

46. Hirofumi Shintaku, Harto Tanujaya, Takayuki Nakagawa, Juichi Ito, and Satoyuki Kawano, Acoustical Frequency Selectivity of Piezoelectric Artificial Cochlea, Proceedings of the 25th Sensor Symposium on Sensors, Micromachines, and Applied Systems, Okinawa, Japan, October (2008), pp. 847-848.
47. 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日-19日、金沢
48. 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日-20日、福岡
49. 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. 2007/10/18-20. 福岡
50. 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
51. 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
52. 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
53. Nakagawa T, Kada S, Ogita H, Inaoka T, Lee KY, Hiraumi H, Sakamoto T, Ono K, Matsumoto M, Horie 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
54. 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
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

表面加工による人工感覚上皮固定法開発

分担研究者 田畑 泰彦 京都大学再生医科学研究所

研究要旨

ポリフッ化ビニリデン（PVDF）膜表面にスパッタリングされた白金薄膜に細胞接着性、組織親和性を付与する目的で、コラーゲンを化学固定した。白金表面へアルカンチオールを利用した自己組織化反応によりカルボキシル基を導入した後、そのカルボキシル基にコラーゲンのアミノ基を化学結合させた。期待通り、コラーゲンが白金薄膜表面に化学固定され、細胞接着性が付与されていることがわかった。

A. 研究目的

本邦では 35 万人が聴覚障害者の認定を受けており、難聴により日常会話に不便を感じる人は 600 万人にのぼると言われている。また新生児の 1000 人に 1 人は先天性難聴を認め、難聴は頻度の高い障害のひとつとなっている。難聴は外耳・中耳の伝音系の障害により生じる伝音難聴と、主に内耳障害により生じる感音難聴に分けられる。伝音難聴は手術による改善が見込まれるのに対し、感音難聴は補聴器や人工内耳といった聴覚補助機器に頼る必要がある。

高度感音難聴・聾に対する治療として用いられている人工内耳は、音を検出するマイクロフォン、音刺激を電気刺激に変換して送信コイルに出力するスピーチプロセッサからなる体外器機と電気刺激の入力を受ける受信コイルおよび蝸牛のラセン神経節細胞を刺激するための電極からなる体内器機より構成される。人工内耳の恩恵を被る難聴者は本邦で毎年 500 人ずつ増加しており、人工内耳は最も成功した埋め込み型医療機器のひとつといえるが、本来ヒトの蝸牛が 2 万個の有毛細胞により果たしている役割を、最大で 24 個の刺激電極により代替させるのには限界があり、得られる聴覚は周波数弁別の面で満足できるものではない。

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。

本研究では、人工内耳に対する問題点を解決するために、圧電素子を用いた人工感覚上皮の研究開発を考えた。人工感覚上皮は完全体内埋め込み型の聴覚補助器機であり電極数を増やすことで、より自然な聴覚が獲得できるようにすることをコンセプトとしているが、既存の人工内耳との最大の相違点は、残存する蝸牛基底板の機能を利用するという点である。基底板は蝸牛の回転にあわせてラセン構造をとっている膜状の構造物であり、蝸牛に伝達された音刺激により発生した外リンパの振動運動を周波数ごとに弁別する機能を有している。蝸牛頂回転側では低音、基底回転側では高音を弁別しているが、この周波数弁別能を利用するためには

人工感覚上皮の圧電素子を基板に固定させて基板の振動が圧電素子に伝達されるようにする必要がある。圧電素子を基板に固定して基板とともに振動させることで、音刺激の周波に応じて刺激電極を変えられるようになる。このような試みを可能とするためには、圧電素子の開発に加えて、素子を生体の基板表面に固定するための方法が不可欠となる。これを可能とする1つの方法として、生体親和性をもつコラーゲンを素子表面に固定化することを考えた。

B. 研究方法

人工感覚上皮としての圧電素子の表面へのコラーゲンの化学固定は、これまでに報告のあるアルカンチオール自己組織化を利用した方法に従って行った。金表面へアルカンチオールを化学結合させ、その後、固定化アルカンチオールにコラーゲンを化学結合する方法である。本研究では、金の代わりに白金を用いた。その理由として、金と同様に白金でも、同じアルカンチオール固定反応が起こることがわかっており、電極としての使用例が多く、すでに、白金は生体内で電極として使用されているからである。人工感覚上皮としての圧電素子として、厚さ 40 μm のポリフッ化ビニリデン ((CH_2CF_2) $_n$, PVDF) 膜を用いた。この膜の片面にスパッタリング法により白金薄膜 (数 nm 厚) を形成させた。この白金薄膜へのコラーゲンの化学結合を行った。その反応は、3段階の化学反応よりなる。

第1反応：脱水された 99.5% エタノールにアルカンチオール ($\text{HS}(\text{CH}_2)_{11}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_6\text{OCH}_2\text{COOH}$) を溶解した 1 mM アルカンチオール溶液に PVDF 膜を浸し、窒素置換されたチャンバー内で 24 時間反応させた。この反応で金属表面とアルカンチオールのスルホ基が化学的に結合して self-assembled monolayer (自

己組織膜) が形成され、PVDF 膜の表面がカルボキシル基で覆われる。

第2反応：0.05 M N-hydroxysulfosuccinimide (NHS) と 0.2 M 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDC) の混合溶液に PVDF 膜を浸し、室温で 20 分間反応させた。この反応により PVDF 膜表面のカルボキシル基が活性化される。

第3反応：PVDF 膜を 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ コラーゲン溶液に浸して 4 $^\circ\text{C}$ で 4 時間反応させた。この反応により活性化された PVDF 膜表面のカルボキシル基とコラーゲンのアミノ基が化学的に結合し、PVDF 膜表面にコラーゲンが化学固定される。

