

Title	蝸牛神経核細胞の機能モデルの提案：前腹側核細胞の応答特性
Author(s)	牧, 勝弘; 赤木, 正人; 廣田, 薫
Citation	日本音響学会誌, 56(7): 457-466
Issue Date	2000-07-01
Type	Journal Article
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/4628
Rights	日本音響学会, 牧勝弘, 赤木正人, 廣田薫, 日本音響学会誌, 56(7), 2000, 457-466.
Description	

蝸牛神経核細胞の機能モデルの提案 ——前腹側核細胞の応答特性——*

牧 勝 弘^{*1} 赤 木 正 人^{*2} 廣 田 薫^{*1}

(1999 年 7 月 15 日受付)

【要旨】 蝸牛神経核腹側核 (VCN) 細胞の神経発火機構について機能モデル化を行い、前腹側核細胞の多様な電気生理学的応答を神経発火レベルで容易に模擬可能なパラメータ数の少ない機能モデルを提案する。AVCN の電気生理学的応答に基づいて、Blackburn と Sachs (1989) により詳細な条件で分類された、primary-like 型 (2 通り)、primary-like-with-notch 型 (1 通り)、sustained-chopper 型 (2 通り)、transient-chopper 型 (2 通り)、onset 型 (3 通り) の全 5 種類 10 通りの応答型と、それぞれの応答型の発火遅延特性と位相固定性を、提案モデルが、そのパラメータ調整により定量的に模擬可能であることを確認し、VCN の機能解明への応用可能性を示す。

キーワード 機能モデル, 蝸牛神経核, 前腹側核, primary-like, chopper, onset
Functional model, Cochlear nucleus, Anteroventral nucleus, Primary-like, Chopper, Onset

1. はじめに

蝸牛神経核前腹側核 (AVCN) の多様な電気生理学的応答を神経発火レベルで容易に模擬可能な機能モデルを提案する。

蝸牛神経核 (CN) には、形状が異なる細胞と電気生理学的応答の特徴が異なる細胞が数多く存在する (例えば、Pfeiffer, 1966; Evans と Nelson, 1973)。これまで、解剖学的、電気生理学的実験により、個々の細胞の形状の違いとその電気生理学的応答との関係について明らかにされてきた (例えば、Rhode ら, 1983; Rouiller と Ryugo, 1984; Smith と Rhode, 1987, 1989)。

しかし、電気生理学的実験手法や、解剖学的実験手法では、CN 細胞の母集団の解析に限界があることから、電気生理学的応答の種類が異なる細胞を多く含む CN の特徴抽出機能については不明な点が多い。

CN 細胞の種々の電気生理学的応答を模擬可能な機能モデルを提案することができれば、単一神経細胞モデルの入出力条件を明らかにし、種々の応答型細胞を

含む CN の特徴抽出機能を明確に調べることが可能である。特に、電気生理学的に解明の進んでいない音声等の複雑な刺激に対する CN の特徴抽出機能解明には、単一神経細胞の入出力条件を明らかにすることができ、機能モデルの利用は有効であると考えられる。更に、このようなモデルは、CN より上位の神経核である下丘等の情報処理機能に関してモデルを用いて検討を行う際に、そのモデルの入力部として用いることができる。従来の Hodgkin-Huxley 型 (Hodgkin と Huxley, 1952) の CN モデル (Arle と Kim, 1991; Banks と Sachs, 1991; Hewitt ら, 1992; Hewitt と Meddis, 1993, 1995; Rothman ら, 1993; Kim ら, 1994; Wang と Sachs, 1995; Cai ら, 1997; Levy と Kipke, 1997; Kipke と Levy, 1997) は、個々の細胞の形状の違いとその応答型の関係の解明に利用されて、貢献したが、パラメータ数が多く、主に神経発火レベルで応答が記録され、分類される CN 細胞の多様な電気生理学的応答特性 (Pfeiffer, 1966; Young ら, 1988; Blackburn と Sachs, 1989) を模擬するのに適しているとは言えず、模擬可能性についても不明である。

一方、CN の多様な電気生理学的応答を模擬可能な機能モデルも提案されている (Meyer と Ainsworth, 1996) が、定量的評価は行われていない。

本論文では、多様な応答を示す細胞から構成される CN の特徴抽出機能解明に向け、AVCN の多様な電気生理学的応答特性を神経発火レベルで容易かつ定量

* A functional model of cochlear nucleus cells—Responses of anteroventral nucleus cells—, by Katuhiro Maki, Masato Akagi and Kaoru Hirota.

^{*1} 東京工業大学大学院総合理工学研究科

^{*2} 北陸先端科学技術大学院大学情報科学研究科
(問合先: 牧 勝弘 〒226-8502 横浜市緑区長津田町 4259 東京工業大学大学院総合理工学研究科知能システム廣田研)

的に模擬可能なパラメータ数の少ない機能モデルを提案する。蝸牛神経核腹側核 (VCN) 細胞の膜電位変化, 規則発火特性, 及び位相固定性を α 関数, 一様乱数, 正規分布等を用いて機能モデル化する。

提案モデルの評価として, 刺激時間後 (PST) ヒストグラム (PSTH) の外形, 発火遅延特性, regularity analysis (Young ら, 1988) に基づいて Blackburn と Sachs (1989) により詳細に分類された, AVCN における, primary-like (Pri) 型 (2 通り), primary-like-with-notch (PN) 型 (1 通り), sustained-chopper (Ch S) 型 (2 通り), transient-chopper (Ch T) 型 (2 通り), onset (Onset) 型 (3 通り) の全 5 種類 (10 通り) の応答型と, それぞれの応答型の発火遅延特性と位相固定性を, 提案モデルが, そのパラメータ調整により模擬可能であるか否かを試験し, その模擬可能性を示す。

更に, モデルのパラメータ値と応答型との関係について生理学的, 解剖学的実験結果を踏まえ考察する。

2 では, 提案する VCN 細胞機能モデルについて, 3 ではその評価結果, 4 では, 考察結果について述べる。

2. VCN 細胞機能モデル

VCN 細胞機能モデルへの入力, 聴神経モデルの出力である $N (\in \mathbf{Z}^+)$ 本の聴神経発火を模擬したパルス列である。 i 番目のパルス列データにおける j 番目のパルスを, t_{ij} で表す。

時刻 t における, VCN 細胞のシナプス後電位 (PSPs) の値を,

$$V(t) = \sum_{i=1}^N \sum_{\{j | t_{ij} + t_c < t\}} a_{ij} t e^{-(t-t_c-t_{ij})/\tau_i}, \quad (1)$$

$$t_c \sim N(\mu_c, \sigma_c^2), \quad (2)$$

により機能モデル化する。

ここで, t_c は, VCN 細胞の位相固定性, 及び発火遅延時間をモデル化したもので, 平均 μ_c , 分散 σ_c^2 の正規分布で変化させる。発火遅延時間を平均 μ_c で, 位相固定性を σ_c^2 でモデル化している。

