

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17H01769

研究課題名（和文）非侵襲・新型人工内耳の開発

研究課題名（英文）Non-invasive hearing prosthesis using infrared laser

研究代表者

小林 耕太（Kobayashi, Kohta）

同志社大学・生命医科学部・教授

研究者番号：40512736

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、これまでの侵襲性の高い人工内耳に代わる新しい手法として、赤外光レーザーによって神経を刺激する手法に着目し、非接触で聴覚神経を刺激することで音知覚が生まれることを定量的に明らかにし、また将来的には非侵襲の人工内耳の開発を目指して、それに必要となる神経科学的基盤に関する基礎的な研究をおこなった。結果、外科手術を必要としない赤外光レーザー人工内耳の実現可能性が示された。今後、社会の老齢化によって一層の深刻化が確実な難聴問題の解決につながりえる成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

言葉や環境音などが聞きづらい、難聴の症状は、高齢者の2割以上が体験する、極めて大きな社会的な課題である。本研究では、赤外光レーザーによって非接触で聴覚神経を刺激することで音知覚が生まれるかを、実験動物（スナネズミ）を対象として検討した。行動実験・生理実験の結果、レーザー刺激は聴覚末梢および中枢を刺激可能であることおよび露光量を調節することで音の大きさ知覚を制御できることが示唆された。この結果は侵襲性が低いレーザー人工内耳・補聴器の実現性を示す

研究成果の概要（英文）：This study focused on novel method for stimulating nerves with an infrared laser as a substitute for the highly invasive cochlear implants. We demonstrated that sound perception is generated by stimulating auditory nerves without contacting tissues. In addition, for developing a non-invasive cochlear implant in the future, we conducted basic research on neurophysiological basis of it. The results show the feasibility of an infrared laser cochlear implant that does not require surgery, will lead to the solution of the deafness problem, which will become more serious due to the aging of society.

研究分野：音響生物学, 神経行動学

キーワード：赤外レーザー 補聴器 人工内耳

1. 研究開始当初の背景

聴覚障害は、世界の全人口の5%以上にあたる人々(約4億人)が患っている、最も広範に観察される感覚障害である。特に、先進国では高齢化が進行しており、75歳以上の約40%、65歳から75歳までの約23%、の高齢者が老人性難聴者を患っている。難聴は音声コミュニケーションを行う機会や意欲を奪うため、高齢者の社会参加にとって大きな障害となる¹。また、老人性難聴と認知症の強い相関が近年になり明らかにされており、難聴が認知症の危険因子となると示唆される。

難聴を補助する代表的な医療機器・装具として補聴器があげられる。マイクロフォンで受信した音を、信号処理機で音の増幅・加工し、外耳道に設置した小型スピーカーから再生・提示することで聴力を補助する。しかし、残存聴力が無い者つまり蝸牛内の有毛細胞に重度の障害を持ち、音の振動を神経信号に変換できない高度難聴者の聴力は補聴器では再建することは困難である。

高度難聴者の聴覚を再建するほぼ唯一の方法は人工内耳である。蝸牛内に神経刺激用の電極を挿入し、電気刺激を蝸牛神経に加えることで聞き取り能力を補完する人工感覚器である。同装具は高度難聴者の聴力を再建する極めて高い効果を持っているが、外科手術による合併症の危険性が伴い、侵襲性により、人工内耳を気軽に装用できないことが多くの難聴者にとって問題となっている²。

