

厚生労働科学研究費補助金

(感覚器障害研究事業 H19－感覚－一般－003)

ナノテクノロジー、再生医学を融合した人工内耳・ 人工蝸牛の開発

平成 19 年度総括・分担研究報告書

平成 20 年 3 月

主任研究者 伊藤 壽一

(京都大学大学院医学研究科)

目 次

I. 総括研究報告

- ナノテクノロジー、再生医学を融合した人工内耳・人工蝸牛の開発・・・・・・・・・・1
伊藤 壽一

II. 分担研究報告

1. 人工感覚上皮開発に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
川野 聡恭
2. 人工蝸牛管開発―数値解析―・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20
和田 仁

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27

ナノテクノロジー、再生医学を融合した人工内耳・人工蝸牛の開発

主任研究者 伊藤 壽一 京都大学大学院医学研究科

研究要旨

本研究事業は、ナノテクノロジー、蝸牛バイオメカニクス、内耳生物学および再生医学、組織工学、耳科学の各分野の知見を統合し、医工連携による「内耳再生」を目指すものである。全く新しい発想に基づく聴覚デバイス開発を世界に先駆けて開発し、内耳再生医学と融合させることによる新規感音難聴治療法を開発する。蝸牛バイオメカニクス理論に立脚した圧電素子を応用した完全埋め込み型聴覚デバイスを開発し、同時に蝸牛内の至適部位に固定し、適切にラセン神経節を刺激するための技術を再生医学、組織工学を応用して開発する。さらに、臨床的見地からデバイスに求められる条件を検討し、開発に反映させると共に手術手技開発を行う。また、幹細胞医学を応用した内耳再生医療と融合させることにより、高度障害例にも対応できる医療技術に発展させる。

分担研究者

中川隆之

平海晴一

坂本達則

(京都大学医学部附属病院)

川野聡恭

(大阪大学大学院基礎工学研究科)

田畑泰彦

(京都大学再生医学研究所)

和田 仁

(東北大学大学院工学研究科)

熊川孝三

(虎の門病院)

内藤 泰

(神戸市立医療センター中央市民病院)

最も頻度の高い先天的機能障害である。したがって、感音難聴治療は、社会的な課題であり、超高齢化社会を迎える本邦においては切実な問題である。人工内耳は、臨床応用されて、20年以上が経過し、最も成功した埋め込み型医療機器のひとつといえる。しかし、現在の人工内耳により得られる聴覚は満足のいくものではないのも事実であり、このような背景から種々の内耳再生医療開発の試みが広くなされている。主任研究者のこれまでの内耳再生に関する研究開発の結果、感覚細胞が神経信号に変換した音刺激を中枢に伝える機能を担うラセン神経節細胞が再生可能であることが明らかになった。一方で、感覚細胞である有毛細胞についても実験レベルでは再生可能であることが分かった。一方、臨床応用への道程は険しいことも一方で判明しつつある。

A. 研究目的

感音難聴は65歳以上人口の約6割に認められ、75歳以上人口の実に4分の1が日常生活に支障をきたすレベルの難聴を有することが知られている。さらに、先天的難聴は1000人に1人に認められる

再生医学の応用によりラセン神経節細胞の再生

が可能になったことは、人工内耳医療を考える場合にも重要な意義をもつ。人工内耳は、体外器機が音響刺激を電気刺激に変換し、蝸牛内に挿入された電極が直接ラセン神経節細胞を刺激することにより、聴覚刺激が中枢に伝えられる。ラセン神経節細胞の再生が可能となれば、これまで人工内耳の効果がえられなかった症例においても人工内耳の有効性が享受できるようになる。

一方、現在の人工内耳の問題点として、使用されている電極が少ないこと、体外器機を要すること、適応となる難聴レベルが限定されていることがあげられる。より自然な聴覚の獲得のためには、聴覚中枢の可塑性の制御だけではなく、末梢蝸牛でえられる情報をより自然に近い形で増加させることも重要な意義をもつ。また、体外器機を必要とせず、充電も不要なデバイスを開発することができれば、既存の人工内耳装用例とは全く異なるより自然なライフスタイルを提供することができる。

本研究課題は、これまでの内耳再生研究の成果を生かし、既存の人工内耳が有する問題を解決するために、工学分野の最新のテクノロジーを応用した医工連携による「内耳再生」を目指すものである。

B. 研究方法

1) 圧電素子を応用した人工感覚上皮開発

本研究課題では、超低侵襲手術に対応したマイクロ人工内耳電極および有毛細胞の機能を含めた蝸牛感覚上皮機能を有する人工感覚上皮を開発する。人工感覚上皮は、振動刺激を電気刺激に変換する圧電素子と電気刺激をラセン神経節細胞に伝達する刺激電極から構成される。マイクロ人工内耳電極は、人工感覚上皮の刺激電極部分を使用することで容易に開発できることから、第一に人工感覚上皮開発を行うこととした。

平成19年度には、Microelectromechanical systems (MEMS) 技術を応用した人工感覚上皮のプロトタイプを作製し、その特性評価を行った。圧電材料である PolyVinylidene DiFluoride (PVDF) に超微小電極を多数形成し、台形状の溝を有する基板に固定して試作デバイスを構築し、周波数弁別特性および振動-電圧変換特性について系統的に計測した。また、試作デバイスの数値設計を行うために、流体-構造連成解析を可能とする数値スキームを Helmholtz 方程式に基づいて開発した。

(詳細は、分担研究者 川野聡恭の報告書を参照)

