

201122045A

厚生労働科学研究費補助金

(障害者対策総合研究事業 (感覚器障害分野))

MEMS/NEMS 人工聴覚器による感音難聴治療法開発

平成23年度 総括・分担研究報告書

平成24年4月

研究代表者 伊藤壽一

(京都大学大学院医学研究科)

厚生労働科学研究費補助金

(障害者対策総合研究事業 (感覚器障害分野))

MEMS/NEMS 人工聴覚器による感音難聴治療法開発

平成23年度 総括・分担研究報告書

平成24年4月

研究代表者 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

**MEMS/NEMS**人工聴覚器による感音難聴治療法開発・・・・・・・・ 1

伊藤 壽一

## II. 分担研究報告

**MEMS/NEMS** 技術を用いた人工感覚上皮の開発に関する研究・・・・・・・・ 18

川野 聡恭

基底板の振動挙動シミュレーションー蝸牛窓硬化および人工上皮挿入の影響ー・・・・・・・・ 23

小池 卓二

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・ 33

IV. 研究成果の刊行物・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野））  
総括研究報告書

MEMS/NEMS 人工聴覚器による感音難聴治療法開発

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

本研究の目的は、高度難聴および中等度難聴に対する新しい治療方法として、Micro/Nano-Electro-Mechanical Systems (MEMS/NEMS)を用い、完全埋め込み可能であり、外部電源を必要としない人工聴覚器および関連する手術手技を開発し、前臨床試験を完遂することである。本研究課題では、圧電素子を用いた人工聴覚器の臨床応用を目的とし、日常生活レベルの音響聴取を可能とするための圧電素子を用いた人工聴覚器の出力向上および刺激の伝達効率を高めるためのデバイス、インプラント法の改善を行い、ヒトへの外挿性検討に関する研究を行う。

分担研究者

中川 隆之  
(京都大学大学院医学研究科)  
坂本 達則  
平海 晴一  
(京都大学医学部附属病院)  
川野 聡恭  
土井謙太郎  
新宅 博文  
舘野 高  
(大阪大学大学院基礎工学研究科)  
和田 仁  
(東北大学大学院工学研究科)  
小池 卓二  
(電気通信大学電気通信学部)

A. 研究目的

本研究の目的は、高度難聴および中等度難聴に対する新しい治療方法として、Micro/Nano-Electro-Mechanical Systems (MEMS/NEMS)を用い、完全埋め込み可能であり、外部電源を必要としない人工聴覚器および関連する手術手技を開発し、前臨床試験を完遂することである。

聴覚障害は、最も頻度の高い身体障害であり、今後の高齢化社会を見据えると、切実な社会的問題といえる。聴覚再生が困難な理由のひとつに、一旦喪失した有毛細胞が再生し

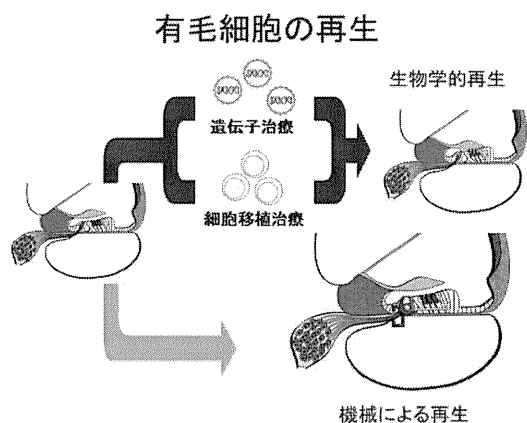
ないことが知られており、有毛細胞再生に関する生物学的研究が多々行われており、一部有望な結果が得られている。有毛細胞再生への生物学的アプローチについては、大きく分けると3つのアプローチがなされている。ひとつは、傷害を受けた有毛細胞が細胞死に至る前に、自己修復を促す方法であり、傷害が軽度で、比較的早いタイミングでの介入が必要と考えられる。第2は、有毛細胞喪失後も残存している支持細胞による有毛細胞再生である。いいかえると、内在する細胞を用いた再生といえ、有毛細胞再生が可能な鳥類聴覚感覚上皮での有毛細胞再生のシステムを哺乳類に応用しようとするものである。鳥類では、有毛細胞喪失後、2つの道筋で有毛細胞が再生される。残存する支持細胞が有毛細胞へと直接形質転換する経路と支持細胞が分裂、増殖し、一方が有毛細胞に分化する経路である。第1の経路は、遺伝子導入などで哺乳類でも誘導できる可能性が示唆されている。第2の経路については、可能性は提示されつつあるが、*in vivo*での誘導は報告されていない。第3の方法は、再生能力に乏しい哺乳類蝸牛に再生能力をもつ細胞を移植するという手法である。この方法も可能性は提示されているが、かなり困難を伴う。

臨床に目を向けると、もちろん再生を誘導する治療法は存在しないが、補聴器や人工な耳の進歩により、聴覚再生への道が開かれている。補聴器は、鼓膜からの入力を増幅し、聴力を補うものであり、蝸牛に残っている機

能を最大限活用しようとする方法といえる。しかし、ある一定以上蝸牛の機能が低下してしまうと、入力を増幅するだけでは、有効な手段とならない。人工内耳は、手術的に蝸牛内に電極を挿入し、直接ラセン神経節を刺激して、聴覚を獲得する手段である。音刺激から電気刺激への変換は、体外に留置したデバイスが行う。この方法では、残存している蝸牛の機能の内、ラセン神経節の機能のみが活用されるものであり、いいかえれば、ラセン神経節さえ残存していれば、使える方法といえる。しかし、蝸牛に残存している他の機能は全く活用されていない。

有毛細胞が完全に喪失した状態でも、蝸牛には周波数のある程度弁別する機能が残っている。1950-60年代にハンガリーのフォン・ベケシーは、まず機械的に作製したモデルで、蝸牛の構造が周波数弁別能を持つことを実験的に示し、Traveling wave theoryを確立し、後に屍体の蝸牛を用いての証明を行っている。屍体の蝸牛に周波数弁別能があるということは、有毛細胞が完全に死んだ状態でも、蝸牛に周波数弁別能が残っていることを意味している。近年の研究により、外有毛細胞が周波数弁別能を高め、外有毛細胞の側壁に存在するモータータンパクである *prestin* が重要な役割を果たしていることが明らかにされている。*Prestin* による自動能をもつ外有毛細胞による蝸牛基底板の振幅の増幅がない状態では、音響刺激による基底板の振幅は大きく減弱するが、蝸牛基底板の