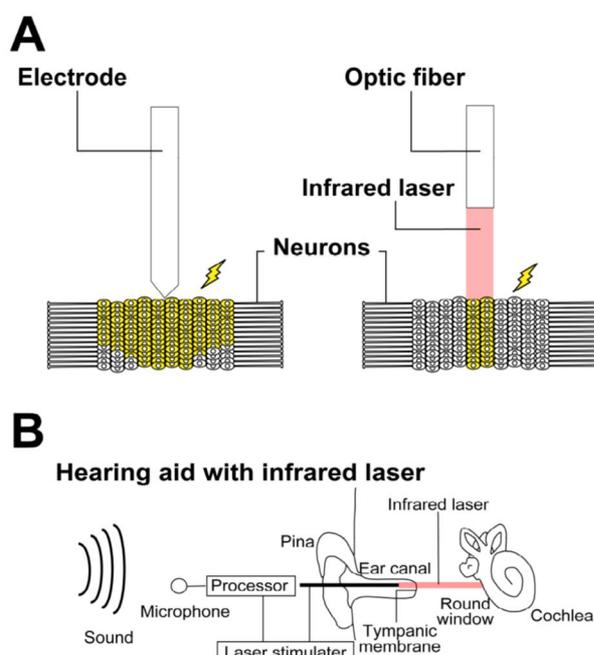


図1 新型人工補聴器・内耳の概念図

2. 研究の目的

本申請計画では、上記の問題を解決するために、赤外光レーザーを用いた神経刺激方法を人工内耳・補聴器に応用することを目的としている(図1)。神経細胞膜中のイオンチャネルの多くは、熱に対する感受性を持つため、赤外光レーザーを照射することで神経活動を誘発できる³。同刺激方法は従来の電気刺激と比較し複数の利点をもつ。レーザーを収束させることで極めて微小な領域に限定して刺激することができる、生体外のレーザー刺激用光ファイバーから照射した光により、組織に接触することなく神経を刺激できる、レーザー刺激中に電気生理学的計測が可能であり、「聴こえ」を神経活動に基づいて定量化できる点である。本研究では、赤外光レーザー刺激の利点を活かし、外科手術を必要せず蝸牛神経を刺激する新型人工内耳の開発を目指した。

3. 研究の方法

(1) スナネズミを対象とした実験

スナネズミの外耳道に設置した光ファイバーから赤外光レーザーを経鼓膜的に蝸牛神経に照射し、このときの蝸牛応答を計測した。経鼓膜レーザー刺激が、有毛細胞由来の蝸牛マイクロフォン電位を生じさせることなく、蝸牛神経由来の複合活動電位を生じさせ得るかを検討した。

続いて音刺激、レーザー刺激が誘発する大脳皮質の応答を計測し、レーザー刺激が生み出す音の「聞こえ」を評価した。大脳皮質聴覚野は場所によって異なる周波数の情報処理を行っているため、音色の違いにより反応の時空間パターンが変化する。そのため、レーザー刺激が誘発する聴覚野の反応パターンを計測することで、レーザー刺激が誘発する聴覚知覚を推定できる。神経活動はフラビン蛋白蛍光イメージングを用いて定量化した。

最後にレーザー刺激で音の「聞こえ」を制御する刺激方法の確立を行った。レーザー刺激が誘発する知覚内容を評価するために、頭部固定条件下のスナネズミを用いて古典的条件付けを行った。音刺激と報酬を対呈示することにより、刺激と報酬の関係を学習させた。報酬を与えずに音刺激の提示のみで行動応答(舐め行動)が観察されることを確認した後、レーザー刺激を提示した時の行動応答を計測し、音刺激の結果と比較した。

(2) ヒトを対象とした実験

ヒトを被験者とした音響心理実験を行い、レーザーで言語音声再現する刺激アルゴリズムの確立をめざした。上記の動物研究により、レーザー刺激が生み出す音色知覚はクリック音と類似しており、露光量を調節することで音の大きさ知覚を制御できる可能性が示唆された。そのため、クリック音の繰り返し周波数及び強度を変調させることで言語音声の持つフォルマント周波数(声道の共鳴特性)を再現したレーザー人工内耳のシミュレーション音声を作成した(図2)。シミュレーション音声を健聴者に提示しその「聞こえ」を定量化した。