2) 蝸牛基底板振動の数値解析モデル構築と人工感覚上皮接着の与える影響の解析

開発した人工感覚上皮の有効性検証は、モルモット蝸牛で行う計画であるので、動物実験を行う前にコンピューター解析を行い、素材条件の至適

化を図る必要がある。そこで、モルモット蝸牛をモデルとして、コンピューターによる数値解析のベースとなるコルチ器振動の数値解析モデル開発を行った。

モルモット蝸牛頂部のコルチ器構成細胞の物性値に基づき、2次元の有限要素モデルを作製し、コルチ器モデルに Newmark- β 法、リンパ液モデルに Marker-and-Cell (MAC) 法を用いてモデルの振動挙動の解析を行った。また、人工感覚上皮の素材である PVDF をコルチ器基板直下に接着した場合の振動特性の変化を解析した。

(詳細は、分担研究者 和田 仁の報告書を参照)

3) 表面加工による人工感覚上皮固定法開発

人工感覚上皮を基板あるいは蝸牛軸に適切に接着固定するためには、疎水性の PVDF ポリマーの表面を加工することにより親水性を高め、生体適合性が高く、蝸牛組織に接着する能力を有する物質でコーティングする必要がある。白金電極を装着した人工感覚上皮表面を想定した素材を作製し、コラーゲンコーティングの有効性について評価した。電極を付着させたデバイスの表面を想定した金属薄膜のついた 1×2 cm 大のフィルムを、窒素下にアルカンチオール 20 mM を溶解したエタノール溶液に 1 日間浸す。溶液から取り出して乾燥させた後、0.2 M EDC (1-ethyl-3-(3-dimethyl-

aminopropyl carbodiimide hydrochloride) と 0.05 M NHS (N-hydroxysuccinimide) を溶解した PBS に 20 分間浸す。PBS で洗浄した後、 ^{125}I により放射性ラベリングされたコラーゲンを含む溶液に浸し、PBS で洗浄後、放射線量測定を行い、コーティングされたコラーゲン量を計測した。本研究は、京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科と京都大学再生学研究所の共同研究として行った。

4) 自己由来細胞移植によるラセン神経節細胞再生

人工感覚上皮およびマイクロ人工内耳電極の実効性を検証実験では、モルモット蝸牛を使用する予定であることから、移植動物をモルモットと設定し、モルモット骨髄由来間葉系細胞および脂肪組織由来間葉系細胞の分離、培養、分化誘導実験を行い、移植細胞開発を行った。同時に、マウス胚性幹細胞 (ES 細胞) 由来神経細胞を移植細胞とし、より低侵襲な細胞移植技術開発および細胞移植の有効性の評価系確立に関する実験を行った。

モルモット大腿骨から採取した骨髄液から、間葉系細胞を分離培養し、神経分化誘導実験を行い、移植実験に必要な細胞数を確保するために至適培養法の検索を行った。また、モルモットの種々の部位から脂肪組織から間葉系細胞を分離培養し、

分化誘導実験を行った。本研究は、京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科にて行った。

5) マイクロ人工内耳電極および人工感覚上皮挿入固定手術手技開発

本研究課題では、早期臨床応用を目指すと同時に開発したデバイスが実際に臨床で用いることができることを示すことにより、産業界からの研究への参画を誘導することを企図している。これらの目的から、想定されるマイクロ電極および人工感覚上皮の挿入固定に関する手術手技開発に関連する臨床研究を行った。ヒト側頭骨標本を用い、蝸牛開窓部位と蝸牛基底板の視認性に関する検討を行った。さらに、実際の人工内耳手術に際し、蝸牛開窓部位とコルチ器基底板の視認性の関係、蝸牛鼓室階内部での手術操作を検討した。また、圧電素子を蝸牛外に装着した場合の基底板振動の惹起について調べる目的で、骨導聴力検査における端子を圧電素子とした場合の刺激伝導の有効性、周波数特性について解析した。本研究は、神戸市立医療センター中央市民病院耳鼻咽喉科、虎の門病院耳鼻咽喉科、京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科の共同研究として施行した。

(倫理面の配慮)

動物実験に関しては、京都大学動物実験に関する指針に従い、京都大学大学院医学研究科附属動物

実験施設運営委員会の承認のもと、同施設にて実験を行った。動物愛護上の配慮も十分に行い、実験を施行した。

C. 研究結果

1) 圧電素子を応用した人工感覚上皮開発

MEMS 技術を応用した人工感覚上皮のプロトタイプを作製した。電極数は数千レベルまで増加可能であるが、解析目的に既存の人工内耳電極と同等の24電極のプロトタイプとした。基底板に相当する部分は、実際の蝸牛基底板と同様に頂回転部で幅が広く、基底部で狭い仕様とした。音響暴露により得られる周波数特性と出力を計測した結果、7-12kHzでの周波数特性が確認され、2 μ V前後の出力が各電極から計測できた。

(詳細は、分担研究者 川野聡恭の報告書を参照)

2) 蝸牛基底板振動の数値解析モデル構築と人工感覚上皮接着の与える影響の解析

コルチ器振動の数値解析モデルについては、実際のモルモット蝸牛頂回転部で計測されたコルチ器振動特性を再現する数値解析モデルであることが確認された。人工感覚上皮の素材であるPVDFをコルチ器基底板直下に接着した場合の振動特性の変化について、PVDF膜の厚みを9-80 μ mに変化させてシミュレーション解析を行った。PVDF膜の接

