

蝸牛での遠心性制御機構の数値シミュレーション

村上 泰樹^{1,a)}

概要:

本研究では、蝸牛での遠心性制御機構を数値シミュレーションすることが目的である。これまでの研究を通じて、遠心性制御機構によって蝸牛内部のフィードバック系が抑制されることがわかっている。しかし、いまだにそのメカニズムは不明である。その原因として、フィードバックゲインを生理学的に想定される値に設定すると容易にモデルが不安定になるためである。これにたいして、従来は蝸牛内部でのフィードバックが局所的だったことであると考え、フィードバックを空間的に広がらせることでモデルの安定化を行った。まず、線形領域で状態空間モデルをもちいた安定判別をおこなったところ、フィードバックの出力を空間的に広がらせるとモデルが安定になることが分かった。そして、非線形領域でも、フィードバックゲイン係数を制御することで、遠心性制御機構を数値シミュレーションすることができた。その結果、遠心性制御機構が外有毛細胞の運動を弱くせさせると蝸牛の応答は抑制されることもあるが、不安定な極の周波数においては共振現象が起こることが分かった。

Numerical simulation of cochlear mechanics controlled by efferent system

1. はじめに

聴覚末梢系に位置する蝸牛は周波数分析機としての機能を有することは広く知られている。このとき、蝸牛内部にある能動要素としての外有毛細胞が作用することで、周波数分析能力が高くなることが示唆されている [1]。また、外有毛細胞は遠心性制御を受ける [2] が、このようなシステムがどのように蝸牛の周波数分析機能に影響を与えているのかわかっていない。

実験的に蝸牛のふるまいを調べるのが困難なため、モデルを用いた研究は有益である。これまでに蝸牛内部で能動要素がフィードバック作用することで蝸牛モデルの周波数分解能が高まることが示されている [3]。しかし、外有毛細胞の損傷をモデル化すると容易に計算が発散することが、状態空間モデルをもちいた安定解析を行った結果から明らかとなっている [4]。そして、この不安定性は数値計算上の問題ではなく、モデル自身が含んだ問題であるため、モデルの改良が求められている [5]。

モデルを安定化するための方法には、外有毛細胞の働きを

空間的に滑らかにすることが提案されている [6]。しかし、生理学的には外有毛細胞は不連続に損傷を受ける [7], [8]。このことから、外有毛細胞の働きを空間的に滑らかにすることは生理学的な根拠に乏しい。

これまでの蝸牛モデルでは、外有毛細胞を経由したフィードバックは入力した位置に正確に対応して作用している。しかし、このフィードバックには空間的な広がりを持つことがモデル研究を通じて示唆されている [9]。このことは、見方を変えると、フィードバックの出力が空間的に滑らかになっていると考えることができる。

本研究の目的は、蝸牛モデルを安定化させることで遠心性制御をシミュレーション可能にすることである。そのために、不安定性の原因であるフィードバック作用に空間的な広がりを持たせることで安定性を向上させるを試みる。

2. 蝸牛モデルの提案

2.1 マクロメカニクス

聴覚末梢系にある蝸牛は管状の構造をしており、中にはリンパ液が満ちている。管の内部は蝸牛隔膜が張られており、前庭階と鼓室階に分けられる。中耳より入力された音

¹ National Institute of Technology, Oshima College
1091-1, Komatsu, Suo-oshima, Yamaguchi 742-2193, Japan
^{a)} murakami@oshima-k.ac.jp

刺激はリンパ液を伝わっていく。特に、鼓室階と接する側の膜を基底膜と呼ぶ。リンパ液を伝わる音は、2つの階の間で圧力差を生み出す。この圧力差が基底膜へ作用することで、基底膜は共振する。さらには音の周波数に依存して共振位置を変化させる。基底膜上には感覚細胞である有毛細胞が並んでいることから、音刺激は周波数ごとに異なった位置で有毛細胞を通じて神経発火として脳へその情報が伝達される。脳へ情報を出力する以外に、有毛細胞の中でも外有毛細胞は基底膜の振動を増幅させる。この増幅作用は 60 dB 程度得られる。

