

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 16 日現在

機関番号：32704

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01397

研究課題名(和文)人工内耳での電気刺激波形の最適設計

研究課題名(英文)An optimal determination of electric stimulating waveform for cochlear implant devices

研究代表者

籾 弘幸 (Mino, Hiroyuki)

関東学院大学・理工学部・教授

研究者番号：50190715

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、先ず、聴神経線維モデルを用いたシミュレーション実験を通じて、音響刺激及び電気刺激に対するスパイク列が、ともに、von Mises型の自己励起点過程(SEPP)によってモデル化できることが確認された。次に、von Mises SEPPのパラメータを仲介して、音響刺激によるスパイク列の周期ヒストグラムが電気刺激によるそれに一致するように、電気刺激波形の形状を決定する方法の妥当性が一様スコア検定を通じて検証された。結果として、本課題で調査された方法に基づいて決定された電気刺激波形が、人工内耳の性能をより向上させるうえで重要な役割を果たすのではないかと期待される。

研究成果の概要(英文)：In the present project, it is investigated whether or not the spike trains in response to acoustic stimuli of inner hair cells or electric stimuli of sinusoidally amplitude-modulated pulsatile waveform can be represented by a self-exciting point process (SEPP) of the von Mises type through computer simulations using physiologically realistic auditory nerve fiber model. The uniform-scores test was carried out to assess the validity of determining an electric stimulating waveform in terms of matching period histograms of acoustic and electric stimuli via the von Mises parameters of SEPPs. It is concluded that the electric stimulating waveform designed on the basis of the present project may play a key role in improving the performance of cochlear implant devices.

研究分野：人間医工学、神経情報学

キーワード：聴覚神経補綴 不規則点過程 聴神経線維モデル 計算機シミュレーション 最大尤度推定 von Mises 分布

1. 研究開始当初の背景

(1) 難聴は、伝音性難聴と感音性難聴に大別される。伝音性難聴は音を振動で伝える外耳及び中耳で、一方、感音性難聴は音を振動から神経の活動電位へ変換して伝える内耳で、それぞれ本来の機能が低下して音が聞こえなくなる疾患である。感音性難聴の場合、内耳での内毛細胞が機能しないため、伝音性難聴で用いられる補聴器などの医療機器で外界の音を増幅しても、脳に伝えることは不可能と考えられている。そのような問題を解決する一つの手段として、内毛細胞をバイパスし、聴神経に外界の音情報を含んだ電気刺激を与えて聴覚の復元を試みる医療技術、すなわち人工内耳が提案されている。人工内耳は、1960年代に欧米やオーストラリアで開発されて以来、約50年近くの年月を重ねて発展してきている。

(2) しかしながら、本来期待されるレベルの成績を実現できていないという報告がある。例えば、外科手術によって装置を内耳に埋め込んでから、個人差はあるものの、本来の音声が聞こえるどころか、蝉の声のような耳鳴りを感じる患者が多かれ少なかれあり、言語治療士によるリハビリテーションで日常生活に最低限必要な言語が理解できる程度に回復するためには、年単位の時間が費やされているという点である。つまり、脳の可塑性に頼って、ゆっくり機能が復元してくるということである。このことは、埋め込み手術は技術的に円熟期を迎えているが、装置の性能に関して未だ改善の余地があることを示唆している。特に、これまで電気刺激を与える電極の改良は続けられてきているが、電気刺激波形にはあまり着目されず、電気刺激波形と聴神経線維での活動電位(スパイク)時系列との関係、すなわち音響情報の聴神経線維へのエンコーディングについては全く検討されてこなかった。それゆえ、伝えたい音声情報と聴神経線維で発生するスパイクの応答を考慮して電気刺激波形を設計することは、人工内耳のパフォーマンスの改善、ひいては人工内耳装置を装着した患者のリハビリテーションの負荷軽減に、多大な貢献をもたらすと考えられる。

2. 研究の目的

本課題の目的は、人工内耳装着者に音響情報を最も伝えやすくする電気刺激波形を見出すことである。一般に神経細胞には閾値を不規則化する内因性ゆらぎが存在するが、聴神経においてそのような内因性ゆらぎを電気刺激で制御して、人工内耳装着者に最適な状態をつくりだすことができると考えられている。その内因性ゆらぎを制御する刺激波形パラメータの組み合わせは複雑であるがゆえ、本研究では、高機能な計算機でのシミュレーション実験を通じて刺激波形の妥当性を検証する。そのような電気刺激波形の決定法が確立されれば、埋め込みの術後に起こる

耳鳴りの軽減が見込まれ、それゆえリハビリテーションの期間を短縮せしめ、人工内耳装着者への負荷軽減に多大な貢献をもたらすことが期待される。

3. 研究の方法

(1) 申請者は、本来伝えられるべき音声情報を聴神経線維で生ずるスパイク列に最も適切にエンコードする電気刺激波形のパラメータの決定に、情報レートをはじめとする情報理論的尺度の利用を提案している(Mino, 2007)。これは、本来伝えられるべき音声情報を含んだ電気刺激と、聴神経線維で発生するスパイクとの間の相互情報量から導かれる情報レートを最大とする電気刺激波形のパラメータが、情報理論的に最も相応しいものである、との理念に基づいている。このような情報理論的尺度に基づく設計は、人工内耳をはじめとする神経補綴の分野でこれまで詳細に議論されておらず、当該研究課題の独創性を物語っている。更に当該研究の特色は、神経科学分野での知見に基づいて聴神経線維のモデルを構築し、計算機シミュレーションによって、課題を遂行する点である。すなわち、動物実験や人体実験において現代の計測技術をもって内因性のゆらぎを制御することを検証することが不可能に近く、コンピュータシミュレーションによってのみ電気刺激の設計に見通しを得ることを可能としている、ということである。当該研究は、動物愛護の観点からも、生命倫理の観点からも、更には経費削減の観点からも、それらの問題を克服した、優れたアプローチであると考えられる。

(2) 様々な種類の音声波形を電気刺激波形として聴神経線維モデルに投与したときの活動電位応答の観測から、情報理論的尺度に基づき、もっとも音声の特徴を効率良く聴神経線維に伝えることの出来る電気刺激波形の条件を見出す。その際、高頻度パルス状電気刺激によって生成される擬似自発性スパイク発火のレートを変化させながら、スパイク系列の情報量が最大となるような最適値を見出したうえで、パルス状波形に音声信号を変調した電気刺激波形を聴神経線維モデルに投与する。また、周囲の劣悪な音環境を想定し調査を行う。

4. 研究成果

(1) 平成27年度における成果は次のとおりである。これまで、どのように低レートのパルス状電気刺激が正弦波をスパイク列によりよく反映させられるか、情報伝達の観点から、よくわかっていなかった。本年度は、計算機シミュレーションを用いて、低レートのパルス状電気刺激の正弦波変調度を変化させながら、スパイク列の観測から情報レートを測定し、それらの性質の理解に見通しを得たい。パルス状電気刺激波形のレートを250Hz、その振幅を255から300 μ Aの間で変

化させながら、変調する正弦波の周波数を 20Hz に固定し、変調度を 5, 10, 15, 20% の 4 種類に設定してシミュレーション実験を実施した。情報レートはスパイク列のレートに相互情報量の積で定義した。相互情報量は、正弦波の初期位相が一様乱数で決められた 30 種類の刺激波形を、それぞれ 30 回繰り返し投与された応答としてのスパイク列から計算された雑音エントロピーを、それらすべてのスパイク列から計算された総エントロピーから減算することによって求められる。パルス状刺激電流の振幅を 255 から 300 μ A に上昇させると共に、情報レートも上昇し、最大値をとり、その後下降し、一種の共振現象が観測された。この現象は変調度が 5% のときに顕著に出現し、変調度を 10, 15% に上昇させるとともに消失する傾向となり、変調度が 20% のときに消失した。これらの結果から、この種の共振現象は、時間的な包絡線の音声特徴量に関する情報伝送を強化することが示唆された。しかも、変調度が 5% のときに顕著に出現する現象ゆえ、特に音圧レベルが低いときに情報伝送を強化するための役割を果たすと理解される。それゆえ、低レートのパルス状電気刺激がどのように正弦波をスパイク列によりよく反映させられるかについて、情報伝送の観点から、一定の理解に達したと考えられる。

(2) 平成 28 年度における成果は次のとおりである。von Mises 分布の周期関数で表現される強度関数で特徴づけられた非一様ポアソン過程によって、聴神経線維モデルのスパイク列応答が表現されうることを経験的に検証に基づいて明らかにした。また、それらの知見に基づき、計算機シミュレーションを用いて、低レートのパルス状電気刺激の正弦波振幅変調度を変化させながら、スパイク列の観測から von Mises 分布のパラメータを推定し、電気刺激のパラメータと von Mises 分布のパラメータの間の関係に一定の理解を得た。変調度を 5 から 15% まで上昇すると、それに伴い平均スパイク発火が上昇した。また、スパイク列の Post-Stimulus Time (PST) 度数分布が von Mises 分布に適切にフィットするとともに、位相固定性を示す Vector Strength (VS) も 0.7-0.8 程度と望ましい値を示した。すなわち、250Hz の低レートでは適切な数のスパイクを発火できずにダイナミックレンジが乏しく、更にこれらの条件では、Kuiper's 検定によりモデル妥当性の仮説を棄却できない(危険率 5%)との結果を得た。これらのことは、スパイク列を周期的な von Mises 分布の強度過程を持つ非一様ポアソン過程で表現できることを示唆する。ところが、変調度を 20% に上昇させると、PST 度数分布が von Mises 分布の曲線から大きく外れ、平均レートがパルス状刺激レートの 250Hz に近づいて、スパイク列に適切に情報を符号化できないことがわかった。すなわち、250Hz の低レートでは適切な数のスパイクを発火で

きずにダイナミックレンジが乏しく、更に変調度が高くなると、位相固定性も失われ情報伝送能力が著しく低下するというのである。それゆえ、平成 28 年度では、von Mises 型非一様ポアソン過程で電気刺激に対するスパイク列が表現されうることが確認されたと共に、低レートのパルス状電気刺激の成績については、一定の理解に達したと考えられる。

(3) 平成 29 年度における成果は次のとおりである。平成 28 年度に調査された、正弦波的振幅変調された低レート及び高レートのパルス状電気刺激に対する聴神経線維モデルのシミュレーション実験の結果を踏まえ、スパイク列を神経の不应期特性が考慮された不規則点過程、自己励起点過程でモデリングすることができるかどうか調査した。なお、本研究では、強度関数を von Mises 分布の周期関数で表現した。ここで von Mises 分布は、方位統計学においては、通常の統計学で偉大な役割を果たしているガウス分布的な位置づけにある。平成 29 年度では、シミュレーション実験を通じて、聴神経線維モデルのスパイク列応答が、von Mises 分布の周期関数で表現される強度過程で特徴づけられた自己励起点過程で表現されうことを明らかにした。このことは、電気刺激波形の形状を、自己励起点過程の強度過程を特徴づける von Mises 分布による周期関数、あるいはそのパラメータを仲介して、音響刺激による内毛細胞シナプスによるスパイク列と電気刺激によるスパイク列の二つの周期関数を一致させるという意味で、最適に設計することへの一定の見通しを与えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

H. Mino, "Modeling of the Spike Trains in Response to Sinusoidally Amplitude-modulated Pulsatile Electric Stimuli in Auditory Nerve Fiber Models with Inhomogeneous Poisson Process of von Mises Type," *International Journal of Bioelectromagnetism*, vol.18, no.1, pp.2-7, 2016. (査読あり)

[学会発表](計 8 件)

H. Mino, "Information Transmission in an Auditory Nerve Fiber Model Stimulated by Low-Rate Pulsatile Waveforms," *The 37th Annual Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, FrFPoT4.9, Milano, Italy, Jul. 2015.*
A. Sekiya and H. Mino, "A Pulse Rate of Electric Stimuli to Better Encode Periodic Information into a Spherical Bushy Neuron Model of the

Anteroventral Cochlear Nucleus,” The 38th Annual Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, (査読有), Fr.CT12.2, Orlando, FL, USA Jul. 2016.

R. Mori and H. Mino, “Modeling of the Spike Trains of Electrically Stimulated Auditory Nerve Fiber Models with Inhomogeneous Poisson Process,” The 38th Annual Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, FrCT11.29, Orlando, FL, USA Jul. 2016.

T. Nemoto, H. Mino, and D.M. Durand, “Phase Locked Spike Responses to Sub-Threshold Periodic Synaptic currents with Pulsatile Electric Stimuli in a Single Hippocampal CA1 neuron Model,” The 38th Annual Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, WeCT19.25, Orlando, FL, USA Jul. 2016.

H. Mino, “Modeling of the Spike Trains in Response to Sinusoidally Amplitude-modulated Pulsatile Electric Stimuli in Auditory Nerve Fiber Models with Inhomogeneous Poisson Process of von Mises Type,” Proceedings of the 8th International Workshop on Biosignal Interpretation, pp. 89-92, Osaka, Japan, Nov., 2016.

K. Yana and H. Mino, “On a Unified Point Process Approach for the Characterization of Bioelectric Discrete Phenomena,” Proceedings of the 39th Annual Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 4018 - 4021, Jeju Island, Korea, Jul. 2017.

R. Mori, H. Mino, and D.M. Durand, “Periodic Electric Stimuli Can Enhance the Detection of Subthreshold Signals in a Hippocampal CA1 Neuron Model,” The 39th Annual Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, (査読有), FrDT9-03.7, Jeju Island, Korea, Jul. 2017.

H. Mino, “Neural Spike Trains in Response to Rate-Amplitude-Modulated Pulsatile Electric Stimuli in an Auditory Nerve Fiber Model,” The 39th Annual Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, FrDT9-03.6, Jeju Island, Korea, Jul. 2017.

〔その他〕

ホームページ等

<http://hst.kanto-gakuin.ac.jp/lab03.htm>

1

6 . 研究組織

(1)研究代表者

箕 弘幸 (MINO, Hiroyuki)

関東学院大学理工学部教授、同工学研究科

総合工学専攻・電気工学専攻教授

研究者番号：50190715