

博士論文(要約)

聴覚野における耳鳴の神経メカニズム

和家 尚希

## 概要

耳鳴は難聴を発端として発生する聴覚の疾患である。近年の神経科学は、耳鳴を知覚する座は耳ではなく脳、さらには聴覚野にあることを解明してきたものの、聴覚野における耳鳴の神経メカニズムは完全には明らかにされていない。耳鳴の神経メカニズムをより詳細に検討するためには、動物を対象とした電気生理実験が必要となる。そこで本研究は、耳鳴モデルラットを対象とした聴覚野の神経活動計測を行い、そこで得られた知見を耳鳴の神経メカニズムの先行知見と統合することで、耳鳴研究を発展させることを試みた。

まず、耳鳴の動物モデルの作成と確認のために、ギャップ・プレパルス抑制と呼ばれる反射行動を利用した、動物の耳鳴推定の実験系を構築した。第1に、これまで明らかにされていなかった、動物のプレパルス抑制と聴覚野との関係性を、オペラント学習を利用した聴力推定の実験系を新たに構築することによって初めて明らかにした。第2に、構築したギャップ・プレパルス抑制の実験系を用いて、モデル動物の耳鳴を確認した。

次に、作成した耳鳴モデル動物の聴覚野の電気生理計測を実施した。本研究では、100  $\mu\text{m}$  から 1 mm 程度のメゾスケールの神経活動を対象とした。得られたデータをもとに、以下の3つの観点から耳鳴の神経メカニズムの解明に迫った。

第1に、聴覚野で表現される音刺激の情報が、局所的な神経集団によってのみではなく、聴覚野全体の神経活動によっても表現されるという仮説を立て、その検証を行った。聴覚野の活動状態は、各神経集団への同時的な情報入力によって成立するという仮定のもと、メゾスケールの神経指標である局所電場電位 (Local Field Potential: LFP) の相互相関パターンを特徴量とし、持続的な音刺激を入力した際の神経活動をデコードした。その結果、音響曝露群・統制群ともに、LFP の相互相関パターンから刺激周波数の情報を安定して取り出すことができた。この結果は、持続的な音の情報がメゾスケールの神経活動に表現されることを示す。

第2に、自発活動の LFP 間の同期強度と耳鳴指標との関係性を調べた。まず聴覚野の各神経細胞群について、最も敏感に反応する音の周波数 (特徴周波数; Characteristic Frequency: CF) を調べた。CF の情報を空間にマップすることで、聴覚野の周波数マップを得たところ、音響曝露群では、曝露音の周波数付近の刺激に対して敏感に反応するマップ領域が増大した。このマップ変化の結果を受け、神経活動間の活動同期強度をマップの空間情報に基づいて解析した。その結果、特定の CF を持つ神経活動間の活動同期強度が曝露群では増加し、この同期強度は耳鳴指標と相関することが明らかになった。この知見は、筆者が知る限りにおいて、メゾスケールの神経活動と耳鳴指標との関係性を報告した初めてのものである。

第3に、耳鳴と強い関連性があることが知られている聴覚過敏が、皮質内のどのような神経メカニズムに支えられているかを調べた。視床から皮質第4層への情報入力の指標となる LFP の振幅と、皮質第4層の出力情報を示す発火頻度とを定量化した。その結果、音

刺激に応じた聴覚野内の発火活動の増加が、プレパルス抑制で定量化した聴覚過敏の指標と相関することが明らかになった。この結果は、音響曝露に伴う皮質内の活動特性の変化が、聴覚過敏と関連する可能性を示唆する。

本研究では、これらの実験で得られた知見を先行研究の知見と統合し、音響曝露が耳鳴及び聴覚過敏の発症につながる神経メカニズムを提示した。

本研究が耳鳴研究にもたらした主な貢献は、(1) 耳鳴の動物モデルの妥当性についての知見を拡充したこと (2) 耳鳴の神経メカニズムについての従来の仮説を実証する実験的なデータを報告したこと (3) 先行研究及び本研究で得られた知見を統一、整理することで、耳鳴の神経メカニズムを提示したことにある。