化学反応の進行とコラーゲン固定化量の測定は以下のように行った。第1反応後に水に対する接触角の測定を行い ($n = 20$)、99.5% エタノールにのみ浸した PVDF 膜 ($n = 4$) の接触角と比較して膜表面の親水性の変化を検討した。接触角はコラーゲン固定化あるいは固定化していない PVDF 膜表面に水滴を滴下、15、30、および 60 秒後の表面に対する水の接触角を測定した。第3反応において、PVDF 膜表面に固定化されたコラーゲンは放射ラベルされたコラーゲンを用いて定量した。すなわち、 ^{125}I でラベルされたコラーゲンを 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で、同様の化学反応操作を行った。その後、サンプルの放射活性をガンマカウンターで測定した。

C. 研究結果

接触角測定：15 秒後、30 秒後、60 秒後の接触角は、アルカンチオール反応群で 62.6、61.6、60.6 度、エタノール群で 65.1、64.4、62.9 度であり、two-way ANOVA による統計解析で群間に有意差 ($p = 0.004$) を認めた。金表面にアルカンチオールを同様の方法で反応させた場合の接触角は 15 度前後となった。白金表面にアル

カンチオールを反応させた場合の接触角変化は金表面に比べて小さくなったが、未反応群との間には有意差を認めた。これらの結果から、アルカンチオールが表面に結合され、PVDF膜表面にカルボキシル基が導入されたことがわかった。

コラーゲン定量：第3反応後に¹²⁵Iラベルされたコラーゲンの溶液の放射線量を基準に算出した、コラーゲン結合量は15.69 μg/cm²であった。一方、金表面の場合の結合量は12.5 μg/cm²であり、十分な量のコラーゲンが結合していると考えられた。以上の結果から、期待通り、アルカンチオールの自己組織化法を用いることで、PVDF膜表面の白金薄膜へのコラーゲンの化学固定化を達成することが可能であることがわかった。

これらのサンプルを動物への埋入を行ったところ、期待通りの組織適合性が得られた。

D. 考察

金表面と同様に、白金表面に対してもコラーゲンの固定化が可能であることがわかった。固定化コラーゲンによって圧電素子が蝸牛組織に接着するかどうか、また、この方法が本研究目的を遂行するために適切かどうかなどについて、動物実験と組織学評価により調べたところ、期待通りの接着が得られた。他の研究分担

者が行っている人工感覚上皮圧電素子の表面にも同じ表面改質を行ったところ、組織親和性の向上が見られた。今後は人工感覚素子としての生物機能発現の観点もふまえた組織親和性の検討が必要となると考えられる。場合によっては、コラーゲン以外の他の組織接着性タンパク質の利用、それらの固定化条件の最適化などを行い、生体組織への接着のための人工感覚上皮圧電素子の表面設計を行っていく必要がある。

E. 結論

人工感覚上皮を蝸牛基板に固定させるための表面処理として、圧電素子表面にコラーゲンを化学結合させ、素子表面に組織親和性を付与することが可能であることを確認した。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

著書

著者氏名	タイトル名	書籍名・編者名	頁	出版社名	出版地	出版年
新宅博文, 中川隆之, 川野聡恭, 田畑泰彦, 和田 仁, 伊藤壽一	MEMS 技術による 人工内耳の開発	ヘルスケアとバイオ 医療のための先端 デバイス機器	326 -335	CMC 出版	東京	2009
和田 仁	Biomechanics at Micro- and Nanoscale Levels	公開シンポジウム 「マイクロ・ナノバイ オメカニクスの開拓」 講演収録集		丸善	東京	2009
Murakoshi M, Wada H.	Atomic force microscopy in studies of the cochlea.	Molecular Protocols in Auditory Research: Methods and Protocols	401 -413	Humana Press	Totowa	2009
Wada H. Murakoshi M, Iida K, Kumano S.	Topological characterization by atomic force microscopy of prestin in the plasma membrane of prestin-transfected Chinese hamster ovary cells using quantum dots.	Concepts and Challenges in The Biophysics of Hearing	391 -392	World Scientific Publishing	Hacken sack	2009
Kumano S, Iida K, Murakoshi M, Wada H.	Increase in the activity by mutations of the motor protein prestin.	Concepts and Challenges in The Biophysics of Hearing	405 -406	World Scientific Publishing	Hacken sack,	2009
Iida K, Murakoshi M, Kumano S, Wada H.	Assessment of the activity of purified prestin and the effect of salicylate on prestin-chloride binding studied by isothermal titration calorimetry.	Concepts and Challenges in The Biophysics of Hearing	403 -405	World Scientific Publishing	Hacken sack,	2009

著者氏名	タイトル名	書籍名・編者名	頁	出版社名	出版地	出版年
Wada H, Murakoshi M, Iida K, Kumano S, Ishihara K.	Inner ear biomechanics.	Nano-biomedical engineering 2009	29-40	World Scientific Publishing	Hackensack,	2009
熊川 孝三	内耳手術—人工内耳によるコミュニケーション：1) 成人の人工内耳の適応と術前準備	高齢者難聴のケア	81-87	財団法人長寿科学振興財団		2009

論文

著者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	頁	出版年
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 -69	2007
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 -57	2007
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 -54	2007
Yoko Kitsunai, Naohiro Yoshida, Michio Murakoshi, Koji Iida, Shun Kumano, Toshimitsu Kobayashi, Hiroshi Wada	Effects of heat stress on filamentous actin and prestin of outer hair cells in mice.	Brain Research	1177	47-58	2007
Hiroshi Wada	Recent Findings on Our Auditory System: It Is Highly Sensitive Owing to the Motility of Sensory Cells.	International Journal of Acoustics and Vibration	12	75-82	2007
Okano T, Nakagawa T, Kita T, Kada S, Yoshimoto M, Nakahata T, Ito J.	Bone marrow-derived cells expressing Iba1 are constitutively present as resident tissue macrophages in the mouse cochlea.	J Neurosci Res	86	1758 -67	2008
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	86	3075 -85	2008
Nakagawa T, Ito J.	Local drug delivery to inner ear for treatment of hearing loss.	Current Drug Therapy	3	143 -47	2008
熊川孝三、武田英彦、 射場 恵、熊谷文愛	聴性脳幹インプラントに必要な聴覚検査	JOHNS	24 巻 5 号	807 -12	2008

