

201224036B

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22年度～24年度 総合研究報告書

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22年度～24年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告

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. 研究成果の刊行に関する一覧表 31

III. 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））
総合研究報告書

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

新宅 博文

館野 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

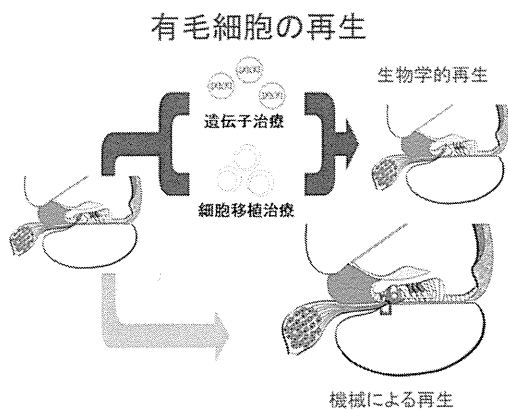
社会的問題といえる。聴覚再生が困難な理由のひとつに、一旦喪失した有毛細胞が再生しないことが知られており、有毛細胞再生に関する生物学的研究が多々行われており、一部有望な結果が得られている。有毛細胞再生への生物学的アプローチについては、大きく分けると3つのアプローチがなされている。ひとつは、傷害を受けた有毛細胞が細胞死に至る前に、自己修復を促す方法であり、傷害が軽度で、比較的早いタイミングでの介入が必要と考えられる。第2は、有毛細胞喪失後も残存している支持細胞による有毛細胞再生である。いいかえると、内在する細胞を用いた再生といえ、有毛細胞再生が可能な鳥類聴覚感覚上皮での有毛細胞再生のシステムを哺乳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板の振幅の増幅がない状態では、音響刺激による基板の振幅は大きく減弱するが、蝸牛基板の

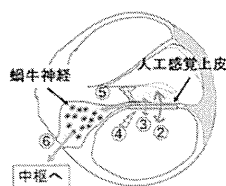
周波数特異性は残存している。われわれは、この蝸牛に残されている周波数弁別能を活かし、蝸牛基底板の振動を電気信号に変換することができれば、ある程度の周波数弁別がある聴覚を得ることができるのではないかと考えた。



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



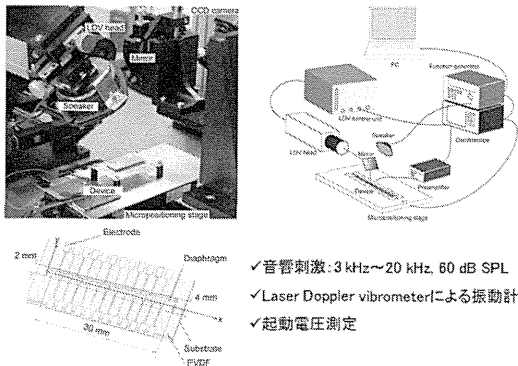
さらに、音響刺激を神経信号（電気信号）に変換する圧電素子膜に周波数特性を加味

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。

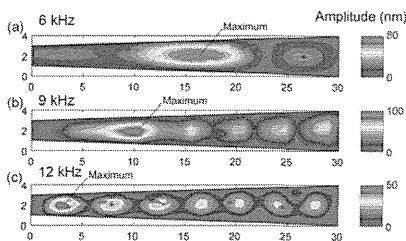
1) 圧電素子膜を用いて、音響刺激を電気信号に変換できることを示すプロトタイプを開発した。

1) 圧電素子膜での音響刺激から電気信号変換



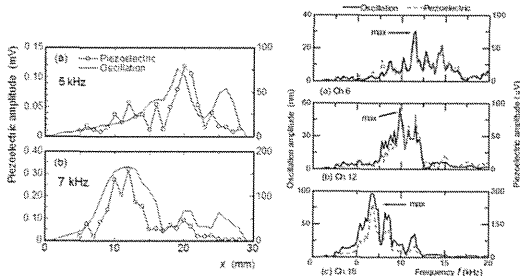
体外で音響刺激を与えると、刺激音圧の変化に伴い、圧電素子膜の振動振幅が増加し、これに伴う電気信号が増減が記録された。さらに与える音響周波数を変化させると、圧電素子膜の最大振幅が得られる部位が変化することが分かった。

