

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出
(英語) Elucidation of Mechanobiological Mechanisms and Their Application to the
Development of Innovative Medical Instruments and Technologies

研究開発課題名 : (日本語) 内耳による音のナノ振動の受容・応答機構の解明と難聴治療への展開
(英語) Analyses of the mechanism underlying nano-scale mechanoresponses of
the inner ear and its application to medical therapies for deafness

研究開発担当者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 分子生理学分野 教授 日比野 浩

所属 役職 氏名 : (英語) Hiroshi HIBINO, Professor
Department of Molecular Physiology, Niigata University School of Medicine

実施期間 : 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 感覚上皮帯振動の生体内計測と力学モデル構築

開発課題名 : (英語) *In vivo* measurement of vibration of cochlear sensory epithelial layer and
its computational modeling

研究開発分担者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 分子生理学分野 教授 日比野 浩

所属 役職 氏名 : (英語) Hiroshi HIBINO, Professor
Department of Molecular Physiology, Niigata University School of Medicine

II. 成果の概要（総括研究報告）

音の物理的刺激は、内耳蝸牛の**感覚上皮帯**と呼ばれる組織の際立った働きにより電気信号に変換され、脳へと伝播される。本研究では、力学的視点から蝸牛における音振動の鋭敏な受容・応答機構とその病態生理を解明する。そして、抽出した作動原理を活用し、難聴治療に資する未来型の人工聴覚器の基盤技術を創出する。以上を踏まえ、細胞レベルの振動現象の精密計測を可能とする**断層イメージング装置**を創製する**崔グループ(G)**、新規装置を用いて**感覚上皮帯のナノ振動**を生体内で捉え、その**成立機構**を解く**日比野 G**、これらの成果に基づき聴覚デバイス「**人工感覚上皮帯**」を開発する**川野 G**を組織している。

①断層イメージング装置『MS en-face OCT』の最適化と超短パルス撮像装置開発の準備（崔 G・日比野 G）

生動物の感覚上皮帯振動を「細胞レベルで明確に」捉えるため、崔 G は新規断層イメージング装置「MS en-face OCT」の創製を進めた。本年度では、その性能として、約 2 μm の分解能、1 mm の測定深度、ナノレベルの振動振幅の取得を達成した。さらに、これらのパフォーマンスを飛躍的に向上させる新たな断層イメージング装置「超短パルス撮像装置」の光源部分などの作製に着手した。

②感覚上皮帯の生体計測の実行（日比野 G・崔 G）

日比野 G は、崔 G と協力し、①の MS en-face OCT を駆使した生体計測実験系の確立と、多彩な条件下における感覚上皮帯振動の可視化を本年度の目標とした。生きたモルモットの感覚上皮帯を観測したところ、2 点の課題に直面した。上皮帯に特有の(A)低い反射率と、生動物を用いるが故に発生する(B)特有の振動・電気ノイズである。これらには、以下のように対処した。(A)に対して、装置の光源を高出力のものへ変更した。(B)に対しては、第一に、ハイスピードカメラを導入した。第二に、上記のノイズの制御には、動物の麻酔管理や頭部の固定の安定化とともに、上皮帯の計測を円滑に行うための経験の蓄積が必要と判断した。そこで、一点計測を指向したレーザー振動計を自作し、活用した。ここでは、生きたモルモットの感覚上皮帯の振動振幅を、一次的ではあるが、0.2 nm まで測定した。以上により、安定した生体計測が可能となった。装置の構築の過程には、汎用型のレーザー振動計では測定不可能なパラメータを捉える派生技術を取得することもできた。

③メカノバイオロジー統合型人工感覚上皮帯のプロトタイプ作製（川野 G・崔 G）

未来型人工聴覚器の創出を目指す川野 G は、既存の人工感覚上皮帯に積層し、その振動および出電力を増大するための仕組みのプロトタイプを作製した。そして、その働きをアクティブ制御するための加工を施したとともに、さらに性能を強化するための生体電池の開発を進めた。前者では、共振周波数音の入力に対して電氣的に振幅を制御可能であることを確認した。なお、この振動の評価系には、日比野 G・崔 G が②で培ったレーザー振動計構築のノウハウを活用した。生体電池の作製では、システムの基盤とプロトタイプを構築し、十分な出力を得た。

