

---



---

 シンポジウム
 

---



---

## 難聴治療への取組

Hearing Improvement, Up - to - Date

### 第 682 回新潟医学会

日 時 平成 24 年 12 月 8 日 (土) 午後 1 時から  
 会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 高橋 姿教授 (耳鼻咽喉科)

演 者 日比野浩 (第二生理学), 森田由香 (耳鼻咽喉科), 窪田 和 (耳鼻咽喉科)  
 高橋邦行 (耳鼻咽喉科)

### 1 聴覚はどのようにして起こるか

日比野 浩

新潟大学医学部分子生理学分野

#### How the Audition Happens

Hiroshi HIBINO

*Department of Molecular Physiology, Niigata University  
 School of Medicine*

#### 要 旨

聴覚は、ヒトをはじめとした動物にとって不可欠な感覚である。音は、外耳を通り、鼓膜や耳小骨からなる中耳を経て、内耳の蝸牛に受容される。現在、日本では約数百万人が聴覚障害に苦しんでいるが、その多くは内耳の障害に起因する。難聴患者数は、高齢化社会を確実に迎える我国において増大するのは必至であり、避けることのできない問題である。従って、難聴は克服すべき最優先課題の一つである。難聴の病態解明や効果的な治療法の開発のためには、蝸牛にお

Reprint requests to: Hiroshi HIBINO  
 Department of Molecular Physiology  
 Niigata University School of Medicine  
 1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
 Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757  
 新潟大学医学部分子生理学分野 日比野 浩

ける音伝達機構を理解する必要がある。蝸牛には、音の周波数分析を行う仕組み、音の機械的刺激を電気信号に変換する機能、音シグナルを増幅する機構が備わっている。本稿では、哺乳類の蝸牛における音伝達のプロセスを紹介する。

キーワード：蝸牛、周波数分析、基底板、有毛細胞、増幅機構

## 1. 内耳蝸牛の基本構造と体液

音は、外耳・中耳を経て、内耳の蝸牛に受容される。蝸牛は3つの管から構成される(図1A)。上下2つの管には、外リンパ液と呼ばれる通常の細胞外液が満たされている。この体液は、5 mM (mmol/l) と低い濃度の  $K^+$  を含む。一方、中央の管には、内リンパ液という特殊な体液が入っている。これは、細胞外液であるにも関わらず、150 mM と高濃度の  $K^+$ 、2 mM と低濃度の  $Na^+$  を含む<sup>1)</sup>。更に、内リンパ液では+80 mVの高電位が常に観察される<sup>1)</sup>。このような環境は、体内で蝸牛にしか認められない。ちなみに、内リンパ液の  $Ca^{2+}$  と  $Mg^{2+}$  の濃度は、それぞれ  $20 \mu M$  と  $10 \mu M$  であり、体内の細胞外液の中で最も低い。この外リンパ液と内リンパ液を区切るように、細胞層や基底板が存在する(図1A)。音入力により惹起される耳小骨の振動は、まず、外リンパ液を刺激する。その結果、外リンパ液と内リンパ液の間に位置する基底板が上下する(図1A, B)。この基底板運動は、蝸牛における音シグナル伝達機構の端緒となる。

## 2. 周波数分析と基底板運動

ヒトは約 20 Hz から 20 kHz (20,000 Hz) の音を弁別できる。この周波数分析には基底板が大きく寄与する。即ち、基底板では、(1) 音の振動が進行波として蝸牛の基底部(入り口)より頂上方向へと進むこと、(2) 音振動は、ある程度進んだところで急に振幅が大きくなって消失すること、(3) その振幅増大と消失が、周波数の高い音(高音)ほど蝸牛の基底部に近い部位でおこることが認められる(図1Aの上段図)。(3)の特徴を、

周波数部位地図と呼ぶ。基底板は、より高音を感じる基底部に近づくほど硬く、かつ幅が狭くなっている(図1Bの下段図)。これが、周波数分析を可能にする主たる要素となる。

生きた動物の基底板振動を測定すると、死体での測定と比べて遥かに鋭い周波数の分析が行われていることが分かる。よって蝸牛に音エネルギーを増幅する機構が存在すると考えられるようになった。つまり、蝸牛では上記の機械的機序が周波数分析の基本として働いており、それに蝸牛の増幅作用が加わって、より精細な分析が可能になっている。この増幅作用を担う中心が有毛細胞である(4.参照)。

