

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：12701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24654136

研究課題名(和文)聴覚システムにおける蝸牛管のモデル化

研究課題名(英文)Model of cochlea in auditory system

研究代表者

石渡 信吾 (Ishiwata, Shingo)

横浜国立大学・工学研究院・准教授

研究者番号：10223041

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円、(間接経費) 780,000円

研究成果の概要(和文)：聴覚システムにおいて、蝸牛管の役割は音波の検出とその周波数分解である。その構成要素は蝸牛管内の基底膜とコルチ器に埋め込まれた外有毛細胞と内有毛細胞およびこれにシナプス結合する蝸牛神経から成る。1928年以来、ベケシーの進行波モデルに基づいて議論されてきたが、現実の人の検出感度と周波数分解能を説明できていない。確率共鳴の観点から、それら構成要素の生理学的な構造を見直して各機能を推定し、人の周波数分解能と検出感度を実現し得るミニマムなモデルを構築した。これらを電気回路で構成し検証した。本研究は確率共鳴を通して、感覚器におけるノイズの積極的役割を提示すると共に、回路での実現は人工蝸牛への道を開く。

研究成果の概要(英文)：In the mammalian auditory system, the roles of the cochlea in the inner ear are the detection and the frequency decomposition of acoustic waves. The integral components of the cochlea are the basilar membrane stretched along the length of the cochlea duct, two types of sensory cells: outer hair cells and inner hair cells on the organ of Corti and the acoustic nerves synaptically-connecting with inner hair cells. In spite of much controversy over the functions and capabilities arising from von Békésy's model of travelling waves since 1928, the frequency resolution and the detection sensitivity of the human cochlea remain to be clarified.

We revised these functions based on physiological structure of the components from a viewpoint of stochastic resonance and constructed a minimal model of the cochlea for the mechanism of hearing. We demonstrated the validity of the model in experiments of electric circuit. The realization of the circuit model marks the beginning of artificial cochlea.

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：物理学、生物物理・化学物理

キーワード：確率共鳴 生物物理 聴覚 蝸牛管 有毛細胞 閾値応答 ノイズ 自励振動

1. 研究開始当初の背景

哺乳類の聴覚システムにおいて、内耳にある蝸牛管の役割は音波の検出とその周波数分解である。本研究のモデル構築の基礎となる人の蝸牛管の構造と検出機構について医学的知見をまとめる。

蝸牛管内はリンパ液で満たされ、2種類の膜が管内を長さ方向に仕切る。その一方が基底膜で、その上に音波の受容器であるコルチ器が乗っている。コルチ器の上部には内・外2種類の有毛細胞が埋め込まれており、外有毛細胞の毛(感覚毛)はその上を覆うゼラチン質の蓋膜と接触している。音波検出の主要な構成要素は基底膜(BM)、外有毛細胞(OHC)・内有毛細胞(IHC)および内有毛細胞にシナプス結合する求心性蝸牛神経(ACN)である。内耳に達した音波は蝸牛管内のリンパ液を介して基底膜を振動させる。基底膜は長さ32mmほどで長さ方向に異なる固有振動数を有し、音波の周波数に応じて特定の場所が振動する。基底膜上に並んだ有毛細胞が場所ごとに異なる周波数成分を検出する。人では3個の外有毛細胞と1個の内有毛細胞を1組として、3500組ほどが基底膜上を約10 μ m間隔で並ぶ。基底膜の振動は1Å以下とされる。外有毛細胞がこの振動に刺激応答して伸縮し振動を増幅させ、内有毛細胞がこれを検出し蝸牛神経へ伝えと考えられている。1928年以降、ベケシーの進行波モデルに基づいて検出機構が議論されてきたが、現実の人の検出感度と周波数分解能を説明できていない。近年のモデルは実際の能力に近づけるために複雑化している。

最大の問題点は、基底膜の周波数分解能である。人の可聴域は20Hz-20kHzであるが、周波数1kHzの音波に対して3Hzの違いを聞き分けることが知られている。ベケシーの基底膜振動の計測と有毛細胞の素子数から周波数分解能は0.2%程度と見積もることができる。この分解能は3500組の有毛細胞の中から1組を特定することに相当する。これを膜の固有振動だけで分離することは難しい。もう一つの問題点は検出感度である。基底膜の振動は小さく、最小可聴限における振幅は低音領域で0.1、高音領域で0.01程度とされている。この値には議論の余地があるが、少なくとも1以下の振動を外乱の多い環境下で検出しなければならない。さらに外有毛細胞の増幅機能にも疑問がある。外有毛細胞が基底膜の振動を捉えて伸縮する。従来、この伸縮によって基底膜の振動が増幅されると考えられてきたが、外有毛細胞と基底膜の間には支持細胞があり、その上にある外有毛細胞の伸縮で基底膜の振動を増幅できるとは考え難い。外有毛細胞の増幅機能を否定するもう一つの根拠は耳音響放射(耳鳴りの一種)の存在である。無音時でも外有毛細胞の振動が音として内耳から発せられているのである。すなわち、必ずしも基底膜の振動を受けて外有毛細胞が振動するわけではない。

