歩いています。同じことをコウモリは音を使ってやっています。

先ほどの音圧補償についても、このようにいくつかの流れがあります。ここにグリーンとオレンジで示してあります。先ほど示した、このようなことによって違う流れを作るのと同じ仕組みが使われています。また、ここで使ったように、何か聞こえないことがあっても、これをうまくつなげて聞く仕組みも計測に使われていると考えられます。つまり、連続聴や音脈分凝が利用されているのかもしれませんが。

もう一つ、最後のトピックを示します。これは、実際に飛んでいる虫を捕まえるときに彼らは何をしているかを知るために、先ほどと同じマイクロホンを使って実験しました。コウモリが飛んできます。虫がここに飛んでいます。どうしますか。左手で捕まえましたね。見えましたが。左手で捕まえて食べています。こういうふうには捕まえます。

さて、彼らが今のように虫を捕まえるときにも、このようにドップラーシフト補償をすることがわかりました。では、どういうふうにして、何に対してドップラーシフトを補償するのか。以前は、虫から戻ってくるエコーに対してドップラーシフトを補償して、例えば虫の速度を計測するようなことが起こっていると考えられていましたが、私たちはそれに疑問を持ちました。

これは、この時点で虫はここにいる、コウモリはパルス長さを伸ばして、もう少し行くと方向を変えてここで捕まえるというのを、カメラと音と両方で見えています。単純に、虫があまりうろうろしないときには、コウモリはストレートに虫に向かって、捕まえます。これは、そのときに調べて測ったものです。

テレマイクで距離を計測すると、正面の壁から戻ってくるエコーから求めた距離は赤いラインと重なっているブルーのドットです。ビデオカメラで計測した正面の壁との距離が赤いライン、虫との距離が黒いラインです。ビデオで計測した天井との距離の変化は、オレンジ色のラインです。そして、先ほどのテレマイクで記録したエコーで計算される距離が、このブルーのドットです。

ドット1つは、一発パルスを出してエコーが戻ってきたときの距離ですから、連続的にはこういう点で表すしかありません。そして、点で表したものの周波数を計算すると、ブルーのドットは、ちょうど赤いラインと重なります。

すなわち、このときコウモリは、壁に対してドップラーシフトを補償していることが判ります。虫に対してはしていません。また、天井からも強いエコーは戻ってきます。天井からのエコーで天井との距離を計算したものと、ビデオカメラで計測した値がオレンジのラインで、一致しています。

また、赤いラインは、ビデオカメラで計測した正面の壁との距離です。ブルーの点と赤い線、ブルーの点と黄色い線は見事に一致していますから、エコーはこういうところから戻ってきているのがわかります。しかし、虫からのエコーは、あったとしても非常に弱いので記録されません。

そして、これは先ほどの例と同じです。ドップラーシフト補償を見てみると、エコーの周波数がこのように一定になっていることから、どうやら壁に対してドップラーシフト補償をしようとしていることがわかります。

次に、虫が動き回る場合は、そうはいきません。その場合には、記録した結果から言うと、この赤い線、オレンジの線は、先ほどと同じように、ビデオカメラのデータ、この黒い線は、ビデオカメラでガとの距離を計測したものです。

ガが動き回ったときには左側の壁からのエコーも強く、ここからガがくるっと回ったのでコウモリが左側を向いたために、左側の壁からのエコーが戻ってきています。そのときの周波数を計測すると、実はこんなふうになります。すなわち、ドップラーシフト補償を左の壁からエコーに対して実施していることがわかります。

何がわかったかという、いろいろパルスの周波数を変えて、戻ってくるエコーの周波数が一定になるようにしますが、それは正面の壁や横の壁を使っています。そして、ガからの直接のエコーは使われていません。ガからの直接のエコーの周波数を計算するとこのようになり、直接のエコーの周波数は一定に保たれないことがわかりました。

ということから、コウモリは、飛行中の場合にガではなく、大きい静止した物体に対して的を絞り、そこからのエコーが一定になるようにしていることがわかります。

この理由は、私の考え方では、先ほども出てきたように、戻ってくるエコーの周波数と強さを一定にすることによって、この搬送波にガの羽ばたき情報を乗せて聞き取るのではないかと考えています。

言い換えると、大きい物体からのエコーは強いので、遠く離れたところからでもそのエコーは戻ってきます。ところが、ガのような点音源は当たると散乱するので、エコーは殆ど戻りません。ですから、もし使うとしても、本当に目と鼻の先のもの以外は聞き取れないわけです。普通では役に立ちません。だから、遠い距離でも聞き取ることができるような信号を使い、その変調を見ることによって、信号抽出をしているのではないかと考えています。そのためのものが、ドップラーシフト補償や音圧補償ではないかというわけです。

最後に、予稿にも書いてありますが、感覚統合です。実は、感覚統合というのは非常に大事なことで、本日は視覚と聴覚の感覚統合についてです。視覚と聴覚では、処理速度が全く違います。視覚は、聴覚よりも大体50ミリ秒遅れて脳に届きます。

さて、点滅回数が何回かを判定してもらうためのデモです。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

ご覧になれましたか。もう一遍やりましょうか。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

1回でしたか。2回ですか。多くの人が2回と答えます。今度は音を消します。そうすると・・・1回ですね。

すなわち、今のような状況で、私たちは音に頼った知覚をするような感覚統合ができあがっています。先ほども話したように、音は、視覚情報が脳に入ってくる数十ミリ秒以前に入っていますから、音はそこで待ち構えています。だから、あとから入ってきた視覚情報を塗り替えることが可能です。だから、1回の点滅でも、それを2回に書き換えてしまいます。

スポーツで、音を聞かないと打ち損じるのも同じ理由です。通常の球技をやるときの球速は非常に速いですから、視覚だけではなかなか対応できません。そこで、打球音を使ってボールの軌道や速度などについていろいろな判断するのでしょう。あたかも見るようですが、あれは実は音を聞いています。音で見るのです。

次のデモです。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

これも、だんだんゆっくりになって点滅しているように見えますが、実は点滅速度は一定です。これは一種の錯覚ですが、脳の中の処理となると錯覚が現実になりますから、物理量としてはそうでも、脳の中では、心理量というか、神経系の量としては、統合されたものがまさにそうです。

次は、最初に音なしです。これは、ぶつかっているのか擦れ違っているのか、何とも言いえないところです。これに音を入れますと・・・。

(音声再生開始)

(音声再生終了)

さっきの不明瞭さが一気に解決されて、これはぶつかっているとしか見えません。かつ、今のコツンコツンという音ならぶつかっていますが、例えば、「シュッシュュッ」だと擦れ違っていると見えてきます。ですから、音の情報によって見え方が変わるのは、この辺りにも出てきます。感覚統合というのは、そのように非常に面

白いものです。

また、音によって質感も変わります。「カチンカチン」というと、何か硬いものがぶつかっているように見えますし、音の種類を変えると何となく、「ボヨヨン」というと、何か軟らかいものがぶつかっているように見えます。そういう意味で、私たちの仕組みはうまくできあがっていて、最初のタイトルにあるように、都合のいいように見え、聞こえるようになっています。

ということで、今日の私の話はここまでです。何か質問がありましたらどうぞ。

加我 力丸先生、どうもありがとうございました。皆さん、だいぶ不思議な体験をされたと思いますが、一番最後に感覚統合に触れていただいたので、今日の会にぴったりの、大変有意義なご講演でした。先生方、何かご質問はありますか。

Q 非常に楽しいお話をありがとうございました。質問というか、ちょっと感激したのですが、クラシックギターをやっていて、先生から低い音は弱く、高い音は強くはじくとよく言われていて、今日、それがよく理解できました。トレモロを弾くとき、ベースを1回弾いて上のメロディーを3回弾くことがあります。上手な人が弾くと四つ音が聞こえます。それが、先生が言われた連続聴と、音脈分凝ですか。

力丸 音脈分凝ですね。読み方は「ぎょう」です。

Q 「ぶんぎょう」ですか。ということで、趣味のほうのことですが、参考になりました。ありがとうございました。

加我 石川先生。

石川 私は精神科ですが、精神分裂病は劣性遺伝でホモで、これが自閉症もあります。それで、ボール投げをやると、その人と対照比較し、普通の人は、8人いれば8人がこうやります。そして、騒音をかけて仕事をさせると、全然関係なくやるのです。私たちは、騒音をかけて計算するとミスします。そういう特徴があります。

力丸 ああ、そうですか。

石川 そうすると、先生のお話は、基本的な、コウモリとも違うような異常性が分裂病にあると感じました。先生のいろいろな方法論を、分裂病患者にぜひやらせていただきたい。

加我 角田先生、どうですか。

角田 先生、ありがとうございました。音を途中抜いたもので名曲を流しておられましたね。あの部分にホワイトノイズを入れると、全帯域が入りますから、つながったように聞こえますね。あそこを、例えば別の音にするとどうなりますか。

力丸 別の音というのは、例えばそのバンドリジェクト的なものですか。それとも、別な曲を入れるのですか。

角田 別な曲です。

力丸 多分それはうまくいかないと思います。

角田 あの音は、全帯域が入っているので、自分でサボるといえるのか、抽出しているのですか。

力丸 それもあると思いますね。

角田 それとも、その音を、その間にそこを、これが次に流れてくるだろうと無意識のうちに引っ張り出していくのですか。

力丸 先ほどの説明で話したように、つながっていくだろうというのではなく、前と後ろを聞いて、そして真ん中をつなげていると思います。

角田 そういう解釈はできないでしょうか。

力丸 どういうふうにですか。

角田 つなげていくので、それでスピードが合わないということですか。

力丸 そうではなくて、どういうわけか、スピードは速くできます。つなげてやっています。ただ、今、お話しされたように、その帯域が抜けているとつながりません。ですから、その帯域が埋まっている必要があります。ただし、埋まっているといっても、完全に埋まっている必要はありません。それは、マスキングのクリティカルバンドのようなものからはずれていても、恐らくつながるようです。ただ、どのくらいつながるかというのは、その隙間の広さ、周波数によっていろいろですから、試してみないとわかりません。ただ、例えば別の曲を代わりに番こに入れたらどうなるかということ、恐らくうまくいきません。

角田 どうもありがとうございました。

力丸 あまり説明になっていないかもしれませんが。

加我 ありがとうございました。人工内耳は、術後の訓練が一番重要ですが、先生の今日の発表から随分ヒントがありました。人工内耳は、子どもも大人も、全く同じものしか使っていま

せん。脳の可塑性があって、子どもと大人は違いますが、そうであっても、いろいろ変化し得るということですね。大変貴重なお話でした。

私は、先生の話されたものを巧妙に使っているのが、多分テレビのコマーシャルではないかと思いますが、どうですか。

力丸 コマーシャルですか。

加我 コマーシャルが私たちに強く印象付けるために、いろいろと工夫している背景には、こういうものを知らず知らずに使っているのではないかという気がします。

力丸 経験的にそうされているのかと思います。

加我 それでは、先生、どうもありがとうございました。

1

聴覚シンポジウム 2012年3月10日
コンベンションルームAP品川

都合良く創り変えて聴くための
聴覚ネットワーク

同志社大学
生命医科学部・生命医学研究科
力丸 裕

2

神経系の情報処理について

- 「音を聴く」というのは、耳に入ってくる音を聴くのではなく、実はリアルタイムで「都合の良い音にのみ変えながら聴く」ということ。
- しかし、神経系の演算速度は非常に遅く、パソコンの300万分の1にすぎないので、パソコン的リアルタイム処理は不可能。
- 実は、脳は音源に依る良い信号生成・修正装置。
- 現在の工学に欠けている「省エネルギー・高効率」アプローチが、ここにある。

3

現在の情報処理は

- 効率が悪いから高速化が必要となる
- 効率が悪いから集積化が必要となる

→力まかせ、ムダが多い、精度が低い

→例えば、音声認識がコンピュータではできない

→高速CPUでもエネルギーの殆どが熱になり、浪費が極端に多い

4

効率の良い情報処理とは

- ムダのない安定した精度の高い処理
- エネルギーを浪費しない処理
- 低速で効率の良い情報処理の実現をめざす

5

遅い処理でのリアルタイム処理

- どのようにすれば、遅い演算速度で正確なリアルタイム処理ができるのか？

→ムダを省く
→手抜きをする

6

聴覚系の役割

- 危険を検知する
 - 寝ていても音は聞こえる→脳死判定
 - 音源定位
 - 早いもの勝ちの原理
- 音声コミュニケーション
- 音声で考える→聴覚障害は重大
- 音楽鑑賞
- 音による環境計測（生物ソナー）
 - コウモリ、イルカ、盲人

7

耳は何をするのか？

- 周波数分析をする。→残りは脳の仕事。

崖辺で打ち寄せる波に揺れ動く2枚の枯れ葉を見て、沖で何が起きているか判定できるか？

聴覚系は、これと同様なことを実時間でやっている。

2枚の枯れ葉を浮かべる崖辺は耳。
2枚の枯れ葉を見て何が起きているかを判定するのが脳。

8

連続聴：脳によるリアルタイム修復

元のメロディー
空白入り
ノイズ入り

9

ない音を聴く原理：順番通り聴く？

知覚 A B C
処理 A C B

10

欠落部分修復処理

- 音の順番通りには、処理されない
- 最初と最後を聴いて、間の部分を創る
- これをどこかに保存（バッファ）
- 再生する
- したがって、音の順番通りに聴こえる
- しかも、リアルタイム再生

11

早いもの勝ちの原理：エコーの抑圧

はじめの部分を通大抑制し、後続部分を再生する

12

- はじめに来る音だけ聴いて、後から来る音が聴こえなくなる仕組み
- こだまを押さえるのは手抜き処理のための秘訣
- 残響環境でもコミュニケーションが容易になる

13

こだまを抑えた別の例

• パツパのコーラル

ピアノで普通に弾く ピアノ
 ピアノで後ろから弾く ノアピ
 ピアノで後ろから弾いて逆再生 ヌアハ

ピアノがオルガンに変わる！

14

早い者勝ちの原理：両耳性先行音効果 precedence effect

音は左右どちらから聞こえますか？



ヘッドホンでは、この現象は起らない...

15

- はじめの音源に注目，エコーである後続音の方向は無視
- 危険回避のためのキーポイント

• ヘッドホンでは、この現象は起らない

16

音脈分凝

- 音の流れを都合よく創りあげる

17

音脈分凝

auditory stream segregation

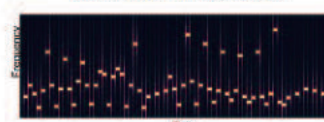


Duration = 400ms Duration = 100ms
 Duration = 200ms Duration = 75ms

18

メロディの音脈分凝

auditory stream segregation



Duration = 600ms Duration = 100ms
 Duration = 300ms Duration = 75ms

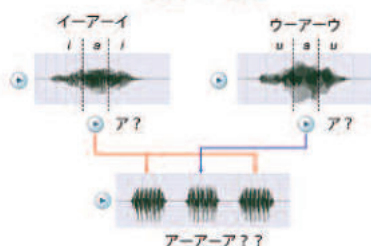
19

音声知覚

- 母音の知覚

20

母音の知覚



21

母音の知覚

- 音響的にまったく異なった母音を脳が同じ母音として創り変えている
- 外国語で母音の違いが分からないのは、脳が日本語用に母音を創り変えているから

22

あいうえお

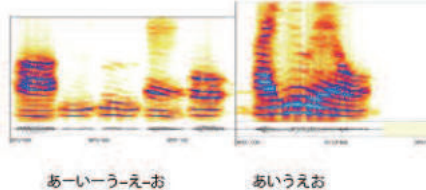
あーいーうーえーお

あいうえお

ホントはどんな音なのか？

23

「あいうえお」の構造



24

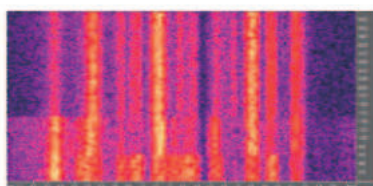
- 「あ+い+う+え+お」が「あいうえお」ではない！
- 文字と音は一致しない
- 音を聴いて、脳が文字に合わせて創り変えている！？

25

脳での音声情報の創成

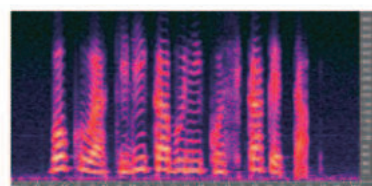
26

雑音劣化音声 1

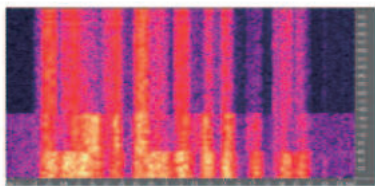


27

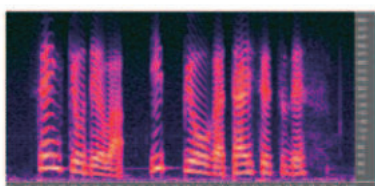
ほくは切り株に腰掛けた



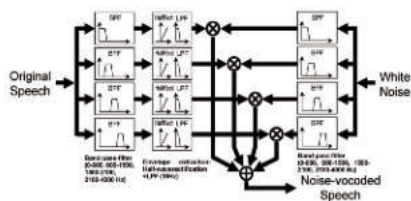
雑音劣化音声 2



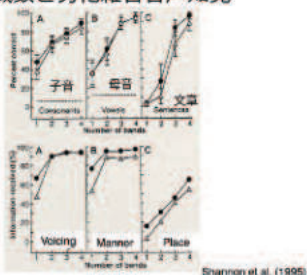
選挙では一票が大切です



劣化雑音音声の作成



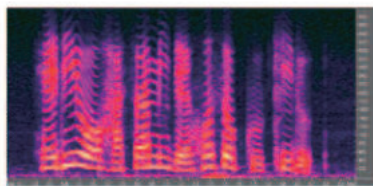
帯域数と劣化雑音音声知覚



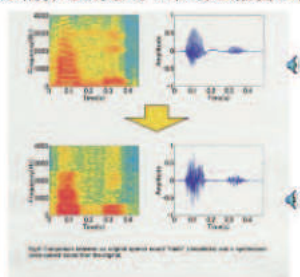
何がわかったのか？

- 通常音声知覚に使われている場所と通常は音声知覚に使われていない多くの場所を使って、脳の中で雑音を音声に創り変える作業が実行された

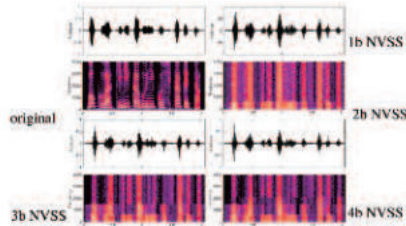
へりをはさみで細く切る



振幅の輪廓を残して4帯域の雑音に置換



劣化雑音音声の帯域数

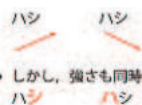


帯域数と劣化雑音音声知覚

- 帯域数が増すと、了解度は上昇し、最終的には通常の音声に接近する。
- 帯域数が増し劣化度が減少すると、神経ネットワークへの負荷は減少する。
- 従来のネットワークで対応できるので、新しいネットワークは不要となり、脳を部品とした補聴器は形成されない。
- 脳を部品とした補聴器の形成には、新しいネットワークの創成が必要なので、過度の難易度が不可欠。

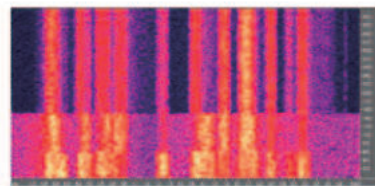
日本語ピッチアクセント

- 日本語のアクセントは、基本周波数の上昇下降変化（ピッチの変化）によって創られている

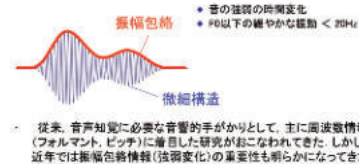


- しかし、強さも同時に変化している

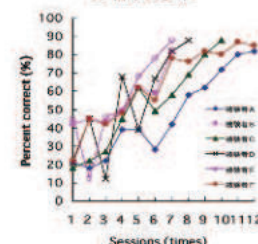
雑音劣化音声 3



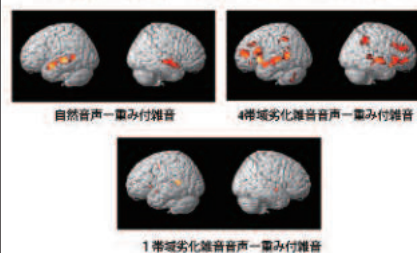
振幅包絡情報に基づく音声知覚



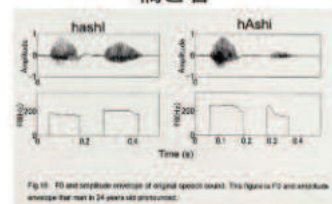
訓練効果



劣化雑音音声に対する3D-fMRI像



日本語ピッチアクセント：橋と箸



基本周波数と振幅包絡：
箸か橋か？



まとめ

- 雑音で置き換えられた音声は、訓練によって、了解可能になる。
- 通常使っていない情報処理機構が使用され音声として知覚される。

補聴器式リアルタイム劣化雑音
作成装置

- プログラマブル
- チャンネル数、境界周波数変更可能
- だれでも、どこでも劣化雑音音声訓練が可能
- 外国語学習、ボケ防止訓練にも活用

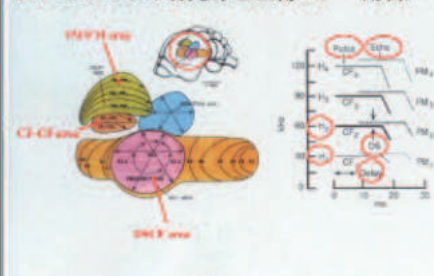
リアルタイム劣化雑音補聴器

- サンプリング周波数：16kHz（再生帯域は4kHzまで）
- バンド分割数：4
- 境界周波数：685Hz, 1563Hz, 2198Hz

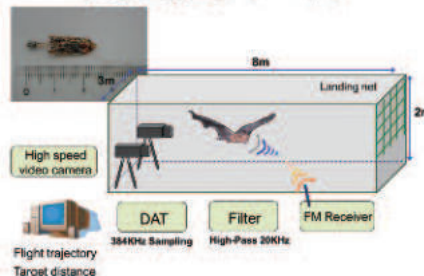


ピッチの知覚

ヒゲコウモリの聴覚野と生物ソナー用音声



超小型軽量テレマイク

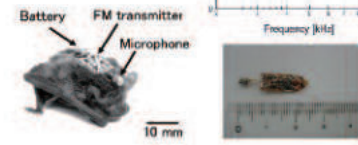


音による精密計測

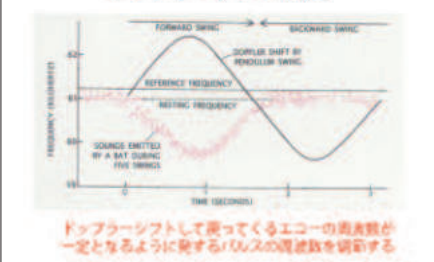
- コウモリの生物ソナーのしくみ

ワイヤレス・マイクロフォン：
テレマイク

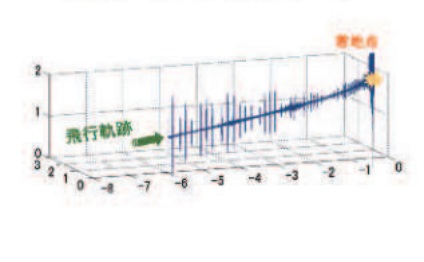
アンテナ、電池込 0.5-0.6 g
周波数特性 ±3 dB (40-100 kHz)



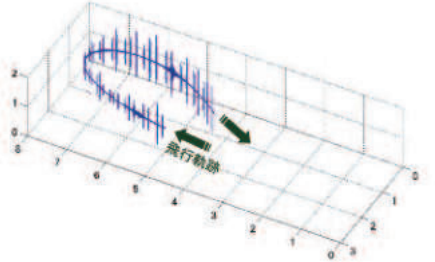
ドップラーシフト補償



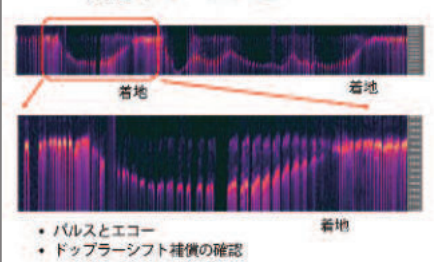
飛行中のパルス発射パターン



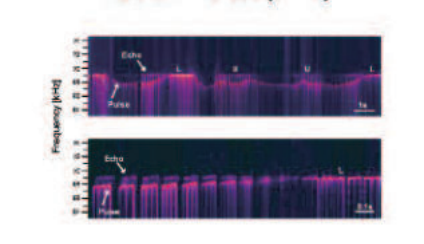
飛行中のパルス発射パターン



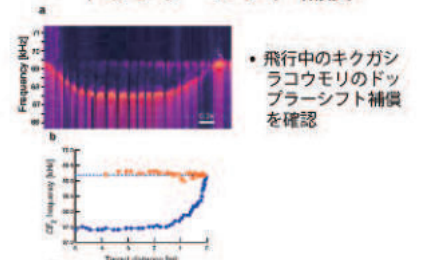
飛行中のパルスとエコー



周波数の変化(CF2)

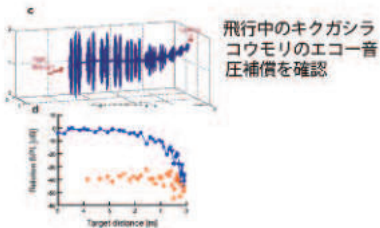


ドップラーシフト補償



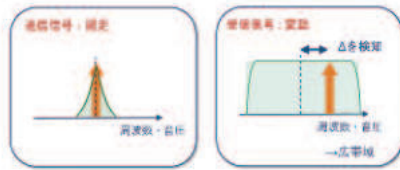
58

エコー音圧補償



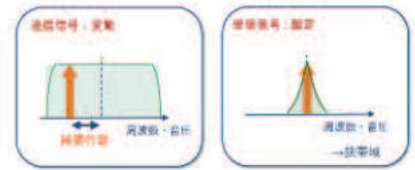
59

補償行動の目的 人工ソナーvs生物ソナー



60

補償行動の目的 人工ソナーvs生物ソナー



61

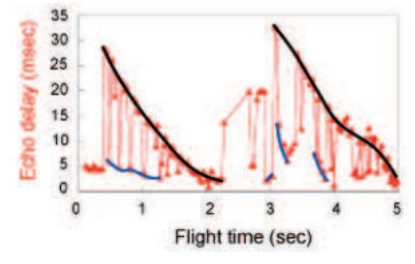


62



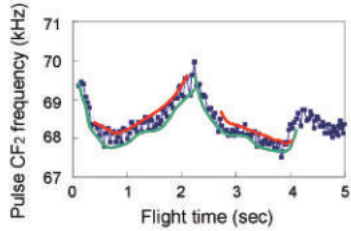
63

エコー遅延



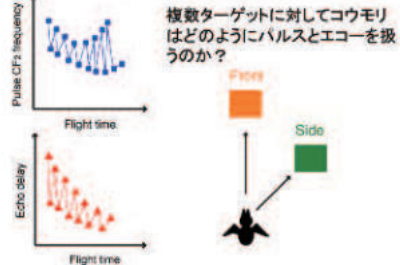
64

パルス CF2 周波数



65

パルス CF2 周波数 と エコー遅延



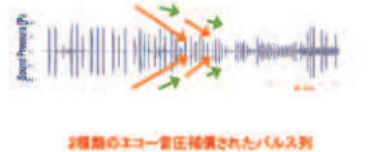
66

実時間・時分割情報処理

- Doppler-shift補償
 - ←パルスCF2周波数の並列的变化
 - ←複数標的からDoppler-shift量の異なったエコーCF2に
対する補償
- エコー遅延
 - ←並列的エコー遅延の存在
 - ←距離の異なる複数標的からのエコーの測定

