日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム 基本スキーム (ACT-M)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：新型人工内耳（人工聴覚上皮）により高齢者難聴を克服し、自立した健康生活を創生する
Development of newly invented cochlear implant (artificial auditory epithelium) for
the treatment of senile deafness

研究開発実施期間：2015年10月23日～2019年3月31日

研究開発代表者 氏名：伊藤 壽一
Juichi Ito

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
滋賀県立総合病院研究所 所長
Director of the Shiga Medical Research Institute

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

本研究の目標は、日本オリジナルの新規聴覚機器を産学連携で開発することである。特に高齢者難聴を対象とし、聴覚改善のみならずコミュニケーション能力を向上させることを目指す。

感音難聴は最も頻度の高い身体障害の要因であり、聾を含めた高度難聴者は日本で40万人近く、中等度以上の難聴者を含めると600万人以上存在するとされている。また65歳以上人口の約40%に何らかの難聴が認められる。超高齢化社会を目前にして高齢難聴者は増加の一途を辿り、医療的、社会的介入は喫緊の課題である。聴力低下は、コミュニケーション頻度・能力低下をもたらし、更には認知症の増加につながり、社会的損失として大きなものとなる。しかし、一般的な難聴者に用いられている従来の補聴器は、対象となる中等度～高度難聴者の14%程度にしか普及していない。さらに、高度感音難聴者に用いられる唯一の治療機器である人工内耳は世界中では広く用いられているが、日本で手術を受けている難聴者は年間1000名程度と、他の先進諸国に比べ非常に少ない数である。人工内耳は高度難聴者に対する唯一の治療法であるが、既存の人工内耳は体外装置が必要で、また体内に埋め込む装置も大きく手術侵襲も大である。さらに外部電源が必要である、などの欠点を有する。なお既存の人工内耳は全て外国製品である。人口の高齢化に伴い難聴者が増加しているにもかかわらず、対策が遅れていることから、聴覚を向上させるための低侵襲・満足度の高い手段が必要である。

我々は全く新しいコンセプトで、既存の人工内耳の問題点を克服する、「外部電力不要、完全埋め込み型、低侵襲手術で埋め込む国産の人工内耳（人工聴覚上皮）」の研究開発をスタートした。

本研究は滋賀県立総合病院研究所、京都大学工学研究科、京都大学医学研究科、大阪大学大学院基礎工学研究科、京セラ株式会社の共同研究である。

京都大学工学研究科と京セラ株式会社の共同研究により動物(モルモット)用人工聴覚上皮、およびヒト用人工聴覚上皮を設計・作製した。これらは京都大学工学研究科ナノハブで行った。大阪大学大学院基礎工学研究科では作製された動物用人工聴覚上皮およびヒト用人工聴覚の機能評価、出力特性改良に向けた実験を in vitro で行った。これは与えられた音圧に対し内耳(蝸牛)を模した模型の中に設置した人工聴覚上皮からどの程度の出力があるか、どのような共振周波数をもつかのの実験である。蝸牛を模した形状の容器を使用し、容器内は空気または液体の条件で、聴覚上皮の振動応答を計測し、共振周波数における振動の増幅を確認した。本実験装置を使用することにより空气中・液体中で安定した出力を確認することができた。最大出力は動物用人工聴覚上皮で 24mV、ヒト用人工聴覚上皮で約 100mV であった。また人工聴覚上皮の共振周波数は約 400~8000 Hz の数種の計測を得ることができた。

これらの作製された人工聴覚上皮を動物に埋め込み、実際に動物の聴力が改善するかの実験を京都大学医学研究科、滋賀県立総合病院研究所で行った。

京セラ株式会社より提供を受けたデバイス(人工聴覚上皮を模した、圧電素子膜を有しない電極)をモルモット蝸牛に挿入し、デバイスの形状の違いによる出力の相違、蝸牛への障害の程度の評価を行った。

出力に関しては電気刺激聴性脳幹反応(eABR)の計測を行い、閾値について検討した。モルモット蝸牛内に装着した上記デバイスに外部から通電し、eABR を計測した。本実験は聴神経を刺激するのに必要な人工聴覚上皮から発生する電力(閾値)を決めるためのものである。

次いで、京セラ株式より提供を受けた動物用・ヒト用人工聴覚上皮(圧電素子膜を有した電極)を聴力正常モルモット約に装着し、術前、術直後、術後 1, 2, 3, 4 週の聴性脳幹反応(ABR)波形を計測し、術後4週に組織評価を行った。これらの実験により、人工聴覚上皮により聴力を回復するための必要電流を計測することができた。また手術侵襲に問題点はないか、また埋め込み後の組織の変化(生体安全性)に問題がないかなどの検討も行った。これらに実験の結果、動物によっては手術侵襲が大きいもの、術後に内耳(蝸牛)内に線維化などの障害を生じるものも認められた。