着により、コルチ器振動は著明に減少することが分かった。最も薄いPVDF膜のシミュレーションでも 10^6 分の1程度に感度が低下することが明らかとなった。しかし、本解析モデルは頂回転でのシミュレーションモデルであるので、基底回転では感度の減衰程度は、 10^3 分の1程度になると予想され、人工感覚上皮での電気出力特性の工夫により補正可能な範囲と考えられた。

(詳細は、分担研究者 和田 仁の報告書を参照)

3) 表面加工による人工感覚上皮固定法開発

今回用いた方法では、 1×2 cmの金属薄膜表面に $25 \mu\text{g}$ のコラーゲンが結合していることが放射線量測定から明らかとなった。このコラーゲン量は、金属薄膜上で一般的な細胞培養が可能なレベルであり、細胞および生体に対する一定の親和性が獲得できたと考えられる。

4) 自己由来細胞移植によるラセン神経節細胞

再生

モルモット骨髄由来間葉系細胞培養実験では、細胞内ノッチリガンド遺伝子導入後に段階的に神経栄養因子存在下で培養する方法で神経前駆細胞が得られることが判明した。また、遺伝子操作を行わない一般的な神経誘導方法でも、形態学的に完全に神経に分化した細胞を得ることができたが、

誘導の効率は必ずしも高くなく、移植細胞供給の方法としては若干の問題があると考えられた。モルモット脂肪組織由来間葉系細胞培養実験では、脂肪組織採取部位により多分化能を持つ細胞の比率が大きく、鼠径部から得られる脂肪組織が理想的であることが判明した。

ES細胞由来神経細胞を用いた移植手技のさらなる低侵襲化を目的とした実験では、細胞移植にプレーを用いて作製したガラスマイクロピペットを用いて、ローゼンタール管に直接的に細胞を注入する方法について組織学的に評価した。結果、これまで用いていた31ゲージ針を用いる方法と同様に蝸牛軸内に細胞を導入することが分かった。さらに、この方法の手術侵襲を調べるために、細胞の代わりに生理食塩水を注入し、電気刺激聴性脳幹反応にて機能評価を行ったところ、明らかな閾値低下およびラセン神経節細胞減少は誘導されないことが判明した。

5) マイクロ人工内耳電極および人工感覚上皮挿入固定手術手技開発

ヒト側頭骨を用いた蝸牛基板の視認性に関する検討では、蝸牛の基板を顕微鏡下に見るためには、これまでのソフトサージェリーのように正円窓膜から入れるのではなく、フックポジションを過ぎた基底回転上に開窓することが最適である

ことが分かった。その部位は解剖学的には、正円窓膜の高さで、キヌタ・アブミ関節から 2mm 下方に相当する部位であることが明らかとなった。また、人工内耳手術に際しての観察では、蝸牛基底回転にスキータードリルを用いて開窓することにより、蝸牛基底板を明視下におけることが確認された。また、圧電素子を用いた骨導刺激では、従来の電磁型端子に比べて、信号に対する追従性ではむしろ良く、さらに 1kHz 以下では記録上不都合なアーチファクトの起電力が、電気的な刺激の場合よりも約 30~40dB 少ないという利点が認められた。したがって、さらに実際の ABR, ASSR 検査における反応確認ができた。したがって、圧電素子振動によっても基底板を振動させることが判明した。

D. 考察

本年度の研究成果から、圧電素子を用いた薄膜電極により、ある程度の周波数特性を持たせた電極を作製することが可能であることが判明した。また、この薄膜電極は無電源で電圧を発生することが可能であり、完全埋め込み型の人工感覚上皮として応用可能な技術であることを証明することができた。今後、刺激電圧を増加させることができるか、実際のヒト蝸牛に近い周波数特性を持たせることが可能かが研究課題となる。また、今回

の結果から、マイクロ人工内耳電極は容易に作製できることが分かった。

一方、コルチ器振動特性の数値解析からは、人工感覚上皮の基盤となるフィルムの装着により、コルチ器基底板振動が著明に低下することが分かった。したがって、素材としてより薄く、柔らかい素材を検討する必要性が考えられた。しかしながら、圧電素子の中では、今回用いた素材が生体内で使用するものの安全性を考慮すると理想的であることから、ラセン神経節刺激電極に配置の工夫により解決する方向での検討が必要と考えられた。また、人工感覚上皮自体の周波数特性に改良を加えることにより、完全にコルチ器基底板に接着しない方法を用いることも考慮すべきと考えられた。

接着方法として、電極をコラーゲンコーティングする方法を開発することができた。現在、実際にモルモット蝸牛における接着能力を組織学的に評価する実験を施行しているところである。接着能力が不十分な場合は、他の親水性をもたせる加工方法を試す予定である。また、いくつかの電極形状を作製し、蝸牛内での固定の観点から、理想的な形状を調べる予定である。

ラセン神経節細胞再生の自己由来細胞開発については、過去の他の齧歯類での実験結果に多少の改変を施すことにより、モルモット組織から移

植細胞ソースを十分に確保する体制が確立できた。ただし、脂肪組織由来間葉系細胞については、神経分化誘導条件の最適化を行う必要がある。移植手技に関しては、今後の細胞移植による機能評価の基盤となる技術が確立された。

臨床的見地からの解析からは、これまでの人工内耳手術を応用することにより、人工感覚上皮挿入が可能であることが判明した。しかしながら、確実に接着させるためのデバイス開発が不可欠であることが推測された。現在、血管内手術、眼内手術で使用されているデバイスを応用するための準備に入っている。

