

## 人工聴覚器の進歩：赤外光神経刺激法の人工内耳への応用

\*<sup>1</sup>同志社大学研究開発推進機構, \*<sup>2</sup>同 生命医科学研究科

玉井 湧太\*<sup>1</sup>, 上中 望生\*<sup>2</sup>, 小林 耕太\*<sup>2</sup>

Yuta TAMAI, Miku UENAKA, Kohta I KOBAYASI



### 1. はじめに

#### 1) 難聴による社会問題

現在、世界の全人口の5%以上にあたる約4億6,600万人が聴覚障害を持っている<sup>1)</sup>。我が国を含む先進国を中心に、社会の高齢化に伴う難聴者の増加が問題となっており、65歳から75歳までの約23%、75歳以上の40%以上が難聴を患っている<sup>2),3)</sup>。高齢者の難聴はただ単に音が聞こえなくて不便というだけでなく、友人や家族とのコミュニケーションを困難にし、社会的な孤立を引き起こすためうつ病や認知症を引き起こす危険性を高める<sup>4)~7)</sup>。近年、難聴と認知症との関係は世界的に注目を集めており、医学的に介入可能な因子のうち、難聴は認知症への影響が最も大きいと、Lancet誌に報告された<sup>8),9)</sup>。

近年では、高齢者だけでなく、ポータブル・オーディオ・デバイスの普及により、若者における難聴のリスクが注目を集めている。大音量の音を短時間聞くと、一時的に聴覚閾値が上昇する（一過性閾値変動）。この症状は数時間から数日後にほぼ回復するが<sup>10),11)</sup>、一過性閾値変動が生じた際には、蝸牛神経の細胞死などの不可逆的な変性が生じることが報告されている<sup>12)~15)</sup>。そのため、症状に気付かないまま難聴が進行しやすい。WHO (World Health Organization)<sup>1)</sup>は、全世界の13歳~35歳のうち50%近くを占める約11億人の若者が難聴の危機にさらされており、聴覚障害に対して適切な処置をしなければ、世界全体で年間7,500億ドルの経済損失が生じると推定している。

#### 2) 補聴器や人工内耳による聴覚の再建

難聴により失われた聴覚を再建するために、補聴器や人工内耳のような医療機器が広く用いられている。補聴器はマイクروفोनから音を受信し、信号処理機で音の増幅・加工を行い、外耳道に設置したスピーカーから増幅した音を提示することで難聴者の聴力を補助する（図1A）<sup>16)</sup>。そのため、有毛細胞が少なくとも部分的には機能している軽度~中程度の難聴でなければ、補聴器で聴覚を補助することは難しい。有毛細胞が著しく損傷しているため、補聴器を用いても言葉の聞き取りが困難な高度難聴者に対する唯一の治療法として、人工内耳の装用が挙げられる。人工内耳は、蝸牛内に挿入された神経刺激用の電極アレイにより蝸牛神経を刺激することで聴力を再建する（図1B）<sup>17)</sup>。人工内耳は高度難聴者の聴力を再建するうえで極めて高い効果があるが、装用には外科手術が必要であり、低頻度ではあるが、顔面神経麻痺や皮弁壊死、味覚障害などの合併症の危険性も伴う<sup>18)~21)</sup>。

#### 3) 赤外光レーザーを用いた非侵襲人工内耳の開発

上述の問題を解決するために、筆者の研究グループは、赤外光レーザーにより神経を刺激する技術の人工内耳への応用を提案している。特定の波長（1,400~2,200 nm）の赤外光レーザーを神経に照射すると細胞内の温度が瞬間的に上昇し、細胞膜中のイオンチャネルが熱的に開くことが報告されている<sup>22)~24)</sup>。レーザーは従来の電気刺激とは異なり、生体外に設置した刺激用プローブ（光ファイバーなど）によって、生体組織に接触することなく神経を刺激できる。そのため、赤外光レーザーを人工内耳に応用することで、外耳道から鼓膜を介してレーザーにより蝸牛神経を刺激するイヤフォン型人工内耳を開発できると、私達は考えている（図1C）。本稿では、赤外光レーザー人工内耳の開発研究について概覧する。

#### ■ 著者連絡先

同志社大学研究開発推進機構

(〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷1-3)