著者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	頁	出版年
熊川孝三、武田英彦、 射場 恵、熊谷文愛	聴性脳幹インプラントに必要な聴覚検査	JOHNS	24 卷 5 号	807 -12	2008
熊川孝三	乳幼児の人工内耳の適応と手術	JOHNS	24 卷 9 号	1428 -34	2008
Hiraumi H, Nakagawa T, Ito J.	Efficiency of a transtympanic approach to the round window membrane using a microendoscope.	Eur Arch Otorhinolaryngol	266	367 -71	2009
Ogita H, Nakagawa T, Lee KY, Inaoka T, Okano T, Kikkawa YS, Sakamoto T, Ito J.	Surgical invasiveness of cell transplantation into the guinea pig cochlear modiolus.	ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.	71	32-39	2009
熊川孝三	内耳奇形の聴覚検査所見	JOHNS	25 卷 1 号	49-54	2009
Murakoshi M, Iida K, Kumano S, Wada H.	Immune atomic force microscopy of prestin-transfected CHO cells using quantum dots.	Pflugers Archiv	457	885 -98	2009
Kumano S, Tan X, He DZZ, Iida K, Murakoshi M, Wada H.	Mutation-induced reinforcement of prestin-expressing cells.	Biochem Biophys Res Commun	389	569 -74	2009
Shintaku H, Nakagawa T, Kitagawa D, TANUJAYA H, Kawano S, Ito J	Development of Piezoelectric Acoustic sensor with frequency selectivity for artificial cochlea.	Sensors and Actuators A: Physical	158	183 -92	2010
Ogita H, Nakagawa T, Sakamoto T, Inaoka T, Ito J.	Transplantation of bone marrow-derived neurospheres into guinea pig cochlea.	Laryngoscope	120	576 -58 1	2010
Shintaku H, Tateno T, Tsuchioka N, TANUJAYA H, Nakagawa T, Ito J, Kawano S	Culture Neuron on MEMS Fabricated P(VDF-TrFE) Films for Implantable Artificial Cochlea.	J Biomechanical Sciences & Engineering	5 (3)	229 -35	2010

MEMS 技術による人工内耳の開発

新宅博文*1, 中川隆之*2, 川野聡恭*3
田畑泰彦*4, 和田 仁*5, 伊藤壽一*6

*1 大阪大学 大学院基礎工学研究科 助教

*2 京都大学 大学院医学研究科 講師

*3 大阪大学 大学院基礎工学研究科 教授

*4 京都大学 再生医科学研究所 教授

*5 東北大学 大学院工学研究科 教授

*6 京都大学 大学院医学研究科 教授

『ヘルスケアとバイオ医療のための先端デバイス機器』

2009年5月 シーエムシー出版刊 抜刷

第 30 章 MEMS 技術による人工内耳の開発

新宅博文*1, 中川隆之*2, 川野聡恭*3,
田畑泰彦*4, 和田 仁*5, 伊藤壽一*6

1 はじめに

難聴は聴覚の機能障害であり、伝音性難聴と感音性難聴に大別できる。伝音性難聴は主として中耳における伝音機構の障害であるのに対して、感音性難聴は内耳の（主に有毛細胞やラセン神経節）機能低下・障害により引き起こされる。特に、感音性難聴は 65 歳以上人口の約 5 割に見られる不可逆的な疾患であり、超高齢化社会を迎える我国において切実な社会的問題であると言える。さらに、先天性難聴は 1000 人に 1 人程度に認められる最も頻度の高い先天性機能障害の一つであり、そのほとんどは感音性難聴である。先天性難聴は、小児の感性、言語および知識獲得等に強い影響を及ぼし、生活の質（QOL: Quality of Life）を低下させる。以上より、安全性および効果の高い治療法の開発は喫緊の課題であると言える。

人工内耳は、感音性難聴治療に利用される人工臓器である。臨床応用されて、すでに 20 年以上が経過しており、最も成功した埋め込み型医療機器の一つと言える。現在の人工内耳のシステムは体外装置および体内装置から構成される。体外装置は、電源、マイク、スピーチプロセッサ、送信機等から成り、音を刺激用電気信号に変換した上で体内装置へ送信する。スピーチプロセッサの音声処理方式は、音声信号のフーリエ変換を基本としており、周波数に応じて刺激電極を選定し、帯域のエネルギー量によって刺激量を決定する。体内装置は、蝸牛管に埋め込まれた刺激用電極を介し、受信した電気信号をラセン神経節に与える。これらの処理は、正常な内耳が行っているものとほぼ同一であるが、次の点が異なる。まず、現行の人工内耳は電極数の制限から、音波を最大で 24 の周波数帯域に分割するが、正常な内耳では、さらに詳細な周波数弁別を

*1 Hirofumi Shintaku 大阪大学 大学院基礎工学研究科 助教

*2 Takayuki Nakagawa 京都大学 大学院医学研究科 講師

*3 Satoyuki Kawano 大阪大学 大学院基礎工学研究科 教授

*4 Yasuhiko Tabata 京都大学 再生医科学研究所 教授

*5 Hiroshi Wada 東北大学 大学院工学研究科 教授

*6 Juichi Ito 京都大学 大学院医学研究科 教授

行っている。また、刺激用電極の蝸牛管全体への装着が困難であり、刺激可能な領域が中・高周波数受容帯に限られる。これらの差異が原因となり、現在の人工内耳は“自然な聞こえ”を実現できていない。また、現在のシステムでは体外装置が必要不可欠であり、それによる日常生活における制限や QOL の低下も解決すべき課題の一つである。