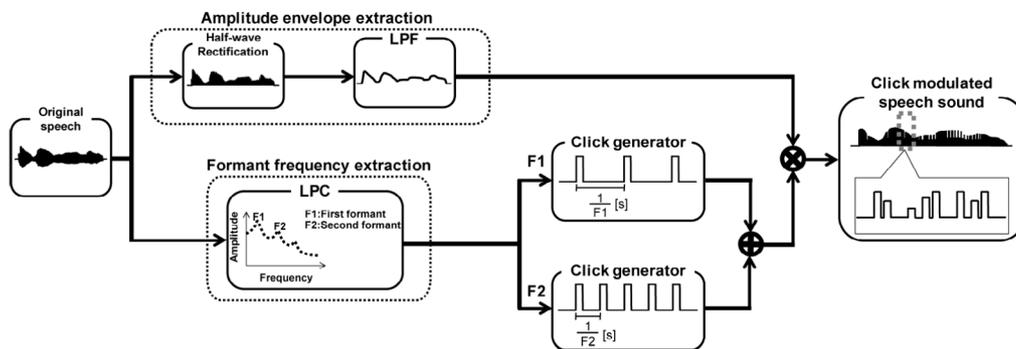


図2 近赤外レーザー人工内耳の生み出す「聞こえ」をシミュレーションした音声の作成アルゴリズム。原音声の振幅崩落およびフォルマントのピーク周波数の時間遷移を抽出し、それぞれをクリック列の振幅および繰り返し周期に適用することで作成する。

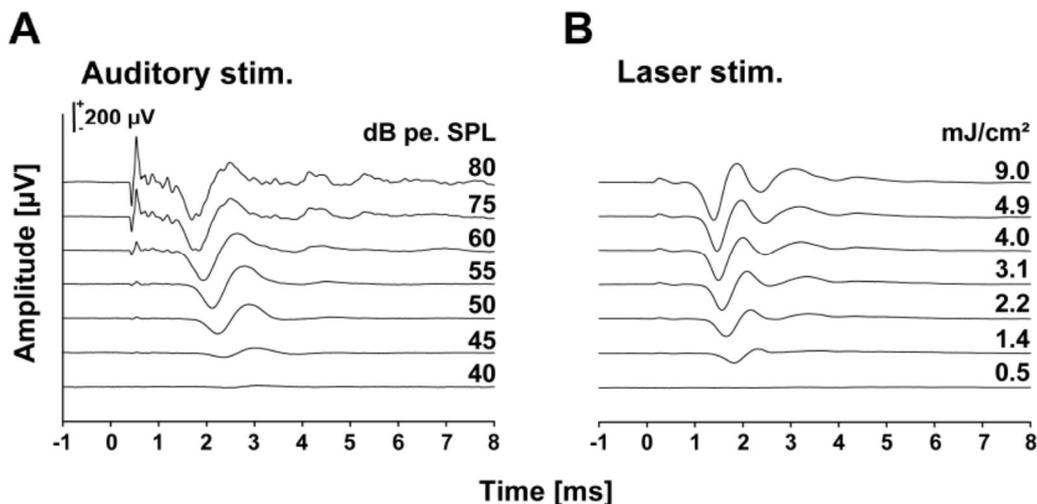


図3 音刺激(A)と蝸牛レーザー刺激(B)の比較: 蝸牛神経由来の複合活動電位記録。レーザー刺激は有毛細胞由来の蝸牛マイクロフォン電位を引き起こすことなく、蝸牛神経の活動を引き起こすことができる。

4. 研究成果

(1) スナネズミを対象とした実験

蝸牛レーザー刺激は、蝸牛神経由来の複合活動電位を生じさせるが、その際に有毛細胞由来の蝸牛マイクロフォン電位は記録されなかった(図3)。この結果は、レーザーが鼓膜、耳小骨、有毛細胞をバイパスして蝸牛神経を直接刺激することに成功したことを示唆する。また、鼓膜を破壊する難聴処理が、レーザー刺激の誘発する蝸牛応答に与える影響を調べると、レーザー刺激が誘発する蝸牛応答は、音刺激が誘発する応答よりも難聴による閾値上昇が小さかった。これらの結果から、レーザー刺激を人工内耳に応用することで難聴者の聴力を再建可能であることが示唆された。