E-mail. ytamai@mail.doshisha.ac.jp

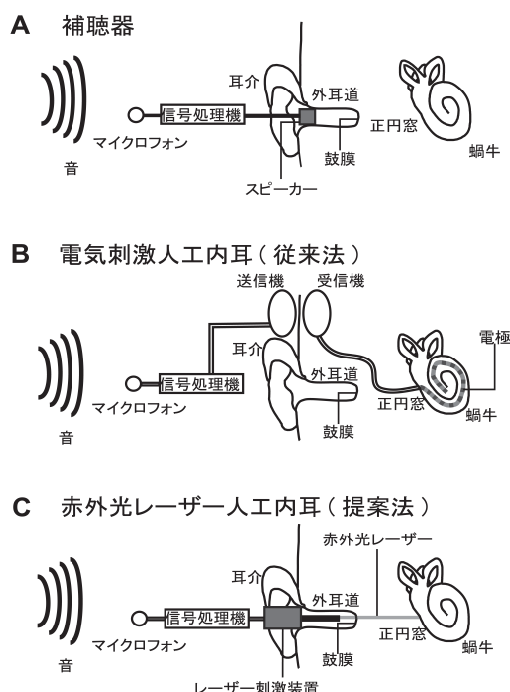


図1 従来型の聴覚補助具と赤外光レーザー人工内耳  
(A) 補聴器 (B) 従来型人工内耳 (C) 赤外光レーザー人工内耳

## 2. 研究概要

筆者の研究グループでは、赤外光レーザー刺激の人工内耳への応用可能性を評価するため、それに必要な神経科学的基盤に関する基礎研究を行っている。具体的には、げっ歯類の一種であるスナネズミ (*Meriones unguiculatus*) を実験対象とした、赤外光レーザー刺激が誘発する聴覚末梢、中枢の神経活動の計測と被験体の行動応答を計測することで、赤外光レーザー刺激の人工内耳への応用可能性を評価している。また、スナネズミを対象として明らかになった結果をもとに赤外光レーザー人工内耳のシミュレーション音声を作成し、ヒトを対象とした音響心理実験により、レーザー人工内耳に実装する刺激アルゴリズムを検討中である。

### 1) 聴覚末梢の神経活動記録による赤外光レーザー刺激の有用性の評価

人工内耳装用対象となる高度難聴の主な原因は有毛細胞の障害である。そこで、スナネズミの外耳道に光ファイバーを設置し、赤外光レーザーが鼓膜、耳小骨、有毛細胞をバイパスして蝸牛神経を直接刺激することが可能であるかを調べた。図2Aは音刺激、レーザー刺激を提示した際の蝸牛応答を示している。音刺激を提示した際には、有毛細胞由来の蝸牛マイクロフォン電位と蝸牛神経由来の複合活動電位の両方が計測された。一方で、レーザー刺激を提示し

た際には、複合活動電位のみが計測された。この結果は、鼓膜、耳小骨、有毛細胞が機能を失った場合にも、レーザーにより蝸牛神経を直接刺激できることを示す<sup>25)</sup>。

### 2) 聴覚皮質の神経活動計測による赤外光レーザー刺激が生み出す聴覚知覚の音色の推定

蝸牛レーザー刺激が生み出す音の音色を評価するために、フラビン蛋白蛍光イメージングを用いてスナネズミの脳皮質の応答を計測した。脳一次聴覚野は場所によって異なる周波数の情報を処理しており、音色の違いにより反応の時空間パターンが変化する。そのため、レーザー刺激が誘発する聴覚野の反応パターンを計測することで、レーザーがどのような音色の知覚を生み出しているかを推定できる。図2Bはレーザー刺激により活動が上昇した聴覚野の領域を示している。レーザー刺激は一次聴覚野の大部分(62%)を同時に活動させ、これはクリック音により刺激した際の応答とよく類似していた。この結果は、レーザー刺激は蝸牛の広い範囲を同時に刺激し、クリック音のような音色知覚を生み出している可能性を示唆する<sup>26)</sup>。