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

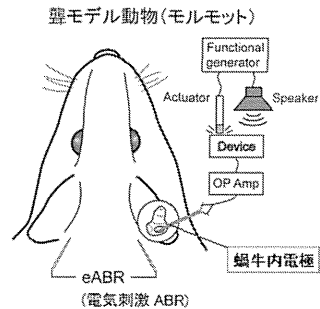


音響刺激周波数特異的に振動される部位で電圧が生じている

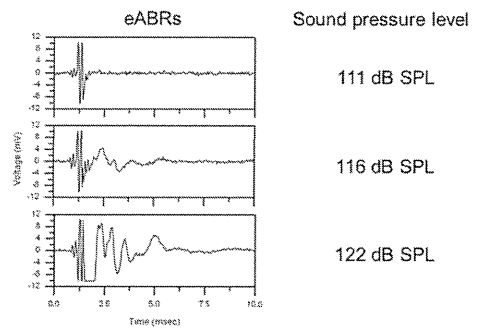
2) さらに、このプロトタイプデバイスに体外で音響刺激を与え、発生する電気刺激でモ

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



本研究課題では、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。

平成 22 年度には、以下の項目の研究開発を行った。

B. 研究方法

1) 圧電素子膜開発

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、過去の研究で使用した PVDF に加え、P(VDF/TrFE) など他の圧電素子素材、種々の膜厚を用い、最も理想的な起電力特性を持つデバイスを作製する。作製したデバイスの体外での音響刺激に対する反応、起電力を計測する。また、体外での至適な条件での音響刺激から得られる出力により、過去に開発したプロトタイプデバイスと同様にモルモットで聴性脳幹反応が得られるかどうかを検証する。

これまでの研究で使用した 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おり、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製作し、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る。上記の検討結果に基づき、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) 蝸牛基底板振動の圧電素子への伝達解析

上記①で開発したデバイスをモルモット蝸牛基底回転に埋め込み、経外耳道で与えた音響刺激による圧電素子膜の振動をレーザードップラー法で計測し、蝸牛基底板振動との比較検討を行う。

同時に、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底板との位置関係、デバイスの長さが与える影響についての解析を行った。さらに、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) モルモット蝸牛埋め込み実験

圧電素子デバイスをモルモット蝸牛に埋め込み、聴性脳幹反応を記録することを目的とする。本年度は、モルモット側頭骨を摘出し、蝸牛基底回転にデバイスを留置し、あぶみ骨をアクチュエーターで機械的振動を与えることにより、音響刺激を与え、モルモット蝸牛内に留置したデバイスからの電気出力を計測した。

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。

5) ヒト側頭骨への埋め込み実験

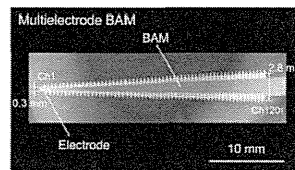
凍結ヒト側頭骨標本を用い、圧電素子デバイスの蝸牛基底回転鼓室階への挿入固定を想定した埋め込み実験を行い、手術手技、特に蝸牛内への低侵襲なデバイス挿入、固定に関する問題点を明らかにすることを目的とした。

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。

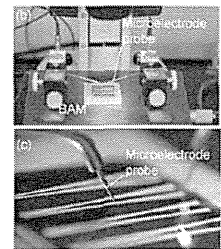
C. 研究結果

1) 圧電素子膜開発

第一に、圧電素子膜の薄膜化による出力向上について検討した。すでに報告したプロトタイプデバイスの圧電素子膜の全体の膜厚を約 1/40 ($1 \mu\text{m}$) とし、素材を P(VDF/TrFE) に変更し、電極数 120 の新プロトタイプを作製した。

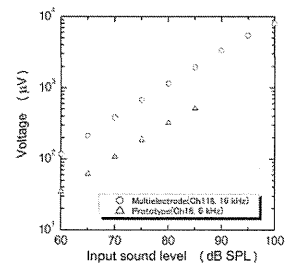


厚み: 約 $1 \mu\text{m}$ (プロトタイプの 1/40)
圧電膜(P(VDF-TrFE)): 480 nm
弾性層および電極: 540 nm
電極数: 120