聴神経シナプスの位置が VCN 細胞の細胞体に近い場合, VCN 細胞膜の膜容量が大きい場合, 位相固定性が低下することが示唆されている (Rhode と Smith, 1986; White ら, 1994)。 μ_c を大きく設定するほど, 膜電位生成の時間が遅れ (式(1)), VCN 細胞機能モデルの発火遅延時間が長くなる。 σ_c の値を大きく設定するほど, 入力パルス列に位相同期した膜電位が生成されず (式(1)), VCN 細胞機能モデルの位相同期が低下する。

$a_i (\in \mathbf{R})$ は, i 番目のパルス列データが入力される

聴神経シナプスが VCN 細胞の膜電位変化に与える影響量を示す係数で, 興奮性シナプスの場合正, 抑制性シナプスの場合負の値を与える。

VCN 細胞の PSPs は, 聴神経シナプスの形状が大きいほど, 聴神経/VCN 細胞間のシナプスが VCN 細胞の細胞体に近いほど, VCN 細胞自身の膜容量が大きいほど, より大きくなることが示唆されている (Rhode と Smith, 1986; Young ら, 1988)。 $\tau_i (\in \mathbf{R}^+)$ は, 単一 PSP の時定数である。 VCN 細胞の細胞体に近い聴神経シナプスの入力を想定する場合, 聴神経シナプスの形状を大きく想定する場合, 及び VCN 細胞の膜容量を大きく想定する場合, τ_i により大きい値を与える。これにより, より大きい PSPs ($V(t)$) を得ることが可能となる。

時刻 t における, VCN 細胞の発火 ($S(t)=1$), 不発火 ($S(t)=0$) 特性を,

$$S(t) = \begin{cases} 1 & V(t) \geq U(\alpha, \beta) \\ & \text{and } S(t') = 0 \text{ for } t' \in [t - t_r, t], \\ 0 & \text{otherwise,} \end{cases} \quad (3)$$

$$t_r \sim N(\mu_r, \sigma_r^2), \quad (4)$$

で機能モデル化する。

VCN 細胞機能モデルは, 機能モデル化された膜電位の値 V が, 一様乱数 $U(\alpha, \beta)$ で表した閾値より高く, かつ, 時刻 t より以前 t_r (不応期) 内に発火していなければ発火 ($S(t)=1$) し, それ以外の条件では発火しない ($S(t)=0$)。

不応期 t_r は, 平均 μ_r , 分散 σ_r^2 の正規分布でモデル化する。

シナプスの位置が VCN 細胞の細胞体に近い場合, また, VCN 細胞膜の膜容量が大きい場合には, より大きい PSPs が生成され, 細胞の規則発火特性が弱まることが示唆されている (Young ら, 1988; Blackburn と Sachs, 1989; Rothman ら, 1993)。

閾値 $U(\alpha, \beta)$ は, この規則発火特性をモデル化している。膜電位 $V(t)$, 及び発火率が一定の下で, 閾値の上限値 β を高く, 下限値 α を低くすることで不規則な発火, 上限値を低く, 下限値高くすることで規則的な発火を実現できる。

3. モデルの評価

3.1 評価方法

図-1 に, Blackburn と Sachs (1989) が AVCN 細胞の神経発火データから, 応答型を分類するために用いた決定木を示す。

Blackburn と Sachs (1989) は, AVCN 細胞の応答型に関して, PST ヒストグラムの外形, ノッチの

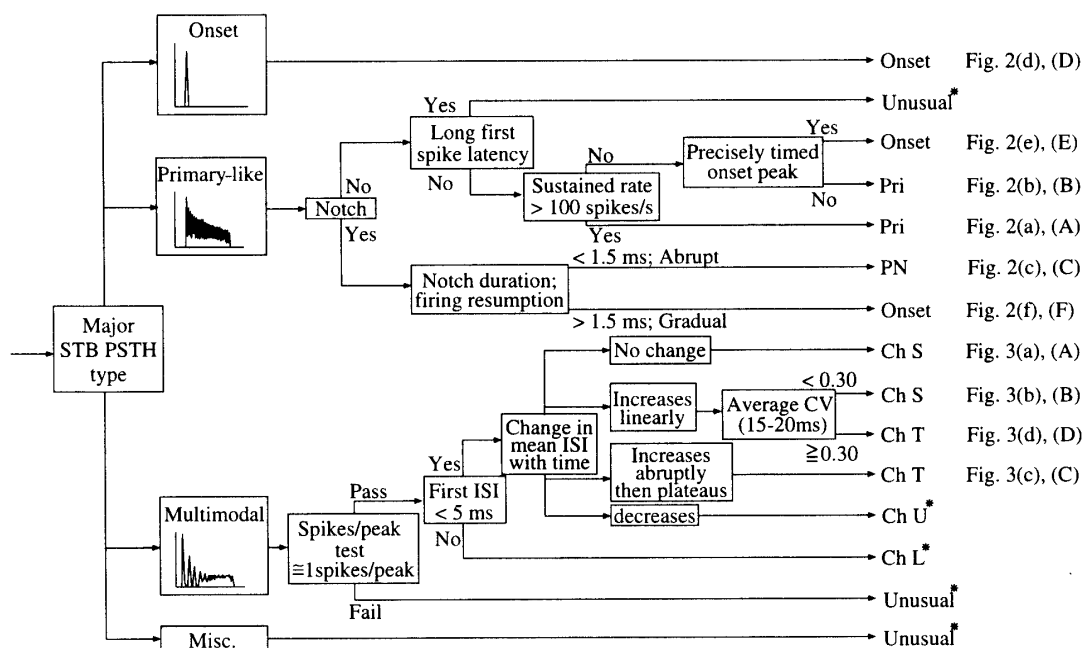


図-1 STBsに対するAVCN細胞の応答を分類するためにBlackburnとSachs (1989)によって作成された“決定木”

左列の模式図は主なPSTヒストグラムのカテゴリを表している。※印(*)のついた応答型は、BlackburnとSachs (1989)により取り扱われていない(BlackburnとSachs, 1989参照)。“Yes”は、四角内の各条件を満たす場合、“No”は、条件を満たさない場合。最初の分岐は、PSTHの外形に基づいている。“Notch”は、刺激開始後の発火の休止又は減少を表し、“first spike latency”は、刺激開始から最初に発火するまでの遅延時間を表し、“Sustained rate”は、刺激後部の定常部の発火率を表し、“spikes/peak”は、multimodalなPSTHの、一つのピーク当たりの発火数を表し、“First ISI”は、刺激開始時の平均発火時間間隔を表す。