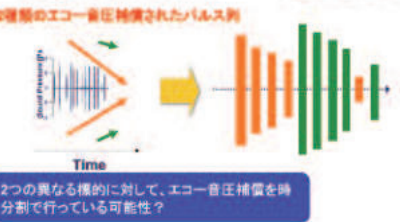
67

複数標的に対するエコー音圧補償



68

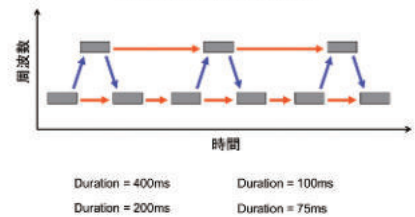
複数標的に対するエコー音圧補償



69

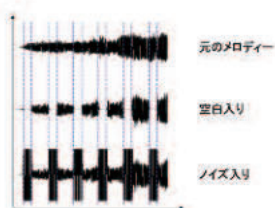
音脈分凝

auditory stream segregation



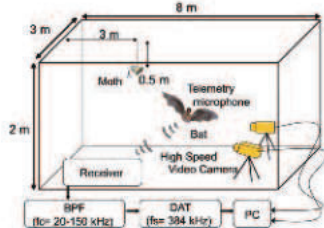
70

連続聴：脳によるリアルタイム修復



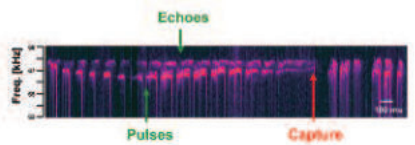
71

飛行中のガを捕獲する方法



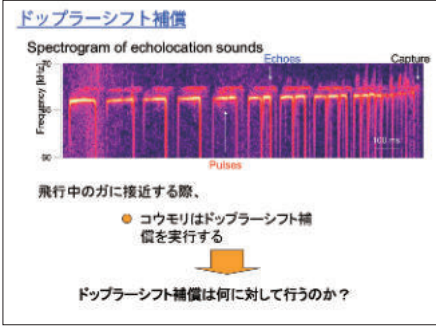
72

ガを捕獲中のソナー音

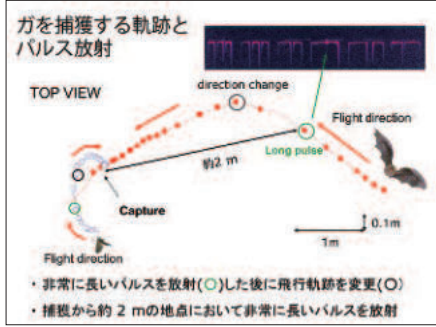


コウモリは採餌行動においてもドップラーシフト補償を行っ
ていることが解った。

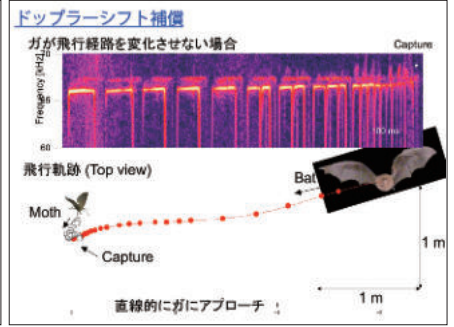
73



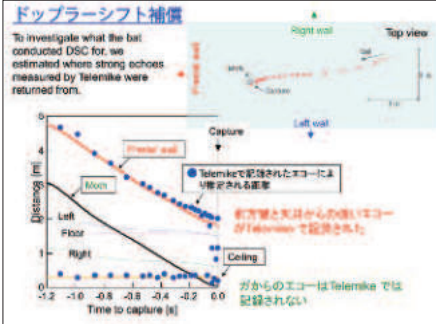
74



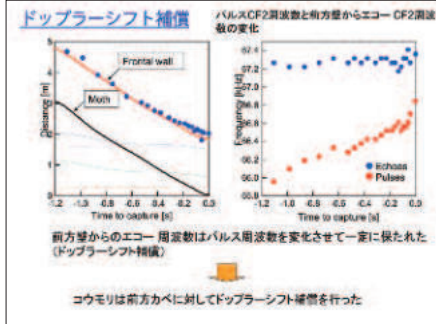
75



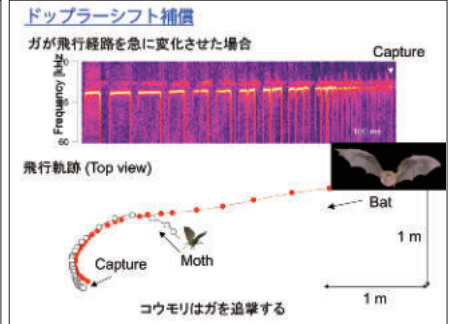
76



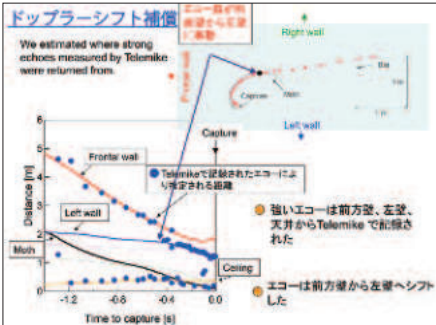
77



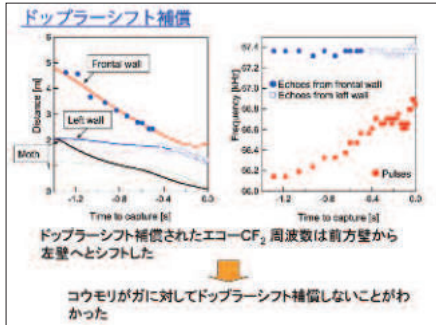
78



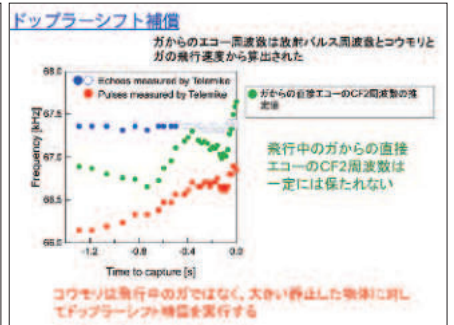
79



80



81



82

感覚統合

・ビデオ・デモ

83

点滅回数

84

点滅間隔

85

●

86

ありがとうございました

・ <http://neuro.doshisha.ac.jp>
 ・ hrikimar@mail.doshisha.ac.jp

1. 視覚研究

① 網膜ジストロフィーにおける最近の知見

感覚器センター 視覚生理学研究室／室長

角 田 和 繁

角田 私の話は、「網膜ジストロフィーにおける最近の知見」ということです。感覚器シンポジウムも第7回ということで、大抵私自身の研究の話をしていましたが、今回は眼科以外の先生もたくさん来られているということで、どちらかという広い話で、眼科の網膜ジストロフィーについて今いったいどんなことが行われているのか、どんな感じで研究が進んでいるのかということをお話します。眼科の先生方には少し物足りない話になるかもしれませんが、どうかご容赦ください。

早速ですが、網膜ジストロフィーということですが、非常に代表的で日常よく見るような遺伝的な網膜の変性疾患はたくさんありまして、こういった名前を挙げてみました。まず、網膜ジストロフィーのイメージのつかんでいただくために、この中でも非常に代表的と言われている網膜色素変性の患者はどんな感じか紹介します。網膜色素変性症は、「Retinitis Pigmentosa」とか「RP」と呼びますが、正常のきれいな眼底に対して、網膜の周辺部にざらざらと色素が付いたような汚い眼底です。

発症にはいろいろな時期があって、幼少期に出るものから中年以降出るものまでさまざまです。主に暗いところで働く杆体（かんたい）機能がやられていく病気です。従って、夜盲という症状が出て、夜見づらくなったり、周辺の視野が見づらくなったり、最終的には視力低下とか、そうやって両眼性にゆっくりと進行していく病気です。

一部は、先天性難聴を伴うアッシャー症候群1型から3型まで言われていますが、そういったタイプもあります。また、5千人に1人ぐらいが罹患しているという、世界的にも非常に数の多い疾患です。これはアッシャー症候群の患

者ですが、矯正視力と言って眼鏡で補正した最大の視力が0.4と0.5です。これは悪いですが、日常生活でそれほど困る視力ではありません。

ただ、この患者に視野検査をすると、このようになっています。見えている範囲は、正常では大体この辺ですが、これがこのように狭くなってしまっています。眼科の規則で言うと、 $1/4$ の視野指標で10度以内という求心（性）視野狭窄になっていますので、視覚障害で言うと2級に相当します。患者としては非常に不便な状態です。

例えば網膜色素変性症の患者の協会という、患者同士の情報交換とか、研究に対する支援とか、政府に対する働き掛けを一生懸命やっている団体があって、私自身も、この団体から助成金をもらっています。また、平成8年に厚労省の特定疾患に認定され、この病気の患者は治療費を取られないことになっています。

一例を示しましたが、たくさんあって、この20年間、10年間に、いろいろな意味でこの病気に関する状況もかなり変わってきました。一つは臨床における診断において、あるいは原因遺伝子の解明等に伴う疾患外の変化等、あるいは治療法に関する考え方についてそれぞれ分けて、細かくはお話しできませんが、ざっとお話しします。

まず、臨床における診断ですが、大きいのは画像診断が進歩したことです。一つは光干渉断層計、もう一つ日常よく使う自発蛍光という機械があります。こういった新しい画像診断、非侵襲的な方法が一般化してきたことが大きなトピックスです。

今日は、特にOCT（光干渉断層計）について紹介します。われわれ眼科医は、網膜ジストロフィーの患者に何をするかということですが、診断は基本的に電気生理を行います。すなわち、顔をここに突っ込んで光をぱっと浴びせて、網

膜の電気反応を見る。コンタクトレンズを付ける。これは、今も昔も非常にスタンダードです。

正常だとかいうシリーズで撮りますが、眩しさを訴える患者の場合は、明るいところの錐体機能が落ちています。それで、錐体機能不全という診断が下ります。ただ、これは非常に細かい検査で、プロトコルが厳密に国際臨床視覚電気生理学会で定められていて、光の強さとかいろいろと決まっています非常に面倒です。これは、私の病院の東京医療センターの標準の ERG セットですが、きちんと診断するためには、これぐらいのことをしなければいけません。

一般眼科医にとっては、電気生理 (ERG) は、手の付けづらい検査法です。これは非常に代表的な症例の網膜ジストロフィーを出してきました。いろいろとありますが、これらは大体が眼底に異常がありますから、誰が見てもおかしいことがわかります。そして、大学病院に送ったり、詳しい検査のために大きい施設に送りますので間違ふことはありませんが、実際に困ることがあります。

こういう疾患がだんだんわかってきました。例えば、このあとに紹介する三宅病とか、眼底が正常なタイプの錐体ジストロフィー、これは KCNV2 網膜症、これらは全部正常です。健康診断だと全部擦り抜けますが、視力はこれだけ悪いです。こういう方は、頭に異常があるのではないかと、弱視ではないかと、大体誤診されています。こういう方は、眼底検査や造影検査をしても異常が見つかりません。では、電気生理をやるかということ、そういうこともできないという病気です。

そこで、OCT が出てきます。OCT は、今まで網膜を表から見ていたものを、縦切りとか、深さ方面に切って断面を見ようという技術です。レーザーを使ってこういうことができるようになりました。最初に応用されたのは1996年で、そのあと技術的に大きな進歩があって、2006年からスペクトラルドメイン OCT という方式に替わり、これだけきれいに網膜の断層面が見えるようになりました。

この厚さが大体200 μm ぐらいです。視細胞が大体60 μm ぐらいなので、視細胞層の細かいところまで見えるようになりました。これで診断の技術が一変しました。これは、眼底が正常で

造影検査でも異常が出ないタイプの錐体ジストロフィーの患者ですが、電気生理をちゃんとやると、一見正常だけれども錐体の機能が低下していることがわかります。

これを OCT 等で見ると、これが正常だとすると、一見正常ですが、よく見ると、COST ラインという視細胞外節の部分とか、IS/OS (ライン) という視細胞内節の部分が非常にダメージを受けている、網膜の厚さも薄くなっていることがわかりました。少なくとも視細胞の病気があることが、数秒の検査でわかってしまいます。

これは別の例です。あとでまた紹介しますが、三宅病という、眼底が一見きれいで、一般の病院では診断が全くつかなかった病気です。眼底検査も造影検査も正常です。ただし、視力は悪く、眼鏡を掛けても0.1しか出ません。この病気はもっと厄介で、電気生理学的な検査をしても全部正常に出てしまいます。どうしてかということ、真ん中の一部分だけが悪いからです。

こういう病気の方を OCT で撮ると、正常に対して真ん中の部分がおかしいことがわかります。黄斑部の中心窩という場所の内節の部分が膨潤化して、中心の視細胞の外節の部分が欠損しています。少なくともこの病気に関しては、この診断がついてしまうぐらい特異的な所見です。非常に役に立つようになってきています。

簡単にまとめると、網膜ジストロフィーの正確な診断のためには、電気生理学的検査 (ERG) は必須ですが、近年一般化してきた OCT を使うことによって、視細胞構造の異常の検出率が非常に高くなっていて、今では、OCT の出現によって、今まで ERG の専門家でなくてはできなかった網膜ジストロフィーの各種の診断、少なくとも早期のスクリーニングは、理屈では誰でも可能になったということで、非常に大きな進歩がありました。

二つ目のトピックスとして、「各疾患原因の解明と、それに伴う疾患概念の変化」というのがあります。これは、代表的な網膜の遺伝性疾患を列挙しました。こちらにあるのは、今までにわかってきた原因遺伝子のリストです。すべてわかっているわけではありませんが、いわゆる遺伝性疾患のほとんどすべての原因遺伝子がわかってきました。もちろん、患者単位で言うと、まだ見つかっていないものがありますが、疾患

と原因との関係はだいぶわかってきました。

一番最初に網膜色素変性の原因遺伝子のロドプシン (Rhodopsin)、が見つかったのが1990年ですので、まだ20年そこそこしかたっていません。この20年、この10年間、あるいは特にこの5年間に異常な勢いで原因が解明されてきています。そのうちの一つ、当院で見つかった病気についてお話しします。

オカルト黄斑ジストロフィーは、今、われわれは「三宅病」と呼んでいます。どういう病気かという、「オカルト」というのは、病気の異常が見つからない、一見目に見えないという意味で使っています。すなわち、眼底所見及び造影検査で異常が見られない優性遺伝の黄斑ジストロフィーを、名古屋大学の三宅（養三）教授が1989年に見つけて、こういった病名で呼んでいます。

これは、先ほどもちょっと紹介しましたが、非常に厄介な病気です。視力が悪くなりますが、眼底は全く異常がありません。造影検査をしても異常がありません。普通の病院では、大体この時点で頭のCTを撮ったりMRIをします。さらにERGで詳しく検査をしても、異常が見つかりません。15年ぐらい前から一般化していますが、多局所ERGあるいは局所ERGを撮ると、真ん中だけ反応が落ちていることがわかって、ここで初めて異常が証明されます。

これは新しい病気で、世界的にもどういった病気かわかりませんでした。われわれが原因を調べて、日本の中に大きな家系があることがわかりました。家系調査をして遺伝子を見つけようというプロジェクトを2007年にスタートして、大きな家系を中心にフェノタイプ (phenotype) をたくさん調べて、当院の分子細胞生物学研究部の岩田岳先生と共同で1年調べて、オカルト黄斑ジストロフィーの一つの原因遺伝子であるRP1L1が見つかったことを報告しました。

これは、網膜の視細胞の内節、一部は外節に抑制している遺伝子で、主に視細胞の構造に大きく関与していると言われてはいますが、詳しいことはまだわかっていません。今まで全くわかっていなかったものなので、全国的に患者を洗い出して、原因をさらに調べていますが、今のところ主に臨床的に三宅病と診断される患者の中に、RP1L1の変異が原因であるものと、明らかにそうでないものが何種類か混在しているこ

とがわかっています。現在、全国の先生方に協力していただいているところですよ。

もう一つ、網膜色素変性症について最新のトピックスをお話しします。網膜色素変性症は遺伝することで有名ですが、優性遺伝、劣性遺伝、X染色体劣性遺伝といっぱいあります。多くは孤発例ということで紹介されます。現在わかっている遺伝子の種類はたくさんあって、40から50種類と言われてはいます。優性が17種類、劣性が22種類、X-linkedが2種類ぐらいと言われてはいます。

欧米人で主に研究されていますが、最初に見つかったロドプシンをはじめとして、優性遺伝の場合は、欧米の研究をまとめると、大体50%ぐらいはどれかに引っ掛かります。劣性遺伝の場合は60%ぐらい、X-linkedは種類が少なくても大体80%ぐらいが引っ掛かります。

ただし、日本ではまとまった研究がなく、例えば優性遺伝に関しては、欧米で多いはずのロドプシンは非常に少ないと言われてはいます。大きな研究は東北大でまとめられてはいますが、これによると、大体一通り調べると25%ぐらいしか見つかりません。さらに劣性遺伝とかXリンクに関しては、パーセンテージもはっきりしないという状況です。

われわれが病院で調べる場合の一つの方法としては、チップを使って変異を調べる会社が海外にありますので、そういうところへ送ります。アスパー・バイオテックという、よく使われる会社ですが、「優性遺伝の網膜色素変性を調べてください」と言ってサンプルを送ると、16種類も調べてくれます。あるいは劣性遺伝のセットで送ると19種類も調べてくれますが、日本人の血液はほとんど引っ掛かりません。

すなわち、劣性遺伝の場合はほとんどが原因不明です。これは、いろいろな施設が一生懸命研究しているものですが、つい先頃、(国立障害者)リハビリテーションセンターの成果で、劣性遺伝のうちEYSという、ヨーロッパで結構多く見つかっている原因ですが、これが30%以上を占めるといって、ちょっとびっくりするような報告が出てきました。

同時に同じような報告がほかの施設でも出てきました。恐らくこういったのをきっかけにして、日本の患者の中での網膜色素変性の状態とか分類、あるいは、こういった変異があるとど

のくらい進行が厳しいのか、どのくらいゆっくりなのか、そういった表現型と遺伝型との関連クリエーションがかなり明らかになってくると思います。それによって将来の治療に結び付いていくという大事な研究です。

「3番」と「4番」は紹介する時間がないので、最後に行きます。「治療法についての動向」ということでお話しします。網膜色素変性症の患者を診察すると、質問のパターンが決まっています、まず、「私は失明するんですか」と、非常に深刻な病気ですので大変心配します。すなわち、経過とか予後についての質問がたくさんあります。また、子どもがいる場合は、子どもに遺伝するのかどうかとか、遺伝に関する質問もたくさん寄せられます。

もう一つ多いのが、治療法についてです。治療法はないと言われていいますので、「治療法はないんですね」とか、「今、開業医の先生からこういった薬をもらっているけれども、本当に効くんですか」といった質問がたくさん寄せられます。治療に関する質問に関して最近特に増えてきたのが、「私は、網膜色素変性症と言われたんですけど、iPS細胞の治療はここで受けられますか」といった質問です。大変よく勉強していて、最近のトピックスに非常に敏感で、いろいろなことを聞いてきます。

網膜色素変性症の治療法についていくつか、ちょっと怪しげなものから最近のもの、将来のものまでまとめてみました。これはいきなり変わったスライドですが、ホームページから取ってきました。こういったものがあります。北京視覚網膜色素変性症治療チュウシンの先生です。もちろん直接存じ上げてはいませんが、「35万RP患者的福音、視覚網膜色素変性、不治の病にあらざ」と書いています。

中国の北京何とか中心のところで、渡航費込みで100万円払って網膜色素変性症を治してくれると、ホームページで患者に宣伝しています。これは何をやっているのかというと、恐らく脈絡膜血管を胸膜から抜いて、そこを切って結紮(けっさつ)して血を流すか何かしていますが、科学的根拠がはっきりしない、実際にどういふところかわからない部分が多いです。そういった治療にたくさんのお金を払って行く方がいて、患者団体も、こういう怪しいところへ行かない

ようにと広めているようです。こういうのは、比較的多くやられているところもあります。

中国のことをあまり悪く言うわけではありません。網膜色素変性症の患者の鼻骨を削るという治療がかつて某大学で行われていた時期がありました。やっていた先生に直接聞いたところでは、この辺を削ることによって、血流が上がって、それで治るという話があったそうですが、もちろん今は行われていません。要するに、打つ手がないためにいろいろなことが定期的に行われていました。

これも一般的です。針治療ですが、本当にたくさんやられています。うちの病院の近くの世田谷区内の某病院のホームページから抜粋してきましたが、「私たちに任せください」と。これは耳鼻科も入っていて、目と耳を治します。当然、網膜色素変性症もその対象疾患に入っています。書いてあることがなかなかすごくて、「ほとんどの方が治ります。ただし、20人に1人ぐらい、残念ながら進行が止まらない方がいます」。20人のうち19人が治るといふとすごい治療ですが、患者も行くところがないので、こういったところに行って救いを求めているといった現状があります。皆さん、それだけ苦勞をしています。もちろん、われわれは、患者に積極的にこういったところを勧めることはありませんが、実際に治療を受けている方も多いです。

現在、実際に何が行われているかということ、積極的な治療法はまだありません。最終的には、保護のための眼鏡を作ったり、あるいは、今残されている目の能力を最大限生かすためのリハビリテーションのようなもの、生活指導のようなものが中心になります。あと、いろいろな内服が行われています。例えばキサントフィル製剤は古くからある薬ですが、あと、各種ビタミン剤とか、カルシウム拮抗薬です。一部、大学院等では一生懸命検査をしていろいろと使っていますが、今のところ、確実なエビデンスがあるものはないと言われています。あとは、白内障とか、黄斑部のシスト、こういう病気特有の症状が出ますので、併発症に対する治療はそれぞれ行います。

結局共通で行われているのは、こういった指導です。ただ、現在国内で行われている薬物の治験があって、一つは点眼剤、プロスタグランジン製剤という、もともと白内障の治療薬です

が、こういったものを使用して神経を保護して治していこうという治験とか、あるいはバルプロ酸、これはてんかんの薬です。デパケンです。それを使って網膜を復活していこうという治験が行われています。

これは現在の状況ですが、世界的に新しい治療法に向けた取り組みは非常に盛んに行われています。それをこれから最後に列挙していきます。一つは内服治療です。レーベル先天盲は網膜色素変性の早期発症の重症タイプですが、カナダのQLTという会社が、レチノイドの薬を内服することによって、視機能が上がったという報告をしています。これも現在、治験が進行中です。ただ、これは飲み薬です。

それ以外に、例えばこれはアメリカを中心に行われて非常に話題になっていますが、遺伝子治療があります。網膜色素変性の原因遺伝子は40種あると話しましたが、そのうち特に遺伝子導入しやすいRP65という原因遺伝子の重症型の網膜色素変性症に対して、遺伝子治療が2007年から行われています。

これは非常に大々的に、たくさんの治験が同時進行で行われているようです。ごく最近出たのは、15人の子どもとか大人に対して、これは網膜下という目の中に注入しますが、それによって3年間のフォローアップで比較的安定した良好な成績が出ています。ただし、非常に重症な方に対してしか行っていません。網膜色素変性症以外にもスターガルト病とかコロイデレミアといった重症な病気に対して、まさに今から治験が始まるとうところですよ。日本では行われていません。

あとは、ちょっとまた違いますが、神経栄養因子がいくつかあって、そのうちの毛様体から得られた栄養因子によって網膜色素変性を治そうという治療です。これは比較的古くから治験が行われています。このあと、阿部先生から詳しいお話があるかもしれません。それが2003年から行われています。これは2006年の論文で、比較的いい成績が得られました。

これは、日本でもちょっとタイプの違う、人の色素上皮由来の栄養因子を使って、この治療をするという治験が本当にもうすぐ始まるとうしています。もしかしたら始まっているかもしれません。まさに九州大学でこれが行われてい

るところですよ。

それ以外にも、例えば、患者さんが非常に勉強されているES細胞、iPS細胞による視細胞を誘導して目の中に入れてあげようという治療も盛んに行われています。医療センターの家永先生たちも研究しているようですよ。あと、日本で有名なのは、神戸の理研（理化学研究所）で行っています。ただし、治験まで行くのは、ちょっと先ですよ。ES細胞を使って、スターガルト病の患者に入れて成績がよかったという報告が、先月ぐらいに「ランセット (The Lancet)」という雑誌に出て、世界的に非常に注目されている領域ですよ。

最後になりましたが、日本の研究を紹介しません。人工網膜というのがあります。大阪大学の不二門（尚）先生にスライドをお借りしました。要するに、人工網膜は、人工内耳とアイデアは一緒ですよ。外の景色をカメラに取り込んで、カメラに取り込んだ景色を単純化して、その単純化した情報を網膜の上に多数の電極で刺激して、同じような形のものを情報として目に入れようという試みですよ。

これは非常に歴史が古いよ、たくさんの国で既に30以上の施設で開発中ですよ。そのうちの大阪大学のプロジェクトですよ。実際にカメラがここにあつて、この形をカメラに撮つて、それを単純化して画像に変換していきます。最終的にドットの形にまでして、ドットの部位に応じた電極を発火させて、それで網膜を刺激するというやり方をしていきます。

これは実際に人で行われています。2010年に大阪大学において、重症の網膜色素変性の患者2名に対して行って、2ヵ月埋め込みをしています。この患者に、埋め込んだ状態で視覚刺激を見ていただいて、これは縦だと思ひ込ませて、入れたあとのリハビリが大事なので、そういった訓練をしているところですよ。

以上、非常にまとまりのない話でしたが、網膜色素変性を含めて網膜ジストロフィーの研究は非常に進んでいて、診断から治療すべてが同時にリンクしたかたちで活発に行われています。将来的には、「治療法は全くないんだよ」と患者に答えなければならない時代はなくなるのではないかと期待しています。

以上です。ありがとうございます。

第7回 感覚器シンポジウム 平成24年3月10日

網膜ジストロフィーにおける最近の知見

東京医療センター臨床研究センター
(感覚器センター)
視覚生理学研究室 角田和繁

代表的な網膜ジストロフィー

- * Stargardt disease (スターガルト病、*ABCA4* disease)
- * Rod-cone dystrophy (網膜色素変性症)
- * Cone-rod dystrophy (錐体杆体ジストロフィー)
- * X-linked retinoschisis (X染色体性若年網膜分離症)
- * Occult macular dystrophy (三宅病)
- * BEST病 (卵黄状黄斑変性症、Bestrophinopathy)
- * クリスタリン網膜症

代表的な網膜ジストロフィー

- * Stargardt disease (スターガルト病、*ABCA4* disease)
- * Rod-cone dystrophy (網膜色素変性症)
- * Cone-rod dystrophy (錐体杆体ジストロフィー)
- * X-linked retinoschisis (X染色体性若年網膜分離症)
- * Occult macular dystrophy (三宅病)
- * BEST病 (卵黄状黄斑変性症、Bestrophinopathy)
- * クリスタリン網膜症

網膜色素変性 (Retinitis pigmentosa; RP)

= 杆体錐体ジストロフィー (Rod-cone dystrophy)

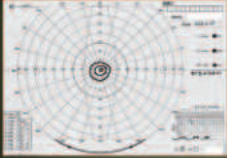
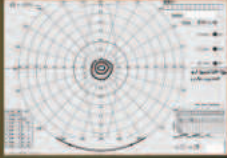



RP, 69才女性 正常眼底

- * 発症は出生後から中年以降までさまざま
- * 杆体機能が錐体機能に先行して障害される
- * 夜盲、視野狭窄、視力低下。両眼性にゆっくりと進行
- * 一部は先天難聴を伴う(Usher症候群)
- * 5000人に一人が罹患