そこで著者らによる厚生労働科学研究費補助金感覚器障害研究事業“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～平成 21 年度，代表：伊藤 諒一）では，MEMS（Microelectromechanical systems）技術を用いて，体外装置と電源を持たない Stand alone 型人工内耳の創製を目指している。さらに，超微細加工技術による電極数の増加，新たな周波数解析法による“自然な聞こえ”の実現を目標としている。本事業ではこれまでに，蝸牛の基板形状を模擬した圧電音響センサ，すなわち，MEMS 人工基板を考案している^{2,3)}。人工基板はその機械工学的特性から，音波の周波数に応じた特異的な振動様式を示し，周波数の識別を可能にし，異なる強度の電気信号を出力する。これにより正常な内耳を模擬した周波数弁別能および音波（電気信号変換）を実現しようとするものである。本稿では，考案した人工基板の動作原理を概説し，プロトタイプデバイスの具体的な設計手法，振動特性および電気信号出力について紹介する。

2 MEMS 人工内耳

2.1 構造と動作原理

開発中の新しい人工内耳では，音波により振動する人工基板（圧電材料でできた振動板）が主要な部品である。人工基板は，圧電効果により振動を電気信号に変換し，その信号で神経細胞を刺激する。このシステムは，蝸牛の基板および有毛細胞の働きを人工的に再現したものである。これを，内耳の蝸牛管内部に設置すれば，従来の人工内耳と異なるシステムで感音性難聴を治療できる。本システムの優位性は，外部電源を必要としない完全埋め込み型の人工内耳を実現できること，正常な内耳の状態に近い周波数弁別の実現等が考えられる。

動作原理を検証するために試作したプロトタイプデバイスの詳細構造を図 1 に示す。プロトタイプデバイスは，圧電性（応力に対応して誘電分極を生ずる現象）を示す有機物質 PVDF（polyvinylidene difluoride）の薄板を台形状の溝を有する基板に固定したものである。ここでは，溝部の振動する領域を人工基板と呼ぶ。溝の長さは 30 mm であり，溝の幅は 2～4 mm まで線形的に変化する。また，人工基板の板厚は 40 μm であり，表面に厚さ 100 nm 程度の上部電極を有する。上部電極は 24 個あり，中心間が 1 mm の間隔で溝の長手方向に直線的に並んでいる。また，裏面には共通のグランド電極がある。便宜上，ここでは x 座標の小さい側から，上部電極

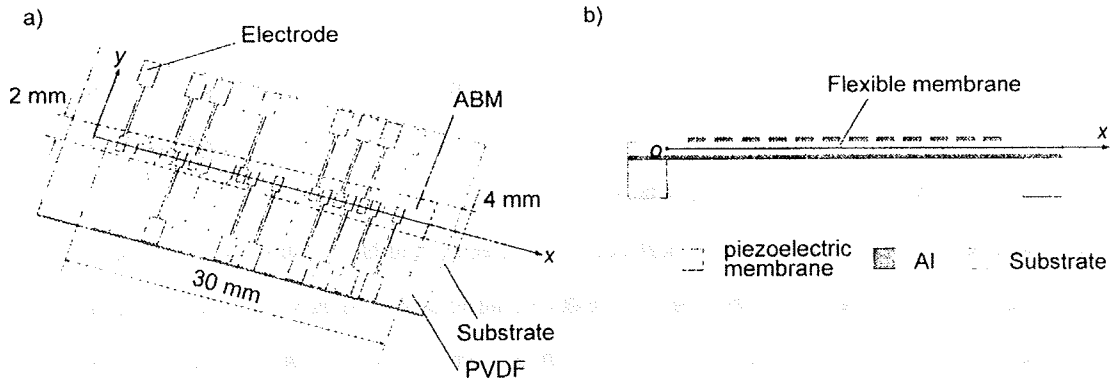


図1 Schematic of developed artificial cochlea

a) 3-D view and b) cross sectional view

を Ch. 1~Ch. 24 と番号付けする。人工基板は音波等の外力を印加すると振動し、変形に応じた電位差を圧電効果により上部電極およびグランド電極間で発生する。この台形状は、生体の蝸牛における基板形状を模倣しており^{注)}、基板が有する周波数弁別能を人工的に再現するものである。すなわち、膜の有する局所的な固有振動数が位置に応じて変化し、印加された音波の周波数に応じて異なる位置が共振する。人工基板の振動様式は、音波の周波数と溝形状で決まる境界条件に依存するが、溝の長さが幅に対して十分に長いため、幅方向の境界条件が支配的である。すなわち、幅の狭い領域は比較的周波数の高い音波に応答するのに対して、幅の広い領域は比較的周波数の低い音波に応答することになる。また、振動板表面の各上部電極から得られる電気的出力は、電極の位置に応じた周波数特性を示す。すなわち、電気信号は局所的なひずみに比例し、共振する条件では出力が増加する。また、PVDFの配向を幅方向にすることで電気的出力は、幅方向のひずみに強く依存する。これにより、周波数弁別能を高めることが可能である。

人工基板の周波数応答性について理論予測するため、ここでは平板の振動として人工基板の振動をモデル化した。平面応力および微小振幅を仮定すると、平板の振動を表す基礎方程式は

$$D \left(\frac{\partial^4 w}{\partial x^4} + 2 \frac{\partial^4 w}{\partial x^2 \partial y^2} + \frac{\partial^4 w}{\partial y^4} \right) + \rho h \frac{\partial^2 w}{\partial t^2} = 0, \quad (1)$$

と記述できる。ここで、 D 、 h 、 w および ρ は、それぞれ曲げ剛性、板の厚さ、板の変位および板の密度である。ただし、ここでは人工基板は等方性材料と仮定した。曲げ剛性 D は弾性定数 E と

注) ハンガリーの物理学者である Georg von Békésy は、蝸牛における基底膜の振動と周波数弁別能に関する実験的研究を行い、進行波モデルを提唱した。その独創的な業績によって彼は1960年度のノーベル生理学・医学賞を受賞している。

$$D = Eh^3/[12(1-\nu^2)] \quad (2)$$

という関係である。ここで、 ν は Poisson 比であり、膜の材料で決定される。本実験で使用した PVDF は、 E および ν が、それぞれ 4.0 GPa および 0.3 である。式(1)の振動数方程式を導出すれば、人工基板の局所的な固有振動数を得ることができる。

