

201224036A

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24年度 総括・分担研究報告書

平成25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24年度 総括・分担研究報告書

平成25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

人工感覚上皮電極挿入による蝸牛基板振動変化 15

小池 卓二

MEMS/NEMS 技術を用いた人工感覚上皮の開発に関する研究 23

川野 聡恭

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 30

IV. 研究成果の刊行物 31

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

研究代表者 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

(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

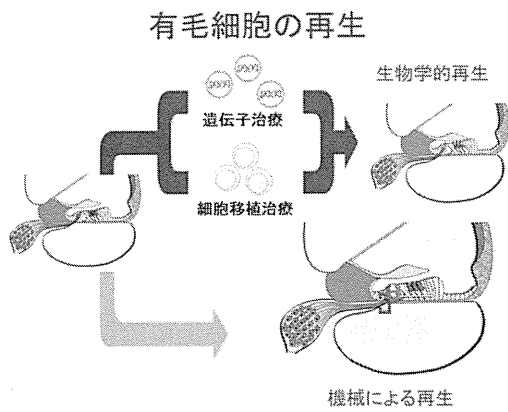
する生物学的研究が多々行われており、一部有望な結果が得られている。有毛細胞再生への生物学的アプローチについては、大きく分けると3つのアプローチがなされている。ひとつは、傷害を受けた有毛細胞が細胞死に至る前に、自己修復を促す方法であり、傷害が軽度で、比較的早いタイミングでの介入が必要と考えられる。第2は、有毛細胞喪失後も残存している支持細胞による有毛細胞再生である。いいかえると、内在する細胞を用いた再生といえ、有毛細胞再生が可能な鳥類聴覚感覚上皮での有毛細胞再生のシステムを哺乳類に応用しようとするものである。鳥類では、有毛細胞喪失後、2つの道筋で有毛細胞が再生される。残存する支持細胞が有毛細胞へ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、

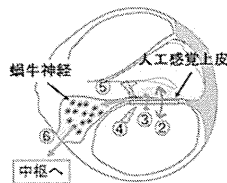
この蝸牛に残されている周波数弁別能を活かし、蝸牛基底板の振動を電気信号に変換することができれば、ある程度の周波数弁別がある聴覚を得ることができるのではないかと考えた。



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



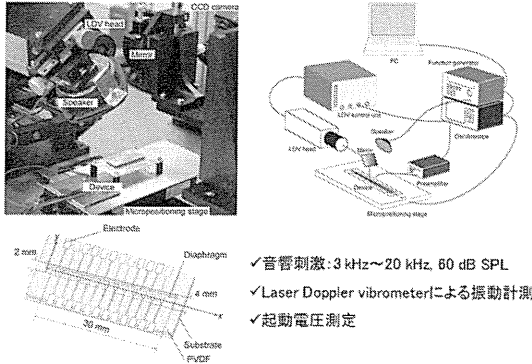
さらに、音響刺激を神経信号（電気信号）に変換する圧電素子膜に周波数特性を加味

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。

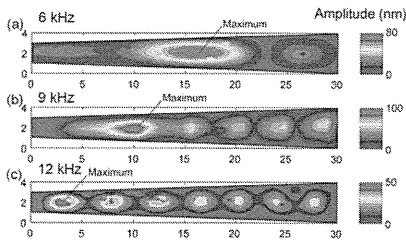
1) 圧電素子膜での音響刺激から電気信号変換



- ✓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

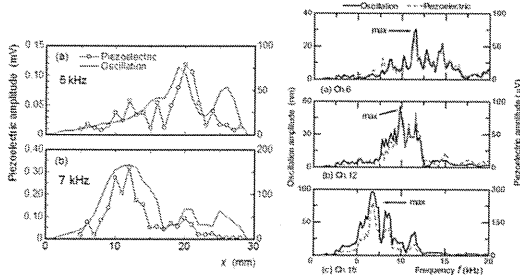
体外で音響刺激を与えると、刺激音圧の変化に伴い、圧電素子膜の振動振幅が増加し、これに伴う電気信号が増減が記録された。さらに与える音響周波数を変化させると、圧電素子膜の最大振幅が得られる部位が変化することが分かった。

