

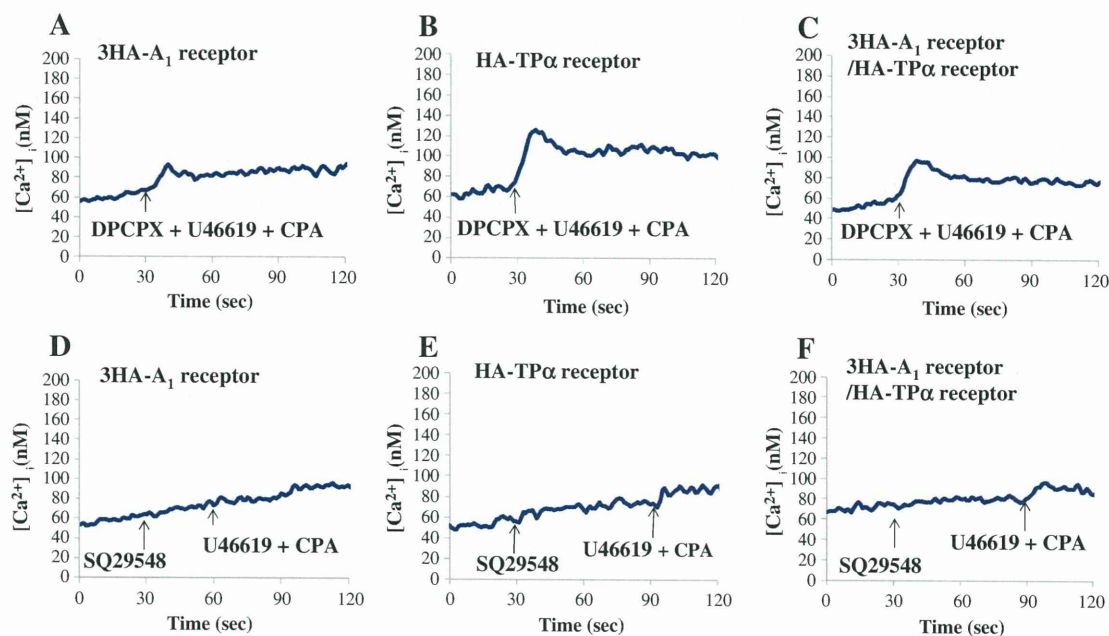
**Fig. 7.** Mobilization of  $\text{Ca}^{2+}$  evoked by the indicated agents in HEK293T cells transfected with the adenosine  $\text{A}_1$  receptor and/or  $\text{TP}\alpha$  receptor. Cells were transfected with 3HA- $\text{A}_1$  receptor and  $\text{G}_i$  (A, D, G), HA- $\text{TP}\alpha$  receptor and  $\text{G}_i$  (B, E, H), and 3HA- $\text{A}_1$  receptor/HA- $\text{TP}\alpha$  receptor and  $\text{G}_i$  (C, F, I). Cells were loaded with fura 2-AM and stimulated with the following agents at the times indicated by the arrows: (A, B, C) 1  $\mu\text{M}$  U46619; (D, E, F) 1  $\mu\text{M}$  CPA; (G, H, I); 1  $\mu\text{M}$  U46619 and 1  $\mu\text{M}$  CPA. The results are representative of two similar experiments.

notable effect of both agonists. Previously, heterodimerization between  $\text{TP}\alpha$  and prostaglandin  $\text{I}_2$  receptors in HEK293T cells cotransfected with both receptors facilitated  $\text{TP}\alpha$  receptor-mediated cyclic AMP generation (Wilson et al., 2004).

Stimulation of the adenosine  $\text{A}_1$  receptor activates ERK1/2 phosphorylation via  $\text{G}_i$ -derived  $\beta\gamma$  subunits (Dickenson et al., 1998). ERK1/2 was activated not only by  $\beta\gamma$  subunits but also by  $\text{G}_q$ ,  $\text{G}_s$  and  $\text{G}_{12/13}$  pathways (Honma et al., 2006; Nakahata, 2008; Norum et al., 2003). Therefore, both adenosine  $\text{A}_1$  and  $\text{TP}\alpha$  receptors could individually activate ERK1/2 via various pathways. We examined whether adenosine  $\text{A}_1$  receptor/ $\text{TP}\alpha$  receptor-coexpression affects ERK1/2 activation, and found that costimulation with both receptor agonists induced the synergistic, not additive, activation of ERK1/2 in adenosine  $\text{A}_1$  receptor/ $\text{TP}\alpha$  receptor-coexpressing cells as compared with the results obtained in adenosine  $\text{A}_1$  receptor or  $\text{TP}\alpha$  receptor alone-expressing cells. This suggests that the formation of heterooligomers between adenosine  $\text{A}_1$  and  $\text{TP}\alpha$  receptors could alter receptor functions. In addition, in adenosine  $\text{A}_1$  receptor and  $\text{TP}\alpha$  receptor-coexpressing cells, stimulation with the adenosine  $\text{A}_1$  receptor agonist or  $\text{TP}\alpha$  receptor agonist did not induce synergistic activation of ERK1/2. Namely, costimulation with both these receptor agonists on receptor-coexpressing cells was needed for the synergistic activation of ERK1/2. In adenosine  $\text{A}_1$  receptor/ $\text{TP}\alpha$  receptor-coexpressing cells, each concentration of U46619 in combination with 1  $\mu\text{M}$  and 0.1  $\mu\text{M}$  CPA induced greater ERK1/2 activation than

the combination including 1 nM CPA. And the synergistic facilitation of ERK1/2 activation was significantly suppressed by DPCPX, but not by SQ29548. These results suggest that the stimulation of adenosine  $\text{A}_1$  receptors is important in this synergistic facilitation in receptor-coexpressing cells. Also, inhibition of  $\text{G}_i$  and  $\text{G}_q$  by PTX and YM-254890 suppressed ERK1/2 activation induced by costimulation with both agonists as well as the suppression by DPCPX. The synergistic ERK1/2 activation induced by both agonists in these receptor-coexpressing cells may have diverse pathways including  $\text{G}_i$  and  $\text{G}_q$ . Although we found that the adenosine  $\text{A}_1$  receptor and  $\text{TP}\alpha$  receptor form a heterooligomer, and that their ligands synergized the production of cAMP and the activation of ERK1/2, we could not demonstrate that the synergism was caused by the receptor heterooligomerization. The possibility that the synergism might be induced by interaction of different types of G protein coupled to these receptors was not denied. Further exploration is needed to clarify the precise molecular mechanism in detail.

In conclusion, we showed that the adenosine  $\text{A}_1$  receptor and  $\text{TP}\alpha$  receptor formed a hetero-oligomer in HEK293T cells. Furthermore, the coexpression of these receptors affected receptor signal responses. Namely, the accumulation of cyclic AMP and activation of ERK1/2 were markedly enhanced by costimulation especially with different concentrations of both receptor agonists in coexpressing cells as compared with that in cells expressing either of these receptors alone. Many neurotransmitters are released from presynaptic



**Fig. 8.** Mobilization of  $Ca^{2+}$  evoked by indicated agonists and antagonists in HEK293T cells transfected with the adenosine  $A_1$  receptor and/or  $TP\alpha$  receptor. Cells were transfected with the 3HA-adenosine  $A_1$  receptor and  $G_i$  (A, D), HA- $TP\alpha$  receptor and  $G_i$  (B, E), 3HA-adenosine  $A_1$  receptor/HA- $TP\alpha$  receptor and  $G_i$  (C, F). Cells were loaded with fura 2-AM and stimulated with the following agents at the times indicated by the arrows: (A, B, C)  $3\ \mu M$  SQ29548 and costimulated  $1\ \mu M$  U46619 and  $1\ \mu M$  CPA; (D, E, F)  $10\ \mu M$  DPCPX,  $1\ \mu M$  U46619 and  $1\ \mu M$  CPA. The results were representative of two similar experiments.

regions simultaneously. Currently, many drugs are developed on the assumption that G protein-coupled receptor functions as a monomeric form. If G protein-coupled receptor forms an oligomer under certain pathological conditions, targeting of the oligomer may expand the potential for drug discovery. The present results suggest the regulation of signal transduction via G protein-coupled receptor heterodimers with different concentrations of neurotransmitters. The physiological role of G protein-coupled receptor oligomerization is still not fully understood. To identify the cells which have the receptor hetero-oligomerized of adenosine  $A_1$  and prostanoid  $TP\alpha$  receptors would be required to clarify the physiological roles.

### Acknowledgments

We are grateful to Astellas Pharma Inc. (Tokyo, Japan) for providing YM-254890.