網膜色素変性(Usher症候群 60才、女性)

矯正視力 右(0.4)、左(0.5)

1-4視標で10度以内の求心性視野狭窄
視覚障害2級相当



JRRPS

- * JRRPS: 日本網膜色素変性症協会
- * 平成8年から厚労省の特定疾患に指定

網膜ジストロフィーにおける最近の知見

- 1) 臨床における診断法
 - * 光干渉断層計 (OCT)、および網膜自発蛍光による早期診断
- 2) 疾患原因の解明と、それに伴う疾患概念の変化
 - * オカルト黄斑ジストロフィー (三宅病)
 - * 網膜色素変性
 - * スターガルト病 (*ABCA4* disease)
- 3) 治療法についての動向
 - * 将来の治療への取り組み

網膜ジストロフィーにおける最近の知見

- 1) 臨床における診断法
 - * 光干渉断層計 (OCT)、および網膜自発蛍光による早期診断
- 2) 疾患原因の解明と、それに伴う疾患概念の変化
 - * オカルト黄斑ジストロフィー (三宅病)
 - * 網膜色素変性
 - * スターガルト病 (*ABCA4* disease)
- 3) 治療法についての動向
 - * 将来の治療への取り組み

1) 臨床における診断法

網膜電図 (ERG)



まぶしさを訴える19才、男性

	桿体反応 (Scotopic 0.01)	桿体・錐体反応 (Scotopic 30.0)	錐体反応 (Photopic 2.7)	錐体30Hzフリッカー反応 (Photopic 2.7)
患者	Normal trace	Normal trace	Abnormal trace (circled)	Abnormal trace (circled)
健康者	Normal trace	Normal trace	Normal trace	Normal trace

錐体機能不全

国際臨床視覚電気生理学学会 (ISCEV Standard Protocol)

暗順応 ERG

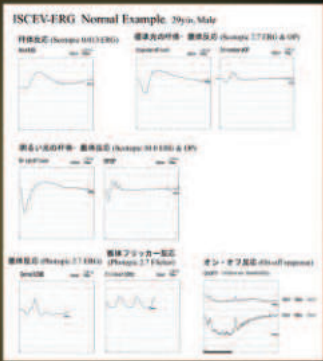
1. 桿体反応 (Scotopic 0.01) 20分以上の暗順応
2. 標準光による反応 (Scotopic 3.0)
3. 最大応答 (Scotopic 10.0 or 30.0)

明順応 ERG

4. 錐体反応および30 Hzフリッカー (Photopic 3.0) 10分間の明順応

その他、刺激光量、電極等につき細かく測定法を規定

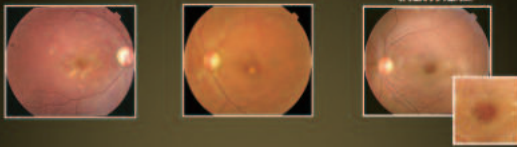
東京医療センターの標準ERGセット



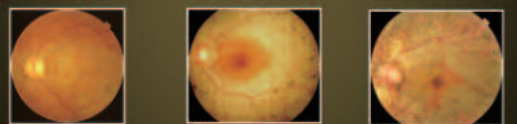
ISCEV-ERG Normal Example 39yo, Male

一般眼科医にとって、ERGは手の付けづらい分野

スターガルト病 Best病 X染色体劣性網膜分層症

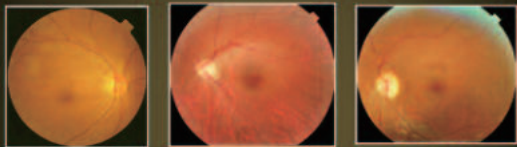


クリスタリン網膜症 網膜色素変性 コロイデレミア



眼底検査のみで見つかる異常

三宅病 錐体ジストロフィー KCNV2網膜症

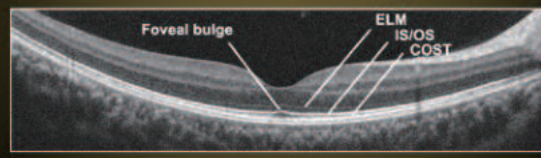


矯正視力 0.15 矯正視力 0.4 矯正視力 0.6

眼底検査、造影検査のみでは異常が見つからない

光干渉断層計 Optical Coherence Tomography (OCT)

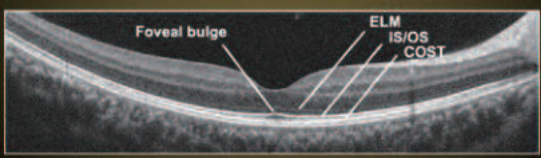
1996 TD-OCT 2006 SD-OCT



Foveal bulge ELM IS/OS COST

光干渉断層計 Optical Coherence Tomography (OCT)

1996 TD-OCT 2006 SD-OCT



Foveal bulge ELM IS/OS COST

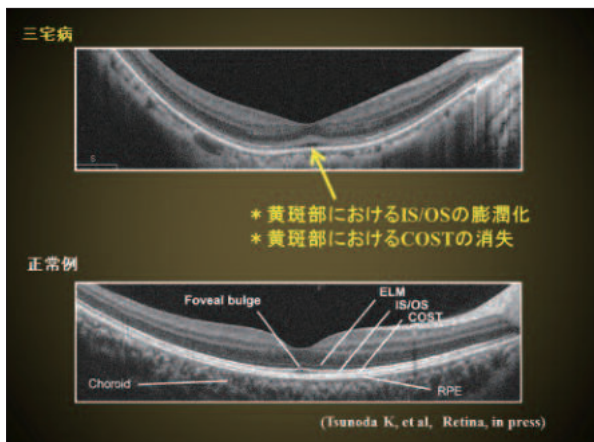
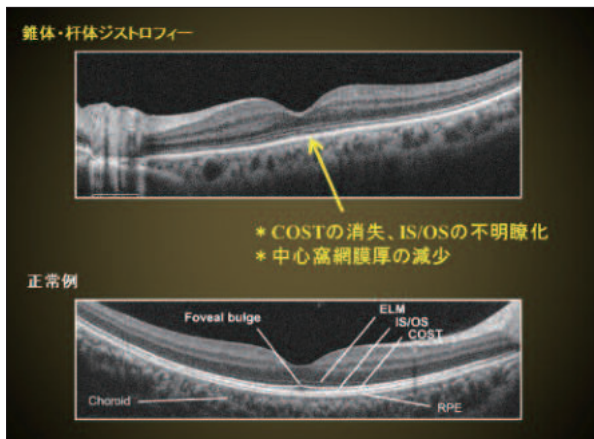
① 錐体・桿体ジストロフィー

67歳、女性、矯正視力 0.4
眼底検査、造影検査とも正常



桿体反応	最大応答	錐体反応	30Hzフリッカー
Abnormal trace	Abnormal trace	Abnormal trace (red arrow)	Abnormal trace (red arrow)
Normal trace	Normal trace	Normal trace	Normal trace

全視野ERG: 錐体系ERGの低下



網膜ジストロフィーにおける最近の知見

- 1) 臨床における診断法
 - * 光干渉断層計 (OCT)、および網膜自発蛍光による早期診断
- 2) 疾患原因の解明と、それに伴う疾患概念の変化
 - * オカルト黄斑ジストロフィー (三宅病)
 - * 網膜色素変性
 - * スターガルト病 (ABCA4 disease)
- 3) 治療法についての動向
 - * 将来の治療への取り組み

網膜ジストロフィーにおける最近の知見

- 1) 臨床における診断法
 - * 光干渉断層計 (OCT)、および網膜自発蛍光による早期診断
- 2) 疾患原因の解明と、それに伴う疾患概念の変化
 - * オカルト黄斑ジストロフィー (三宅病)
 - * 網膜色素変性
 - * スターガルト病 (ABCA4 disease)
- 3) 治療法についての動向
 - * 網膜色素変性

② 三宅病(オカルト黄斑ジストロフィー)

50歳、女性 矯正視力 0.15
眼底検査、造影検査ともに正常

全視野ERG: 杆体、錐体反応ともに正常

1) 臨床における診断法

- * 網膜ジストロフィーの正確な診断のためには、ERGは必須である。
- * 新しい画像診断法であるOCTは視細胞構造の異常検出能力が高い。
- * OCTの出現により、ERGの専門家ではなくても網膜ジストロフィーの早期のスクリーニングが可能となった。

代表的な遺伝性網膜疾患

疾患名	遺伝形式	異常遺伝子
錐体-杆体ジストロフィー	常染色体劣性	RHO
網膜色素変性	常染色体劣性	USH1A, USH2A, USH3A, USH3B, USH3C, USH3D, USH3E, USH3F, USH3G, USH3H, USH3I, USH3J, USH3K, USH3L, USH3M, USH3N, USH3O, USH3P, USH3Q, USH3R, USH3S, USH3T, USH3U, USH3V, USH3W, USH3X, USH3Y, USH3Z
オカルト黄斑ジストロフィー (三宅病)	常染色体劣性	PRKCH
網膜色素変性	常染色体劣性	USH1B, USH1C, USH1D, USH1E, USH1F, USH1G, USH1H, USH1I, USH1J, USH1K, USH1L, USH1M, USH1N, USH1O, USH1P, USH1Q, USH1R, USH1S, USH1T, USH1U, USH1V, USH1W, USH1X, USH1Y, USH1Z
スターガルト病 (ABCA4 disease)	常染色体劣性	ABCA4
網膜色素変性	常染色体劣性	USH2B, USH2C, USH2D, USH2E, USH2F, USH2G, USH2H, USH2I, USH2J, USH2K, USH2L, USH2M, USH2N, USH2O, USH2P, USH2Q, USH2R, USH2S, USH2T, USH2U, USH2V, USH2W, USH2X, USH2Y, USH2Z
網膜色素変性	常染色体劣性	USH2A, USH2B, USH2C, USH2D, USH2E, USH2F, USH2G, USH2H, USH2I, USH2J, USH2K, USH2L, USH2M, USH2N, USH2O, USH2P, USH2Q, USH2R, USH2S, USH2T, USH2U, USH2V, USH2W, USH2X, USH2Y, USH2Z
網膜色素変性	常染色体劣性	USH3A, USH3B, USH3C, USH3D, USH3E, USH3F, USH3G, USH3H, USH3I, USH3J, USH3K, USH3L, USH3M, USH3N, USH3O, USH3P, USH3Q, USH3R, USH3S, USH3T, USH3U, USH3V, USH3W, USH3X, USH3Y, USH3Z
網膜色素変性	常染色体劣性	USH3A, USH3B, USH3C, USH3D, USH3E, USH3F, USH3G, USH3H, USH3I, USH3J, USH3K, USH3L, USH3M, USH3N, USH3O, USH3P, USH3Q, USH3R, USH3S, USH3T, USH3U, USH3V, USH3W, USH3X, USH3Y, USH3Z
網膜色素変性	常染色体劣性	USH3A, USH3B, USH3C, USH3D, USH3E, USH3F, USH3G, USH3H, USH3I, USH3J, USH3K, USH3L, USH3M, USH3N, USH3O, USH3P, USH3Q, USH3R, USH3S, USH3T, USH3U, USH3V, USH3W, USH3X, USH3Y, USH3Z
網膜色素変性	常染色体劣性	USH3A, USH3B, USH3C, USH3D, USH3E, USH3F, USH3G, USH3H, USH3I, USH3J, USH3K, USH3L, USH3M, USH3N, USH3O, USH3P, USH3Q, USH3R, USH3S, USH3T, USH3U, USH3V, USH3W, USH3X, USH3Y, USH3Z
網膜色素変性	常染色体劣性	USH3A, USH3B, USH3C, USH3D, USH3E, USH3F, USH3G, USH3H, USH3I, USH3J, USH3K, USH3L, USH3M, USH3N, USH3O, USH3P, USH3Q, USH3R, USH3S, USH3T, USH3U, USH3V, USH3W, USH3X, USH3Y, USH3Z
網膜色素変性	常染色体劣性	USH3A, USH3B, USH3C, USH3D, USH3E, USH3F, USH3G, USH3H, USH3I, USH3J, USH3K, USH3L, USH3M, USH3N, USH3O, USH3P, USH3Q, USH3R, USH3S, USH3T, USH3U, USH3V, USH3W, USH3X, USH3Y, USH3Z
網膜色素変性	常染色体劣性	USH3A, USH3B, USH3C, USH3D, USH3E, USH3F, USH3G, USH3H, USH3I, USH3J, USH3K, USH3L, USH3M, USH3N, USH3O, USH3P, USH3Q, USH3R, USH3S, USH3T, USH3U, USH3V, USH3W, USH3X, USH3Y, USH3Z

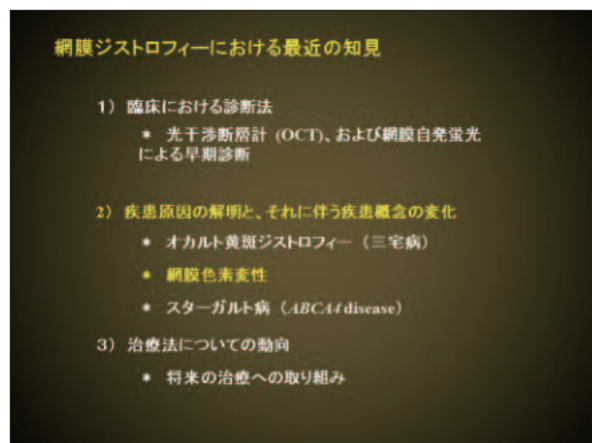
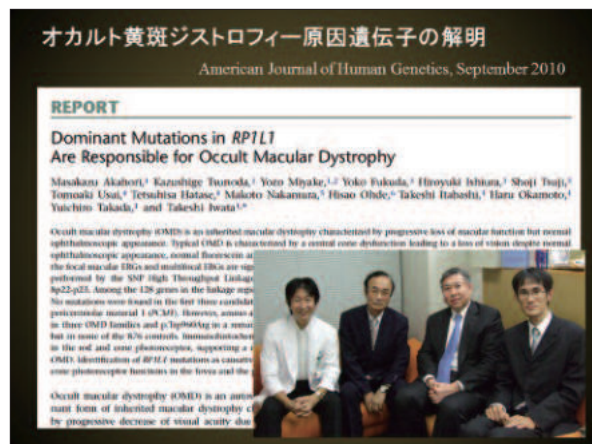
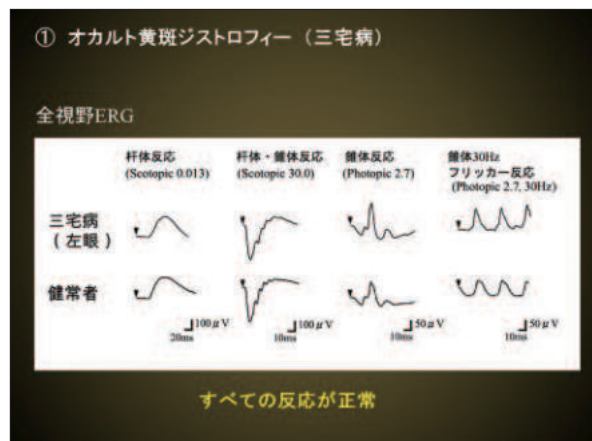
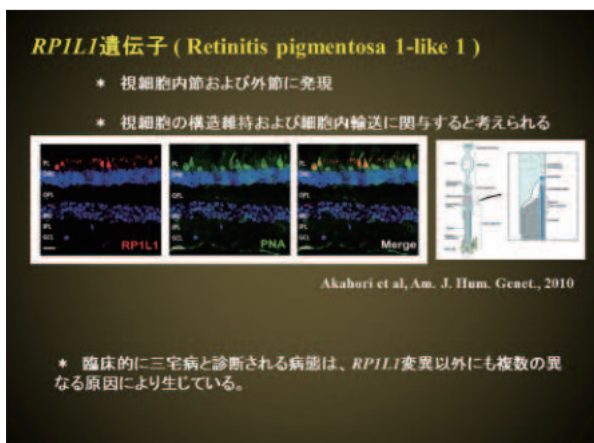
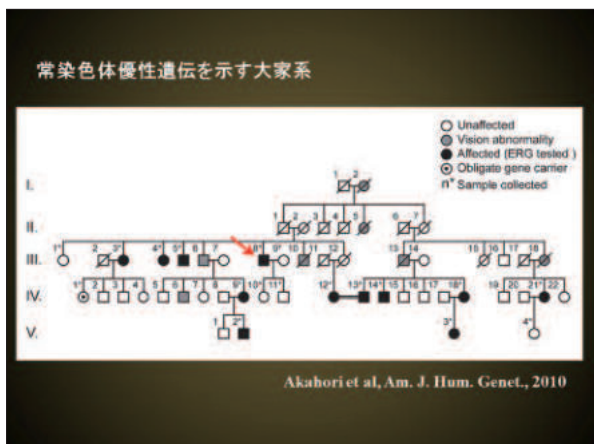
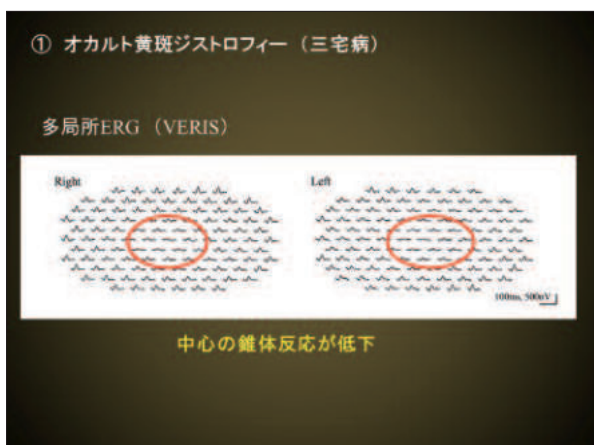
① オカルト黄斑ジストロフィー (三宅病)

Occult (オカルト) = 「異常が目に見えない」

眼底所見および造影検査で異常の見られない
優性遺伝の黄斑ジストロフィー

1989年に三宅らにより発見

三宅義三教授



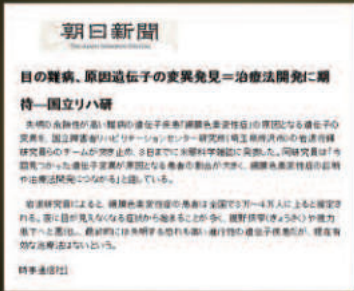
網膜色素変性の原因遺伝子

- * AD, AR, X-linked recessive, 家族歴不明のもの(孤発例)がある。
外来で遭遇するのは、多くが孤発例。
- * 現在分かっている原因遺伝子は40-50種類。
AD: 17種類
AR: 22種類
X-linked recessive: 2種類

'Asper Biotech'による原因遺伝子検索

- AD → CA4, FSCN2, IMPDH1, NRL, PRPF3, PRPF31, PRPF8, RDS, RHO, ROM1, RP1, RP9, CRX, TOPORS, KLHL7 and PNR (16種類)
- AR → CERKL, CNGA1, CNGB1, MERTK, PDE6A, PDE6B, PNR, RDH12, RGR, RLBP1, SAG, TULP1, CRB, RPE65, USH2A, USH3A, LRAT, PROM1 and PBP3 (19種類)
- X-linked recessive → RP2 and RPGR (2種類)

- * 日本人の場合
AR: EYS変異が30%以上を占める (Iwanami et al, 2012)



(2012年2月3日)

網膜色素変性患者の質問

- Q1. わたし、失明するんですか？
..... 経過、予後に関する質問
- Q2. 子供に遺伝するんですか？
..... 遺伝に関する質問

- * 欧米人の場合
AD: 17種類 (RHO 25%, RP1 5-10%, PRPF31 6%, RDS 5%, etc)
→ 約50%検出可能
AR: 22種類 (USH2A 17%, EYS 12%, etc)
→ 約60%検出可能
X-linked recessive: 2種類 (RPGR 70%, RP2 10%)
→ 約80%検出可能
- * 日本人の場合
AD: (RDS 5.2%, RHO 4%, FSCN2 4%, PRPF31 4%,)
→ 約25%検出可能(和田 2006)
AR: ?
X-linked recessive: ?

- * 日本人の場合
AR: ほとんどが原因遺伝子不明 ???

網膜ジストロフィーにおける最近の知見

- 1) 臨床における診断法
 - * 光干渉断層計 (OCT)、および網膜自発蛍光による早期診断
- 2) 疾患原因の解明と、それに伴う疾患概念の変化
 - * オカルト黄斑ジストロフィー (三宅病)
 - * 網膜色素変性
 - * スターガルト病 (ABCA4 disease)
- 3) 治療法についての動向
 - * 将来の治療への取り組み

網膜色素変性患者の質問

- Q3a. 治療法って、ないんですよね？
..... 治療に関する質問
- Q3b. iPS細胞による治療は、ここで受けられますか？

<網膜色素変性の治療法？>

- * 脈絡膜血管開放術？
 渡航費用と合わせて
100万円



北京視網膜色素変性治療中心
Beijing RP Therapy Center

35例RP患者の福音——
視網膜色素変性は不治之症、失明は必ずしも必然結果！

ヤン先生

- * 尾骨切除術（某大学病院）



<網膜色素変性の治療法？>

- * はり治療



【網膜色素変性症】治療実績
 特定疾患（いわゆる難病）に指定されている病気です。10代から70代までの多くの患者さんが通院していらっしゃいます。
 「失明後の世界が広がるので今の内から点字の勉強をしておきたい」と言われた患者さんが、そのころから裸眼で運転免許を更新した例もあります。また特定疾患の手続き更新の為、年1回視力検査を受けておられる方が多く、その検査結果を見ただけでも視力維持があるいは改善されている方がほとんどです。ただし、20人に1人位難症ながら進行が止まらない場合があります。しかしその場合でも進行の速度ははり治療開始前に比べて非常にゆるやかになっています。
 （世田谷区内某治療院のHPより転載）

<網膜色素変性の治療法 — 現在行われている治療法 — >

- * 遮光眼鏡着用 および 生活指導
- * 内服
 ヘレニエン(キサントフィル脂肪酸エステル混合物)
 ビタミンA、葛環改善薬、ビタミンE、カルシウム拮抗薬、ビタミンB12
- * 併発症状に対する治療（白内障、黄斑部Cyst）
- * 国内で治験が行われている薬物療法
 UF-021点眼液(プロスタグランジン製剤)
 パルプ酸内服

<網膜色素変性の治療法 — 将来的な治療法 — >

① 薬物内服療法
 レーベル先天盲(RPE65, L1RA1)に対する緑口9シスレチノイド治療 (QLT1091001)



news release
 QLT ANNOUNCES POSITIVE PRELIMINARY RESULTS FROM PHASE 1b TRIAL OF QLT1091001 IN SUBJECTS WITH RETINITIS PIGMENTOSA DUE TO RPE65 AND L1RA1 MUTATIONS

For Immediate Release
 VASCOUVER, CANADA—QLT Inc. (NASDAQ: QLT, TSX: QLT) ("QLT" or the "Company") today announced positive preliminary results from its international multi-center Phase 1b proof-of-concept clinical trial of QLT1091001 for the treatment of Retinitis Pigmentosa (RP) due to inherited genetic mutations in certain pigment epithelium protein 65 (RPE65) or lecithin-retinol acyltransferase (L1RA1) (also known as early-onset RP).

The Phase 1b study showed rapid, statistically significant and clinically meaningful changes in visual fields (VF) from baseline values, as well as improvements in visual acuity (VA), in the study of 17 RP

<網膜色素変性の治療法 — 将来的な治療法 — >

② 遺伝子治療
 レーベル先天盲患者(RPE65)に対するAAV網膜下投与 (2007年～ 米国、英国)



CLINICAL TRIALS
 SECTION EDITOR: JOHN J. SPRINGER, MD

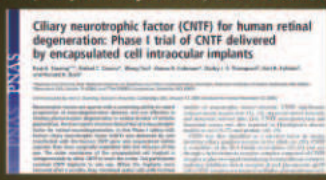
Online First
 Gene Therapy for Leber Congenital Amaurosis Caused by RPE65 Mutations
 Safety and Efficacy in 15 Children and Adults Followed Up to 3 Years

Sumar G. Jacobson, MD, PhD, Arav V. Cideciyan, PhD, Ramakrishna Rameshwar, MD, Eliza Hsu, MD, Shantanu B. Schuman, MD, CCC, Rajagopal J. Ramani, MD, Marc C. Fisher, MD, James J. Striepen, MD, Sanford L. Bray, MS, Alexander Sankarshana, PhD, Thomas J. Cantow, PhD, Roberto Casale, PhD, Ji-Jing Peng, MD, PhD, Kirsten F. Eger, M, Michael B. Gilman, BS, Cristina L. Mullaly, BA, Madhupratap Soodan, PhD, Shalabh Kambh, MD, PhD, William J. Fraser, MS, Alexander Iannaccone, MD, MS, Gerald A. Fishman, MD, Eduard M. Stone, MD, PhD, Barry J. Byrne, MD, PhD, William W. Hauswirth, PhD

(Arch Ophthalmol, 2012)

<網膜色素変性の治療法 — 将来的な治療法 — >

③ 細胞封入カプセルによる神経栄養因子治療
 CNTF (ciliary neurotrophic factor)遺伝子導入細胞を眼内に埋植 (2003～ 米国)



Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: Phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants

PNAS, 2005

現在までに133名の網膜色素変性患者が治験に参加

- * ヒト色素上皮由来因子(hPDED)遺伝子網膜下投与（九州大学）

④ ES細胞、iPS細胞による視細胞、網膜色素上皮の再生・移植

<網膜色素変性の治療法 — 将来的な治療法 — >

⑤ 人工視覚、人工網膜
 米国、ドイツを中心に、すでに多数の患者への試験応用が開始されている。世界30の施設で開発中。



（大阪大学 不二門尚先生のご厚意による）

画像処理と、刺激信号の最適化(カスタム化)



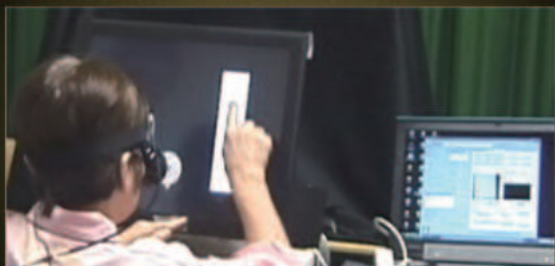
電極刺激パターン
 輪郭強調モード
 通常モード
 通常モード

ゲイン・コントロール
 遊離化

明るいモード
 暗いモード

4階調
 49ピクセル

人工網膜埋め込み術後の視覚リハビリテーション



2010年、大阪大学において網膜色素変性患者2名に対し
1ヶ月間の埋め込み試験を実施



National Institute of Sensory Organs

1. 視覚研究

② マルコフモデルによる 成人眼検診の臨床疫学的評価

感覚器センター 視覚研究部／部長

山田 昌和

成人を対象とした眼検診プログラムの臨床疫学、医療経済学的評価

山田 東京医療センターの山田です。どうぞよろしくお願いいいたします。私どもは、2、3年前に、「日本の視覚障害の現状と将来」という包括的な資料を作りました。このときにわかったことは、日本の視覚障害の患者は、2007年の時点で164万人であり、これからの高齢化社会の進行を反映してだんだん増えて、2030年ぐらいには200万人に達するだろうということでした。また、視覚障害の疾病負担をDALYに換算すると23万DALYでした。視覚障害のDALYはほとんど生存者の疾病負担、YLDですから、YLDだけで考えると、脳卒中に匹敵するぐらいのインパクトがあることも示しました。

視覚障害の年代別あるいは性別の有病者数を見ると、男性のほうがやや多いのですが、年齢で見ると、50歳以上で急速に増えていくことがわかります。視覚障害の半分以上が70歳以上、72%が60歳以上であり、視覚障害は高齢化社会の大きな問題点になります。