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

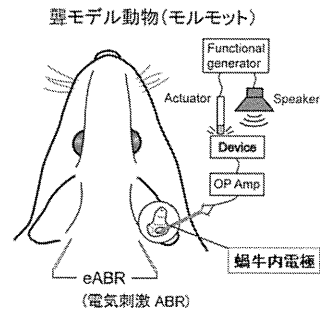


音響刺激周波数特異的に振動される部位で電圧が生じている

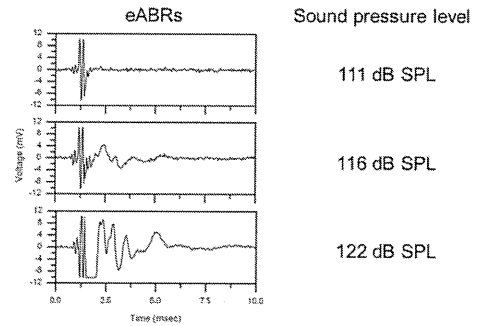
2) さらに、このプロトタイプデバイスに体外で音響刺激を与え、発生する電気刺激でモ

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

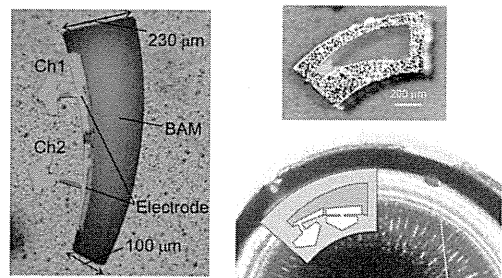


電気刺激聴性脳幹反応記録



3) 圧電素子デバイスの小型化

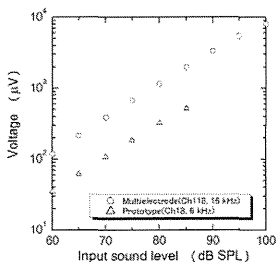
モルモット蝸牛基底回転の形態学的な解析から同部に埋め込み可能なデバイスをデザインし、



モルモット蝸牛基底回転のサイズに合わせて設計

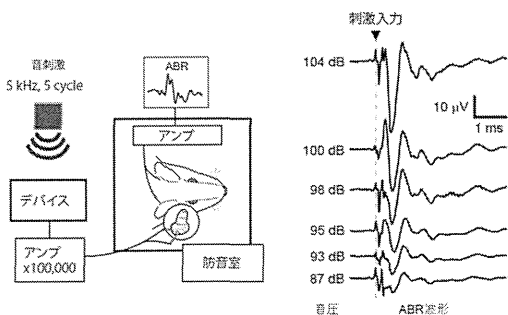
プロトタイプの約20倍の出力を得ること

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。

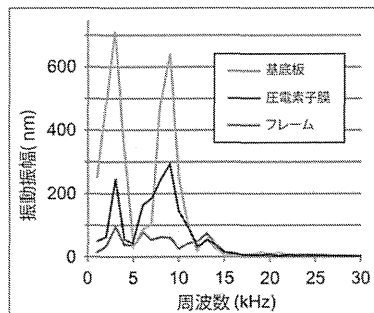
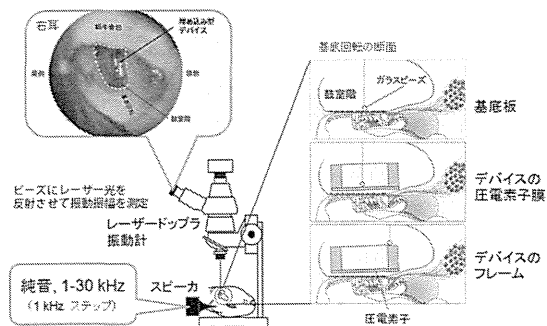


埋め込み型デバイスでも聴性脳幹反応が得られた

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。

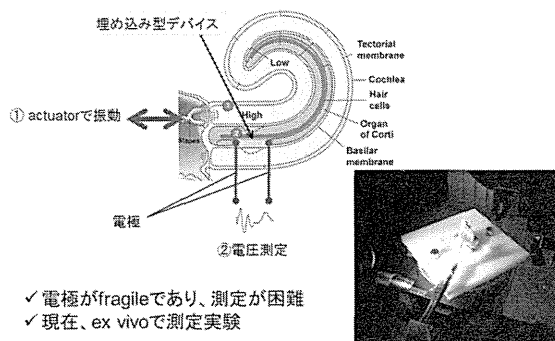
生体内での音響刺激のデバイスへの伝達



- 外耳道からの音刺激が蝸牛内の圧電素子に伝達された
- 基底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、鑑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。