E. 結論

ナノテクノロジー、蝸牛バイオメカニクス、内耳生物学および再生医学、組織工学、耳科学の各分野の知見を統合する医工連携による新しい難聴治療法開発の第一段階として、1) 完全埋め込み型聴覚デバイスである人工感覚上皮のプロトタイプを作製することができた。蝸牛振動特性の数値解析から、人工感覚上皮の蝸牛基板装着による振動特性の変化にどのように対応するかが問題点として明らかになった。また、作製したデバイスを蝸牛内に固定、装着するための基盤と技術開発を行った。自己由来細胞によるラセン神経節再生に関しては、移植細胞開発を行うことができた。次年度に行う人工感覚上皮の聴覚デバイスとしての

有効性検証の基盤技術開発を行うことができたといえる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 伊藤壽一、中川隆之、山本典生. 内耳障害への再生医学的アプローチ. 最新医学 62: 130-169, 2007.
2. 中川隆之、吉川弥生、伊藤壽一. 内耳性難聴: 新しい治療法開発への展望. 実験医学 25: 3052-3057, 2007.
3. Matsumoto M, Nakagawa T, Kojima K, Sakamoto T, Ito J. Potential of embryonic stem cell-derived neurons for synapse formation with auditory hair cells. J Neurosci Res in-print.
4. Okano T, Nakagawa T, Kita T, Kada S, Yoshimoto M, Nakahata T, Ito J. Bone marrow-derived cells expressing Ibal are constitutively present as resident tissue macrophages in the mouse cochlea. J Neurosci Res in-print
5. Sharif S, Nakagawa T, Ohno T, Matsumoto M, Kita T, Riazuddin S, Ito J. The potential

use of bone marrow stromal cells for cochlear cell therapy. Neuroreport 18: 351-354, 2007.

2. 学会発表

1. 扇田秀章、中川隆之、伊藤壽一：微細ガラス管を用いた蝸牛軸への細胞移植について。第108回日本耳鼻咽喉科学会、平成19年5月17～19日、金沢
2. 扇田秀章、中川隆之、岡野高之、伊藤壽一：マウス ES 細胞由来神経細胞移植によるモルモットラセン神経節の機能再生 第17回耳科学会学術集会、平成19年10月18～20日、福岡
3. 嘉田真平、中川隆之、藤本康子、松本昌宏、堀 龍介、扇田秀章、伊藤壽一：カニクイザル高度難聴モデルにおけるES細胞由来神経細胞移植による電気刺激聴性脳幹反応閾値の変化。日本耳科学会、平成19年10月18～20日、福岡

4. Nakagawa T, Kada S, Ogita H, Inaoka T, Lee KY, Hiraumi H, Sakamoto T, Ono K, Matsumoto M, Hori R, Horie R, Kikkawa Y, Fujimoto Y, Ito J. Cell Therapy For Functional Regeneration of Spiral Ganglion Neurons. The 31st Midwinter Meeting of Association for Research in Otolaryngology. Phenix, Arizona, USA, Feb. 16-21, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）

（分担）研究報告書

人工感覚上皮開発に関する研究

分担研究者 川野聡恭 大阪大学大学院 基礎工学研究科 教授

研究要旨：本研究では、Microelectromechanical systems (MEMS) 技術を応用した新しい人工感覚上皮の開発を目的として、プロトタイプの製作と特性評価を行った。ここでは、圧電材料である PolyVinylidene DiFluoride (PVDF) に超微小電極を多数形成し、台形状の溝を有する基板に固定して試作デバイスを構築した。そして、試作機の周波数弁別特性および振動－電圧変換特性について系統的に計測した。また、試作デバイスの数値設計を行うために、流体－構造連成解析を可能とする数値スキームを Helmholtz 方程式に基づいて開発した。そして、溝形状と周波数弁別特性の関連性について定量的に考察した。

研究の目的

聴覚に障害を有する症状は難聴と呼ばれる。難聴が原因で、日常会話に不便を感じる人は国内に約 600 万人(日本の人口の約 5%)いると言われている。難聴は、伝音性難聴と感音性難聴に大別され、前者は外耳および中耳における障害が、後者は内耳における障害が原因である。伝音性難聴の場合、聴覚神経に異常はないので、補聴器を用いたりすることで、聴覚が回復する。一方、感音性難聴は人工内耳と呼ばれる人工臓器の適用が治療法として有効である。

現在、臨床において用いられている人工内耳は体内外に設置する二種類の機器から構成

される。音波は外部装置のマイクロフォンにより検出し、スピーチプロセッサにより解析される。解析された音波は電気信号に変換されて送信コイルから体内の受信コイルに送られる。そして蝸牛内に埋め込まれた電極が聴覚神経を刺激する。この方式の人工内耳を装着している患者数は国内で年 500 人程度ずつ増加しており、最も成功した埋め込み型医療機器の 1 つであると言える。現在は、人工内耳の施行は成人が過半数を占めるが、特に小児に対する施行は言語獲得や基本的な生活水準向上の観点から非常に重要である。

しかし、聴覚神経が 3 万個程度存在するのに対して現在の人工内耳の電極数は最大でも

24 個であるため、人工内耳を通して聞く音は特に周波数弁別に関して満足のいくものではないと考えられる。また、現在の人工内耳の適応は、聾もしくはこれに準ずる高度難聴症例に限定されており、中等度感音難聴症例には用いることができない。さらに、ラセン神経節が高度に変性あるいは低形成な場合での有効性も期待できない。したがって、自然な聴力が得られる治療法およびより幅広い適応をもつ新しい人工感覚器の開発が必要である。