### References

Abramovitz, M., Adam, M., Boie, Y., Carrière, M.-C., Denis, D., Godbout, C., Lamontagne, S., Rochette, C., Sawyer, N., Tremblay, N.M., Belley, M., Gallant, M., Dufresne, C., Gareau, Y., Ruel, R., Juteau, H., Labelle, M., Ouimet, N., Metters, K.M., 2000. The utilization of recombinant prostanoid receptors to determine the affinities and selectivities of prostaglandins and related analogs. *Biochim. Biophys. Acta* 1483, 285–293.

Arribas, I., M.A.R., Díez Marqués, M.L., García Escribano, C., Rodríguez Puyol, D., Rodríguez Puyol, M., 1993. Direct interactions between platelets and cultured rat mesangial cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 49, 597–602.

Cooper, J.A., H.S., Alexander, S.P., Rubin, P.C., Horn, E.H., 1995. Adenosine receptor-induced cyclic AMP generation and inhibition of 5-hydroxytryptamine release in human platelets. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 40, 43–50.

Cordeaux, Y., Bridson, S.J., Megson, A.E., McDonnell, J., Dickenson, J.M., Hill, S.J., 2000. Influence of receptor number on functional responses elicited by agonists acting at the human adenosine  $A_1$  receptor: evidence for signaling pathway-dependent changes in agonist potency and relative intrinsic activity. *Mol. Pharmacol.* 58, 1075–1084.

Dalrymple, M.B., Pfeleger, K.D.G., Eidne, K.A., 2008. G protein-coupled receptor dimers: functional consequences, disease states and drug targets. *Pharmacol. Ther.* 118, 359–371.

D'Angelo, D.D., Terasawa, T., Carlisle, S.J., Dorn II, G.W., Lynch, K.R., 1996. Characterization of a rat kidney thromboxane  $A_2$  receptor: high affinity for the agonist ligand I-BOP. *Prostaglandins* 52, 303–316.

Darè, E., Schulte, G., Karovic, O., Hammarberg, C., Fredholm, B.B., 2007. Modulation of glial cell functions by adenosine receptors. *Physiol. Behav.* 92, 15–20.

Dickenson, J.M., Hill, S.J., 1998. Involvement of G-protein  $[\beta\gamma]$  subunits in coupling the adenosine  $A_1$  receptor to phospholipase C in transfected CHO cells. *Eur. J. Pharmacol.* 355, 85–93.

Dickenson, J.M., Blank, J.L., Hill, S.J., 1998. Human adenosine  $A_1$  receptor and  $P2Y_2$ -purinoceptor-mediated activation of the mitogen-activated protein kinase cascade in transfected CHO cells. *Br. J. Pharmacol.* 124, 1491–1499.

Djellal, Y., Manganello, J.M., Antonakis, K., Le Breton, G.C., 1999. Identification of  $G\alpha_{13}$  as one of the G-proteins that couple to human platelet thromboxane  $A_2$  receptors. *J. Biol. Chem.* 274, 14325–14330.

Fredholm, B.B., Ijzerman, A.P., Jacobson, K.A., Klotz, K.-N., Linden, J., 2001. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol. Rev.* 53, 527–552.

Hirata, M., Hayashi, Y., Ushikubi, F., Yokota, Y., Kageyama, R., Nakanishi, S., Narumiya, S., 1991. Cloning and expression of cDNA for a human thromboxane  $A_2$  receptor. *Nature* 349, 617–620.

Hirata, T., Ushikubi, F., Kakizuka, A., Okuma, M., Narumiya, S., 1996. Two thromboxane  $A_2$  receptor isoforms in human platelets. Opposite coupling to adenylyl cyclase with different sensitivity to Arg60 to Leu mutation. *J. Clin. Invest.* 97, 949–956.

Honma, S., Saika, M., Ohkubo, S., Kurose, H., Nakahata, N., 2006. Thromboxane  $A_2$  receptor-mediated  $G_{12/13}$ -dependent glial morphological change. *Eur. J. Pharmacol.* 545, 100–108.

Johnston, J.B., Silva, C., Gonzalez, G., Holden, J., Warren, K.G., Metz, L.M., Power, C., 2001. Diminished adenosine  $A_1$  receptor expression on macrophages in brain and blood of patients with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 49, 650–658.

Martínez-Salgado, C., García-Cenador, B., Fuentes-Calvo, I., Macías Núñez, J., López-Novoa, J., 2007. Effect of adenosine in extracellular matrix synthesis in human and rat mesangial cells. *Mol. Cell. Biochem.* 305, 163–169.

Marullo, S., Bouvier, M., 2007. Resonance energy transfer approaches in molecular pharmacology and beyond. *Trends Pharmacol. Sci.* 28, 362–365.

Miggin, S.M., Kinsella, B.T., 2001. Thromboxane  $A_2$  receptor mediated activation of the mitogen activated protein kinase cascades in human uterine smooth muscle cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1539, 147–162.

Nakahata, N., 2008. Thromboxane  $A_2$ : physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacol. Ther.* 118, 18–35.

Norum, J.H., Hart, K., Levy, F.O., 2003. Ras-dependent ERK activation by the human Gs-coupled serotonin receptors 5-HT4(b) and 5-HT7(a). *J. Biol. Chem.* 278, 3098–3104.

Offermanns, S., Laugwitz, K.L., Spicher, K., Schultz, G., 1994. G proteins of the  $G_{12}$  family are activated via thromboxane  $A_2$  and thrombin receptors in human platelets. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91, 504–508.

Panetta, R., Greenwood, M.T., 2008. Physiological relevance of GPCR oligomerization and its impact on drug discovery. *Drug Discov. Today* 13, 1059–1066.

Quitterer, U., Lohse, M.J., 1999. Crosstalk between  $G\alpha_i$ - and  $G\alpha_q$ -coupled receptors is mediated by  $G\beta\gamma$  exchange. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 10626–10631.

Ralevic, V., Burnstock, G., 1998. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol. Rev.* 50, 413–492.

- Raychowdhury, M.K., Yukawa, M., Collins, L.J., McGrail, S.H., Kent, K.C., Ware, J.A., 1994. Alternative splicing produces a divergent cytoplasmic tail in the human endothelial thromboxane A<sub>2</sub> receptor. *J. Biol. Chem.* 269, 19256–19261.
- Rozenfeld, R., Devi, L.A., 2009. Receptor heteromerization and drug discovery. *Trends Pharmacol. Sci.* 31, 124–130.
- Sasaki, M., Miyosawa, K., Ohkubo, S., Nakahata, N., 2006. Physiological significance of thromboxane A<sub>2</sub> receptor dimerization. *J. Pharmacol. Sci.* 100, 263–270.
- Shenker, A., Goldsmith, P., Unson, C.G., Spiegel, A.M., 1991. The G protein coupled to the thromboxane A<sub>2</sub> receptor in human platelets is a member of the novel G<sub>q</sub> family. *J. Biol. Chem.* 266, 9309–9313.
- Suzuki, T., Namba, K., Tsuga, H., Nakata, H., 2006. Regulation of pharmacology by hetero-oligomerization between A<sub>1</sub> adenosine receptor and P2Y<sub>2</sub> receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 351, 559–565.
- Suzuki, T., Namba, K., Yamagishi, R., Kaneko, H., Haga, T., Nakata, H., 2009. A highly conserved tryptophan residue in the fourth transmembrane domain of the A<sub>1</sub> adenosine receptor is essential for ligand binding but not receptor homodimerization. *J. Neurochem.* 110, 1352–1362.
- Wilson, S.J., Roche, A.M., Kostetskaia, E., Smyth, E.M., 2004. Dimerization of the human receptors for prostacyclin and thromboxane facilitates thromboxane receptor-mediated cAMP generation. *J. Biol. Chem.* 279, 53036–53047.