### 3) 赤外光レーザー刺激が生み出す聴覚知覚の制御方法の確立

レーザー刺激が生み出す知覚の内容を評価するために、スナネズミを対象に古典条件付けによる知覚実験を行った(図2C)。頭蓋にインプラントしたプレートによりスナネズミの頭部を固定し、口元に水の飲み口を設置した。音刺激(クリック音)を報酬(水)と対呈示することにより、刺激と報酬の関係性を学習させた。テスト試行では、報酬を与えずに音刺激の提示のみで行動応答(舐め行動)が起きることを確認した後、レーザー刺激を提示したときの応答を計測し、音刺激の結果と比較した。図2Dは音刺激およびレーザー刺激提示前後の行動応答を示す。どちらの刺激でも共通して、刺激提示と同期して被験体の行動応答(1秒間に舐めた回数)が増加した。また、レーザー刺激のエネルギー量(露光量)を増やすと音刺激の音圧レベルを上昇させた時と同様に行動応答が増加した(図2E)。この結果は、レーザー刺激は音知覚を生み出しており、露光量を調節することで「音の大きさ」の知覚を制御できる可能性を示している。

### 4) 赤外光レーザー刺激のシミュレーション音による刺激アルゴリズムの開発

レーザー人工内耳を実用化するためには、レーザー刺激のタイミングや強度を正しく制御し、ヒトに言語を知覚させる必要がある。しかし、現段階ではレーザー刺激をヒトに長期照射した際の安全性評価が完了しておらず、ヒトを対象にレーザー刺激の知覚を評価すること自体が難しい。そこで、スナネズミを対象とした実験で明らかにしたレー