視覚障害の原因・疾患別の内訳を見ると、緑内障、糖尿病網膜症、変性近視、加齢黄斑変性、白内障とこの5つの疾患が大きな要因です。その他の中の大きな要因の一つに、先ほど角田先生がお話しになった網膜色素変性が入っていますが、それはともかくとして、この5つの疾患で視覚障害全体の大体4分の3を占めるということです。

この5つの病気を見てみると、好発年齢が40歳あるいは50歳以降で、最初は徐々に進行しますので、視覚障害に至るまでの期間があります。ただ、治療ではっきり治せるのは白内障だけで、それ以外の病気は、多くの場合、医療介入の効

果は現状維持あるいは進行の抑制にとどまることが多いのが現状です。これらの疾患に対する治療法の開発、診断法の開発も重要な課題ですが、現状の医療レベルで視覚障害を減らすためには検診が大事だと考えられます。

そこで私どもは、日本で成人眼検診がどのぐらい行われているか、全国の自治体にアンケート調査をしました。そうすると、眼検診をやっているのは185自治体、16.3%でした。ただし、その中身をよくよく見ると、ほとんどが、特定健診のときに眼底写真をついでにやっているという程度のもので、独自の眼検診をやっているところは、42自治体、3.7%に限られていることがわかりました。

また、独自の眼健診をやっているところの中身を見ると、対象者、対象年齢、検査方法などがばらばらで統一されていないと、しかも事後評価が十分なされていないと、検診の効果、実効性が不明確でした。

イギリスなどでは、こうした検診の有用性の評価をきちんと、HTA（医療技術評価）という機関が行っており、「検診というのは、こういう条件を満たさないとやってはいけない」と基準を定めています。このうち上の4つの基準は満たしやすいのですが、最後の1つ、検診の効果があること、費用対効果が十分であることを評価することが大事になってきます。

私どもがやっているのは、先ほどお話しした5つの主要疾患に関して成人眼検診を行った場合にどのぐらいの効果と費用対効果があるかということ、マルコフモデルという方法を使って評価しています。現在までに白内障と緑内障で結果が大体出てきましたので、今日はそれについてお話しします。

まず、これは白内障モデルです。モデルを見

てもよくわからないと思いますが、最初は健康な視力1.0以上の人が白内障でだんだん視力が落ちていって、場合によっては途中で手術を受けるというモデルになっています。40歳開始で90歳終了というモデルです。パラメータをいくつか設定しないといけません、日本の現状を知ろうということで、できる限り日本の臨床論文、あるいは公的な統計資料からデータを採ってきています。場合によってはメタ分析を行って、データを統合します。こうしたデータには不確実性がありますから、ワンウェイあるいはPSAのような感度分析をします。白内障に関しては全部で55ほどパラメーターとそれぞれの範囲をセットしています。基本的には、このうちの基礎になる値を使ってベースケース・アナリシスを行って、さらに先ほどお話ししたワンウェイあるいはPSAといった感度分析を行っています。

これが白内障モデルの結果の概要です。これは10万人のシミュレーション結果で、こちらが非検診群、こちらが検診群ですが、白内障の場合は検診をしても白内障と確定診断される患者の数はそれほど増えませんが、手術者数も増えません。また白内障によって失明する人の数もあまり減らないという結果になります。ところがICERで見ると、38万5千円/QALYと非常にいい費用対効果を示します。これはどういうことかということ、ある程度白内障が進んでくると効用値が落ちてきて、手術によってまた上がりますが、検診があると、病気であることを早く自覚して、結果的に早期手術を勧めることになり、早期の視力回復分が効用となって表れると考えることができます。これは感度分析ですが、こちらがワンウェイ、こちらがPSAです。パラメータをいろいろと動かしてみても、ICERはベースが38万5千円でしたが、大体29万円から61万円ぐらいの間に収まって、モデルは非常に頑健であると考えられます。

感度分析を用いて検診の開始時期あるいは終了時期を見ると、40歳という早い時期から始めたり、あるいは70歳という遅い時期に始めると費用対効果は悪くなり、50歳あるいは60歳で開始するのが一番いいです。また、毎年やるよりは5年に1回、あるいは10年に1回と間隔を空けたほうが費用対効果はよくなります。50歳開始でいつまでやるのかと見てみると、60歳ある

いは70歳ぐらいで終了するよという結果になりました。白内障の場合は、失明にはあまり影響を与えませんので、検診で白内障を見つけることに関しては、50歳または60歳開始で5年に1回検診を行って、60歳あるいは70歳で終わるのがいいだろうという結果になりました。

次に緑内障です。緑内障も同じようなモデルですが、緑内障の場合は、視力ではなくて視野の感度の基準であるMD値が重症度の指標値になります。また、手術はむしろ最終手段で、薬物療法が主体になりますので、そうした臨床背景をモデルに組み込んでいます。これがモデルの結果ですが、10万人のシミュレーションだと8,655人が生涯のうち緑内障になりますが、現行では、そのうちの3,220人しか緑内障と診断とされていません。検診がある世界に行くと、現行の2倍近くの緑内障の患者が診断されて、その多くは検診で発見されています。検診で見つかるということは比較的早期に診断されるということなので、重症化受診が大幅に減少しますので、その結果として失明者数を3分の1ぐらいに減らすことができます。失明者を大きく減らすことができるのは検診の医学的効果といえます。ただ、緑内障は慢性進行性の病気ですし、治療によって進行を抑制しているだけなので、効用の部分は非常に小さいです。ICERとしては約300万円/QALYとマージナルな値になってしまいます。これは感度分析ですが、緑内障の場合、不確実なパラメータが多いせいか、最小の98万ぐらいから最高は1,760万ぐらいの値になって、費用対効果で言うと、緑内障検診が効果的かどうかかわからないという結果になっています。

白内障の場合と同じように、検診の開始時期、終了時期を見てみると、ICERを指標にした場合ですが、開始時期は50歳あるいは40歳ぐらい、終了時期は60歳あるいは70歳ぐらい、早い時期にやめたほうがいいだろうという結果になります。

ところが、失明者をアウトカムとして見てみると、検診の開始時期によって、緑内障による失明者数はかなり変わってくるのがわかります。失明者数を減らそうということであれば、遅い年齢からではなく40歳から始めないとだめで、終了年齢も60歳でやめてしまうと失明者数がかかなり増えてしまうので、少なくとも70歳まではやらないとだめという結果になります。失

明者を指標とした場合は、40歳で始めて5年に1回検診をやって70歳で終了するのが一番効率的だということになります。

白内障と緑内障は眼科の代表的な病気ですが、検診という医療介入の効果はかなり違うことがわかります。白内障の場合は、検診をしても手術者数はあまり増えません。これは、白内障に関する医療費が増えないということですが、増えないにもかかわらず非常に大きな効用の増加を生んで、費用対効果が高いことがわかります。一方、緑内障の場合は、多くの緑内障の患者が診断されますし、緑内障治療による効用の増分が少ないので、費用対効果ではあまり優秀とは言えません。ただし、緑内障に関しては、われわれ眼科医療をやっている者の最大の目標だと思いますが、失明者を減らすことに大きく貢献できる可能性があるということになります。

視覚障害の主要な原因となる5つの疾患のことを最初にお話ししましたが、この5つの疾患は、それぞれ発症しやすい年齢が違います。白内障と緑内障では、適切な検診時期が大体定まりましたので、今後、黄斑変性、糖尿病網膜症、変性近視に関しても同じようなモデル解析をやって、全体を統合して、何歳ぐらいから何歳ぐらいまで、どのような内容の眼検診をしたらいいかということを検討していこうと思っています。

これは、まとめを示したものです。今後この研究をもう少し進めて、5つの病気をまとめて成人眼健診の評価をしていきたいということです。この研究は、厚労省の班研究としてやっていて、さまざまな先生方にお世話になっています。この場をお借りして感謝申し上げます。ご清聴どうもありがとうございました。

1

マルコフモデルによる成人眼検診プログラムの臨床疫学的評価

国立病院機構東京医療センター 感覚器センター
山田 昌和

National Institute of Sensory Organs

3

視覚障害の年代別、性別の有病者数

- 視覚障害は50歳以上で増加する
- 視覚障害の半数は70歳以上、72%が60歳以上

3

2

本邦の視覚障害:現状と将来予測

- 視覚障害の総数は2007年に164万人、高齢化社会を反映して2030年には200万人に達する
- 視覚障害の疾病負担は23万DALY、96%がYLD (Years Lost due to disability; 生存者の疾病負担) では臨卒中に匹敵する

(Yamada, Ophthalmic Epidemiol, 2010)
(Roberts, Arch Ophthalmol, 2010)

4

**視覚障害の原因疾患別内訳
視覚障害全体(良い方の視力<0.5)**

- 本邦における視覚障害の主要な原因疾患は、緑内障、糖尿病網膜症、変性近視、加齢黄斑変性、白内障であり、この5つの疾患で全体の3/4を占める

(Yamada, Ophthalmic Epidemiol, 2010)
(Roberts, Arch Ophthalmol, 2010)

視覚障害の5大原因疾患 中高年者に発症し、加齢が関係するものが多い

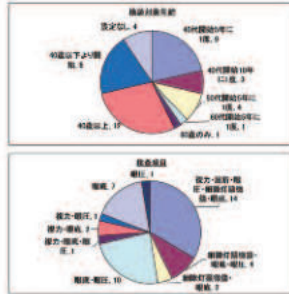
	障害部位	主な原因	好発年齢	視覚障害に至るまでの期間	治療
楕内障	視神経	加齢 遺伝要因	50歳以上	10-20年	現状維持が目標
糖尿病網膜症	網膜	糖尿病	40歳以上	2,3-10年	ある程度可能
変性近視	網膜	不明 遺伝要因	40歳以上	10年以上	現状維持が目標
黄斑変性	網膜	加齢	70歳以上	2,3-10年	現状維持が目標
白内障	水晶体	加齢	70歳以上	2,3-10年	手術で改善

初期には自覚症状が少なく、徐々に進行する
白内障以外では、視機能の現状維持が治療目標になる

自治体での成人眼検診の全国調査

独自の眼検診(42件)の内訳

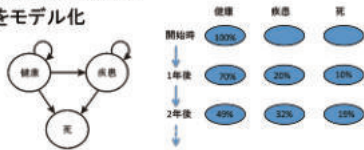
対象者	全市民	国民健康保険 加入者		
対象者	32	10		
受診方法	届送	希望者	その他	
	21	13	8	
検診場所	国民健康保険 診療所	眼科診療 機関	その他(不明含む)	
	11	27	4	
結果の通知	集団 検診時	郵送	資料 診療所	その他
	4	10	27	1



- 対象者、対象年齢、検査項目などばらばらで統一されていない
- 事後評価が十分なされておらず、検診の効果が不明確

マルコフモデルによる成人眼検診の効用分析

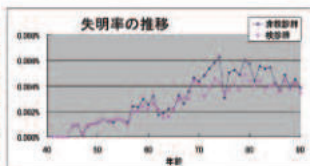
- 眼疾患を検診で発見し、医療介入を加えた場合の効果、費用対効果を5つの主要疾患別に評価する
- 対象疾患：楕内障、糖尿病網膜症、変性近視、加齢黄斑変性、白内障
- 解析方法：マルコフモデル
 - いくつかの健康状態を定義し、ある時間の範囲で状態間の移行をシミュレーションすることで、イベント発生や予後、費用等を見積もる方法
 - 患者の生涯をモデル化



マルコフモデルによる成人眼検診の効用分析 白内障モデル: 結果の概要

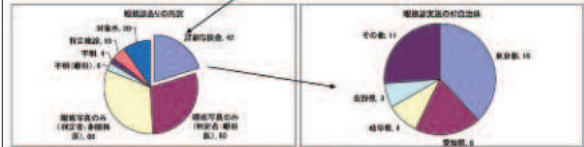
白内障マルコフモデル

	検診群	非検診群
総推定人数	86,774人	86,774人
白内障罹患人数	17,526人	92,198人
検診受診	34,805人	-
検診-経路受診	42,864人	89,051人
重症化受診	608人	813人
手術受診	35,388人	34,188人
失明受診	1,216人	1,416人
費用(円/人)	117,206	89,688
増分費用(円/人)	17,508	-
増分QALY	20.98	20.93
増分費用(QALY)	0.05	-
ICER (円/QALY)		306,163



自治体での成人眼検診の全国調査

- 調査対象: 全国市町村+東京23特別区(全1747自治体)
- 調査時期: 平成23年7月-9月
- 回収数: 1132自治体 (回収率: 64.8%)
- 成人眼検診ありとの回答: 185自治体 (16.3%)



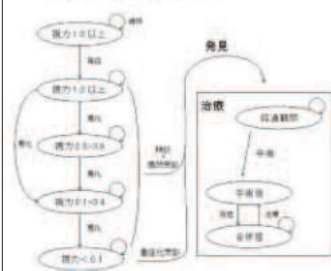
- 眼検診の多くは特定健診の際に(オプションになっている)眼底写真を受診者全員に行うもの
- 独自の眼検診施行は、42自治体(3.7%)に限られている

検診の有用性の基準 Health Technology Assessment (英国)

- 検診対象となる疾患が重要であること
- 対象疾患の罹患率、有病率がわかっていること
- 対象疾患の自然予後がわかっていること
- 簡便、安全、廉価な検診方法があること
- 対象疾患に有効な治療法が存在すること
- 検診の効果と費用対効果が評価され、その有用性が証明されること
- 成人眼検診もこの基準で評価する必要がある

マルコフモデルによる成人眼検診の効用分析 白内障モデルの概要

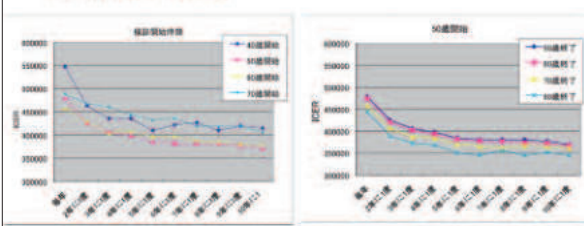
白内障マルコフモデル



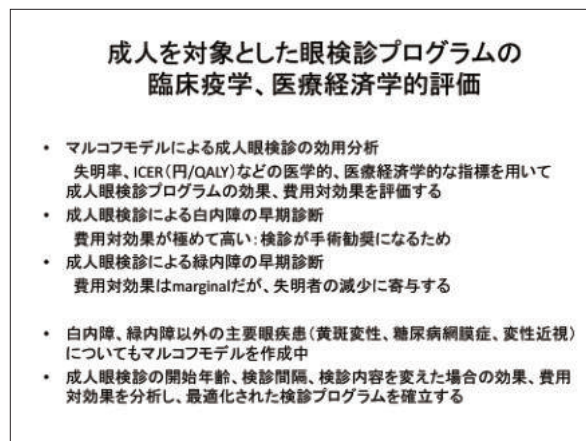
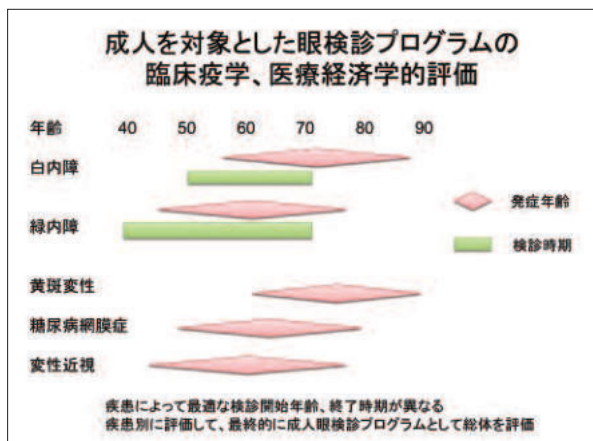
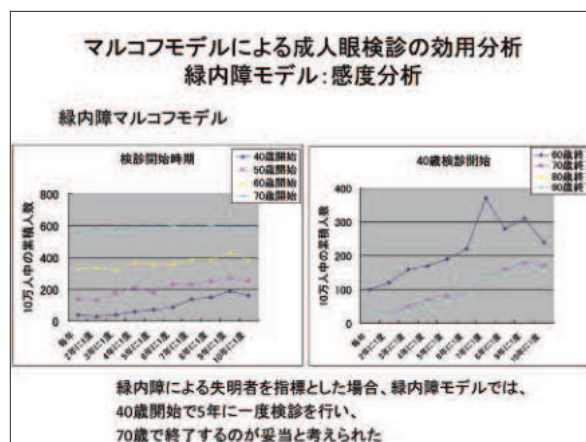
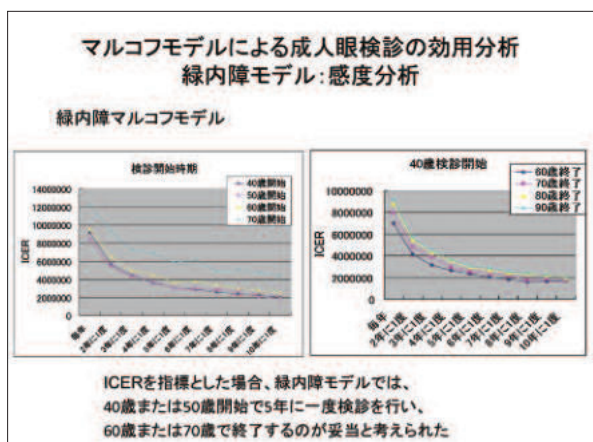
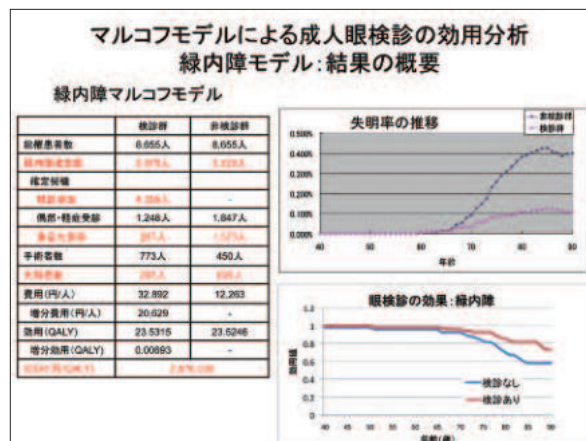
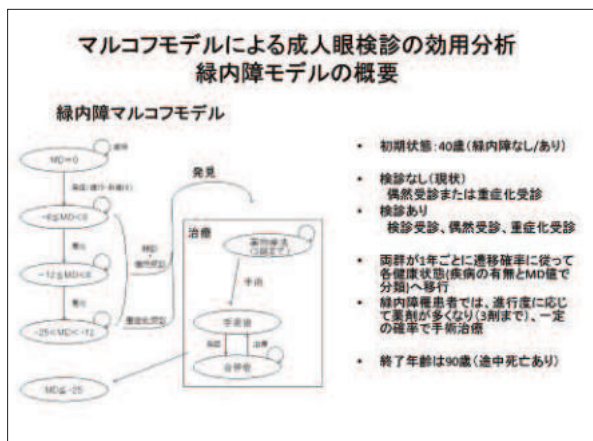
- 初期状態: 40歳(白内障なし)
- 検診なし(現状): 偶然受診または重症化受診
- 検診あり: 検診受診、偶然受診、重症化受診
- 両群が1年ごとに遷移確率に従って各健康状態(疾病の有無とbetter-eyeの視力で分類)へ移行
- 白内障罹患患者では、進行度に応じて一定の確率で手術治療
- 終了年齢は90歳(途中死亡あり)

マルコフモデルによる成人眼検診の効用分析 白内障モデル: 感度分析

白内障マルコフモデル



ICERを指標とした場合に白内障モデルでは、50歳または60歳開始で5年に一度検診を行い、60歳または70歳で検診を終了とするのが妥当と考えられた



Ⅱ. 感覚器センターおよび共同研究機関から

1. 視覚研究

③ 加齢黄斑変性とリポフスチン

東京大学大学院 医学系研究科外科学専攻眼科学／特任講師

柳 靖 雄

柳 東京大学の柳です。よろしくお願ひします。本日私がお話しする内容は、「加齢黄斑変性とリポフスチン」ということで、今までの先生は総論的なお話をされましたが、私は、眼科の実験的なことをお話しします。

先ほど山田先生から少しお話がありましたように、加齢黄斑変性は、これは網膜の中心部分の写真ですが、網膜の中心部分に出血、あるいは滲出性の変化を来す疾患です。このために、患者は、中心部分が見えづらい、中心が歪んで見えるといった症状を生じます。加齢黄斑変性の疾患の病態を形成しているのは、脈絡膜新生血管と言って、網膜の奥の脈絡膜側から血管新生が生じることが原因になっています。

今ご紹介にありましたように、加齢黄斑変性は、わが国における視覚障害の原因として、最近になって重要になってきました。1998年の調査で、黄斑変性による中途失明者の割合は4.9%と僅かでしたが、2008年の調査によると9.3%と増大しており、今後、わが国の高齢化が進むにつれて患者人口も増えてくると予測されている疾患です。

加齢黄斑変性は、今説明したように、網膜色素上皮と脈絡膜とブルッフ膜がありますが、脈絡膜側から通常の人には生えてこないような新生血管が出てきています。それが病態を形成しています。加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管は、VEGFが関連した異常な血管新生だとわかってきましたので、現在、抗VEGF療法と言って、VEGFをターゲットとした治療が臨床的に広く行われています。しかしながら、これだけでは患者の完全な治癒を得ることができないので、病態の解明が重要になってきます。

ここにおいて、加齢黄斑変性で特に病態の主座となるのは、網膜の色素上皮細胞、あるいは

脈絡膜の界面であると考えられています。ここに虚血あるいは慢性炎症が起きているのではないかと考えられています。

実際に加齢に伴い、網膜色素上皮細胞レベルでどういったことが起こっているかということですが、われわれの施設で実験的によく使っている、網膜にレーザーを当てて新生血管を生じさせるというモデルを使って研究を行っています。このモデルを使って研究をすると、真ん中のグラフは、横軸がマウスの週齢、縦軸が、新生血管の勢いを蛍光眼底造影を行って評価したものです。

そうすると、加齢に伴い、生じた脈絡膜新生血管の活動性が高くなることがわかってきました。さらに、若齢マウスと老齢マウスを比較すると、老齢マウスにおいて、惹起される脈絡膜新生血管の面積が大きくなることがわかります。すなわち、これは、網膜色素上皮レベルで加齢性の変化が生じて、そのために脈絡膜新生血管が同じような刺激でできてしまうことを示しているものです。

実際に、加齢に伴って網膜色素上皮細胞レベルでどういった変化が生じているかということを示したスライドが、こちらになります。ここはブルッフ膜ですが、スライドの左側が若齢者の網膜色素上皮細胞、スライドの右側半分が高齢者の網膜色素上皮細胞と考えてください。網膜色素上皮細胞の中に、特に加齢に伴って顕著に見られる変化があって、これがリポフスチンの沈着です。これは網膜色素上皮細胞の基底膜のブルッフ膜です。これが厚くなって、ここに沈着物がたまってくるといった変化もありますが、われわれが非常に注目しているのは、リポフスチンが沈着してくるという現象です。

網膜色素上皮にリポフスチンが沈着すること

はどうして起こるかという、網膜色素上皮細胞は常に、感覚網膜の光受容細胞からの、視細胞の外節を増殖しています。増殖された視細胞外節は、通常は細胞内の小器官であるライソソーム (lysosome) で分解されて、そのまま消化されますが、視細胞外節の増殖により細胞に負荷がかかると、ライソソームで十分に分解できなくなり、そのためにライソソームに蓄積します。それが加齢に伴って蓄積するというのが、網膜色素上皮細胞においてリポフスチンが沈着する原因だと考えられています。

最近になって注目されているのは、さらに臨床においても、患者の眼底の写真を特殊な方法で撮ると、このようにリポフスチンの分布が見えることです。実際、リポフスチンはどのような構成成分でできているかという、かなりヘテロジゴウス (heterozygous) なもので、脂質酸化産物を大量に含むことがわかっています。

さらに、青色の光によって活性化されることもわかっています。そして、今言ったように、加齢に伴う増加が顕著に認められ、70歳においても網膜色素上皮細胞の細胞容積の20%から30%を占めるという報告がありますし、80歳になると、網膜色素上皮細胞の90%を占めるに至るという報告もあります。

さらに重要なことは、網膜内での分布も均一ではなく rod の分布に一致しています。すなわち、周辺部では少なく、黄斑部に多いことがわかっています。このようなことから、リポフスチンは、ただ単純な加齢に伴う色素というだけではなく、何かの病態形成に関連しているのではないかということが示唆されます。

リポフスチンの生成についてももう少し細かく見てみると、こちらの左上に書いてありますが、これはビジュアルタイプのサイクルで見て、ビタミン A がどのように使われるかということが書かれています。この代謝サイクルの中で、オールトランス・レチナール (all trans retinal) ができます。オールトランス・レチナールがダイマー (dimer) を形成し、そして、視細胞外節に豊富に存在するホスファチジルエタノールアミン (phosphatidyl ethanolamine)、シッフ結合を介することによって構成されると考えられます。

これはさまざまな構成成分の集まりであると言いましたが、主要な構成成分は、オールトラ

ンス・レチナールとホスファチジルエタノールアミンの結合によって作られた A2E というものです。

われわれは、A2E に注目して研究を行ってきました。まず、A2E は、これまでは細胞内に沈着する単純な老化色素だと考えられていて、その毒性作用の報告はありますが、体内で何かしらの活性作用があるのではないかと。生体内でのシグナルの伝達経路の何かしらの影響があるのではないかと。これは両親媒性ですので、核の中の受容体に対して影響があるのではないかとスクリーニングを行ったところ、こちらに示すように、これはルシフェラーゼアッセイを用いて検討を行っていますが、レチノイン酸受容体の RAR α 、レチノイン酸受容体を活性化することがわかってきました。これは、通常のリガンド (ligand) を添加したもので、そして、A2E を添加したのですが、このようにレチノイン酸受容体を活性化していくことがわかります。

この効果は、ほかの核内受容体には見られず、さらにレチノイン酸受容体と A2E の直接の結合を見てみると、高い結合力を持って結合することがわかりました。すなわち、これは、A2E がレチノイン酸受容体のリガンドとして作用していることを示すものです。

レチノイン酸受容体は通常は核の中に存在し、リガンドが来ることによって転写が開始されず。メッセンジャー RNA が翻訳されてたんぱくとなり、生理学的機能を発揮したあとにはネガティブフィードバック機構が存在しますので、ネガティブフィードバックによりスイッチがオフになります。すなわち、一時的にオンになって、速やかにオフになるという機構があります。

これは私どもの研究結果ですが、横軸が A2E を添加してからの時間、縦軸が、リアルタイム PCR によってレチノイン酸受容体の標的遺伝子を見ているものですが、本来のリガンドであるオールトランスレチノイン酸を加えた場合は、このように24時間、48時間では速やかな標的遺伝子の発現の誘導が見られるのに対して、72時間、96時間になると、速やかに元のレベルに戻るといった現象が観察されました。しかしながら、A2E を加えた場合は、いずれの標的遺伝子の場合も恒常的に発現が上昇し、それが維持されていることがわかってきました。

また、クロマチン免疫沈降法 (ChIP Assay) を用いてプロモーターがどのようになっているか解析したところ、A2E を添加した場合は、長時間にわたってこのプロモーター部分でアセチル化が起こっている、すなわち、プロモーターが活性化している、オープンな状態になっていることがわかってきました。すなわち、これは、本来のリガンドを加えた場合と異なり、A2E によって転写が促進される場合は、ネガティブフィードバック機構が欠如していると、われわれは推測しています。