2次元以上の構造をもつ蝸牛モデルはリンパ液を理想流体として仮定することで、蝸牛管内部の圧力差 p を Laplace 方程式で記述している [10]。

$$\frac{\partial^2 p(t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 p(t)}{\partial y^2} = 0, 0 < x < L, 0 < y < H \quad (1)$$

但し、 t は時刻を表し、 x と y は長さならびに高さの位置情報を表している。また、 L と H はそれぞれに蝸牛管の長ささと高さである。この支配方程式に対して与えられる境界条件は

$$\frac{\partial p(t)}{\partial x} \Big|_{x=0} - 2\rho \ddot{w}_{SR}(t) = 2\rho \ddot{w}_{SO}(t), \quad (2)$$

$$p(t) \Big|_{x=L} = 0, \quad (3)$$

$$\frac{\partial p(t)}{\partial y} \Big|_{y=0} = 2\rho \ddot{w}(t), \quad (4)$$

$$\frac{\partial p(t)}{\partial y} \Big|_{y=H} = 0, \quad (5)$$

である。ただし、 $\ddot{w}_{SR}$ と $\ddot{w}_{SO}$ は異なるアブミ骨の加速度成分であり、前者は音刺激によって生じる成分、後者は蝸牛から反射される成分である。また、 $\ddot{w}$ は蝸牛隔膜の加速度、 ρ はリンパ液の密度を表す。

数値計算的に蝸牛モデルから出力を得るためには離散化を行う。離散化を行うことで図 1 に示すように基底膜がセグメントごとに分割され、能動要素を経由したフィードバックの作用によって各セグメントは増幅される [3]。従来は図 1 (a) に示すように能動要素は入力を受けたセグメントに対して出力を作用させていた。しかし、本研究では図 1 (b) に示すように能動要素の出力を滑らかにするために隣接したセグメントに対しても能動要素が出力をフィードバックする蝸牛モデルの提案を行う。

2.2 ミクロメカニクス

蝸牛のミクロメカニクスモデルとして、Neely–Kim モデル [3] を用いる。基底膜と蓋膜の変位をそれぞれ ξ_1 と ξ_2 とし、各セグメント内部の変位ベクトル $\xi = [\xi_1 \ \xi_2]^T$ とする。そして、このモデルでは各セグメントを 2 自由度系としてモデル化しており、次式で表現される。

