

# 博士学位論文審査要旨

2021年1月6日

論文題目：Let There be Sound: A Development of a Noninvasive Auditory Prosthesis Using Infrared Neural Stimulation

(聴覚の再建：赤外光神経刺激を用いた非侵襲人工内耳の開発)

学位申請者：玉井 湧太

審査委員：

主査：生命医科学研究科 教授 飛龍 志津子

副査：生命医科学研究科 教授 小林 耕太

副査：慶應義塾大学 文学部人文社会学科心理学専攻 助教 兎田 幸司

要旨：

言葉や環境音などが聞きづらい、難聴の症状は、高齢者の2割以上が体験する、極めて大きな社会的な課題である。高度難聴者の聴覚を再建する方法として人工内耳があげられる。しかし、装用には蝸牛内に刺激用電極を挿入する必要があるため、その侵襲性のため、普及率は低いままにとどまっている。本論文では、これまでの侵襲性の高い手法に代わる新しい手法として、赤外光レーザーによって神経を刺激する手法に着目し、非接触で聴覚神経を刺激することで音知覚が生まれることを定量的に明らかにし、また将来的には非侵襲の人工内耳の開発を目指して、それに必要となる神経科学的基盤に関する基礎的な研究をおこなった。

具体的にはスナネズミを実験対象として、レーザー刺激が誘発する聴覚末梢の応答を計測した。蝸牛のレーザー応答は、音刺激応答よりも実験的な難聴処理に対する影響を受けづらいことが分かった。これは、レーザー刺激を人工内耳に応用することで難聴者の聴力を再建可能であることを示唆する。さらに、音刺激およびレーザー刺激が誘発する大脳皮質の複数の感覚野の応答をフラビン蛋白蛍光イメージングを用いて計測し、レーザー刺激が生み出す音の「聴こえ」を評価した。結果、蝸牛レーザー刺激は聴覚皮質を限定して刺激可能であり、さらに聴覚野の活動はクリック音を提示した時の反応に類似することが分かった。

続いてレーザー刺激が誘発する知覚内容を評価するために、頭部固定条件下のスナネズミを用いて古典的条件付けを行った。音刺激と報酬を対呈示することにより、刺激と報酬の関係を学習させた。テストでは、レーザー刺激を提示した時の行動応答を計測し、音刺激の結果と比較した。行動応答より、レーザー刺激が聴覚知覚を生み出し、露光量を調節することで音の大きさ知覚を制御できる可能性が示された。

さらに、ヒトを被験者とした音響心理実験を行い、レーザーで言語音声を実現する刺激アルゴリズムを確立した。上述の研究成果よりレーザー刺激が生み出す音色知覚はクリック音と類似すると仮定し、クリック音の繰り返し周波数及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を再現したレーザー人工内耳のシミュレーション音声を作成した。シミュレーション音声を健聴者に提示した結果、同音声は母音・子音ともに少なくとも部分的に音声として知覚されることが明らかになった。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、レーザー人工内耳装用者が言語を知覚できる可能性を示した。

本研究の成果により、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が示された。今後、社会の高齢化によって一層の深刻化が確実な難聴問題の解決につながりえる成果であ

る。よって、本論文は、博士（工学）（同志社大学）の学位を授与するにふさわしいものであると認められる。

## 総合試験結果の要旨

2021年1月6日

論文題目：Let There be Sound: A Development of a Noninvasive Auditory Prosthesis Using Infrared Neural Stimulation

(聴覚の再建：赤外光神経刺激を用いた非侵襲人工内耳の開発)

学位申請者：玉井 湧太

審査委員：

主査：生命医科学研究科 教授 飛龍 志津子

副査：生命医科学研究科 教授 小林 耕太

副査：慶應義塾大学 文学部人文社会学科心理学専攻 助教 兎田 幸司

要 旨：

本論文提出者は、2018年4月に本学大学院生命医科学研究科医工学・医情報学専攻医情報学コース後期課程に入学し、本学のラーニングアシスタントならびに日本学術振興会の特別研究員(DC1)として、各年度において精力的な研究活動を展開してきた。また、本研究科修了に必要な所定の単位を修得するとともに、英語の語学試験にも合格し、学位取得について十分な能力があると認定されている。