さらに vivo における作用を見ます。これは、ウイスターラットを用いて、網膜下に A2E を投与します。これは進展標本を用いたものです。このように網膜色素上皮細胞は非常にきれいな六角形をしています。A2E を網膜下に投与し、網膜色素上皮細胞に取り込ませたモデルにおいては、このように六角形の細胞の形がおかしくなっており、観察できないという部分がありました。

そして、網膜色素上皮細胞の数が減少しており、網膜色素上皮細胞特異的なメッセンジャー RNA である RP65 の発現の減少が見られることから、網膜色素上皮細胞が障害されてしまうことがわかります。

さらに興味深いことに、リアルタイム PCR を用いて VEGF の発現を見てみると、A2E を投与した眼球の網膜色素上皮とエコロイドにおいては、このようにコントロールと比較して VEGF の発現が上昇していることがわかりました。その効果は、レチノイン酸受容体を活性化すると言いましたが、レチノイン酸受容体のアンタゴニストを投与することによって少し抑制されることもわかりました。

最後に、A2E の沈着が脈絡膜新生血管にどのような影響を及ぼしているかということ調べるために、通常のマウスでは脈絡膜新生血管を生じないような非常に弱いレーザー光線の照射を行いました。このようにコントロールのマウスでは、脈絡膜新生血管は弱いエネルギーのレーザー照射では惹起されませんが、網膜下に A2E を投与して、A2E を取り込ませた固体においては、弱いレーザー光線により脈絡膜新生血管が惹起されることがわかります。

さらに興味深いことに、レチノイン酸受容体

のアンタゴニストを投与することによって、脈絡膜新生血管の発症は有意に抑制できることがわかります。また、これは自然にリポフスチンが沈着すると考えられている老齢マウスにおいても、弱いエネルギーのレーザー照射によって脈絡膜新生血管が惹起されて、それはレチノイン酸受容体のアンタゴニストの投与によって抑制されることがわかります。

さらに、A2E が沈着することが既にわかっている CCL2 のノックアウトマウスを用いて、同様に弱いレーザーを当てると脈絡膜新生血管ができますが、レチノイン酸受容体のアンタゴニストを投与することによって、それが抑制されることがわかりました。すなわち、A2E が沈着することによって、恐らく VEGF を開始して脈絡膜新生血管ができやすい環境を作っているのではないかということを示唆するものだと考えています。

この結果をまとめると、細胞の中に A2E が存在すると、A2E は両親媒性ですので、核にも一部移行し、レチノイン酸受容体の標的遺伝子を活性化します。そのために恒常性維持機構が破綻し、レチノイン酸受容体の標的遺伝子である VEGF の発現などを恒常的維持機構を破綻させてしまうという現象が見られるのではないかということです。

通常、網膜色素上皮からは脈絡膜外に VEGF が放出されますので、VEGF の産出量が増えると、脈絡膜新生血管が惹起されやすい環境になっているのではないかということです。A2E が蓄積しただけでは新生血管はできませんでしたが、ブルッフ膜の障害を加えてやることによって新生血管ができるということで、このように新生血管ができやすいような素地を作っているのではないかと、われわれは考えています。

最近になって、加齢黄斑変性の進行の病態が慢性炎症だと考えられて、一般的にこのように受け入れられていますが、慢性炎症というのは非常に理解しがたい難しい概念です。まず、網膜色素上皮細胞が機能不全を起こして、その結果として、障害された網膜色素上皮細胞からケモアトラクタントナルの因子が脈絡膜外に分泌されて、その結果として炎症細胞が侵入してくる。そして、それがドルーゼン形成に関連しているだろうと言われています。

ドルーゼンなどが形成されると、さらにサイトカイン、ケモカインのサンセイが増大するために炎症が増幅されるような経路があるのではないかというのが、一般的に受け入れられている考えです。このような面においては、脈絡膜新生血管が形成されやすいことがわかっています。

慢性炎症は、何かトリガーになって起こりますが、網膜色素上皮細胞におけるリポフスチンの細胞内沈着物は、このような炎症のトリガーになっているのではないかと考えています。慢性炎症は、加齢に伴って少しずつ増大していきます。生体の恒常性維持機構は、加齢に伴って少しずつ下がってきます。生体の恒常性維持機構が十分に保たれていて慢性炎症を起こすことができれば、一生、脈絡膜新生血管を発生せずに済みます。こういうふうに概念的に考えることができます。

岩田先生が非常に盛んに研究されている補体経路の活性化は、遺伝学的に加齢黄斑変性と関連していることがわかっていて、ハイリスクの方がいます。こういう方は、補体機能の活性化が起こりやすくなっていて、維持機構で抑制することができなくなり、脈絡膜新生血管などができやすくなるのではないかと推察されます。さらに、リポフスチンの沈着などが生体の恒常性維持機構の破綻を来すために、さらに新生血管を生じやすくなる環境を作っているのではないかと考えています。

以上です。ご清聴ありがとうございました

野田 柳先生、ありがとうございました。おのおのサイトカインとか、病態の成り立ちについて非常にわかりやすく解説をいただきました。柳先生の研究は、ところどころに臨床に向かって非常に鮮明な価値を投げ掛けておられて、網膜の専門家以外にも、例えばどういう光学的な眼内レンズを用いるべきかということは、私たちもいつも関心を持っています。せっかくの機会ですから、ご質問等はありませんか。岩田先生、お願いします。

岩田 詳しいご講演をありがとうございました。まず一つは、リポフスチンの構成要素としては数千種類あると言われています。その中からA2Eとかサイトカイン・・・A2E以外にも何かありそうな気がしますが、それは見つかって

こない理由はあるのでしょうか。

柳 構成成分の中で最もメジャーなものがA2Eであるのは間違いありません。ただ、先生がおっしゃるように、そのほかに何十種類わかりませんが、どこに注目するべきかは難しいことです。この中で一番主要なものはA2Eであって、注目されています。

岩田 われわれは臨床研究センターで猿の顔を見ていると、例えば5歳ぐらいの猿の自発蛍光を見ると全く蛍光がなく、バックグラウンドとしては真っ黒の状態です。それが7歳、10歳ぐらいになると、どんどん出てきます。15歳ぐらいになると真っ白になりますが、必ずしもその真っ白になっている猿の中ですべてがドルーゼン形成とか何か異常が起きているという、眼底写真でのレベルですが、それはどう考えればいいのでしょうか。

柳 リポフスチンの沈着だけではないと思います。ペーサルラミナーデポジットとかブルッフ膜の変化も併せて考えていかないとイケません。今回は、リポフスチンについてお話ししましたが、RPEの基底膜も加齢に伴って増大しますので、すべての状態において増大すると思いますが、そこにさらにベソナミナルデポジットとか、病態を収縮する変化は、ドルーゼン形成の過程です。

岩田 それに関連した質問として、亡くなった加齢黄斑変性の患者の網膜を広げたフラットマウント状態で、自発蛍光によってリポフスチンの沈着は網膜全域にあるけれども、シツリョウ分析で、スポットごとにA2Eがどこにあるかを調べたときに、A2Eは黄斑にはほとんどなくて、周辺部に散らばっていたという衝撃的な発表がありました。もちろんご存じだと思いますが、どうお考えでしょうか。まだ論文にはなっていません。

柳 衝撃的なデータであると思います。

Q すばらしいご講演をありがとうございました。私も、そのことに関係して聞こうと思ったのですが、ちょっとかたちを変えます。聞き忘れたのかもしれませんが、杆体の細胞が多くあるところに、この病気の発症の最初があるみたいなお話でした。その理由は、どう考えたらよろしいのでしょうか。杆体系、錐体系、あるいは杆体、錐体、何か病気にかかわる性質の違い

は、原因としてあるのでしょうか。

柳 杆体の分布はアーケード付近、あるいは黄斑部と思いますが、むしろ、杆体の分布、錐体の分布というよりも、そういうのは、むしろ光が集中して、脈絡膜側からの血流が豊富であるといった要因でも、酸化ストレスは生じますので、複合的な要因ではないかと思います。

Q そういう意味では、錐体が一番密集しているところが中心になるような気がしました。

柳 そうですね。実際にリポフスチンの沈着は、杆体の細胞のところだと言われています。

Q 確かに中心窩を取り囲んで、周りを、真ん中から10度とか15度ぐらいのところには杆体の密度が多いですから、その辺から起こるかなとい

う感じはします。

それと関連してもう一つですが、動物実験をしている場合、杆体優位の動物と、錐体優位の動物があると思いますが、先生の実験では、それは何か関係はありますか。

柳 黄斑変性の脈絡膜新生血管モデルを研究している際に、それは研究者の悩みです。そもそも黄斑の存在するモデル動物は容易には見つからないので、こういうモデルを作っています。実際に使っているのはマウスとかラットが多いですので、どうしてもロッド主体になっています。

R わかりました。

1



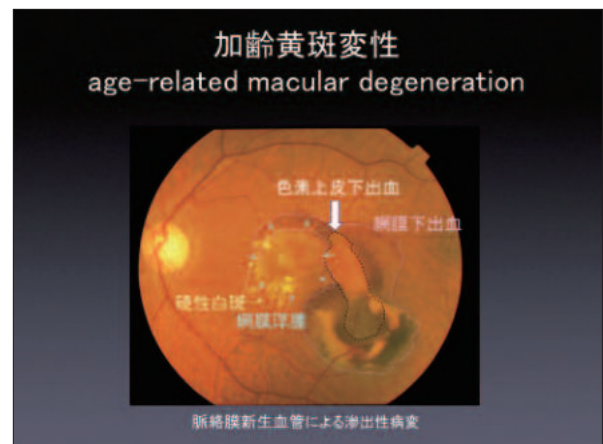
3

我が国における視覚障害の原因の変遷(原因疾患別)

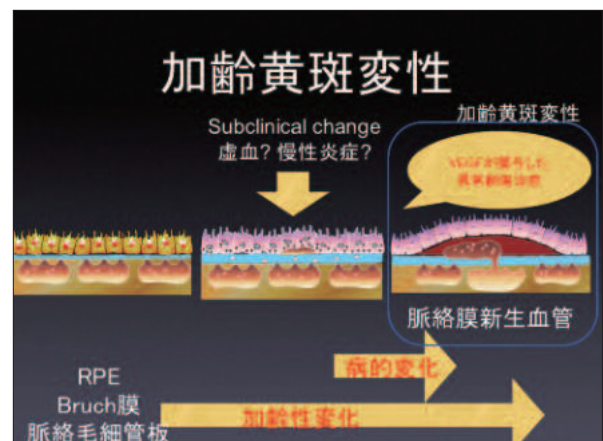
	1988年		2008年	
	疾患	(%)	疾患	(%)
1位	糖尿病網膜症	18.0	緑内障	20.9
2位	白内障	15.9	糖尿病網膜症	19.0
3位	先天性視覚障害	14.8	網膜色素変性	13.5
4位	緑内障	14.6	黄斑変性	9.3
5位	網膜色素変性	12.2	視神経網膜萎縮症	8.6
9位	黄斑変性	4.9		

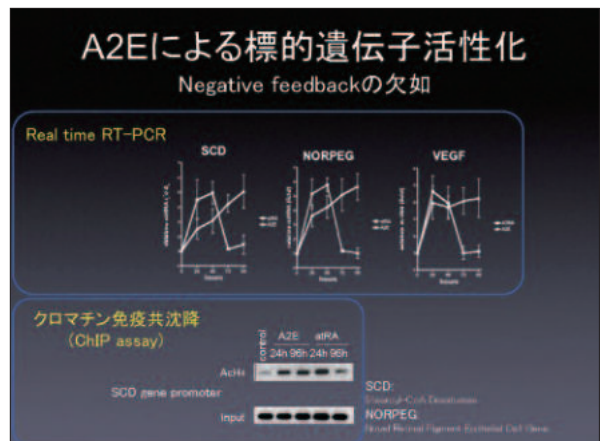
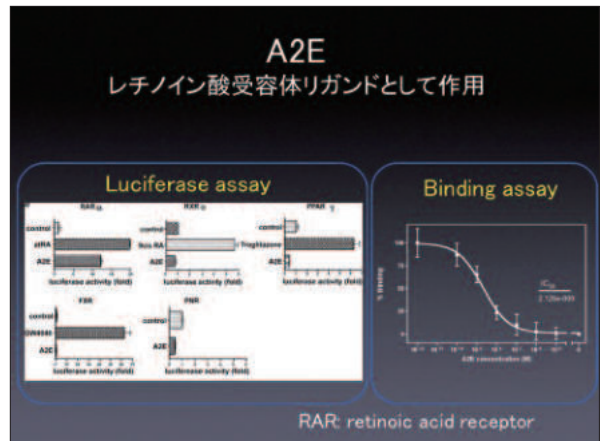
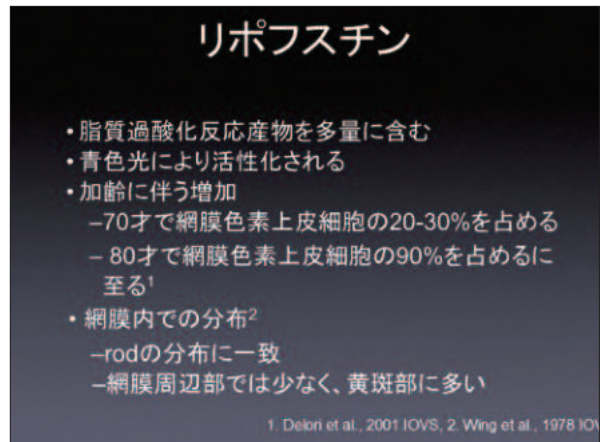
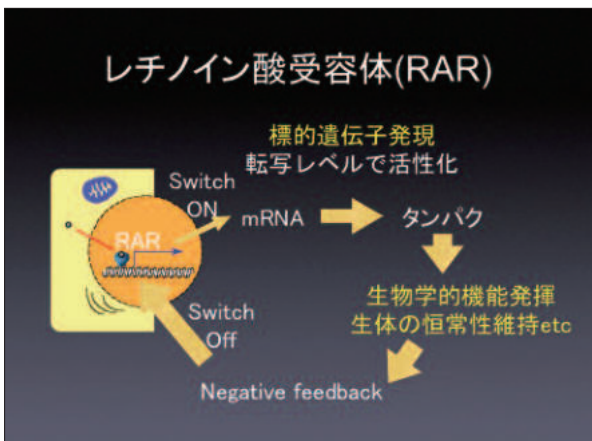
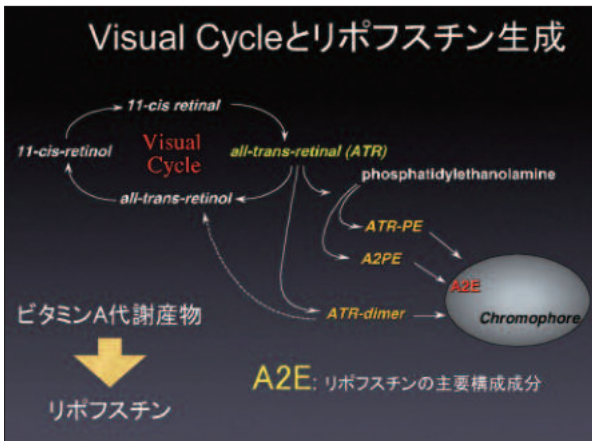
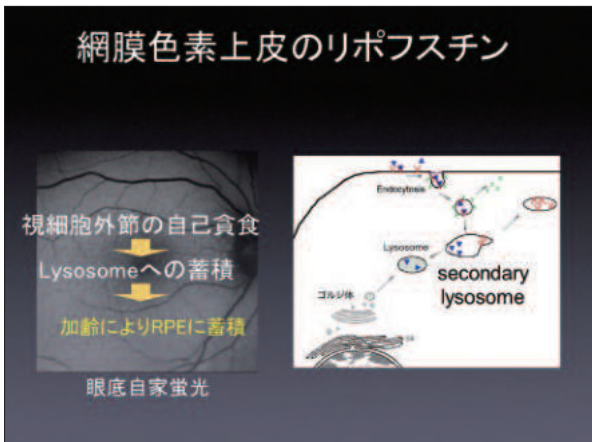
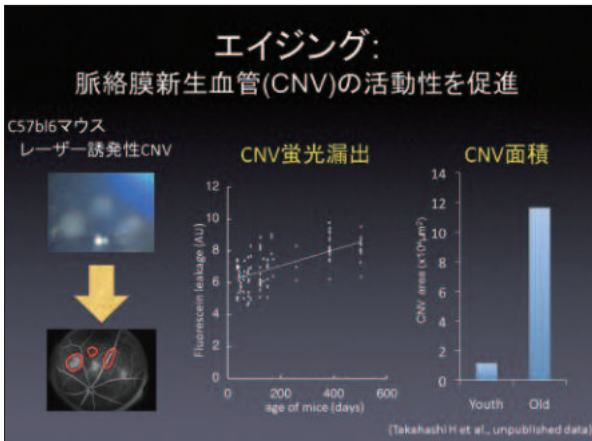
厚生労働省 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班, 2008年

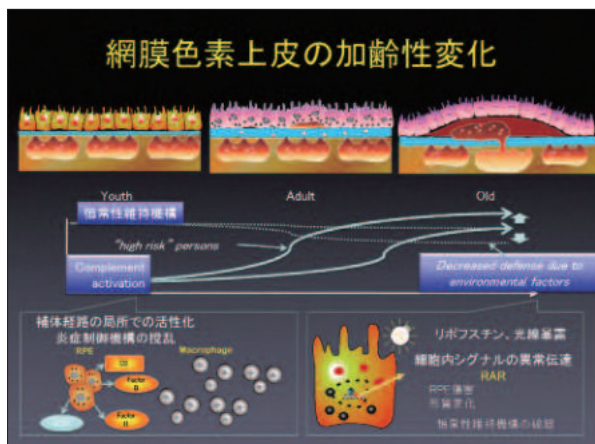
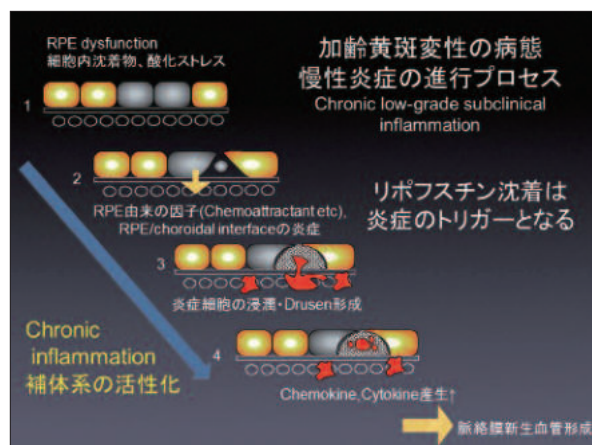
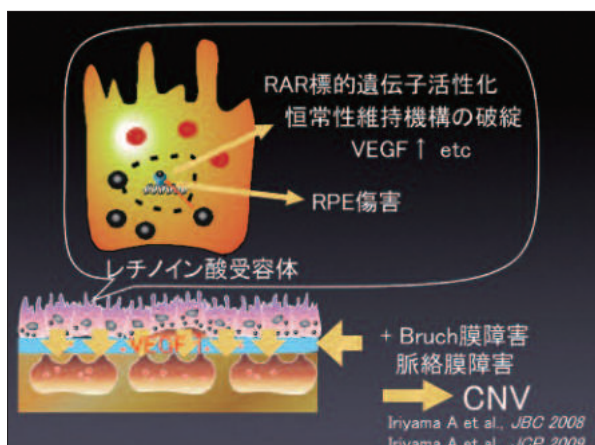
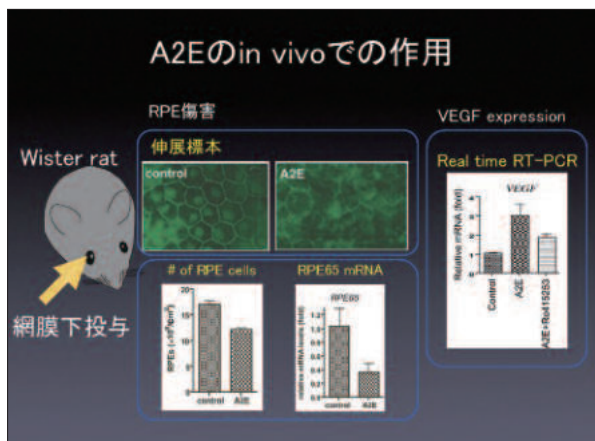
2



4







ご清聴ありがとうございました

2. 聴覚・発声研究

① 耳鼻咽喉科による脳梗塞予防確立に向けての提言

感覚器センター 人工臓器機器開発研究部／部長

角 田 晃 一

スライド1)

角田 角田です。この研究は、私がこちらの感覚器センターに来てから、政策医療ということで国立病院機構から予算が下りました。これは耳鼻科の研究ですが、どうしてもやりたかった研究で、まずそれを過去5年間やりました。今は別の研究をやっているのですが、今日は、その成果をこの場で発表したいと思います。タイトルは、「耳鼻咽喉科による脳梗塞予防確立に向けての提言。加齢変化による脳梗塞による危険因子としての内頸動脈走行異常の検証のまとめ」です。

スライド2)

要するに内頸動脈の走行異常に関する臨床研究です。これは、私が1997年に Lancet に出した症例で、脳梗塞の患者の口の中で、内頸動脈の蛇行や変位のある症例の患者に、脳梗塞を非常に多く認めたということを発表し、「その臨床的意義は何か？」とずっと研究してきました。

統計で検証したところ、加齢による姿勢の変化と、内頸動脈の変位のある、要するに、年を取ったらみんながなりやすく、動脈硬化になった人は、有意に無症候性を含む脳梗塞が発症しやすいことを発見しました。これは新しい脳梗塞の危険因子ということで、Annals of Internal Medicine に発表しました。

また、その原因に関してさらに検討し、高齢や動脈硬化の症例では、頸部の姿勢変化により変位した内頸動脈は、抵抗の少ない口腔内の咽頭後壁正中に変位走行する事を明らかにしました。

これらの症例についてさらに調べていくと、加齢で首が曲がって本当なら口の中に曲がっているはずなのに、走行異常がない症例では、総頸動脈に異常があることがわかりました。この

ようなことをきっかけにして研究をしていったわけです。

スライド3)

これは実際の症例ですが、㊸が Lancet に発表した最初の症例です。こちらに、扁桃炎ということで紹介されてきました。のどの違和感で来ましたが、こののどの違和感というのは、この研究が全部終わった頃にその臨床的意義段々わかってきました。このときはまだわかっていません。口の中を見たら扁桃腺はここにありますが、こういう形で、奥の咽頭の後壁が拍動していました。

そのときは耳鼻科医師がちょうど4人いて、私が発見したものを片っ端から見せましたが、みんなこれを見てもわかりません。心房細動で絶対的不整脈で拍動していますが、これは扁桃炎もないし、みんな何とも思いません。ところが、「これを、脈を採りながら見てくれ」と言うと、一人気付いてくれました。

こちらは、同様の症例の Annals に出した内頸動脈のイメージです㊹。こうならなかった場合は、首が曲がっている人㊺はこのように総頸動脈が変位します。のちほど、その首の曲がり方も説明します。

これが、その3D-CTです㊻。本当は真っすぐ行きますが、内頸動脈がこのように蛇行しています。口の中も、これに沿って対応する場所に曲がっていることがわかります。ですから、これを、ストロークの New Risk Factor ということで発表しました。

スライド4)

詳しく説明しますと、先ほどのスライドの㊼86歳の女性は、動脈硬化があって、姿勢もおか

しくて、頸椎の前屈があって、TIA（一過性脳虚血発作）の既往があります。こういう感じで首が曲がっていて咽頭後壁に変位します。

簡単に言うと、要するに、首が曲がることによって、こういう細い血管が曲がってきます。胸椎の辺りが曲がったりすると、大動脈弓が曲がります。つまり、細い血管が動脈硬化で進展して、首が曲がると、細い血管、つまり頸動脈が曲がってってしまうということがわかります。

スライド5)

これは、「日経メディクイズ」に出しましたが、走行異常症例の姿勢、加齢による頸部の前屈と動脈硬化により胸郭と頭蓋底の距離が短くなって、行き場を失った内頸動脈が最も抵抗の少ない、咽頭後壁へ曲がっていくのではないかと考えています。つまり血管によって咽頭の後壁が椎前靭帯から剥離されるわけです。

スライド6)

そこで、当時は国立（病院）東京医療センターでしたが、こちらに入ってきて、病院機構になり、政策医療のネットワーク研究費がもらえることになりました。早速、東京医療センター、釜石病院、千葉医療センター、水戸医療センター、災害医療センター、長崎医療センター、神戸医療センター、相模原病院、熊本医療センター、京都医療センター、九州医療センター、仙台医療センターと、全国レベルで本研究に協力いただき、ケースコントロールスタディーをやりました。

これは、患者特性でマッチングを行って、脳梗塞の患者と脳梗塞ではない患者、それぞれの組で、内頸動脈走行異常と総頸動脈の走行異常の頻度について比較しました。

これは、ケースコントロールスタディーです。政策医療の尾藤誠司室長、循環器統計の専門家東京医科歯科大学名誉教授の、国立健康・栄養研究所の田中平三理事長にも一応、相談して、この手法が一番いいのではないかとということでした。ケースのクライテリアとしては、内頸動脈支配領域の急性期脳梗塞です。コントロールのほうは、脳梗塞の否定されためまいとか、難聴とか、耳鼻咽喉科の脳梗塞の否定された患者です。

本当は、いろんな危険因子を全部入れたほう

がいいのかもしれませんが、両方のクライテリアで共通の除外項目として、心房細動とか、不整脈や心弁膜症や糖尿病のように、現時点で明らかに脳梗塞の危険因子と一般に言われているものを抜きました。

もう一つは、アスピリンやパナラルジン、ワーファリンなど、要するに、脳梗塞を予防する薬を飲んでいる人は、全員をはずしました。

あとは、血小板が50万以上とか、ヘマトクリット55%以上の、血液がどろどろで血が固まりやすい人も、すべて抜いています。

分析可能なすべてのデータがそろった症例は、最初は、この脳梗塞がすべてですと2千名以上が入りますが、最終的には235例になりました。ケースは172例ですが、これに対して分析を行いました。

スライド7)

結果ですが、性別は別にして、頸部の前屈が16.2倍、生涯で一番高いときに比べて身長が3センチ以上減った人は約19.5倍、前屈のすべてをみたした場合は23.4倍のオッズ比で脳梗塞になりやすいことがわかりました。

スライド8)

先程申し上げました頸動脈の変位走行異常、頸部前屈、3センチ以上の身長減のすべての条件が揃った場合は、結局、87.5%が脳梗塞です。要するに、こういう人が来たら87.5%は脳梗塞がある、これがあっても脳梗塞がない場合は6.75%になりました。判別正答率は91.4%になりました。この結果は、Acta Otolaryngology 誌に発表しました。

スライド9)

そこで、高齢者に対して、耳鼻咽喉科が出来る脳梗塞の発症の予防を考えました。基本的に、頸部を重力にさらした自然な姿勢が重要です。寝た状態だと首が伸びてしまうことがありますので、重力に反して普通に座ってもらって、首が自然に垂れる状態です。そういう形も含めて座位で測りますが、身長が3センチ以上短くなった人に対して、脈を採りつつファイバースコープで咽頭を診察し、頸部の触診をします。

軽い顎引き状態になりますので、発見しやす

い姿勢です。ここの走行異常があった場合は、予防のために積極的に治療介入し、内科脳外に紹介すればいいと思います。ない場合は、定期健診です。このときには、もちろんその前にMRIなどをやりますが、こうしたことによって、長寿耳鼻咽喉科学としての診察・検診の確立ができるのではないかと考えています。

スライド10)