一方、近年 MEMS 技術を用いて、蝸牛を模擬した音響センサが開発されている。これらの研究では、基底膜の形状を模擬した振動膜を製作し、周波数弁別特性について検討されている。F. Chen らは、振動膜の材料として圧電材料を用いており、人工感覚上皮としての応用を提案しているが、微小梁の集合構造で周波数弁別を達成しており、基底膜と同様の膜状構造では実現できていない。また、圧電材料からの出力電圧特性について詳細な検討がなされておらず、不明な点が多い。

本研究では、基底膜の特徴を模擬した MEMS デバイスを開発し、無電源で Stand

alone な完全埋め込み型人工内耳の実現を目指した。すなわち、音波を電気信号へ変換する人工感覚上皮を製作するために圧電材料である PVDF を用いた。また、周波数弁別特性を実現するために人工感覚上皮を台形状の基板に固定し、局所的な共振周波数が位置によって変化するように工夫した。そして、試作した人工感覚上皮の周波数弁別特性および振動-電圧変換特性について詳細に計測した。さらに、人工感覚上皮の周波数弁別能を数値的に設計する方法の確立を目的として、構造と流体の連成振動を解析することが可能な数値スキームを構築した。構築した数値計算法では、張力による人工感覚上皮の振動を取り扱い、支配方程式として Helmholtz 方程式を用いている。また、様々な膜形状について検討するために、有限要素法により離散化した。さらに、膜の形状が、周波数弁別能に与える影響について詳細に考察した。

実験方法

1. 人工感覚上皮の構造と製作方法
開発した人工感覚上皮の構造を

Fig. 2 および

Fig. 2 に示す。厚さ 40 μm の PVDF 膜上に計測用の Al 製微小電極を製作し、矩形の溝を有するガラス基板上に固定した。微小電極の形状は厚さが 20 nm で 5 mm \times 1.2 mm の矩形である。また、同一形状の微小電極を 1 mm 間隔で 24 個設置した。ガラス基板の溝形状は台形とし、幅が長手方向で連続的かつ直線的に変化する。溝の寸法は上辺 1 mm、下辺 4 mm、長さ 30 mm とした。溝部の人工感覚上皮は外部励振により振動することが可能である。人工感覚上皮は溝端部で固定しているため、固有振動数が人工感覚上皮の長手方向で連続的に変化することが予測される。次に、MEMS 技術を用いた人工感覚上皮の制作方法を述べる。まず、ここで製作したスパッタリング装置 (Fig. 3) により PVDF 膜表面に Al 薄膜を蒸着した。そして、フォトリソグラフィおよびエッチングにより微小電極形状に加工した。また、超音波加工法によりガラス基板に台形の溝を製作した。二枚のガラス基板間に人工感覚上皮を設置し、治具によりガラス基板間に膜を固定した。製作した人工感覚上皮の写

真 (Fig. 1) に示すように、便宜上溝幅の狭い側から順に電極番号を Ch1 \sim Ch24 と定義したがって、印加する音波の周波数が比較的高い場合に番号の小さい電極から大きな出力が得られ、周波数が比較的低い場合に番号の大きな電極から大きな出力が得られる。

2. 計測方法

Fig. 4 に人工感覚上皮の特性計測装置の写真を示す。特性計測ではスピーカから出力した音波を人工感覚上皮に入射し、各電極から得られる出力電圧を計測した。スピーカに与える電圧波形はファンクションシンセサイザにより生成し、それをアンプにより増幅してスピーカに入力した。人工感覚上皮からの出力電圧を精度良く計測を行うために、

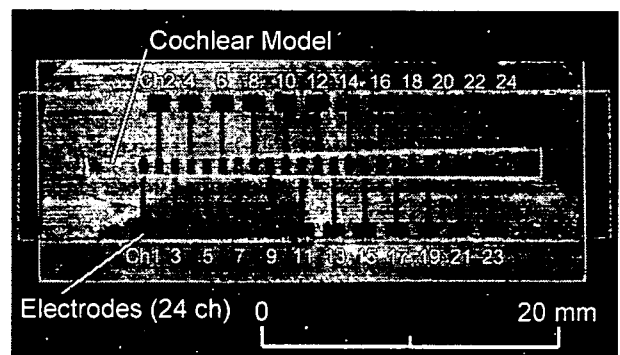


Fig. 1 Photograph of artificial cochlea.

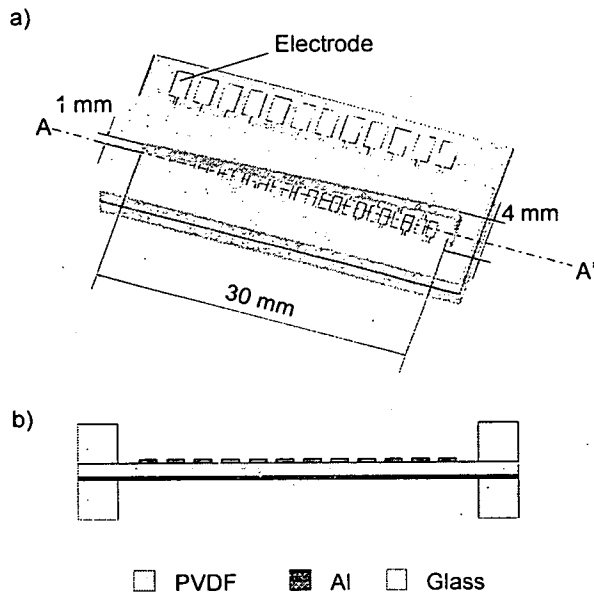


Fig. 2 Schematic of artificial cochlea; a) 3-D view and b) cross sectional view in A-A'.