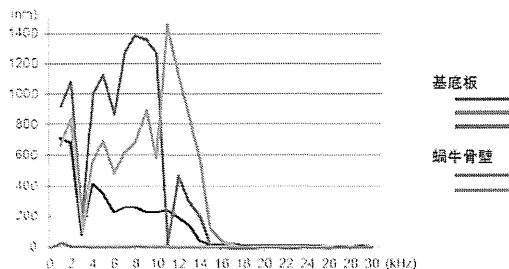
生体内での音響刺激による起電



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

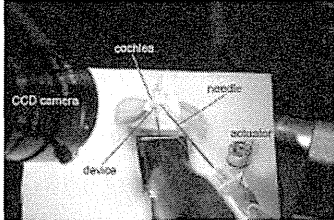
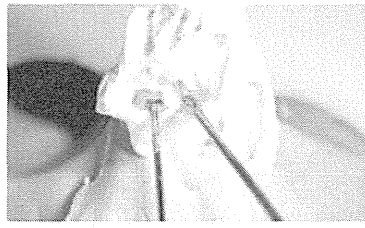
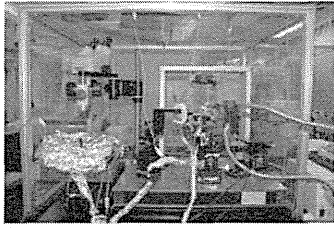
このシステムで、圧電素子膜の振動を確認し、本システムの有効性を確認した。

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 24 年度研究課題では、この圧電素子膜を用いたデバイスが聴覚器機として実用できることを証明するために必要な要件の解決を目的とし、具体的にはデバイスからの出力向上、応答周波数帯域の拡大、電極開発を中心とした研究開発を行った。

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。平成 23 年度に開発したデバイスでは、*in vitro* にて旧型デバイスの 60-200 倍の出力向上に成功したが、*ex vivo* 埋め込み実験では、出力が 1/200 まで低下することが分かった。このため、さらなる出力向上を目指し、異なる圧電素子材料を用いたデバイスを作製する。また、有限要素モデルを用いた解析から、できる限りデバイスフレームを薄くする必要性が示唆された。この点を考慮し、フレームを薄くしたデバイスデザインを行う。作製したデバイスの *in vitro* での出力特性を計測し、蝸牛埋め込み後の出力を予測する。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様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、昨年度に引き続き、デバイスの周波数帯域拡大に関する *in vitro* 解析を進め、新規デバイス設計に応用することを目的とした。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。

2) デバイス電極開発

過去 2 年間の研究結果から、ラセン神経節刺激用電極を蝸牛軸内に留置することにより、電気刺激聴性脳幹反応閾値を低下させることが可能であることを呈示した。一方、問題点として、実際の移植実験に安定的に使用可能な強度を持つ電極開発が必要であることが示唆された。今年度は、実際のデバイスフレームに電極を装着したプロトタイプを作製し、電極デザインや電極長を変化させ、実際の挿入術での使用に耐えるデザインの決定を目標とした。

3) 蝸牛基底板振動の圧電素子への伝達解析

平成 23 年度のシミュレーション結果により、人工感覚上皮の厚さが数ミクロン程度と薄い場合は基底板振動に影響を及ぼさないことが予想された。しかし、人工感覚上皮を支えるフレームや電極等を含めた内耳挿入物全体としてはある程度大きなサイズとなってしまうことが予想される。そこで、既存の人工内耳電極を参考とし、電極の存在が基底板振動に及ぼす影響を解析した。電極形状、材質は、MEDE 社製コンビ 40 プラスを参考にした。

4) モルモット埋め込み実験

実際にデバイスを蝸牛内に埋め込むことによる蝸牛への組織学的影響を調べるため

に、平成 23 年度に作製したデバイスおよび人工内耳電極を同じ体積になるように成形し、モルモット蝸牛基底回転鼓室階に挿入し、経時的な聴力変化を調べ、4 週間後の蝸牛の組織学的な解析を行った。また、全身的な影響を調べる目的で体重変化を調べた。

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。

C. 研究結果

1) 圧電素子膜開発

まず、原則的に平成 23 年度と同様のデザインでデバイスを作製し、新規圧電素子材料での体外にて音響に対する反応性を計測した。新規圧電素子材料としては、起電力増加が期待できるものを選択したが、大幅な出力増加を記録できなかった。同時に計測した圧電素子膜の振動解析結果から、音響により誘導される振動振幅が小さいことが判明した。すなわち、より薄膜化を進め、振動特性を高めることにより出力向上が期待できることが予想された。また、フレームへの圧電素子膜固定方法などを変更し、より振動しやすいデザインとすることによっても、出力向上が期待できると考えられた。デバイスの強度などを考慮し、圧電素子膜の厚さを変更せずに、振動しやすい新規デザインの効果を検証した。結果、体外計測にて、80 dB 音圧印可時の出力が平成 23 年度デザインに対して 2000-3000 倍に増加させることに成功した。応答する周波数特性に関しては、若干低くなる傾向が認められたが、大きな変化は認められなかった。