## 難聴患者とその家族が抱える悩みと

### 社会現状の違いについて

中島梨香子\*・石原研治\*\*

(2011年11月25日 受理)

## Deafness and the Family in Recent Social Situation

Rikako NAKAJIMA\* and Kenji ISHIHARA \*\*

(Received November 25, 2011)

### はじめに

先天性難聴は新生児の1000人に1人の割合で誕生し、先天性疾患の中でも最も頻度の多い疾患に属する<sup>1)</sup>。その中でも遺伝性難聴は先天性難聴の原因の約50%を占め、実に新生児の2000人に1人の割合で誕生する。この遺伝性難聴は遺伝子の変異に起因しているため、現在、根治する治療はなく人工内耳や補聴器等を装用して難聴者の聴力が確保されている。しかし、このような人工内耳や補聴器の装用は、遺伝性難聴に限らず感音性難聴や伝音性難聴などあらゆる種類の難聴において聴力確保のための一般的な方法として選択されている。

近年では、新生児聴覚スクリーニングが行われるようになり難聴の早期発見が可能になった。この検査の導入に加え人工内耳や補聴器の性能も向上したことにより、難聴児がそれらを早期に装用することが可能になったため難聴児の言語習得のレベルも向上し、難聴を抱える子どもたちも通常学校に在籍するケースも珍しくない程に増えてきている。

しかし、感音性・伝音性問わず難聴者のQuality of Life (QOL) は健聴者からの認識という点で依然として十分ではない。医学や工学などの最先端研究では、難聴者のQOLを向上させるという事を目指して治療薬や医療機器の開発研究が進められている。しかしながら、難聴者も健聴者も「人」であるということを考えたとき、医学や工学などの「物」の開発発展によるQOL向上のみでは人と人とのつながりやすさである社会面・精神面までは補いきることは出来ない。

難聴者が自らの理想とする生き方および社会的にみて人間らしい生活を送ることができるためには、健聴者と難聴者の調和のとれた社会基盤を構築する教育の向上が、医学や工学に加えて必要

\* 群馬県立尾瀬高等学校（〒378-0301 群馬県沼田市利根町平川1406；Oze High School, Numata 378-0301, Japan）

\*\* 茨城大学教育学部教育保健教室（〒310-8512 水戸市文京2-1-1；Faculty of Education, Ibaraki University, Mito 310-8512, Japan）

不可欠である。社会基盤を構築する「人」、すなわち、医療や教育、福祉を向上させていくのも難聴者をふくめた障害者と健常者のすべて「人」なのである。

小学校、中学校あるいは高等学校といった学校は、児童生徒が学力を身につける場だけではなく、いろいろな人と出会い、考えを吸収して個々を形成・成長させていく場でもある。つまり、このような人格形成期にあたる学校での教育を児童生徒が社会に出る前の“プレ社会”と位置づけ、健聴児が難聴者の気持ちや疾病に関する理解を深めることができれば、健康な人と疾患や障害を抱える人が共に明るく楽しい生活が送れる環境および社会あるいはその基盤を作り上げる手段の一つとなり得るはずである。

そこで、本研究では、健聴者が持つ難聴や難聴者に対する知識やイメージを質問紙調査を行い明らかにし、養護教諭という立場から、難聴者やその保護者の QOL を向上させるためには学校教育でどのような働きかけができるか、学校という場を難聴者と健聴者の認識の差を埋める場としてどのように活用していけるのかを考察することを目的とした。

## 方法

2009年10月にI大学に所属する252名の学生(教育学部・人文学部・理学部・工学部・農学部)を対象に質問紙調査を実施した。未記入事項を除いた有効回答枚数は244枚(96.8%)であった。調査内容は、聴覚障害の有無、聴覚障害を持つ人と出会ったことがあるか、物が見えにくい状態と音が聞こえにくい状態のどちらが想像しにくいのか、聴覚障害者に対するイメージ、聴覚障害の聞こえ方の症状に対する認識、補聴器の効果に対する認識、聴覚障害者手帳を持つ人はどのくらいの聴力レベルだと思うか、聴覚障害を持つ人と健聴者が同じ学校で学ぶことについてどう思うか(両方の立場で)、(聴覚障害を持っている人を対象に)難聴を抱える人が生活をする上で良いと思う工夫や配慮である。これらの間に関連性があるかどうかについては $\chi^2$ 検定を行い、統計解析した。

## 結果

### (1) 対象の背景

質問紙調査の対象(244名)は以下通りである。

所属学部 ... 教育学部 141名(57.8%)、人文学部 17名(7.0%)、理学部 47名(19.3%)、工学部 34名(13.9%)、農学部 5名(2.0%)。

学年 ... 1年次 89名(36.5%)、2年次 50名(20.5%)、3年次 47名(19.3%)、4年次 58名(23.8%)。

性別 ... 男性 119名(48.8%)、女性 125名(51.2%)。

### (2) 聴覚障害の有無

「あなたは聴覚障害をもっていますか。」という問いに対して、「聴覚障害(難聴)をもっている

(もっていた)」と回答した者は 5 名 (2.0%) であり、「無し」と回答した者は 239 名 (98.0%) であった。「有り」と回答した者 5 名には、難聴の程度や種類、生活する上で、あると良い配慮や工夫について自由記述で回答してもらった。これらの結果は (10) に記載した。

### (3) 聴覚障害を持つ人と出会ったことがあるか

(2) で「難聴無し」と回答した者 239 名 (健聴者) のみに回答してもらった。「あなたはこれまでに聴覚障害をもつ方と出会ったことがありますか。」という問いに対して、「出会ったことがある」と回答した者は 44.8% (107 名) であり、「出会ったことがない」と回答した者は 55.2% (132 名) であった。

### (4) 物が見えにくい状態と音が聞こえにくい状態のどちらが想像しにくいか

「物が見えにくい状態と音が聞こえにくい状態のどちらが想像しやすいですか。」という問いに対して、「音が聞こえにくい状態 (聴覚障害)」と回答した者は 31.4% (75 名) であったのに対し、「物が見えにくい状態 (視覚障害)」と回答した者は 68.6% (164 名) であった。

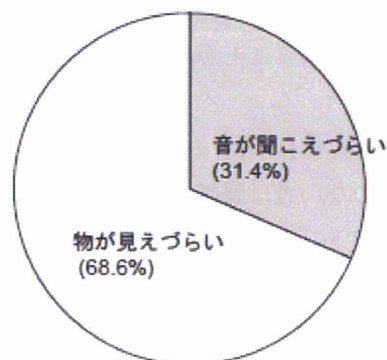


図 1. 健聴者は「物が見えにくい状態」と「音が聞こえにくい状態」のどちらが想像しやすいか (n = 239)

### (5) 聴覚障害者に対するイメージ

健聴者をもつ難聴者に対するイメージを具体的に把握するために、「聴覚障害者に対してどのようなイメージを持っていますか。」という質問を行った。なお、回答は複数回答可とし、「イメージがわからない」と回答した者は他の項目を回答しないように設定した。回答は以下の表 1 の通りである。

「手話を使う」が 61.5% と一番高く、手話が難聴者の独自のコミュニケーションツールの代表格であるというイメージがある程度強いと思われる。また、「聞くことができない」および「大変そう」がともに 56.1% と半数を超え「コミュニケーションがとりづらい」が 49.0% と約半数が回答した。「話すことができない」という項目での回答は 25.9% あり、「聞くことができない」と「話す

「できない」ことの関連性については人それぞれのイメージがあると考えられる。「イメージがわからない」と回答した者は4名と少なかった。

表 1. 健聴者がもつ難聴者に対するイメージ

難聴者に対するイメージ	人数 (人)	パーセント (%)
手話を使う	147	61.5
聞くことができない	134	56.1
大変そう	134	56.1
コミュニケーションがとりづらい	117	49.0
話すことができない	62	25.9
可哀想	24	10.0
イメージがわからない	4	1.7

n = 239 (複数回答可)

また、この質問においては難聴者との出会いの経験のある者と無い者の間で難聴者に対するイメージに有意に関連性があった項目は「聞くことができない」、「可哀想」、「手話を使う」の項目であった (図 2-4)。

図 2 は難聴者との出会い経験の有無と「聞くことができない」イメージの有無の関係を示したものである。難聴者と出会ったことのない者は難聴者に対して「聞くことができない」というイメージを抱く者が 65.2% で、ある者のそれ (44.9%) より多かった。

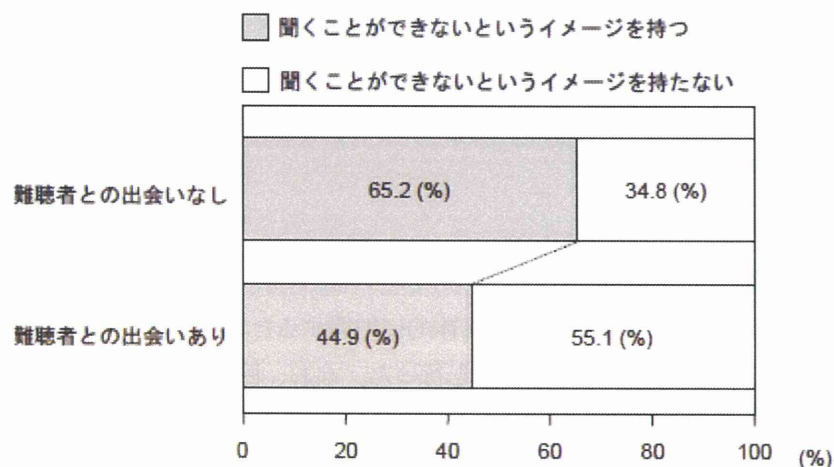


図 2. 「聞くことができない」というイメージを持つ健聴者と難聴者との出会いの経験の関連性

図 3 は難聴者との出会いの経験の有無と「可哀想」のイメージの有無の関係を示したものである。全体的に「可哀想」というイメージを持つ者は少なかったが、難聴者との出会いのない者は難聴者に対して「可哀想」というイメージを持つ者が 14.4% で、ある者のそれ (4.7%) より多かった。