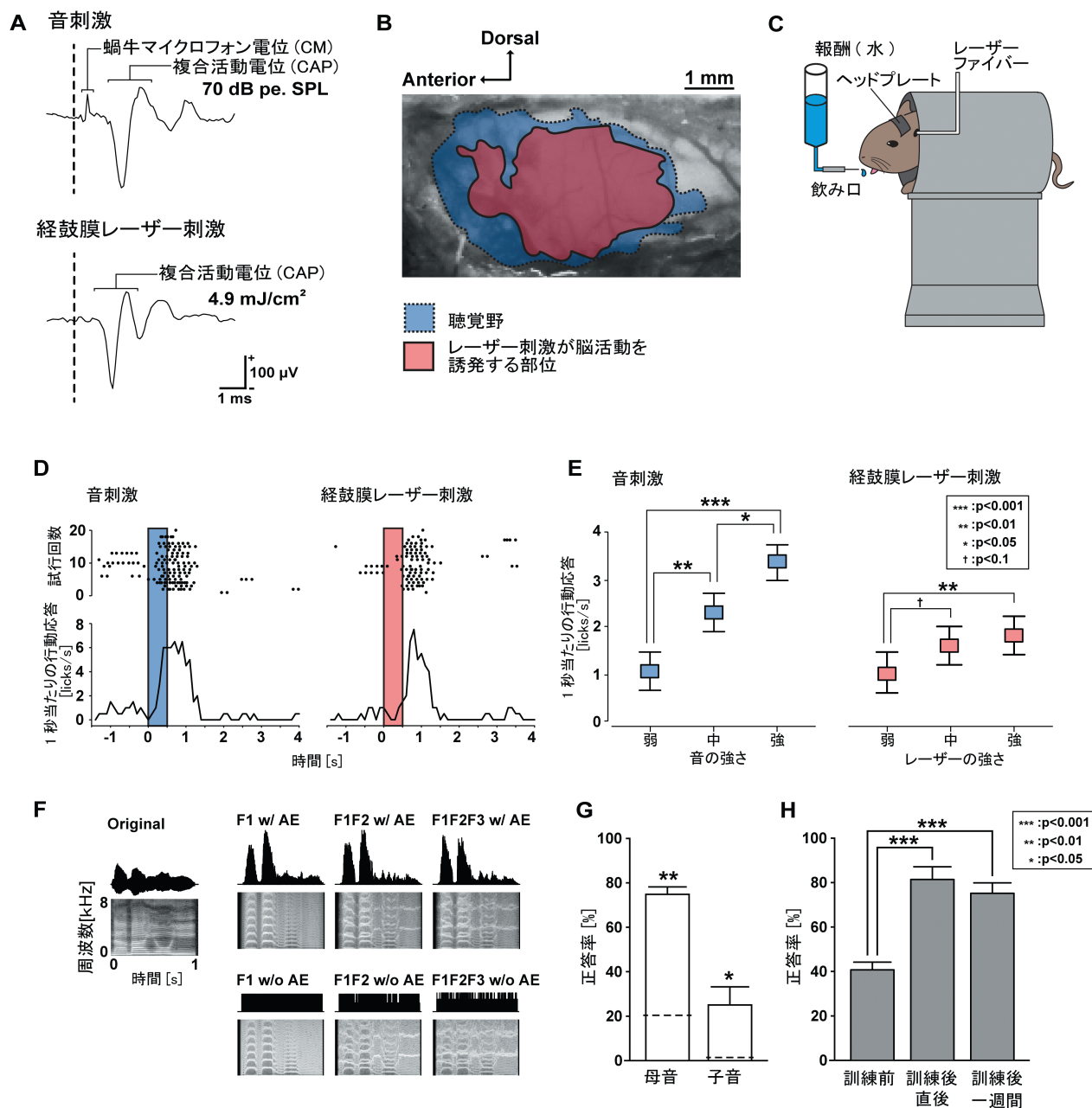


図2 蝸牛レーザー刺激に対する神経生理応答および行動応答とレーザー人工内耳のシミュレーション音声の知覚

(A) 音刺激およびレーザー刺激提示時のげっ歯類の蝸牛応答。(B) 蝸牛レーザー刺激に対する大脳側頭部の活動。(C) レーザー刺激の知覚内容を評価するための知覚実験の模式図。(D) 音刺激(訓練刺激)とレーザー刺激(テスト刺激)に対する被験体の行動応答。各試行の行動タイミング(上)と行動応答の経時変化(下)。グレーで色付けされた区間は各刺激提示区間を示す。(E) 各刺激に対する行動応答量の強度依存性。(F) 原音声波形(左)とレーザー人工内耳のシミュレーション音声(右)。(G) シミュレーション音における母音と子音の正答率。点線はチャンスレベルを示す。(H) レーザー人工内耳のシミュレーション音声聞き取り訓練の学習効果(母音のデータ)とその維持。

ザー刺激が生み出す音の「音色」をもとに、レーザー人工内耳のシミュレーション音声を作成し、ヒトを被験者としてレーザーで言語を知覚させる刺激アルゴリズムの検討を行った。スナネズミ実験により、レーザー刺激はクリック音と類似した音に聞こえ、露光量を調節することで「音の大きさ」の知覚を制御できる可能性が示唆されたため、クリック音の繰り返し周波数および強度を変調させることで

言語音声の持つフォルマント周波数(声道の共鳴特性)を再現し、その音声をレーザー人工内耳のシミュレーション音として用いた(図2F)。シミュレーション音声を健聴者に提示した結果、母音・子音ともにチャンスレベルより有意に高い知覚正答率を示し、同音声は少なくとも部分的に音声として正しく知覚されることが明らかになった(図2G)。また、同シミュレーション音声は、単純な聞き取り



訓練を短時間行っただけで聞き取りの正答率が向上し、この学習効果は一定期間(1週間)以上維持された(図2H)。この結果は、音声のフォルマント周波数と音圧の時間変化をレーザーで再現することで、レーザー人工内耳により言語知覚を再建できる可能性を示す<sup>27)</sup>。

### 3. おわりに

ここまで紹介してきたように、筆者の研究グループは外科手術を必要としない赤外光レーザー人工内耳の実現可能性を検討してきた。レーザー人工内耳は、人工内耳の持つ「聴こえ」を再建する能力を、補聴器と変わらない使いやすさで実現した装置となる。レーザー人工内耳がもたらす「聴こえ」は、従来型の電気刺激人工内耳より劣る可能性があるが、外科手術をすることなく装用可能であるため、多くの難聴者への普及が期待できる。また、装用が容易であるためレーザー人工内耳を両耳へ装着し、左右耳への入力差に基づいて難聴者の音源定位能力を回復させるなど、言語知覚の再建以外の効果も見込める。今後の課題として、レーザーを長期照射した際の安全性評価や、レーザーの照射部位を高い精度で制御できる刺激装置の開発など、解決すべき問題は多いが、赤外光レーザー人工内耳の応用に向けて研究の機運は高まっている。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