有無、発火時間間隔(ISI)の時間変化等の有効な条件を用いて、Pri型は2通り、PN型は1通り、Onset型は3通り、Ch S型は2通り、Ch T型は2通りの決定法を提案している。Pri型、PN型及びOnset型応答の応答例を、図-2(a)～(f)に、Ch S型とCh T型の応答例を図-3(a)～(d)に示す。

図-2(a)～(f)、図-3(a)～(d)における(1st)は、それぞれの応答のfirst spike latencyヒストグラム(Youngら, 1988)を表している。First spike latencyヒストグラムとは、繰り返し刺激提示に対し、刺激開始から最初の発火を、時間に対して発火数のヒストグラムとして表示したもので、応答の発火遅延特性を表している。また、各図の時間軸は、PSTヒストグラムの時間軸に対応しており、その縮尺はPSTヒストグラムと同じである。

図-3(a')～(d')は、それぞれ図-3(a)～(d)に示すデータにおけるISIの平均 μ と標準偏差 σ の時間変化を計算する、regularity analysis(Youngら, 1988)の結果を表している。(CV)は、ISIの標準偏差 σ を平均 μ で割ったCV(coefficient of variation)(Youngら, 1988)の時間変化を表している。この

CVは、応答の規則的な発火の程度を表す指標で、この値が小さいほど、規則的な発火であると判断される。例えば、図-3(c)に示すCh T型応答は、刺激開始時に規則正しいISIで発火しているため、ISIの標準偏差 σ が小さくなり、この部分のCVの値が小さくなっている。

提案モデルの評価として、BlackburnとSachs (1989)によって報告されたAVCNにおける全10通り(5種類)の応答型と、それぞれの応答型の発火遅延特性と位相固定性に対し、モデルのパラメータ調整による模擬可能性を試験する。

応答型に基づく評価では、モデルへの入力刺激として、BlackburnとSachs (1989)が生理学実験において使用している刺激と同様に、刺激の長さ25 ms、上昇及び下降時間1.6 msの正弦波 short tone bursts(STBs)を使用する。PST及びfirst spike latencyヒストグラムは、STBsを200回繰り返し入力し、その応答を用いて、ビンサイズ200 μ sで作成する。Regularity analysisにおけるISIの平均、標準偏差の算出もビンサイズ200 μ sで計算を行う。

位相固定性に基づく評価では、Blackburnと

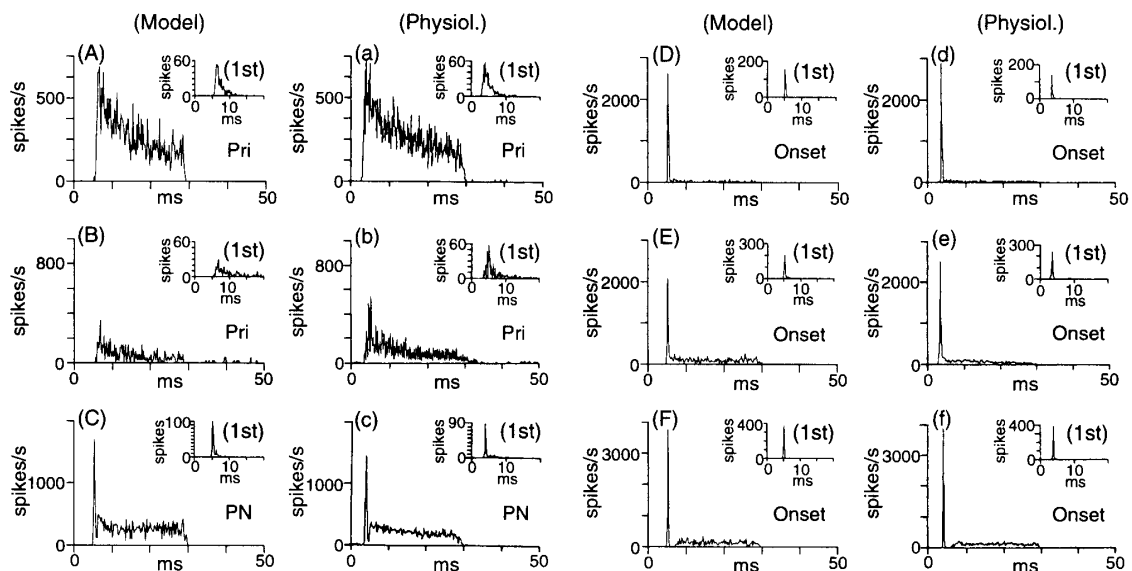


図-2 図-1の決定木により Pri 型, PN 型及び Onset 型に分類される応答の PST ヒストグラムと first spike latency ヒストグラム
(Model): モデルの応答から作成。(Physiol.): 生理学的データ (Blackburn と Sachs, 1989)。(A), (B), (a), (b): Pri 型 応答の PSTH。(C), (c): PN 型 応答の PSTH。(D), (E), (F), (d), (e), (f): Onset 型 応答の PSTH。(1st)に各応答型の first spike latency ヒストグラムを表示。First spike latency ヒストグラムにおける時間軸の縮尺は, PST ヒストグラムと同じ。

Sachs (1989) が生理学的実験において使用している刺激と同様に, 刺激の長さ 400 ms, 上昇及び下降時間 10 ms の正弦波 long tone bursts (LTBs) を使用する。同期指数 (Synchronization Index: SI) (Goldberg と Brown, 1969) は, LTBs を 5 回繰り返し入力し, LTBs 後部 380 ms の応答から計算する。

Blackburn と Sachs (1989) は, 刺激の周波数として AVCN 細胞の特徴周波数 (CF) と同じ周波数を用いている。また, 入力周波数は, Pri 型 応答の場合は 4 kHz 以上, Ch S 及び Ch T 型 応答では 1.5 kHz 以上で, 応答型に影響を与えないという報告がなされている (Blackburn と Sachs, 1989)。よって, 本論文では, 聴神経の位相固定性と入力周波数の影響を避けるため, 応答型の模擬の評価では, AVCN 細胞の CF として 4.8 kHz を想定し, 刺激の周波数は 4.8 kHz を用いる。

聴神経の位相固定限界 (約 5 kHz) 以上の単一周波数の正弦波トーンバースト刺激に対しては, VCN 細胞の応答は, 発火時間遅延, 周波数成分に関して聴神経の CF にほとんど影響されないと考えられる (CF による時間遅延の差については Blackburn と Sachs, 1991 参照) ことから, 本論文では, 種々の応答型を示す VCN 細胞機能モデルに, その CF と等しい聴神経モデルの出力を与える。

