

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659789

研究課題名(和文)超極細マルチマイクロ電極を用いた聴神経周波数地図の確立

研究課題名(英文)Design of cochlear nerve implant based on the tonotopic organization of the cochlear nerve

研究代表者

川瀬 哲明(KAWASE, TETSUAKI)

東北大学・医工学研究科・教授

研究者番号：50169728

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：聴神経インプラントを実現するのに必要な、蝸牛神経の脳幹移行レベルでの生理学的周波数構造の解明と、それに基づく理想的な聴神経インプラントデザインの提案を行う目的で、(1)蝸牛神経の周波数構造の生理学的検討(2)蝸牛・蝸牛神経標本を用いた形態学的検討(3)微細双極刺激による誘発電位に関する検討を行い、マルチ電極を備えた針状刺入電極と蝸牛神経を包み込むラップ状電極から構成される電極デザインを提案した。

研究成果の概要(英文)：In order to propose the ideal design of auditory nerve implant based on the physiological frequency structure of the cochlear nerve, the following three investigations were executed; i.e., (1)physiological examination on the tonotopic organization of the cochlear nerve, (2) morphological study of cochlear nerve, (3)electrophysiological examinations on the electrically evoked auditory responses using the fine bipolar stimulation. Based on the present these investigations, the wrap-like electrode wraps around the cochlear nerve with the short needle insertion electrodes were proposed as a possible design of an electrode for auditory nerve implant.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：蝸牛神経インプラント 周波数地図 微細電極

1. 研究開始当初の背景

人工内耳、脳幹インプラント、中脳インプラントなどが聴覚再建医療として臨床応用されている。しかし、a)人工内耳では、刺激電極-聴神経間に外リンパ液、骨などが介在するため、神経の直接刺激に比べ刺激電流が大きくなり局所的な刺激に限界がある、蝸牛の頂回転の低周波数部の刺激に限界がある、聴取成績では、音声聴取の改善は一定以上実現されているが、音楽知覚は不良、などの問題点が、b) 脳幹インプラントでは、蝸牛神経核の周波数マップが複雑で、周波数別の刺激の担保が困難、一次ニューロンの分枝後の刺激であり、必ずしも音声処理に有効な部位が刺激されているとは限らない、音声聴取も人工内耳に比べて不良例が多いなどの問題点が、また、c) 中脳インプラントでも、周波数マップは直線的に配列しているが、音情報が脳幹で処理された下流での刺激であるため、必ずしも音声処理に有効な部位が刺激されているとは限らない、音声聴取は、やはり人工内耳に比べて不良例が多いなどの問題点が存在した。

音楽聴取や、よりよい音声聴取のためには、a)より低周波数部位の刺激の実現、b)周波数時間情報の再現、c)蝸牛神経の局所的な刺激の実現による刺激電極数の増加、などが考えられるが、現在、b)について部分的に試みられているのみであった。

よりよい音声聴取のためには、一次ニューロンレベルでの周波数構造に基づく神経直接電気刺激を実現することが一案であると考へ、聴神経レベルでの電気刺激による聴覚再建の可能性を考へた。

蝸牛に起因する聴覚系の周波数構造は tonotopic organization として知られている。その周波数構造は中枢に向かうにしたがい、一般的には複雑化してゆくが、脳幹、中脳、大脳皮質のいずれのレベルにおいても一定の周波数構造が存在することが知られている。しかし、現在、蝸牛神経レベルでの周波数構造については、形態学的な概略的構造と、単電極での報告があるのみで、詳細な周波数分布は不明であった。

2. 研究の目的

そこで本研究では、聴神経インプラントを実現するのに必要な、蝸牛神経の脳幹移行レベルでの生理学的周波数構造の解明と、それに基づく理想的な聴神経インプラントデザインの提案を行う。

蝸牛神経インプラントは、蝸牛骨化例など人工内耳挿入困難例に対する福音になる可能性が期待される。

3. 研究の方法

(1) 蝸牛神経の周波数構造の検討

まず、当初の計画どおり、分担研究者の田中の研究室で作成している、一本の針状電極に7つの記録電極を有する、極細径のシリコ

ン電極をもちいて、実際の動物(モルモット、家兎)の誘発電位の記録を試みた(図1)。

同電極は、脳実質内での記録などでは有用性がよく知られている電極であったが、脳幹から内耳に向けて内耳道内を走行する直径約2mmの蝸牛神経に対して使用した場合、100μmの幅を持った本電極を、神経に機械的な損傷を与えずに刺入することは、非常に困難で、実際には、解析可能な反応記録を得ることができなかった。