求心性蝸牛神経のほとんどは内有毛細胞にシナプス結合しており、内有毛細胞が聴覚神経への伝達経路であることは明らかである。しかし外有毛細胞と内有毛細胞の連結は現在でも不明のままである。周波数応答に関して考慮すべきもう一つの実事実は音波の周波数と蝸牛神経の応答関係である。蝸牛神経は低周波の音波に対して1:1の発火周期で応答するが、高周波の音波に対しては追従できず、間引いて応答する。人の場合その境目は約2kHzである。そこで我々のモデルでも低音領域と高音領域に分けて議論する。

2. 研究の目的

確率共鳴の観点から、有毛細胞の働きに関して従来とは異なる解釈を導入し、高感度・高分解能の検出能力を実現し得る新たなモデルを提案する。さらに、本モデルを電気回路で構築し、モデルの妥当性を実験的に検証する。

3. 研究の方法

本研究では確率共鳴に基づいて、蝸牛管内の主要構成要素の生理学的な構造から各機能を見直し、人の周波数分解能と検出感度を実現し得るミニマムな蝸牛管モデルを構築する。音波の微小振動検出に関して確率共鳴とその引き込み現象を導入する。周波数分解能に関しては外有毛細胞から蝸牛神経への応答に新たに同時応答性の仮定を設ける。本モデルを電気回路化して実証実験を行い、モデルの最適化を図る。

当初は次年度に機械的センサーと組み合わせ、基底膜振動までを含めた蝸牛管のマクロ模型を構築する計画であったが、新たな生化学的知見を得て、周波数分解能の向上を目指すことに計画を変更した。加えて、音波の強度分解に関して新たな提案を行う。

4. 研究成果

最小可聴限の音波の振動を捉えるために確率共鳴を導入した。確率共鳴は、閾値応答素子がノイズに埋もれた信号に対して、ノイズを逆に利用してその信号に確率的に同期する現象である。さらに、神経のような自励振動系では、閾値に比べてノイズが十分大きい場合、ノイズのみで自励振動に近い状態が実現される。ここではこれを準自励振動状態と呼ぶことにする。ここに自励振動数の周期信号を加えると、この信号周期への強い引き込みが起こり、SN比のきわめて高い応答が得られる。これが確率共鳴のもう一つの特徴である。低音領域には通常確率共鳴を、高音領域には準自励振動状態の引き込み現象を用いる。

外有毛細胞を単安定応答素子とみなし、組毎に異なる自励振動数を持って順に基底膜上に並んでいると考える。周波数分解能0.2%を満たすために、それぞれの自励振動数を ν_n として次の等比数列で表す。

$$v_n = 20 \times (1.002)^n \text{ [Hz]} \quad (0 \leq n < 3500)$$

ここで n は蝸牛頂側から番号付ける。通常、神経細胞の膜電位は体細胞のそれに比べてノイジーである。外有毛細胞も確率共鳴が成立する程度に内部ノイズを有していると仮定する。ノイズは白色正規雑音を独立に、同一のノイズ強度で与える。基底膜振動が高音ほど小振幅になることから、外有毛細胞の閾値は低音側から高音側に向けて順に下げていき、低音側では通常確率共鳴が、高音側では準自励振動状態がそれぞれ実現するように設定する。この準自励振動状態により、低音よりもさらに微弱な振動を検出可能にする。

内有毛細胞は積分器として働いており、外有毛細胞の振動を取りまとめる。これと蝸牛神経とで音波の強度を識別していると考えられる。当初、内有毛細胞が積分から発火までを担うと考えていたが、発火は蝸牛神経で起こる。構造的には内有毛細胞は軸索を持たず、蝸牛神経末端が直接シナプス結合する。1個の内有毛細胞に10本の求心性蝸牛神経が結合している。これらにそれぞれ異なる閾値を持たせて確率共鳴で応答させることによって音波の強度分解を実現する。蝸牛神経の自励振動数は対応する外有毛細胞と等しくとるが、2kHzで律速するものとする。これより高音側では蝸牛神経は間引いて応答する。