Mechanical stimuli of sounds are transduced to electrical signals by a sensory epithelial layer in the cochlea of the inner ear. These signals are then transmitted to the brain. In this study, we will focus highly sensitive and tuned response of the cochlea to sound-induced nano-scale vibrations and investigate the underlying mechanisms and their pathological significance by biophysical approaches. Furthermore, on the basis of the results we will develop a next-generation device to assist hearing for patients with deafness. This project is conducted by an intimate collaboration among three groups as follows. Choi group will construct a three-dimensional imaging tomography that visualizes and pursues the nano-scale vibrations accurately and quantitatively in biological samples in real time. Using this tomography Hibino group will measure the movement of the epithelial layer in living animals, and they elucidate the processes establishing the dynamics by analyzing the experimental data with computer simulation. In accordance with these observations, Kawano group will create an artificial sensory layer, the device that would be able to support the hearing in humans.

① Development of a tomography that measures vibrations of biological tissues (Choi group)

The sensory epithelial layer consists of multiple cell types. To precisely detect three-dimensional vibrations of each cell, in this year Dr. Choi constructed the basis of an imaging apparatus called “MS en-face OCT”. This OCT could scan the image up to 1 mm in depth with a temporal resolution of $\sim 2 \mu\text{m}$ as well as measure the nano-scale vibration amplitude in a biological sample.

② *In vivo* measurement of the sensory epithelial layer in the cochlea (Hibino group)

The milestone of this year in Hibino’s project was to establish *in vivo* measurement set-up using MS en-face OCT and visualize nano-scale vibrations of the sensory epithelial layer under different conditions. When examining the epithelial layer in living animals by the OCT, we encountered two major problems; (A) low reflection rate of the sample and (B) vibrations and electrical noises unique to *in vivo* preparation. The solutions were as follows. For the issue (A), we replaced the light source of the OCT with a high-power one. For the issue of (B), first, we equipped the OCT system with a high-speed camera. Second, to regulate the aforementioned noises, we not only modified the procedure for maintenance of anesthetized animals but also improved the skill to prepare the sensory epithelial layer for the *in vivo* measurement. We therefore constructed by ourselves a classical laser interferometer to measure the vibration on a single point and using this tool we experienced the measurement of the sensory epithelial layer. In the experiments, we succeeded in detecting the vibration amplitude with a lower limit of 0.2 nm. These endeavors let us carry out *in vivo* measurements more stably and precisely over time. In the process of development of the interferometer, we obtained an additional technique for pursuing a parameter that has been inaccessible to the commonly used laser vibrometry.

③ Fabrication of a prototype of the artificial sensory epithelial layer (Kawano group)

Kawano group had already developed an artificial sensory epithelial layer that transduces the acoustic vibrations to electrical signals. In this year, they constructed a prototype for a machinery to enhance the vibration of the device and its electrical output. They further modified the prototype to actively control the artificial layer as well as created a model of a biological battery to improve the performance of the device.

II. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 4件）

1. Serizawa T, Suzuki T, Choi S, Sasaki O. 3-D surface profile measurement using spectral interferometry based on continuous wavelet transform. *Opt Commun* 2017, 396, 216-220.
2. Choi S, Sato K, Ota T, Nin F, Muramatsu S, Hibino H. Multifrequency-swept optical coherence microscopy for highspeed full-field tomographic vibrometry in biological tissues. *Biomed Opt Express* 2017, 8(2), 608-621.
3. Yoshida T, Nin F, Murakami S, Ogata G, Uetsuka S, Choi S, Nakagawa T, Inohara H, Komune S, Kurachi Y, Hibino H. The unique ion permeability profile of cochlear fibrocytes and its contribution to establishing their positive resting membrane potential. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* 2016, 468(9), 1609-1619.
4. Nin F, Yoshida T, Sawamura S, Ogata G, Ota T, Higuchi T, Murakami S, Doi K, Kurachi Y, Hibino H. The unique electrical properties in an extracellular fluid of the mammalian cochlea; their functional roles, homeostatic processes, and pathological significance. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* 468(10) 1637-1649, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 3D Tomographic Measurement of Interior Surface Vibrations in Thick Biological Tissues Using Multifrequency Sweepable Optical Comb, 口頭, Choi S, Nin F, Sato K, Hibino H, 2016 Collaborative Conference on 3D & Materials Research (CC3DMR), 2016/6/22 国外.
2. Wide-field Heterodyne Vibrometry for Measurement of Surface Vibrations in Biological Tissues, 口頭, Choi S, Nin F, Suzuki T, Hibino H, IEEE OMN2016, 2016/8/3, 国外.
3. 広視野ヘテロダイン干渉振動計測法による生体表面の高速振動計測, 口頭, 崔 森悦, 鈴木 孝昌, 任 書晃, 且比野 浩, 第77回応用物理学会秋季学術講演会, 2016/9/14, 国内.
4. 半導体レーザー干渉計による実時間高速微小振動計測, 口頭, 田村 明之, 鈴木 孝昌, 崔 森悦, 第77回応用物理学会秋季学術講演会, 2016/9/14, 国内.
5. ウェーブレット変換を用いたフルフィールド SD-OCT による段差形状計測, 口頭, 吉田 匠, 鈴木 孝昌, 崔 森悦, 佐々木 修己, 第77回応用物理学会秋季学術講演会, 2016/9/14, 国内.
6. 2波長合成レーザー干渉計測法による段差計測, 宗村 章平, 崔 森悦, 鈴木 孝昌, 佐々木 修己, 第77回応用物理学会秋季学術講演会, 2016/9/15, 国内.
7. 多波長走査型 en-face 干渉顕微鏡による生体内部の形状計測, 口頭, 佐藤 敬太, 任 書晃, 且比野 浩, 崔 森悦, 第77回応用物理学会秋季学術講演会, 2016/9/15, 国内.
8. プラスチック光ファイバプローブを用いたアゾ分子薄膜上のエバネッセント波の位相計測, 口頭, 齋藤 匠, 佐々木 修己, 崔 森悦, 大平 泰生, 第77回応用物理学会秋季学術講演会, 2016/9/16, 国内.
9. 連続ウェーブレット変換を用いたスペクトラルドメイン干渉計による段差計測, 口頭, 芹澤 琢磨, 鈴木 孝昌, 崔 森悦, 佐々木 修己, 第77回応用物理学会秋季学術講演会, 2016/9/16, 国内.

10. 単極イオン溶液におけるマイクロ・ナノ流動の可視化と理論解析, 口頭(招待講演), 土井 謙太郎, 矢野 絢子, 名倉 諒, 二戸 郁賀, 川野 聡恭, 日本機械学会 2016 年度年次大会, 2016/9/12, 国内, (講演論文集 DVD-ROM, p.F051004).
11. アルカリ溶液における Ion-induced EHD 流れの電解質濃度依存性, 口頭, 土井 謙太郎, 白井 宏樹, 矢野 絢子, 川野 聡恭, 日本機械学会 2016 年度年次大会, 2016/9/14, 国内, (講演論文集 DVD-ROM, p.J0540105).
12. 内耳蝸牛の仕組みと働き, 口頭(特別講演), 日比野 浩, 第 19 回難聴の会, 2016/9/16 日, 国内.
13. Ionic Current Responses and Induced Liquid Flows, 口頭(招待講演), Doi K, Yano A, Kawano S, 13th International Conference on Flow Dynamics (ICFD) 2016, 2016/10/11, 国内, (Proceedings pp. 332-333 in USB).
14. Mechanoelectrical Profile of the Cochlea in the Inner Ear: its Overview and Future Research Direction. 口頭(招待講演), Hibino H, 13th International Conference on Flow Dynamics (ICFD) 2016, 2016/10/11, 国内.
15. パラメータ最適化による en-face OCT の観測過程推定, 伊藤 迅平, 村松 正吾, 崔 森悦, 第 31 回信号処理シンポジウム, 2016/11/10, 国内.
16. 二重正弦波位相変調法を用いた生体ナノ振動計測技術の開発, 口頭, 太田 岳, 崔 森悦, 任 書晃, 日比野 浩, 第 58 回光波センシング技術研究会, 2016/12/8, 国内
17. 生体内ナノ振動計測を目指した多波長走査型 en-face OCT の開発, 口頭, 崔 森悦, 任 書晃, 太田 岳, 日比野 浩, 第 58 回光波センシング技術研究会, 2016/12/8, 国内.
18. 多波長走査型 OCT による生体内振動計測, 口頭, 崔 森悦, 任 書晃, 太田 岳, 日比野 浩, レーザー学会学術講演会第 37 回年次大会, 2017/1/9, 国内.
19. 内耳の仕組みと働き: 生物が創ったマイクロ・ナノマシーン, 口頭, 日比野 浩, H-Hybrid conference 2017, 2017/1/21, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 光波干渉計が解明するメカノ・バイオロジー, 崔 森悦, 新潟大学自然科学系第 11 回市民公開セミナー, 2016/9/27, 国内.
2. 内耳の仕組み, 日比野 浩, 第一回市民公開講座みみの医学～音の聴こえる仕組みとその先端研究～, 2017/2/19, 国内.
3. 中耳・内耳の振動を見る, 崔 森悦, 第一回市民公開講座みみの医学～音の聴こえる仕組みとその先端研究～, 2017/2/19, 国内.