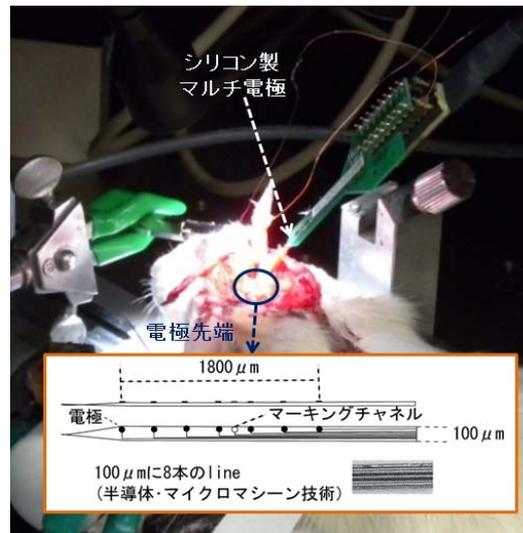


図1: 極細径マルチ電極による記録

そこで、周波数構造の解析を、従来から蝸牛神経の単一ニューロンの記録で実績のある、ガラス電極を用いて記録したデータを用いて実施することにした。

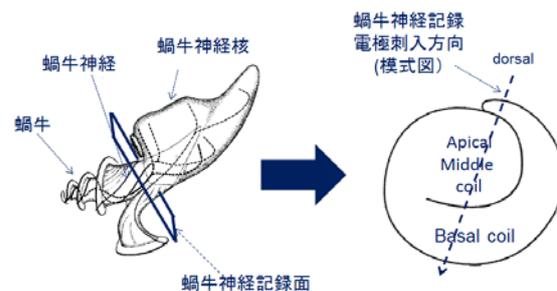


図2: ガラス電極による記録方法(模式図)

すなわち、ガラス電極を蝸牛神経表面から1μmずつ進めると、単一蝸牛神経のスパイクが記録されるが、蝸牛神経表面からの電極刺入深度とその部位で記録される単一蝸牛神経の特徴周波数のデータ解析より、蝸牛神経の周波数構造の解析を実施することとした(図2参)。

(2) 蝸牛・蝸牛神経標本を用いた形態学的検討

一方、インプラントデザインを行う際に必要となる蝸牛神経の形態学的特徴を理解する目的で、実際のモルモットとヒトの蝸牛神経標本を用いた以下の形態学的検討を行った。

- ① 内耳道レベルでのヒト蝸牛神経の形態
- ② 難聴による神経脱落の特性（モルモットを用いた検討）

特に、後者では、難聴に伴う神経脱落について観察した。

(3) 微細双極刺激による誘発電位に関する検討

蝸牛神経のサイズと周波数構造を考慮すると、周波数に応じた蝸牛神経の電気刺激には、蝸牛神経インプラントでは局所的な刺激として電極間距離が狭い微細双極刺激必要となる。そこで、微細双極刺激により安定した聴性誘発電位が記録可能か否かを、解剖学的に刺激が容易な、蝸牛神経核のレベルで検討を行った。

図3には、本検討に用いた、64チャンネルのマイクロ電極を示す。本電極は、 $0.7 \times 0.7 \text{ mm}$ の範囲に64個の電極が $100 \mu\text{m}$ 間隔で設置されている。本電極の64チャンネルのうちの任意の2点を選び電気刺激を行いelectrical evoked brainstem response (EABR)を記録した。尚、EABR記録のための関電極は聴覚野表面に、不関電極はステンレス製の針で電気刺激側の耳後部に、アースは前額部にそれぞれ留置した。

64チャンネルマイクロ電極（電極間距離 $100 \mu\text{m}$ ）

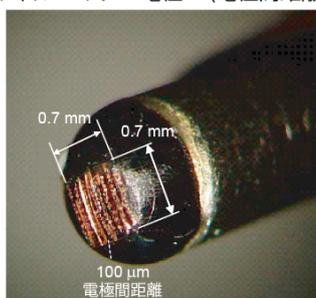


図3：微細双極刺激に用いた電極間距離 $100 \mu\text{m}$ の64チャンネルマイクロ電極

(4) 蝸牛神経インプラントデザイン

最後に、研究総括として、(1) - (3)の研究結果を基に、蝸牛神経インプラントのデザインを検討、提案した。

4. 研究成果

(1) 蝸牛神経の周波数マップ

図4には、蝸牛神経の背側方向からガラス電極を進めていった際に記録される神経の特徴周波数と神経表面からの距離の関係について代表的な記録例を示す。この例では、蝸牛最表面で 20 kHz 以上の超高周波数に特徴周波数を有する神経が記録されたのち、

300 Hz 前後の低周波数に特徴周波数を有する神経が記録され、その後次第に、電極を進めるに従い順に高周波数に特徴周波数を有する神経が記録されるようになっていく。また、 $1700 \mu\text{m}$ 付近を境に少し特徴周波数が高くなり、その後は逆に特徴周波数が低い方向に向かっていることがわかる。