$$M\ddot{\xi} + C\dot{\xi} + K\xi = P + P_a \quad (6)$$

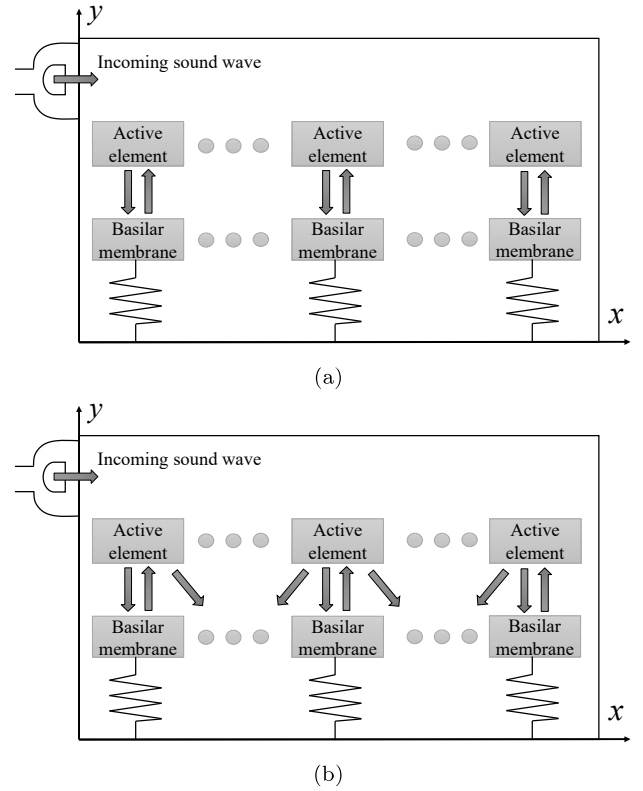


図 1 能動的なフィードバックを有する蝸牛モデルの概略図。(a) 従来モデル。(b) 提案モデル。

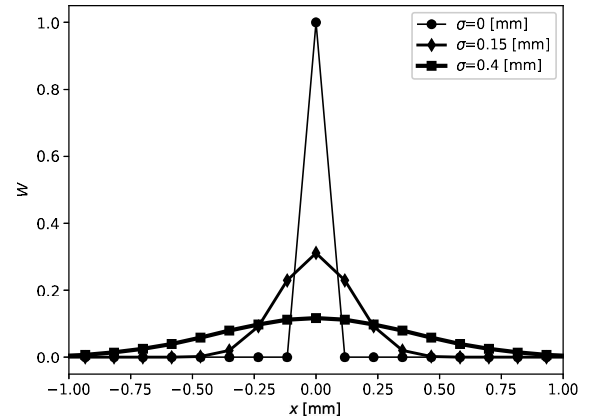


図 2 フィードバックの空間的な重みづけ関数

但し、それぞれの行列 M 、 C および K は質量、ダンパ、バネを表している。また、外力として P と P_a が与えられる。前者は入力音波によって生じる 2つの階の圧力差 p から、後者は能動要素からのフィードバック p_a からそれぞれ次の通りに計算される。

$$P = \begin{pmatrix} p(x, 0, t) \\ 0 \end{pmatrix} \quad (7)$$

$$P_a = \begin{pmatrix} W(x) * p_a(x, t) \\ 0 \end{pmatrix} \quad (8)$$

$$(9)$$

但し、演算子 $*$ は空間的な畳み込み演算を表す。また、変数 W は図 2 に示すように空間的な広がりを持った分布として次のようにガウス分布として定義される。

$$W(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{x^2}{2\sigma^2}\right) \quad (10)$$

ここでは、 σ がフィードバックの空間的なバラつきを表す。

3. 線形解析

提案モデルを線形領域での周波数応答特性と安定性の判別を行う。ここでは、Neely-Kim モデルで提案されているように、能動要素のフィードバックされる圧力 p_a はフィードバックゲイン γ に依存しており、次式の通り定義する。

$$p_a(x, t) = \gamma (c_4 \dot{\xi}_c + k_4 \xi_c) \quad (11)$$

ただし、 c_4 と k_4 は能動要素のダンピングファクターとばね定数をそれぞれに表している。また、 ξ_c は基底膜と蓋膜との間の距離

$$\xi_c(x, t) = \xi_1(x, t) - \xi_2. \quad (12)$$

である。ここでは、フィードバックゲイン係数 γ が大きいほど、フィードバック量が大きくなる。

これをもとに、次の状態空間モデルが提案されている [5]。

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{A}\mathbf{x}(t) + \mathbf{B}\mathbf{u}(t), \quad (13)$$

$$\mathbf{y}(t) = \mathbf{C}\mathbf{x}(t) + \mathbf{D}\mathbf{u}(t), \quad (14)$$

このモデルから周波数応答特性の計算、ならびに伝達関数の極の配置からモデルの安定判別を行う。計算に用いたパラメータの値は文献 [5] と同様である。

まず、図 3 に示すゲイン係数を一定に設定した条件で周波数応答特性を求めた。周波数応答特性は入力周波数ごとに異なっており、入り口側では高い周波数、先端側では低い周波数で振動が大きくなった。これらの傾向は係数 σ を変化させて、フィードバックの空間的な広がりを変えたとしても同等であった。

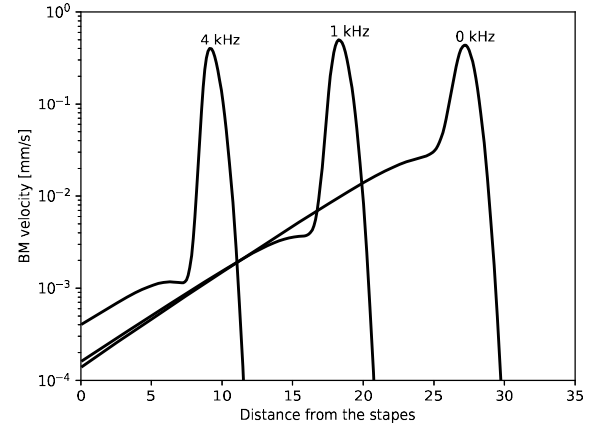
次に、伝達関数の極の配置を図 4 に示す。ここでは、図中に示す通り、入り口から 5 mm の位置でゲイン係数をステップ状に小さくしている。不安定な極は 7.5 kHz 近傍に表れているが、係数 σ が大きくなるにしたがって、モデルは安定になっている。