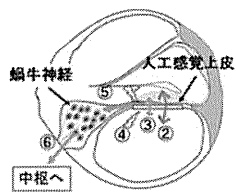
周波数特異性は残存している。われわれは、この蝸牛に残されている周波数弁別能を活かし、蝸牛基底板の振動を電気信号に変換することができれば、ある程度の周波数弁別がある聴覚を得ることができるのではないかと考えた。



このアイデアに基づき、超微細加工技術であるMEMS/NEMSの進歩に着目し、生体における有毛細胞の役割、すなわち、物理的な刺激である音響刺激を神経信号（電気信号）に変換する役割を再現できる圧電素子膜を開発するプロジェクトを着想するに至った。

### 人工感覚上皮による聴覚再生

- ①人工感覚上皮を鼓室階に挿入
- ②音響刺激に応じ、基底板が振動
- ③基底板の振動とともに人工感覚上皮が振動
- ④人工感覚上皮の振動部位の電極から電圧が発生
- ⑤人工感覚上皮からの電圧が蝸牛神経を刺激
- ⑥音の情報が中枢に伝達される



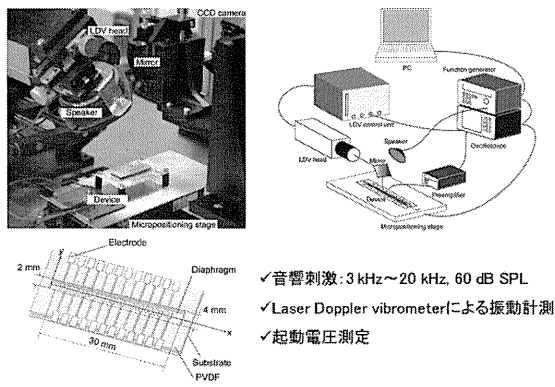
さらに、音響刺激を神経信号（電気信号）

に変換する圧電素子膜に周波数特性を加味し、本来の蝸牛で外有毛細胞が行っている増幅効果を持たせることができれば、テクノロジーによる蝸牛感覚上皮の再生という新しい研究分野を創設できると考えた。

平成19-21年度に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」にて、圧電素子膜を用いた人工感覚上皮の feasibility を研究すると同時に、コンピューターシミュレーションモデルを構築し、蝸牛内に挿入するデバイスの蝸牛基底板振動に与える影響を解析し、人工感覚上皮に求められる条件を調べた。この他に再生医学的、あるいは、組織工学的アプローチとの融合に関する研究開発を行った。有毛細胞再生については、遺伝子導入や幹細胞医学の応用的アプローチによる研究が行われているが、MEMS/NEMSを応用する研究は皆無である。また、人工内耳研究では、電極の改良による低侵襲化が図られているが、圧電素子の応用、蝸牛に残存する周波数特性の活用といったアイデアに立脚する研究は全くない。本研究課題は、このような背景から、全く独創的な研究として耳目を集めた。圧電素子膜開発に関して、以下の研究成果をあげることができた。

1) 圧電素子膜を用いて、音響刺激を電気信号に変換できることを示すプロトタイプを開発した。

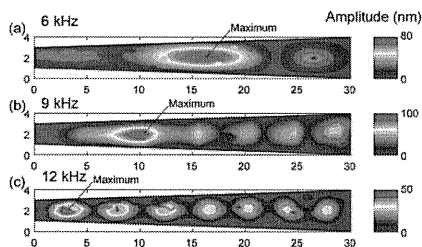
1) 圧電素子膜での音響刺激から電気信号変換



- ✓音響刺激: 3 kHz~20 kHz, 60 dB SPL
- ✓Laser Doppler vibrometerによる振動計測
- ✓起動電圧測定

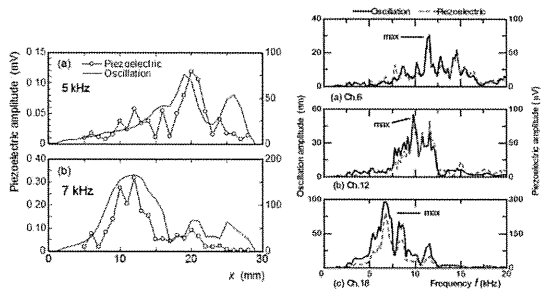
体外で音響刺激を与えると、刺激音圧の変化に伴い、圧電素子膜の振動振幅が増加し、これに伴う電気信号が増減が記録された。さらに与える音響周波数を変化させると、圧電素子膜の最大振幅が得られる部位が変化することが分かった。

振動の周波数依存性



音響刺激周波数に応じて、人工感覚上皮の振動部位は変化する

電気信号出力と振動特性

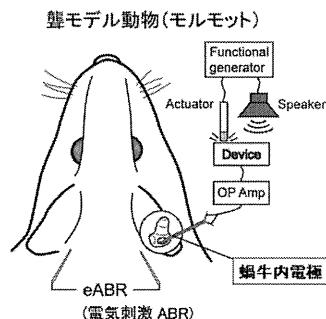


音響刺激周波数特異的に振動される部位で電圧が生じている

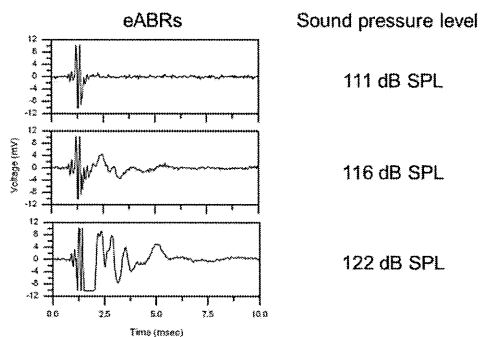
2) さらに、このプロトタイプデバイスに体外で音響刺激を与え、発生する電気刺激でモ

ルモットにて聴性脳幹反応が得られることが明らかになった。

2) 圧電素子膜の音響刺激による聴性脳幹反応誘発

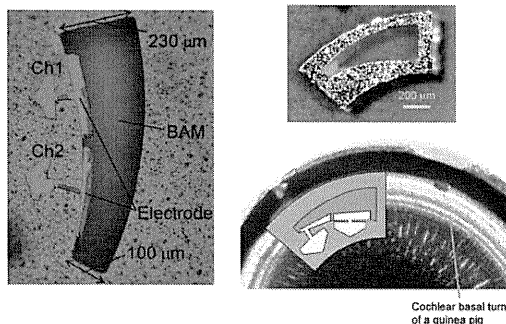


電気刺激聴性脳幹反応記録



3) 圧電素子デバイスの小型化

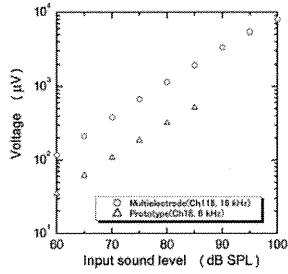
モルモット蝸牛基底回転の形態学的な解析から同部に埋め込み可能なデバイスをデザインし、