周波数分解能に関して次の同時応答性の仮定を設ける。これは3個の外有毛細胞が同時に発火したときのみ蝸牛神経がパルス応答するという仮定である。これにより周波数選択性の向上を実現し、基底膜振動のみの周波数分解能を大幅に向上させることができる。

これらを電気回路で実現する。外有毛細胞と蝸牛神経の応答は、図1に示すようにOPアンプを用いた単安定回路で模擬する。出力は基底状態(Low)で-15V、励起状態(HIGH)で15Vである。この単安定回路はパルス応答のための電荷蓄積時間が神経細胞の積分時間と同様に働き、神経応答の良い模擬回路となる。閾値は入力側のダイオードの個数で決まる。1個で閾値0V、2個で約0.5Vとなる。蝸牛神経相当の単安定回路の閾値はこのダイオードの個数で段階的に設定する。外有毛細胞相当の閾値はダイオードの個数ではなく、入力端に直流電圧を加算することにより連続的に調整する。また入力に閾値以上の直流電圧を加えると、連続発振して自励振動するようになるが、

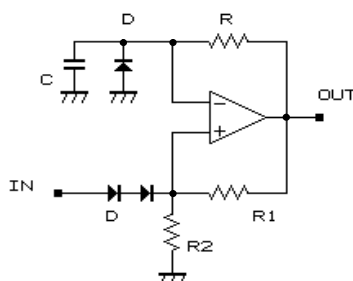


図1 単安定回路

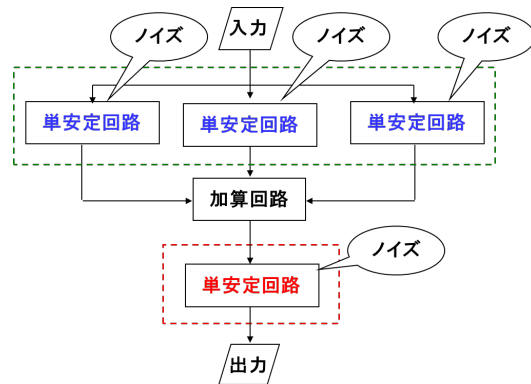


図2 検出素子の構成

この自励振動数は主に時定数 RC によって決まる。

回路モデルの第1段階として、3個の外有毛細胞と1個の内有毛細胞およびこれに接続する1本の蝸牛神経で1組の検出素子を構成する。構成を図2に示す。初段の3つの単安定回路が外有毛細胞を、次の積分加算回路が内有毛細胞の積分応答を、最終段の単安定回路が1本の蝸牛神経を模擬する。積分加算回路では初段3回路の出力を100分の1程度に減衰して加算している。初段の出力を縮小するのは、3回路の同時応答でのみ次段が応答するようにするためである。単安定回路の自励振動数は組毎に順に変える。次段の自励振動数は2kHzを上限とする。初段の3回路には基底膜の振動を模擬する共通の微弱信号と互いに独立なノイズを加算入力する。高音領域の外有毛細胞を模擬するときは、入力に直流電圧を加算して閾値を等価的に下げ、準自励振動状態をつくりだす。

実験では回路素子のバラツキを避けるため、図2の回路を複数用意する代わりに、1組の回路に異なる周波数の正弦波を入力して、それらの応答を調べた。図3に結果を示す。

上段は低音領域の実験である。単安定回路の自励振動数を300Hzに設定し、200~400Hzの正弦波を入力した場合の次段単安定回路(蝸牛神経相当)の応答である。入力波の周波数毎に出力波形のフーリエ変換をとり、その周波数スペクトルから信号成分 S と背景ノイズ N の比を求めた。入力波の振幅は400mVppである。ピークが低周波側にわずかにずれる。高周波側に急峻なエッジができるが、これは実際の蝸牛管の特徴と一致する。共鳴の鋭さを表す Q 値で言えば、基底膜振動の10倍程度の Q 値を稼いだことになる。蝸牛神経以降の神経系で側方抑制が働けば、人の周波数分解能の達成が見込まれる。

下段は自励振動数3000Hzに対する高音領域の実験である。入力正弦波の振幅は200mVppである。ピークは低周波側にずれるが、 S/N 比は両側で急激に減少する。これも蝸牛管の高音側の特徴をよく捉えている。