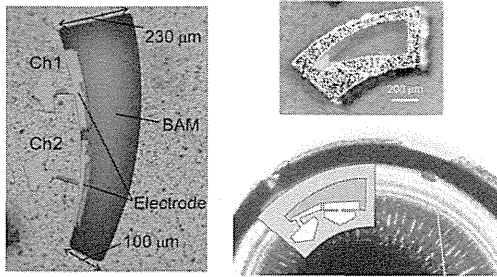
測定時の様子

音響刺激に対する出力を計測した。結果、以前に開発したプロトタイプの約 20 倍の出力を記録することができた。



◆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

モルモット蝸牛基底回転への埋め込みに関して、モルモット蝸牛基底回転の形態学的な解析を行い、デザインを決定した。

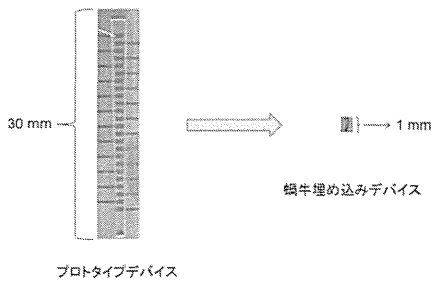


Cochlear base turn of a guinea pig

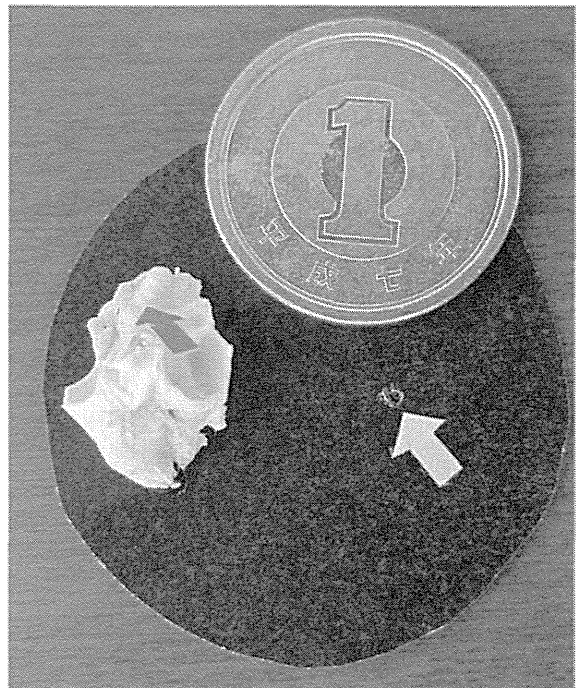
モルモット蝸牛基底回転のサイズに合わせて設計

圧電素子膜として P(VDF/TrFE) を用い、デバイスを作製した。プロトタイプとの大きさの違いを示す。

3) 蝸牛内埋め込み可能デバイスの作製

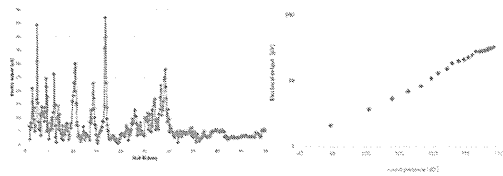


モルモット側頭骨、蝸牛 (オレンジ色矢印)、埋め込み型デバイス (黄色矢印)、比較対象とした 1 円硬貨を示す。



次に、作製した小型埋め込み型デバイスからの出力特性を検討した。

4) 埋め込み型デバイスでの音響→電気信号変換



●条件

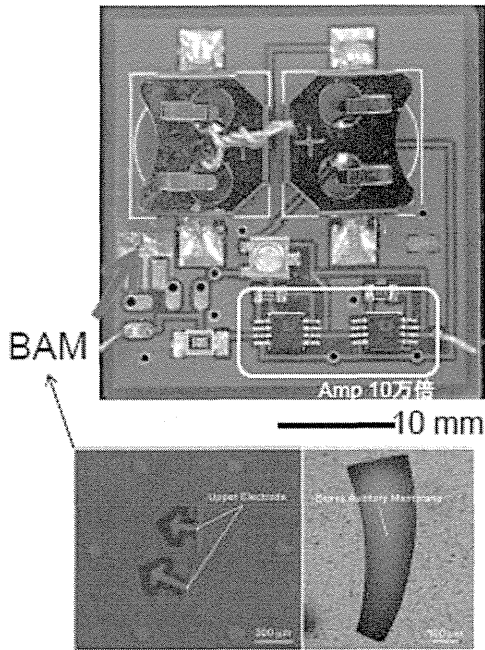
- 音圧: 75 dB
- 周波数: 16.8 kHz
- 使用電極: Ch1

●結果

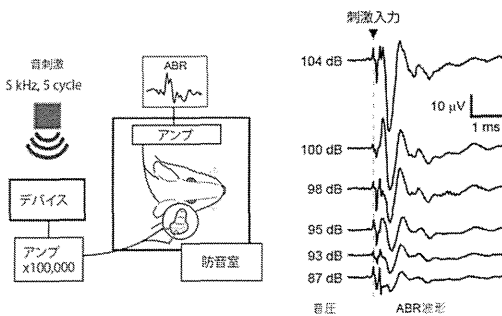
出力:
47.3 μV (75 dB)
1.68 mV (100 dB)

プロトタイプとほぼ同程度の電圧出力を得ることに成功

結果、プロトタイプと同等の出力特性が得られることが分かった。この埋め込み型デバイスに体外で音響刺激を与え、得られた出力を増幅し、モルモットから聴性脳幹反応が記録できるかどうかを調べた。