これは83歳の男性ですが、この人は、心房細動があって、心筋症もあって、不整脈もあって、弁膜症もあって、動脈硬化の患者で、明らかな脳梗塞の危険因子が全部そろっているので、ワーファリンをやっていました。でも、投与量の調節をするために循環器のほうに入院して、その時、咽頭の違和感があるというので、耳鼻科に紹介されてきました。

これを見ると、この状態では、先程のように咽頭後壁に内頸動脈の走行異常が見えます。ところが、仰臥位になってMRAを撮ると消えてしまいます。それは、2ヵ月で大体固定しましたが、固定すると同時に咽頭の違和感が消失しました。このUnusual strange sensation (USS)は重要な兆候です。このようなどの違和感というのは、昔は精神科で、「あなたは、気にし過ぎだ」という感じで精神科の薬をよく出していました。しかし、1990年代からは、逆流性食道炎の胃酸の逆流がわかってきて、その薬を出すようになりました。それで大方解決しましたが、それでもまだある人は、こういう形で内頸動脈が曲がってくる場合があるのではないかと私は考えました。

スライド11)

ほかにも、気になる症例ですが、69才の男性で同じく主訴はUSSで咽頭の違和感です。咽喉頭異常感症というので、咽喉頭ファイバースコープをしました。内頸動脈走行異常を含めて咽頭に明らかな異常はなく、胸焼けもあったので、逆流性食道炎で、胃酸が逆流してきているのではないかと。PPI（プロトンポンプ阻害薬）という酸を押さえる薬を飲ませると消えるので、タケプロンを出しました。これを2ヵ月飲ませて、症状が消えれば逆流性食道炎です。

ひと月後に来て、「よくなった」と言うので、

PPIを少し減らしてみよう。完全によくなったのではなく、やや改善傾向があったので、同時に生活指導、要するに、食べてすぐに寝ない、寝る前はベッドで上体を起すという生活指導を開始しました。

そして、2ヵ月後の4月17日に、この辺であれば、今度はこれをカットできると思って待っていましたが、耳鼻科に来ませんでした。

スライド12)

「あれ？」と思っていましたら、4月の25日になって、脳外科から依頼がありました。「前大脳動脈、脳梗塞急性期につき、内頸動脈の走行異常の確認を」という依頼書が来ました。

スライド13)

これをもう1回考えると、3月20日の時点では、USSはありますが、内頸動脈の走行異常を認めませんでした。ところが、脳梗塞があったあとは、違和感は相変わらずですが、脳梗塞で入院してしまいました。

この人は、脳梗塞後の2ヵ月後は以前に認めなかった内頸動脈の走行異常が、認められたわけです。

スライド14)

面白いことに、椅子に座った状態で調べると、脳梗塞発症後はこういう形で内頸動脈の走行異常があります。ところが、仰臥位にすると消えてしまいます。これだと、MRAで撮っても異常が出てこないわけです。

スライド15)

これは、その後の経過です。20日に発症して、座位で出現して消失していました。それから大体10週、2ヵ月ぐらいうると、座位でも仰臥位でも出現する。要するに、咽頭後壁に変位した状態で固定してしまっただけです。これと同時に、USSは消失してしまいました。

2年後は、左も同様に正中に完全に固定し、真ん中まで来てしまいました。この人は脳梗塞もあるので、その後は2年たっても、3年たっても異常がなく、脳梗塞は起きていません。

スライド16)

新しい口腔観察による診断学的な脳梗塞の発見予防法についてまとめますと要するに、自然な姿勢で頸部が前屈して、身長が3センチ以上短くなった高齢者は、脈を採りつつファイバースコープで咽頭を視診し、頸部の触診をします。このとき、首を伸ばした状態で見ても消えてしまうことが多いので、頸部は必ず自然体です。実際に、その方が喉頭がよく見えるので、軽い顎引き状態で見ます。そして、異常があった場合は、MRAなどを撮って内科に紹介します。なければ、定期的に検診していく、あるいは予防介入で半年ぐらい様子を見てもいいです。その際咽頭の違和感がある場合は特に注意が必要で、耳鼻咽喉科に頸動脈の変位走行異常の有無など依頼すればすぐにファイバーで見つけられるはずで

す。今回の研究では、米国で大規模な循環器の研究があって、身長が3センチ以上短くなると、脳梗塞とか心疾患が増えるという報告があったので、その数字を使いました。

曲がってから大体2ヵ月で固定しますので、とにかく、こういう所見症状異常のときに早めに精査することが重要と考えます。この咽喉頭異常感症というのは、PPIでだいぶ解決されていますが、もしかしたら、その陰には頸動脈の変位蛇行も実は隠れているのかもしれない。今後、耳鼻科的には、これは非常に重要ではないかと思っています。

スライド17)

この研究をやっている間に、いろいろなものを改良して作りました。これはファイバースコープで、Laryngoscope誌の表紙を使ったものですA)。今は、もっと簡単なのができていますが、家庭用のものと組み合わせました。

これは、Pediatrics誌に投稿したら、今までの最短の2時間で編集長から手紙が来て、すぐ採ってくれました。血管を赤外線で描出する装置ですB)。これで、がんの早期発見とか血管新生が見えるのではないかと、私はずっと研究していました。これと同時期に、アメリカでもこういうのが売り出されていて、米国でニュースになりました。私どもの方法はカメラのモニターで見ますが、アメリカのは、それをまた皮膚の

上の方に投影します。進化したと言えますが、正確さで言うと私どもの方が上だと思います。

スライド18)

これは、皆さんもご存じのエアウェースコープで、挿管するときみんなが使っていると思います。このような方法を用いて検診で口の中を見たりするのに、いろいろと改良して、まさにこれは咽頭処置健診用のファイバースコープです。子供の検診や小手術、検体や異物の摘出、記録のみでなく、内頸動脈の走行異常が見やすいので、こういう機器は高齢化社会での新しい診断補助器具となると思います。

例えば、心電図が発明されたのが100年前で、その時点でノーベル賞を取っています。その後は検査法も発達し、内科の診断学という口の中を見たりするのは改良が加えられていません。しかし、同時に人生50年から100年になる今の時代には、もう1回診断学を見直して、長寿社会の口の中を見たりする新しい視診の指標が必要ではないかと思っています。そして、脳梗塞を早めに予防できたら、医療費の削減が思い切りできますし、QOLも上がりますので、重要ではないかと思っています。

スライド19)

とにかく、頸部を見たり、咽頭のUSS (Unusual Strange Sensations) 2ヵ月で姿勢の変化に関係なく変位を起して、変位を固定後、USSは消失します。ですから、この咽喉頭の異常感は、内頸動脈変位蛇行開始の兆候であり、変位蛇行は脳梗塞の兆候ではないかと考えています。

このことは、アメリカ老年病学会JAGSに出ました。ですから、何度も話しますが、こういう形で、長寿耳鼻咽喉科学としての診察・検診の確立を、今後、やっていきたいと思っています。

スライド20)

繰り返しますがまとめのスライドです。

今こそ長寿社会に対応した、視診や触診などの診断学を、もう一度、長寿診断学として再考する必要があるのではないかと。

顎を引いた自然の状態、脈を採りつつファイバースコープをやってもらうことを、今後も

広めていこうと思っています。

スライド21)

最期にスライドのような提言をして本研究のまとめとします。今後は介入によるランダムイズドトライアルでさらにその検証をしたいと思っています。

スライド22)

本研究に参加していただいた皆さんに本当に感謝しています。本研究は、Acta OtolaryngologyとJournal of American Geriatric Societyに発表されました。本研究は国立病院機構の政策医療研究になりました。

本研究を理解していただいた、ここの田中靖彦前院長と市来崙潔初代センター長、山田（昌和）先生、岩田（岳）先生、角田（和繁）先生、座長の藤井先生、そして、この発表の機会をいただいた宇治（幸隆）先生に心より感謝します。ご清聴どうもありがとうございました。

藤井 角田先生、どうもありがとうございました。質問等ありましたらお願いします。どうぞ。

Q 大変面白い発表でした。私は精神科なので、先生の新しいこれを骨相学と言います。頸動脈の走行異常は先天奇形だと思います。それで、私たちは掌紋とか、口腔蓋とか、鼻の穴とか、耳の位置とか、そういう異常性を変性疾患と言っています。それは脳の脆弱性があって、精神障害が発生しやすいです。

私は、先生が言う異常性を見つけて、70人やって、8人が染色体異常でした。ですから、そういう異常性は何らかの先天異常、あるいは胎児性の薬のあれとか、風疹などの異常性があるわけです。脳障害が出てきますから、非常に有意義だったと思います。精神科は、こうい

うことを一生懸命やっていますので、どうぞ。

角田 はい。一応、私のは精神科とは全く関係なく、普通の人が曲がってきた場合になるものなので。

Q その基本は、内頸動脈の走行異常があったりして。

角田 いや。お言葉ですが、カルテの走行異常は加齢による変化で、動脈硬化によるものであるということで、一応、それ・・・。

Q 若いときにはありませんか。

角田 若いときにはありません。みんな高齢者です。先生が言われているのは、多分、若い人である場合だと思います。

Q うん、そうそう。

角田 私のこれは、皆さん65歳以上の症例です。だから、長寿社会になって、姿勢変化動脈硬化が起きることによって、自然な加齢で出てきたということです。

Q それと、頸椎形成も非常に奇形が多いです。だから、首が曲がってしまうとか、何か・・・。

角田 うん。多分、それは確かに・・・。これを発表するたびに、これは内頸動脈走行異常という内頸動脈の変位だとしないと、もしかしたら誤解を生むとよく指摘されます。この間、虎ノ門病院の熊川先生にも言われましたが、要するに、走行異常と言っても、加齢による血管の変位と理解していただければと。

Q それは、加齢だけですか。

角田 加齢と動脈硬化。

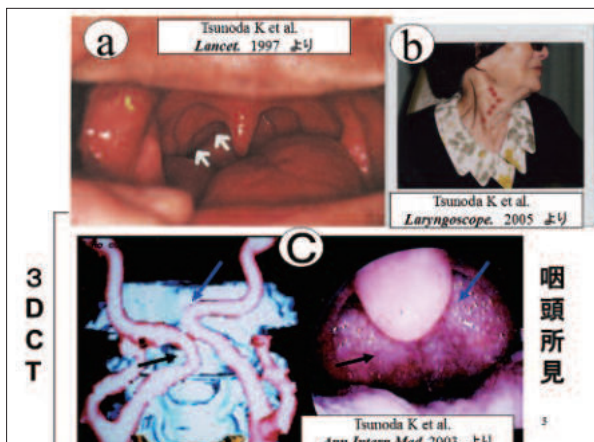
Q 私は、バジュアルインプレッションとか、脳の頸椎の形成不全とか癒着とか、いろいろな頸椎の障害があって、そういうのが来やすいと思っていますが。

角田 では、今後、その方向のことも勉強してみたいと思います。ありがとうございました、先生。

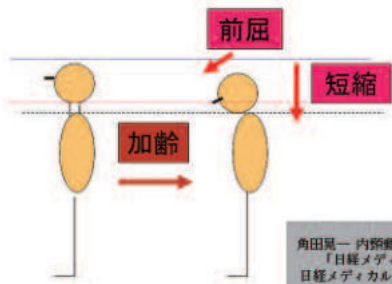
耳鼻咽喉科による 脳梗塞予防確立に向けての提言 加齢変化による脳梗塞による危険因子としての 内頸動脈走行異常の検証のまとめ

東京医療センター、釜石病院、千葉医療センター、水戸医療センター、
災害医療センター、長崎医療センター、神戸医療センター、相模原病院、
熊本医療センター、京都医療センター、九州医療センター、仙台医療センター
東京大学、東京医科歯科大学、日本医科大学、自治医科大学、
社会保険中央病院、玉川病院、社会保険東京北病院
都立神経病院、都立広尾病院

の各研究協力者による、
**Research Group on the Relationship of
Bent Posture and Stroke,
National Hospital Organization, Japan**



走行異常症例の姿勢 加齢による頸部前屈



結果

"Risks of ischemic stroke without established factors"

Variable	Adjusted ORs (95% CI) オッズ比	P Value
Categorical risk factors		
Gender	0.28 (0.09-0.79)	P < 0.05
Neck ante flexion 頸部前屈	16.20 (2.94-103.33)	p < 0.001
Height loss (> 3 cm) 身長減3cm以上	13.83 (3.07-123.48)	p < 0.001
Abnormal head/neck carotid arteries 頸動脈走行異常	23.20 (4.78-114.44)	p < 0.001
Numerical risk factors		
Diastolic blood pressure	0.99 (0.94-1.03)	ns
Systolic blood pressure	1.02 (0.99-1.06)	ns
HDL-cholesterol	0.98 (0.95-1.01)	ns

内頸動脈走行異常に関する臨床経験

- 脳梗塞患者の口腔所見、内頸動脈の蛇行や変位のある症例を多く認めた。(Tsunoda K et al. Lancet 1997;350:340)
- 統計・検証したところ、加齢による「姿勢の変化」と「内頸動脈の変位」のある症例では、有意に無症候性を含む脳梗塞が、発症しやすいことを発見した。
(Tsunoda K et al. Ann Intern Med.2003 ;139:56W)
- 高齢、動脈硬化の症例では、頸部姿勢変化で内頸動脈変位、内頸動脈の場合、抵抗の少ない口腔内の咽頭後壁正中に変位走行する機序を明らかにした。(同 Ann Intern Med.2003)
- その後、さらに症例を検証、咽頭後壁の内頸動脈走行異常を認めない症例では、総頸動脈の走行異常を来たしやすいくことを明らかにした。
(Tsunoda K et al. Laryngoscope.2005 ;115 :2074-5)

内頸動脈走行異常 Aberration of the internal carotid artery 3D-CT 咽頭所見



内頸動脈の(口腔内)走行異常は
1. 高齢者 2. 頸部の短縮・前屈 3. 動脈硬化のある症例に多く認められ、
脳の虚血変化を来たしやすいく。(P<0.01)
"A New Risk Factor for Stroke?"
Tsunoda, K. et al. Ann Intern Med 2003;139:56W-2V

加齢変化による脳梗塞による危険因子としての 内頸動脈走行異常の検証 (平成16-20年5年間)

東京医療センター、釜石病院、千葉医療センター、水戸医療センター、
災害医療センター、長崎医療センター、神戸医療センター、相模原病院、
熊本医療センター、京都医療センター、九州医療センター、仙台医療センター

および協力の得られた大学病院、一般病院「国立病院機構政策医療研究班」

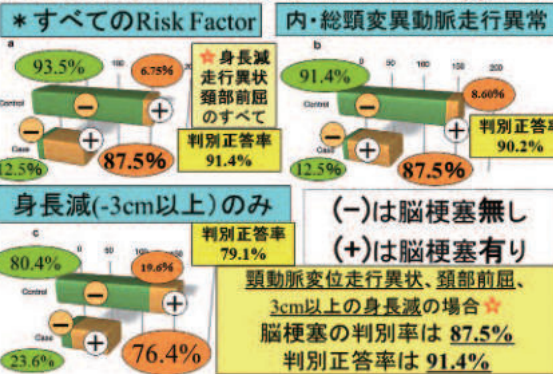
目的 患者特性でマッチングを行った脳梗塞患者および非脳梗塞患者、
それぞれの群における内頸動脈走行異常、および総頸動脈走行異常
の頻度について比較。

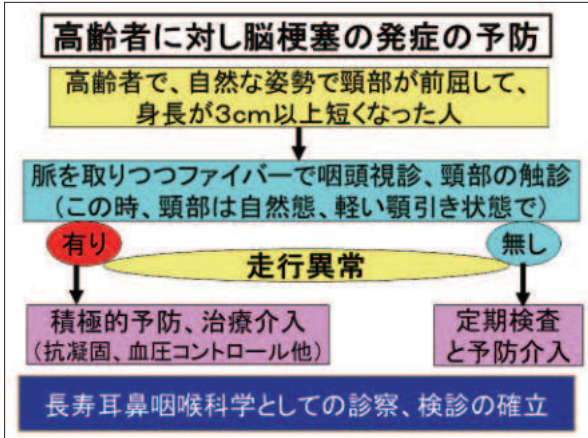
方法 症例対照研究 (Case-control study) 65歳以上85歳未満 (2,000名以上)
CASEのクライテリア : 内頸動脈支配領域の急性期脳梗塞患者
CONTROLのクライテリア: 脳梗塞の否定されたまがい、難聴の外来・入院患者
* CASE, CONTROLの共通の除外項目は心房細動、不整脈、心弁膜症、糖尿病
アスピリン、バナルジン、ワーファリン等予防的に処方されている症例か、
明らかな遺伝系異常や血小板50万以上、ヘマトクリット55%以上。

分析 最終的に分析可能なすべてのデータがそろった症例
235例 (CASE 72例、CONTROL 163例) に関して分析した。

判別結果 ロジスティック回帰分析

Research Group on the Relationship of Bent Posture and Stroke, NHO. Acta Otolaryngol. 2011





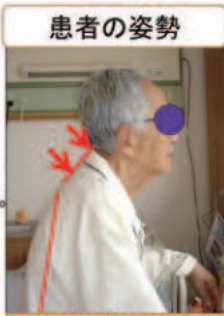
症例 1) 83歳男性、主訴：咽頭の違和感

現病歴：Af、心筋症、不整脈、弁膜症、動脈硬化の患者で血栓予防のワーファリンの増強調節入院中、咽頭の違和感で耳鼻咽喉科紹介。

咽頭後壁に仰臥位で消失する内頸動脈走行異常を認め、2カ月で固定。固定後、咽頭違和感消失。

変位開始の兆候？、頸動脈変位開始時の“Unusual strange sensation(USS)”

患者の姿勢



ICA変位が固定して、消失した咽頭異常感

気になる症例 2)
症例：69歳男性主訴：咽頭違和感

2/20: 嚥下時に咽頭の違和感を訴えて耳鼻咽喉科初診、内頸動脈走行異常を含め咽喉頭に明らかな所見なく、胸やけ症状もあったため、GERIによる症状と考へ、PPI-testをかね、タケブロン30mg

3/20: 症状改善傾向のためPPI 15mgに減量同時に生活指導を開始する。

4/17: 耳鼻咽喉科受診時来院せず。

その後の経過

4/17: 耳鼻咽喉科受診時来院せず。再診から2週間後、

4/25: 脳神経外科より依頼
依頼状は
 「前大脳動脈、脳梗塞急性期につき内頸動脈の走行異常の確認を。」

耳鼻咽喉科所見の変化

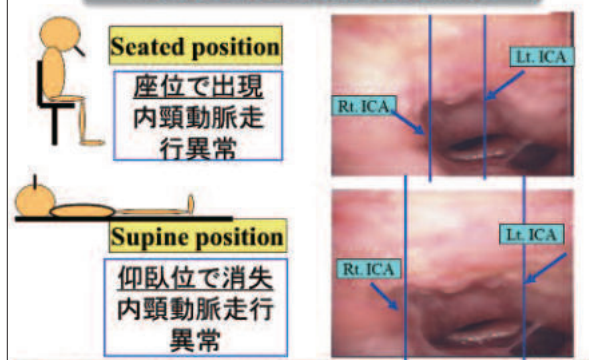
脳梗塞発症前(3/20)
 上、中、下咽頭、舌、口蓋に異常所見を認めない。声帯の動きも正常。脳神経症状も認めない。

脳梗塞発症後1M(4/25)
咽頭後壁に変化
 「耳鼻咽喉科初診から1M、咽頭違和感は相変わらずであるが、脳梗塞で…」

患者の姿勢と走行異常

Seated position
 座位で出現内頸動脈走行異常

Supine position
 仰臥位で消失内頸動脈走行異常



Sato Y, Tanabe K, Chang T, Motu Y, Nakamura Y, Itoke Y, Takamura Y, Ito S. Journal of American Geriatrics Society 2011;59

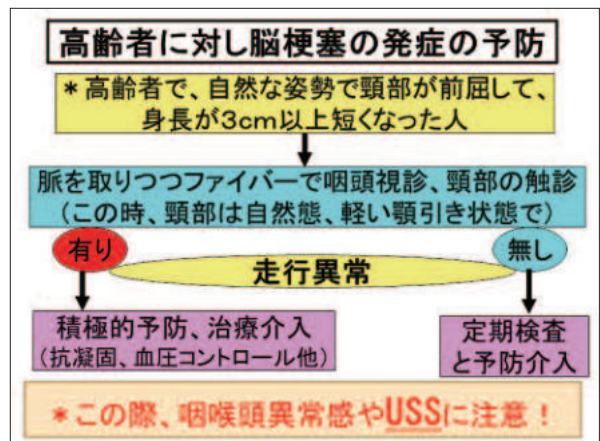
内頸動脈走行異常の経過

脳梗塞3/20発症

4/25 発症5週間
 座位で出現、仰臥位で消失

5/31 発症10週間
 座位で出現、仰臥位でも出現
 “USSが消失”

2年後、左も右同様に正中まで変異、固定この間新たな脳梗塞なし。
 (抗凝固治療と血圧のコントロールによる)




検診における標準化に向けて検診のコツ

コツ

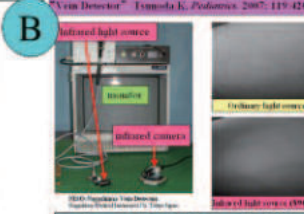
1. 坐位で患者の自然な姿(多くは前傾姿勢になる)
2. 患者の脈をとりつつ観察
3. 咽頭に所見のない場合、頸部のSCM前後総頸動脈に注目
4. 鼻咽腔ファイバーを使うとより容易に発見可能
5. 検診機器を用いるとより有効

A



ファイバー供覧、記録装置
Tsumoda K. et al. *Laryngoscope* 2005


B



赤外線血管同定装置
"Vain Detector" Tsumoda K. *Protonics* 2007: 119-120-4

検診における標準化に向けて検診のコツ

検診
供覧
記録



TV
モニタ

新しい耳鼻咽喉科検診と
検診機器の研究を進める

↓

高齢化社会での
新しい診断の確立

↓

脳梗塞発症の予防

↓

医療費削減!

咽頭内視鏡
Tsumoda K. et al. *BMJ Case Report* 2008

頸動脈変位開始時の "Unusual strangenessensation(USS)"

↓

2カ月で姿勢の変化に関係なく変位は固定。

↓

変位固定後、咽頭違和感(USS)は消失。

↓

USSは内頸動脈の
変位、蛇行の開始の兆候?

↓

"Common but critical sensation in the elderly"
Y Suto, K Tsumoda, T Chong et al. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:1963-4.

高齢者に対し脳梗塞の発症の予防

高齢者で、自然な姿勢で頸部が前屈して、
身長が3cm以上短くなった人

↓

咽頭異常感 USS

↓

脈を取りつつファイバーで咽頭視診、頸部の触診
(この時、頸部は自然態、軽い顎引き状態で)

有り 無し

↓ ↓

内科に相談 走行異常

↓ ↓

積極的予防、治療介入 咽頭異常感に注意
(抗凝固、血圧コントロール他) 定期検査と予防介入

↓

長寿耳鼻咽喉科学としての診察、検診の確立

長寿社会への提言

検査機器の進歩と診断学の停滞

長寿をもたらした要因の一つは検査機器の進歩。
Willem Einthovenが1903年に心電図でノーベル賞
心電図から100年検査機器の進歩の一方で、
診断学としての口腔、咽頭の観察法は、
その時点で時代遅れ? その後の発展は?

医学の進歩: 人生50年から人生100年
医学の進歩、最先端治療は**高齢診断・治療・介護**

↓

今こそ、長寿社会の生理的に対応した視診、触診など
診断学を、長寿診断学として再考する必要性?

今日から

1. 脈をとりつつ、経鼻喉頭ファイバースコープで観察。
2. 内頸動脈の変位走行異常は100%発見可能。
危険因子の早期発見、予防で医療費削減、QOL向上

謝 辞

1. 本研究に参加いただいた施設。
Research Group on the Relationship of Bent Posture and Stroke, National Hospital Organization (NHO), Tokyo, Japan 研究組メンバーの以下の共著者の先生および各施設、症例に感謝する。
Dr. Seiji Iino, Chong Tsungyao, Yoshiko Morita, Yoshiaki Nakamura, Yoshimori Isebe, Yumika Tokumura, Takashi Saitoh, Ryoh Suzuki, Naoyasu Takahata, Tatsuki Fukushima, Yumiko Hosoda, Toshikazu Sumida, Fumihiko Takaguchi, Momoe Mizutani, Yasuharu Mochimaru, Taka Yabuchi, Yasuhisa Yamada, Koosaku Kakei, Junko Tanabe, Ryoisuke Higuchi, Toshiyuki Iseoka, Asako Otsuki, Shinichi Kondo, Iwao Chishima, Hideo Morikawa, Kimihisa Kaga, Yuzo Miyake, Sumio Matsumoto (NHO 東京医療センター, Tokyo);
Tsumoto Numata (NHO 千葉医療センター, Chiba); Mamoru Doi (NHO 室石病院, Kanazawa);
Haruka Nakahara (NHO 三野医療センター, Tokyo); Hiroaki Kuroda (NHO 神戸医療センター, Kobe);
Masamitsu Semmoto (NHO 水戸医療センター, Mito); Toyomi Ishii (NHO 信州厚別病院, Sagami);
Takafumi Takemura, Koichi Haba, Nozohiro Ogata (NHO 熊本医療センター, Kumamoto);
Tetsu Komuro, Fumihiko Tanaka (NHO 長崎医療センター, Nagasaki); Jun Tsuji (NHO 京都医療センター, Kyoto); Sho Hashimoto (NHO 仙台医療センター, Sendai); Tomoya Yamamoto (NHO 九州医療センター, Fukuoka);
Shin-ichi Ishimoto, Yoko Fujimaki (社会保険中央総合病院, Tokyo); Toru Sasaki (社会保険東海北病院, Tokyo);
Takao Yabe (都立広尾病院, Tokyo); Rie Naito (都立神経病院, Tokyo);
Shigeru Hirano (京都大学, Kyoto); Kazuko Masuda (慶応義塾大学, Tokyo);
Atsuhiko Tsumoda (東京医科大学, Tokyo);
Kenji Kondo, Sozoo Sekimoto, Tatsuya Yamamoto, Kenji Ito (東京大学, Tokyo)

2. 本研究の一部は *Acta Otolaryngologica, Journal of Am Geriatric Society* 2011年に発表・発刊された。

3. 本研究は国立病院機構医療研究費による。
本研究費に、ご理解頂いた田中晴彦副院長、市原崎岡初センター長、山田善和、岩田啓太郎、向田和廣室長、
室長の労を随った藤井正人部長に感謝する。

4. 本発表のチャンスを得いた、宇治幸隆 東京医療センター臨床研究センター長、三鷹大学名誉教授に感謝する。

2. 聴覚・発声研究

② 難聴とエピジェネティクスの関連 —基礎研究からのアプローチ

感覚器センター 聴覚障害研究室

務台 英樹

務台 聴覚障害者の内訳では、加齢性または老人性難聴と言われる人が最も多いです。実際の患者数については、米国で推計値が出ています。米国では、成人の12.6%ぐらいが難聴で、そのうちの8割ぐらいが老人性難聴だろうという推計が出ています。

また、WHOでも、65歳以上では3割ぐらいが難聴になっているというデータがあり、各国で、それぞれ似たような数字が出ているようです。

しかし、日本では、高度難聴の障害者手帳を交付する人が30万人弱という数字が出ているだけです。米国の推計基準は25デシベル以上ですが、これと同じ基準で出ていませんので、米国の割合を元に推計すると、この「1」、「2」因子のどちらを用いても、900万人弱から1千万人ぐらいが難聴だという推計値になります。まず、患者数が大変多いと言えます。