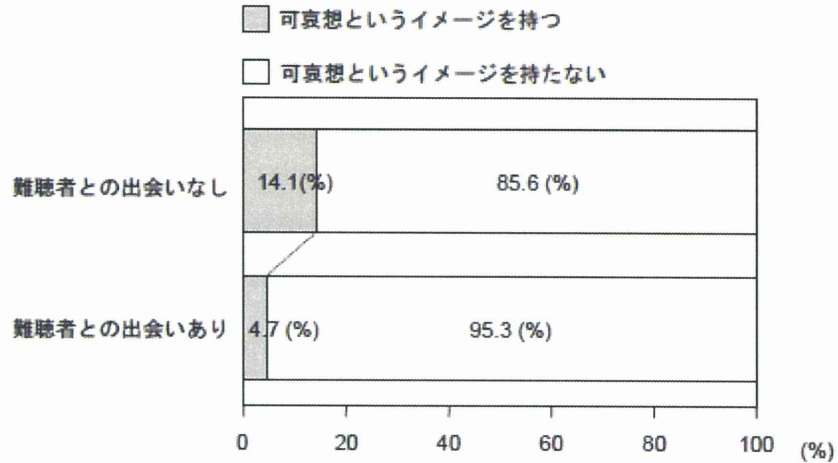


図 3. 難聴者との出会いの経験と「可哀想」というイメージの関係

図 4 は難聴者との出会いの経験の有無と難聴者に対しての「手話を使う」イメージの有無の関係を示したものである。難聴者との出会いのない者は難聴者に対して「手話を使う」というイメージを持つ者が 69.7% で、ある者のそれ (51.4%) より多かった。

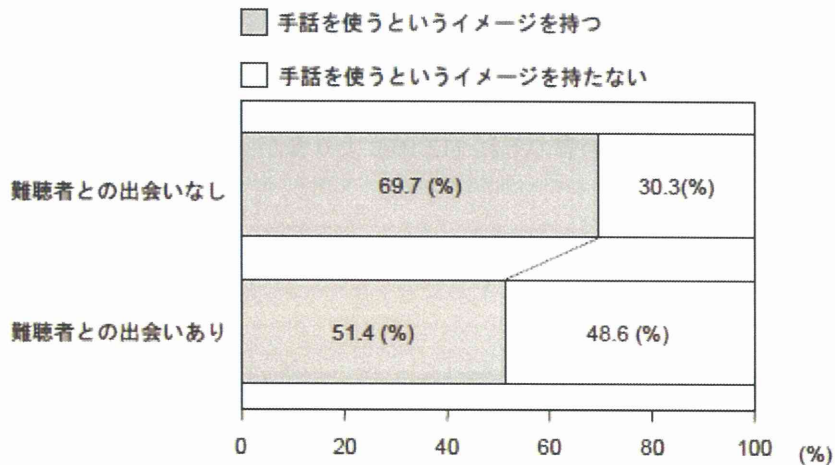


図 4. 難聴者との出会いの経験と「手話を使う」というイメージの関係



## (6) 聴覚障害の聞こえ方の症状に対する認識

健聴者の難聴の症状に対する認識を把握するために、「聴覚障害を持つ人は音がどのように聞こえていると思いますか。」という質問を行った。なお、回答は複数回答可とした。回答は以下の表 2 の通りである。

「音が小さく聞こえる」と回答した者が 65.3% と一番多く、「ぼやけて聞こえる」と回答した者は 59.8% と過半数に達した。この 2 つの症状は認知度が高いと考えられる。これに対し、「とぎれて聞こえる」「雑音が入って聞こえる」の 2 つの症状はともに 20% 前後となった。「とぎれて聞こえる」症状とは、周波数によって聞き取りにくい音があり、その音が会話等の中に点在することで、全体の音の羅列の中でとぎれて聞こえるというものである。「雑音が入って聞こえる」症状とは、補聴器等を装着していると、聞き取りたい音（会話等）と同様に雑音（空調の音、机や椅子を動かす音等）まで拾い、音圧を増幅してしまうため結果として健聴者よりも雑音が大きく聞こえてしまうというものである。この 2 つの項目は他の 2 つの項目よりも認知度が低い傾向にあった。

表 2. 健聴者がもつ難聴者に対するイメージ

難聴の症状に対するイメージ	人数 (人)	パーセント (%)
音が小さく聞こえる	156	65.3
ぼやけて聞こえる	143	59.8
雑音が入って聞こえる	50	20.9
とぎれて聞こえる	43	18.0

n = 239 (複数回答可)

この質問において、難聴者との出会いの経験のある者と無い者の間で難聴の症状に対するイメージに有意に関連性があった項目は認知度の低い「とぎれて聞こえる」と「雑音が入って聞こえる」であった (図 5,6)。

図 5 は難聴者との出会いの経験の有無と難聴の症状で音が「とぎれて聞こえる」というものがあると思うかどうかの関係を示したものである。難聴者との出会いの経験のある者は「とぎれて聞こえる」と答える者が 25.2% でない者のそれ (12.1%) より多かった。

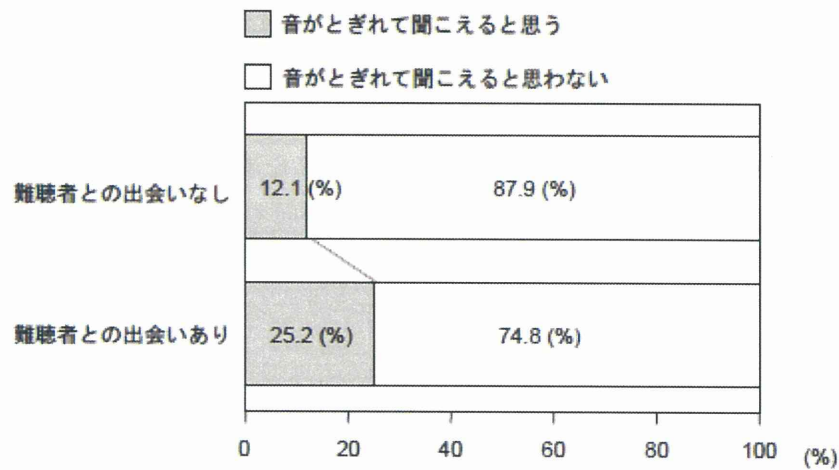


図 5. 難聴者との出会いの経験と「とぎれて聞こえる」症状への認識の関係

図 6 は難聴者との出会いの経験の有無と難聴の症状に「雑音が入って聞こえる」ものがあると思うかどうかの関係を示したものである。難聴者との出会いのある者は「雑音が入って聞こえる」と回答する者が 27.1% でない者のそれ (15.9%) より多かった。

全体的に認知度の低い 2 項目であったが、難聴者との関わりを持った者の方が難聴の症状について認識があると言える。

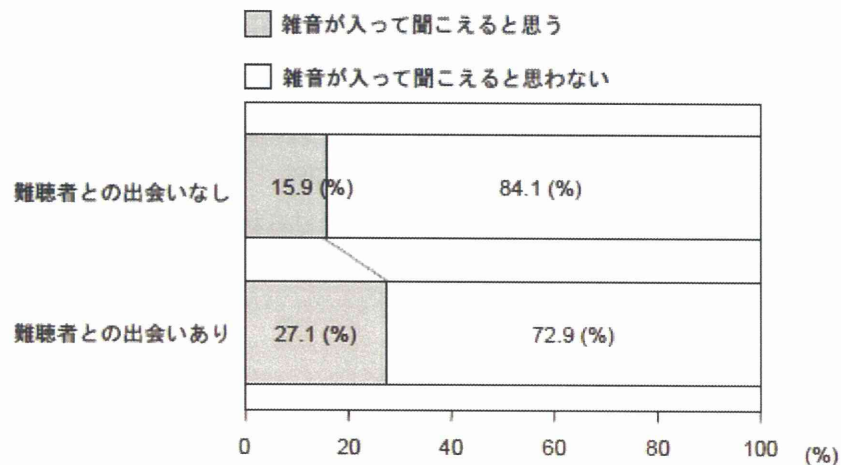


図 6. 難聴者との出会いの経験と「雑音が入って聞こえる」症状への認識の関係

## (7) 補聴器の効果に対する認識

健聴者と難聴者とのコミュニケーションの上で関わりの深いものであると考え、健聴者の補聴器に対する認識について、「補聴器の効果はどのようなものだと思いますか。」という質問を行った。質問は項目の一つを選択させる形式で、回答は表 3 の通りである。