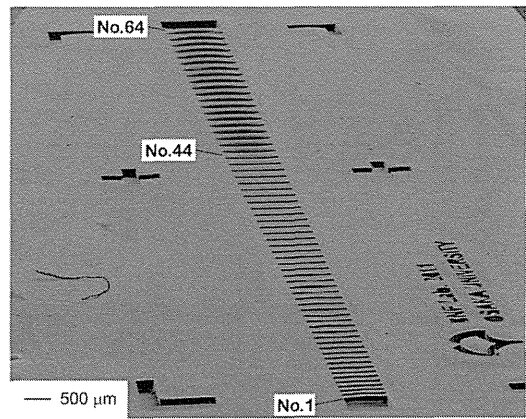


デバイスからの出力は、上の図にある基板の上に小型増幅器を設置し、出力を増幅させた。結果、聴性脳幹反応を記録することができ、この小型埋め込み型デバイスは、プロトタイプと同等の性能を持つことが示された。

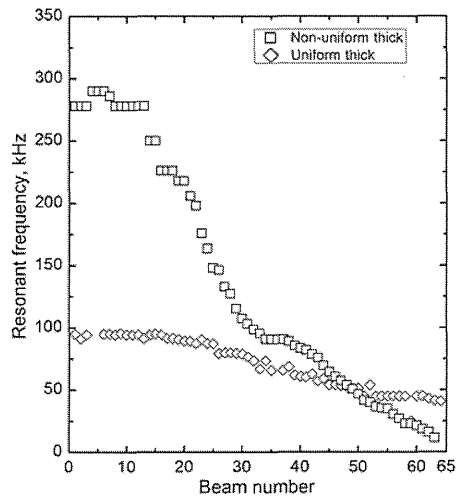


埋め込み型デバイスでも聴性脳幹反応が得られた

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。

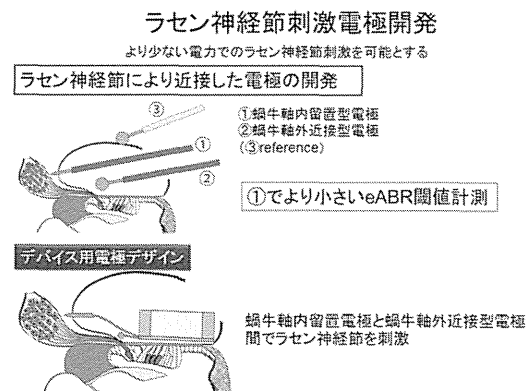
まず、原則的に平成 23 年度と同様のデザインでデバイスを作製し、新規圧電素子材料での体外にて音響に対する反応性を計測した。新規圧電素子材料としては、起電力増加が期待できるものを選択したが、大幅な出力増加を記録できなかった。同時に計測した圧電素子膜の振動解析結果から、音響により誘導される振動振幅が小さいことが判明した。すなわち、より薄膜化を進め、振動特性を高めることにより出力向上が期待できることが予想された。また、フレームへの圧電素子膜固定方法などを変更し、より振動しやすいデザインとすることによっても、出力向上が期待できると考えられた。デバイスの強度などを考慮し、圧電素子膜の厚さを変更せずに、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

圧電素子膜が発生した電気出力をいかに効率よく蝸牛ラセン神経節に伝達するかも重要な課題である。ボール型、針型の小型電極を作製し、正常モルモットを用いて、電気刺激聴性脳幹反応の閾値の比較を行った。



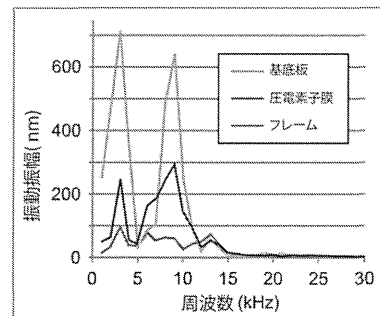
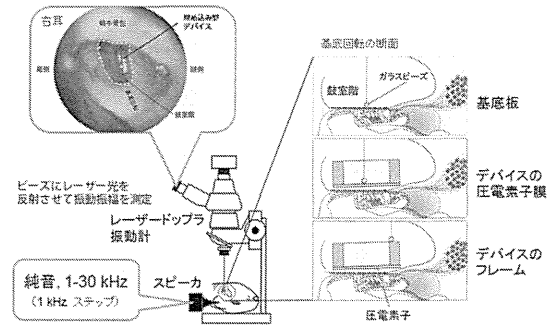
結果、電極をラセン神経節が存在するローゼンタール管に刺入することにより、鼓室階にボール電極を留置する場合に比べて、約 1/10 の刺激電圧で聴性脳幹反応を記録できることが分かった。