入力となる聴神経の神経発火データは, 牧ら

(1996, 1997, 1998) が提案した聴覚末梢系モデルを用いて作成する。この聴覚末梢系モデルの応答特性は, 聴神経の音圧対発火率特性, 順応特性, 及び位相固定性等を模擬可能である (牧ら, 1996, 1997, 1998) ことから, VCN 細胞機能モデルの入力となる各 CF での聴神経モデルのパルス列情報は聴神経の生理学的特性をよく模擬していると考ええる。また, 実験動物としてネコを用いた Blackburn と Sachs (1989) の生理学的実験と整合性が良いように, 中耳の伝達特性, 基底膜の長さ, 可聴域等のモデルのパラメータは, ネコの平均的特性に近付くように設定する (牧ら, 1996, 1997, 1998)。

Blackburn と Sachs (1989) の生理学的実験では, VCN 細胞の閾値を基準にして 20 dB から 50 dB の範囲で応答が記録されている。このことから, VCN 細胞機能モデルの閾値を基準に 20 dB から 50 dB の範囲で, VCN 細胞機能モデルの応答が記録可能なように入力となる聴神経モデルのパルス列データを用意する。

AVCN における多くの細胞は, 高自発発火率 (SR) (>17 spikes/s) の聴神経から多数の入力を受けていることから (Liberman, 1991), 聴神経モデルの SR は, 20 spikes/s に設定する。

予備シミュレーションから, 応答型の模擬に必要な聴神経モデルから VCN 細胞機能モデルへの入力数

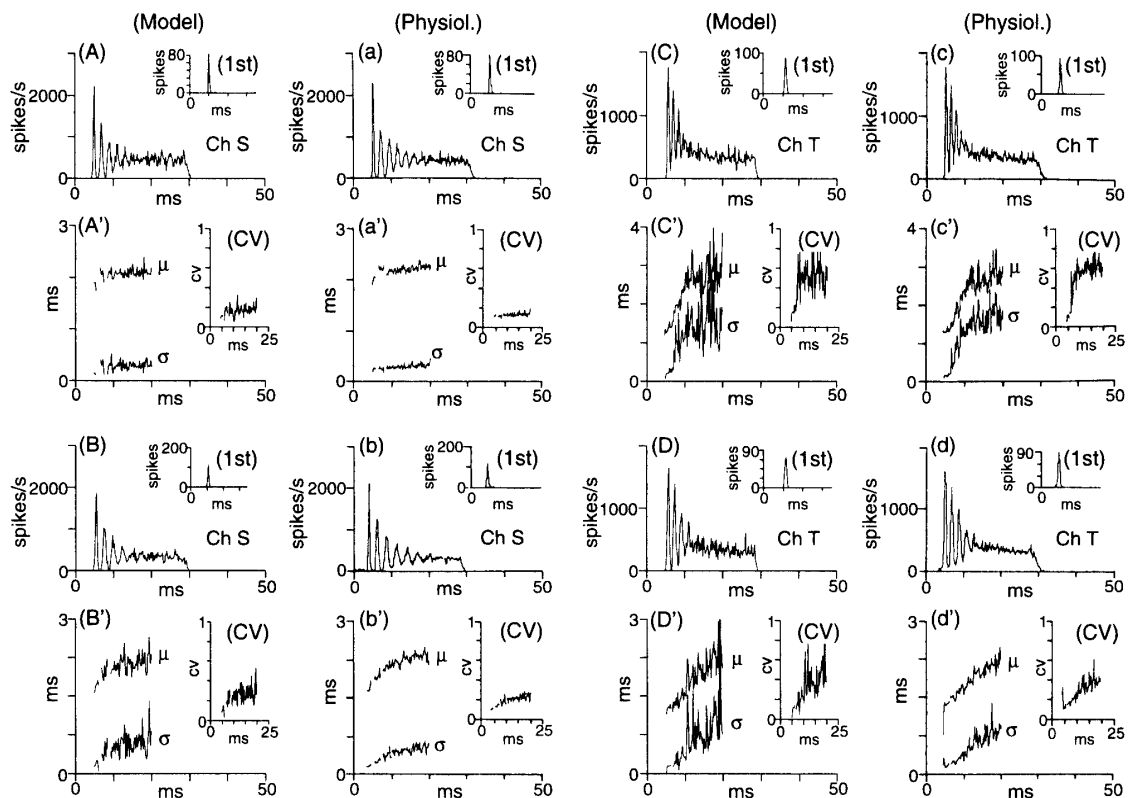


図-3 図-1の決定木によりCh S型及びCh T型応答に分類される応答のPSTヒストグラム、first spike latencyヒストグラム及びregularity analysisの結果

(Model)：モデルの応答から作成。(Physiol.)：生理学的データ (BlackburnとSachs, 1989)。(A), (B), (a), (b)：Ch S型応答のPSTH。(C), (D), (c), (d)：Ch T型応答のPSTH。(1st)に、各応答型のfirst spike latencyヒストグラムを表示。first spike latencyヒストグラムにおける時間軸の縮尺は、PSTヒストグラムと同じ。(A')～(D'), (a')～(d')：それぞれ(A)～(D), (a)～(d)に示すデータのregularity analysisの結果。 μ は、ISIの平均、 σ は、ISIの標準偏差を表している。(CV)に、CV値を表示。 $CV = \sigma/\mu$ 。

N は、30～70程度であることが示されたので、聴神経モデルからVCN細胞機能モデルへの入力数 N としては、30、50又は65の3条件を設定する。

シミュレーションは、サンプリング周波数48 kHzで行い、モデルの応答も48 kHzでサンプリングする。

3.2 応答型に基づく評価結果

図-1の決定木に示す5種類10通りの応答型に分類されるようにモデルのパラメータ値の調整を行った。結果を、生理学的データに対応して、Pri型、PN型及びOnset型応答を図-2(A)～(F)に、Ch S型とCh T型を図-3(A)～(D)に示す。各図(1st)に示すfirst spike latencyヒストグラムを作成するためのSTBsの繰り返し提示回数が、モデルと生理学的実験で異なるために、first spike latencyヒストグラムにおける縦軸は生理学的応答に対応するように計算して表示してある。また、図-2(A)～(F)及び、図-3(A)

～(D)の作成に使用したモデルのパラメータ値を表-1にまとめる。

“dB”は、モデルの閾値を基準にした入力音圧レベルを表している。 a_i 、 τ_i は、 i によらず一定とした。また、 μ_c は0とした。

3.2.1 Pri型、PN型、Onset型応答

図-2より、2種類のPri型、1種類のPN型、及び3種類のOnset型を模擬したモデルの応答は、それぞれ、図-1の決定木に示す対応する生理学的応答の条件を満たしているだけでなく、対応する生理学的データの刺激開始時からの発火率の減少傾向、及び定常部の発火率を定量的に模擬していることが確認できる。特に、図-2(D)に示すモデルのOnset型応答は、生理学的データにおける定常部の微小な発火特性についても模擬している。