モルモット蝸牛基底回転のサイズに合わせて設計

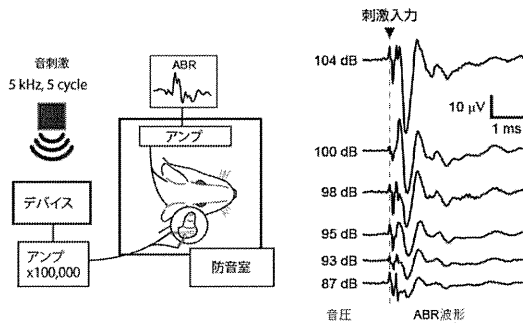
プロトタイプの約20倍の出力を得ること

に成功した。



◆プロトタイプBAMの約22倍の感度(単位面積当たりの出力電圧)を達成

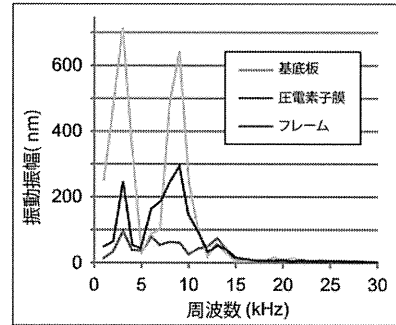
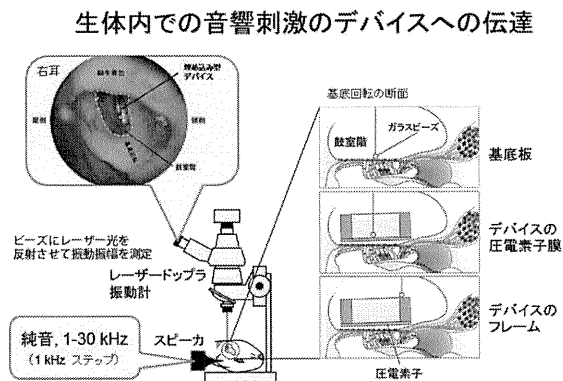
また、この小型デバイスを用いても、プロトタイプ同様に正常モルモットにて聴性脳幹反応が誘導できることを確認した。



埋め込み型デバイスでも聴性脳幹反応が得られた

#### 4) モルモット蝸牛への埋め込み実験

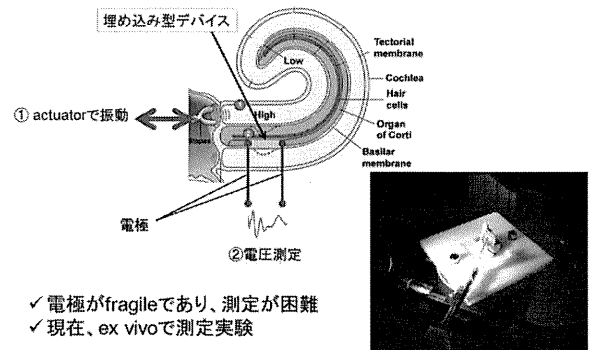
生体モルモット蝸牛基底回転に上記のデバイスを挿入し、外耳道からの音刺激が圧電素子膜に伝達されることを確認した。



➤ 外耳道からの音刺激が蝸牛内の圧電素子に伝達された  
➤ 基板と同じ周波数で反応を認めた

次に、摘出したモルモット蝸牛基底回転にデバイスを挿入し、鐙骨から音響刺激を与えた場合の起電力を測定するシステムを開発した。

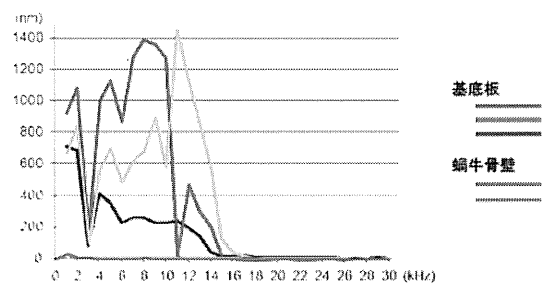
#### 生体内での音響刺激による起電



✓ 電極がfragileであり、測定が困難  
✓ 現在、ex vivoで測定実験

このシステムで、圧電素子膜の振動を確認し、本システムの有効性を確認した。

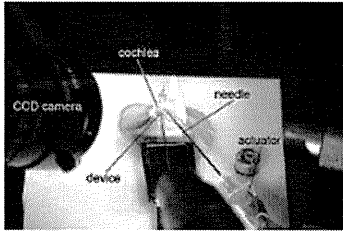
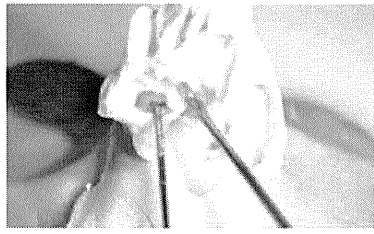
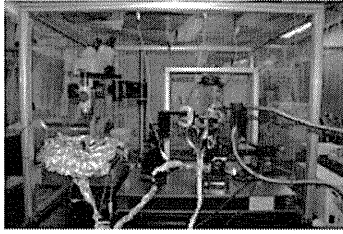
アクチュエータからアブミ骨を介して蝸牛に加えられた振動刺激により基底板は振動した



さらに、電気出力を測定することに成功した。



## セッティング



左上: セッティング全体  
左下: 蝸牛を乗せたステージ、人工感覚上皮およびアクチュエータの振動を伝える針  
右上: 左下図のステージ部を拡大  
右下: 蝸牛基底回転の鼓室階に挿入された人工感覚上皮

平成 23 年度研究課題では、この圧電素子膜を用いた人工聴覚器の臨床応用の基盤を形成するために、さらには出力向上、周波数特性を改善させたデバイスの開発を行うと共に、音響刺激の圧電素子膜への伝達の至適化を図り、さらに、ヒトへの外挿性検討に関する研究を行うことを目的とした。