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。

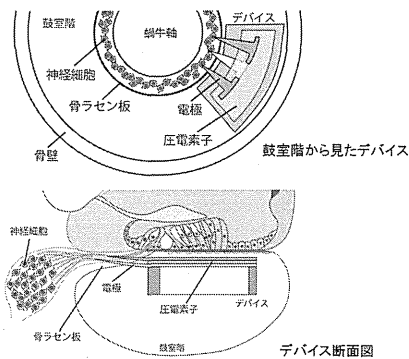
しかし、平成 23 年度の実験結果から、実際にデバイスに電極を付着させた場合、電極の損傷を伴わずに蝸牛軸内に固定することが困難であるという問題点が呈示されていた。この問題を解決するために、電極素材、圧電素子デバイスとの接着方法を変更すると同時にデザインに改訂を加えた。異なる電極長のデバイスを作製し、モルモット蝸牛鼓室階から蝸牛軸への装着実験を行った。結果、電極 2 本を確実に挿入できる事が判明し、手術操作の確実性向上のために加えるべきデザイン変更点が明確となった。実際の埋め込み実験に使用するデバイスの詳細な仕様を決定することができた。

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
➤ 基板と同じ周波数で反応を認めた

ラセン神経節刺激電極付デバイスデザイン

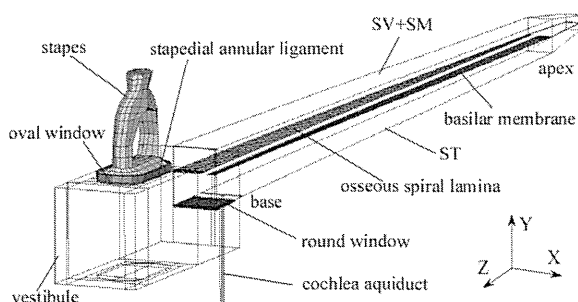


3) 蝸牛基板振動の圧電素子への伝達解析
モルモットを用い、蝸牛基底回転を開放し、

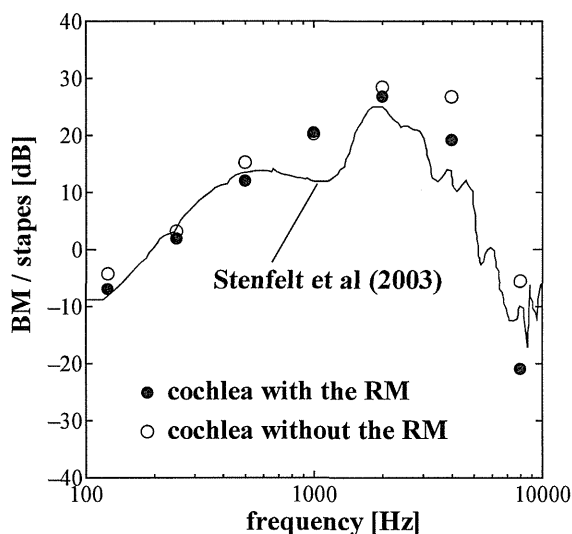
鼓室階から基板状にビーズを留置し、外耳道から音響刺激を加えた際のビーズの動きをレーザードップラー法で解析したところ、上の図のグラフに示すように 2 峰性のピークが認められた。次に、デバイスを基板上に留置し、ビーズを圧電素子膜上におき、振幅を測定したところ、振幅はやや低下するものの、圧電素子膜の刺激には十分な振幅が、基板と同じ周波数特性で観察された。次に、ビーズをデバイスのフレームにおき、振動を測定したところ、ほとんど振動は測定されなかった。以上から、外耳道からの音響刺激により、モルモット蝸牛鼓室階に留置されたデバイスの圧電素子膜に振動が伝えられることが明らかとなった。

数値モデル解析では、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、蝸牛内部は基底板、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底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。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。

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底板の変形の時間変化を示す。縦軸が基底板変位、横軸が基底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底部(base)側で、基底板の振幅は最大となった。