(4) 特許出願

なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出
(英語) Elucidation of Mechanobiological Mechanisms and Their Application to the
Development of Innovative Medical Instruments and Technologies

研究開発課題名： (日本語) 内耳による音のナノ振動の受容・応答機構の解明と難聴治療への展開
(英語) Analyses of the mechanism underlying nano-scale mechanoresponses of
the inner ear and its application to medical therapies for deafness

研究開発担当者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 分子生理学分野 教授 日比野 浩

所属 役職 氏名： (英語) Hiroshi HIBINO, Professor

Department of Molecular Physiology, Niigata University School of Medicine

実施期間： 平成28年 4月1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 光コムを用いた断層イメージング振動計測装置の創製

開発課題名： Development of tomographic vibrometry imaging system using optical comb

研究開発分担者 新潟大学自然科学系・助教・崔 森悦

所属 役職 氏名： Samuel Choi, Assistant professor

Faculty of Engineering, Niigata university

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：新潟大学・大学院医歯学総合研究科分子生理学分野・日比野 浩
研究開発者の成果報告書を参照

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 3 件）

1. Serizawa T, Suzuki T, Choi S, Sasaki O. 3-D surface profile measurement using spectral interferometry based on continuous wavelet transform. *Opt Commun* 2017, 396, 216-220.
2. Choi S, Sato K, Ota T, Nin F, Muramatsu S, Hibino H. Multifrequency-swept optical coherence microscopy for highspeed full-field tomographic vibrometry in biological tissues. *Biomed Opt Express* 2017, 8(2), 608-621.
3. Yoshida T, Nin F, Murakami S, Ogata G, Uetsuka S, Choi S, Nakagawa T, Inohara H, Komune S, Kurachi Y, Hibino H. The unique ion permeability profile of cochlear fibrocytes and its contribution to establishing their positive resting membrane potential. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* 2016, 468(9), 1609-1619.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 多波長走査型 OCT による生体内振動計測（招待講演）、崔森悦，任書晃，太田岳，日比野浩，レーザ学会学術講演会第 37 回年次大会、2017/1/9，国内
2. 二重正弦波位相変調法を用いた生体ナノ振動計測技術の開発，太田岳，崔森悦，任書晃，日比野浩，第 58 回光波センシング技術研究会，2016/12/8，国内
3. 生体内ナノ振動計測を目指した多波長走査型 en-face OCT の開発，崔森悦，任書晃，太田岳，日比野浩，第 58 回光波センシング技術研究会，2016/12/8，国内
4. Wide-field Heterodyne Vibrometry for Measurement of Surface Vibrations in Biological Tissues, CHOI S, NIN F, SUZUKI T, HIBINO H, IEEE OMN2016, 2016/8/3, 国外.
5. 広視野ヘテロダイナミック干渉振動計測法による生体表面の高速振動計測，崔森悦，鈴木孝昌，任書晃，日比野浩，第 77 回応用物理学会秋季学術講演会，2016/9/14，国内.
6. 半導体レーザ干渉計による実時間高速微小振動計測，田村明之，鈴木孝昌，崔森悦，第 77 回応用物理学会秋季学術講演会，2016/9/14，国内.
7. ウェーブレット変換を用いたフルフィールド SD-OCT による 段差形状計測，吉田匠，鈴木孝昌，崔森悦，佐々木修己，第 77 回応用物理学会秋季学術講演会，2016/9/14，国内.
8. 2 波長合成レーザ干渉計測法による段差計測，宗村章平，崔森悦，鈴木孝昌，佐々木修己，第 77 回応用物理学会秋季学術講演会，2016/9/15，国内.
9. 多波長走査型 en-face 干渉顕微鏡による生体内の形状計測，佐藤敬太，任書晃，日比野浩，崔森悦，第 77 回応用物理学会秋季学術講演会，2016/9/15，国内.