図-2(B)と(C)に示すモデルの応答から計算したPri型及びPN型応答の刺激開始時のピークの発火率

表-1 図-2(A)～(F)及び、図-3(A)～(D)に示すモデルの応答を得るために使用したパラメータ値

“dB”は VCN 細胞機能モデルの閾値を基準にした入力音圧レベルを, “N”は、聴神経モデルから VCN 細胞モデルへの入力数を表す。全応答型において、 a_i 及び τ_i は i によらず一定、 μ_c は 0 とする。 [—]

Type	Pri	Pri	PN	Onset	Onset	Onset	Ch S	Ch S	Ch T	Ch T
Fig.	2 (A)	2 (B)	2 (C)	2 (D)	2 (E)	2 (F)	3 (A)	3 (B)	3 (C)	3 (D)
a_i	1.30×10^6	1.30×10^6	3.20×10^6	1.10×10^6	3.20×10^6	4.00×10^6	3.10×10^5	1.10×10^5	1.50×10^4	1.50×10^4
τ_i	6.66×10^{-6}	6.66×10^{-6}	4.76×10^{-6}	6.66×10^{-6}	4.76×10^{-6}	4.76×10^{-6}	1.11×10^{-5}	2.50×10^{-5}	6.66×10^{-5}	5.00×10^{-5}
σ_c	0.00005	0.00005	0.00004	0.00005	0.00005	0.00004	0.00017	0.00014	0.00016	0.00015
μ_r	0.00080	0.00080	0.00120	0.00150	0.00160	0.00300	0.00177	0.00205	0.00125	0.00160
σ_r	$0.050 \times \mu_r$	$0.025 \times \mu_r$	$0.025 \times \mu_r$	$0.025 \times \mu_r$	$0.003 \times \mu_r$	$0.230 \times \mu_r$	$0.025 \times \mu_r$	$0.025 \times \mu_r$	$0.025 \times \mu_r$	$0.040 \times \mu_r$
β	7.00	10.0	9.00	3.40	6.80	3.60	4.00	1.98	3.65	2.30
α	1.10	1.30	0.55	3.02	1.55	2.26	0.71	1.98	1.44	0.50
N	30	30	30	50	50	65	50	30	50	30
dB	20	30	50	50	50	50	50	35	40	40

は、生理学的データと比較して 200 spikes/s 程度の差がある。しかし、数 100 μ s のビンサイズで作成した PST ヒストグラムにおける 200 spikes/s 程度の発火率の差は、Pri 型及び PN 型応答に分類される生理学的データ間の発火率の差より小さいため (Blackburn と Sachs, 1989), モデルの応答と生理学的データ間で有意な差はないと考える。

同様な傾向が、モデルの応答から計算した図-2(E)に示す Onset 型応答にも観察されるが、Pri 型応答と同様に、モデルの応答と生理学的データ間で有意な差はないと考える。

図-2(B), (C) 及び (E) 以外の応答に関しては、モデルの応答から計算した刺激開始時の発火率は、生理学的データと定量的に一致している。

図-2(C)に示すモデルの応答から計算した PN 型応答の PST ヒストグラムにおいて、時間軸に対する発火率の変動が大きい。これは、生理学的データに対するモデルの応答特性の差ではなく、刺激の繰り返し提示回数にシミュレーションと生理学的実験で差があるためである。シミュレーションにおける繰り返し刺激提示回数は 200 回であるが、生理学的実験におけるそれは、300 又は 500 回である。

図-2(B), (E) の (1st) に示すモデルから計算した first spike latency ヒストグラムは、刺激開始時のピークの発火数に関して、生理学的応答との間に 30~50 spikes 程度の差が観察される。しかし、これは上記の PST ヒストグラムにおける刺激開始時の発火率の影響であり、発火遅延特性の差ではない。

PST ヒストグラムの影響を除けば、すべての応答に関して、モデルから計算した first spike latency ヒストグラムは、その時間方向への分布と発火数が生理学的データと定量的に一致していることが確認でき

る。

3.2.2 Ch S 型, Ch T 型応答

図-1 に示す “spikes/peak test” に関して、図-3(A)～(D)に示すモデルの Ch S 型及び Ch T 型応答に観察される刺激開始時の繰り返し現れる数個のピークにおける、ピーク当たりの発火数 (spikes/peak) は、図-3(A)の応答では、最初のピークから 1.0, 1.02, 0.905, 0.925, 1.015, 同様に (B) では、1.0, 0.98, 0.915, 0.88, 0.845, 0.91, (C) では、0.985, 0.975, 0.96, (D) では、1.0, 1.0, 0.95, 0.91 であった。この値は、図-1 に示す “spikes/peak test” の基準である 1 に近く生理学的データと比較しても、その値は妥当である。例えば、図-3(c)に示す Ch T 型の生理学的データのピーク当たりの発火数は、最初のピークからそれぞれ、0.96, 0.99, 0.97 と報告されている (Blackburn と Sachs, 1989)。

ピーク当たりの発火数の計算結果と図-3 より、2 種類の Ch S 型及び Ch T 型を模擬したモデル応答は、図-1 の決定木に示す対応する生理学的応答の条件を満たしている。

更に、モデルの応答では、刺激開始時の発火率、刺激開始時からの発火率の減少傾向、定常部の発火率、刺激開始時に繰り返し現れるピークの数とその間隔が生理学的データと定量的に一致している。

図-3(A')～(D') に示している regularity analysis の結果に関しても、図-1 に示す条件だけでなく、モデルから計算した ISI の平均 μ と標準偏差 σ の時間変化は、生理学的データと定量的に一致している。Regularity analysis におけるモデルの ISI の平均と標準偏差の値が生理学的データより変動しているが、図-2(C)の PST ヒストグラムの発火率の変動と同様に、シミュレーションにおける刺激の繰り返し提示回

数が生理学的データのそれより少ないため、応答特性の差ではない。

3.3 位相固定性に基づく評価結果

VCN 細胞機能モデルの入力段である聴神経モデル及び 3.2 で各応答型を模擬した VCN 細胞機能モデルの位相固定性を図-4(A)～(D)に示し、対応する生理学的データを図-4(a)～(d)に示す。また、パラメータ値は CF によらず表-1 に示す値を用いた。

図-4(A), (a)より、聴神経モデル及び聴神経の応答は、ともに 1 kHz 付近から SI が低下し、約 5 kHz で位相固定性が消失している。聴神経モデルの応答は、聴神経の位相固定性を定量的に模擬していることから、VCN 細胞機能モデルへの入力は、位相固定性に関して生理学的特性を定量的に模擬していると考えられる。

2 種類の Pri 型応答、及び PN 型応答を示すモデルの位相固定性を、それぞれ図-4(B) の黒丸(●)と白抜きの丸(○)で示す。図-4(b) に示す生理学的データにおいても記号の意味は同じである。図-4(B), (b) に示す実線は、図-4(b)に示す Pri 型応答、及び PN 型応答の最小自乗フィッティング結果である (Blackburn と Sachs, 1989)。