応答周波数帯域の改善については、平成 23 年度から引き続き、膜圧の変化による帯域拡大に関する研究を継続して行った。SU-8 というエポキシ系の材料およびグレイスケール露光法を用いて、膜厚を長軸方向に変化させる圧電素子膜を作製した。結果、圧電素子膜の厚さで最大 46 倍の変化をつけることに成功した。振動特性計測においては、過去の論

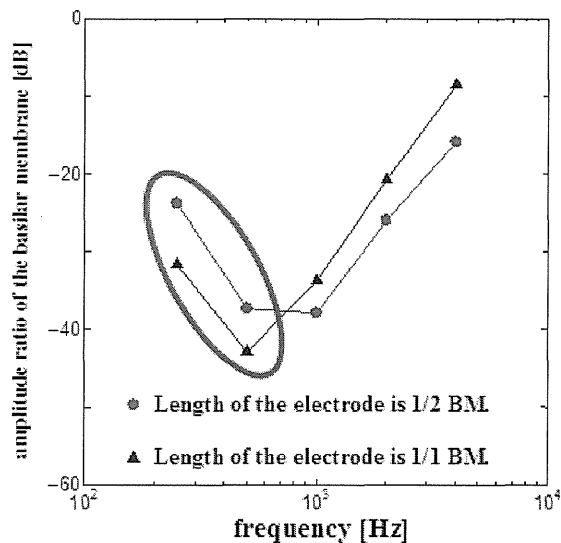
文報告を行ったデバイス (Shintaku et al., 2010) に比べて、20 倍以上の帯域拡大に成功した。

2) デバイス電極開発

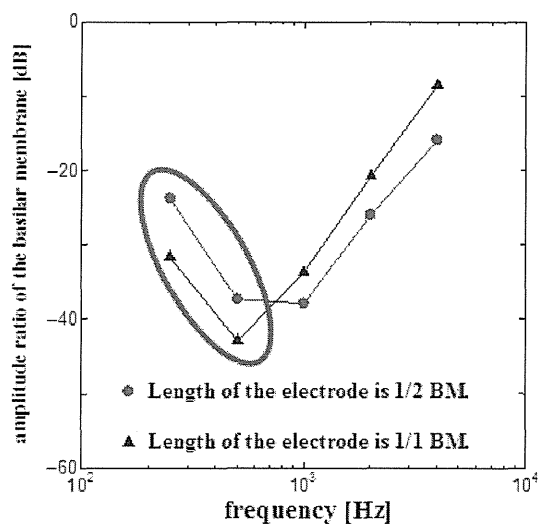
平成 23 年度の実験結果から、実際にデバイスに電極を付着させた場合、電極の損傷を伴わずに蝸牛軸内に固定することが困難であるという問題点が呈示されていた。この問題を解決するために、電極素材、圧電素子デバイスとの接着方法を変更すると同時にデザインに改訂を加えた。異なる電極長のデバイスを作製し、モルモット蝸牛鼓室階から蝸牛軸への装着実験を行った。結果、電極 2 本を確実に挿入できる事が判明し、手術操作の確実性向上のために加えるべきデザイン変更点が明確となった。実際の埋め込み実験に使用するデバイスの詳細な仕様を決定することができた。

3) 蝸牛基板振動の圧電素子への伝達解析

平成 23 年度研究で構築した内耳数値モデルを用いた解析を行った。解析上、電極のモデル化を下記の様にを行った。断面形状は角柱とし、材質はシリコンゴムと導線からなるが、ヤング率はシリコンゴムの値、密度は成分比から算出した。長さについては、基板全長とその半分の 2 通りとした。結果、蝸牛頂部付近の電極の存在が振幅値の低下に影響を及ぼす事が示唆された。



特徴周波数位置について解析したところ、基底板長と同じ長さの電極の場合、周波数特性が全体に基底側にシフトすることが明らかとなった。一方、半分の長さの場合、高音域にのみ同様の現象が観察された。



結果をまとめると、鼓室階内への人工内耳電極程度の大きさの異物を挿入する場合、基底板振動振幅は低下し、その低下量は異物の長さの違いにより変化した。異物の挿入により、