4. 非線形応答特性

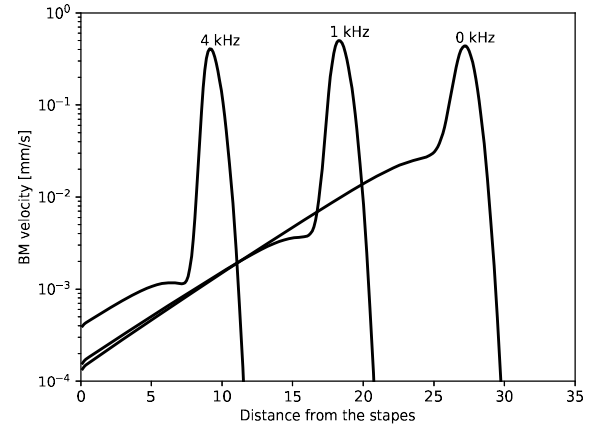
蝸牛の応答特性は、能動要素である外有毛細胞の非線形特性によって、非線形な特性を示すことが分かっている [1]。ここでは、フィードバックによって生じる p_a を次の通り定義する。

$$p_a(x, t) = \gamma (c_4 \dot{\xi}_c^{nl} + r_4 \xi_c^{nl}), \quad (15)$$

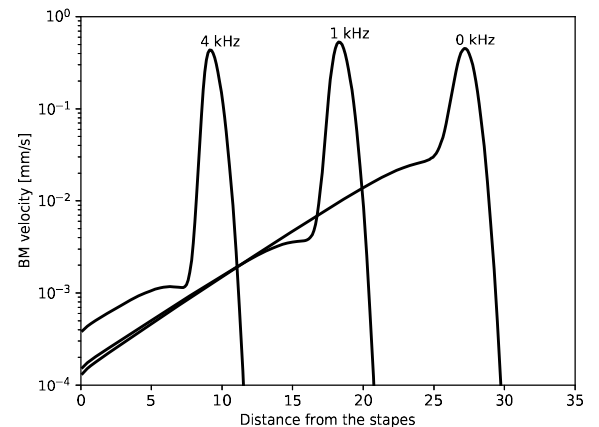
ただし、ここでは ξ_c^{nl} は飽和特性をしめし、基底膜と蓋膜



(a) $\sigma = 0\text{mm}$



(b) $\sigma = 0.15\text{mm}$



(c) $\sigma = 0.4\text{mm}$

図 3 基底膜の振動速度

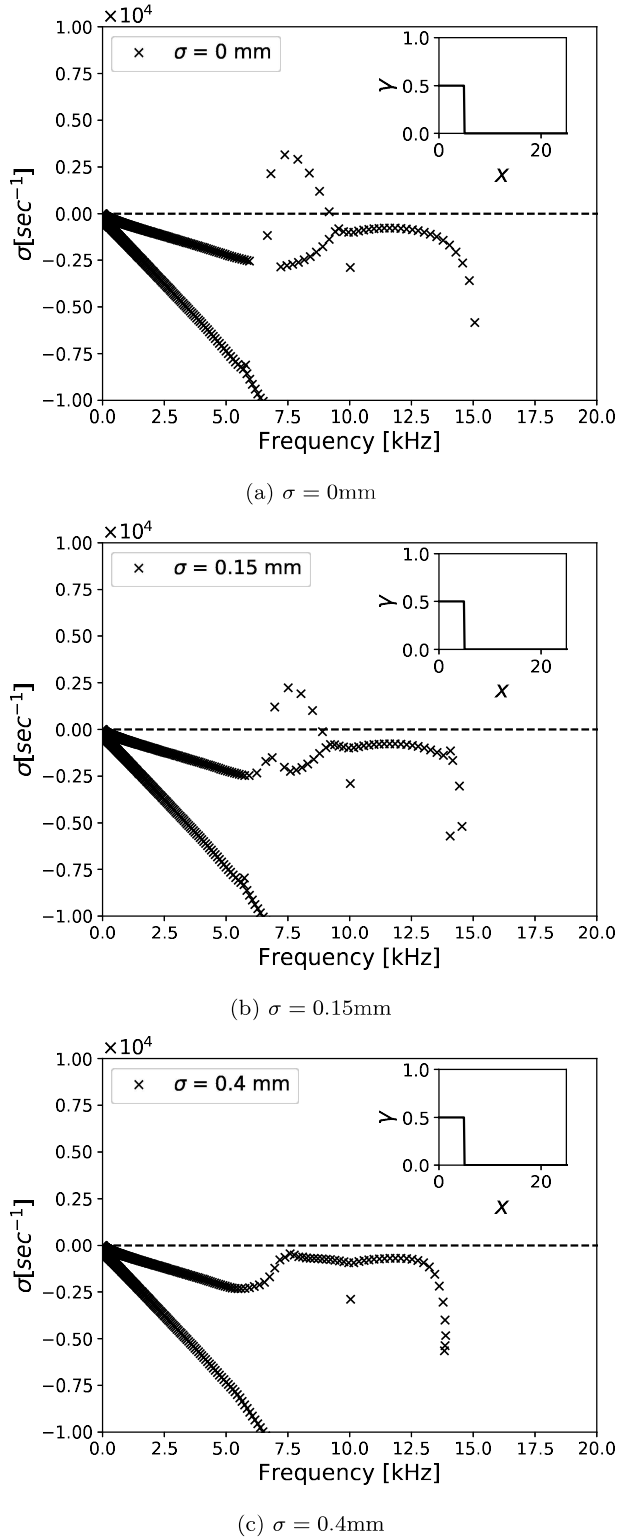


図 4 伝達関数の極の配置。横軸と縦軸はそれぞれ極の虚部と実部を表す。

の間の距離 ξ_c から次式で計算される。

$$\xi_c^{nl}(t) = \alpha_{tr} \tanh\left(\frac{\xi_c}{\alpha_{tr}}\right), \quad (16)$$