「音を大きくする効果」「音を鮮明にし、大きくする効果」を選択する者がともに 40% 前後みられ、補聴器は音を大きくするものであるという認識の強さが伺える。しかし、正解である「音を大きくする効果」と回答したものは 38.9% であり、残りの 61.1% の者は補聴器の効果に対して正しい理解をしていなかった。このことは難聴者とのコミュニケーションの上で重要な課題となると言える。

表 3. 健聴者が考える補聴器の効果

健聴者が考える補聴器の効果	人数 (人)	パーセント (%)
音を鮮明にし、大きくする効果	95	39.7
音を大きくする効果	93	38.9
音を鮮明にする効果	48	20.1
無回答	3	1.3

n = 239

## (8) 聴覚障害者手帳を持つ人はどのくらいの聴力レベルだと思うか

「聴覚障害者手帳の交付を受けている人はどの程度の大きさの音まで聞こえていると思いますか。」という質問を行った。紙面において音の大きさを選ばせるのは困難であるため、以下のように、目安としてそれぞれのデシベルを具体的な音に置き換えて選ばせた。呼吸音… 10 db、ささやき声… 20 db、新聞をめくる音… 30 db、図書館での雑音… 50 db、普通の会話… 70 db、掃除機の音… 90 db、電車の通るガード下… 100 db、自動車のクラクション… 110 db。結果を表 4 に示す。

割合の高かったものは「掃除機の音までは聞こえる」28.2% と「普通の会話までは聞こえる」27.2% であった。障害者手帳 = 普通の生活に困る程度の者が交付される、という認識のあらわれとも考えられる。次いで割合の高かったものは「全て聞こえない」で 13.4% であった。

表 4. 健聴者の考える聴覚障害手帳の交付を受けている人の聴力レベル

聞こえる音の項目	人数 (人)	パーセント(%)
呼吸音まで	5	2.1
ささやき声まで	4	1.7
新聞をめくる音まで	21	8.8
図書館での雑音まで	20	8.4
普通の会話	65	27.2
掃除機の音まで	69	28.9
電車の通るガード下まで	18	7.5
クラクションまで	5	2.1
全て聞こえない	32	13.4

n = 239

(9) 聴覚障害を持つ者と健聴者が同じ学校で学ぶことについてどう思うか

「健聴者と聴覚障害者が同じ学校（通常学校）で学ぶことについてお聞きします。健聴者の立場と聴覚障害者の立場の両方の立場になったつもりでお答え下さい。」という質問を行った。この質問は、(2) で「聴覚障害（難聴）をもっている」と回答した者（5 名）および「無し」と回答した者（239 名）のそれぞれに、健聴者も難聴者も同じ学校で学ぶことに「賛成」、「反対」、「わからない」で答えてもらう形式で自由記述欄としてそれぞれの理由の欄を設けた。

[1] 「聴覚障害（難聴）をもっている」と回答した者（5 名）の意見

表 5. 健聴者の立場として

健聴者の立場として	人数 (人)	パーセント(%)
賛成	4	80.0
反対	0	0.0
わからない	1	20.0

賛成理由

- ・聴覚障害を持っていてもほとんど普通の人とかわらないから。
- ・聴覚障害者を受け入れる学校が少ない。
- ・耳がきこえないからといって違う学校というのは…。

わからない理由

- ・回答なし

表 6. 難聴者の立場として

難聴者の立場として	人数 (人)	パーセント(%)
賛成	3	60.0
反対	0	0.0
わからない	2	40.0

賛成理由

- ・聴覚障害を持っていても工夫次第で通常学校でも十分やれる自信があるから。
- ・聴覚障害者を受け入れる学校が少ない。

わからない理由

- ・同じ学校で学びたいけど周囲に迷惑をかけたくない。

[2] 「聴覚障害 (難聴) 無し」と回答した者 (239 名) の意見

「健聴者の立場として」は「賛成」が 59.4% と高く、「わからない」が 31.0% という結果になった。「難聴者の立場として」では「わからない」が 45.2% と一番高く、「賛成」が 30.1% 「反対」が 20.1% となり、「健聴者の立場として」回答した結果とはかなりの違いがみられた。

表 7. 健聴者の立場として

健聴者の立場として	人数 (人)	パーセント(%)
賛成	142	59.4
反対	19	7.9
わからない	74	31.0
無回答	4	1.7

表 8. 難聴者の立場として

難聴者の立場として	人数 (人)	パーセント(%)
賛成	72	30.1
反対	48	20.1
わからない	108	45.2
無回答	11	4.6

次に「健聴者の立場として」と「難聴者の立場として」でそれぞれの回答種類別にデータを処理した。その結果を表 8 に示す。この際、無回答であったものを除いて 225 名分を処理した。

表 9. 健聴者の回答

健聴者の立場として—難聴者の立場として	人数 (人)	パーセント(%)
賛成—賛成	56	24.9
賛成—反対	22	9.8
賛成—わからない	58	25.8
反対—賛成	4	1.8
反対—反対	14	6.2
反対—わからない	1	0.4
わからない—賛成	8	3.6
わからない—反対	12	5.3
わからない—わからない	50	22.2

この結果でも表 7 や表 8 の結果と同じく「健聴者として賛成だが難聴者の立場だったらわからない」という回答が最も多く 25.8% であった。次いで「どちらの立場としても賛成」が 24.9% 「どちらの立場としてもわからない」が 22.9% であった。「健聴者として反対」の項目にあてはまるものはいずれも割合が低い傾向がみられ、「難聴者の立場だったらわからない」の項目は割合が高い傾向がみられた。

(10) 難聴を抱える者が生活をする上でであると良いと思う工夫や配慮（聴覚障害を持っている人を対象に）

[1] 5 人の聴力レベルや装用器具について

- A：ある一定の音域がきこえないが、実害がないため装用器具は使用していない。
- B：両耳とも先天性難聴で、聴力レベルが低く人工内耳を装用している。
- C：先天性難聴で障害者手帳 6 級。補聴器を装用している。
- D：片耳が先天性難聴。片耳だけなので装用器具は使用していない。
- E：両耳が後天性の感音性難聴で、人との会話に困るため補聴器を装用している。

[2] コミュニケーションをとるとき

- ・ゆっくり話して欲しい。
- ・何度も話を聞き返してしまう事を受け入れて欲しい。
- ・大きな声で話して欲しい。
- ・身ぶり、手ぶりがあると良い。

[3] 制度・法律について

- ・特に変えて欲しいものはない。
- ・補聴器等の器具に関する情報を、メガネやコンタクトレンズ並みに得られるようにして欲しい。

[4] 学校環境

- ・特に不便を感じた事はないが、授業の際に席を前の方にする配慮があると嬉しい。
- ・授業の時に先生の話がわかるような工夫をして欲しい。

[5] 公共の設備

- ・暗い夜道が恐いのもっと道路を明るくして欲しい。

[6] 健聴者に伝えたいこと

- ・障害を持っていても感情やその他の中身は普通の人と同じなので、特別に接し方に気負わなくても大丈夫。

### 考察

新生児聴覚スクリーニングが普及してきたことにより、早期に難聴を発見できるようになってきた。そのため、幼児期の早い段階からその子どもにあった補聴器や人工内耳を装用する手段を選ぶことが可能になり、聴力の習得のみならず言語の習得もかなりのレベルまで可能になった。信州大学附属人工内耳センターでは、新生児聴覚スクリーニングから保護者や患児の支援、人工内耳のマッピング、(リ)ハビリテーションまで総括的に管理・支援を行っている。このような医療施設は増えつつあるが、まだまだ一般的に利用できるまで広がってはいない。いまだそのような医療施設の整っていない都道府県も数あるのが現状である。近くにそのような医療施設がないために、手段の選択肢を狭めてしまうこともありと推測される。一方、医療の発達に伴って難聴者の聴力レベルや言語獲得の能力は飛躍的に向上した。このことは医療の発達という視点では大変素晴らしい成果であるが、健聴者には難聴を抱えている事がわかりにくくなってきた。すなわち、補聴器の効果の限度である集音する角度や「はっきり聞こえない」という症状に対応しきれない面で「聞こえているはずなのに無視された」など誤解を受けやすくなっていることも難聴者の経験としてある。医療によって難聴者の従来の壁であった聴覚や言語そのもののQOLは目覚ましく向上してきているが、人々（健聴者）からの認識はまだまだ十分とは言えず、対人関係等の社会的な面でのQOLは医療の発達だけでは解決しがたい問題だと考えられる。