続く実験では、音刺激、レーザー刺激が誘発する大脳皮質の応答を計測し比較をおこなった。レーザー刺激が誘発する聴覚野の反応パターンを計測することで、レーザー刺激が誘発する聴覚知覚を推定可能である。フラビン蛋白蛍光イメージングを用いて、レーザー刺激が誘発する聴覚野の活動を記録し、音刺激の結果と比較した。結果、レーザー刺激が誘発する聴覚野の活動はクリック音を提示した時の反応のように、聴覚野の大部分を同時に活動させた(図4)。この結果は、レーザー刺激が生み出す聴覚知覚はクリック音のような音色であることを示している。

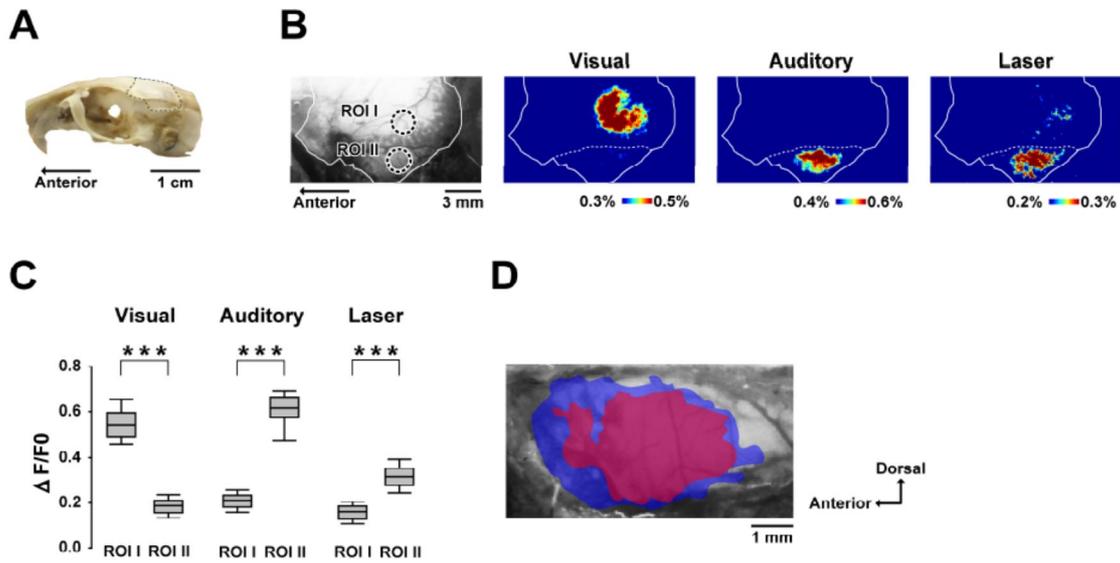


図4 フラビン蛋白蛍光イメージングを用いた、レーザー刺激による皮質活動の記録。A スナネズミ頭蓋、B 左より、記録部位(左側頭および後頭葉)の写真、視覚、レーザー、聴覚刺激後の活動(反応の最大時点で記録)の反応強度の分布をカラーで示した比較。C 活動強度(ROI内)の比較。聴覚刺激時に活動が上昇する部位(ROI II)がレーザー刺激にも応答をしめず。視覚野と推定される部位(ROI I)はレーザー刺激に応答しない。C 活動領域の比較(音(青)vs レーザー(紫))。活動範囲の比較からレーザー刺激の音質はクリック音に近似していると推定できる。この知見をヒトのシミュレーション実験に適用した。

最後に、頭部固定条件下のスナネズミを用いて古典的条件付け(音刺激と報酬を対呈示)をおこない、レーザー刺激を提示した時の行動応答を計測した。結果、レーザー刺激を提示すると音刺激を提示した時と同様に、被験体の行動応答(1 s 間に舐めた回数)が増加した(図5)。また、音刺激の音圧レベルを変化させた時と同様に、レーザー刺激の露光量に依存して、行動応答が増加した。この結果は、レーザー刺激が聴覚知覚を生み出し、露光量を調節することで音の大きさ知覚を制御できる可能性を示す。