ただし、 α_{tr} は ξ_c が 1 nm 以下と十分小さいときに $\xi_c = \xi_c^{nl}$ となるように決めた。そして、時間領域でモデルから出力を計算する際に以下の初期条件で計算を行った。

$$\xi(x, t)|_{t=0} = \dot{\xi}(x, t)|_{t=0} = 0, \quad (17)$$

$$p_a(x, t)|_{t=0} = 0. \quad (18)$$

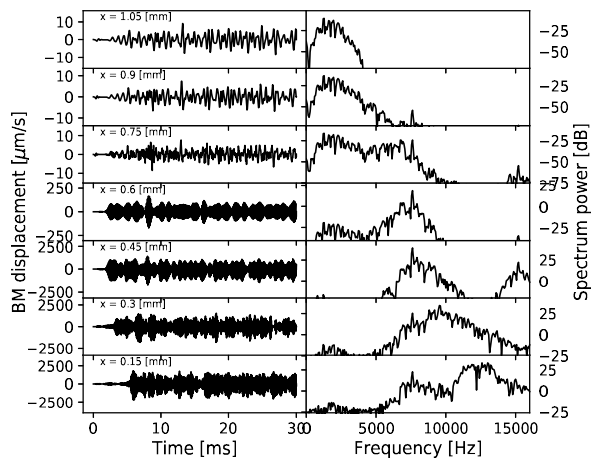
まず、ゲイン係数をステップ状に変化させたときのクリック音に対する応答特性を図 5 に示す。ここでは、図 4 と同様に入り口から 5 mm 離れた位置でゲイン係数が小さくなっている。 σ の値が 0 と 0.15 mm のとき、基底膜の時間応答パターンは継時的な振動をしている。しかし、 σ の値が 0.4 mm のとき、基底膜の時間応答パターンは減衰している。一方、時間応答パターンの周波数応答特性は σ の 0 のときは、多くの周波数成分を含んでいるが、 σ の 0.15 mm のときは、7500 Hz 近傍を最大とするいくつかのピークを持つ周波数構造を示した。