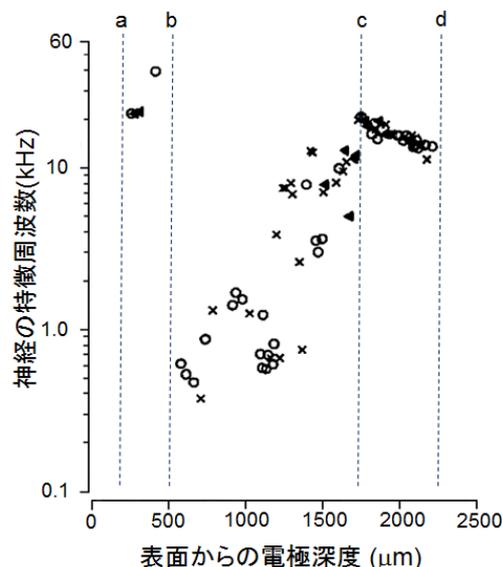


図4：蝸牛神経表面からの距離と記録される神経の特徴周波数

すなわち、蝸牛神経を背側から腹側に向かって刺入することで、低周波数から高周波数までの会話聴取に必要なすべての周波数を網羅することが可能であることが明らかとなった。

尚、これらの周波数が変化するポイントを図4中、a-dで示したが、これらは、既知の蝸牛神経の解剖学的構造と比較すると、図5に示すように、a:蝸牛神経背側表面、b:basa coilの基底端部と頂回転神経束の境界、c:中回転神経束と深部の基底回転神経束の境界、d:蝸牛神経の腹側側表面、に相当するものと考えられた。

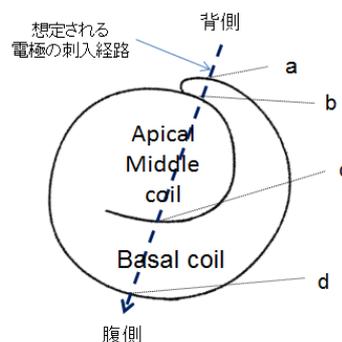


図5：図4に示すa-dと対応する蝸牛神経の構造

(2) 内耳道レベルでのヒト蝸牛神経の形態

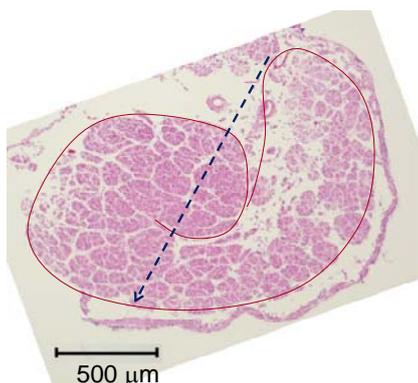


図6：内耳道レベルでのヒト蝸牛神経横断面像（H-E染色）

図6には、内耳道レベルにおけるヒト蝸牛神経の横断面像の一例を示す。基本的には、蝸牛の構造に由来するラセン構造が認められる。内耳道中間部付近でのヒト蝸牛神経は、長径約1.5mm、外周約5mmであった。

(3) 蝸牛神経の神経脱落パターンに関する検討

有毛細胞の脱落、消失に伴い、蝸牛神経も脱落することが知られているが、骨ラセン板レベルにおける神経脱落について検討した。

内有毛細胞には10-20の蝸牛神経(求心性)がシナプスを形成していることが知られているが、各神経の生理学的性質は一樣ではなく、神経径が太く閾値の低い神経と細径で閾値がやや高い神経が混在していることが知られている。また、これらの神経は、Habenura Perforataに近い骨ラセン板の部分では、細径神経はより前庭階側に、太い神経はより鼓室階側に存在することも報告されている。

図7には、今回検討したモルモットのHabenura Perforataに近い骨ラセン板の部分における、蝸牛神経の断面像(正常)を示す。

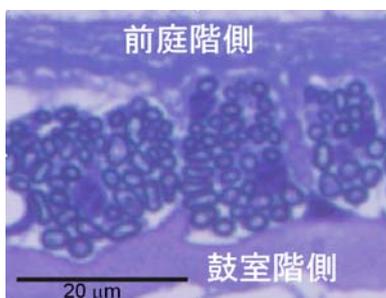


図7：骨ラセン板における、蝸牛神経断面像（正常モルモット）

既報通り、前庭階側には、より径の細い神経が、鼓室階側には、より径の太い神経が存在することがわかる。

一方、有毛細胞の脱落、消失に伴い、蝸牛

神経も脱落することが知られているが、神経径による易脱落性に差異があるのか否かについては明らかにはされていない。

そこで、内耳障害動物における神経障害パターンについて検討した。図8には、ゲンタマイシン障害動物の、骨ラセン板 Habenura Perforata に近いレベルでの蝸牛神経横断面像を示すが、神経径による易受傷性の差異は認められない結果であった。