## B. 研究方法

### 1) 圧電素子膜開発

過去の研究で使用した PVD、P(VDF/TrFE) Fに加え、より高出力が期待できる圧電素子材料を用い、モルモット蝸牛基底回転に埋め込み可能なサイズの圧電素子膜デバイスを作製し、作製したデバイスの体外での音響刺激に対する反応、起電力を計測した。また、これまでに開発した人工感覚上皮では、振動板の厚さが一定であることや材料物性が一樣であることが主な要因となって、応答周波数帯域が人の可聴域(20Hz~20kHz)より狭いという問題があった。そこで、本研究では、音波を検知する振動部に厚み変化を与えることで応答周波数帯域を広げ、音響センサを集積化することを目指した。具体的には、グレイスケールリソグラフィを用いた加工法により、厚みが異なる微小振動梁の集合体を作製し、これを基盤とする音響センサの開発について検討した。さらに、製作した微小振動梁アレイの大気中における振動特性を計測した。

### 2) デバイス電極開発

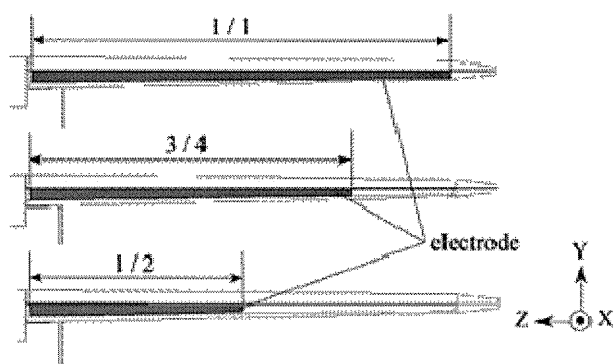
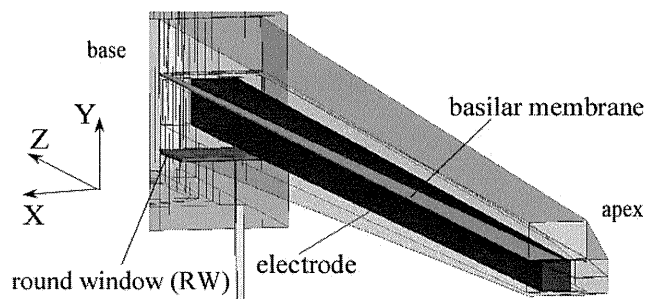
モルモット蝸牛への埋め込みが可能な小型の種々の形状の電極を作製し、電極の留置部位を変え、最も効率的に電気刺激聴性脳幹反応が得られる電極と電極留置部位を調べた。また、実際の埋め込み実験を想定し、埋め込み後の圧電素子膜位置および電極位置の安定

性、手術侵襲について評価し、完全埋め込み実験に用いる電極の仕様を決定するためのデータを収集した。

### 3) 蝸牛基板振動の圧電素子への伝達解析

デバイスをモルモット蝸牛に埋め込んだ場合の経外耳道で与えた音響刺激による圧電素子膜の振動をシミュレートする数理解析モデルを構築し、圧電素子膜デバイスと蝸牛基板との位置関係、デバイスの長さが与える影響についての解析を行った。

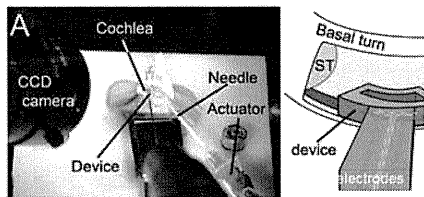
図のモデルは、圧電素子デバイスの長さが基板の長さに対して1/1の場合である。圧電素子デバイスは圧電素子と電極およびシリコンゴムから成るものとし、その形状は人工内耳の電極と同様なものと仮定し、長さを基板長さに対して1/1, 3/4, 1/2とした。



#### 4) モルモット埋め込み実験

前年度に行った摘出モルモット蝸牛への埋め込み実験を継続して行い、蝸牛埋め込み後に中耳からの音響刺激により得られる電気出力測定を行った。

##### 生体内での音響刺激による起電



アブミ骨を直接振動させ、電圧測定  
Tone-burst signals at 100 dB SPL, 5, 10, or 20 kHz



乳突削開、外耳道後壁削除後、蝸牛基底回転を開放したヒト側頭骨(右耳)

##### 手術用顕微鏡画像



蝸牛基底回転開放部



マイクロマニピレーターにてデバイスを挿入



基板直下に設置されたデバイス

#### 5) ヒト側頭骨への埋め込み実験

凍結ヒト側頭骨標本を用い、圧電素子デバイスの蝸牛基底回転鼓室階への挿入固定を想定した埋め込み実験を行い、手術手技、特に蝸牛内への低侵襲なデバイス挿入、固定に関する問題点を明らかにすることを目的とし

動物実験に関しては、京都大学大学院医学研究科の動物実験に関する倫理委員会の承認のもとに、動物愛護に十分配慮した上で行った。

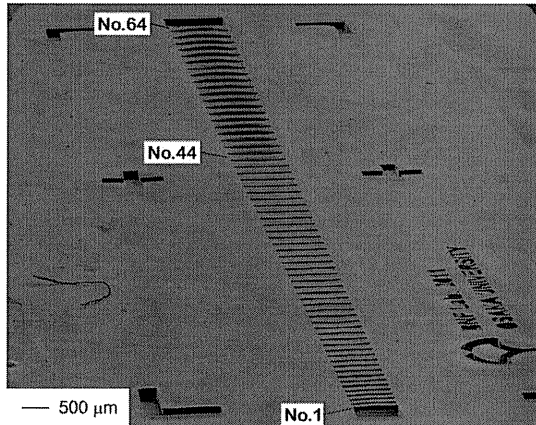
##### ヒト側頭骨デバイス挿入実験



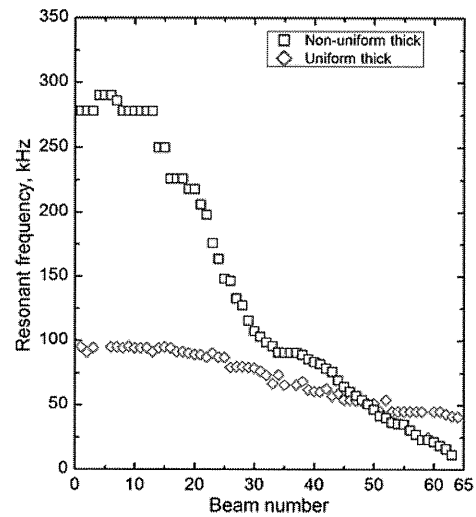
## C. 研究結果

### 1) 圧電素子膜開発

グレイスケールリソグラフィを用いた加工法により製作した微小振動梁アレイ全体のSEM画像を示す。下図より、64本すべての梁の製作に成功していることが確認できる。



スピーカより正弦波状の音波を印加し、梁の振動をレーザードップラ振動計で計測した。音波の周波数は1.0 kHz から 350 kHz の範囲において0.5 kHz 間隔で変化させた。また厚み変化による効果を評価するために、厚みが18・m一定の微小振動梁アレイにおいても同様に計測した。計測の結果から、厚み変化を有する振動梁アレイの応答周波数帯域は、11.0 kHz から 290 kHz であることが分かった。一方、厚み一定の振動梁アレイでは 41.0 kHz ( $=f_3$ ) から 95.0 kHz ( $=f_4$ ) であった。したがって、厚み変化を有する微小振動梁アレイにおいて、応答周波数帯域が約 11 倍に拡大していることが分かった。