一方、教育現場に関しては、医療に発達に伴う聴力レベルや言語習得レベルの向上により、難聴を抱える子どもたちの学習の場は、近年、聾学校（特別支援学校）以外にも広がっている。人工内耳センターの支援員の方も話されていたように、難聴児が健聴児と共に生活を送ることは言語能力の維持や向上の面で有益な事であるが、在籍児童数は聾学校（特別支援学校）よりも通常学校の方が圧倒的に多いため、同世代の子どものモデルをより多く身近に置く事ができる。私はこのことを受けて健聴者側にも同じ事が言えると考えた。すなわち、近年、「インクルージョン教育」<sup>2)</sup>という考えが注目されている。障害を持つ・持たないに関わらず、排除されるおそれのある多様なニーズをもつ全ての子どもを対象に通常学校の現場でそれぞれのニーズへ対応していくという考えのものである。この考えは排除されるおそれのある子どもも、そうでない子どもも皆一緒に学

ばせることによって対人関係を学ぶ機会や、障害を持つ子どもに関しては、その障害についての認識を深める等の機会になると考えられる。難聴児に置き換えると、通常学校に通う事によって、周りの子どもたちも学校生活や遊びの中で自ずと障害に関する認識が高まり、工夫を見出すことが出来るようになる機会になり得ると考えた。このことは学校就学世代である人格形成期の子どもたちにとって、とても意味のあることであると考えられる。

政権が自民党政権から民主党政権に代わったことに伴って、「障害者自立支援法」を廃止する宣言が平成 21 年 9 月になされた。平成 22 年 1 月現在は施行されているものの比較的新しく出来た法であった事やそれまでと制度が大きく変わった事から障害を持つ人々は動揺していることが推測される。「障害者福祉支援法」は、制定された当時から問題点は数多くあがっていたが、この法を廃止した後の代替の法律はどのようなものになるのか期待と不安を抱えていると思われる。聴覚障害者の障害者手帳の交付は 6 級から行われているが、その交付される聴力レベル (表 10) と本研究による調査結果 (表 4) はほとんど一致していた。健聴者の認識と難聴者の制度が一致しているという事は、健聴者が状況を想像して不便だろうと感じる境界と制度が一致しているということである。このことから、聴力レベルに関しての健聴者の認識は高いと思われる。

表 10. 聴覚障害の障害程度等級表

2 級	両耳の聴力レベルがそれぞれ 100 db 以上のもの
3 級	両耳の聴力レベルが 90 db 以上のもの (耳介に接しなければ大声語を理解し得ないもの)
4 級	1. 両耳の聴力レベルが 80 db 以上のもの (耳介に接しなければ話声語を理解し得ないもの) 2. 両耳による普通話声の最良の語音明瞭度が 50% 以下のもの
6 級	1. 両耳の聴力レベルが 70 db 以上のもの (40 センチメートル以上の距離で発声された話声語を理解し得ないもの) 2. 一個耳の聴力レベルが 90 db 以上、他側耳の聴力レベルが 50 db 以上のもの

※「身体障害者福祉法施行規則」<sup>3)</sup> より抜粋

本研究による質問紙調査の結果からいくつかのことが明らかになった。第一に、健聴者の聴覚障害の症状のイメージのしにくさである。図 1 に示すように、「物が見えにくい状態 (視覚障害)」の方が「音が聞こえにくい状態 (聴覚障害)」よりも想像しやすいと考える健聴者が多いことが明らかになった。本研究では、大学生に対して調査を行ったため、健聴者の若い世代には聴覚障害が一般的にイメージしにくく、それと比較して物が見えづらい状態は視力低下という身近な現象に置き換えて想像しやすかったのではないと思われる。聴力の低下も視力の低下と同じく老化に伴って発生していくものではあるため、対象をもう少し広げるとその結果も変わるかもしれない。第二に、健聴者の補聴器に関する認識である。補聴器には音を大きくする効果はあるが、音を鮮明にする働きはない。しかし、表 3 で示したように、不正解である「音を鮮明にする効果」や「音を鮮明にし、大きくする効果」を選択した者が全体の 61.1% を占めた。この認識の低さが難聴者の対人関係で



の QOL の低下や難聴者の悩みに深くかかわっていると考えられる。第三に、健聴者と難聴者が通常学校で共に学ぶ事についての認識である。この質問は健聴者に「健聴者の立場」と「難聴者の立場」の両方の立場になったつもりで回答してもらったが、「健聴者の立場」では賛成と答える者が 59.4% と多かった(表 7)。しかし、「難聴者の立場」ではわからないと答えた者が 45.2% にまで達した(表 8)。「賛成」の理由の内訳では「差別はよくない」や「一緒にいることで健聴者が学ぶ事があると思う」というものが多かった。「わからない」の理由の内訳では「障害の程度による」や「気を遣わせてしまうと思うと迷う」というものが多く見られた。この結果は、健聴者としての立場では一緒に難聴者と学ぶ事に関して肯定的だが、いざ、難聴者の立場になると消極的になる者が多いといくことであり、おそらく健聴者は難聴者と共に過ごすことに関しては特に気を遣うことはないが、難聴者の立場ではどういう事に困る可能性があるのかという事に対する認識があまりなく、想像しにくいというのではないかと考えられた。健聴者が持つ難聴という障害の状態に対する認識の程度はあまり高くはないと考えられる。第 4 に、難聴者との出会いの経験と難聴への認識の関わりである。図 2 から図 4 に示すように、難聴者との出会いがない人は、出会いのある人と比較して、難聴者を「聞くことが出来ない」、「可哀想」、「手話を使う」と思う人が有意に多かった。おそらく出会いのあった者はある程度交流をしていたり、人工内耳や補聴器の存在を知っていたりしたためにこのような結果になったと推測される。特に、「聞くことが出来ない」と「手話を使う」というイメージは関連があり、聞くことができないから手話を使う、という連想がされやすいのではないと思う。しかし、現実に手話を使う人はたくさんいるが、人工内耳や補聴器を幼いころから装用していた者は手話を使わない事も多く、そのイメージから「コミュニケーションがとりにくい」と思われてしまうもあると予想される。このことは難聴者にとって対人関係でのストレスになり得ると推測される。また、難聴の症状に対するイメージでも難聴者との出会いの経験の有無で有意差がみられた。「音が小さく聞こえる」、「ぼやけて聞こえる」、「とぎれて聞こえる」および「雑音が入って聞こえる」という項目の中で、「とぎれて聞こえる」と「雑音が入って聞こえる」の症状の認識が著しく低かった(表 2) が、それら 2 の認識については難聴者との出会いの経験の有無で有意差がみられた(図 5 および 6)。すなわち、難聴者との出会いの経験がある者ほど「とぎれて聞こえる」や「雑音が入って聞こえる」の症状への認識が高い傾向になり、難聴者との出会いの経験があるの方が、難聴や難聴者に関する認識が高い事が推測される。

本研究では、養護教諭という立場から、難聴者やその保護者の QOL を向上させるためには学校教育でどのような働きかけができるか、学校という場を難聴者と健聴者の認識の差を埋める場としてどのように活用していけるのかを考察することを目的として、難聴者とその家族が抱える悩みや想いと、健聴者の認識の差はどこにあるのか、差が出来てしまう原因はどこにあるのかを明らかにしてきた。難聴者を取り巻く様々な要素について、難聴者の QOL を高める視点には医療、教育、福祉・移行支援など様々なものがあり、それぞれがそれぞれの視点から難聴者の QOL を高めているが、最終的に QOL を高める根本的な要素は「人」である。人々の認識が医療を高めたり、教育方法を考えたり、福祉・支援を充実させようとする。また、難聴者に関わる健聴者(学校等での友人や、社会生活上での接点を持つ全ての人)が難聴者や難聴への理解があると、難聴者にとって対人関係の面でも充実し得る。難聴者にとってよりよい社会を作り出すためには、前述してきたような難聴者の悩みと健聴者の認識の差を埋めていく事が必須である。教育の面でそのことを考えた時

