

■受領No.1353

新たに創出するレーザー計測系を駆使した内耳ナノ振動の追跡

代表研究者

任 書晃

新潟大学医学部分子生理学 准教授



1. 研究目的

聴覚はヒトを含む動物に必須の感覚である。音の末梢受容器である内耳蝸牛では、音刺激により感覚上皮帯と呼ばれる細胞層にサブナノスケールの微小振動が生ずる。この振動は、異なる周波数の音や微小音を知覚するため、綿密に制御されている。一般に、物体が振動する際、その中心基準点が移動することがある。「位置ずれ」と呼ばれるこの移動が感覚上皮帯にも発生し、振動現象の制御に深く関与することが想定されている。しかし、生きた動物の体内で「位置ずれ」計測は実現されておらず、振動「振幅」との連関や生理的役割は未解明である。現在市販・汎用されているレーザー振動計では、ドップラー解析法を採用しており、「振幅」を高精度に捉えるが、「位置ずれ」を検知できない。本課題では、これとは異なるDual SPM法（二重正弦波位相変調法）を搭載したレーザー振動計を自作する。その上で、このDual SPM法レーザー振動計へ新たな解析手法を導入することで、今まで観察できなかった「振動」と「位置ずれ」を非侵襲かつナノスケールで同時計測する。さらに、この装置を生体計測へ最適化し、生理的環境下における内耳ナノ振動を追跡し、その作動原理を明らかにする。本技術を他臓器に応用すれば、生体の多彩な動的現象の同定とその意義の理解を進め、医学・生物学を大きく展開させることが期待される。

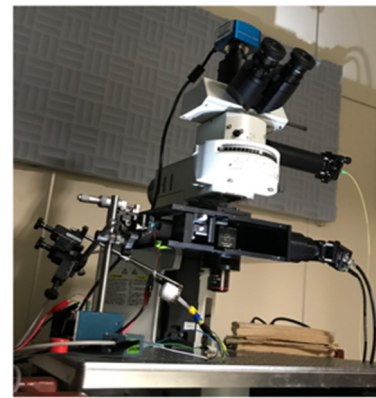


図1 Dual SPMレーザー振動計

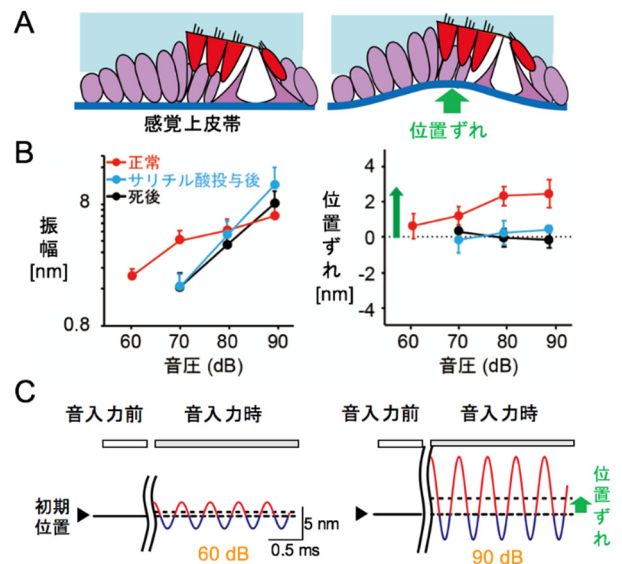


図2 Dual SPM 振動計による感覚上皮帯の動作計測 (A) 位置ずれのスキーム。(B) 振動振幅 (左) と位置ずれ (右) の実測値。サリチル酸は有毛細胞の変形阻害薬。(C) “生存時”の上皮帯の動作のコンピュータ再現。

2. 研究内容

「位置ずれ」と「振動」の計測を行うべく、市販品ではほとんど普及していないSinusoidal Phase Modulation法 (SPM法) を改良し、点計測用のレーザー干渉計である「Dual SPMレーザー振動計」を生体計測用に開発・最適化した(図1)。SPM法は、Khannaらが標本の「交流的な振動の振幅」を定量する方法として記述している。一方で、Sasakiらは、「直流的な位置ずれ」の計測法として報告している。本研究では、両者を参考に新たなアルゴリズムを開発した。位置ずれは、市販品では捉えられないパラメータである。

Dual SPM振動計により、モルモットの感覚上皮帯の振動振幅および位置ずれを調べた(図2)。刺激は、音圧60~90 dB・周波数21 kHzとした。生存時では、70 dB以上の強大音の時にのみ、数 nmの上方への位置ずれが同定された(図2B右)。一方で、振幅は音圧増加に対して非線形に増強した(図2B左)。死後、音圧に対する振幅の応答は線形化し、位置ずれは観察されなかった。次に位置ずれの発生機構を検討した。有毛細胞は音により電気興奮すると変形する。この事象は、小さな音刺激時に見られる振動振幅の増幅に直結する。有毛細胞の変形の阻害薬(サリチル酸)を投与したところ、振幅の増加は死後同様の線形化を認め(図2B左)、位置ずれも消失した(図2B右)。

音刺激の大きさと有毛細胞の変形の度合いの関係から、位置ずれは、1) 強大音の際に変形を抑えて細胞を障害から守ること、また、2) 振動振幅(交流)の増幅が強大音で弱くなる事象に寄与していること、が考えられた。強大音聴取時に内耳の過度な応答を抑制する新しい生体防御機構と言える。この説を定量的に裏付けるため、上皮帯を質点と見立て、運動方程式に基づく力学モデルを構築した(図2C)。現在、論文を作成中である。

3. 発表(研究成果の発表)

1. 太田 岳、崔 森悦、任 書晃、日比野 浩、内耳蝸牛に生じるナノ振動計測のためのレーザー干

渉計の作製および技術展開 第68回日本薬理学会北部会 山形 平成29年9月16日

2. 太田 岳、任 書晃、内耳ナノ振動を標的としたレーザー干渉計の作製と技術展開 第64回中部日本生理学会 甲府 平成29年10月7日
3. 任 書晃、太田 岳、澤村 晴志朗、難聴モデル動物の病態解明を目的とした基底板ナノ振動計測装置の開発 第85回日本耳鼻咽喉科学界新潟地方部会 新潟 平成29年12月16日
4. 太田 岳、任 書晃、内耳蝸牛の感覚上皮帯に生じるナノ振動の特性:改良型レーザー干渉計による検討 第95回日本生理学会大会 高松 平成30年3月29日
5. 太田 岳、任 書晃、内耳のナノ振動計測を標的とした改良型レーザー干渉法の創出 第57回日本生体医工学会大会 札幌 平成30年6月20日
6. 太田 岳、任 書晃、崔 森悦、日比野 浩 内耳の感覚上皮帯に生じるナノ振動の抽出とその調節機構の検討 口頭発表:第92回日本薬理学会年会 2019年3月14日(木)~16日(土)、発表14日(木)、大阪国際会議場, 大阪
7. Ota T, Nin F, Choi S, Hibino H. Detection of an atypical motion in cochlear sensory epithelium. Oral presentation: "Biophysical mechanisms underlying nano-vibrations of the sensory epithelium in hearing organs." in the 9th FAOPS Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress. March 28 - 31, 2019. Kobe Convention Center, Kobe.