## 3. 有毛細胞

### 3.1. 有毛細胞の種類と機能の概略

周波数部位地図に従って生ずる基底板の振動は、次に、その上に分布する音の一次受容器、「有毛細胞」を刺激する(図1A)。この細胞は、音の機械的刺激を電気信号に変換する。変換された電気信号は、更に幾つかのステップを経て、最終的に蝸牛神経線維を通じて脳へと伝わっていく。哺乳類の有毛細胞は、内有毛細胞と外有毛細胞に分化しており(図1A)、前者は音を脳へ伝える役割、後者は音の感度を調節する役割を有する。基底板を伝わる音振動は、内リンパ液の粘稠性のために減弱するが、有毛細胞に備わった仕組みにより増幅される。この増幅能は、2で述べた蝸牛の鋭い周波数分析にも役立っている。

### 3.2. 有毛細胞の構造

有毛細胞は、その頂上膜に感覚毛を有する(図1C)。内・外の二種類の有毛細胞は、前者が1列、

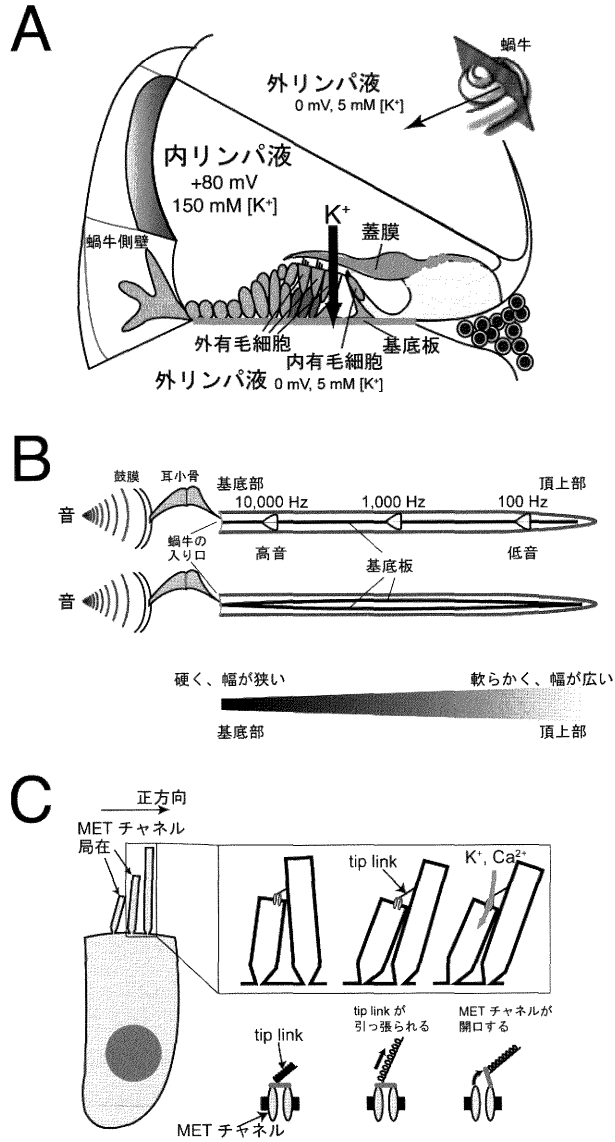


図 1 内耳蝸牛における音伝達機構

- A**, 蝸牛の構造. 渦巻き状の蝸牛を縦切りにすると (右上挿絵), 3つの管から構成されていることが分かる. 上下2つの管には外リンパ液が, 中央の管には内リンパ液が満たされている.
- B**, 基底板による周波数分析の仕組み. 哺乳類の蝸牛の基底板は, 音入力に対して中段図のように全体が揺れるのではなく, 上段図のように各周波数に対応した部分のみが振動する. 基底板では, 蝸牛の入り口から遠い頂上部ほど低周波数, つまり低音に反応する. これは, 頂上部へ行くほど, 基底板が軟らかく幅広になっていることに依る (下段: 基底板上から見た図).
- C**, MET チャンネルの局在と開口. MET チャンネルは感覚毛の頂部に局在し (左図), 静止状態時には, tip link が付着した蓋のようなものでほぼ閉じられていると考えられている (右上図と右下図). 感覚毛が正方向に倒れると, tip link が牽引され, 蓋が開くことで MET チャンネルが開口する. そして, 内リンパ液に豊富な K<sup>+</sup>と若干量の Ca<sup>2+</sup>が有毛細胞へと流入する.