基底板の特徴周波数分布が変化した。人工感覚上皮の設計には、基底板の特徴周波数変化も考慮する必要があることが示唆された。

4) モルモット埋め込み実験

今年度は、デバイス埋め込みが生体蝸牛に与える影響について解析した。従来の人工内耳電極および平成 23 年度モデルデバイスを蝸牛基底回転鼓室階に開窓を設け、それぞれを挿入後、筋膜および有茎筋肉弁で閉鎖した。人工内耳、デバイス群共に手術翌日から 50 dB 程度の閾値上昇が認められたが、4 週間の観察期間中に閾値上昇は認めなかった。組織学的解析においては、蝸牛基底回転、第 2 回転鼓室階に軽度の炎症細胞浸潤を認めたが、明らかな線維化は認めなかった。また、蝸牛感覚上皮、側壁、ラセン神経節に明らかな変性所見は認められなかった。以上の結果から、デバイス埋め込みが蝸牛に与える影響は、既存の人工内耳電極と大きな差は無く、聴力摘果に関しては、物理的な影響によるものと考えられた。

D. 考察

平成 23 年度までの開発研究により、圧電素子デバイスは、生体蝸牛内で、音響刺激により圧電素子膜部分の振動が誘導され、起電することが可能であることが示された。また、本デバイスを蝸牛に埋め込んだ場合の蝸牛基底板振動に対する機械的な影響の解析が

ら、蝸牛基底回転部にのみデバイスを挿入する場合、基板振動に与える影響は限られたものであることが明らかにされていた。実用化に向けて解決すべき課題として、1) デバイスからの出力向上、2) 応答周波数帯域のワイドレンジ化、3) ラセン神経節刺激に必要な電圧を減じることが可能な電極開発、4) 蝸牛内での固定方法が想起された。平成 24 年度は、これらの課題に対応した実用化のための基盤的な解析、開発を中心に行った。

第一にデバイスからの出力向上に関しては、新素材の採用と圧電素子膜固定方法を含めた振動部分のデザイン改訂により、目標とする出力を達成することができた。次に、周波数帯域拡大について、圧電素子膜の厚みと幅を段階的に変化させることにより、デバイスの応答周波数を拡大することに成功した。また、電極開発については、平成 23 年度に作製したモデルでは、挿入手術操作に耐える剛性の不足が問題とされていたが、デザイン、作製方法の改訂により、モルモット蝸牛において安定して蝸牛軸に挿入できる電極を開発することができた。以上の研究成果により、モルモット蝸牛基底回転部分でのラセン神経節刺激を想定した場合の条件は、ほぼ解決できたことになる。

人工内耳電極およびデバイス挿入実験では、組織学的な障害は認められないものの、双方共に聴性脳幹反応閾値の著明な上昇が観察された。この結果は、人工内耳電極、本デバイスの与える物理的影響が数値モデル

解析よりも大きい可能性を示唆するものである。今後、蝸牛開窓部分の再建方法の改訂を行い、手術手技のリファインにより、どこまで改善できるのかを明らかにしたい。

生体蝸牛での電極挿入実験の結果から、新規デザイン電極は、安定して蝸牛軸に挿入固定が可能だけでなく、十分にデバイスを固定することが可能であることも示唆された。少なくともデバイス挿入 7 日間では、全くデバイスの変位は認められなかった。デバイス外周側に手術操作をさらに簡便にするためのデザイン上の改変を行うと同時に、外周側での固定方法を蝸牛開窓部閉鎖方法と合わせて開発することにより、蝸牛内での音響刺激伝達の影響の軽減とデバイス位置の更なる安定化を図りたい。

E. 結論

平成 23 年度までの研究成果により、圧電素子膜を用いた完全埋め込み型デバイスが聴覚デバイスとして機能しうること、実用化に向けて求められる要件が明らかとされた。今年度は、実用化に向けた問題の解決を中心とした研究開発を行った。結果として、デバイスからの出力向上に関しては、目標をほぼ達成することができたが、圧電素子膜への音響刺激伝達効率を考慮すれば、さらに出力向上することにより、デバイス全体のデザインに余裕が生まれ、より反応する周波数の選択性を高めた設計が可能となると考えられる。電

極開発については、デバイスの蝸牛内固定といった観点からも有効性の高い仕様を決定することができた。今後、数値モデル解析にデバイス固定に関する要素を使いすることにより、さらに詳細なシミュレーションが可能になる。今年度は、生体モルモット蝸牛への挿入実験を行い、実際の手術を想定した多くの耳鼻科医としての知見も得ることができた。これらの知見をデバイスデザインに反映することにより、圧電素子デバイスによる聴覚改善の証明が可能となることが期待できる。

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. 中川隆之 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 *Otol Jpn* 22: 923-926, 2012
2. 中川隆之 内耳再生へのストラテジー 内耳障害の病態に応じた治療法の開発戦略 *日薬理誌* 141:184-187, 2013.
3. 中川隆之 内耳再生医療開発の現況と

課題 PCEM (Tohoku Univ. Med. School) 31:7-13, 2011-2012.