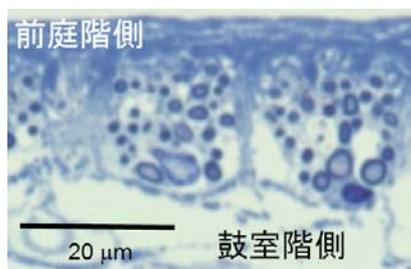


図8：骨ラセン板における、蝸牛神経断面像（ゲンタマイシン内耳障害モルモット）

(4) 微細双極刺激による誘発電位に関する検討

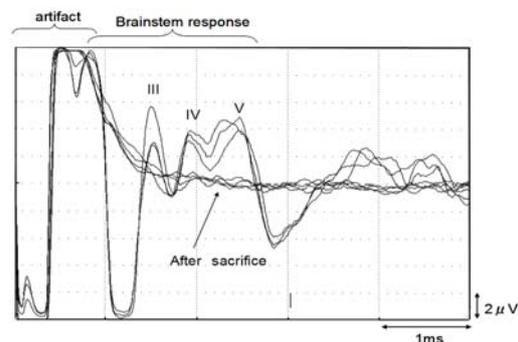


図9：代表的な電気刺激誘発聴性脳幹反応(EABR)波形。電気刺激による artifact 波形に続き、音響性聴性脳幹反応波形のIII、IV、V波に相当すると思われる波形が記録されている。これらの波形は、sacrificeにより消失し、artifact 波形と明瞭に区別される。

64チャンネルの刺激電極の100μm2点間刺激による代表的な電気刺激誘発聴性脳幹反応(EABR)の代表的な波形を図9に示す。電気刺激による artifact に続き、III波からV波に相当すると思われる誘発電位が記録されている。この例にも示されるように、100μmの双極刺激においても、安定的で再現性のある、誘発電位が記録された。

(5) 蝸牛神経インプラントデザイン

3年間の研究成果を基に検討した蝸牛神経インプラントのデザインの一案を図10に示す。

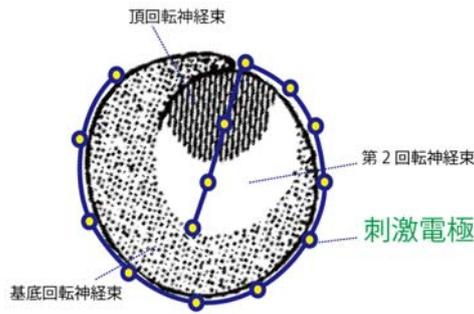


図10：今回の研究から考案される蝸牛神経インプラントのデザインの一案

蝸牛神経の周波数構造に基づけば、蝸牛神経を背側から腹側に向かって針状電極を刺入することで、低周波数から高周波数までの会話聴取に必要なすべての周波数を網羅することが可能であることが明らかとなったが、一方で、針状マルチ電極の検討から、電極数が増えるにしたがい、電極サイズが大きくなるため、蝸牛神経に対する器械的なダメージが問題となることも明らかとなった。

そこで、蝸牛神経外周の大部分を形成する基底回転神経束（高周波数域）は、蝸牛神経をラップ状に包む表面電極で刺激を行い、神経中心部に位置する頂回転（低周波数）と第2回転神経束（中周波数）は最小限の電極を備えた針状電極で刺激するデザインを考案した（図10）。また、本電極では、頂回転、第2回転神経束の一部は表面電極からも刺激可能となる。

今後は、考案したデザインに基づく電極を試作し、その有用性についての実証実験をおこなう予定である。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計1件）

- ① Oda K, Kawase T, Yamauchi D, Hidaka H, Kobayashi T. Electrophysiological mapping of the cochlear nucleus with multi-channel bipolar surface microelectrodes. Eur Arch Otolaryngol 270: 869-874, 2013. (査読有)
DOI:10.1007/s00405-012-2077-5.

〔学会発表〕（計2件）

- ① Kawase T. Current status of auditory prosthesis. Innovative research for bionics-abionics intelligent interface symposium, 2014.1.21, Sendai.
② Kawase T, Oda K, Yamauchi D, Hidaka H, Kobayashi T. Electrophysiological mapping of the cochlear nucleus using the multi-channel surface microelectrodes. 18th International

Symposium of Tohoku University Global COE Programme Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre, 2012.3.5, Sendai.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.auditorylab.med.tohoku.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川瀬 哲明 (KAWASE, TETSUAKI)

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号：50169728

(2) 研究分担者

田中 徹 (TANAKA, TETSU)

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号：40417382

(3) 研究分担者

日高 浩史 (HIDAKA, HIOSHI)

東北大学・病院・講師

研究者番号：40302103