に、学校を難聴者の悩みと健聴者の認識の差を埋める場としてもっと活用できるのではないかと考えられる。本研究では、難聴者との出会いの経験が難聴者への正しい理解につながっていることを示した。従って、人格形成期である就学世代に難聴を抱える子どもたちと健聴児と一緒に学ばせる事は一つの方法として大変重要であると考えられる。子どもたちは人格形成期にいろんなモデルを見たり接したりする事で様々な事に理解をしていくため、最初は「知らなかった人・事」や「身近でなかった人・事」であっても、人格形成期にある子どもたちはだんだんと日常化していくのである。この日常化とは、単なる「慣れ」というものではなく、遊びや生活での経験を通して障害自体に対する認識やそれを抱える人に対する認識が自然に高まることによって身近な事とされるという意味である。人格形成期に様々な出会いをすることは、大人になってから同じような出会いがあった時にすんなりと関係を築く事が可能であると考えられる。学校とはそのような「出会い」を経験させる場であり、その「出会い」を有意義なものにさせるのは教職員をはじめとする学校組織である。養護教諭は、「人」の融合・調和を図る点で「出会い」を難聴児と健聴児双方にとって有意義なものとする為のサポートする必要がある、そのためには難聴を抱える人々の背景にある様々な要素を理解し、その様々な要素（機関）の環に入り連携していく事が大切である。それと同時に、学校の機関の中で難聴児と健聴児が共に楽しく活躍でき、学びあえるような学校生活や行事等をコーディネートする役割を積極的に担うことも重要である。学校現場では、難聴児の受け入れ態勢や周囲の子どもたちへの教育、教職員の知識の向上などの支援態勢を整えている最中ではあるが、本研究の成果をもとに、養護教諭は様々な現状を把握してその専門性を活かして出来る事を日々考える必要がある。

## 謝辞

本稿をまとめるにあって、ご協力くださった先生方や学生の皆様に心より感謝の気持ちを申し上げます。本研究は、茨城大学 教育学部 研究費特別配分の助成を受けて実施しました。

## 注

- 1) 宇佐美真一（編著）.『きこえと遺伝子』（金原出版）.2006.
- 2) 荒川智.『インクルーシブ教育入門 - すべての子どもの学習参加を保障する学校・地域づくり』（クリエイツかもがわ）.2008.
- 3) 身体障害者福祉法施行規則  
([http://law.e-gov.go.jp/cgi-bin/idxselect.cgi?IDX\\_OPT=5&H\\_NAME=&H\\_NAME\\_YOMI=%82%A0&H\\_NO\\_GENGO=H&H\\_NO\\_YEAR=&H\\_NO\\_TYPE=2&H\\_NO\\_NO=&H\\_FILE\\_NAME=S25F03601000015&H\\_RYAKU=1&H\\_CTG=1&H\\_YOMI\\_GUN=1&H\\_CTG\\_GUN=1](http://law.e-gov.go.jp/cgi-bin/idxselect.cgi?IDX_OPT=5&H_NAME=&H_NAME_YOMI=%82%A0&H_NO_GENGO=H&H_NO_YEAR=&H_NO_TYPE=2&H_NO_NO=&H_FILE_NAME=S25F03601000015&H_RYAKU=1&H_CTG=1&H_YOMI_GUN=1&H_CTG_GUN=1))

# Piezoelectric materials mimic the function of the cochlear sensory epithelium

Takatoshi Inaoka<sup>a,1</sup>, Hirofumi Shintaku<sup>b,1</sup>, Takayuki Nakagawa<sup>a,2</sup>, Satoyuki Kawano<sup>b</sup>, Hideaki Ogita<sup>a</sup>, Tatsunori Sakamoto<sup>a</sup>, Shinji Hamanishi<sup>c</sup>, Hiroshi Wada<sup>d</sup>, and Juichi Ito<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan; <sup>b</sup>Department of Mechanical Science and Bioengineering, Graduate School of Engineering Science, Osaka University, Osaka 560-8531, Japan; <sup>c</sup>Department of Mechanical Engineering, Sendai National College of Technology, Miyagi 981-1239, Japan; and <sup>d</sup>Department of Bioengineering and Robotics, Graduate School of Engineering, Tohoku University, Miyagi 980-8579, Japan

Edited by Dale Purves, Duke University Medical Center, Durham, NC, and approved September 13, 2011 (received for review June 25, 2011)

**Cochlear hair cells convert sound vibration into electrical potential, and loss of these cells diminishes auditory function. In response to mechanical stimuli, piezoelectric materials generate electricity, suggesting that they could be used in place of hair cells to create an artificial cochlear epithelium. Here, we report that a piezoelectric membrane generated electrical potentials in response to sound stimuli that were able to induce auditory brainstem responses in deafened guinea pigs, indicating its capacity to mimic basilar membrane function. In addition, sound stimuli were transmitted through the external auditory canal to a piezoelectric membrane implanted in the cochlea, inducing it to vibrate. The application of sound to the middle ear ossicle induced voltage output from the implanted piezoelectric membrane. These findings establish the fundamental principles for the development of hearing devices using piezoelectric materials, although there are many problems to be overcome before practical application.**

cochlear implant | hearing loss | mechano-electrical transduction | traveling wave | regeneration

The cochlea is responsible for auditory signal transduction in the auditory system. It responds to sound-induced vibrations and converts these mechanical signals into electrical impulses, which stimulate the auditory primary neurons. The human cochlea operates over a three-decade frequency band from 20 Hz to 20 kHz, covers a 120-dB dynamic range, and can distinguish tones that differ by <0.5% in frequency (1). It is relatively small, occupying a volume of <1 cm<sup>3</sup>, and it requires ~14 μW power to function (2).

The mammalian ear is composed of three parts: the outer, middle, and inner ears (Fig. 1A) (3). The outer ear collects sound and funnels it through the external auditory canal to the tympanic membrane. The cochlea consists of three compartments: scala vestibuli and scala tympani, which are filled with perilymph fluid, and scala media, which is filled with endolymph fluid (Fig. 1C). The scala vestibuli and scala tympani form a continuous duct that opens onto the middle ear through the oval and round windows. The stapes, an ossicle in the middle ear, is directly coupled to the oval window. Sound vibration is transmitted from the ossicles to the cochlear fluids through the oval window as a pressure wave that travels from the base to the apex of the scala vestibuli through the scala tympani and finally to the round window (Fig. 1B). The scala media are membranous ducts that are separated from the scala vestibuli by Reissner's membrane and separated from the scala tympani by the basilar membrane. The pressure wave propagated by the vibration of the stapes footplate causes oscillatory motion of the basilar membrane, where the organ of Corti is located. The organ of Corti contains the sensory cells of the auditory system; they are known as hair cells, because tufts of stereocilia protrude from their apical surfaces (Fig. 1D). The oscillatory motion of the basilar membrane results in the shear motion of the stereociliary bundle of hair cells, resulting in depolarization of hair cells.

The cochlea amplifies and filters sound vibration by means of structural elements, especially the basilar membrane, and through

an energy-dependent active process of fine-tuning that is largely dependent on the function of the outer hair cells. The location of the largest vibration in the basilar membrane depends on the frequency of the traveling wave (Fig. 1E) (4, 5). The width, thickness, and stiffness of the basilar membrane vary along the length of the cochlear spiral. Because of this variation in mechanical impedance, high-frequency sounds amplify the motion of the basilar membrane near the base of the cochlea, whereas low-frequency sounds amplify its motion near the apex (Fig. 1E). Hair cells within a frequency-specific region are selectively stimulated by basilar membrane vibration according to the traveling wave theory. The mechanical filtering of sound frequency by structural elements of the cochlea allows it to function as a highly sophisticated sensor. Additional details of cochlear macro- and micro-mechanics can be found in the review by Patuzzi (6).

Both inner and outer hair cells are arranged in four rows along the entire length of the cochlear coil (Fig. 1D). The single row of inner hair cells plays a central role in transmission of sound stimuli to the auditory primary neurons, whereas the three rows of outer hair cells amplify and filter sound vibration. The outer hair cells are capable of somatic electromotility driven by the molecular motor protein prestin, which is located in the outer hair cell membrane (7). The electromotility of outer hair cells contributes to the fine-tuning to sound frequency (8–11). The stereocilia also play a role in signal amplification in amphibians. Active hair bundle motions correlated with transduction channel gating resonate with the stimulus and enhance basilar membrane movement. A more detailed description of the mechanisms of cochlear amplification can be found in the review by LeMasurier and Gillespie (12).

Sensorineural hearing loss (SNHL) is a common disability caused by loss of hair cells (13, 14). Most cases of SNHL are irreversible, because mammalian hair cells have a limited capacity for regeneration (15, 16). The loss of outer hair cells diminishes the fine-tuning of the cochlea to sound frequency. The loss of inner hair cells results in profound hearing impairment because of lack of transmission of auditory signals from the cochlea to the central auditory system. At present, therapeutic options for profound SNHL are limited to cochlear implants, which have partially restored the hearing of more than 120,000 patients worldwide (17). A cochlear implant has both external and internal parts. The former includes microphones, speech processors, and transmitters, and the latter includes receivers,

Author contributions: H.S., T.N., S.K., T.S., H.W., and J.I. designed research; T.I., H.S., H.O., and S.H. performed research; H.O., S.H., and H.W. contributed new reagents/analytic tools; T.I., H.S., T.N., S.K., T.S., and S.H. analyzed data; and T.I., H.S., and T.N. wrote the paper.