次に低音領域について、閾値以上の入力信号に対するノイズ効果を調べた。聴覚のダイナミックレンジは人では120dBに及び、最小

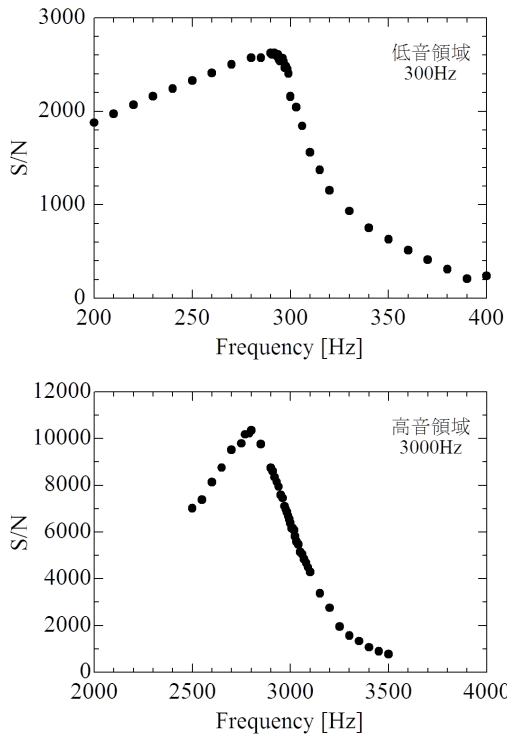


図3 蝸牛神経相当の次段回路の応答

可聴限の音波検出を可能にするために確率共鳴を導入したが、閾値以上の音波について、ノイズが有効か、あるいは邪魔をしないか、検討するためである。図3上段の実験に対応する条件で、閾値 350mV、入力振幅 800mVpp としたときのノイズの有無について比較した。図4がその結果である。

上段がノイズなしの場合である。入力波だけで閾値を越えるから、ノイズなしでも応答する。入力波の周波数が回路の自励振動数 300Hz を越えても、初段単安定回路（外有毛細胞相当）は入力波に引き込まれて、320Hz 近くまで 1:1 応答する。しかし 3 素子の同時応答性は低下するので、次段回路の応答には 300Hz で鋭いエッジが形成される。その後、複雑な応答が見られる。これは初段回路が入力波に対して 1:2 や 1:3、2:3 の整数比同期が生じるためであることが波形観測から分かる。

一方、下段はこれに実効値 1Vpp のノイズを付加した場合である。300Hz 以上の周波数で整数比同期が抑えられることがわかる。ノイズによって初段回路の周期的な応答が壊されたためである。このように、閾値以上の入力波の対してもノイズは邪魔をせず、有効に働くことが示された。

最後に、音波の強度分解に関して、内有毛細胞に結合する 10 本の蝸牛神経の役割を検討した。閾値応答で 2 状態に分けると、ノイズがなければ、入力信号に対してどちらかの状態に確定する。しかしノイズがあると、それが閾値に対して十分な強度であれば、取り得る状態は確率的になる。例えば正弦波の山の部分でノイズが閾値を越える確率は高