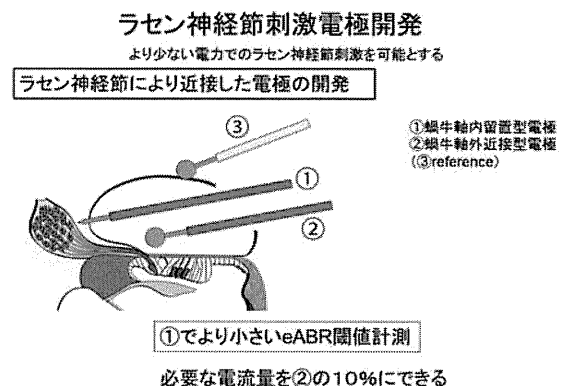


### 周波数帯域は11倍に拡大

出力向上に関しては、いくつかの新素材を用い、デバイスの試作を行い、音響に対する振動特性と電気出力解析を行った。結果、剛性の高さから振動特性は、既存のデバイスに劣るが、出力特性に優れる素材が分かった。

### 2) デバイス電極開発

モルモット蝸牛鼓室階からラセン神経節を最も効率よく刺激できる電極の開発を行った。昨年に引き続き、種々の電極を用いて、正常モルモットにおける電気刺激聴性脳幹反応記録を行った。

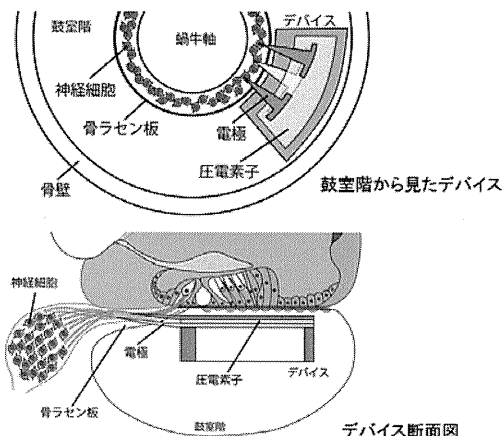


結果、最もラセン神経節に近接できる電極が

刺激効率の点からは、最も理想的であることが分かった。

実際に、これまでに開発したデバイスに電極を付加したダミーを作製し、挿入、固定を試みた。

### ラセン神経節刺激電極付デバイスデザイン



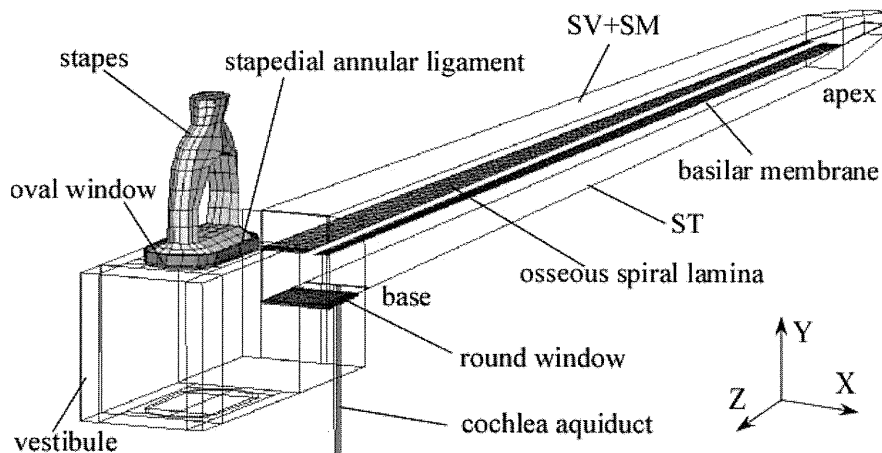
しかし、電極の強度（剛性）と確実に蝸牛軸近傍に挿入することは、デバイスと電極を一体化するときわめて困難であることが分かった。

### 3) 蝸牛基板振動の圧電素子への伝達解析

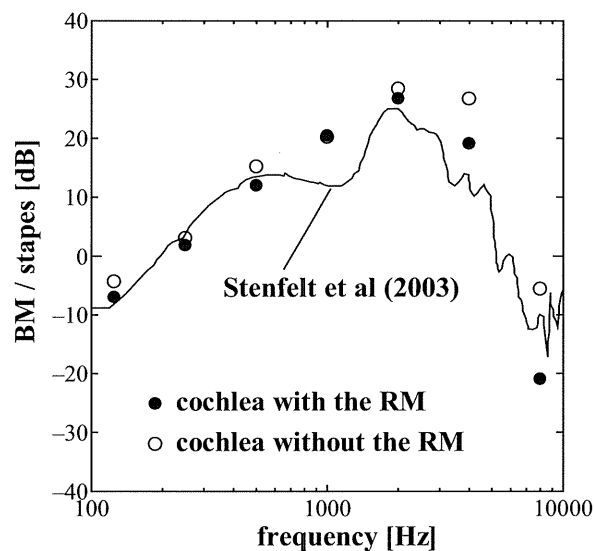
本研究では、まず正常な内耳モデルの構築を行った。アブミ骨 (stapes) と前庭 (vestibule), 直線形状の蝸牛からなるモデルを用いた。

前庭部は、アブミ骨, 輪状靭帯 (stapedial annular ligament), 前庭窓 (oval window) をモデル化し, 蝸牛内部は基板, それを支持する骨ラセン板, 蝸牛窓 (round window, RW) および蝸牛小管 (cochlea aqueduct) をモデル化している。また, ライスネル膜 (Reisser' s membrane, RM) を省略したモデル (Fig. 2) と, 付加したモデルを作成し, ライスネル膜の有無による基板振動への影響を調べた。解析の複雑化を避けるため, 蝸牛モデルは直線形状とした。蝸牛各部の形状は, 蝸牛基部から頂部にかけて線形的に変化するものとした。また, 蝸牛断面を矩形とした。リンパ液の体積, 基板, 蝸牛窓の幅や厚さは, ヒトにおける報告データを基に決定した。