The authors declare no conflict of interest.

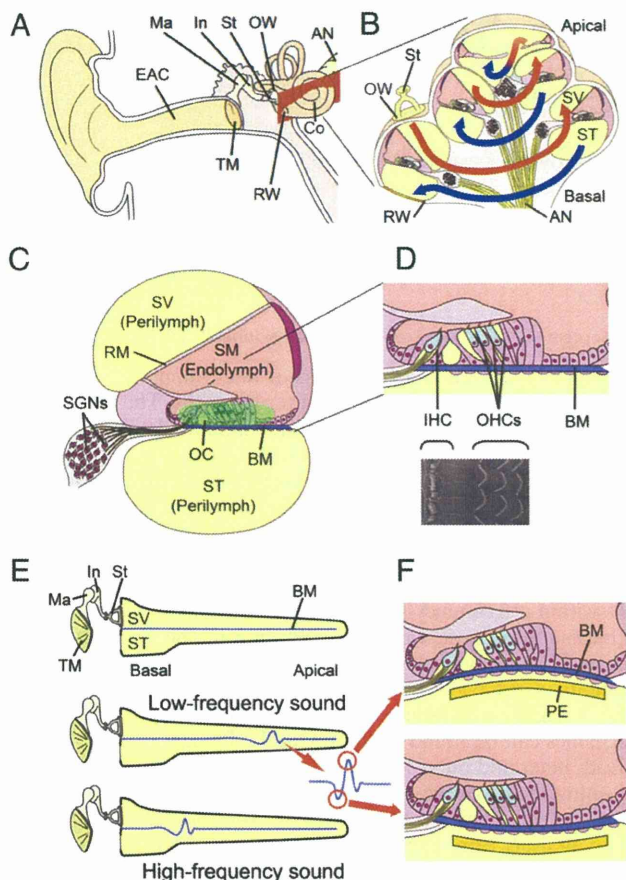
This article is a PNAS Direct Submission.

Freely available online through the PNAS open access option.

<sup>1</sup>T.I. and H.S. contributed equally to this work.

<sup>2</sup>To whom correspondence should be addressed. E-mail: [tnakagawa@ent.kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:tnakagawa@ent.kuhp.kyoto-u.ac.jp).

This article contains supporting information online at [www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1110036108/-DCSupplemental](http://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1110036108/-DCSupplemental).



**Fig. 1.** Anatomy of the mammalian cochlea. (A) Schematic drawing of the human auditory system. AN, auditory nerve; Co, cochlea; EAC, external auditory canal; In, incus; Ma, malleus; OW, oval window; RW, round window; St, stapes; TM, tympanic membrane. (B) Schematic drawing of a cochlear coil. Sound vibrations transmitted to the cochlea fluid in the scala vestibule (SV) through the OW travel up from the basal turn to the apical turn (red lines) and then back to the basal turn (blue lines) in the scala tympani (ST). (C) Schematic drawing of a cochlear duct. The ST and SV are filled with the perilymph. The scala media (SM), which is separated from the ST by Reissner's membrane (RM) and separated from the SV by the basilar membrane (BM), is filled with the endolymph. The organ of Corti (OC) is located on the BM. Spiral ganglion neurons (SGNs) are located in the modiolus of the cochlea. (D) Schematic drawing and scanning EM of the organ of Corti. One row of inner hair cells (IHCs) and three rows of outer hair cells (OHCs) are arranged along the entire length of the cochlear coil. (E) Schematic drawing of traveling wave theory. Low-frequency sounds vibrate the BM in the apical portion of a cochlea, whereas high-frequency sounds provoke vibration in the basal portion of a cochlea. (F) Schematic drawing showing the vibration of the BM and a piezoelectric membrane (PE) implanted in the ST of a cochlea in response to sound stimuli.

stimulators, and electrode arrays, which are surgically inserted under the skin or into the cochlea. Arrays of up to 24 electrodes are generally implanted into the scala tympani, and they directly stimulate the auditory primary neurons. The conversion of sound stimuli to electrical signals is performed by the external speech processor and transmitter and the internal receiver and stimulator. A battery is required to generate electrical output. Schematics and additional descriptions of the history, present status, and future directions of cochlear implants can be found in the work by Zeng et al. (17).

The traveling wave theory proposed by von Békésy (4, 5) was validated using cochleae from cadavers, indicating that, even after complete loss of hair cell function, the mechanical tonotopy for sound frequency remains within the cochlea. This phenomenon also persists in deafened cochleae. However, to our

knowledge, electrical hearing devices have not yet used mechanical cochlear tonotopy for sound frequency. In theory, an implantable device that converts sound vibration to electric potential could be fabricated using microelectromechanical systems and implanted close to the basilar membrane of the cochlea. The vibration of the basilar membrane in response to sound stimuli should be transmitted to the implanted device, generating an electrical output (Fig. 1F). According to the traveling wave theory, tuning for sound frequency should be determined largely by where the device is implanted.

To test this hypothesis, we developed a prototype artificial cochlear epithelium using a piezoelectric membrane, which functions as a sensor with the capability for acoustic/electric conversion without a battery (18). The piezoelectric device, although not life-sized, showed a tonotopic map for frequencies of 6.6–19.8 kHz in air and 1.4–4.9 kHz in silicone oil, and it generated maximum electrical output from an electrode placed at the site of maximum vibration. In the present study, we showed that the electrical output from a prototype device in response to sound stimuli induced auditory brain-stem responses (ABRs) in deafened guinea pigs. We fabricated a life-sized device using microelectromechanical systems and tested its responses to sound application when implanted in the guinea pig cochlea. Our findings are a major step to developing an implantable artificial cochlear epithelium that can restore hearing.

## Results and Discussion

### Effects of Kanamycin and Ethacrynic Acid on Auditory Primary Neurons and Hair Cells.

To examine the potential of a piezoelectric device to induce biological ABRs in deafened guinea pigs, we established a model in which all hair cells were lost but auditory primary neurons remained to avoid the confounding effects of hair cell-mediated responses. Adult Hartley guinea pigs ( $n = 6$ ) were administered an i.m. injection of kanamycin (KM; 800 mg/kg) followed by an i.v. injection of ethacrynic acid (EA; 80 mg/kg), and the compound action potential was measured to monitor hearing function. A total loss of hearing was observed 7 d after the administration of drugs in all animals at all tested frequencies. We then examined the thresholds of electrically evoked ABRs (eABRs), which are generated by direct electrical stimulation of the auditory primary neurons to determine the survival of these cells in the animal model. Measurements of eABR showed no significant elevation of eABR thresholds in animals treated with KM and EA compared with normal animals ( $2.50 \pm 0.50$  V in normal animals,  $2.83 \pm 0.37$  V in test animals). Histological analysis revealed no significant loss of spiral ganglion, whereas there was a total loss of hair cells in test animals (Fig. S1).

### Generation of ABRs by a Piezoelectric Device in Living Guinea Pigs.

A prototype piezoelectric device (Fig. 2A) containing a PVDF membrane (40- $\mu\text{m}$  thickness) was fabricated using microelectromechanical systems as described previously (18). The piezoelectric membrane was used as a transducer, and its electrical outputs were amplified by 1,000-fold. For stimulation of auditory primary neurons, platinum-iridium ball electrodes were implanted into the scala tympani of the cochlear basal turn (Fig. 2B). Typical ABRs in response to increased acoustic stimuli were recorded in our model animals (Fig. 2C).

When acoustic stimuli of 104.4 dB sound pressure level (SPL) were applied to the piezoelectric membrane, the first positive wave of ABRs was clearly identified at a latency of  $1.07 \pm 0.05$  ms (Fig. 2C), which was identical to the latency of the first positive wave in eABRs ( $0.98 \pm 0.06$  ms) in guinea pigs in the present study (Fig. S2). In general, the first wave of eABRs corresponds to wave II of normal ABRs (19). Compared with the latency of wave II of normal ABRs in normal guinea pigs ( $n = 4$ ,  $2.99 \pm 0.11$  ms) (Fig. S2), the latency of the first positive wave of piezoelectric device-induced ABRs was  $\sim 2$  ms short. However, the latency of the first positive wave of piezoelectric device-