図-2(D), (E), (F)に示す 3 種類の Onset 型応答を示すモデルの位相固定性を、それぞれ図-4(C)の*印、×印、+印で表す。発火数が少なく、SI を正確に計算することができない応答は除外している。図-4(C), (c)における実線は、図-4(b)に示す実線と同じである。図-4(c)の生理学的データでは、Onset 型に分類される応答をまとめて表示している。

図-3(A), (B)に示す 2 種類の Ch S 型応答に分類されるモデルの位相固定性を、それぞれ図-4(D)黒塗りの 4 角(■), 白抜きの 4 角(□)で表し、図-3(C), (D)に示す 2 種類の Ch T 型応答に分類されるモデルの位相固定性を、それぞれ図-4(D)黒塗りの 3 角(▲), 白抜きの 3 角(△)で表す。図-4(d)に示す生理学的データでは、Ch S 型応答、Ch T 型応答をそれぞれ黒塗りの 4 角、黒塗りの 3 角で表し、図-3(b), 3(d)に示すような CV の時間変化が緩やかな Ch T 型及び Ch S 型応答を白抜きの 3 角で表している。図-4(D), (d)における点線は、図-4(d)に示す生理学的データの Ch S 型応答及び Ch T 型応答に対する最小自乗フィッティング結果である (Blackburn と Sachs, 1989)。

図-4(B), (b)より、モデルの応答から計算した SI は、生理学的データ間のばらつきの範囲内で、生理学的データの最小自乗フィッティング結果の実線上にのっており、生理学的データと定量的に一致しているこ

とが確認できる。

図-4(C)および(c)より、Onset 型応答を示すモデルの応答は、生理学的データと同様に Pri 型及び PN 型応答に類似した応答を示していることが確認できる。モデルから計算した SI は 0.1 程度生理学的データより高くなっているが、生理学的データの SI に関しても 0.1 程度の分散傾向は観察されることから、モデルの応答は生理学的特性を模擬していると考えられる。

図-4(d)より、Ch S 型及び Ch T 型応答細胞の位相固定性は、300 Hz 付近から SI が低下し、約 2 kHz で位相固定性が消失している。図-4(D)より、モデルの応答は 0.1 程度 SI が生理学的データより高くなっているが、SI の減少傾向は生理学的データと一致している。この、0.1 程度の差は、Onset 型と同様にモデルと生理学的特性の差ではないと考える。また、Ch S 型と Ch T 型で位相固定性に差がないことも、モデルの応答と生理学的データで一致している。

4. 考 察

表-1 に示す Ch S 型、Ch T 型応答において、不応期をモデル化したパラメータの一つ μ_r の値と図-3(A')～(D')に示す regularity analysis における刺激開始時の ISI の平均から、 μ_r は、刺激開始時における ISI の平均を決定づけるということが確認できる。これは、刺激開始時のように発火率が十分に高いときには、不応期ごとに発火する確率が高いということを示している。例えば、図-3(C)に示す応答の作成に用いた μ_r の値は、0.00125 (1.25 ms) であり、図-3(C')に示す、刺激開始時における ISI の平均も 1.25 ms となっている。

表-1 に示す、Pri 型、PN 型、Onset 型における σ_c は、0.00004 または 0.00005 となっている。一方、Ch S 型、Ch T 型のパラメータ値は、その 3 倍から 4 倍となっている。図-4 より、Pri 型、PN 型、Onset 型の位相固定性は、Ch S 型及び Ch T 型より高くなっており、一つのパラメータ σ_c で、位相固定性の制御が可能であることを示している。 μ_r と σ_c に関するパラメータ依存性は、他のシミュレーション結果からも確認できた。

生理学的、解剖学的実験より、Pri 型応答は、spherical bushy cell から多く計測され、PN 型応答は、globular bushy cell から多く計測されるということが報告されている (Rhode ら, 1983; Rouiller と Ryugo, 1984; Smith と Rhode, 1987)。表-1 より、Pri 型応答の時定数 τ_i は PN 型応答の時定数より大きい。これは、spherical bushy cell のシナプスが globular bushy cell のシナプスより大きいいため、膜電位変

