OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A Feedback Control System Mimicking Outer Hair Cells for a High-Performance Artificial Cochlear Sensory Epithelium
Author(s)	山崎, 嘉己
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82299
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　山　崎　嘉　己　）	
論文題名	A Feedback Control System Mimicking Outer Hair Cells for a High-Performance Artificial Cochlear Sensory Epithelium (外有毛細胞を模倣したフィードバック制御機構の構築による人工聴覚上皮の高機能化に関する研究)

論文内容の要旨

感音性難聴に対する次世代型医療技術として，内耳蝸牛における感覚上皮帯を模倣した人工聴覚上皮の開発が進められている．これまでの研究において，台形型圧電膜にマイクロパターン電極を蒸着し，基底膜が有する周波数弁別能および内有毛細胞が行う音/電気信号変換の再現に成功している．一方，モルモットを用いた*ex-vivo*評価では，電気聴性脳幹反応を計測するために人工聴覚上皮の出力電圧を1,000倍程度増幅する必要があり，神経刺激の効率化が求められる．本論文では，人工聴覚上皮の臨床応用に向け，有機圧電膜の課題である発電量の不足を補うために，外有毛細胞を模倣したフィードバック制御機構を構築し，人工聴覚上皮の高機能化を試みる．

はじめに，フィードバック制御を行うためのマイクロパターン電極を人工聴覚上皮に対して新たに付与した．この電極に交流の電気刺激を与えると，逆圧電効果により振動が誘起される．そこで，音刺激による振動と電気刺激によるフィードバック信号を重ね合わせることにより，人工聴覚上皮の挙動を制御した．その結果，共振する電極における振動振幅を増幅および隣接する電極における振動振幅を減衰し，ダイナミックレンジの拡大や周波数弁別能の向上に成功した．先述の研究では，自動ステージで移動しながら各電極の振動振幅を計測することにより共振位置を判断していたため，フィードバック制御に50秒要しており，高速化が求められる．そこで，人工聴覚上皮をバイモルフ型へと改良し，さらにパターン電極をひずみの大きい固定境界近傍に取り付けることにより，出力電圧の計測を可能とした．その結果，各電極の出力電圧を比較することで共振位置を判断し，フィードバック制御に要する時間を0.8秒に短縮した．次に，人工聴覚上皮と聴神経を連結した数理モデルを構築し，動物実験に向けたデバイスの設計指針を提案した．非線形バネマスダンパ系により人工聴覚上皮をモデル化し，外有毛細胞を模倣したフィードバック制御によるダイナミックレンジの拡大を確認した．また，Hodgkin-Huxleyモデルにより聴神経を模擬し，人工聴覚上皮を用いた電気刺激に対する応答を評価した．神経の発火頻度を解析し，発火する閾値の存在や外力に対して発火頻度が収束することを確認した．先行研究で得られた音圧と電気聴性脳幹反応の振幅の関係と定性的に一致しており，構築した数理モデルの妥当性が示された．

本博士論文では，外有毛細胞を模倣したフィードバック制御機構の構築により，人工聴覚上皮の高性能化に取り組んだ．本人工聴覚上皮の出力電圧は振動振幅に比例することが経験的にわかっているため，フィードバック制御を用いた振動増幅等により発電量の増加が期待される．ここで得られた研究成果は，有機圧電膜の課題である低変換効率の解消に寄与し，臨床応用に向けた人工聴覚上皮の最適設計に発展することが期待される．

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　山　崎　嘉　己　）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主査　教授	川　野　聡　恭
	副査　教授	杉　山　和　靖
	副査　教授	西　川　敦
	副査　招聘教授	土　井　謙　太　郎
	副査　教授	日　比　野　浩　（医学研究科）

論文審査の結果の要旨

感音難聴の治療に用いられる人工内耳は、最も成功した人工臓器として知られているが、電源やサウンドプロセッサなどの外部装置が不可欠であり、蝸牛神経への電気刺激効率に関して、さらなる改良の余地がある。本研究では、機械科学の学術基盤とMEMS加工技術を援用し、台形圧電膜と超微小電極を備えた完全埋込型人工聴覚上皮の創製を目指している。本博士論文は、全５章から成り、第１章、第５章は、それぞれ、緒言および結言である。

第２章では、コルチ器における外有毛細胞の機能を模倣した人工聴覚上皮帯の新奇な振動制御技術が提案されている。すなわち、台形の圧電薄膜デバイスは、これまでに本研究グループが中心となって開発した従来装置の音響・電気変換能と周波数弁別能を有するだけでなく、音刺激に応じて薄膜振動を局所的に制御する機能が付加されている。人工聴覚上皮の振動制御は、微小電気機械システム（MEMS）技術を用いて作製したパターン化電極に局所的な電気刺激を印加することで実現する。音と電気刺激の位相差を適切に選択することで、圧電薄膜の振動を局所的に増幅・減衰させることが可能となり、人工蝸牛としての応答機能を最適制御できることが示された。さらに、本制御システムが音の周波数の変化に対して自動的に応答することも実証した。

第３章では、前章で示した、外有毛細胞機能の模倣技術、すなわち、人工聴覚上皮帯における局所振動振幅のフィードバック制御技術をさらに発展させ、共振位置の検知と増幅シグナル送信を数百ミリ秒オーダーの制御時間で実現することに成功した。試作した人工聴覚上皮帯は、さらなる抜本的改良が施され、バイモルフ圧電膜からの電気出力に基づいて共振位置をほぼ瞬時に決定できる。本独創的フィードバック制御システムにおける最大の特徴は、全てのパターン化電極の局所的電気出力を同時に測定し、その大きさを比較することで共振位置を認識する原理に基づいており、制御時間の大幅短縮を実現した。デバイスの局所的振動制御に必要な時間は約0.8秒となり、各電極の振動振幅を機械的な自動ステージでスキャンしていた従来の研究に比べて、約100倍の高速性を達成した。さらに、電気的測定における電磁ノイズの軽減法、異種材料界面の接着法、振動系の疲労破壊メカニズムなど、実験に内在する困難を多くの科学的側面から詳細に議論し、実験の精度や再現性向上に有益な基礎資料を蓄積している。

第４章では、マイクロマシン型聴覚上皮帯と、その電気刺激による聴覚神経応答からなる人工的かつ包括的システムの新しい数理・実験モデルを構築した。開発した装置は、哺乳類の聴覚系で観測される基底膜の振動振幅と音圧の立方根との比例関係を再現しており、広いダイナミックレンジを持ち、ここでは、その制御性能の特性を数値解析と実験の両面から定量的に評価した。さらに、マイクロマシン型人工聴覚上皮帯による聴覚神経への電気刺激について、Hodgkin-Huxleyモデルを用いて検討し、従来の動物実験による結果と比較した。シミュレーションでは、神経の興奮が始まる閾値と、大きな音入力下での発火速度の飽和値の存在が明らかになり、従来の動物実験結果とも定性的に良く一致することを確認することができた。本章における、機械科学と神経科学を融合した数理モデルは、今後の動物実験におけるマイクロマシン型人工聴覚上皮帯の最適設計や性能評価のみならず、聴覚に関する生命現象の本質的理解や本デバイスによる新機能発現に資することが期待される。

上記３課題は、機械科学、生体医工学およびマイクロ・ナノ工学における先駆的な研究であり、その成果は、マイクロマシン型人工内耳の創製と臨床応用につながる学術基盤を形成するものである。以上の理由により、山崎嘉己君の論文は、困難な研究課題を解決するためのアプローチ手法に独創性があり、学術的にも機械工学の新分野を開拓するものと評価されることから、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。