本論文の主要部分は、PLOS ONE 誌や Acoustic Science and Technology (日本音響学会誌)に掲載済みであり、博士後期課程在学中に4報の国際会議ならびに10報の国内会議において研究成果を報告している。研究活動の質の高さは関係学会から高く評価されており、これらの発表のうちの1報は最優秀賞(2019 IEEE Global Conference on Life Sciences and Technologies, 1st Prize IEEE Life Tech 2019 Poster Paper Award)を受賞している。2021年1月6日午後3時30分から約1時間にわたり提出論文に関する学術講演会(博士論文公聴会)が開かれ、種々の質疑応答が行われたが、提出者の説明によりいずれも十分な理解が得られた。

さらに公聴会終了後、論文に関係した諸問題について、審査委員による口頭試験を実施した結果、提出者の十分な学力を確認することができた。よって、総合試験の結果は合格であると認める。

# 博士学位論文要旨

論文題目： Let There be Sound: A Development of a Noninvasive Auditory Prosthesis Using Infrared Neural Stimulation

(聴覚の再建：赤外光神経刺激を用いた非侵襲人工内耳の開発)

氏名： 玉井 湧太

## 要旨：

現在、世界の全人口の5%以上にあたる4億6600万人の人々が聴覚障害を持っている。先進国を中心に、社会の高齢化に伴う老人性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歳以上の約40%の高齢者が難聴を患っている。老人性難聴は高齢者が他者とコミュニケーションを行う意欲を著しく低下させ、彼らの社会参加にとって大きな障害となっている。また、近年の研究で、老人性難聴と認知症の関係性が報告され、難聴者に対する適切な医療処置が求められている。

難聴者の聴力を再建する代表的な医療機器として補聴器が挙げられる。補聴器はマイクロフォンで音を受信し、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。そのため、蝸牛内の有毛細胞に重度の障害を持ち、音の振動を神経信号に変換できない高度難聴者の聴力を再建することは困難である。

補聴器でも聞き取りが困難な高度難聴者に対する聴覚再建方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神経刺激用の電極を外科手術により挿入し、電気刺激を蝸牛神経に加えることで聞き取り能力を補完する人工感覚器である。人工内耳は高度難聴者の聴力を再建する極めて高い効果を持っているが、装用には外科手術による顔面神経麻痺や、皮弁壊死、味覚障害などの合併症の危険性が伴う。外科手術の侵襲性により、人工内耳を気軽に装用できないことが多くの難聴者にとって問題となっている。

本論文では、上記の問題を解決するために、赤外光レーザーを用いた神経刺激方法を人工内耳に応用することを提案した。神経細胞膜中のイオンチャネルの多くは、熱に対する感受性を持つため、赤外光レーザーを照射することで神経活動を誘発できる。赤外光レーザー刺激は従来の電気刺激と比較し、①レーザーを収束させることで極めて微小な領域に限定して刺激することができる、②生体外のレーザー刺激用光ファイバーから照射した光により、組織に接触することなく神経を刺激できる、③レーザー刺激中に電気生理学的計測が可能であり、「聴こえ」を神経活動に基づいて定量化できるなどの大きく分けて三つの利点がある。本研究では、赤外光レーザー刺激の利点を活かし、外科手術を必要としない、外耳道から鼓膜を介して蝸牛神経を刺激するイヤフォン型人工内耳の開発を目指した。具体的には、スナネズミを実験対象として、レーザー刺激が誘発する聴覚末梢（第2、3章）、中枢（第4章）および行動応答（第5章）を計測することでレーザー刺激がどのように聞こえるかを明らかにした。これに加え、ヒトを実験対象としてレーザーで音声を再現する刺激アルゴリズムを提案し（第6、7章）、スナネズミとヒトにシミュレーション音声を提示した時の中脳応答を比較することで、レーザー刺激で言語情報を再現できるかを評価した（第8章）。

第1章では、本論文の研究背景として、難聴による社会問題、従来型の「補聴器」と「人工内耳」の仕組みと限界、赤外光レーザー神経刺激方法に関する関連研究を紹介し、本研究の目的や意義について述べた。

第2、3章では、スナネズミを実験対象として、レーザー刺激が誘発する聴覚末梢の応答を計測し、レーザー刺激の人工内耳への応用可能性を評価した。スナネズミの外耳道に設置した光フ

アイバーから赤外光レーザーを経鼓膜的に蝸牛神経に照射し、このときの蝸牛応答を計測した。結果、経鼓膜レーザー刺激は有毛細胞由来の蝸牛マイクロフォン電位を生じさせることなく、蝸牛神経由来の複合活動電位を生じさせた。この結果は、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に成功したことを示唆する。これに加え、鼓膜を破壊する難聴処理が、レーザー刺激の誘発する蝸牛応答に与える影響を調べることで、レーザー人工内耳の難聴への有効性を評価した。結果、レーザー刺激が誘発する蝸牛応答は、音刺激が誘発する応答よりも難聴による閾値上昇が小さかった。これらの結果から、レーザー刺激を人工内耳に応用することで難聴者の聴力を再建可能であることが示唆された。

第4章では、音刺激、レーザー刺激が誘発する大脳皮質の応答を計測し、レーザー刺激が生み出す音の「聴こえ」を評価した。大脳皮質聴覚野は場所によって異なる周波数の情報処理を行っているため、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、レーザー刺激が誘発する聴覚知覚を推定できる。フラビン蛋白蛍光イメージングを用いて、レーザー刺激が誘発する聴覚野の活動を記録し、音刺激の結果と比較した。結果、レーザー刺激が誘発する聴覚野の活動はクリック音を提示した時の反応のように、聴覚野の大部分を同時に活動させた。この結果は、レーザー刺激が生み出す聴覚知覚はクリック音のような音色であることを示している。

第5章では、レーザー刺激で音の「聴こえ」を制御する刺激方法の確立を行った。レーザー刺激が誘発する知覚内容を評価するために、頭部固定条件下のスナネズミを用いて古典的条件付けを行った。音刺激と報酬を対呈示することにより、刺激と報酬の関係を学習させた。報酬を与えずに音刺激の提示のみで行動応答（舐め行動）が観察されることを確認した後、レーザー刺激を提示した時の行動応答を計測し、音刺激の結果と比較した。レーザー刺激が音知覚を生み出す場合には、音刺激提示時と同様の行動応答が観測されると考えられる。結果、レーザー刺激を提示すると音刺激を提示した時と同様に、被験体の行動応答（1 s 間に舐めた回数）が増加した。また、音刺激の音圧レベルを変化させた時と同様に、レーザー刺激の露光量に依存して、行動応答が増加した。この結果は、レーザー刺激が聴覚知覚を生み出し、露光量を調節することで音の大きさ知覚を制御できる可能性を示した。

第6、7章では、ヒトを被験者とした音響心理実験を行い、レーザーで言語音声を実現する刺激アルゴリズムを確立した。第4、5章の研究により、レーザー刺激が生み出す音色知覚はクリック音と類似しており、露光量を調節することで音の大きさ知覚を制御できる可能性が示唆された。そのため、クリック音の繰り返し周波数及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）を再現したレーザー人工内耳のシミュレーション音声を作成した。シミュレーション音声を健聴者に提示した結果、同音声は母音・子音ともに少なくとも部分的に音声として知覚されることが明らかになった。また、聞き取り訓練により音声の聞き取りの正答率が向上し、学習効果が一定期間以上（1週間以上）維持される事が示された。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、レーザー人工内耳装用者が言語を知覚できる可能性を示した。

第8章では、ヒト、スナネズミで共通した電気生理実験を行うことで、第6、7章で確立したレーザー刺激アルゴリズムの音声再現性を神経レベルで評価した。比較的長い刺激音を提示した場合、刺激波形と類似した神経応答が脳幹で生じる。そのため、レーザー音声とシミュレーション音声が生み出す音の「聴こえ」が類似している場合には、二つの刺激が生み出す脳幹応答の類似度が高くなる。本研究では、スナネズミにレーザー音声とシミュレーション音声を提示し、脳幹応答の類似度を算出した。これに加え、ヒトにシミュレーション音声を提示した時の脳幹応答を計測し、スナネズミに提示した時の応答との類似度を評価した。結果、スナネズミにレーザー音声とシミュレーション音声を提示した時、スナネズミとヒトにシミュレーション音声を提示した時の脳幹応答は共に高い類似度を示した。この結果から、レーザー音声はシミュレーション音

声と類似した音声知覚を生み出し、レーザー人工内耳で言語知覚を再建できる可能性が示唆された。

第9章では、本研究の成果を総括し、今後の課題や展望について述べた。本論文では、スナネズミを対象とした基礎研究からヒトを対象とした応用研究まで包括的に研究を行った。スナネズミを対象とした聴覚生理学的実験、行動学的実験によりレーザー刺激が生み出す音の「聴こえ」を明らかにし、ヒトを対象とした音響心理学的実験や電気生理学的実験で、レーザー人工内耳で言語知覚を生み出す刺激アルゴリズムを提案した。本研究の成果により、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示せた。今後の研究で、レーザーを長期照射した際の安全性や、レーザーの照射部位を高い精度で制御できる刺激装置が開発されれば、レーザー人工内耳のヒトへの応用が期待できる。