ライスネル膜を省略した内耳モデルにおいて, 解析により得られた基板の変形の時間変化を示す。縦軸が基板変位, 横軸が基部からの距離を正規化した値であり, 周波数は 500, 1k, 2k, 4kHz である。低周波数では蝸牛頂部 (apex) 側で, 高周波数では蝸牛基部 (base) 側で, 基板の振幅は最大となった。

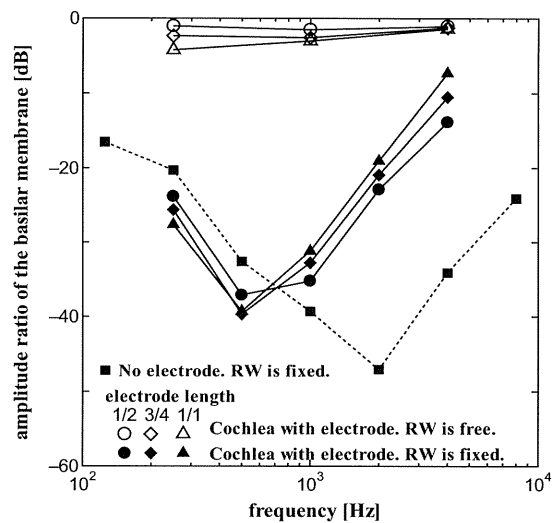


下図に、アブミ骨底板の振幅に対する基底板の振幅比の周波数変化を示す。解析結果をドット（●：ライスネル膜を付加したモデル，○：ライスネル膜を省略したモデル），測定結果<sup>(3)</sup>を実線で示す。ライスネル膜を付加したモデル，省略したモデルにおいて大きな差は無かったが，ライスネル膜を付加したモデルの方が，高周波数において，より測定結果に近い値が得られた。



圧電素子デバイスは蝸牛内に留置され，音刺激により振動変形することで電気信号を生み出すが，圧電素子デバイスを蝸牛内に留置することで，本来の基底板の振動にどのような影響が有るのかは不明である。そこで，鼓室階に圧電素子デバイスを挿入した場合の基底板振動変化のシミュレーションを行った。

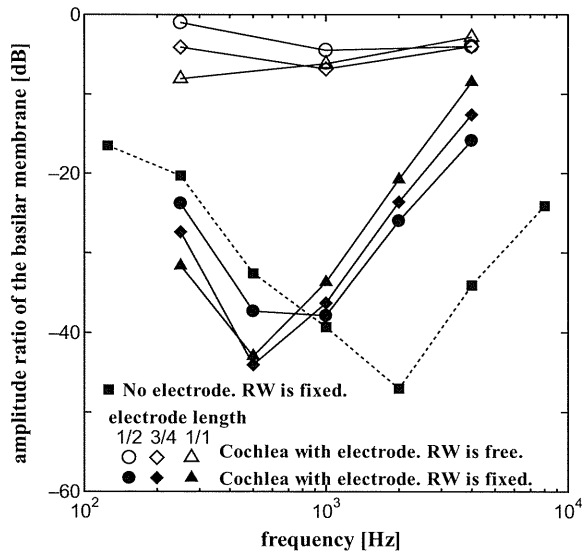
正常内耳の基底板振動に対する，圧電素子デバイスをモデル化した場合における基底板振動の振幅比の周波数変化を示す。



250Hz において，蝸牛窓を固定した場合，圧電素子デバイスの長さが短い方が基底板の振幅低下は小さかった。250Hz では，圧電素子デバイスが短い方が，聴力は低下しにくいものと考えられる。500Hz では，蝸牛窓を固定した場合，圧電素子デバイス長さが基底板に比べ 3/4 の場合，基底板の振幅が最も低下していた。これは，500Hz において，特徴周波数位置の付近には圧電素子デバイスの先端が位置しており，その付近のリンパ液の流動性が低下した為，振動が低下したのではないかと考えられる。1kHz, 2kHz, 4kHz の基底板振幅は，蝸牛窓を固定した場合，圧電素子デバイス挿入時における圧電素子デバイスの長さが長い方が基底板振幅は大きかった。また，圧電素子デバイスを挿入していない場合と比較しても，圧電素子デバイス挿入時の方が基底板振動は大きかった。この結果は，少なくとも圧電素子デバイスの蝸牛内挿入により，基底板振幅が低下しないことを示すものであり，デバイス挿入が蝸牛内の音響刺激伝達に悪影響を及ぼさないものであるこ

とを示唆し、興味深い所見といえる。

圧電素子デバイスを基板直下に挿入したモデルにより得られた、正常内耳に対する基板振幅比の周波数変化を示す。

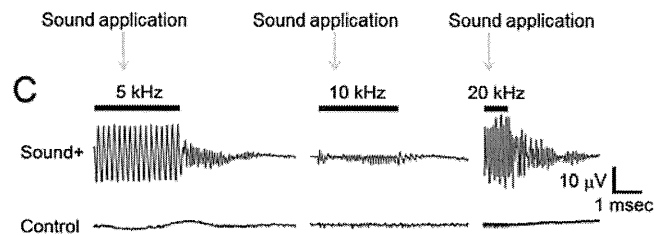


圧電素子デバイスを基板の直下に挿入した場合は、鼓室階の中央に挿入した場合に比べ、基板振幅は低下した。基板近傍に圧電素子デバイスが存在すると、基板近傍のリンパ液の流動性が低下し、基板の振動は低下すると考えられる。

圧電素子デバイスの長さが基板に対して 1/2 と短い場合には、圧電素子デバイス位置の影響は低周波数域において小さかった。圧電素子デバイスが短い場合には、頂部側の基板付近に圧電素子デバイスは存在しないため、低周波数域において振幅の低下は小さくなると考えられる。

#### 4) モルモット埋め込み実験

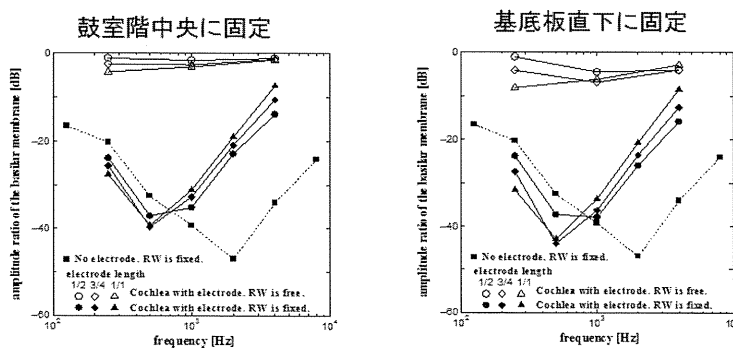
蝸牛埋め込み後に中耳からの音響刺激により得られる電気出力測定を行った。5, 10, 20 kHz の周波数音響刺激を与えたすべての場合で電氣的出力を記録することが出来た。