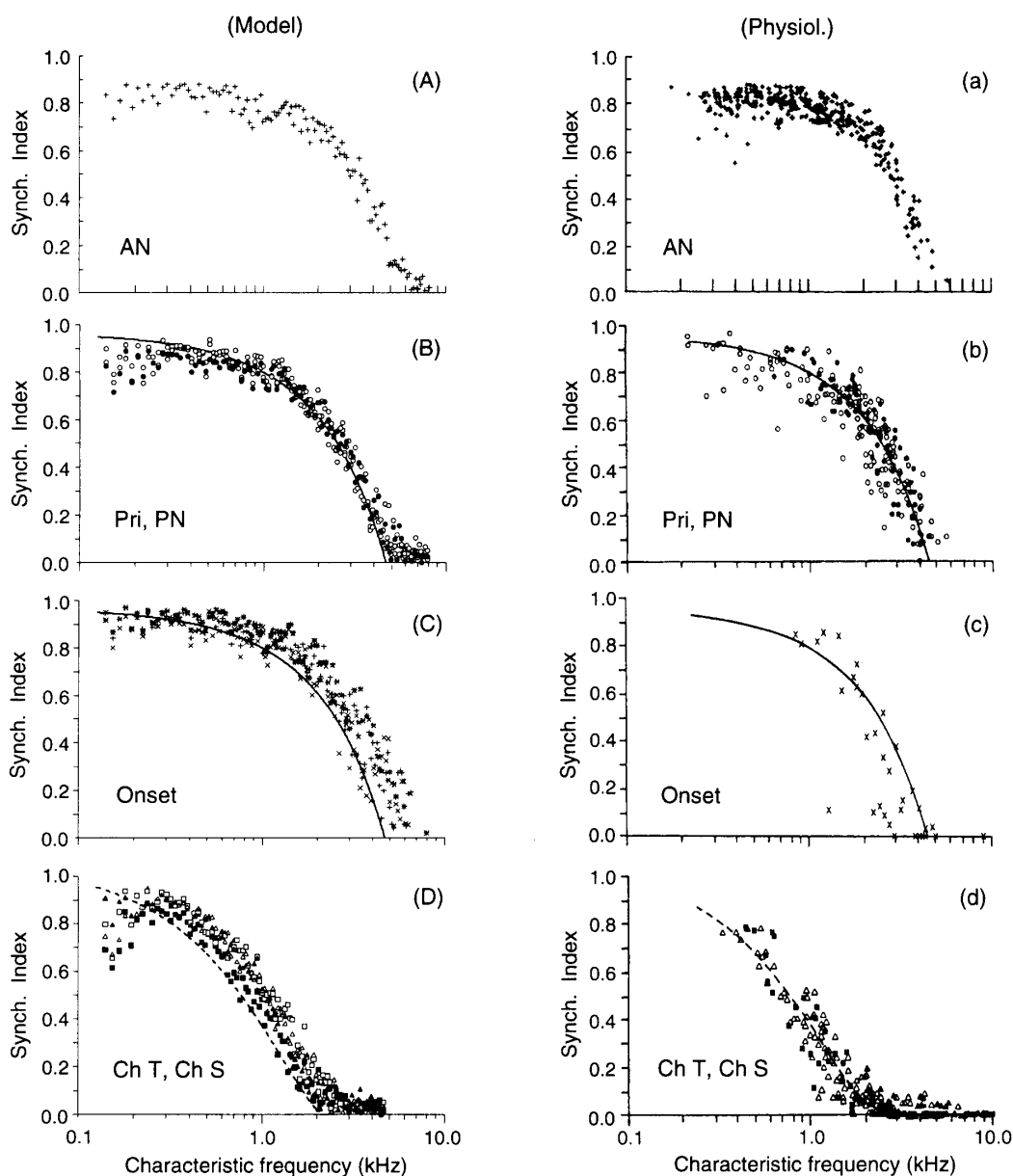


図-4 聴神経と各応答型を示す VCN 細胞、及びそのモデルの位相固定性（同期指数対特徴周波数）

(Model)：モデルの応答から作成。(Physiol.)：生理学的データ ((a)：Johnson, 1980；(b), (c), (d)：Blackburn と Sachs, 1989)。(A)：聴神経モデル。(a)：聴神経（ネコ）(Johnson, 1980)。(B)：Pri 型及び PN 型応答細胞モデル，○印は図-2(A)，(B)に示す Pri 型，●印は図-2(C)に示す PN 型。(b)：Pri 型及び PN 型応答細胞，○印は Pri 型，●印は PN 型。(C)：Onset 型応答細胞モデル，*印は図-2(D)に示す Onset 型，×印は図-2(E)に示す Onset 型，+印は図-2(F)に示す Onset 型。(c)：Onset 型応答細胞。(D)：Ch S 型及び Ch T 型応答細胞モデル，■印は図-3(A)に示す Ch S 型，□印は図-3(B)に示す Ch S 型，▲印は図-3(C)に示す Ch T 型，△印は図-3(D)に示す Ch T 型。(d)：Ch S 型及び Ch T 型応答細胞，■印は Ch S 型，▲印は Ch T 型。△印は CV の時間変化が緩やかな Ch S 型及び Ch T 型。(B)，(b)，(C)，(c)に示す実線は，(b)に示す Pri 型及び PN 型応答の最小自乗フィッティング結果，(D)，(d)に示す点線は，(d)に示す Ch S 型応答及び Ch T 型応答の最小自乗フィッティング結果である (Blackburn と Sachs, 1989)。

化の時定数が大きい (Blackburn と Sachs, 1989) ことに対応していると考えられる。また，Ch S 型応答の時定数 τ_i は，Ch T 型応答の時定数 τ_i より大きい。

これは，Ch T 型応答を示す細胞は，長い膜電位の時間変化を引き起こす細胞体に多くのシナプスが存在している (Blackburn と Sachs, 1989) ことに対応し

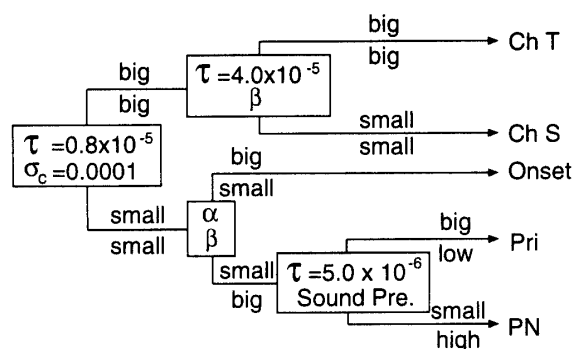


図-5 VCN 細胞機能モデルのパラメータと応答型との関係

値の記入していないパラメータは、相対的な値の大小のみを基準としている。“Sound Pre.”は入力音圧レベルを表している。

ていると考えられる。

よって、提案した VCN 細胞機能モデルは、神経発火レベルでの生理学的応答との整合性を考慮し提案された機能モデルのため、膜電位の値は生理学的応答と異なるが、パラメータ τ_i を用いてシナプスの形状やシナプスの位置により変化する膜電位の時間変化の相対的な関係は模擬可能であると考えられる。

応答型を決定づける主なパラメータとその応答型との関係を図-5 にまとめる。

値の記入していないパラメータは、相対的な値の大小のみを基準としている。

図-5 より、応答型の決定には、 τ , σ_c , α , β の値が重要であることが確認できる。“Sound Pre.”は、入力音圧レベルを表している。入力音圧レベルが低い場合、PN 型応答細胞が Pri 型応答に誤分類されるという傾向は生理学的実験においても報告されている (Blackburn と Sachs, 1989)。

表-1, 図-5 より、VCN 細胞の多様な応答を実現するためのパラメータの参考値とその関係が明らかとなっているので、新たなデータに対する応答の模擬も容易である。

従来の Hodgkin-Huxley 型の CN モデル (Arle と Kim, 1991; Banks と Sachs, 1991; Rothman ら, 1993; Hewitt と Meddis, 1995; Kim ら, 1994; Wang と Sachs, 1995; Cai ら, 1997; Levy と Kipke, 1997; Kipke と Levy, 1997) のパラメータ数は 30 個以上、Hodgkin-Huxley 型のモデルを簡略化した CN モデル (Hewitt ら, 1992; Hewitt と Meddis, 1993) で 11 個である。

本モデルの最大パラメータ数は 8 個、本シミュレーションで各応答型を模擬するために必要なパラメータ数は 7 個であり、従来モデルに比較して最も少ないパラメータ数で VCN 細胞の応答型の模擬が可能であ

る。

また、従来モデルは非線形微分方程式を数多く含んでおり、計算機シミュレーションでの使用に際しては、その数値計算法に関して考慮しなければならない、計算コストが高い。本モデルでは、(非線形) 微分方程式を含んでいないため、高速かつ容易に計算機シミュレーションが可能である。

5. おわりに

VCN 細胞の神経発火機構について機能モデル化を行い、AVCN 細胞の多様な電気生理学的応答を神経発火レベルで容易に模擬可能なパラメータ数の少ない機能モデルを提案した。

提案モデルが、Blackburn と Sachs (1989) により詳細に分類された、AVCN における、Pri 型 (2 通り)、PN 型 (1 通り)、Ch S 型 (2 通り)、Ch T 型 (2 通り)、Onset 型 (3 通り) の全 5 種類 10 通りの応答型と、それぞれの応答型の発火遅延特性及び位相固定性を、そのパラメータ調整により模擬可能であるか否かの評価を行った。