4. 中川隆之 急性感音難聴における新規治療の可能性 ナノ DDS *JOHNS* 28:799-802, 2012.
5. Hiraumi H, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J. A minimally invasive approach for cochlear implantation using a microendoscope. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Feb;270(2):477-81. doi: 10.1007/s00405-012-2004-9.
6. Hiraumi H, Yamamoto N, Sakamoto T, Yamaguchi S, Ito J. The effect of pre-operative developmental delays on the speech perception of children with cochlear implants. *Auris Nasus Larynx* 2013 Feb;40(1):32-5. doi: 10.1016/j.anl.2012.05.009.
7. 森 尚彫, 伊藤 壽一, 平海 晴一, 山口 忍, 柴田 尚美, 山本 典生, 坂本 達則, 岩井 詔子, 小島 憲, 松本 昌宏, 扇田 秀章. 成人人工内耳長期装用例における装用閾値と後迷路機能. *Audiology Japan.* 2012;55(3):190-197.
8. 小池卓二, 坂下 輔, 埴慎太郎, 熊川孝三: 有限要素法による蝸牛基板振動シミュレーション: 人工内耳電極挿入時の基板振動挙動変化, *耳鼻臨床, 補* 132, 24-31 (2012)

学会発表

1. 中川隆之 内耳再生医療開発と未来の難聴治療 第 68 回山形県耳鼻咽喉科疾患研究会 山形 2013 年 3 月 24 日
2. Nakagawa T. Intracochlear drug delivery systems and new therapeutic concepts. Symposium: The Inner Ear in Translational Research-Closing the gap toward causal treatment. 49th Workshop on Inner Ear Biology, Tubingen, Germany, Sep. 29, 2012.
3. Nakagawa T. Development of novel therapeutic strategies for inner ear diseases. Symposia: Revolution of deafness therapies. 85th Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society. Kyoto, Japan, May 16, 2012
4. 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
5. Ito J. Session5 Auditory System(inner ear) "Regeneration medicine for inner ear diseases". The 28th International Kumamoto Medical Bioscience Symposium; Nov 15-16, 2012; Kumamoto, Japan
6. Ito J. Regeneration of Inner Ear. The hear FUTURE Workshop; Dec 3-6, 2012; Innsbruck, Austria.
7. Ito J. Instruction Course : Regeneration Medicine for Inner Ear Diseases. AAO-HNSF Annual Meeting & OTO EXPO2012; Sep 10-14, 2012; Orlando, FL, U.S.A.
8. Ito J. Lecture : Regeneration medicine for the inner ear diseases. 2nd National Otology and Neurotology Congress; May 10-13, 2012; Belek-Antalya, Turkey.
9. Ito J. Regeneration medicine for the inner ear disorders. 8th International Academic Conference / Workshop in Otology Rhinology and Laryngology; August 22-24, 2012; Malaga, Spain.
10. Ito J. Round Table : Revision cochlear implantation and reimplantation. 2nd National Otology and Neurotology Congress; May 10-13, 2012; Belek-Antalya, Turkey.
11. 伊藤 壽一 . Development of a new therapeutic method for hearing loss using anartificialauditory