アブミ骨への音響刺激でデバイスは発電した  
Maximum output: 0.03 mV (cf. in vitro: 6 mV)

### 基板振幅に与える影響

- ✓ 手術方法: 経正円窓 VS Cochleaostomy
- ✓ デバイスの長さ
- ✓ デバイスの位置



正円窓膜をintactに保ち、鼓室階中央にデバイスを固定するのがよい  
デバイスの長さは、低周波数音域に影響する

Inaoka, Shintaku, Nakagawa, et al. PNAS 2011

さらに、興味深い点として、音響刺激停止後に電氣的出力が徐々に低下することが記録され、生物学的反応を示すことが示唆された。

#### 5) ヒト側頭骨への埋め込み実験

無固定凍結ヒト側頭骨標本を用い、開発したデバイスの埋め込み実験を行い、手術アクセス経路、蝸牛内へ $n$ デバイス留置、固定に関する知見を得た。通常の人工内耳手術における音響-電気刺激を用いる人工内耳手術で用いるいわゆるソフトサージェリーを用いれば、圧電素子デバイスは十分挿入、固定が可能であることが分かった。

#### D. 考察

圧電素子デバイスは、補聴器や人工中耳の適応となる内有毛細胞は残存しているが、機能が低下している状態にも用いることができる。補聴器や人工中耳が基板振動を増幅するのに対して、圧電素子デバイスはラセン神経節への刺激を電氣的に増幅することができる。いわば、外有毛細胞が行っている基板振動の増幅を代行することも可能といえる。また、人工内耳と同様に内有毛細胞が機能していない状態にも用いることができる。すなわち、幅広い病態の感音難聴に対応することが可能な全く新しい聴覚デバイス方式ということが出来る。現在の問題点として、出力不足があるが、内有毛細胞が残存している状況を想定すれば、大きな出力がなくても、

適切な聴覚改善を実現する可能性がある。この点を考慮しても、昨年度に開発したデバイスでは出力に問題があった。しかしながら、さらに強力な出力を有するデバイス作製が可能であることが、本年度の研究から明らかになった。さらに、圧電素子膜の膜圧に変化を持たせることにより、幅広い周波数応答性を実現できることが示唆された。この知見は、臨床応用を考慮した場合、重要な所見といえ、ヒト聴力における有効な周波数に応じたデバイスデザインが可能であることを示唆している。

電極開発に関しては、手術に耐えうる剛性を持ち、絶縁性を確保できる電極の作製が困難であることが分かった。今後、蝸牛軸に鼓室階で接触し、さらにデバイス固定のためのバネの役割を果たす電極デザインが望ましいと考えられた。

蝸牛基板振動の圧電素子への伝達の効率化については、デバイス挿入により蝸牛基板振動が低下しないことが予想される所見が得られた。さらに、デバイス挿入が高音域を担当する基底回転部分には、多少の影響を及ぼすが、低温域ではほぼ問題がないことが分かった。この結果は、高音のみが低下している症例にして、本研究で開発したデバイスが有用となり得る事を示唆する所見といえる。また、蝸牛鼓室階での位置についても、基板近傍に固定されるよりも、鼓室階中央ぐらいにデバイスを留置した方が、基板振動が良好であることが明らかとなった。この



点は、デバイスの臨床応用を考慮した場合、非常に有用な所見といえる。手術的には、基板直下にデバイスを挿入固定することは、非常に困難となるが、鼓室階中央部分での固定であれば、手術手技的に実現性の可能性がきわめて高いといえる。また、デバイスの長さを変化させることにより、低音域での刺激伝達に変化することが示された。この結果も、臨床的見地からは、非常に有用な所見といえる。すなわち、高音域のみに障害がある場合は、短く、蝸牛基底回転部分のみを振動するデバイスが、低音域への影響が小さいことを意味し、合理的な所見といえる。

モルモットを用いた埋め込み実験により、音響刺激に応答する電氣的出力が得られることが確認された。この所見は、圧電素子デバイス自体の理論的な可能性を裏付けるものととらえることができる。

ヒト側頭骨実験の結果は、圧電素子デバイスのヒト蝸牛への挿入が可能であることを示すものであり、臨床応用の実現性をサポートする所見といえる。

#### E. 結論

圧電素子膜を用いた完全埋め込み型聴覚デバイス・圧電素子デバイスの開発として、圧電素子膜出力向上のための改良、モルモット蝸牛に埋め込み可能な小型デバイスを用いた臨床応用の可能性の呈示を行うことがで

きた。ラセン神経節刺激条件至適化については、非常に有用なシミュレーションモデルを構築することができた。ヒト側頭骨への埋め込み実験により、臨床的な外挿性の高さを示すことができた。これらの成果は、研究最終年度における完全埋め込みによる聴覚再生実験の基盤となるものであり、研究最終年度の進捗に貢献するものといえる。

#### F. 健康危険情報

特記すべき健康危険情報はない。

#### G. 研究発表

##### 著書

なし。

##### 論文

1. Inaoka T, Shintaku H, Nakagawa T, Kawano S, Ogita H, Sakamoto T, Hamanishi S, Wada H, Ito J. Piezoelectric materials mimic the function of the cochlear sensory epithelium. Proc Natl Acad Sci USA 108(45):18390-5, 2011.
2. 中川隆之、川野聡恭、伊藤壽一 完全埋め込み型 MEMS 人工内耳 Clinical Neuroscience 29: 1379-1381, 2011.