また、ゲイン係数を時間とともに変化させたときの正弦波に対する基底膜の応答パターンを図 6 に示す。ここでは、ゲイン係数は 10 ms から 20 ms の間変化させ、そのほかの区間では変化させていない。また、図 4 と同様に入り口から 5 mm 離れた位置でゲイン係数が小さくなっている。入力周波数 4000 Hz かつ入力レベルが 40 dB のとき、ゲイン係数を減少させた区間では基底膜の応答が抑制されている。一方で、入力周波数 7750 Hz かつ入力レベルが 0 dB のとき、ゲイン係数を減少させた区間では基底膜の応答が増幅されている。

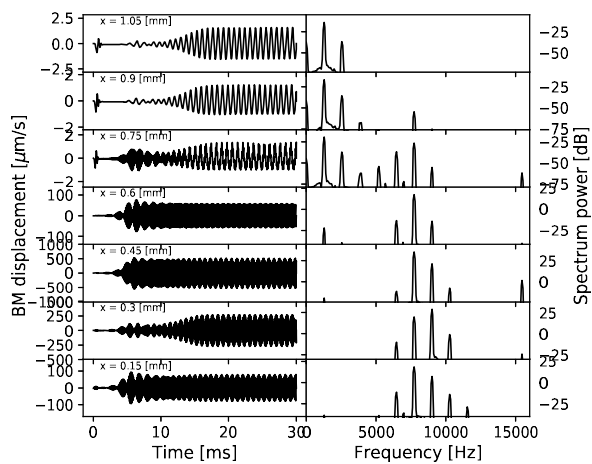
5. 考察

線形領域での周波数応答特性を計算したところ、図 3 に示すようにゲイン係数が一定の値の条件では、基底膜の応答特性はフィードバックの空間的な広がり影響を受けなかった。しかし、ゲイン係数をステップ状に変化させたとき、一方でモデルの安定性は、図 4 に示すようにフィードバックの空間的な広がり安定性に寄与していることが分かった。このことは、フィードバックに空間的な広がりを持たせることで蝸牛モデルが安定になることを示す。

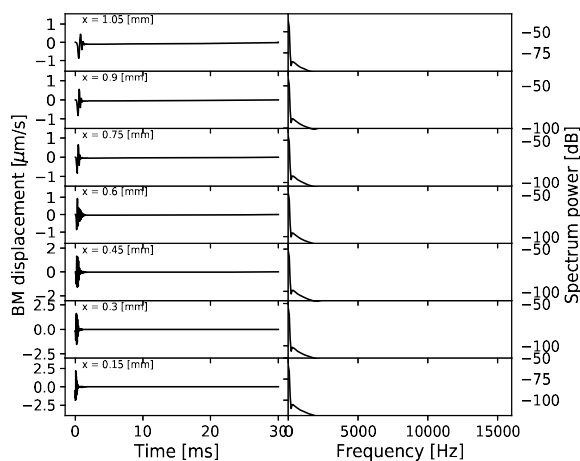
実際の蝸牛が非線形特性を示すことから、非線形モデルの応答特性を検討した。その結果、ゲイン係数を図 4 と同様に変化させたとき、図 5(a) にあるようにフィードバックの空間的なひろがりがないと基底膜の振動は多くの周波数成分を含む。このような現象は生理学的実験でも報告されていない。一方で、図 5(b) にあるようにフィードバックの空間的なひろがりがある場合に、図 4 にある不安定な周波数で基底膜が振動をおこす。この現象は、自発耳音響放射でみられている [11]。このことは、フィー