これらの実験結果による評価をもとに人工聴覚上皮に改良を加え形状を決定した、動物用・ヒト用人工内耳を京都大学ナノハブで作製した。それらを大阪大学大学院基礎工学研究科で出力、共振周波数などの特徴を計測した。この人工聴覚上皮を高度難聴者を模した高度難聴モルモットに挿入し、挿入後数週~6 か月にわたる聴力検査(聴性脳幹反応:ABR)を行った。これらの実験は京都大学医学研究科、滋賀県立総合病院研究所で行った。難聴動物作製には人工聴覚上皮挿入前に耳毒性の薬剤であるカナマイシン、フロセミドを投与して行った。また薬剤の量を調整することにより、高度難聴から中等度難聴などさまざまな難聴モデル動物を作製することにも成功した。なおコントロールには聴力には聴力に障害を与えていないモデルも使用した。聴力に障害を与えないモデルで電極の挿入を行い ABR の計測を行った結果、電極挿入時に一時的に聴力の悪化が見られるが(手術侵襲によると思われる)、その後は聴力がほとんど変化しないことが分かった。人工聴覚上皮を長期挿入による侵襲は少ないと考えられたが、聴力を温存するためには人工聴覚上皮挿入時の手術侵襲を減らすことが重要である。

一方高度難聴モデル動物に人工聴覚上皮を埋め込む実験を行った。本実験で埋め込んだ動物の内、約半数に聴力が改善(ABR の閾値の改善)した。これらの聴力改善を、少なくとも埋め込み手術後 6 か月間は維持することができた。埋め込んだ動物の中には聴力改善がなかった例、聴力の悪化した例も認められた。数週間後~数か月後に動物を組織学的に観察すると、それらの動物の中には人工聴覚上皮が適正な位置に埋め込まれて無かった例、人工聴覚上皮が蝸牛内の組織に障害を与えていた例、蝸牛内に炎症反応や線維化などが生じていた例などが観察された。

人工聴覚上皮挿入の際に聴力を維持するため、また術後に聴力が改善するためには、人工聴覚上皮を正確に目的の位置に設置する必要がある。人の手では正確に挿入するためには限界があるので、市販の 6 軸ロボットを改良し、人工聴覚上皮を把持する器具も工夫した手術用ロボットを試作した。この手術用ロボットを用いて、人

工聴覚上皮を正確に挿入する方法の開発を行った。

以上まとめると、我々は新しい人工聴覚上皮を設計・作製し、それを難聴モデル動物の内耳に留置し、その有効性(聴力の改善)、生体安全性の検討を行った。その結果、埋め込まれた動物の、聴覚の獲得・改善を確かめ、本課題における POC を示すことができたと考える。

人工聴覚上皮のさらなる改善、長期安全性の検討、手術方法の工夫などが今後の課題である。

(英文)

Hearing impairment is the most frequent sensory deficit in human populations. In profound hearing loss and deafness, current treatment is based on cochlear implantation. Current cochlear implant needs battery and extracorporeal devices. New cochlear implant device without battery and extra devices is desirable. We have developed a new hearing prosthesis which mimics auditory epithelium. This device is made by piezoelectric material. We previously showed that this device can imitate the function of the cochlear sensory epithelia and transform vibrations into electric signals with frequency characteristics. We have investigated whether animals can recover hearing with this device.

Miniature device implantable into the inner ear was and fabricated at Kyoto University Nano hub Center. The output power characteristic resonance was measured at the Department of Technology Osaka University. Implantation surgery and measurement of auditory function were investigated at the Department of Medicine Kyoto University and Shiga Medical Research Institute.

Guinea pigs were partially deafened, then the new device was implanted into the cochlea. Measurements of auditory brain stem responses (ABRs) were performed continuously until several months after surgery and investigated whether hearing recovered.

In some cases, the thresholds of ABR were improved after the devices were implanted, but in some cases hearing did not recover. In those cases, with poor results inaccurate implantation and intra-cochlear fibrosis formation were found. For more precise surgery we have developed surgical robot and the results were improved.

We concluded that we have established new cochlear implant device without battery or extracorporeal devices. Using this device some animals recovered hearing. So, the new device is a promising tool for recovering hearing. However, we need to make further refinements of the device and improvement of surgical procedures.

III 事後評価総合所見

圧電膜と針電極を有する人工聴覚上皮を難聴モルモットの蝸牛に埋入し、当該圧電膜の共振周波数の付近において脳波が発生したことが確認でき、提案する人工聴覚上皮が機能することが確かめられました。従来の人工内耳に比べて非常に小型であり、今後も高齢化とともに増加する難聴治療に対して置き換えが可能な技術として期待できる研究開発成果が創出されつつあり、患者や社会のニーズに応えられる可能性は高いと評価されました。

一方で、全体として未達の項目があり、聴力改善効果が得られなかった要因分析について検討が不十分で、今後の改善の方向性も不明確である事は懸念点です。挿入手技を主な課題としていますが、手技に依存せずに留置できる電極構造などの検討や、デバイスやシステムそのものの課題についても検討すべきと考えます。臨床応用に向けて留置におけるタンパク質付着等による性能劣化の検証なども必要です。

今後は上記課題を踏まえ、人工内耳の社会実装・事業化を目標に、より具体的な研究開発に取り組むことを期待します。特に、企業が中心となって、産学連携をさらに強化し、本開発を推進していただきたい。