### 文 献

- 1) New WHO-ITU standard aims to prevent hearing loss among 1.1 billion young people. WHO. 2019. <https://www.who.int/news/item/12-02-2019-new-who-itu-standard-aims-to-prevent-hearing-loss-among-11-billion-young-people> Accessed 21 Nov 2021
- 2) Daniel E: Noise and hearing loss: a review. *J Sch Health* **77**: 225-31, 2007
- 3) Ding T, Yan A, Liu K: What is noise-induced hearing loss? *Br J Hosp Med (Lond)* **80**: 525-9, 2019
- 4) Arlinger S: Negative consequences of uncorrected hearing loss - a review. *Int J Audiol* **42** (Suppl 2): 2S17-20, 2003
- 5) Saito H, Nishiwaki Y, Michikawa T, et al: Hearing handicap predicts the development of depressive symptoms after 3 years in older community-dwelling Japanese. *J Am Geriatr Soc* **58**: 93-7, 2010
- 6) Gates GA, Gibbons LE, McCurry SM, et al: Executive dysfunction and presbycusis in older persons with and without memory loss and dementia. *Cogn Behav Neurol* **23**: 218-23, 2010
- 7) Gates GA, Anderson ML, McCurry SM, et al: Central auditory dysfunction as a harbinger of Alzheimer dementia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **137**: 390-5, 2011
- 8) Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al: Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* **390**: 2673-734,

- 2017
- 9) Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al: Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* **396**: 413-46, 2020
- 10) Clark WW: Recent studies of temporary threshold shift (TTS) and permanent threshold shift (PTS) in animals. *J Acoust Soc Am* **90**: 155-63, 1991
- 11) Finneran JJ: Noise-induced hearing loss in marine mammals: A review of temporary threshold shift studies from 1996 to 2015. *J Acoust Soc Am* **138**: 1702-26, 2015
- 12) Kujawa SG, Liberman MC: Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after "temporary" noise-induced hearing loss. *J Neurosci* **29**: 14077-85, 2009
- 13) Kujawa SG, Liberman MC: Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: Primary neural degeneration in acquired sensorineural hearing loss. *Hear Res* **330**: 191-9, 2015
- 14) Shi L, Liu K, Wang H, et al: Noise induced reversible changes of cochlear ribbon synapses contribute to temporary hearing loss in mice. *Acta Otolaryngol* **135**: 1093-102, 2015
- 15) Ryan AF, Kujawa SG, Hammill T, et al: Temporary and Permanent Noise-induced Threshold Shifts: A Review of Basic and Clinical Observations. *Otol Neurotol* **37**: e271-5, 2016
- 16) Public Health Service, National Institutes of Health: Hearing Aids. NIH Publication No. 13-4340, 2013.
- 17) Public Health Service, National Institutes of Health: Cochlear Implants. NIH Publication No. 00-4798, 2016
- 18) Lescanne E, Al Zahrani M, Bakhos D, et al: Revision surgeries and medical interventions in young cochlear implant recipients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **75**: 1221-4, 2011
- 19) Ikeya J, Kawano A, Nishiyama N, et al: Long-term complications after cochlear implantation. *Auris Nasus Larynx* **40**: 525-9, 2013
- 20) Terry B, Kelt RE, Jeyakumar A: Delayed Complications After Cochlear Implantation. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* **141**: 1012-7, 2015
- 21) Yeung J, Griffin A, Newton S, et al: Revision cochlear implant surgery in children: Surgical and audiological outcomes. *Laryngoscope* **128**: 2619-24, 2018
- 22) Wells J, Konrad P, Kao C, et al: Pulsed laser versus electrical energy for peripheral nerve stimulation. *J Neurosci Methods* **163**: 326-37, 2007
- 23) Shapiro MG, Homma K, Villarreal S, et al: Infrared light excites cells by changing their electrical capacitance. *Nat Commun* **3**: 736, 2012
- 24) Albert ES, Bec JM, Desmadryl G, et al: TRPV4 channels mediate the infrared laser-evoked response in sensory neurons. *J Neurophysiol* **107**: 3227-34, 2012
- 25) Tamai Y, Horinouchi K, Hiryu S, et al: Infrared laser stimulation of cochlear nerve through a tympanic membrane. *Conf Proc IEEE Life Sci Tech* 2019: 54-7, 2019
- 26) Tamai Y, Ito Y, Furuyama T, et al: Auditory cortical activity elicited by infrared laser irradiation from the outer ear in Mongolian gerbils. *PLoS One* **15**: e0240227, 2020
- 27) Tamai Y, Matsumoto K, Ito A, et al: Speech encoding scheme for the extra-cochlear laser stimulation system. *Conf Proc IEEE Life Sci Tech* 2020: 336-8, 2020