(a) $\sigma = 0$ mm



(b) $\sigma = 0.15$ mm

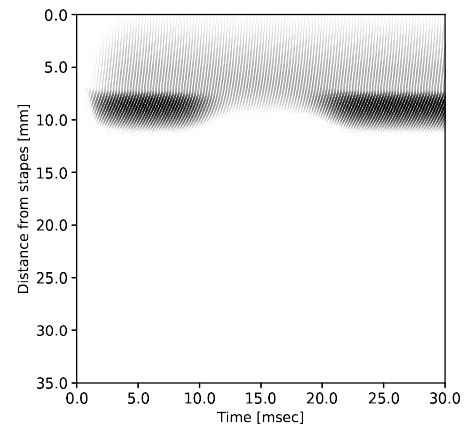


(c) $\sigma = 0.4$ mm

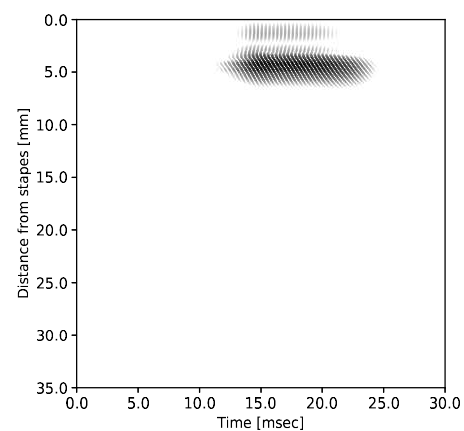
図5 ゲイン係数をステップ上に変化させたとき（図4の右上と同様）のクリック音に対する反応特性。（左図）時間応答。（右図）時間応答特性の周波数特性。

ドバックの空間的なひろがりの存在を支持する。しかし、この現象は、フィードバックの空間的な広がりが大きくなると図5(c)にあるように消失する。そのため、この広がりも一定の範囲にあると考える。

自発音響放射が見られた条件で、図6(a)にあるようにモ



(a) 4000 Hz



(b) 7500 Hz

図6 ゲイン係数を時間的かつステップ状に変化させたとき（図4と同様）の正弦波に対する応答特性。ゲイン係数は10 msから20 msの間変化させ、そのほかの区間では変化させていない。入力周波数4000Hzもしくは7500 Hzで、それぞれの入力レベルは0もしくは40 dB。

デルが不安定になる周波数よりも低い周波数を入力すると基底膜の振動は抑制される。しかし、一方で不安定になる周波数を入力すると基底膜の振動は一定の振幅まで増幅されることが分かった。

6. おわりに

本研究では、蝸牛での遠心性制御機構を数値シミュレーションするために、蝸牛モデルの安定性を向上させた。そのため、状態空間モデルをもちいた安定性判別ならびに、モデルに飽和関数を組み込み非線形モデルを提案した。その結果、遠心性制御機構が外有毛細胞の運動を弱くせさせると蝸牛の応答は抑制されることもあるが、不安定な極の周波数においては共振現象が起こることが分かった。

参考文献

- [1] A. J. Hudspeth, “Review Making an Effort to Listen : Mechanical Amplification in the Ear,” *Neuron* **59**(4) 530 – 545 (2008)
- [2] J. J. Guinan Jr, “Cochlear efferent innervation and function,” *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* **18** (5): 447–453 (2011)
- [3] S. T. Neely and D. O. Kim, “A model for active elements in cochlear biomechanics,” *J. Acoust. Soc. Am.*, **79**, 1472–1480 (1986)
- [4] S. J. Elliott, E. M. Ku and B. Lineton, “A state space model for cochlear mechanics,” *J. Acoust. Soc. Am.*, **122**, 2759–2771 (2007)
- [5] Y. Murakami, “Influence of discretized error on instability of a cochlear model,” *J. Acoust. Soc. Am.*, **144**, 3593–3602 (2018)
- [6] E. Ku, S. J. Elliott and B. Lineton, “Statistics of instabilities in a state space model of the human cochlea,” *J. Acoust. Soc. Am.*, **124**, 1068–1079 (2008)
- [7] J. C. Saunders, S. P. Dear and M. E. Schneider, “The anatomical consequences of acoustic injury: A review and tutorial,” *J. Acoust. Soc. Am.*, **78**, 833–860 (1985)
- [8] M. C. Liberman and L. W. Dodds, “Acute ultrastructural changes in acoustic trauma: Serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates,” *Hear. Res.*, **26**, 45–64 (1987)
- [9] R. Prakash and A. J. Ricci, “Hair bundles teaming up to tune the mammalian cochlea,” *Proc Natl Acad Sci USA.*, —**105**, 18651–18652 (2008)
- [10] S. T. Neely, “Finite difference solution of a two-dimensional mathematical model of the cochlea,” *J. Acoust. Soc. Am.*, **69**, 1386–1393 (1981)
- [11] C. Spera, “Mammalian spontaneous otoacoustic emissions are amplitude-stabilized cochlear standing waves,” *J. Acoust. Soc. Am.* **114** 244 – 262 (2003)