後者が3列、蝸牛全周に分布する。有毛細胞は、感覚毛を有する頂上膜のみを高 $K^+$ ・高電位を示す内リンパ液(図1A)に、細胞体を外リンパ液に浸している。細胞体の電位は、無音状態で約-60 mVである。

一つの有毛細胞に感覚毛は20本から数十本の束となって観察され、中心から外側の骨壁方向へ向かう程、長い(図1C)。この規律により、後述する感覚毛の屈曲に方向性が与えられる。感覚毛の頂部には、隣り合う感覚毛を結ぶ糸状の構造物 **tip link** が認められる(図1C)<sup>2)</sup>。tip link は有毛細胞を介した機械—電気変換機能に不可欠である(3.3.参照)。

哺乳類の外有毛細胞の感覚毛の一部は、蓋膜と呼ばれる構造物に接して固定されている(図1A)。よって、基底板の振動が、そのまま感覚毛を屈曲させる。一方で、内毛細胞の感覚毛は、内リンパ液中に浮いた状態にあるが、この体液の粘稠性により、基底板運動を反映して敏感に屈曲する。

### 3.3. 有毛細胞における音シグナル伝達機構

感覚毛の先端には、機械的刺激により開閉する陽イオンチャンネルが分布しており<sup>3)4)</sup>、そのチャンネル活性は、tip link が付着した蓋のようなものの開閉によって制御されていると予想されている(図1C)<sup>5)</sup>。イオンチャンネルとは、細胞膜を介して特定のイオンを透過させるための穴であり、タンパク質で構成されている。音刺激により感覚毛が正方向、即ち長い感覚毛の方へ傾くことでtip link が引っ張られ、その結果、蓋が開いてチャンネルが開くと考えられている<sup>5)</sup>。チャンネルを介して、内リンパ液に多く含まれる $K^+$ と若干量の $Ca^{2+}$ が透過し(図1C)、主に前者が有毛細胞の電位を上昇、即ち、脱分極させ、細胞を興奮させる。この際に機械的刺激は電気信号に変換され、その後、脳へと伝えられる。故に上記の陽イオンチャンネルは、**機械—電気変換チャンネル(mechanoelectrical transduction channel: METチャンネル)**と呼ばれる。METチャンネルは、感覚毛を刺激してから数十マイクロ秒以内に開口する<sup>6)</sup>。その潜時の短さは、視覚や嗅覚の感覚細胞などで観察される

酵素反応を介した反応より段違いに速い。

## 4. 有毛細胞における音シグナルの増幅機構

### 4.1. 音シグナルの増幅機構の生理的意義

蝸牛には音刺激を1,000倍以上も増幅させる機能が備わっている。この蝸牛の音増幅機構は、有毛細胞に主に認められる。

蝸牛の音処理機構には、**非線形圧縮**という重要な側面がある。これは、「蝸牛が小さい音を高感度に、そして大きな音を鈍感に感知すること」であり、感覚毛の屈曲やMETチャンネル活性、そして基底板の運動にも認められる。近年、聴覚の端緒である基底板運動の非線形圧縮が解析され、これには蝸牛の能動過程が深く関わる事が明らかとなってきた。

能動過程の主なメカニズムとして、哺乳類の蝸牛の外有毛細胞が有する**電位依存性運動(electromotility)**と、カエルの有毛細胞で最初に見出された**感覚毛の能動運動(active hair-bundle motility)**の、2つが主に知られている。