プリアンプにより 1000 倍に増幅してデジタルオシロスコープにより測定した。なお、スピーカとデバイス間の距離 D は 142 mm とし、入力の電圧振幅は 42 mV_{pp} とした。また、音響特性にも留意し、4 種類のスピーカを用いた。

印加する音波の波形として正弦波を用いた。可聴域における特定の周波数を有する正弦波状の音圧を印加し、FFT 解析により印加した

周波数の電圧振幅を抽出した。FFT 解析では、ノイズの影響を低減するため 100 回の平均化処理を行った。計測のサンプリング周波数は、印加した音波の周波数よりも十分高い 50 kHz もしくは 100 kHz とした。

数値解析方法

ここでは膜の形状が周波数帯域に及ぼす影響を考察するために、人工感覚上皮の形状として Fig. 5 に示すような Case1、Case2 の 2 種類を考えた。ただし人工感覚上皮は x 軸に関して対称である。左端の幅、右端の幅、全長は両 Case 共にそれぞれ、0.14 mm、1.82 mm、30mm とした。また Case1 では幅を線形的に変化させ、Case2 では幅 w を $w=4.55/(32.5-x)$ で変化させた。

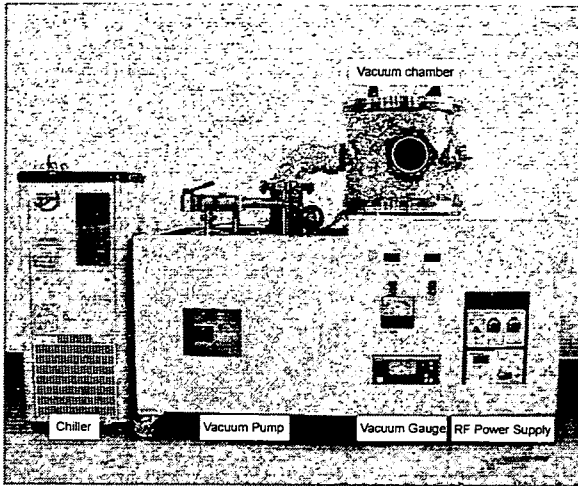


Fig. 3 Photograph of sputtering device.

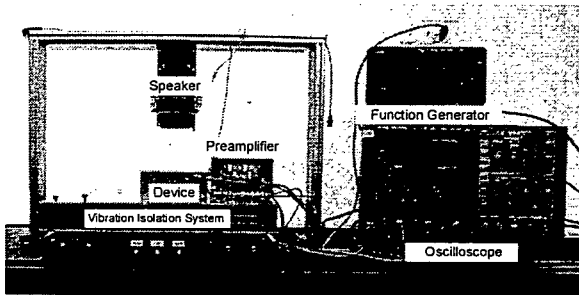


Fig. 4 Photograph of experimental setup.

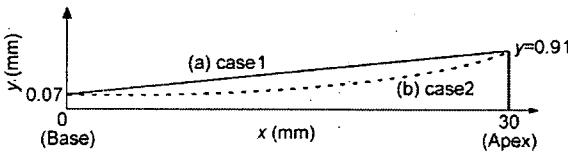


Fig. 5 Computational model of artificial basilar membrane.

人工感覚上皮の解析モデルとして、膜の表面に進行波状の圧力波が作用し、張力により膜が振動するモデルを考えた。また、基礎方

程式として、波動方程式を変数分離することで得られる Helmholtz 方程式

$$T_x \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + T_y \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \rho \omega^2 u = p_0 \exp(ikx) \quad (1)$$

を用いた。ここで、 k , p_0 , T_x , T_y , u , ρ および ω はそれぞれ波数、音圧、 x 方向張力、 y 方向張力、膜の変位、膜の面密度および角振動数を表す。波数 k は音速を c とすると $k = \omega/c$

で表される。基礎方程式を有限要素法により離散化し、変位 u を数値的に求めた。また、膜の端では、境界条件として $u=0$ の条件を与えた。解析のパラメータは各 Case 共に、実験条件に基づき、それぞれ $p_0=1 \text{ Pa}$, $\rho=0.20 \text{ kg/m}^2$, $T_x=T_y=320 \text{ N/m}$, $c=1000 \text{ m/s}$ とした。

結果および考察

1. 実験結果

正弦波状音波の周波数を変更しながら、電圧振幅を計測し Fig. 6 に示すような音波の周波数と出力電圧の振幅の関係を得た。ここでは、Ch5, Ch10 および Ch22 の結果を示す。Ch5 は 12 kHz, Ch10 は 9.8 kHz, Ch22 は 7.8 kHz で極大値を示す。すなわち、電極番号の小さ

なものほど比較的高い周波数において特異的に電圧出力が大きいことが分かる。これは、Ch5, Ch10, Ch22の順に溝幅が増加しており、それと共に局所的な低次の共振周波数が減少することが原因であると考えられる。さらに、最大出力を発生する周波数 f_r と電極番号の関係を Fig. 7 に示す。電極番号が小さいほど f_r が大きいことが分かる。このように f_r が変化するのには、人工感覚上皮の固定端間距離が連続的に変化するためである。この結果から、台形状の溝を有する基板を用いることで人工感覚上皮に周波数弁別能を与えることが可能になったと言える。ただし、この結果は D に強く依存しており、これについては後述する。

2. 数値解析結果

プロトタイプによる実験では人工感覚上皮を固定する形状として台形を用いた。その結果、溝幅の狭い領域に設置した電極は比較的高い周波数に対し、溝幅の広い領域に設置した電極は比較的低い周波数に対して応答した。周波数弁別能と膜形状の関係について詳細に考察するため、数値解析法を用いて溝の形状

