

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	稲 岡 孝 敏
論文題目	Piezoelectric materials mimic the function of the cochlear sensory epithelium (蝸牛感覚上皮の機能を模擬する圧電素材)		
(論文内容の要旨)			
内耳有毛細胞が障害された蝸牛に残存する基底板の周波数弁別能を活用して聴覚を回復させるという、全く新しいコンセプトに基づく聴覚デバイスの開発を行った。音が鼓膜を振動させると、その振動は耳小骨を介して蝸牛に伝達される。蝸牛に伝達された音は、基底板の構造的特性により周波数成分に分解され、周波数に応じて基底板の異なる部位を振動させる。蝸牛の有毛細胞は周波数成分に分解された基底板の振動を検出して増幅し、その振動を神経信号（電気信号）に変換して、一次聴覚神経細胞であるラセン神経節細胞に伝達する（機械電気変換）。聴覚障害は最も頻度の高い身体の障害であるが、その原因の多くは有毛細胞の機能低下・消失である。哺乳類の有毛細胞は自発的に再生する機能を持たず、有毛細胞が失われた蝸牛では機械電気変換機能の喪失により聴覚が永続的に失われるが、有毛細胞が消失してもその前後の音を伝える機能は損なわれていない。つまり、鼓膜や耳小骨から成る伝音系の機能、蝸牛基底板による周波数弁別能やラセン神経節細胞による電気信号の伝達の機能は保たれている。有毛細胞の機能を代替するデバイスを開発することで、蝸牛に残存する基底板の機能を活用することが可能になると考えられる。 有毛細胞を含めた蝸牛感覚上皮の機能を代替するために、外力を加えると分極して電圧を発生する圧電素材を用いた。薄膜化した圧電素材を蝸牛内の基底板に近接して埋め込み、基底板の振動に連動させることで、電圧を発生してラセン神経節細胞を刺激できるようデバイスを設計した。このデバイスを実現するには、①鼓膜から蝸牛に伝達された音響刺激がデバイスに伝わり圧電素材を振動させる、②圧電素材が音響刺激で発電する、③圧電素材が発生した電気信号でラセン神経節細胞が刺激される、の 3 点を確認する必要がある。まず 3 cm 長の膜状圧電素材を有するプロトタイプを作製し、音響刺激（振動）が加わったときのデバイスの振動特性および発電能の解析を行い、その結果に基づきモルモットの蝸牛に埋め込み可能な 1 mm 大のデバイスを設計・作製した。埋め込み型デバイスは、空気中で 100 dB の音響刺激により最大 5.88 mV の起電が可能であることを確認した。 プロトタイプは厚さ 40 μm の圧電素材の膜上面に 24 個の電極を配置したものを、台形の溝を有する二枚のガラス基板間に固定して作製した。体外に設置したプロトタイプに音響刺激を与えたとき発生する電気信号を増幅し、薬剤投与により有毛細胞を喪失させた動物の蝸牛内に挿入した電極でラセン神経節細胞を刺激して聴覚が得られるかを脳波により検討したところ、ラセン神経節細胞および聴覚中枢が刺激されたことを示す脳波（聴性脳幹反応）が確認された。この結果から、本デバイスに音響刺激が適切に伝達されれば聴覚が獲得できる可能性があるといえる。 次に、鼓膜・耳小骨を介して蝸牛に伝達された音響刺激が、実際に圧電素材の膜を振動させられるかどうかを確認するために、埋め込み型デバイスを基底			

板に近接させて動物の蝸牛に埋め込み、耳から与えた音響刺激に対する圧電素材の運動を解析した。その結果、圧電素材は音響刺激に応じて蝸牛基底板と同様に振動することを確認した。さらに、音響刺激により誘導される圧電素材の振動により、蝸牛内の埋め込み型デバイスは最大 29.3 μV の起電が可能であることを確認した。 以上の結果から、圧電素材を用いた蝸牛埋め込み型聴覚デバイス実現の可能性が示唆された。今後、デバイス起電力の向上、電極の工夫による神経細胞への電気刺激伝達の効率化が臨床応用への鍵となる。			
（論文審査の結果の要旨） 内耳有毛細胞は、蝸牛基底板の振動を神経細胞の電気信号に変換して音の情報を中枢へと伝える。有毛細胞が喪失し感音難聴をきたした蝸牛でも周波数特性をもった基底板の振動機能は残存する。圧電素材に有毛細胞を含む蝸牛感覚上皮の機能を代替させ、残存する基底板の振動を利用して電気信号を発生し、一次聴覚神経細胞を刺激することで聴覚を再獲得するよう設計された新規埋め込み型聴覚デバイスが実現可能であるかが、2 種類の異なる大きさのデバイスを用いて検討された。 このデバイスを実現するには、①鼓膜から蝸牛に伝達された音響刺激がデバイスに伝わり圧電素材を振動させる、②圧電素材が音響刺激で発電する、③圧電素材が発生した電気信号で神経細胞が刺激される、の 3 点を確認される必要がある。まず 3 cm 長の膜状圧電素材を有するプロトタイプが音響刺激を加えられたときに発生する電気信号で神経細胞が刺激可能であることが聴性脳幹反応で確認された。次に 1 mm 長の埋め込み型デバイスをモルモットの蝸牛鼓室階内に留置し、蝸牛に音響刺激を加えたところ、デバイスの圧電素材の振動が検出され、さらにデバイスが発電可能であることが示された。以上の結果から、圧電素材を用いた蝸牛埋め込み型聴覚デバイス実現の可能性が示唆された。			
以上の研究は新しいコンセプトに基づいて設計された聴覚デバイスの理論的妥当性の解明に貢献し、新規聴覚デバイスの開発に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 2 4 年 1 月 1 1 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			