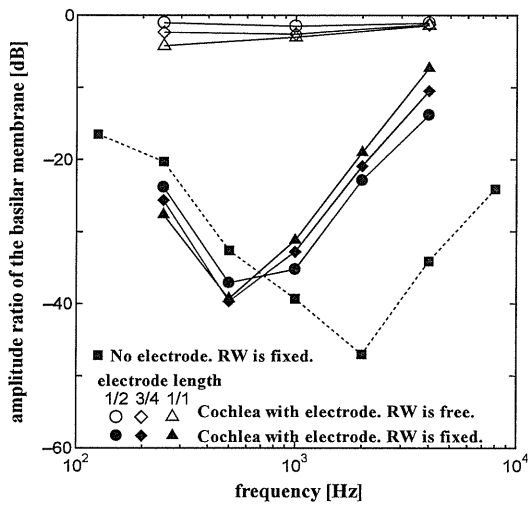


下図に、アブミ骨底板の振幅に対する基底板の振幅比の周波数変化を示す。解析結果をドット(●:ライスネル膜を付加したモデル, ○:ライスネル膜を省略したモデル)、測定結果⁽³⁾を実線で示す。ライスネル膜を付加したモデル、省略したモデルにおいて大きな差は無かったが、ライスネル膜を付加したモデルの方が、高周波数において、より測定結果に近い値が得られた。



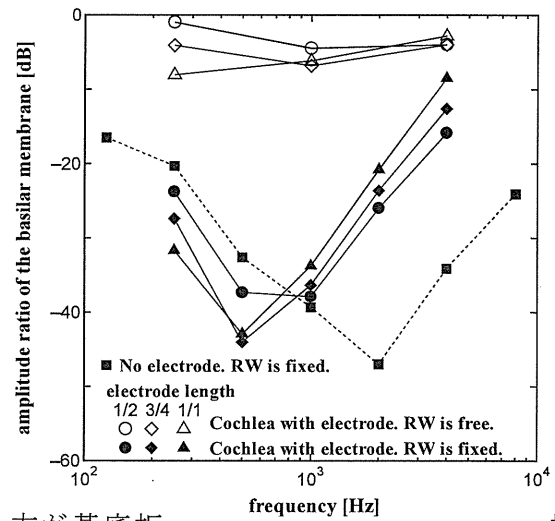
圧電素子デバイスは蝸牛内に留置され、音刺激により振動変形することで電気信号を生み出すが、圧電素子デバイスを蝸牛内に留置することで、本来の基底板の振動にどのような影響が有るのかは不明である。そこで、鼓室階に圧電素子デバイスを挿入した場合の基底板振動変化のシミュレーションを行った。

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。

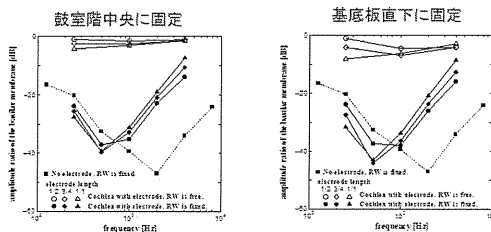
圧電素子デバイスを基底板直下に挿入したモデルにより得られた、正常内耳に対する基底板振幅比の周波数変化を示す。

圧電素子デバイスを基底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、基底板振幅は低下した。基底板近傍に圧電素子デバイスが存在すると、基底板近傍のリンパ液の流動性が低下し、基底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底板に対して 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。

基底板振動に与える影響

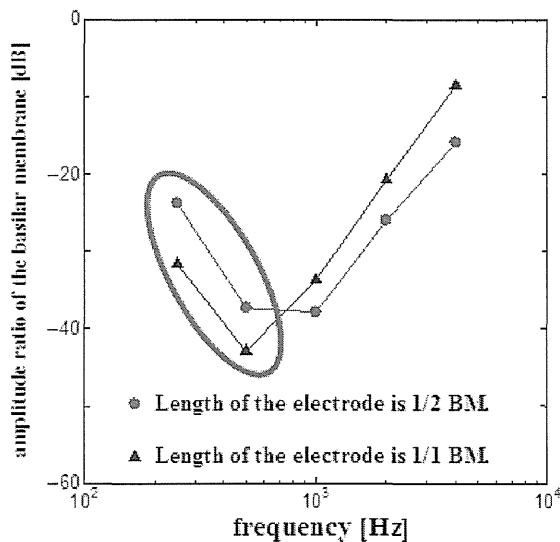
- ✓ 手術方法: 経正円窓 VS Cochleostomy
- ✓ デバイスの長さ
- ✓ デバイスの位置