ご存じのとおり音は、外耳から中耳で増幅されて、内耳の蝸牛のところに行きます。蝸牛の断面図は、聴覚上皮がらせん状に並んでいるので、このように見えます。

聴覚上皮に存在するコルチ器に4列に並んでいる有毛細胞や、らせん神経節以降の聴覚伝導路、また、内リンパの恒常性を保つために重要な働きをしている外側壁の線維細胞の変性が、加齢性難聴の主な原因であるということが、側頭骨病理標本の解析などから、随分前から報告されています。

発症原因についても、患者数が大変多いので、当然、たくさん研究報告があります。疫学的には、騒音とか循環器系の障害、肥満、遺伝子多型などの報告が出され、今でもどんどん積み重なっているところです。

分子レベルでは、最終的には、蝸牛の細胞が、酸化ストレスによる傷害の蓄積で、アポトーシ

スによって死んでいくことに関しては、ほぼコンセンサスはできていると思いますが、ライドに載せてあるように、それに至るまでの分子機構についてはステロイドホルモンとか、ストレス関連遺伝子など、さまざまな分子の関与が報告されています。多分、それぞれ部分的には正しいだろうと思っています。

私は医者ではありませんので、基礎研究的な立場から考察します。細胞というのは、初めはとにかく増殖分化して行って、あとで成熟する。そして、恒常性を保ちながら機能していく長い期間があり、少しずつ機能が低下して恒常性のバランスが崩れていき、最終的には死んでしまう。一部の幹細胞を除くと、老化時計あるいはタイマーと呼ばれるものが一番最初にオンセットされ、最終的に死んでいくことは運命付けられている。私たちは、基本的にこのように考えます。

ですから、老化の研究というか、それを防止する研究と言うと、この時計を止めるか、逆回転させて若返りをさせるか、増殖が止まってしまった細胞は、こちらの方向にもっと進めて細胞を再増殖させるか、理屈上はこういうことをすればいいだろうと考えます。

耳の研究に関しては、例えば、加齢性難聴に対して、抗酸化ストレス剤とか、アンチアポトーシクな薬剤などを投与する研究などがありますが、効果は出たり出なかったりというところでは、また、分野によって違うと思いますが、耳鼻科の分野では、幹細胞移植による再生医療研究は、まだまだ基礎研究段階と言えらると思います。

難聴治療法の開発がうまくいっていない理由はたくさんありますが、一つには、最終的に細胞が死んでいくまでの分子機構に、まだ不明な部分があるからだろうと思っています。私は、その一つの機構として、エピジェネティクスを

仮説として立てて研究をしています。

エピジェネティクスというのは、このように書いても「何だ？」という感じですが、遺伝子変異によらず、ゲノムおよび周辺のたんぱく質の修飾により、遺伝子発現を調節する機構です。具体的には、ゲノム DNA や、それを取り巻くヒストンなどのたんぱく質に、メチル化とかアセチル化といった化学的な修飾をします。また、クロマチン構造や非翻訳 RNA が関与することもあり、それらによって遺伝子発現が調節されるという機構のことです。

重要なことは、この機構が環境因子により調節されるという報告がどんどん積み重なっていることと、細胞のがん化とか、糖尿病などの慢性疾患、精神疾患、老化と実際に関連があることが、ここ10年ぐらいの研究の進展で次々と明らかになってきたことです。

私は聴力の維持にもエピジェネティクスが関与しているのではないかと、この機構に注目しています。注目していると言っても、私の前にこれをやっている人が誰もいなかったので、情報が全くと言っていいほどありませんでした。まず、エピジェネティクスに関連するいろいろな遺伝子が、聴覚の感覚器官である蝸牛でそもそも発現しているかどうかを確かめるところから研究を始めました。

まず、エピジェネティック制御機構のうち、DNA のメチル化にかかわる酵素の発現を確認するところから始めました。今まで、ここにある5種類の酵素が知られています。この「Dnmt 1」と「3a」、「3b」は研究が比較的あって、「1」の遺伝子に変異すると体勢感覚が消失して、難聴も含まれますが、非常にまれな HSN 1 の原因になります。また、「3a」は、がんの患者のリンパ腫に変異がよく見られます。「3b」に関しては、免疫不全、染色体異常である ICF シンドロームの原因にもなっています。

この三つの遺伝子に関して、マウスの聴覚上皮を使って、定量的な RT-PCR により発現解析を行いました。生後14日というのは、聴力を発現した直後ぐらいのマウスで、聴力は未成熟です。それと12週齢の成熟した個体をそれぞれ見ると、有意差はあったりなかったりですが、発現はどれも、なだらかに減少していく傾向が見られました。

実際の発現パターンがどうなるかを免疫染色したイメージを示します。生後1日齢のマウスでは、Dnmt 3a は、この時期に限って言うとシグナルが見えません。3b は、シグナルがほんの少しドット状に、有毛細胞や周りの支持細胞で見えてくる程度です。有毛細胞は緑色で示し、赤い Dnmt 3b のシグナルだけを各イメージの下に抜き出しています。

聴力が発現した直後の「P14」という2週齢では、Dnmt 3a は、有毛細胞や周りの支持細胞にシグナルがきっちり見えるようになってきました。3b についても、ドット状のシグナルが明瞭に観察されました。

これが、聴覚に関しては完成して成熟個体と同じレベルになっている21日、3週齢になると、Dnmt 3a のシグナルは消えてしまいました。ただ、3b に関しては、シグナルが残っているというデータが得られました。

傾向としては発現が減少していきませんが、聴覚上皮中でエピジェネティクスに関連する遺伝子が発現していることが明らかとなりました。コルチ器に限っていくと、この聴力発現期で、Dnmt 3a が一過性に上昇し、消失します。これは発生学的には非常に興味のあるところですが、私は今、3b の発現は成熟個体でも発現が維持されていることから、この二つの酵素には特異的な役割を果たしているのだろうと考えています。

また、DNA とは別に、ヒストン脱アセチル化酵素の「Hdacs」がエピジェネティクスの主要な分子として知られていますが、これについても RT-PCR で調べました。1日、14日、12週齢についても、「Hdac 1」、「2」、「3」、「4」のように、いろいろな遺伝子が発現していることが見て取れます。

これは、私がやった実験ではなくてデータベースの探索結果ですが、胎生期に関しても、Dnmt 3b や、そのほかの DNA バインディングプロテインという、エピジェネティクス関連分子が耳胞で発現しているという報告があることがわかりました。Hdacs に関しても、「3」、「5」、「6」、「7」、「10」、「11」と、たくさんの酵素について、耳胞でこのようにシグナルが見えているので、エピジェネティック制御機構に関連する分子は、みんな発現しています。

すみません、一つ忘れていました。カニクイ

ザルの3歳のものから得た蝸牛を用い、マウスと同様に免疫染色をやりました。結果は、成熟個体のマウスとそっくりで、Dnmt 3aのシグナルは見えません。3bのシグナルは観察されます。また、マウスのデータを持ってくることを忘れてしまいましたが、マウスやカニクイザルではHdac 3がともに蝸牛の有毛細胞などで発現が観察されました。げっ歯類でも霊長類でも、少なくとも、エピジェネティック制御機構に関連する遺伝子は発現しているので、聴覚発達維持にエピジェネティック制御機構が関与する可能性があるということが言えました。

次に、エピジェネティック制御機構は、聴力維持に本当に関連しているのかということで、難聴モデルの動物を使ってもう少し解析を進めてみました。

モデルとして使ったのは近交系のDBAマウスで、4週齢から12週齢の2ヵ月ぐらいで進行性難聴をおこすモデルです。これはABR（聴性脳幹反応）の聴力の閾値ですが、このグラフが上のほうに上昇する、つまり、加齢により聴力が低下するというモデルです。その直接の原因は、左に示しますように、コルチ器の有毛細胞がどんどん死んでいくというものなので、感覚細胞変性型の難聴モデルとして昔から使われてきたモデルです。もちろん、12週齢という早い時期での難聴の進行なので、これが本当に老人性難聴のモデルかというところもありますが、非常に早く難聴が進行するので、複数回の試行が可能ということで今回モデルとして用いました。また、コントロールにはC3Hという系統で、正常聴力を持っているマウスを用いました。

まず、聴力の維持に重要だと言われている複数の遺伝子のプロモーター領域に関して、DNAメチル化レベルを調べました。その結果、DBAの4週齢のところを「1」としたときに、12週齢で、メチル化レベルが有意に下がっている遺伝子領域を三つ同定することができました。

私は今、これに仮に「ディーマール」と付けていますが、面白いことに、聴力が正常なC3Hでは、この遺伝子のメチル化レベルが高い傾向があることも同時にわかりました。

先ほど見たように、聴力低下に伴ってメチル化レベルは下がっていきませんが、遺伝子の発現レベルはどうかというと、「ディーマール1」は、

遺伝子発現量に有意差は出ませんでした。しかし、「2」と「3」に関しては、聴力が低下していくにつれて、遺伝子の発現量が増えていくというデータが採れました。面白いことに、C3Hのほうでは、遺伝子の発現量が低いです。一般的に、DNAのプロモーター領域でのメチル化レベルが上がることで、遺伝子の発現量が抑えられていることが関連することと考えると、ここに矛盾はないことがわかりました。

とにかく重要なことは、成熟個体のマウスの聴力が変化していくときの聴覚上皮で、メチル化レベルが変化しているという現象を捉えることができたことです。もちろん今の時点では、ただ現象を見ているだけですが、次に、これが結果なのか原因なのかというところを調べることにしました。

次の実験でやったことは、DNAおよびヒストンのメチル化促進剤として、必須アミノ酸のメチオニン、ヒストン脱アセチル化酵素（Hdacs）の阻害剤として、バルプロ酸というものを用いました。これは、先ほど角田先生の話で紹介されたと思いますが、抗てんかん薬とか抗鬱薬としても使われることがあるものです。これを、毎日連続で8週間、4週齢から12週齢にあたるまで、単独または同時に皮下に投与して行きました。

また、比較としてほかに、葉酸、または医療現場ではメチコバルとも呼ばれるビタミンB12を単独で投与する群も作り、聴力閾値がどのくらい上昇するかを調べました。

8週間の薬剤投与で、コントロール群では、低音の8キロヘルツで大体30デシベルぐらいは聴力が落ち、聴力閾値はこのくらい上昇しました。しかし、コントロール群に比べて、メチオニンとバルプロ酸を同時投与したときに限って、大体10デシベルは上昇が抑えられることをデータとして見せることができました。

それは、16キロヘルツでは見られませんでした。32キロヘルツという高音に当たる部分についても、この聴力の上昇が有意に抑えられていました。このデータは、メチオニンやバルプロ酸を単独で投与した場合や、葉酸やビタミンB12では、この効果が全く見られませんでした。

また、定量的なデータにまだなっていませんが、DBAマウスの、コントロールおよび薬剤投与した12週齢の蝸牛の組織像です。これは、大

体基底回転、つまり高音に反応する部分の組織像ですが、コントロール群では、難聴の進行にともない、有毛細胞が変性してなくなってしまっています。しかし、メチオニンとバルプロ酸を投与した DBA マウスでは、とにかく形態上は比較的保たれていることがわかります。

DBA/2J マウスは、遺伝子の変異が二つ入っていることがわかっています。「カドヘリン23」と「ファッシン2」という遺伝子で、遺伝性難聴の原因遺伝子でもあり、これによって難聴が進行することがわかっています。これは二つとも有毛細胞に発現しているもので、おそらく、これによって、ストレスなどに対する細胞の脆弱性が非常に高まっているのではないかと予想されています。

今回の薬剤効果の分子機構として予想されることは、エピジェネティック制御機構を調節することによって、具体的にはメチオニンとバルプロ酸を与えることによって、恐らく Dmahl のような遺伝子群の DNA のメチル化が変わり、ヒストンのアセチル化やメチル化も変わり、最終的に遺伝子群の発現は調節されて、老化時計の進行にある程度ブレーキをかけることができたのではないかと考えています。ただし、この DNA のメチル化、ヒストンのアセチル化、メチル化は遺伝子に対する特異性が低く、遺伝子を群単位で調節すると予想されるので、実際にどれが一番有効な分子機構で、何が標的遺伝子なのかはわかりません。現在のところ解析中です。

まとめです。まず最初に、エピジェネティック制御機構は聴力上皮に発現していくので、きちんと機能しているだろうということがわかりました。二番目に、DBA マウスを用いて、実際にエピジェネティック制御機構が関連しているような現象を見つけました。最後に、実際にエピジェネティック制御機構を調節することによって、聴力低下を有意に抑制することができました。

これまで、難聴研究における治療候補としては、抗酸化ストレス、抗細胞死などの薬剤、その他いろいろなものが試されてきましたが、さらにエピジェネティック制御機構の調節をすることが、新しい薬剤標的の候補としてあげられました。今後も研究を進めていきたいと思っています。

実際に、カニクイザルの側頭骨の標本は、(医薬基盤研究所) 霊長類医科学研究センターの柴

田(宏昭)先生からいただきました。また、この研究には、研究部の皆様、また松永(達雄)先生、藤井先生に協力していただきました。ありがとうございました。

藤井 ありがとうございます。エピジェネティクスの関連で、加齢性の難聴を動物実験レベルで進行を抑制できるということですので、質問等ありますか。

こういうバルプロ酸とメチオニンの投与実験ですが、実際問題として、こういう難聴を抑えるそれぞれの薬剤の投与期間というか、投与タイミングというのは、どのレベルで投与して効果が出てというように、実験的にはどうということになりますか。

務台 私もそこは悩んだところですが、いろいろなファクターがあります。このマウスは、そもそも初めから聴力がかなり落ちていますが、過去の文献の中では細胞が比較的まだ死んでいない時期、機能は弱っていますが、細胞死にまでは至っていない時期を、一応、投与期間に選びました。ですから、DBA を使った実験の中では、割と早めに投与を開始していると思います。

投与量などは、過去のデータを参考にして、実際にヒトに抗てんかん薬として投与している量に相当した、動物種差としてマウスへの投与量を使って実験しています。

今後は、投与間隔とか投与期間をもっと伸ばすとか、あと、薬効濃度を検討するような実験をやっていきたいと思います。

藤井 ありがとうございます。そのほかに質問はありませんか。はい、どうぞ。

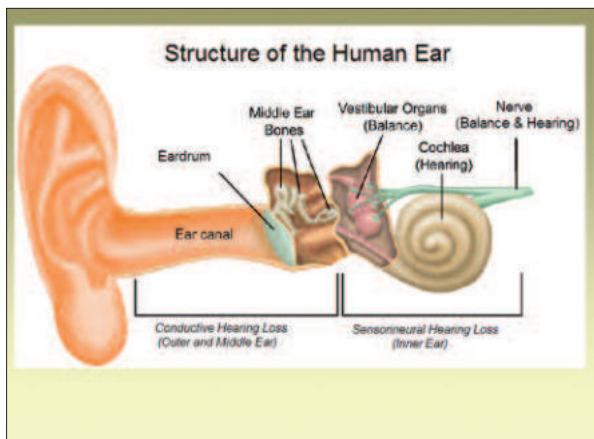
Q 私は精神病院の者ですが、脳波解析で、脳障害のある方があって、私のところでは、ATP にタチオン、ビタミン B12などを投与しています。そうすると、脳のアルファ波が「9(Hz)」から「9.5」になったとか、左右差が非常によくなったとか、そういうことを解析しています。また、ビタミン E・B6・B12では抹消血管が拡張しますから、よけいいいのではないかと思います。そして、これは BBB を透過します。蝸牛での透過性は違うかもしれませんが、私たちは、臨床的にはこういう薬を使って、非常に老人性精神病を治しているということがあります。

務台 ありがとうございます。

難聴とエピジェネティクスの関連 -基礎研究からのアプローチ-

第7回感覚器シンポジウム
平成24年3月10日

国立病院機構東京医療センター
臨床研究(感覚器)センター
聴覚平衡覚研究部
聴覚障害研究室
務台 英樹



加齢性難聴の発症機序

- 騒音(職業、娯楽)
- 循環器系障害の既往歴、高血圧
- 肥満(高Body Mass Index)、糖尿病
- 遺伝子多型

正常聴力 → 加齢性難聴

- Insulin/IGF-1
- ステロイドホルモン
- NFκB
- Klotho, Sirt3
- 遺伝子多型(実験動物モデル)
- ミトコンドリアDNA変異
etc, etc.....

- 酸化ストレス関連因子SOD etc
- アポトーシス関連因子Bax, Bcl-2

エピジェネティクス

- 遺伝子変異によらない、遺伝子発現調節機構の一つ
- DNAメチル化、ヒストン修飾、低分子RNAなど
- 環境因子により調節
- 細胞癌化、慢性疾患、精神疾患、老化と関連

- 聴力低下の分子機序の一つ?

加齢性難聴者の分類と推計患者数

1: 米国: 成人の12.6%が難聴
Dobie, 2008
Ear&Hearing 29: 565-577など

2: 65歳以上で30-35%が難聴 (WHO)

5~10%

~80%

騒音性

2%: 薬剤性(抗がん剤など)

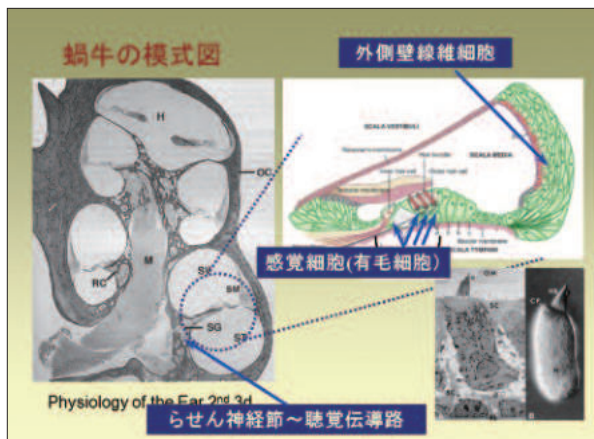
1%以下: その他

加齢性(老人性)

日本では:

1に基づくと→1,050万人が加齢性難聴

2に基づくと→888-1,036万人の難聴者
(総務省統計局2010.12.1報告値より推計)



細胞(・個体・組織)の一生

増殖・分化 → 成熟 → 機能低下→細胞死

「老化時計」

「若返りrejuvenation」

「脱分化 Dedifferentiation」

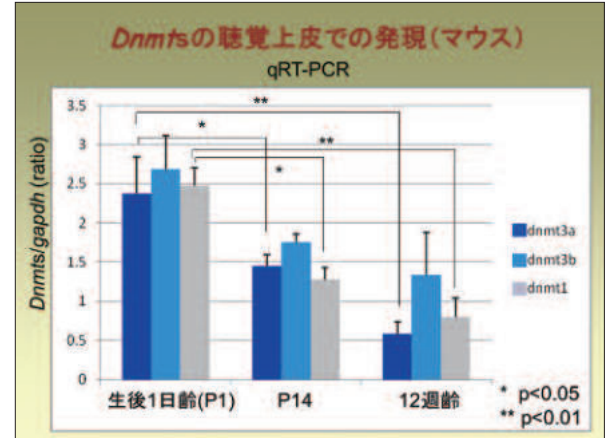
幹細胞移植/再生 Regeneration 抗酸化ストレス、抗細胞死薬剤など/予防 Prevention

- 1 聴覚発達・維持にエピジェネティック制御機構が関与する可能性はあるのか?
→DNAメチル化酵素などの発現様式の解析
- 2 聴力維持にエピジェネティック制御機構は関連しているのか?
→難聴モデル動物聴覚上皮のメチル化解析
- 3 エピジェネティック制御機構の調節で聴力低下は防止できるのか?

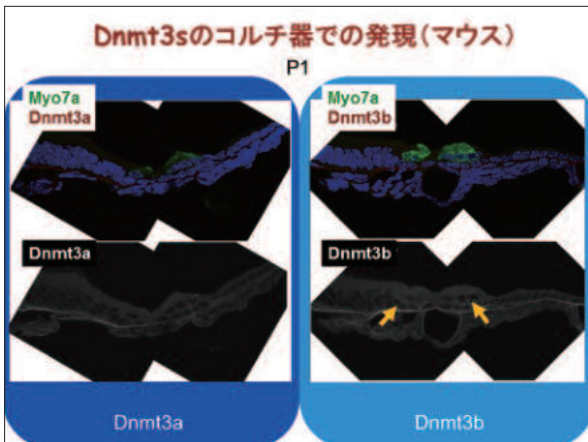
DNAメチル化酵素(Dnmt)について

	疾患との関連	分子(酵素)機能
Dnmt1	HSAN1(難聴、体性感覚消失、痴呆)	メチル化維持
Dnmt2		tRNA(Asp)メチル化
Dnmt3a	AML-M5患者骨髄の20%に変異	新規メチル化
Dnmt3b	ICF(免疫不全、顔貌異常、染色体異常)	新規メチル化
Dnmt3l		酵素活性なし

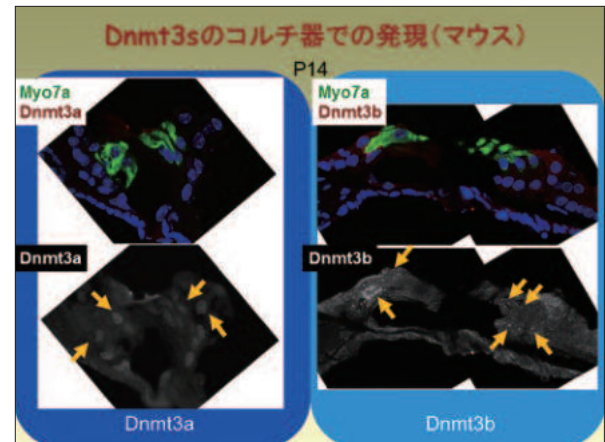
11



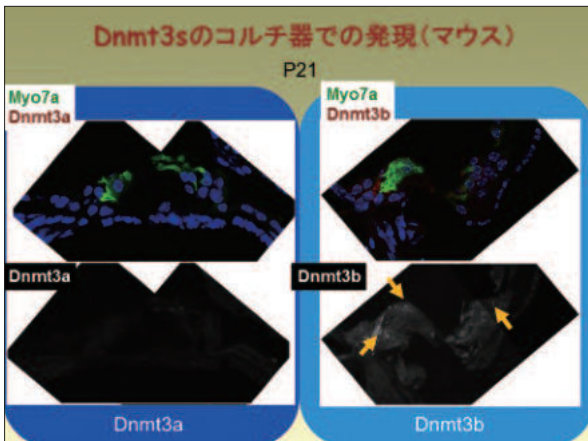
12



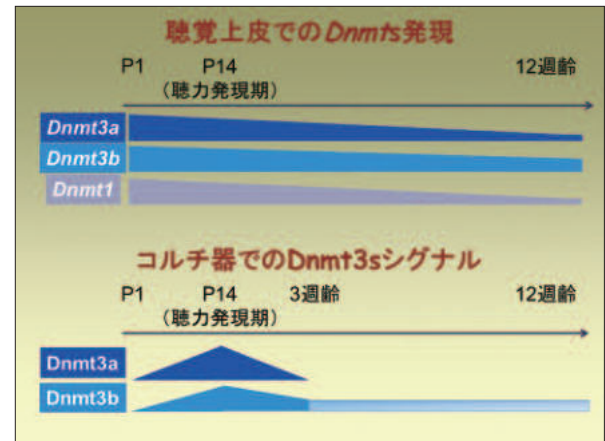
13



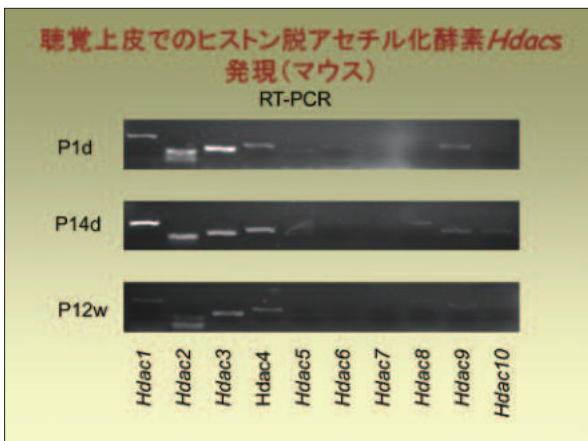
14



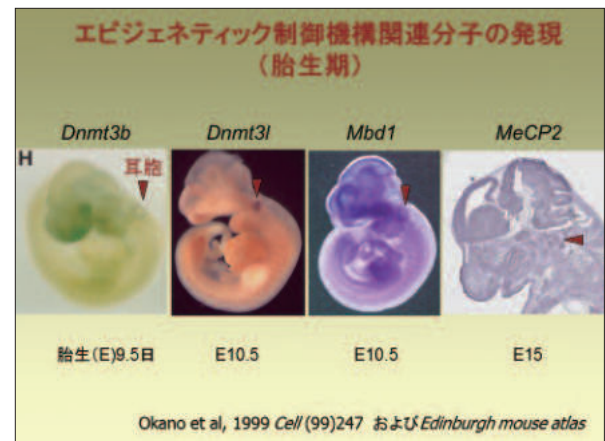
15



16

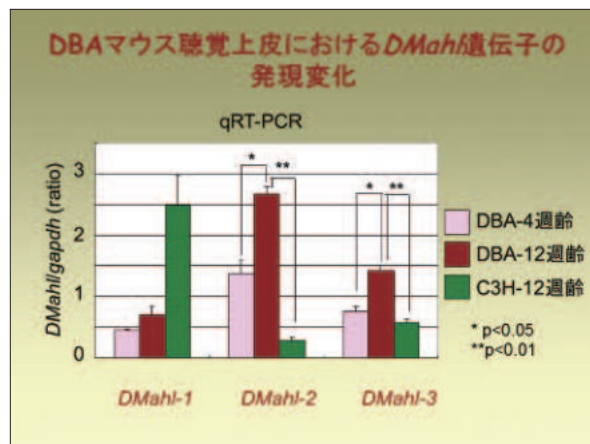
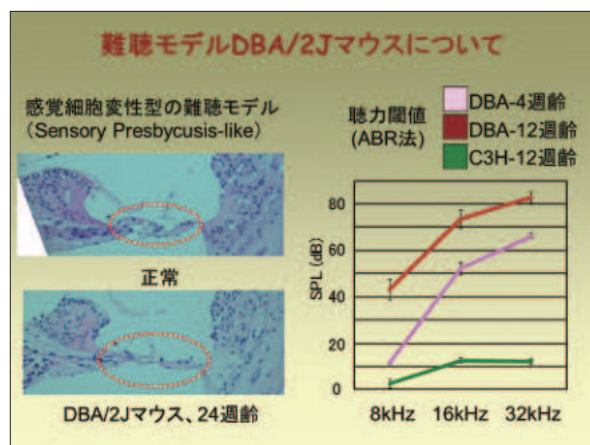
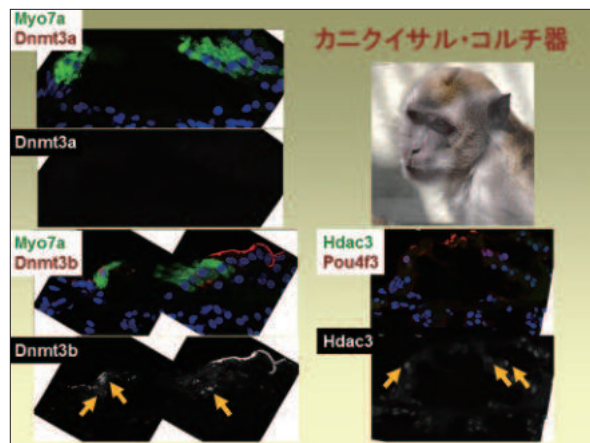
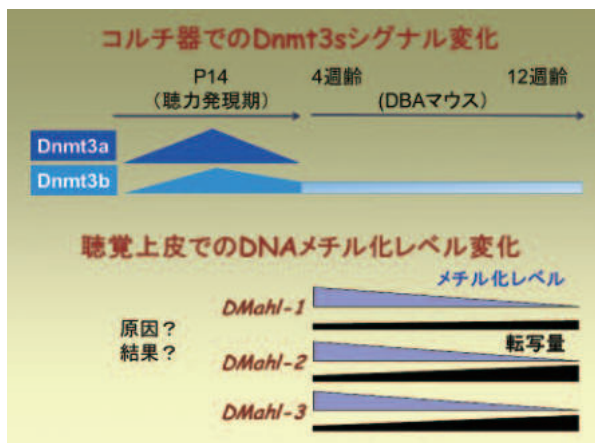
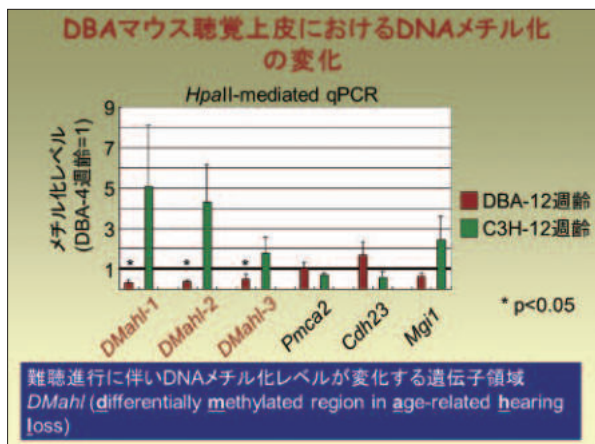