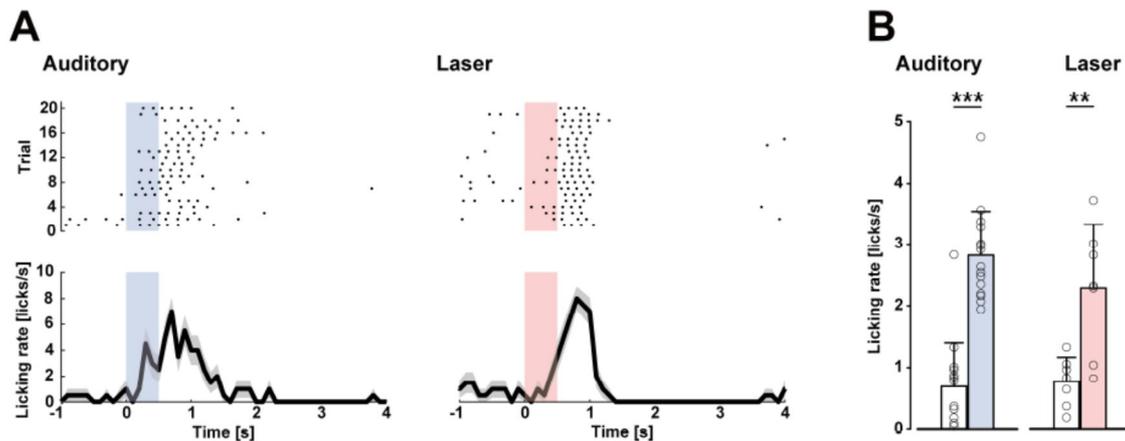


図5 テスト施行にけるネズミの飲水行動の比較 聴覚とレーザーで同様な行動を誘発可能
A上(ラスタープロット)薄色部分は刺激区間を示す。各点は動物が取水口をなめた時点を示す。A下はヒストグラム。B 無刺激区間との飲水回数の差。各白丸は個体データ。

(2) ヒトを対象とした実験

同音声は母音・子音ともに少なくとも部分的に音声として知覚されることが明らかになった。被験者は、母音、子音ともに統計的にはチャンスレベルよりも有意に正確に原音を知覚することが可能であった(図6)。このような知覚を得るには数分、試行位数にして10トライアル程度、の聞き取り訓練しか要しなかった。さらに引き続き、聞き取り訓練をおこなうと音声の聞き取りの正答率が向上し、その学習効果は一定期間以上(1週間以上)維持される事が示された。この結果は、音声のフォルマント周波数と音圧の時間変化をレーザーで再現することで、レーザー人工内耳装用者が言語を知覚できる可能性を示す。本研究の成果により、外科手術を必要としない赤外光レーザー人工内耳の実現可能性を示せた。今後の研究で、レーザーを長期照射した際の安全性や、レーザーの照射部位を高い精度で制御できる刺激装置が開発されれば、レーザー人工内耳のヒトへの応用が期待できる。