と膜の振動の関係について調べた。台形状の膜を用いた場合、すなわち、Case1 における数値解析結果を Fig. 8 に示す。等値図は明るい領域の振幅が大きいことを示している。音波の周波数を増加させると、共振して振幅が大きくなる位置が変化する。そして、音波の周波数が高いほど溝幅の狭い領域で共振する。この結果は実験結果と定性的に一致する Fig. 8 から低周波数では比較的広い範囲で振動が得られることが分かる。また、振幅の分布は比較的複雑な様相を呈する。それに対して Fig. 9 に示すように、Case2 の場合は Case1 と比較して振幅が大きくなる領域が狭くなる。特に、その影響は低周波数領域において顕著である。また、Case1 のような複雑な分布が得られなかった。このことから、Case2 の方が低周波数領域で高い弁別能が得られると考えられる。Fig. 10 に膜の位置と共振周波数の関係を示す。Case1 および Case2 共に、 x 座標が増加すると、共振周波数が低下する傾向が見られる。Case1 の共振周波数が高周波数側で急激に、低周波側で緩やかに変化している。それに対して、Case2 の共振周波数は直線的に変化し

ていることがわかる。これは、周波数を規定する y 方向の波長 λ は低次モードで膜の幅に対応するため、Case1 の場合 $f \propto 1/x$ となることが原因であると考えられる。これは Fig. 7 の実験結果と定性的に一致している。Fig. 10 より、分解能の直線性は Case2 の場合がより優れており、膜幅の変化は周波数分解能に大きな影響を与えると言える。

現状の問題点

本研究における現状の問題点および今後の方針を要約し、以下に列挙する。

- (1) 音圧を増加させて計測を行った場合、人工感覚上皮の周波数弁別能が得られなかった。これは、音圧の増加により膜の振動振幅が増加し、非線形性の影響が現れるためであると考えられる。今後は膜の剛性を向上することで非線形性効果を低減する方法を検討する。
- (2) 実験より得られた周波数特性において Q 値（共振周波数を音圧エネルギーの半値幅で割った値）は3程度であった。今後は、実際の使用条件を考慮して、液体中における周波数特性について議論する必要がある液体中では、

Q 値の低下が予測されるため、電極の大きさや、電極数の吟味が必要である。

- (3) 周波数特性は Fig. 11 に示すようにスピーカと人工感覚上皮間の距離 D に強く影響され、さまざまな周波数に対して応答を示す場合が多く観察された。人工感覚上皮表面で反射した音波とスピーカから印加された音波の干渉が原因であると考えられるが、詳細は不明である。今後は、計測系を無響環境にすること、適確な電磁遮蔽および非線形振動の排除等により関連因子の詳細な検討が必要である。

結論

本研究では、圧電材料および MEMS 技術を用いて、音響振動を電氣的信号に変換することのできる Stand alone かつ無電源の人工感覚上皮を製作した。そして、人工感覚上皮に対して音波を印加し、出力電圧の計測を行った。ここでは、特に電極位置と周波数応答の関係について詳細な検討を行い、人工感覚上皮の周波数弁別性を明らかにした。さらに、人工感覚上皮の形状と周波数弁別能につい

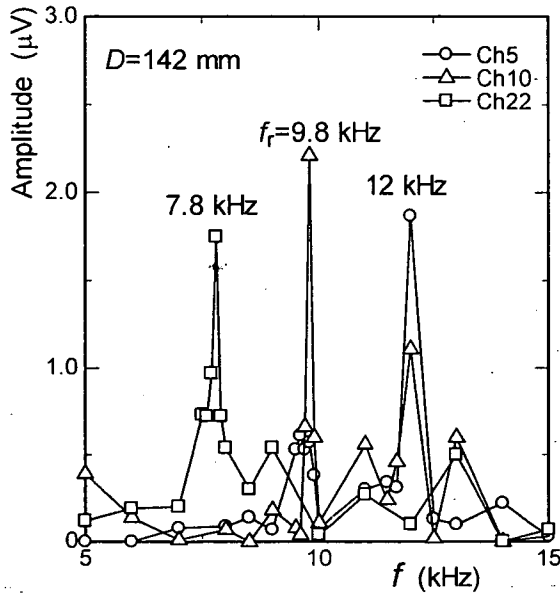


Fig. 6 Experimental results of relationship between amplitude of output signal and frequency of acoustic pressure.

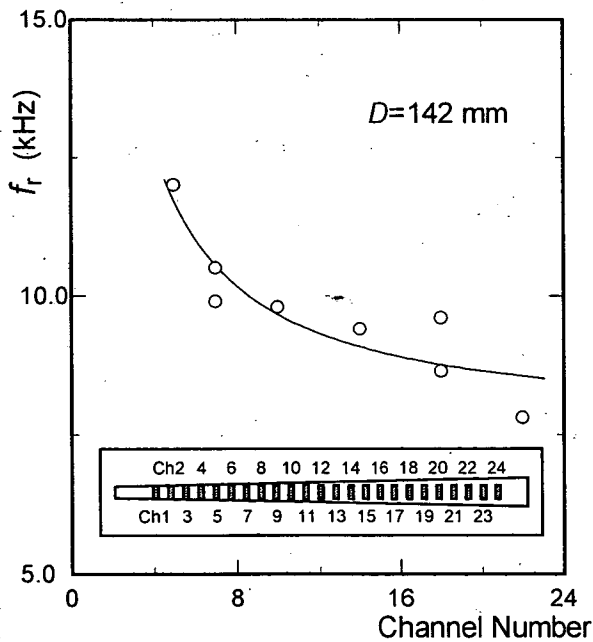


Fig. 7 Experimental results of relationship

between f_r and channel number.