15

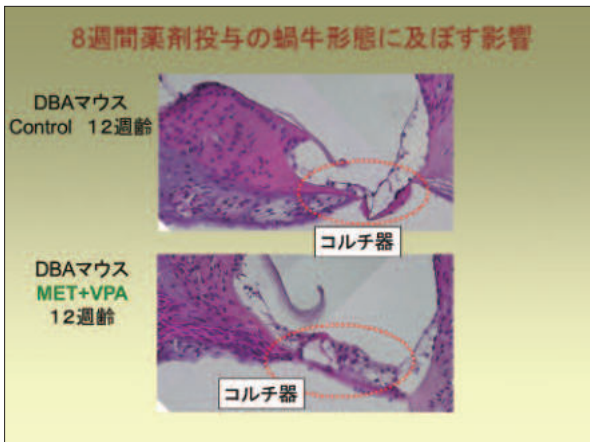
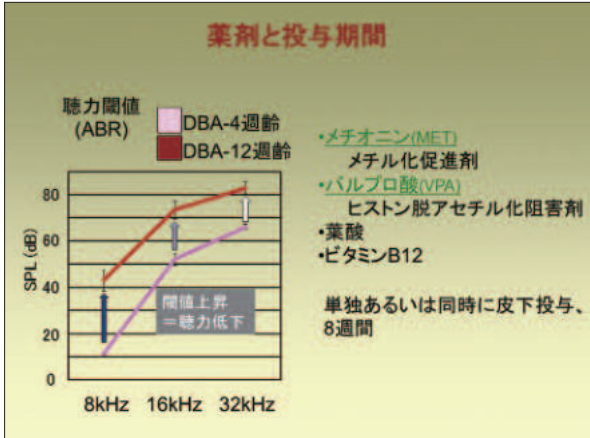




- 聴覚発達・維持にエピジェネティック制御機構が関与する可能性はあるのか？
→ Yes. DNAメチル化酵素、ヒストン脱アセチル化酵素が聴覚上皮で発現し、成熟個体でも発現が続く。
- 聴力維持にエピジェネティック制御機構は関連しているのか？
→ 難聴モデル動物聴覚上皮のメチル化解析
- エピジェネティック制御機構の調節で聴力低下は防止できるのか？



- 聴覚発達・維持にエピジェネティック制御機構が関与する可能性はあるのか？
→ Yes. DNAメチル化酵素、ヒストン脱アセチル化酵素が聴覚上皮で発現し、成熟個体でも発現が続く。
- 聴力維持にエピジェネティック制御機構は関連しているのか？
→ Yes. DBAマウス聴力低下に伴いDNAメチル化レベル変化する領域あり。
- エピジェネティック制御機構の調節で聴力低下は防止できるのか？
→ メチル化促進剤、脱アセチル化酵素阻害剤投与実験、聴力変化の検討

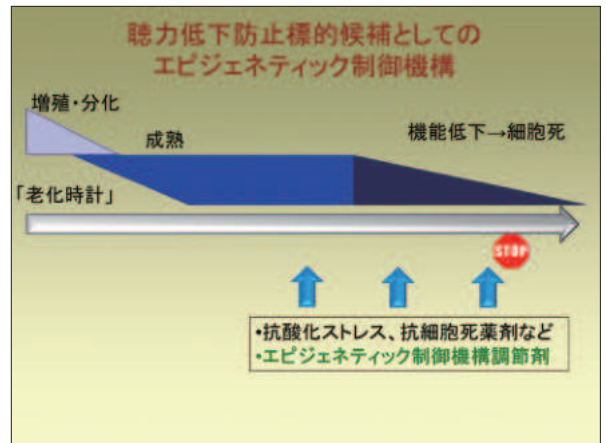
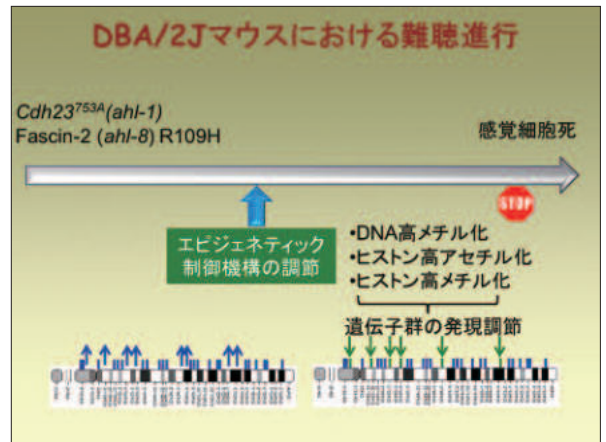
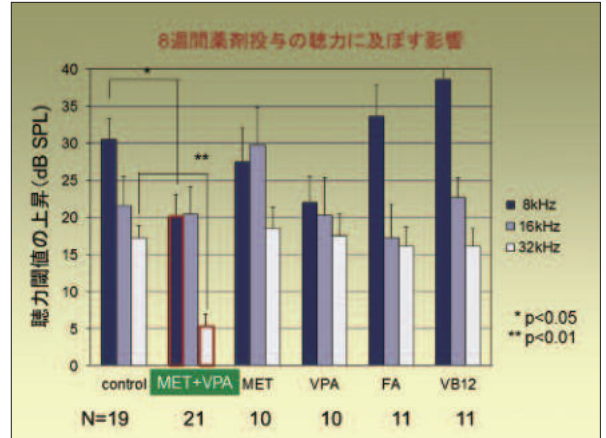


- ### まとめ
- 聴覚発達・維持にエピジェネティック制御機構が関与する可能性はあるのか？
→ Yes. DNAメチル化酵素、ヒストン脱アセチル化酵素が聴覚上皮で発現し、成熟個体でも発現が続く。
 - 聴覚維持にエピジェネティック制御機構は関連しているのか？
→ Yes. DBAマウス聴力低下に伴いDNAメチル化レベルが変化する。
 - エピジェネティック制御機構の調節で聴力低下は防止できるのか？
→ Yes. メチル化促進剤、脱アセチル化酵素阻害剤投与同時投与により、聴力低下を有意に抑制できる。

謝辞

医薬基盤研究所 霊長類医学研究センター
柴田 宏昭 先生

東京医療センター 臨床研究センター
聴覚平衡覚研究部の皆様
松永 達雄 先生
藤井 正人 先生



2. 聴覚・発声研究

③ 中耳疾患に対する骨粗鬆症薬を用いた治療 (基礎から臨床まで)

慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科学教室／専任講師

神 崎 晶

神崎 それでは、眼科の先生もおられるということで、まず、耳の解剖について話したいと思います。先ほどの務台先生は内耳の蝸牛のお話をされましたが、中耳の骨の話をしたと思います。音が外耳道に入ってきて鼓膜が動き、耳小骨を振動させます。この三つ目の耳小骨であるアブミ骨について主にお話いたします。

この骨は、周りが靭帯になっていてこのように動きますが、この動きが悪くなってしまう病気があります。これを「耳硬化症」と言います。また、耳硬化症の病態は、あとでお話する破骨細胞という細胞が主たる原因ですが、骨吸収が進んでしまうことが疾患の最初のきっかけとか、病態の本質と言われています。骨吸収がアブミ骨の周りのみならず蝸牛までいってしまうと、「蝸牛硬化症」という病態になり、内耳障害をも起こすと言われています。

それでは、「中耳疾患に対する骨粗鬆症薬を用いた治療」について話します。これは、基礎研究については松尾先生と、臨床研究では整形外科のスポーツクリニックの岩本先生との共同研究です。

先ほど話したとおり、こちらが蝸牛で、この部分の端のアブミ骨を拡大したところですが、この動きが悪くなる病気があります。進行性難聴で女性に多いことから、ホルモンの影響があるのではないかとされています。日本人には比較的少なく、西洋人に多いと言われていますが、最近では実は日本人にも多いと言われ始めています。

骨の病気で「(骨)パジェット病」と呼ばれる病気がありますが、パジェット病は麻疹ウイルスが原因ではないかと言われています。ですから、耳硬化症も、もしかしたらウイルス関係の疾患ではないかとも考えられています。ただ、

原因は、まだはっきりわかっていません。

先ほど話したとおり、アブミ骨と内耳の結合部分が過剰な骨吸収を起こしてしまう、スポンジオーシス (spongiosis) と英語では言いますが、海綿状病変が起こると言われています。骨が、すかすかになったあと、過剰な骨形成が行われるために硬くなってしまうということで、耳硬化症という病名がついています。

先ほど話したとおり、この病態内耳に広がってしまうと、蝸牛の硬化症になると言われています。このグレーの部分が内耳ですが、内耳の周りが白いはずですが、耳硬化症では内耳の周りが異常で少し抜けていて黒くなっているのがわかると思います。これはもう内耳がよくわからなくて、全部、骨吸収が過剰になったような状態です。これを蝸牛硬化症と言っています。

これは、耳硬化症の患者の側頭部、耳の骨の断面図です。このように少し骨吸収が進んでいるところと、これを代償的に埋めようということが混在しているのがこの病気の本質です。骨吸収が先に起こって、骨細胞が増加していると言われていて、このように破骨細胞が見られるように、組織学的には骨吸収になっています。

現在では、中耳の疾患は基本的には手術を行うということで、アブミ骨の動きが悪くなった部分に関して、人工の耳小骨を埋め込むという手術が行われています。手術はめまいを伴うことがあるので、それが嫌だと言う方は、今までは補聴器しかないという状況でした。

一方、内耳に骨吸収が進んでしまうと手術のしようがありませんので、聾になるのを待ちます。聾になってしまった場合には、人工内耳のようなデバイスを埋め込む手術をするしかないというのが現状です。

一方、骨は日々、骨吸収と形成を繰り返し、

昨日の骨の状態と今日の骨の状態は違います。骨に限りませんが、日々代謝が行われていることはご存じのとおりだと思います。

骨を壊すほうに関しては、破骨細胞という細胞があります。基本的には、骨のハイドロキシアパタイトの部分を塩酸が壊し、骨の中にあるコラーゲンの部分を、MMP9というプロテアーゼとかカテプシン K、あるいは TRAP (トラップ) という酵素によって破骨細胞の骨が壊されていくメカニズムと考えられています。

なお、この TRAP は、破骨細胞の細胞質に多く含まれています。あとで、TRAP を染色して破骨細胞を見るので、少し記憶に留めていただきたいと思います。

破骨細胞の分化を制御しているものは何かも、最近の骨研究によってわかってきています。破骨細胞の前駆細胞はこちらになりますが、骨芽細胞から「ランクル (RANKL)」、破骨細胞からは「ランク (RANK)」というものが出ています。こういうランクルとランクの結合によってシグナルが動き、破骨細胞に分化していくことがわかっています。

一方、こちらは「デコイレセプター」(おとり受容体)と言われている、ランクと競合するものですが、こちらにくっついても破骨細胞に分化することはありません。このような競合的な関係で、破骨細胞の分化を制御していると言われています。

従って、この OPG (オステオプロテジェリン) がなくなると、破骨細胞への分化がどんどん進む、要は、骨吸収が進んでしまうと想像できるので、この OPG が無いマウスを使って実験を行いました。

こういうマウスがたまたまいて、パンと手をたたいたら反応がないので、難聴ではないかということで組織を見たところ、先ほどから話しているアブミ骨の動きが悪くなっていることがわかりました。次と次のスライドで、それについての詳細を見ます。

また、ビスフォスフォネートという骨粗鬆症の薬が、破骨細胞をアポトーシスに誘導するということで、破骨細胞の数を減らします。破骨細胞が増えているマウスに対して破骨細胞を減らす薬を使うと、難聴がどうなるか、あるいはアブミ骨の形がどうなるかを見ます。

写真が少し小さいですが、7 週齢のマウスです。野生型のもの、破骨細胞が多く含まれている OPG が欠損したノックアウトマウスに、それぞれ週 5 日、9 週間連続で注射による腹腔内投与をしました。これらの 2 群のマウスをさらに生理食塩水を注射した群と、ビスフォスフォネートを注射した群にそれぞれ分けています。

野生型の写真では、先ほど話したとおり、アブミ骨の輪の部分と内耳をつなぐ輪状靭帯という靭帯が認められます。正常のマウスに対しては、生理食塩水を投与しても、骨粗鬆症の薬をやっても骨が増えることはあまりありませんでした。アブミ骨の周囲にある輪状靭帯も認められます。

野生型と比べてほしいのですが、こちらの OPG ノックアウトマウスの破骨細胞が増えているところでは、アブミ骨底板が白く抜けているのがわかると思います。破骨細胞が恐らく増えていて、骨吸収が多く認められます。

一方、骨粗鬆症薬のビスフォスフォネートを投与した分では、靭帯こそはしっかりしませんが、白い部分が面積としてはかなり小さいと思われる。このように、形態的にも骨吸収を抑えていることがわかりました。

なお、この 0.01 ミリグラム/キログラムという量は、ほかの文献でマウスによく投与されている量ですが、臨床の量としては大体 4 分の 1 です。あまり多く投与してマウスが死んでしまうといけなないので、ほかのマウスの例に沿ってやりました。

これはアブミ骨ですが、ちょうどこの部分を拡大した写真です。

先ほどの務台先生のスライドにもありましたが、これが、音を聞かせて脳波を採る ABR で、数字が大きいほうが難聴になります。これは、治療前後で比べています。7 週齢では、OPG のノックアウトマウスも含めて聴力に差がありませんが、だんだん進行していくと、難聴がどんどん進行していってしまいます。

黒丸で示す OPG ノックアウトマウスに生理食塩水を打った分では、折れ線グラフが上に上がっていき、難聴になっていることを示しています。白丸のところは、少し重なっていますが、難聴を予防しているということで、投与をしないと難聴までもうごうしたことがわかりました。

また、ここには出しませんでした。他の骨も少し骨細というか、骨太ではなくて骨細でした。

あとは、耳硬化症に認められるアブミ骨と内耳の癒合というか、固定した状態を、正常に近い状態に改善させ、進行性難聴を予防したということで、骨粗鬆症薬が耳小骨の骨吸収を予防できることを動物実験で認めました。

また、2004年には、ハーバード大学のマサチューセッツのアイアンドイヤーインスティテュートの研究で、耳硬化症の患者に骨粗鬆症の女性患者が合併しやすいことを報告しています。そういう統計、疫学調査が出ていて、臨床研究をやってみようということで、耳硬化症の患者に対して、骨粗鬆症薬を使うことで進行性難聴を予防できるかということを始めました。

耳硬化症は、実際に手術して、骨がどの程度動いていないかを見るのが正式な方法ですが、むしろその希望がない人なので、耳硬化症に特異的な聴力検査のグラフのパターンをもって耳硬化症を疑いました。そして、骨粗鬆症の予防の必要性がある骨密度の低下を認めている女性患者を対象に、治療前後の聴力の変化を見ました。慶応義塾大学の倫理委員会の承認を得て行っています。

なぜ女性に対してやっているかということ、先ほど動物に使った薬と同一のものではありませんが、リセドロネートというビスフォスフォネート製剤の一つ使います。もう一つの対照群に対しては、生理食塩水を飲んでもらうわけにはいきません。骨密度低下のある人という限定なので、選択的なエストロゲン受容体の薬を対照群として投与しています。どちらも、先ほど話したとおり、破骨細胞にアポトーシスを起こさせて骨吸収を抑える薬です。

耳硬化症の女性の100例を目指していますが、そこまでは全然いきません。しかし、耳硬化症の患者に投与してくれて、骨密度を測定し、封筒法でどちらかの薬剤の組に分け、5年間経過を見て、聴力検査をはじめ骨密度の測定などを行おうとしているところです。

9名いましたが、3名がきちんと来なくなって現在経過を追えた患者さんは6名です。さらに、1年以上経過した4名で、両耳が耳硬化症という人もいたので、6耳に対してどのような状況になったかを示します。

これは、アレンドロネートというビスフォスフォネート製剤のグループで、こちらが、選択的な女性ホルモンの投与です。どちらも、骨粗鬆症よりは骨密度レベルが高いですが、耳硬化症例かどうかわからないということで、こういう検討をしています。

アレンドロネートがブルーのほうですが、基本的には、棒グラフが下であれば、聴力はむしろ改善している、治療前に比べて聴力がよくなっているということです。こちらが125ヘルツ、こちらが高音で8,000ヘルツです。予防効果なので悪化しなければと思いましたが、今のところ、アレンドロネートのほうが、高音域で数値が少し改善しています。「3耳対3耳」という非常に少ない症例数ですが、そういう状況です。

もう1回数字で示します。マイナスはよくなっているということなので、4分法、つまり500ヘルツ、1,000ヘルツ、2,000ヘルツを中心に見たところでは、1,000ヘルツで骨粗しょう症薬を投与したものでは、7.5デシベルよくなっています。女性ホルモンは1.7デシベルなので、ビスフォスフォネート製剤であるアレンドロネート投与の方が改善していますが、全体にしても改善しています。

何と比べるかということ、ヒストリカルコントロールと呼ばれる自然経過例では、大体1年で1.3デシベルほど悪化するという報告が過去にあります。うちの上司の報告ですが、それに比べると改善しているという結果を得ています。

聴力に関してはそういう状況ですが、もちろん、耳の骨密度に関しても全体に改善していません。症例が少なく、治療経過もやっと1年を超えたものが何点かですが、今のところ、予防以上の効果があると考えています。

耳硬化症に関しては、治療は手術が基本であると思いますが、術後にめまいが起きたり、ほかの中耳の手術をすると難聴のリスクも少し高いので、手術を希望しない人、ないしは、内耳に骨吸収がどんどん進んでしまっている蝸牛硬化症に関しては手術の適用がありませんので、進行を予防する方法として期待できるのではないかと思います。

さらに、先ほど来お話ししている耳硬化症以外の中耳の疾患、例えば、真珠腫性中耳炎は骨が溶かされて難聴になる病態もありますが、こ

ういった疾患にも少しは使えるのではないかと考えています。

何にしても症例数が少ないので、一応、こういう人を待っているということで、簡単にもう一度まとめます。骨粗鬆症と耳硬化症を合併している可能性のある女性、閉経後の女性であれば骨粗鬆症の疑いが強いと思われれます。また、内耳に進んでしまった蝸牛硬化症と診断された人。

あと、このプレゼンテーションには出しましたが、ファンデルヘーベ症候群という青色強膜、難聴と骨折を繰り返す患者がいますが、そういう方にも適用が認められるというか、よい症例になるのではないかと思います。もしこのような人がいたら、紹介していただきたいと思ってお話しする次第です。ありがとうございます。

藤井 神崎先生、どうもありがとうございます。骨粗鬆症薬の耳の治療ということですが、質問はありますか。

では、一つ質問ですが、骨粗鬆症は女性に多いですよ。今、患者が結構多くて罹患率が高いですが、骨粗鬆症の患者は、耳硬化症になりやすいと考えられていますか。

神崎 それプラス・アルファはもちろんあると思いますが、耳硬化症にかかって、さらに骨粗鬆症がある人は、恐らく、耳硬化症の病変を加速させてしまう、あるいは修飾してしまう何かがあるのではないかと考えています。

藤井 今、骨粗鬆症は、10万人で何人ぐらいとか、どれぐらいの頻度ですか。それで、耳硬化症はどれぐらいの罹患率ですか。

神崎 今日、もしかしたらこういう質問があるのではないかと考えて、そういう統計を慌てて調べてきましたが、見つかっていません。すみません。

藤井 骨粗鬆症の人が、将来、耳硬化症になりやすいかどうかは、すごい問題ですよ。今は、骨粗鬆症自体も治療されているから、耳硬化症になりにくいと思います。だから、そういう比較コントロールスタディーみたいなのがあって面白いと思います。

神崎 そうですね。日本では、症例数が少ないと思って、なかなかそういうスタディー等は行われていませんでした。

藤井 慶應にいと、耳硬化症の手術は多いですよ。

神崎 そうですね。インターネットのグーグルで「耳硬化症」と検索すると、一番最初に検索されるので、多いと思います。

藤井 ほかに質問……。では、角田先生が早かったですね。

角田 私の父が耳鼻科で、耳硬化症の手術ばかりやっていました。昔は、日本人にはほとんどないと言われていた時期もあったみたいで、白人に多いと聞いていました。

でも、先ほどの先生の話では、最近日本人に多い、それはウイルスだという説もあると聞きました。不勉強でしたが、実際に日本人に増えているのですか。

例えばアメリカでは、研修医で年間500例くらい、この手術をやる人がいると聞きますが、今後は、日本もそのぐらいになってきますか。

神崎 増えているというか、そもそも耳硬化症という疾患の周知が開業医の先生も含めて進んで、実は多いのではないかという理解しています。

あとは、実は多いというのは、大谷先生の英語論文に書かれていますが、亡くなった日本人患者の側頭骨を見ると、耳硬化症の病変が割とあったそうです。

ただ、病院に来るほどの難聴ではないが、軽微なというか、耳硬化症に近い病態があったという報告があって、実は潜在的にはいるのではないかということを示唆する論文が出ています。

角田 ありがとうございます。

藤井 加我先生。

加我 ファンデルヘーベ症候群というのは、原因はコラーゲンの低下が考えられていますが、先生の骨粗鬆症薬も効果がありそうな予感があるのでしょうか。

神崎 耳硬化症とまとめてしまいましたが、1人だけファンデルヘーベ症候群の人がいます。数字で覚えていませんが、その人も、効果があります。骨粗鬆症のように骨密度が低く骨折のリスクも抑えます。

加我 私が関係しているところに障碍児の病院がありますが、そこに、ファンデルヘーベ症候群の協会事務所があります。効果があるなら、そういうところに話すのがいいかもしれないと

思いました。

神崎 骨折の予防にもなると思いますし、ぜひ。

加我 うん、そのようにしたいということ。

神崎 よろしくお願ひします。

藤井 そのほかに意見とか質問はありますか。

では、メカニズムは非常に興味深いので、加我先生もぜひご協力よろしくお願ひいたします。ありがとうございました。

神崎 どうもありがとうございました。

1

第7回感覚器シンポジウム

中耳疾患に対する骨粗鬆症薬を用いた治療 (基礎から臨床まで)

(本研究は慶應義塾大学医学部 共同利用研究室松尾光一教授 整形外科スポーツクリニック岩本潤講師 との共同研究である)

神崎晶
慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科

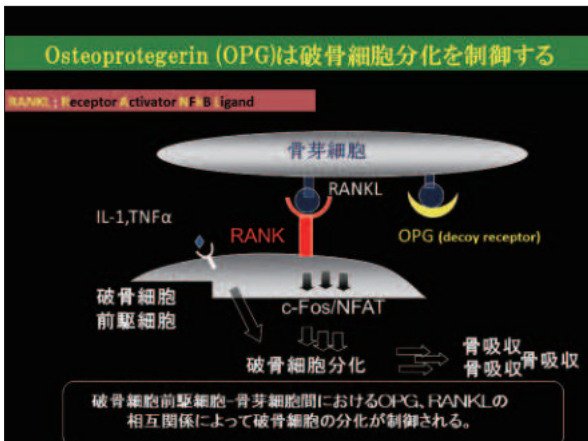
2

現在の治療

耳硬化症
手術 アブミ骨手術
補聴器

蝸牛硬化症
補聴器
ろう→人工内耳

3



4

方法

対象：以下の4つの条件を満たした患者

- 1) 聴力検査などから耳硬化症が疑われる
- 2) 手術の希望がない、
- 3) 骨密度低下のため骨粗鬆症予防の必要性がある
- 4) 本研究に同意を得た女性

評価：治療前後の気導聴力の変化

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。

5



あ と が き

第 7 回感覚器シンポジウムを開催して

平成18年から三宅養三先生、加我君孝先生の歴代のセンター長のもとで開催されてきた感覚器シンポジウムが今年も無事終了しました。このシンポジウムには感覚器センターの研究成果の発信ということと、研究者同志が他領域の研究の進歩を知ることという重要な目的があります。私自身、ほぼ38年間大学の眼科に勤務し、眼科以外のことはほとんど知らず、いや興味を持たず過ごしてきましたが、最近このシンポジウムの目的の後者の恩恵を感じています。当センターに赴任してからは、耳鼻咽喉科の研究・診療だけでなく、東京医療センターの他科の医療・研究を知る機会が増えるにつれ、私に画期的な変化がもたらされていることに気が付きました。他の医療、研究に興味を湧いてきたということだけでなく、自分の科、すなわち眼科の診療、研究を自ずと俯瞰的に見ている自分に気が付いたのです。これは私の眼科診療や研究にどれほど良い影響を及ぼしているかは不明ですが、今までの自分がこの38年間に近視眼的であったかと反省しています。遅きに失した感がありますが、何気なく見過ごしてきたことについてもう一度考えを練ってみようかと思っています。

本シンポジウムでも視覚の研究を進める上で、聴覚研究の進歩は大いに参考になることを知らされました。人工内耳は加我先生たちによってその臨床応用が長足の進歩を遂げていますが、人工網膜は聴覚に比べればずいぶん遅れています。しかし力丸先生の特別講演の「音に頼った感覚統合」（音情報によって見え方が変化する）のすごさを知り、これは人工網膜や網膜移植の臨床応用のヒントとなるのではと思いました。加我先生は人工内耳を移植しても最初は雑音だが、練習によってはっきりとした言葉にもなるのだと実証されておられます。このことは局所の信号発信だけでなく、脳の適応の大切さを示しますが、人工網膜も単に網膜刺激だけでなく、脳の関与を利用する方策を考える必要があるのではないかと思います。この私の視点は的外れかも知れませんが、次回もこんな楽しいことを考えさせてくれるシンポジウムにしたいと思います。

最後に第7回シンポジウム開催に際して、先進的な研究成果を発表していただいた講演者の皆様に深く感謝申し上げます。またシンポジウムの運営に関しまして、東京医療センター院長の松本純夫先生ならびに感覚器センターの皆様のご協力に感謝致します。

平成24年 8 月

感覚器センター センター長
宇 治 幸 隆

第7回 臨床研究(感覚器)センター

感覚器シンポジウム

東京医療センター 臨床研究(感覚器)センター 記録集 No.6

監修 宇治幸隆

発行/平成24年 8月31日

発行人/宇治 幸隆

発行所/独立行政法人 国立病院機構 東京医療センター
臨床研究(感覚器)センター

〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1
TEL:03-3411-0111(代表)
03-3411-0379(事務室直通)
FAX:03-3411-0185
E-mail://uji@kankakuki.go.jp

印刷所/株式会社 学術社