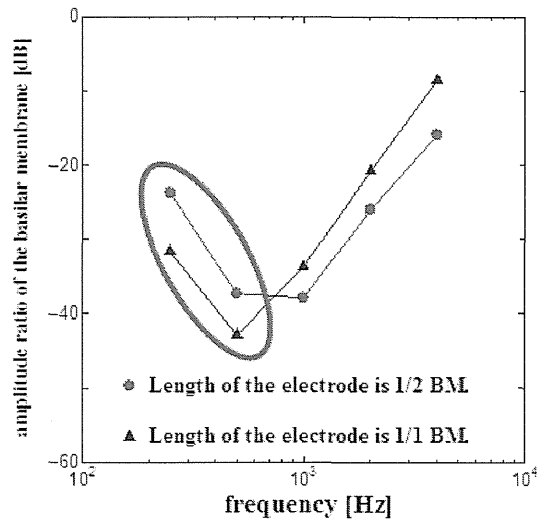
正円窓膜をintactに保ち、鼓室階中央にデバイスを固定するのがよい
デバイスの長さは、低周波数音域に影響する

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。

最終年度には、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。

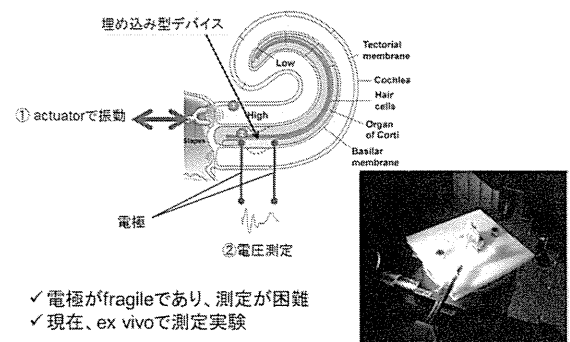


結果をまとめると、鼓室階内への人工内耳電極程度の大きさの異物を挿入する場合、基板振動振幅は低下し、その低下量は異物の長さの違いにより変化した。異物の挿入により、基板の特徴周波数分布が変化した。人工感覚上皮の設計には、基板の特徴周波数変化も考慮する必要があることが示唆された。

4) モルモット蝸牛埋め込み実験

作製した埋め込み型デバイスを用い、実際にモルモット蝸牛に埋め込んだ後に、起電力が得られるかについて、ex vivo のシステムを構築して解析した。

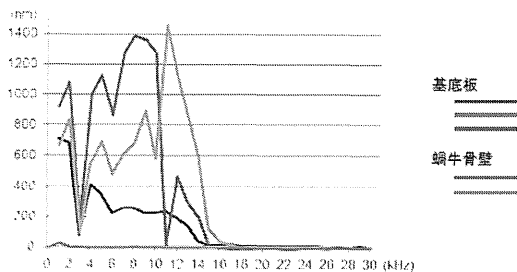
生体内での音響刺激による起電



まず、あぶみ骨を介した音響刺激で、蝸牛基

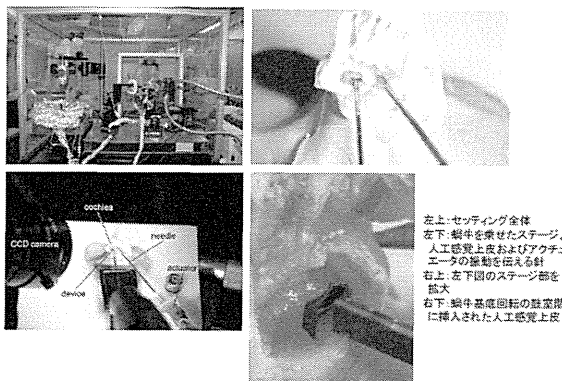
底回転基板に振動が伝えられているか、すなわち、今回用いたシステムの妥当性を評価した。

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板は振動した



レーザードップラー法にて振動を計測したところ、あぶみ骨振動により、蝸牛基底回転基板に振動が伝わっていることが示された。コントロールとして、蝸牛の骨壁に振動は認められず、今回のシステムが *ex vivo* のシステムとして妥当であることが示された。システムの概要を示す。

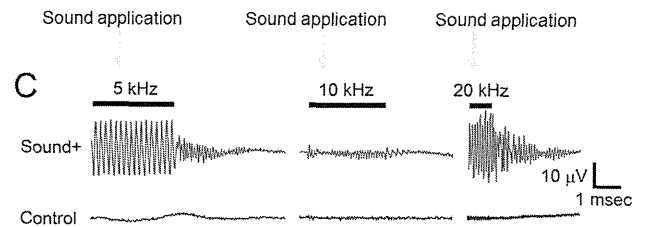
セッティング



あぶみ骨を刺激するアクチュエーターからのノイズを除去するために、アクチュエーターとあぶみ骨が接しない条件で、ノイズのみを測定し、その後、アクチュエーターをあぶみ骨に接触させ、デバイスから得られる電圧を測定した。結果、デバイスから電圧 (2–10 μV) が記録され、再現性があることが確