3. 伊藤壽一. 人工内耳の適応に関する考察. 耳鼻臨床. 2011;104(1):1-6.
4. 石川正昭、平海晴一、山本典生、坂本達則、金丸眞一、伊藤壽一：人工内耳手術における電極入れ替え症例の検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報 114 : 5 ; 498-504, 2011.
5. Doi, K., Onishi, I., Kawano, S. Abinitio molecular dynamics of H<sub>2</sub> dissociative adsorption on graphene surfaces (2011) CMES - Computer Modeling in Engineering and Sciences, 77 (2), pp. 113-136.
6. Doi, K., Kato, K., Kawano, S. Characterization of polymer structures based on Burnside's lemma (2011) Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics, 84 (1), art. no. 011805
7. Koike, T., Sakamoto, C., Sakashita, T., Hayashi, K., Kanzaki, S., Ogawa, K. Effects of a perilymphatic fistula on the passive vibration response of the basilar membrane. (2011) Hearing Research, 2012 Jan;283(1-2):117-25.
8. hearing loss: Implantation of an artificial sensory epithelium. New Trends in Hearing Implant Science - EAS and VSB Workshop in Hakuba.; Jun 25-26, 2011; Nagano.
9. Ito J. Plenary Session. Cochlear Implants: Past, present, future. 28th Politzer Society Meeting. Sep 28-Oct 1, 2011; Athens, Greece.
10. Ito J. Round Table. Looking into the future of otology. 28th Politzer Society Meeting. Sep 28-Oct 1, 2011; Athens, Greece.
11. Ito J. Evening Plenary Session : Application of tissue engineering system in the treatment of hearing loss. The 11th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems; Dec 15-19, 2011; Maui, Hawaii, USA.
12. Ito J. Plenary Address V : Development of a novel therapeutic method for sensorineural hearing loss using an artificial auditory epithelium. 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Siences (APSCI2011). October 25-28, 2011; Daegu, Korea.
13. 伊藤壽一. 難聴と再生医療. 日本耳鼻咽喉科学会広島県地方部会・広島県耳鼻咽喉科医会平成 23 年度総会ならびに学術講演会. 平成 23 年 4 月 16 日. 広島.

#### 学会発表

1. Ito J. Development of a novel therapeutic method for sensorineural

7. 伊藤壽一. 再生医療による難聴の治療. 第 41 回南大阪耳鼻咽喉科研究会. 平成 23 年 7 月 23 日, 大阪.
8. 伊藤壽一. 感音難聴治療への新しい取り組みと手術トレーニングについて. 兵庫県耳鼻咽喉科医会総会ならびに第 185 回臨床懇話会. 平成 23 年 7 月 24 日. 神戸.
9. 伊藤壽一. 公開シンポジウム: II 感覚器窓外の治療の研究「聴覚障害の治療の進歩」. 日本学術会議臨床医学委員会感覚器分科会 公開シンポジウム 感覚器医学ロードマップ 感覚器障害の克服と支援を目指す 10 年間 中間報告会. 平成 23 年 8 月 9 日. 東京.
10. 伊藤壽一. 「難聴の新しい治療法」. 京都大学医学部解剖体祭 白菊会総会; 平成 23 年 10 月 20 日. 京都.
11. 伊藤壽一. 特別講演: 「感音難聴に対する再生医療の応用」. 日本耳鼻咽喉科学会茨城県地方部会学術講演会; 平成 23 年 10 月 30 日. 水戸.
12. Nakagawa T. Defining clinical needs for regenerative medicine in hearing. Leopoldina Symposium 'Regenerative Medicine'. July 25, 2011; Tübingen, Germany.
13. Nakagawa T, Inaoka T, Shintaku H, et al. Bionic cochlear epithelium: a piezoelectric membrane mimicking the function of the cochlear sensory epithelium. 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implant and Related Sciences. Oct. 25-28, 2011. Daegu, Korea.
14. 中川隆之. 内耳再生医療開発の現況と課題. 第 62 回東北臨床超微形態懇話会; 平成 23 年 12 月 8 日. 仙台.
15. 中川隆之, 稲岡孝敏, 坂本達則, et al. 耳科診療における新技術 超微細加工技術を用いた埋め込み型聴覚デバイス開発 人工感覚上皮開発. 第 21 回日本耳科学会 宜野座 2011 年 11 月 26 日
16. Nakagawa T, Inaoka T, Shintaku H, Kawano S, Hamanishi S, Wada H, Sakamoto T, Ito J. Technological regeneration of the cochlea: piezoelectric device at technology-biology interface can mimic function of the cochlear sensory epithelium. 35th Midwinter Meeting of Association for Research in Otolaryngology. San Diego, CA, USA, Feb. 29, 2012
17. Hiraumi H, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J. Cochlear implantation after canal-wall-down mastoidectomy. 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences. Oct 25-28, 2011; Daegu.
18. 平海晴一, 山本典生, 坂本達則, 伊藤壽一. 耳科手術における拡大アプローチの検討. 第 73 回耳鼻咽喉科臨床学会

- 総会・学術講演会. 平成 23 年 6 月 23 日  
～24 日. 松本.
19. 坂本達則, 足立恒道, 中川隆之, 伊藤  
壽一. 光コヒーレンストモグラフィ  
(OCT) を用いた蝸牛内部構造の可視  
化: 光源の検討. 第 21 回日本耳科学会.  
平成 23 年 11 月 24 日～26 日. 宜野湾.
20. 稲岡孝敏, 中川隆之, 坂本達則, 平海  
晴一, 熊川孝三, 内藤泰, 和田仁, 伊  
藤壽一. 新しいコンセプトに基づいて  
設計された埋め込み型聴覚デバイスの  
開発. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総  
会・学術講演会. 平成 23 年 5 月 19～21  
日. 京都.
21. 森尚彫, 伊藤壽一, 平海晴一, 山口忍,  
柴田尚美, 岩井詔子, 山本典生, 坂本  
達則, 松井理直, 小島憲, 松本昌宏,  
扇田秀章, 大西晶子. 人工内耳装用学  
童児の聴き取り能力における教室音環  
境の影響. 第 56 回日本聴覚医学会総  
会・学術講演会. 10 月 27 日～28 日. 福  
岡.
22. Hirofumi SHINTAKU and Satoyuki KAWANO,  
Development of Bionic Auditory  
Membrane with Non-Uniform Thickness  
for Acoustic Sensor with Wide-Range  
Frequency Selectivity, Proceedings of  
ASME-JSME-KSME Joint Fluids  
Engineering Conference 2011,  
Hamamatsu, Japan, July (2011), pp.  
(36038-1)-(36038-2).
23. 川野聡恭, プロジェクト HIBIKI: MEMS  
技術による新しい人工聴覚上皮の開発,  
日本耳鼻咽喉科学会会報, 114 巻 4 号(第  
112 回総会予稿集), pp.  
(114-247)-(114-248), 京都, 2011 年 5  
月.
24. 新宅博文, 川野聡恭, 広帯域 MEMS 人工  
基底膜の振動特性, 日本機械学会 2011  
年度年次大会 CD-ROM, pp.  
(J054061-1)-(J054061-2), 東京, 2011  
年 9 月.
25. 小林誉幸, 新宅博文, 川野聡恭, 厚み変  
化を有する微小振動梁アレイのグレイ  
スケールリソグラフィによる製作, 日本  
機械学会第 3 回マイクロ・ナノ工学シン  
ポジウム講演論文集, pp. 11-12, 東京,  
2011 年 9 月.
- G. 知的所有権の取得状況
- 1) 特許取得  
3 件申請検討中
- 2) 実用新案登録  
なし
- 3) その他  
なし