

平成 26 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659747

研究課題名(和文) 圧電素子を用いた新規平衡感覚デバイスの開発

研究課題名(英文) Development of a new device mimicking the vestibular epithelium using piezoelectric materials

研究代表者

稲岡 孝敏 (INAOKA, Takatoshi)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・客員研究員

研究者番号：10623548

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円、(間接経費) 780,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、振動刺激を電気刺激に変換する圧電素子を用い、前庭感覚上皮における有毛細胞モデルを作製することを目的とし、圧電素子膜の膜厚およびフレームへの固定方法が反応周波数に与える影響および生体内耳に埋め込んだ際の組織反応を評価した。結果、膜厚の変動によりダイナミックレンジを拡大できたが、前庭刺激に相当する周波数への対応は困難であった。シリコンフレームへの固定方法を変更することにより、より低周波数への反応が可能となったが、不十分であった。モルモット内耳への埋め込み実験では、問題となる炎症反応は惹起されなかった。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to develop a model of the vestibular hair cell using piezoelectric materials. Effects of alterations in the thickness of piezoelectric membranes and fixation designs of piezoelectric membranes in a silicon frame on responsible frequencies were investigated *in vitro*. The results demonstrated the efficacy of continuous alterations in thickness of piezoelectric membranes for expansion of dynamic ranges for frequencies. Alterations in fixation designs of piezoelectric membranes in a silicon frame also affected responsible frequencies. However, responsible frequencies of a redesigned device were still too high comparing vestibular stimuli. We also examined biological responses of cochlear tissues after implantation of the device, which showed no significant inflammatory responses in the cochleae four weeks after implantation.

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：内耳再生 ナノテクノロジー めまい 有毛細胞

1. 研究開始当初の背景

内耳は聴覚および平衡感覚の末梢感覚器であり、聴覚器である蝸牛と平衡感覚器である前庭・三半規管からなる。われわれは、全く新しい発想に立脚し、既存の人工内耳とは全く異なる新規人工聴覚器として、圧電素子を用いた人工聴覚感覚上皮開発を行ってきた (Inaoka et al., 2011)。このデバイスでは、音響刺激により蝸牛内に埋め込まれた圧電素子膜が振動し、起電する。この起電力により、聴神経を刺激し、聴覚を得るというものであり、バッテリーを含めた体外器機を必要とせず、周波数弁別は蝸牛に残された機械的な周波数弁別能を活用するという画期的なものである。一方、重度の平衡機能障害に対する新しい治療法として、人工前庭あるいは三半規管 (vestibular prosthesis) の開発が行われている (Rubenstein et al., 2002; 2010; Chiang et al., 2011; Dai et al., 2011)。既存のジャイロセンサーを応用するこれらの人工前庭は高い機能を持つことが示唆されているが、埋め込みは不可能であり、既存の人工内耳を応用して作られている。本研究課題では、圧電素子膜を用いた人工聴覚上皮開発で得たノウハウを応用し、既存のジャイロセンサーとは全く異なり、前庭有毛細胞の機能を圧電素子膜により再現するという発想から、圧電素子膜を用いた人工平衡感覚上皮の開発を目的とする。

2. 研究の目的

本研究では、振動刺激による歪みを電圧に変換する圧電素子膜を用いた人工平衡感覚上皮開発に関する基礎的研究開発を行うものである。近年、人工平衡感覚デバイスの開発が進められているが、本研究では、われわれが独自に開発した圧電素子膜を用いた人工聴覚感覚上皮開発で得られた知見を応用、発展させ、埋め込み可能デバイスに発展でき、病態解析モデルにも応用可能な圧電素子膜に有毛細胞の働きを担わせる人工平衡感覚上皮開発を行い、基盤となる知見を確立することを目的とする。

哺乳類前庭の三半規管、耳石器の感覚上皮における基板と有毛細胞配列を模した人工平衡感覚上皮をデザインし、回転刺激および直線加速度刺激に対する反応をコンピューターシミュレーションし、簡易モデルを作製する。簡易モデルを用いた実証実験結果に立脚し、人工平衡感覚上皮プロトタイプデバイスを作製し、*invitro* 解析により、その特性を明らかにする。動物モデルを用いた人工平衡感覚上皮プロトタイプデバイスからの出力による生理学的な解析により、実用性に関して検討する。