人工基板は台形状であり、固有振動数および波数が空間的に分布する。一波長あたりの板幅 $b(x)$ の変化が十分に緩やかである場合、波数の空間的な変化も緩やかであり、局所的には波動を平面波とみなすことができる。すなわち、 $db(x)/dx \sim 0$ および $dk(x)/dx \sim 0$ とみなす。このことを利用して、WKB (Wentzel Kramers-Brillouin) 法⁴⁾により固有振動数の分布を計算した板の変位 w は

$$w(x, y, t) = W(x)\eta(x, y)e^{i\int_0^x k(x)dx}e^{-i\omega t}, \quad (3)$$

で記述できると仮定する。ここで、 $k(x)$ 、 $W(x)$ および $\eta(x, y)$ は、それぞれ波数、包絡線および幅方向の変位関数を表す。さらに、 $W(x)$ の x 方向変化は緩やかであり、

$$\frac{dW(x)}{dx} \sim 0, \quad (4)$$

であると仮定する。式(1)へ式(3)を代入し、上記微小項を近似的に無視できるとする。そして、両辺に変位関数 $\eta(x, y)$ を乗算し、 y について板上で積分すると、次の eikonal 式が得られる。

$$f(x, \omega) = Dk(x)^4 \int_{-b/2}^{b/2} \eta^2 dy - 2Dk(x)^2 \int_{-b/2}^{b/2} (\partial^2 \eta / \partial y^2) \eta dy + D \left(\frac{\beta}{b(x)} \right)^4 \int_{-b/2}^{b/2} \eta^2 dy - \rho h \omega^2 \int_{-b/2}^{b/2} \eta^2 dy = 0, \quad (5)$$

ここでは、実験において、幅方向の振動として一次モードが支配的であることから、 $\eta(x, y)$ として長さ $b(x)$ の梁の一次モードの解析解

$$\eta(x, y) = c_0 \cos\left(\frac{\beta}{b(x)} y\right) + c_1 \cosh\left(\frac{\beta}{b(x)} y\right), \quad (6)$$

を用いた。ここで、 c_0 、 c_1 および β は定数であり、それぞれ 0.8827、0.1173 および 4.730 である。これらの定数は $\eta(x, y)$ が境界 $y = \pm b(x)/2$ において、固定端条件を満たすように決定した。ここで得られた eikonal 式は、角振動数 ω に対する波数 $k(x)$ ($= 2\pi/\lambda$, λ : 波長) の分布を与える。一方、包絡線 $W(x)$ は、平均変分原理⁵⁾の結果から、eikonal 式と次の関係がある。

$$W(x) = \frac{c}{(\partial f / \partial k)^{1/2}}, \quad (7)$$

ここで、 c は定数である。以上より、eikonal 式を満たす波数分布 $k(x)$ を算出すると、式(7)より

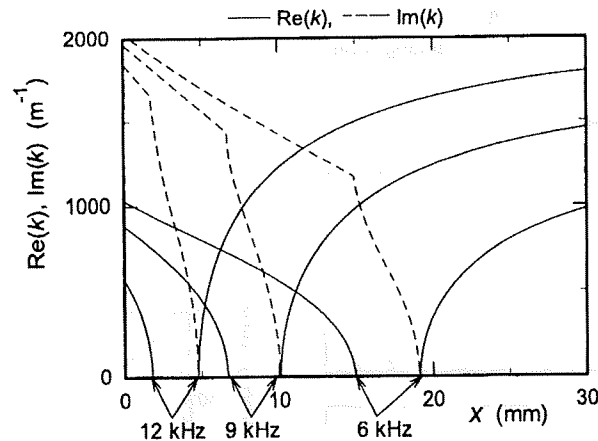


図2 Distribution of wave number $k(x)$ at 6 kHz, 9 kHz, and 12 kHz

包絡線が得られる。共振位置では包絡線 $W(x)$ の大きさが増加することから、角振動数を変化させながら $W(x)$ を調べることで局所的な共振周波数と位置の関係が得られる。図2に $k(x)$ を算出した結果を示す。周波数に応じて、 $k(x)$ は異なる位置で極小値を示す。極小値を示す位置よりも右側で $k(x)$ は実数であり、左側で複素数である。 $k(x)$ が複素数の領域は、波が伝播に伴い減衰することを意味している。本解析では、一波長あたりの波数の変化は緩やかであり、波動を局所的には平面波で近似できると仮定している。すなわち、波数 $k(x)$ が極値を示す点周辺の予測精度は相対的に低い。次に、包絡線 $W(x)$ を算出し、 x の正方向と負方向に伝播する波を重ね合わせた結果を図3に示す。 $W(x)$ は $k(x)$ が極値を示す位置において発散し、これはその位置で共振することを示している。また、共振位置よりも x 座標が大きな領域で定在波が生じる。一方で、共振位置よりも x 座標が小さな領域では、波動が減衰しており、定在波は発生しない。

次に、共振周波数の分布を図4に示す。共振周波数は、 x に対して単調減少関数であり、この結果は板幅の増加とともに、局所的な共振周波数が減少することを示している。また、ここで試作した人工基底版の共振周波数は3.9~14 kHzであることが分かる。ただし、本解析は人工基底版の周囲流体の影響は考慮していないが、実際の使用条件下（リンパ液中）の共振周波数は、周囲流体との相互作用を考慮する必要がある。ここでは詳述を避けるが、周囲流体は主に振動に寄与する実効的な質量の増加や粘性の影響により、共振周波数の減少に寄与することが知られている。それに対して、空気中の実験では周囲流体の影響が比較的小さく、上記方程式から得られる結果と直接比較することが可能である。