- epithelium. 熊本内耳再生セミナー；平成 24 年 11 月 16 日，熊本.
12. 伊藤壽一. ランチョンセミナー7「内耳障害の再生医学的アプローチ」. 第 22 回日本耳科学会総会・学術講演会；平成 24 年 10 月 4 日～6 日，名古屋.
13. 伊藤壽一. 人工内耳の現状と新しい人工聴覚器の開発. 第 15 回北和耳鼻咽喉科病診連携懇話会；平成 24 年 7 月 28 日，奈良.
14. 伊藤壽一. 再生医療と難聴の治療. 第 38 回日本耳鼻咽喉科学会滋賀県地方部会総会・学術講演会特別講演；平成 24 年 4 月 8 日，草津.
15. 埴慎太郎，小池卓二，坂下輔，熊川孝三：人工内耳電極挿入時における蝸牛の振動挙動シミュレーション，日本機械学会 2012 年度年次大会 (2012. 9. 9-12)
16. 埴 慎太郎，坂下 輔，小池卓二，熊川 孝三：人工内耳電極挿入による基底板振動挙動変化，第 23 回バイオフィロンティア講演会 (2012. 10. 5-6)
17. 埴慎太郎，坂下輔，小池卓二，熊川孝三：人工内耳電極挿入時における基底板振動挙動解析，第 24 回バイオエンジニアリング講演会 (2013. 1. 9-11)
- G. 知的所有権の取得状況
- 1) 特許取得
- 特願 2012-191109
- 名称 人工感覚上皮
- 発明者 川野聡恭、伊藤壽一、中川隆之、新宅博文
- 出願人 国立大学法人大阪大学
- 2) 実用新案登録
- なし
- 3) その他
- なし

人工感覚上皮電極挿入による蝸牛基底板振動変化

電気通信大学大学院情報理工学研究科

知能機械工学専攻

小池卓二

1. 諸言

本プロジェクトで開発する人工感覚上皮は、蝸牛基底板の振動をセンシングして自然な補聴を行うことを目的としているが、人工感覚上皮の挿入により、基底板振動自体が変化してしまう可能性がある。そこで、有限要素法による蝸牛モデルを用い、下記に示した人工感覚上皮が基底板振動におよぼす影響について解析を行った。

- ・人工感覚上皮の挿入位置の影響
- ・人工感覚上皮の剛性の影響
- ・蝸牛窓膜の剛性の影響

2. モデルおよび解析方法

本研究では、アブミ骨と前庭、蝸牛からなるモデルを用いた (Fig. 1)。前庭部は、アブミ骨、輪状靭帯、前庭窓をモデル化し、蝸牛内部は基底板、骨ラセン板、蝸牛窓、および蝸牛小管をモデル化している。ここでは、解析の複雑化を避けるため、以下の仮定を導入し、モデルを単純化した。蝸牛モデルは直線形状とし、蝸牛各部の形状は、蝸牛基底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。実際の蝸牛断面は、ライスネル膜および基底板により、前庭階 (scala vestibuli, SV)、中央階 (scala media, SM)、鼓室階 (scala tympani, ST) の3つの階層に分けられているが、本モデルではライスネル膜を省略し前庭階と中央階を一体としてモデル化した。リンパ液の体積、基底板、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。基底板の異方性は考慮せず、等方弾性体と仮定した。リンパ液は非圧縮性の粘性流体と仮定した。境界条件は、基底板や蝸牛窓、輪状靭帯等の外周を完全に固定した。また、実際の蝸牛は骨に囲まれている器官であることから、リンパ液を取り囲む面は剛体壁として定義した。音の入力は、アブミ骨頭に音圧 0.2 Pa の正弦波を負荷した。

Fig. 2 は人工感覚上皮を基底板の直下にモデル化したものである。ここでは人工感覚上皮の形状を角柱とし、断面積と体積は既存の人工内耳電極と等しいものとした。人工感覚上皮は圧電フィルムや導線、フレームで構成されているが、本モデルでは材質一様とし、密度は 2500 kg/m^3 とした。ヤング率はシリコンゴムと同程度の 5 MPa

とし、ポアソン比は 0.49 とした。モデル化した基板・骨ラセン板と人工感覚上皮の間隔は、基部から頂部にかけて 40 μm で一様とし、その間にはリンパ液が存在する。境界条件は、人工感覚上皮の基部側の断面を完全に固定し、他の面は非固定として解析した。また、手術では人工感覚上皮を蝸牛窓から鼓室階へ挿入後、蝸牛窓を軟組織により閉鎖するため、術後の蝸牛窓膜の固着が想定される。そのため、蝸牛窓膜の変位を拘束した解析を行った。解析には汎用連成解析ソフト CFD-ACE+ Version 2009.4 (ESI CFD Inc., 国内総代理店：(株)ウェーブフロント) を使用した。

3. 人工感覚上皮の挿入位置が基板振動に及ぼす影響

3.1 背景

Fig. 3 に示すように蝸牛はライスネル膜と基板によって、前庭階、中央階、鼓室階の 3 つの階層に分けられている。この内、人工感覚上皮が挿入される階層は鼓室階である。そこで鼓室階中における人工感覚上皮の挿入位置の違いが基板振動に及ぼす影響を検証した。