### 4.2. 外有毛細胞による電位依存性運動

蝸牛の音増幅機構及び能動過程が外有毛細胞にあると言う説は、単離した外有毛細胞に電気刺激を加え脱分極させると細胞自体が短くなるという動きに基づいている。即ち、生体内では、音刺激によって感覚毛が正方向に倒れ有毛細胞が脱分極すると、細胞が縮むことになる。この現象を、外有毛細胞の**電位依存性運動(electromotility)**と呼ぶ<sup>7)</sup>。外有毛細胞の感覚毛は蓋膜に接着しているため、音刺激の際に電位依存性運動によって基底板を一層持ち上げ、瞬間的に振動を増強させると考えられている。その結果、蓋膜には接していない内毛細胞の感覚毛も、粘稠な内リンパ液の中で一段と大きく屈曲する。即ち、音シグナルが増幅される。

### 4.3. 感覚毛の能動運動

感覚毛は、小さな音刺激に相当する振動、例えば20 nmの振動を人工的に与えると、それ以上の

大きさの振動応答を感覚毛が示す<sup>8)9)</sup>。これが**感覚毛の能動運動 (active hair – bundle motility)**であり<sup>10)–12)</sup>、小さい音刺激を増幅するシステムである。能動運動は  $Ca^{2+}$  依存性である。一方、60 nm の振幅の刺激を与えても感覚毛の動きは、それを越えて大きくなることはない<sup>10)</sup>。このことは強音に対する鈍い反応性を表している。この感覚毛の非線形圧縮性は、基底板運動の非線形性にも関与すると考えられている。感覚毛と外有毛細胞の能動運動は、共役して働き、基底板運動の非線形圧縮に貢献している可能性が示唆されている<sup>13)</sup>。

### おわりに

以上、基底板や有毛細胞の感覚毛・MET チャネルを中心に、蝸牛における音処理機構の概略を紹介した。蝸牛の生理現象は、チャネルや輸送体、酵素などの複数の機能分子や、それらを微小区分に集め共役させる足場タンパク質などに依存しており、これら部品の障害によって難聴が惹起されることが、近年、徐々に報告されていることを強調して、本稿を締めくくりたい。

### 引用文献

- 1) Hibino H and Kurachi Y: *Molecular and physiological bases of the  $K^+$  circulation in the mammalian inner ear*. *Physiology* (Bethesda), 21: 336–345, 2006.
- 2) Pickles JO, Comis SD and Osborne MP: *Cross-links between stereocilia in the guinea pig organ of Corti, and their possible relation to sensory transduction*. *Hear Res*, 15: 103–112, 1984.
- 3) Jaramillo F and Hudspeth AJ: *Localization of the hair cell's transduction channels at the hair bundle's top by iontophoretic application of a channel blocker*. *Neuron*, 7: 409–420, 1991.
- 4) Beurg M, Fettiplace R, Nam JH and Ricci AJ: *Localization of inner hair cell mechanotransducer channels using high-speed calcium imaging*. *Nat Neurosci*, 12: 553–558, 2009.
- 5) Corey DP and Hudspeth AJ: *Kinetics of the receptor current in bullfrog saccular hair cells*. *J Neurosci*, 3: 962–976, 1983.
- 6) Hudspeth AJ: *How the ear's works work*. *Nature*, 341: 397–404, 1989.
- 7) Brownell WE, Bader CR, Bertrand D and de Ribaupierre Y: *Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells*. *Science*, 227: 194–196, 1985.
- 8) Martin P and Hudspeth AJ: *Active hair – bundle movements can amplify a hair cell's response to oscillatory mechanical stimuli*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96: 14306–14311, 1999.
- 9) Hudspeth AJ: *Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear*. *Neuron*, 59: 530–545, 2008.
- 10) Martin P and Hudspeth AJ: *Compressive nonlinearity in the hair bundle's active response to mechanical stimulation*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98: 14386–14391, 2001.
- 11) Kennedy HJ, Crawford AC and Fettiplace R: *Force generation by mammalian hair bundles supports a role in cochlear amplification*. *Nature*, 433: 880–883, 2005.
- 12) Chan DK and Hudspeth AJ:  *$Ca^{2+}$  current-driven nonlinear amplification by the mammalian cochlea in vitro*. *Nat Neurosci*, 8: 149–155, 2005.
- 13) Nin F, Reichenbach T, Fisher JA and Hudspeth AJ: *Contribution of active hair – bundle motility to nonlinear amplification in the mammalian cochlea*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109: 21076–21080, 2012.