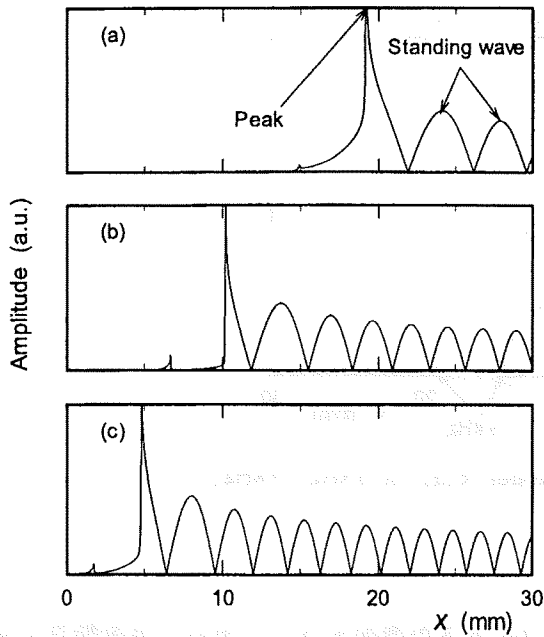


図 3 Predicted amplitude distribution of artificial basilar membrane based on the plate bending model at (a) 6 kHz, (b) 9 kHz, and (c) 12 kHz

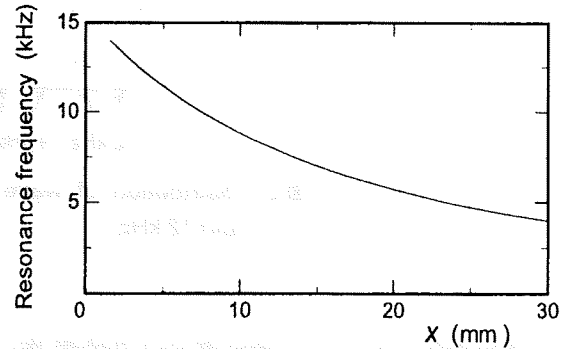


図 4 Predicted relationship between resonance frequency f_r and x position

2.2 デバイスの動作特性

ここでは、プロトタイプデバイスの空気中における特性を示す。スピーカに正弦波状の電圧を印加することで、75 dB SPL の音圧を発生させ、人工基底板上に印加した。そして、LDV (Laser Doppler Vibrometer) を用いて振動計測を行った。まず、音波の周波数を固定し、人工基底板上全体の振動振幅を計測した結果を図 5 に示す。図 5(a), (b) および (c) は、それぞれ 6 kHz, 9 kHz および 12 kHz で計測した振幅分布を示す。各周波数において人工基底板上の振動様式が異なっている。最大振幅を示す位置に着目すると、周波数の増加とともに、その x 座標が減少することが分かる。この現象は、最大振幅を示す位置では局所的な共振周波数と音波の周波数が一致することが原因で生じたと考えられる。また、最大振幅を示す位置よりも x 座標が大きな領域において、複数の極大振幅が確認できる。これは、定在波が発生していることを意味する。振幅の最大位置よりも x 座標の小さな領域で定在波が発生しないのは、その領域では板幅が波長よりも短く、波動が平面波として伝播できないためであると考えられる。図 2 に示したように、理論解析では複素数の波数 $k(x)$ が得られ、この領域の波動が減衰することを示している。さらに、最大振幅を示す領域周辺の振幅分布は、定在波による極大振幅を示す領域のそれと比較して x 軸方向に長い。この結果は、図 2 に示したように、共振位置付近で $k(x)$ が減少することと定性的に一致しており、共振位置付近で x 方向の波長が長くなると言える。波長の増加は、理論解析の精度低下につ

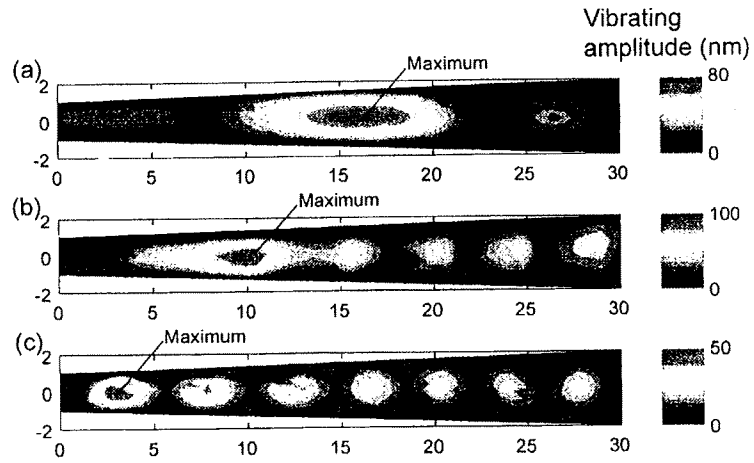


図5 Contour maps of vibrating amplitude at (a) 6 kHz, (b) 9 kHz, and (c) 12 kHz

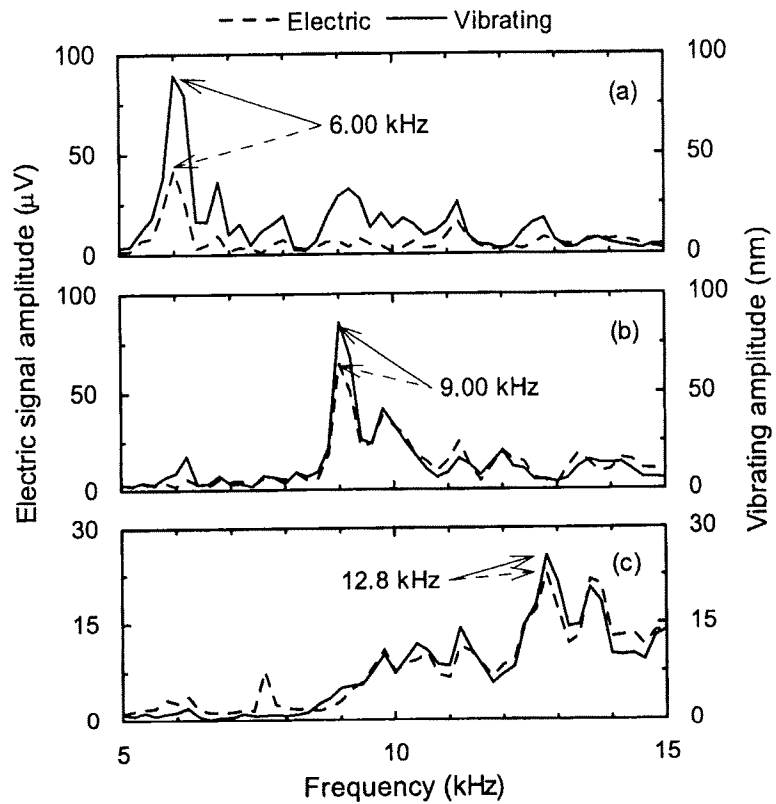


図6 Frequency dependences of vibrating amplitude and electric signal amplitude of (a) Ch.24, (b) Ch.12, and (c) Ch.1