認できた。

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。



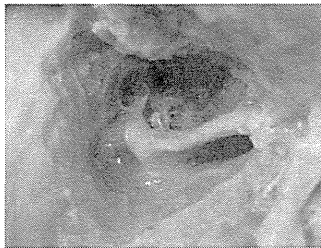
さらに、興味深い点として、音響刺激停止後に電氣的出力が徐々に低下することが記録され、生物学的反応を示すことが示唆された。

次に、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。従来的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。

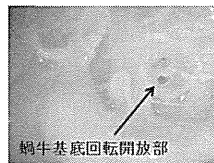
5) ヒト側頭骨への埋め込み実験

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 μ 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。



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

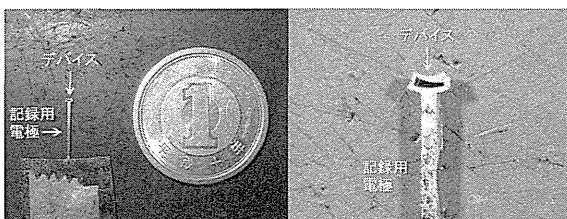


マイクロマニピレーターにてデバイスを挿入



基底板直下に設置されたデバイス

ヒト側頭骨デバイス挿入実験



D. 考察

本研究で開発するデバイスにより得られると想定される聴覚を既存のデバイスにより得られる聴覚と比較した。補聴器や人工中耳で得られる聴覚は、蝸牛に少なくとも内有毛細胞が残っている状態で、外有毛細胞障害により聴力が低下している状態と考えられる。あるいは、蝸牛外側壁の障害などにより内リンパ電位が低下している状態が想定される。このような状態の蝸牛への入力を増大、すなわち、基底板振動を増強してやることにより、聴覚信号がラセン神経節に伝わる状況を作り、聴力を改善させていると考えられる。もちろん、体外デバイスは必要となる。音刺激から神経信号(電気信号)への役割は、残存する内有毛細胞が担っている。周波数弁別の機能は、主として蝸牛が行っていると考えられる。補聴器では、手術は不要だが、人工中耳では手術は不可欠である。一方、人工内耳では、内有毛細胞が存在しない、あるいは、高度に障害されている状態であり、直接ラセン神経節を電極により刺激することで聴覚が得られている。周波数弁別は電極の位置と体外の器機によりなされており、音響刺激から電気刺激への変換も体外の器機が行っている。本研究課題で開発する人工感覚上皮では、周波数弁別は蝸牛が主に行っているが、デバイス自体もその形状により周波数特性を持つことができる。音響刺激から電気刺激への変換は、蝸牛内に留置されたデバイスが行い、デバイスから発生する電気刺激がラセン神経節を刺激することにより、聴覚刺激が

得られる。人工感覚上皮は、補聴器や人工中耳の適応となる内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、人工感覚上皮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できる。現在の問題点として、出力不足があるが、内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。

モルモットを用いた *in vivo*、*ex vivo* の実験により、われわれが考案した人工感覚上皮デバイスが実際に働くことを示すことができた。しかしながら、埋め込みによる聴性脳幹反応誘導には、出力改善の問題があった。これに対して、研究最終年度に開発したデバイスでは、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。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す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示唆されたが、研究最終年度には、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。一連の研究成果により、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。

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、低音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が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、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。また、デバイスの安全性面から行った長期埋め込み実験では、既存の人工内耳電極をコントロールとして実験を行ったが、明らかな蝸牛組織障害は認められず、人工内耳電極挿入蝸牛と圧電素子デバイス蝸牛の間に明らかな差異は認められなかった。したがって、開発したデバイスは、人工内耳電極とほぼ同等の安全性を有するのではないかと推察される。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。

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・人工感覚上皮の開発として、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の作製、ラセン神経節刺激条件至適化のための電極開発を行い、モルモット蝸牛への埋め込み実験により、外耳道から与えた音響刺激がデバイスの圧電素子膜を適切に振動させること、中耳伝音系からの音響刺激によりデバイスが発電することを確認した。また、数値モデル解析から、蝸牛基底回転のみに挿入する大きさのデバイスでは、蝸牛基底板に与える周波数特性の変化の影響が小さいことが示唆された。圧電素子膜の厚さが変化するモデルの作製実験から、デバイスの周波数特性を向上されることが可能であることが示唆された。さらに、研究最終年度には、これまでの *in vivo* 実験結果からモルモットで聴性脳幹反応を誘導するために必要と推定される出力の数値目標をクリアすることができた。実際の埋め込み実験に十分耐えうる電極開発も行うことができた。これらの研究成果は、われわれが考案した人工感覚上皮の実現性を示すものといえる。

F. 健康危険情報

特記すべき健康危険情報はない。