3. 研究の方法

1) 圧電素子膜を用いた有毛細胞モデル作製
これまでに開発した圧電素子膜では、起電できる振動刺激の周波数が数 kHz と高かつ

たため、反応できる周波数を低下させることを目的として以下の研究を行った。

第1に過去に開発した圧電素子膜デバイスをベースとして、膜厚の変化が周波数特性に与える影響を解析した。圧電素子膜の膜厚を連続的に変化させ、大気中、液層中での起電可能な周波数を測定した。

第2にシリコンフレームに対する圧電素子膜の固定方法を変化させ、圧電素子膜の固定方法による周波数特性の変化を計測した。

2) 圧電素子膜デバイスの内耳埋め込み実験

試作したデバイスをモルモット内耳に埋め込み可能なサイズに縮小したものを作製し、デバイス埋め込みが内耳組織に与える影響を組織学的に解析した。4匹のモルモットを用いた。埋め込みはすべて左耳で行った。

4. 研究成果

1) 圧電素子膜を用いた有毛細胞モデル作製

膜厚を 3-140 μm の間で変化させた圧電素子膜と同素材の 40 μm の一定の膜厚の圧電素子膜をシリコンフレームに4辺を固定するデザインで作製した。一定の膜厚のデバイスでは、反応周波数帯域が大気中 40-90 kHz であったのに対し、膜厚を変化させることにより反応周波数帯域は、大気中 10-300 kHz に拡大した。シリコンオイル内での反応周波数は、4-280 kHz であった。次に、圧電素子膜のシリコンフレームへの固定方法を変更した解析を行った。これまでシリコンフレーム4辺に圧電素子膜を固定する方法を用いていたが、1辺のみを固定し、より振動しやすい毛デザインとした。結果、反応周波数帯域を 0.9 kHz まで低下させることができた。今回の結果から、さらに周波数の低い前庭刺激に対応するためには、圧電素子膜の厚さだけでなく、形状にもさらに改良を加える必要があり、さらに、粘度の高い液層中に留置する工夫が必要であることが明らかとなった。

2) 圧電素子膜デバイスの内耳埋め込み実験

内耳への埋め込み部位として、手術アプローチが容易な蝸牛基底回転鼓室階を用いた。モルモット蝸牛基底回転の骨包を大きく開放し、蝸牛軸が十分に観察できる術野をとり、埋め込み可能なサイズのデバイスを挿入した。4週間後にモルモット側頭骨を採取し、蝸牛軸に平行な連続切片を作製し、HE染色を用いて組織学的な解析を行った。蝸牛鼓室階への細胞浸潤、線維化、ラセン神経節細胞変性について、無処置である対側組織との比較を行った。結果、デバイスを埋め込んだ蝸牛では、軽度の細胞浸潤が認められたが、線維化は認められず、ラセン神経節細胞の減少も認められなかった。したがって、本研究で使用したデバイスは、生体適合性が高いと考えられた。

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3件)

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

Shintaku H, Inaoka T, Nakagawa T, Kawano S, Ito J. Electrically evoked auditory brainstem response by using bionic auditory membrane in guinea pigs. Journal of Biomechanical Science and Engineering 8:198-208, 2013.

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

[学会発表](計5件)

Nakagawa T. Challenge for technological regeneration of the cochlear sensory epithelium: development of the artificial cochlear sensory epithelium using piezoelectric materials. Symposium. Novel Approaches. 2013 Conference on Implantable Auditory Prostheses. Lake Tahoe, CA, USA, July 19, 2013

Nakagawa T, Inaoka T, Shintaku H, Sakamoto T, Wada H, Kawano S, Ito J. Novel implantable auditory prosthesis utilizing piezoelectric materials and von Bekesy's travelling wave theory. 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS. Nice, France, April 27-30, 2013.

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

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, Tübingen, Germany, Sep. 29, 2012.

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.

[図書](計1件)

Nakagawa T, Kawano S. Artificial cochlear epithelium. J. Ito (ed.), Regenerative Medicine for the Inner Ear, Springer Japan 2014
DOI 10.1007/978-4-431-54862-1_17

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲岡 孝敏 (INAOKA, Takatoshi)
京都大学・医学研究科・客員研究員
研究者番号: 10623548

(2) 研究分担者

平海 晴一 (HIRAUMI, Harukazu)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号: 10374167

中川 隆之 (NAKAGAWA, Takayuki)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号: 50335270

坂本 達則 (SAKAMOTO, Tatsunori)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号: 60425626

山本 典生 (YAMAMOTO, Norio)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：70378644

(3)連携研究者
()

研究者番号：