ながるが、実験結果との一致から理論解析は共振位置付近においても定性的議論には有効であると言える。

次に、印加周波数を変えながら振動振幅および電圧振幅を計測した結果を図6に示す。振動振

幅の周波数特性は、電圧振幅の周波数特性とほぼ一致する。すなわち、振動振幅と電圧振幅はほぼ線形関係にあると考えられる。これは、溝幅が溝の長さに対して十分に小さいため、幅方向の曲率半径が長さ方向の曲率半径に比して十分小さいことが原因である。図 6 に示した結果を低周波数側から高周波数側へ観察すると、いずれの結果においても、最大振幅よりも特に高周波数側で複数の極大振幅を示す。これは、前述の定在波の影響であると考えられる。すなわち、ある位置に着目すると、共振周波数以上の条件では、波動が平面波として伝播し、定在波が発生する。そして、着目する位置が周波数に応じて定在波の腹や節に変わるため、結果的に複数の周波数で極大振幅が得られる。

次に、最大振幅を示す周波数をその位置の共振周波数と定義し、電極の位置と共振周波数の関係を調べた結果を図 7 に示す。 x 座標が増加すると、共振周波数は減少する傾向にあることが分かる。共振周波数と x 座標の関係について実験結果と理論解析結果 ($40 \mu\text{m}$) を比較すると両者はよく一致する。このことから、ここで示した理論解析法は空気中における人工基底膜の振動特性を精度良く予測できることが分かる。

次に音圧と電圧振幅の関係について図 8 に示す。ここでは、Ch. 24, Ch. 12 および Ch. 1 の結果を例に示す。これらはそれぞれの位置における局所的な共振周波数において得られた結果であり、周波数はそれぞれ 6.0 kHz , 9.0 kHz および 12.8 kHz である。 $60 \sim 85 \text{ dB SPL}$ の範囲において音圧と電圧振幅の関係は、ほぼ線形関係にあった。以上より、本プロトタイプデバイスは、周波数弁別性と同時に音圧の検出も可能であるといえる。

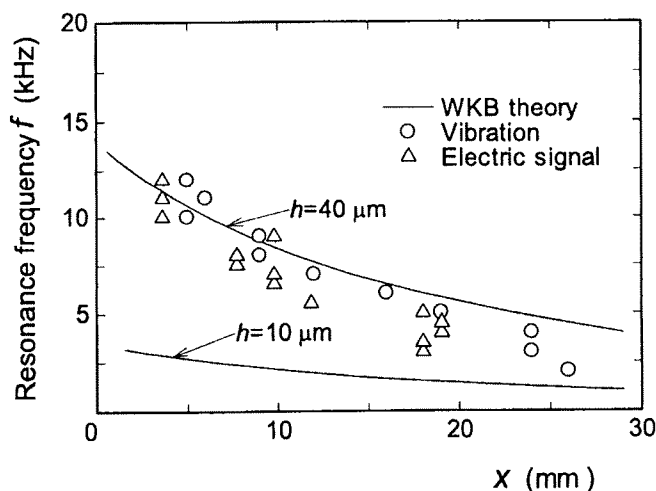


図 7 Dependence of local resonance frequencies on the position x for various thickness h of artificial basilar membrane

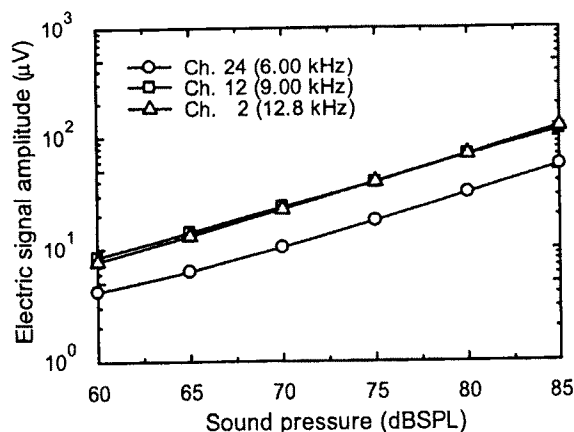


図8 Relationship between sound pressure and electric signal amplitude

3 まとめと今後の展望

本稿では、完全埋め込み型人工内耳の構築を目指し、設計手法、試作したプロトタイプデバイスの空気中における振動特性および電圧出力特性を示した。ここで試作した人工基板は、空気中において3.9~14 kHzの音波に応答したが、この周波数帯は、可聴域において比較的高周波数の条件である。

最終的には、本デバイスは蝸牛管に埋め込み、リンパ液中で機能させる。そのため、液体環境下の動作特性についても検討する必要がある。ここでは、詳述しなかったが、液体環境下では空気中と比較して周囲流体の影響が強く現れる。すなわち、人工基板の振動を構造のみでなく、流体-構造の連成振動として捉える必要がある。一般に、周囲流体の影響は、流体の質量や粘性による共振周波数の低下として現れる。既に予備解析より、周囲流体の存在による実効的な質量増加が顕著であることが明らかとなっている。

蝸牛管の直径は、約10 mm程度であることから、実際に埋め込む際にはさらに小型化したデバイスが必要である。デバイスの小型化は、薄膜技術やMEMS技術を利用することで可能であり、現在その課題に取り組んでいる。小型化は、単にデバイスを小さくすることの他にも、いくつかの効用をもたらす。例えば、薄膜技術により人工基板の厚さを薄くすると、応答周波数が低下する(図7における10 μmの結果を参照)。すなわち、薄膜技術によりプロトタイプデバイスよりも応答周波数を低下させ、例えば会話において重要な周波数帯(400~3,000 Hz)で機能するデバイスを開発できる。また、板厚の減少は電圧出力の増加にも寄与する。同一の音圧条件の場合、板内のひずみは厚みの3乗に反比例する。一方で、圧電効果による出力電圧は、厚みの2乗に比例する。すなわち、同一の音圧条件で考えた場合、出力電圧は、厚みに反比例する。以上から、人工基板の薄膜化により出力電圧が増加し、感度が向上すると期待される。人工基底