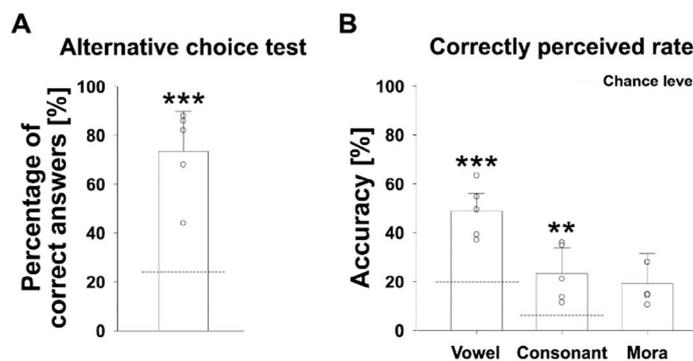


図6 近赤外レーザー人工内耳のシミュレーション音声の聞き取り

< 引用文献 >

NIH Publication, No. 00-4798

NIH Publication, No. 13-4340

Wells J, Kao C, Mariappan K, Albea J, Jansen ED, Konrad P, Mahadevan-Jansen A (2005) Optical stimulation of neural tissue in vivo. Opt Lett 30:504-506.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tamai Yuta, Ito Yuki, Furuyama Takafumi, Horinouchi Kensuke, Murashima Nagomi, Michimoto Itsuki, Hishida Ryuichi, Shibuki Katsuei, Hiryu Shizuko, Kobayasi Kohta I.	4. 巻 15
2. 論文標題 Auditory cortical activity elicited by infrared laser irradiation from the outer ear in Mongolian gerbils	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0240227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0240227	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 重山 堯史, 玉井 湧太, 松本 和之, 小林 耕太	4. 巻 61
2. 論文標題 老人性難聴に対する赤外光レーザー人工内耳の有効性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 同志社大学ハリス理化学研究報告	6. 最初と最後の頁 215-220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14988/00027856	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tamai Yuta, Matsumoto Kazuyuki, Ito Airi, Hiryu Shizuko, Kobayasi Kohta I.	4. 巻 2
2. 論文標題 Speech Encoding Scheme for The Extra-cochlear Laser Stimulation System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the IEEE Life Sciences and Technologies	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/LifeTech48969.2020.1570617446	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Y. Tamai, K. Horinouchi, S. Hiryu, K. I. Kobayasi	4. 巻 1
2. 論文標題 Infrared Laser Stimulation of Cochlear Nerve through a Tympanic Membrane	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of IEEE LifeTech2019	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Furuyama, J. Nakamura, K. I. Kobayasi	4. 巻 1
2. 論文標題 The suppression of neural epileptic activity on stimulation with a near-infrared laser	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of IEEE LifeTech2019	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furuyama Takafumi, Kobayasi Kohta I., Riquimaroux Hiroshi	4. 巻 220
2. 論文標題 Acoustic characteristics used by Japanese macaques for individual discrimination	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Experimental Biology	6. 最初と最後の頁 3571 ~ 3578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jeb.154765	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamai, Yuta Shinpo, Yuka Horinouchi, Kensuke Hiryu, Shizuko Kobayasi, Kohta I.	4. 巻 57
2. 論文標題 Infrared neural stimulation evokes auditory brain stem responses following the acoustic feature of speech sounds	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 同志社大学ハリス理化学研究報告	6. 最初と最後の頁 254 ~ 261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14988/pa.2017.0000015336	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamai, Yuta Hiryu, Shizuko Kobayasi, Kohta I.	4. 巻 2017
2. 論文標題 Demonstration of a novel speech-coding method for single-channel cochlear stimulation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 同志社大学ハリス理化学研究報告	6. 最初と最後の頁 224 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14988/pa.2017.0000016914	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 玉井 湧太, 伊藤 優樹, 古山 貴文, 飛龍 志津子, 小林 耕太
2. 発表標題 Novel auditory prosthesis with infrared laser: Flavoprotein fluorescence imaging revealed auditory cortical activity induced by trans tympanic membrane laser irradiation to cochlear nerves
3. 学会等名 Neuro 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山里 遥香, 玉井 湧太, 松本 和之, 吉田 美紀, 飛龍 志津子, 小林 耕太
2. 発表標題 Speech encoding scheme for linguistic and paralinguistic information with infrared laser auditory prosthesis
3. 学会等名 Neuro 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuta Tamai, Yuki Ito, Kensuke Horinouchi, Kazuyuki Matsumoto, Shizuko Hiryu, Kohta I. Kobayasi, Takafumi Furuyama
2. 発表標題 Auditory prosthesis with an infrared laser: Replication of acoustic intensity information
3. 学会等名 Annual meeting of society for Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. FURUYAMA, K. HASE, S. HIRYU, K. I. KOBAYASI
2. 発表標題 Auditory brainstem responses recorded from inferior colliculus in <i>Miniopterus fuliginosus</i>
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. HORINOCHI, Y. TAMAI, S. HIRYU, K. I. KOBAYASHI
2. 発表標題 Amplification of auditory brainstem response by simultaneous infrared laser stimulation to cochlea
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	飛龍 志津子 (Hiryu Shizuko) (70449510)	同志社大学・生命医科学部・教授 (34310)	
研究分担者	古山 貴文 (Furuyama Takafumi) (20802268)	金沢医科大学・医学部・助教 (33303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------