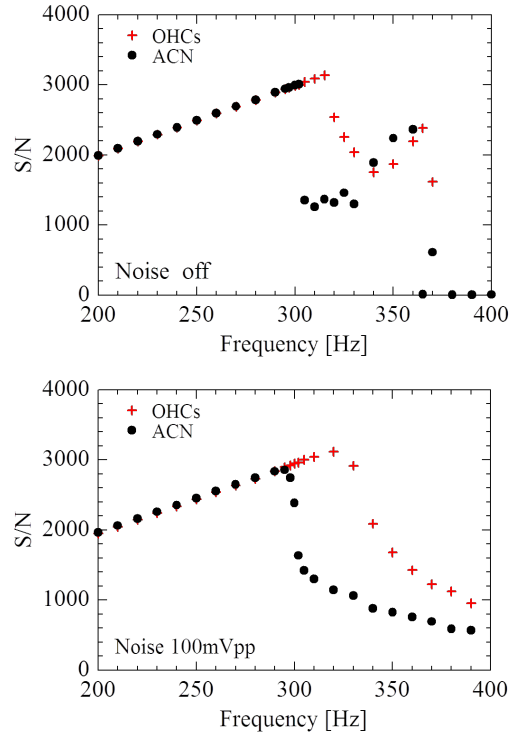


図4 閾値以上の信号に対する応答

く、正弦波の谷の部分では低くなる。入力波の波高値が応答確率に変換されることが確率共鳴の本質である。そして 2 状態の時間平均が波高値を反映した中間値を示す。そこで、内有毛細胞の積分値を 10 本の蝸牛神経が異なる閾値で受けると仮定する。10 段階の閾値に対してノイズ応答させることで、一定時間内の各蝸牛神経の発火回数の総和を求めれば、内有毛細胞の積分値を反映した回数を得ることができる。回路実験では、閾値 0.4V, 0.9V, 1.4V, 1.9V を持つ 4 つの単安定回路に内有毛細胞の積分値の代わりに正弦波を同時に入力して、各回路のパルス応答の回数を求めた。人の時間分解能は数 10ms であるから、300Hz の音波に対して 10 周期前後で判断することになる。10 本の蝸牛神経の発火総数は 100 回となり、最大で 100 段階を識別し得ることになる。ノイズがなければ各蝸牛神経で 10 段階の強度分解しかできない。逆に 10bit なら 1024 分割できるが、ビット反転に対して不安定となる。ノイズ環境下でも安定な情報処理を確保するなら、冗長性が不可欠である。100 分割が妥当な数と考えられる。このように 10 本の蝸牛神経が 1 個の内有毛細胞に結合する意味を確率共鳴に見出すことができる。

以上、回路実験に基づいて蝸牛管のモデルをまとめる。外有毛細胞は組毎に異なる自励振動数を持って基底膜上に並び、閾値は低音側から高音側に向けて次第に下げていく。内有毛細胞は 3 個の外有毛細胞の応答を積分加算する。これに 10 本の蝸牛神経が自励振動数 2kHz を律速として、異なる閾値でシナプス結合する。特定の周波数の音波が入力されると

き、基底膜である程度局在化された振動に対して外有毛細胞が刺激応答する。外有毛細胞は閾値以下の振動に対しては確率共鳴で、さらに高音領域では準自励振動状態で引き込み現象を起こして確率的に応答する。内有毛細胞は外有毛細胞が同時応答したときのみ、蝸牛神経が発火するように積分加算の時定数およびシナプス結合強度が調整される。蝸牛神経も確率共鳴でノイズ応答する。上流の神経系でこれらの発火頻度のカウントが行われて音波の強度が識別される。一方、側方抑制により、周波数分解能の向上が考えられる。また、閾値以上の入力波に対して生ずる非線形振動特有の整数比同期をノイズが抑制する。

低音領域と高音領域では検出原理は異なるが、有毛細胞に与えた性質は連続的であり、発生学的にも妥当なモデルと言える。ノイズは生物において排除すべき邪魔者ではなく、検出感度と周波数分解能の向上を同時に果たすための不可欠な存在であることを主張したい。本研究は確率共鳴を通して、感覚器におけるノイズの積極的役割を提示すると共に、回路での実現は人口蝸牛への道を開く。

現状の問題点は強度分解にある。内有毛細胞が取りまとめるのは3個の外有毛細胞のパルス出力で、3段階の強度しか表現できない。蝸牛神経においてこれ以上の強度分解は望めない。加えて、閾値以上の入力では全外有毛細胞が応答し、内有毛細胞は飽和状態になる。一方、人の強度分解は120dBのダイナミックレンジにウェーバーの法則を適用すれば400分割程度と考えられる。この矛盾を打開する現象が非哺乳類のカエルの蝸牛管で見出されている。カエルの有毛細胞の感覚毛は負性抵抗を有し、基底膜振動に能動的に応答することが最近判明したのである。今後、生理学的データに対して本モデルの妥当性を評価し、感覚毛の能動特性を含めたモデルに改良していく予定である。

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)

石渡信吾、神野晋吾：「聴覚の非線形モデル」、九州大学応用力学研究所研究集会報告 RIAM No. 24A0-S3, pp. 83-88, (2013) (査読有)

[学会発表](計 5件)

石渡信吾、泉村遼平：「蝸牛管における内有毛細胞の役割」日本物理学会第69回年次大会 27pAR-11 (東海大学、2014年3月27-30日)

石渡信吾：「聴覚における蝸牛管の非線形モデル」日本物理学会2013年秋季大会 25aKL-9 (徳島大学、2013年9月25-28日)

石渡信吾、神野晋吾：「聴覚の非線形モデル」、研究集会「非線形波動研究の最前線 - 構造と現象の多様性 - 」(九州大学、2012年11月1-3日)

神野晋吾、石渡信吾：「聴覚の高周波領域におけるモデル化」日本物理学会2012年秋季大会 20aAB-7 (横浜国立大学、2012年9月18-21日)

石渡信吾、神野晋吾：「聴覚の高周波領域におけるモデル化」日本物理学会2012年秋季大会 20aAB-6 (横浜国立大学、2012年9月18-21日)

[図書](計 0件)

[産業財産権]
出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石渡 信吾 (Ishiwata Shingo)
横浜国立大学・工学研究院・准教授
研究者番号：10223041

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：