3.2 解析条件

人工感覚上皮の挿入位置は Fig. 3 に示すように、(a) 基板直下、(b) 骨ラセン板直下、(c) 鼓室階下方に配置した場合をそれぞれ想定してモデル化を行った。

3.3 解析結果及び考察

解析結果の基板の振動の様子を Fig. 4 に示す。入力周波数 500 Hz の場合における、0.4 ms 毎の基板変位を示している。横軸は基板基部からの距離を基板の長さで正規化した値である。ここで基板の最大振幅値を D_{max} とする。次に、正常蝸牛における D_{max} に対する人工内耳人工感覚上皮挿入時の D_{max} の比を Fig. 5 に示す。

骨ラセン板直下と鼓室階下方の場合では、振幅比の変化はほぼ同様となった。基板振幅が最も低下したのは基板直下に人工感覚上皮を配置した場合であったが、他の挿入位置との振幅比の差は最大でも 5 dB 程度であり、臨床的には小さな値であった。以上の結果から、人工内耳人工感覚上皮の挿入位置の違いによって基板振動の振幅が大きな影響を受けることはないといえる。一方で、いずれの挿入位置においても、低音域における基板振幅が顕著に抑制されていることがわかる。解析では蝸牛窓膜の変位を拘束しているため、非圧縮であるリンパ液の移動が制限され、基板振動が低下したものと考えられる。

次に、特徴周波数分布すなわち、入力周波数と基板上における最大振幅位置の関係を Fig. 6 に示す。基板直下に人工感覚上皮を配置した場合は特徴周波数位置が大きく基部側へと移行することがわかった。一方、他の 2 つの挿入位置では正常内耳における値とほぼ等しい結果となった。

以上の結果より、鼓室階中における挿入位置の違いによって基板の振幅値には

顕著な差はみられないが、特徴周波数位置の変移量には差が生じることがわかった。これは基板の周波数弁別能に大きな影響を与える可能性があると考えられる。

4. 電極の剛性の影響

4.1 背景

実用時の人工感覚上皮の剛性は現在のところ不明である。そこで本項では、人工感覚上皮の剛性値を変化させることにより、基板振動に及ぼす影響を検証した。

4.2 解析条件

人工感覚上皮のヤング率を変えて解析を行った。これまでの解析ではシリコンゴムの値である 5 MPa としていたが、0.5, 50, 500 MPa の 3 通りに変化させて解析した。ここで、人工感覚上皮の挿入位置は骨ラセン板直下とした。蝸牛窓膜は完全固定とした。

4.3 解析結果及び考察

正常蝸牛に対する人工感覚上皮挿入時の基板振幅比を Fig. 7 に示す。人工感覚上皮のヤング率を下げ、0.5 MPa とした場合、500 Hz におけるノッチが消滅し、振幅比は 250 Hz から 2 kHz にかけて上昇していき、正常蝸牛の振幅に近づいた。一方、ヤング率を上昇させた場合は、人工感覚上皮が挿入されておらず蝸牛窓膜が固定されている場合の結果に近づいた。人工感覚上皮を挿入せずに蝸牛窓膜を固定した状態における振幅低下量は 47 dB となり、基板振幅比が最も抑制されていた。基板の振動は、基板の上下に存在するリンパ液の圧力差によって生じるとされているが、蝸牛窓膜の剛性が高まると、蝸牛窓膜の変位が小さくなり、リンパ液の移動が制限され、圧力差が生じにくくなると予測される。そのため、蝸牛窓膜の可動性が失われたことで基板の振幅も低下したと考えられる。一方、人工感覚上皮を挿入すると、上皮自体が変形しリンパ液の流動が起こるものと考えられる。このことから、人工感覚上皮の剛性は低い方が望ましいことが推察された。

5. 蝸牛窓膜の剛性の影響

5.1 背景

人工感覚上皮が蝸牛窓膜から挿入された後、蝸牛窓膜は軟組織によって閉鎖されることが予想される。これまでの解析では蝸牛窓膜を完全に固定させていたが、蝸牛窓膜閉鎖の状態は個々の症例で異なるものと思われる。そのため本項では蝸牛窓膜の剛性を変化させ、基板振動にどのような影響が表れるのかを検証した。

5.2 解析条件

蝸牛窓膜の固着の度合を想定し、50 MPa, 500 MPa, 5 GPa の 3 つの条件で解析を行った。この値は、通常の解析における蝸牛窓膜のヤング率 (5 MPa) と骨のヤング