その結果、提案したモデルは、従来モデルに比較して最も少ない七つのパラメータで、Blackburn と Sachs (1989) の報告した全 5 種類 10 通りの応答型と、それぞれの応答型の発火遅延特性及び位相固定性を定量的に模擬可能であることが確認できた。

モデルのパラメータ値と応答型の関係については、 τ , σ_c , α , β の四つのパラメータが応答型の決定に影響が強いことが明らかとなった。また、 μ_r は、刺激開始時における ISI の平均を決定づけ、 τ は VCN 細胞の膜電位変化の様相を模擬可能であるということが確認できた。更に、位相固定性については、一つのパラメータ σ_c で、その程度を制御可能であることを確認した。

以上より、提案モデルの、多様な電気生理学的応答特性を示す細胞から構成される CN の特徴抽出機能解明への応用可能性を示すことができた。

文 献

- Arle, J.E. and Kim, D.O. (1991). “Neural modeling of intrinsic and spike-discharge properties of cochlear nucleus neurons,” *Biol. Cybern.* **64**, 273-283.
- Banks, M.I. and Sachs, M.B. (1991). “Regularity analysis in a compartmental model of chopper units in the anteroventral cochlear nucleus,” *J. Neurophysiol.* **65**, 606-629.
- Blackburn, C.C. and Sachs, M.B. (1989). “Classification of unit types in the anteroventral cochlear nucleus: PST histograms and regularity analysis,” *J. Neurophysiol.* **62**, 1303-1329.
- Cai, Y., Walsh, E.J. and McGee, J. (1997). “Mechanisms

- of onset responses in octopus cells of the cochlear nucleus: Implications of a model," *J. Neurophysiol.* **78**, 872-883.
- Evans, E.F. and Nelson, P.G. (1973). "The responses of single neurones in the cochlear nucleus of the cat as a function of their location and the anaesthetic state," *Exp. Brain. Res.* **17**, 402-427.
- Goldberg, J.M. and Brown, P.B. (1969). "Response of binaural neurons of dog superior olivary complex to dichotic tonal stimuli: Some physiological mechanisms of sound localization," *J. Neurophysiol.* **32**, 613-636.
- Hewitt, M.J., Meddis, R. and Shackleton, T.M. (1992). "A computer model of a cochlear-nucleus stellate cell: Responses to amplitude-modulated and pure-tone stimuli," *J. Acoust. Soc. Am.* **91**, 2096-2109.
- Hewitt, M.J. and Meddis, R. (1993). "Regularity of cochlear nucleus stellate cells: A computational modeling study," *J. Acoust. Soc. Am.* **93**, 3390-3399.
- Hewitt, M.J. and Meddis, R. (1995). "A computer model of dorsal cochlear nucleus pyramidal cells: Intrinsic membrane properties," *J. Acoust. Soc. Am.* **97**, 2405-2413.
- Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F. (1952). "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve," *J. Physiol.* **117**, 500-544.
- Johnson, D.H. (1980). "The relationship between spike rate and synchrony in responses of auditory-nerve fibers to single tones," *J. Acoust. Soc. Am.* **68**, 1115-1122.
- Kim, D.O., Ghoshal, S., Khant, S.L. and Parham, K. (1994). "A computational model with ionic conductances for the fusiform cell of the dorsal cochlear nucleus," *J. Acoust. Soc. Am.* **96**, 1501-1514.
- Kipke, D.R. and Levy, K.L. (1997). "Sensitivity of the cochlear nucleus octopus cell to synaptic and membrane properties: A modeling study," *J. Acoust. Soc. Am.* **102**, 403-412.
- Levy, K.L. and Kipke, D.R. (1997). "A computational model of the cochlear nucleus octopus cell," *J. Acoust. Soc. Am.* **102**, 391-402.
- Liberman, M.C. (1991). "Central projections of auditory-nerve fibers of differing spontaneous rate. I: Antero-ventral cochlear nucleus," *J. Comp. Neurol.* **313**, 240-258.
- 牧 勝弘, 赤木正人 (1996). "聴覚末梢系における実時間モデルの検討," 音響学会聴覚研資 H-96-74.
- Maki, K. and Akagi, M. (1997). "A functional model of the auditory peripheral system," *Proc. Int. Symp. Simulation, Visualization and Auralization for Acoustic Research and Education (ASVA)*, 703-710.
- Maki, K., Akagi, M. and Hirota, K. (1998). "A functional model of the auditory peripheral system: Responses to simple and complex stimuli," *Proc. NATO/ASI Computational Hearing Conf.*, 13-18.
- Meyer, G.F. and Ainsworth, W.A. (1996). "Modeling response patterns in the cochlear nucleus using simple units," in *Advances in Speech, Hearing and Language Processing*, Vol. 3, Part B (JAI Press Inc., London), pp. 403-427.
- Pfeiffer, R.R. (1966). "Classification of response patterns of spike discharges for units in the cochlear nucleus: Tone-burst stimulation," *Exp. Brain Res.* **1**, 220-235.
- Rhode, W.S., Oertel, D. and Smith, P.H. (1983). "Physiological response properties of cells labeled intracellularly with horseradish peroxidase in cat ventral cochlear nucleus," *J. Comp. Neurol.* **213**, 448-463.
- Rhode, W.S. and Smith, P.H. (1986). "Encoding timing and intensity in the ventral cochlear nucleus of the cat," *J. Neurophysiol.* **56**, 261-286.
- Rothman, J.S., Young, E.D. and Manis, P.B. (1993). "Convergence of auditory nerve fibers onto bushy cells in the ventral cochlear nucleus: Implications of a computational model," *J. Neurophysiol.* **70**, 2562-2583.
- Rouiller, E.M. and Ryugo, D.K. (1984). "Intracellular marking of physiologically characterized cells in the ventral cochlear nucleus of the cat," *J. Comp. Neurol.* **225**, 167-186.
- Smith, P.H. and Rhode, W.S. (1987). "Characterization of HRP-labeled globular bushy cells in the cat antero-ventral cochlear nucleus," *J. Comp. Neurol.* **266**, 360-375.
- Smith, P.H. and Rhode, W.S. (1989). "Structural and functional properties distinguish two types of multipolar cells in the ventral cochlear nucleus," *J. Comp. Neurol.* **282**, 595-616.
- Wang, X. and Sachs, M.B. (1995). "Transformation of temporal discharge patterns in a ventral cochlear nucleus stellate cell model: Implications for physiological mechanisms," *J. Neurophysiol.* **73**, 1600-1616.
- White, J.A., Young, E.D. and Manis, P.B. (1994). "The electrotonic structure of regular-spiking neurons in the ventral cochlear nucleus may determine their response properties," *J. Neurophysiol.* **71**, 1774-1786.
- Young, E.D., Robert, J.M. and Shofner, W.P. (1988). "Regularity and latency of units in ventral cochlear nucleus: Implications for unit classification and generation of response properties," *J. Neurophysiol.* **60**, 1-29.