板を蝸牛内コルチ器下部，基底板の鼓室階側に留置した場合におけるコルチ器の振動を有限要素モデルにより解析した（詳細は省略）。その結果，人工基底板の厚さが $0.65\ \mu\text{m}$ の場合，基底板の振動振幅は留置する前と比較して $1/10$ 程度であり，また，人工基底板の中央部で最大のたわみが生じることが明らかとなった。この結果は，厚さが $0.65\ \mu\text{m}$ 程度であれば，人工基底板として実用に供することを示唆している。さらに，“自然な聞こえ”に必要な周波数帯の増加は，電極数の増大により実現でき，これは微細加工技術が得意とするところである。

一方，生物学および医学的見地からのデバイスの改良も必要である。例えば，効率良く神経を刺激するには，人工基底板がラセン神経節に密着するような構造が望ましい。すなわち，人工基底板を現在の直線状から曲率を有する形状にする必要がある。近年，蝸牛管の曲率が聴覚に対して及ぼす影響について流体力学的見地から議論が成されている^{6,7)}。曲率を有する人工基底板を開発し，その動作特性を明らかにすることは，人工臓器としての機能を評価するのみならず，上記理論研究の妥当性や蝸牛管が曲率を有する理由に対する重要な知見が得られると期待される。また，人工基底板の機能を体内で最大限に発揮させるためには，材料の安定性や生体親和性などについても考慮されるべきである。例えば，材料の体内劣化，材料表面への細胞接着，カルシウム沈着，あるいは材料のコラーゲン組織によるカプセル化などが起きてしまった場合は，人工基底板の特性は変化し，期待する機能を達成できない。これらの生物学的，生体材料学的な観点からのデバイスの修飾も，人工基底板の創製に必要不可欠である。

謝辞

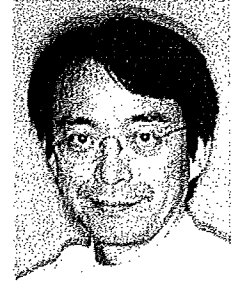
本稿をまとめるにあたり，加賀谷洋一氏（大阪大学基礎工学研究科技術専門員），Harto Tanujaya 氏（大阪大学基礎工学研究科博士 2 年）および北川大氏（大阪大学基礎工学研究科修士 2 年）の助力を得た。ここに記して謝意を表す。

文 献

- 1) S. B. Waltzman, *Expert Rev. Med. Devices*, **3** (5), 647 (2006)
- 2) H. Shintaku *et al.*, 7th JSME-KSME Therm. Fluids Eng. Conf., 155 (2008)
- 3) H. Shintaku *et al.*, Proc. the 25th Sens. Symp., 847 (2008)
- 4) C. R. Steele *et al.*, *J. Acoust. Soc. Am.*, **65** (4), 1007 (1979)
- 5) G. B. Whitham, “Linear and nonlinear waves”, p. 390 John Wiley & Sons (1999)
- 6) D. Manoussaki *et al.*, *Phys. Rev. Lett.*, **96**, 088701 (2006)
- 7) D. Manoussaki *et al.*, *PNAS*, **105**, 6162 (2008)

内耳手術—人工内耳によるコミュニケーション— 成人の人工内耳の適応と 術前準備

虎の門病院耳鼻咽喉科聴覚センターセンター長
熊川 孝三



I. 人工内耳の歴史

人工内耳とは、内耳の疾患が原因で高度の難聴となった方の内耳の中に電極を埋め込み、蝸牛の内側にある聴神経を電気刺激して聴覚を取り戻す画期的な人工臓器治療法である。補聴器の効果が得られない高度の感音難聴者の内耳に電極を移植して聴覚の再獲得を目指す治療法は、は1957年にフランスのDjournoとEyriesらによって初めて行われた。2例に埋め込み手術が行われたが、術後の感染のために長期使用できなかった。米国のHouseらは1961年に初めて実用的な人工内耳を作製し、これはその後FDAの承認を受けた。しかしHouse型人工内耳は単チャンネルであり、このシステムでは聴覚のみで言葉を認識することはできなかった。

多チャンネル人工内耳は、1970年代になって、UCSFのSchindlerらが開発を始め、これが今日の米国Clarion型人工内耳となっている。1978年にメルボルン大学のClarkら¹⁾が10チャンネルの人工内耳を成人の中途失聴者に埋め込んだ。これは今日のCochlear型人工内耳となって普及している。

II. 人工内耳のしくみ

現在、コクレア社、メデル社、アドバンスト・バイオニクス社の3社の人工内耳が認可されている。それぞれ電極長は16~31mmであり、先端の電極の個数によって12~24チャンネルが選択可能である。

電極が患者の内耳（蝸牛）内に埋め込まれる（図1）。側頭骨に埋め込まれるものは受信コイル、IC回路と電極である。手術に要する

プロフィール

Kozo Kumakawa

最終学歴 1976年 順天堂大学医学部卒業 主な職歴 1976年 順天堂大学医学部付属病院 脳神経外科医員 1979年 東京大学医学部
付属病院 耳鼻咽喉科医員 1980年 同助手 1984年 虎の門病院耳鼻咽喉科医員 1990年 虎の門病院耳鼻咽喉科医長 2001年 シド
ニー大学Royal Prince Alfred Hospital耳鼻咽喉科クリニカルフェロー 2007年 虎の門病院耳鼻咽喉科部長・聴覚センター長 現在に至る
専門分野 中耳の聴覚改善手術 人工内耳・脳幹インプラントなどの人工聴覚臓器手術