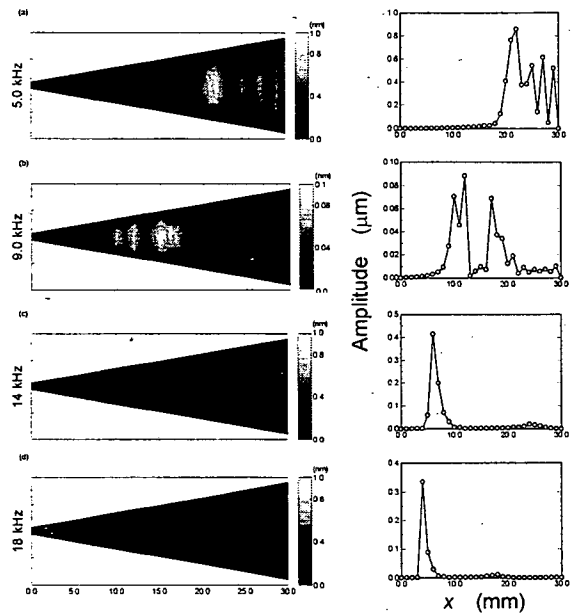


Fig. 8 Numerical results of contour maps in amplitude and the values on center line for Case 1.

て検討するために、流体-構造の連成振動を解析できる数値スキームを構築した。得られた主な結果を以下に記す。

- (1) 製作した人工感覚上皮に正弦波状音波を印加して出力電圧を計測したところ、音波の周波数に応じた特徴的な電圧出力が得られた。
- (2) 各電極から得られる電圧振幅は周波数依存性が顕著で、固定端間距離が短いほど高い周波数で大きな出力が得られた。これは、製

作した人工感覚上皮が周波数弁別能を有していることに対応する。

(3) 数値解析により、人工感覚上皮の形状と周波数弁別能について検討した。その結果、膜幅の変化がデバイス特性に強い影響を持つことが明らかとなった。特に、ここでは、各電極位置に対する周波数弁別の直線性を実現することができた。

研究発表

1. 学会発表

- (1) 中本洋平, 新宅博文, 川野聡恭 : 周波数分解能を有する人工基底膜の数値設計, 日本機械学会関西支部・平成 19 年度学生員卒業研究発表講演会.
- (2) 浦野昌典, 新宅博文, 川野聡恭 : MEMS 技術を用いた人工基底膜の開発, 日本機械学会関西支部・平成 19 年度学生員卒業研究発表講演会.
- (3) 北川 大, 新宅博文, 川野聡恭 : 圧電材料を用いた人工内耳の開発とその特性解析

日本機械学会関西支部・第 83 期定時総会講演会.

- (4) Hirofumi Shintaku, Harto Tanujaya, Yohei Nakamoto, Takayuki Nakagawa, Satoyuki Kawano and Juichi Ito : Fluid Dynamical Analysis on Basic Characteristics of MEMS Fabricated Artificial Cochlea, The 7th JSME-KSME Thermal and Fluids Engineering Conference.

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし

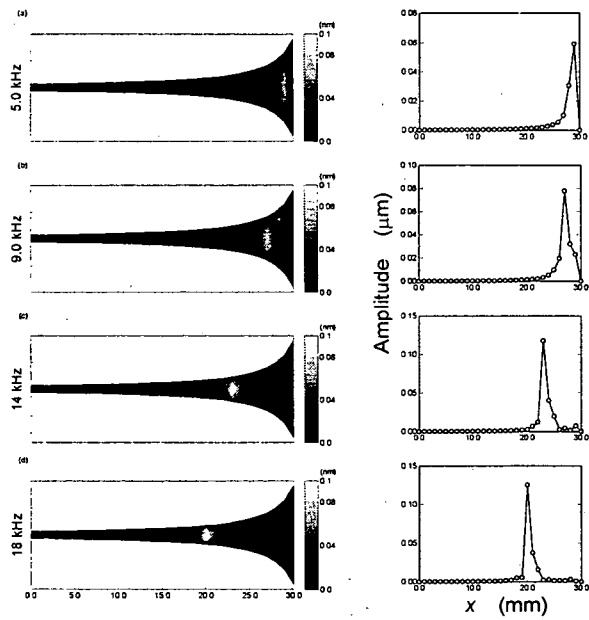


Fig. 9 Numerical results of contour maps in amplitude and the values on center line for Case 2.

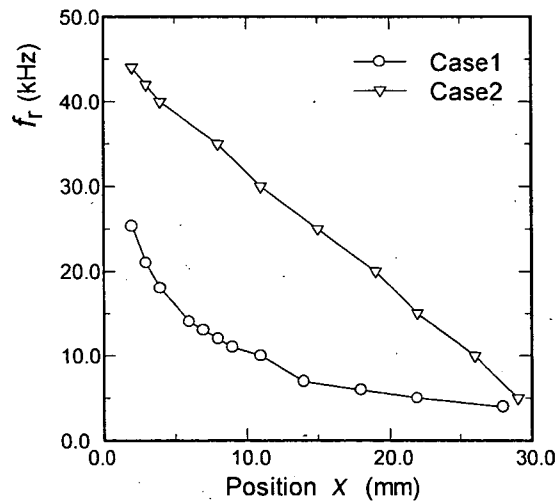


Fig. 10 Numerical results of relationship between x position and resonant frequency f_r .