10. プラスチック光ファイバースコープを用いたアゾ分子薄膜上のエバネッセント波の位相計測
齋藤匠, 佐々木修己, 崔森悦, 大平泰生, 第 77 回応用物理学会秋季学術講演会, 2016/9/16, 国内.
11. 連続ウェーブレット変換を用いたスペクトラルドメイン干渉計 による段差計測, 芹澤琢磨, 鈴木孝昌, 崔森悦, 佐々木修己, 第 77 回応用物理学会秋季学術講演会, 2016/9/16, 国内.
12. 3D Tomographic Measurement of Interior Surface Vibrations in Thick Biological Tissues Using Multifrequency Sweepable Optical Comb (Invited), S. CHOI, F. NIN, K. SATO, H. HIBINO, 2016 Collaborative Conference on 3D & Materials Research (CC3DMR), 2016/6/22 国外.
13. パラメータ最適化による en-face OCT の観測過程推定, 伊藤迅平, 村松正吾, 崔森悦, 第 31 回信号処理シンポジウム, 2016/11/10, 国内.
14. 多波長走査型干渉顕微鏡による生体内部の en-face 断層振動計測 (注目講演), 崔森悦, 佐藤敬太, 任書晃, 日比野浩, 第 56 回応用物理学会春季学術講演会, 2016/3/21, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 耳の振動を見る, 崔森悦, 耳の医学第 1 回市民講座, 2017/2/19, 国内.
2. 光波干渉計が解明するメカノ・バイオロジー, 崔森悦, 新潟大学自然科学系第 11 回市民公開セミナー, 2016/9/27, 国内.

(4) 特許出願

なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出
(英語) Elucidation of Mechanobiological Mechanisms and Their Application to the
Development of Innovative Medical Instruments and Technologies

研究開発課題名： (日本語) 内耳による音のナノ振動の受容・応答機構の解明と難聴治療への展開
(英語) Analyses of the mechanism underlying nano-scale mechanoresponses of
the inner ear and its application to medical therapies for deafness

研究開発担当者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 分子生理学分野 教授 日比野 浩

所属 役職 氏名： (英語) Hiroshi HIBINO, Professor
Department of Molecular Physiology, Niigata University School of Medicine

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) メカノバイオロジー統合型人工感覚上皮帯の開発

開発課題名： (英語) Development of mechanobiology-integrated artificial auditory epithelium

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 大学院基礎工学研究科 教授 川野 聡恭

所属 役職 氏名： (英語) Satoyuki KAWANO, Professor
Department of Engineering Science, Osaka University

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：新潟大学・大学院医歯学総合研究科分子生理学分野・日比野 浩
研究開発者の成果報告書を参照

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 単極イオン溶液におけるマイクロ・ナノ流動の可視化と理論解析，口頭（招待講演），土井 謙太郎，矢野 絢子，名倉 諒，二戸 郁賀，川野 聡恭，日本機械学会 2016 年度年次大会，2016/9/12，国内，（講演論文集 DVD-ROM，p.F051004）.
2. アルカリ溶液における Ion-induced EHD 流れの電解質濃度依存性，口頭，土井 謙太郎，白井 宏樹，矢野 絢子，川野 聡恭，日本機械学会 2016 年度年次大会，2016/9/14，国内，（講演論文集 DVD-ROM，p.J0540105）.
3. Ionic Current Responses and Induced Liquid Flows，口頭（招待講演），Doi K, Yano A, Kawano S, 13th International Conference on Flow Dynamics (ICFD) 2016, 2016/10/11, 国内, (Proceedings pp. 332-333 in USB).

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし