

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：32704

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10692

研究課題名(和文)人工内耳におけるパルスレートと振幅が同時に変調された電気刺激波形の最適設計

研究課題名(英文)An optimal determination of simultaneous pulse-rate and -amplitude modulated 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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、まず、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、音響刺激に対するスパイク列の統計的性質を表す von Mises 型自己励起点過程の特徴量が電気刺激に対するスパイク列のそれらに一致するように、パルスレートと振幅が同時に変調された電気刺激波形の適切なパラメータが見出された。次に、電気刺激の消費エネルギー節約の観点で、ある特定のパルスレート変動幅において、より深い振幅変調度が適切なスパイク列の特徴量をもたらすことが見出された。それゆえ、消費エネルギーを抑えたパルスレート・振幅同時変調方式が、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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題の研究成果の一部は、2019年に海外英文雑誌(Biological Cybernetics)に掲載されるとともに、2021年には国際会議(Society for Brain Mapping & Therapeutics 17th/18th Annual Congress, Los Angeles, CA, USA)のセッション Addressing Challenges in Cochlear Implants において招待講演として発表されており、これらのことは当該研究の学術的、社会的意義をいみじくも物語っている。

研究成果の概要(英文)：In the present project, an optimal parameter set of simultaneous pulse-rate and -amplitude modulated (PRAM) electric stimuli was found such that the von Mises parameters in the spike trains in response to acoustic stimuli could be matched to those of electric stimuli through computer simulations using physiologically realistic auditory nerve fiber model. From the view point of saving electric energy, a parameter set of PRAM electric stimuli was also found for the von Mises parameters of acoustic stimuli with a specific range of pulse rates and a greater amplitude modulation depth. Therefore, it is concluded that the PRAM 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 消費電力節約

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

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60年近くの年月を重ねて発展してきている。

(2)一方で、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、言語聴覚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。

(3)これまで、装置の性能向上を目的とした研究として、先行する研究課題(基盤研究(C)15K01397 人工内耳での電気刺激波形最適設計)があげられる。ここでは、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、を考慮した電気刺激波形の設計法に焦点が当てられ、パルス状電気刺激波形の振幅が変調された場合の知見が得られている。ただ、より進化させた、レートと振幅の同時変調方式によるパルス状電気刺激波形に対する聴神経線維の応答特性については未だ分かっておらず、また、その方式が人工内耳装置の性能向上に役立つのかも、現段階では明快な理解まで達していない。

2. 研究の目的

当該研究は、これまで積み重ねてきた成果を踏まえ、計算機シミュレーションによって、レートと振幅が同時変調された電気刺激波形に対する聴神経線維の活動の性質を明らかにすること、更にその知見に基づいて最も効率よく音声情報を伝えることのできる電気刺激波形のパラメータを決定することが目的である。なお、申請者はこれまで、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、情報理論的尺度の活用を提案している。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の計測、予測することは不可能に近く、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、アプローチであると考えられる。

3. 研究の方法

当該研究で用いられる聴神経線維モデルには、申請者が共同研究を行った米国 University of Iowa 耳鼻咽喉科学教室のグループによる動物実験で得られたデータを正確に再現するための技術的な工夫が施されている。例えば、聴神経線維モデルでのランビエ絞輪には、通常、確定的なホジキン・ハックスレーモデルが組み込まれるが、当該研究で用いられるモデルには、イオンチャンネルのランダムな開閉を加味した、確率型ホジキン・ハックスレーモデルを採用している。このことは、スパイクが発生する閾値にゆらぎを持たせるという、神経科学の知見に基づくデータを忠実に再現させられるということを意味している。申請者は、このような動物実験で得られたデータを忠実に再現できる聴神経線維モデルを用いて、正弦波でパルス振幅が変調された電気刺激波形を与えたときの、スパイク列の応答を情報理論的尺度によって検討した結果を発表している。このような聴神経線維モデルを用いた計算機シミュレーションによって、情報理論的尺度に基づき電気刺激波形の最適なパラメータを見出す。

4. 研究成果

(1)平成30年度では、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自己励起不規則点過程によって、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、パルスレート・振幅

同時変調のパルス状電気刺激の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関係に一定の理解を得た。変調度を 8 から 16 % 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、自己励起不規則点過程によるスパイク列のモデリングによって不応期特性の除去された、周期分布が 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 0.8 程度と望ましい値を示した。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自己励起不規則点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 分布の曲線から外れはじめ、平均レートがパルス状刺激レートの 5000 Hz 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、5000 Hz の高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ことである。それゆえ、平成 30 年度では、von Mises 型自己励起不規則点過程で電気刺激に対するスパイク列が表現されることが確認されたと共に、パルスレート・振幅同時変調のパルス状電気刺激の振幅変調度に関する成績については、一定の理解に達したと考えられる。

(2) 令和元年度では、情報理論的尺度に基づくパフォーマンスの評価法を活用して、パルスレート・振幅同時変調のパルス状電気刺激のレートを広範囲に変化させたときのスパイク列への情報エンコーディングの性質を調査し、スパイク列の観測から推定された情報量とパルスレートの最高値との関係を明らかにした。また、パルスレート・振幅同時変調のパルス状電気刺激の振幅変調度を変化させながら情報量も推定し、電気刺激のパラメータと情報量との関係に一定の理解を得た。正弦波の変調周波数を 220 Hz に設定し、パルスレートの最低値を 50 Hz とし最高値を 1000 Hz に設定した時、パルス振幅値を閾値を超えるように適切に設定して、変調度を増加させていくと、変調度が 10 から 20 % の間で情報量が最大化される共振現象が観測された。変調度を更に増加させていくと、情報量は減少した。一方、パルス振幅値を上昇させると共振曲線は失われ、情報量は単調減少に転じた。同様の傾向は、パルスレートの最低値を 50 Hz とし最高値を 2000、5000 Hz に設定したときも観測されたが、最高値を 5000 Hz に設定した時には、情報量の絶対値が減少した。これらのことから、パルスレートの最高値を 5000 Hz に設定することは必ずしも得策ではなく、1000 から 2000 Hz 程度に設定することが、情報理論的尺度に照らして適切であることがわかった。なお、このような本年度の知見は、昨年度に実施されたパルスレートの最高値が 5000 Hz に設定されたときにダイナミックレンジが乏しくなるとの報告と、矛盾しない。それゆえ、令和元年度では、振幅変調度に関する共振現象の存在とそれに伴う振幅変調度の適切な設定値と、パルスレートの上限値が示唆され、情報理論的尺度に基づいて評価されたパルスレート・振幅同時変調方式の成績については、一定の理解に達したと考えられる。

(3) 令和 2 年度では、パルスレート・振幅同時変調のパルス状電気刺激のレートを広範囲に変化させたときのスパイク列への情報エンコーディングの性質を調査し、スパイク列の観測から推定された統計量(発火レート、ベクトル強度)とパルスレートの最高値との関係を明らかにした。更に、パルス状電気刺激の振幅変調度も変化させながら発火レート、ベクトル強度を推定し、電気刺激のパラメータと神経スパイク統計量との関係に一定の理解を得た。具体的には、正弦波の変調周波数を 55 Hz、振幅変調度を 10 % に、またパルス振幅値を閾値を超えるように適切に設定して、パルスレートの最低値を 50 Hz とし最高値を 500 Hz から 5000 Hz まで増加させていくと、2000 Hz 周辺まで発火レートが上昇し、2500 Hz 周辺で発火レートが最大値をとり、更に増加させると発火レートが減少するという、いわゆる共振現象が観測されることがわかった。振幅変調度を増加させて 12、16、20、24 % に設定しても同様の現象が観測されたが、聴神経の発火レートの標準値に照らして、振幅変調度を 16 % に設定することが適切であるとの結果を得た。一方、ベクトル強度については、パルスレートの最大値を変化させても、概ね一定の 0.8 程度の値をとった。これらのことから、パルスレートの最高値を 5000 Hz に設定することは消費電流の節約の観点でも必ずしも得策ではなく、2500 Hz 程度に設定することが、適切であることがわかった。それゆえ、令和 2 年度では、発火レートに関する共振現象の存在とそれに伴うパルスレートの最高値の適切な設定値と、適切な振幅変調度が示唆され、情報エンコーディングの性質を表す神経スパイク統計量に基づいて評価されたパルスレート・振幅同時変調方式の成績については、一定の理解に達したと考えられる。

(4) 令和 3 年度では、改めて情報理論的尺度に基づくパフォーマンスの評価法を活用し、von Mises 型自己励起不規則点過程のパラメータを用いて適切に決定されたパルスレート・振幅同時変調の刺激波形によるスパイク列への情報エンコーディングの性質が、情報理論的な意味で妥当であるかどうかを検証された。正弦波の変調周波数を 55 Hz、振幅変調度を 10 % に、またパルス振幅値を閾値を超えるように適切に設定して、パルスレートの最低値を 50 Hz とし最高値を 500 Hz から 5000 Hz まで増加させていくと、2000 Hz 周辺まで情報量が上昇し、2500 Hz 周辺で情報量が最大値をとり、更に増加させると情報量が減少するという、いわゆる共振現象が観測されることがわかった。また、振幅変調度を増加させて 12、16、20、24 % に設定しても同様の現象が観測された。これらの観測は、令和 2 年度に実施された von Mises 型自己励起不規則点過程モデルに基づく発火レートとベクトル強度の評価指標による観測と相違

を見出すことはできなかった。このことは、von Mises 型自己励起不規則点過程モデルに基づく評価指標によるパルスレート・振幅同時変調の電気刺激波形のパラメータ設定法の妥当性が、情報理論的な意味で検証されたことを意味する。それゆえ、令和3年度では、パルスレートと振幅が同時に変調された電気刺激波形の最適設定法の信頼性について、一定の理解に達したと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ryosuke Mori, Hiroyuki Mino, and Dominique M. Durand	4. 巻 116
2. 論文標題 Pulse-frequency-dependent resonance in a population of pyramidal neuron models	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological Cybernetics	6. 最初と最後の頁 TBD
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00422-022-00925-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 森 亮介、藁 弘幸	4. 巻 60
2. 論文標題 閾値未満の興奮性シナプス刺激が与えられた海馬ニューラルネットワークモデルにおける不規則シナプスノイズによる - 位相振幅結合の生成	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生体医工学	6. 最初と最後の頁 32-37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11239/jsmbe.60.32	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiroyuki Mino	4. 巻 113
2. 論文標題 Modeling of spike trains in auditory nerves with self-exciting point processes of the von Mises type	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological Cybernetics	6. 最初と最後の頁 347-356
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00422-019-00799-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 森 亮介、藁 弘幸	4. 巻 56
2. 論文標題 高レートパルス状電気刺激による循環型ニューロンモデルでの閾値未満シナプス電流刺激の伝達強化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生体医工学	6. 最初と最後の頁 164-167
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11239/jsmbe.56.164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 Hiroyuki Mino
2. 発表標題 Neural Modeling in Auditory Protheses
3. 学会等名 Society for Brain Mapping & Therapeutics 17th/18th Annual Congress, (invited lecture) A8: Neural Engineering I: Addressing Challenges in Cochlear Implants (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeru Suzuki, and Hiroyuki Mino
2. 発表標題 Information rates of an anteroventral cochlear nucleus model in response to sinusoidally amplitude-modulated pulsatile electric stimuli
3. 学会等名 10th International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryosuke Mori, Hiroyuki Mino, Naoki Ishikawa and Dominique M. Durand
2. 発表標題 High frequency stimulation can enhance phase-amplitude coupling in a neural network model with a weak excitatory synaptic transmission
3. 学会等名 10th International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森 亮介、養 弘幸
2. 発表標題 閾値未満の興奮性シナプス刺激が与えられた海馬ニューラルネットワークモデルにおける不規則なシナプスノイズによる - 位相振幅結合の生成
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川 直輝、簀 弘幸
2. 発表標題 振動共振による前腹側蝸牛神経核モデルでの閾値未満シナプス電流刺激の伝送強化
3. 学会等名 日本生体医工学会専門別研究会 生体信号計測・解釈研究会（第65回）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 豪流、森 亮介、簀 弘幸
2. 発表標題 パーキンソン病における脳深部刺激療法でのパルス状波形の制御
3. 学会等名 日本生体医工学会専門別研究会 生体信号計測・解釈研究会（第65回）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森 亮介、簀 弘幸
2. 発表標題 海馬ニューラルネットワークモデルにおける不規則なシナプスノイズによる 位相振幅結合の生成
3. 学会等名 2021年度 統計数理研究所 共同研究集会「健康・医療情報学，生体計測・生体信号解析とその周辺 2
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoki Ishikawa and Hiroyuki Mino
2. 発表標題 Statistical properties of neural spike trains in an auditory nerve fiber model stimulated by a simultaneous pulse rate- and amplitude-modulated (PRAM) waveform
3. 学会等名 42nd Annual International Conference of the IEEE in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryousuke Mori, Hiroyuki Mino, and Dominique M. Durand
2. 発表標題 Pulse Frequency-Dependent Resonance in a Population of Pyramidal Neuron Models with a Mixture of Sub- and Supra- Threshold Stimuli of Synaptic Weights
3. 学会等名 42nd Annual International Conference of the IEEE in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Mino
2. 発表標題 Encoding of sinusoidal information into the spike trains of auditory nerve fiber model with simultaneous rate- and amplitude-modulated pulsatile stimuli
3. 学会等名 Journal Club Zoom Meeting at Center for Hearing Research, University of California, Irvine (Prof. F.G. Zeng, Director) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 養 弘幸、八名 和夫
2. 発表標題 自己励起点過程による視床腹側中間核での神経スパイク列のモデリング
3. 学会等名 日本生体医工学会専門別研究会 生体信号計測・解釈研究会 (第63回)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 養 弘幸
2. 発表標題 レートと振幅が同時変調されたパルス状電気刺激波形に対する聴神経モデルの応答特性：パルスレート最大値の影響
3. 学会等名 統計数理研究所 共同研究集会「生体信号・イメージングデータ解析に基づく医療・健康データ科学の展開2」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yumeko Kawase and Hiroyuki Mino
2. 発表標題 Information transmission in an auditory nerve fiber model stimulated by a simultaneous pulse rate- and amplitude-modulated (PRAM) waveform
3. 学会等名 41st Annual International Conference of the IEEE in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryousuke Mori, Hiroyuki Mino, and Dominique M. Durand
2. 発表標題 High rate pulsatile stimuli can improve information transmission of sub-threshold stimuli in a hippocampal CA1 neural network model
3. 学会等名 41st Annual International Conference of the IEEE in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 簀 弘幸
2. 発表標題 音響刺激と電気刺激に対する聴神経線維モデルのスパイク応答の統計的性質：電気刺激波形設計への展開
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 亮介、簀 弘幸
2. 発表標題 抑制性介在ニューロンが海馬 CA1 ニューラルネットワークモデルのスパイク間隔を遅延させる
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 養 弘幸
2. 発表標題 レートと振幅が同時変調されたパルス状電気刺激に対する聴神経モデルの応答特性: Neurogramによる検討
3. 学会等名 統計数理研究所 共同研究集会「生体信号・イメージングデータ解析に基づく医療・健康データ科学の展開2」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 養 弘幸、八名 和夫
2. 発表標題 自己励起点過程による神経の不応期特性の推定
3. 学会等名 日本生体医工学会専門別研究会 生体信号計測・解釈研究会(第61回)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mako Iwasaki, Hiroyuki Mino
2. 発表標題 Statistical Properties of Neural Spike Trains in Response to Rate-Amplitude-Modulated Pulsatile Electric Stimuli in an Auditory Nerve Fiber Model
3. 学会等名 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryousuke Mori, Hiroyuki Mino, Minato Kawaguchi, Dominique M. Durand
2. 発表標題 High Rate Pulsatile Stimuli can Enhance the Detection of Sub-threshold Signals in a Hippocampal CA1 Neural Network Model
3. 学会等名 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Mino, Kazuo Yana
2. 発表標題 Evaluating the estimation accuracy in random point processes for the analysis of neural spike trains
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森 亮介、簀 弘幸
2. 発表標題 高レートパルス状電気刺激による循環型ニューロンモデルでの閾値未満シナプス電流刺激の伝達強化
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 簀 弘幸
2. 発表標題 聴覚系神経補綴における最適電気刺激波形の設計
3. 学会等名 統計数理研究所 共同研究集会「生体信号・イメージングデータ解析に基づく医療・健康データ科学の展開」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 簀 弘幸、八名 和夫
2. 発表標題 von Mises型自己励起点過程におけるパラメータの最尤推定：神経の不応期特性の推定
3. 学会等名 日本生体医工学会専門別研究会 生体信号計測・解釈研究会（第59回）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------