# 目次

|       |                     |    |
|-------|---------------------|----|
| 第1章   | 序論                  | 6  |
| 1.1   | 耳鳴                  | 6  |
| 1.1.1 | 耳鳴りとは何か             | 6  |
| 1.1.2 | 耳鳴治療が抱える課題          | 6  |
| 1.1.3 | 耳鳴の原因としての難聴         | 7  |
| 1.2   | 耳鳴を生み出す中枢神経系        | 9  |
| 1.2.1 | 耳鳴の治療法を探る人類の試み      | 9  |
| 1.2.2 | 末梢仮説から中枢仮説への移行      | 10 |
| 1.2.3 | 耳鳴と関わるヒトの脳活動の探索     | 10 |
| 1.3   | 動物を対象とした耳鳴研究の系譜     | 13 |
| 1.3.1 | 動物を耳鳴研究に使用する意義      | 13 |
| 1.3.2 | 動物研究が明らかにした神経活動の変化  | 14 |
| 1.3.3 | トノトピー仮説             | 18 |
| 1.3.4 | 中枢ゲイン仮説             | 22 |
| 1.3.5 | 動物を対象とした先行研究のまとめ    | 23 |
| 1.4   | 耳鳴の動物モデルを対象とした研究の課題 | 23 |
| 1.4.1 | 動物の耳鳴を推定することの困難     | 23 |
| 1.4.2 | 仮説を実証するデータの不足       | 23 |
| 1.4.3 | 聴覚過敏との関連性           | 25 |
| 1.4.4 | まとめ                 | 26 |
| 1.5   | 本研究の目的              | 26 |
| 1.6   | 本論文の構成              | 27 |
| 第2章   | 動物の知覚評価実験系の構築       | 28 |
| 2.1   | 本章について              | 28 |
| 2.1.1 | 耳鳴の動物モデルの作成方法       | 28 |
| 2.1.2 | 動物の耳鳴の確認方法          | 30 |
| 2.1.3 | 動物の知覚の推定方法          | 34 |
| 2.1.4 | 本章の目的               | 35 |
| 2.2   | 本章の総括               | 36 |
| 第3章   | 聴覚野のメゾスケールな情報表現     | 37 |
| 3.1   | 本章について              | 37 |
| 3.1.1 | 聴覚野における音の情報表現       | 37 |
| 3.1.2 | 本章の目的               | 39 |
| 3.2   | 本章の総括               | 40 |

|       |                      |     |
|-------|----------------------|-----|
| 第4章   | 考察                   | 42  |
| 4.1   | 本章について               | 42  |
| 4.2   | 耳鳴の神経メカニズム           | 42  |
| 4.3   | 本研究の位置づけと貢献          | 45  |
| 4.3.1 | 神経科学への貢献             | 45  |
| 4.3.2 | 医学への貢献               | 45  |
| 4.4   | 本研究の限界               | 46  |
| 4.4.1 | 麻酔の影響                | 46  |
| 4.4.2 | 動物の耳鳴とヒトの耳鳴との同一性     | 47  |
| 4.4.3 | 環境音の知覚と耳鳴音の知覚の違い     | 48  |
| 4.5   | 本研究の発展性              | 49  |
| 4.5.1 | 工学分野への発展性            | 49  |
| 4.5.2 | 臨床への応用に向けて           | 51  |
| 4.6   | 情報理工学と神経科学の融合がもたらす世界 | 52  |
| 第5章   | 結論                   | 54  |
|       | 謝辞                   | 56  |
|       | 参考文献                 | 58  |
|       | 付録                   | 78  |
|       | Sightプロジェクトの要旨       | 79  |
|       | 音を使った「見る」の経験（前編）     | 81  |
|       | 音を使った「見る」の経験（後編）     | 94  |
|       | 業績等                  | 104 |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 図 1.1 聴覚神経経路のブロック図（求心性回路） ..... | 16 |
| 図 1.2 求心経路遮断に伴うトノトピーの変化 .....   | 21 |
| 図 2.1 驚愕反射のギャップ・プレパルス抑制反応 ..... | 32 |
| 図 4.1 耳鳴の神経メカニズム .....          | 44 |

# 第1章 序論

## 1.1 耳鳴

### 1.1.1 耳鳴りとは何か

耳鳴りは、外界からの音の刺激がないにもかかわらず感じられる音感である。日本語と同様、英語でも耳鳴り (Tinnitus<sup>1</sup>) は、“A sensation of ringing in the ears”, すなわち「耳の中で鳴る音」と定義される (Oxford English Dictionary, 2018)。読者の中にも、耳鳴りを経験したことがある、あるいはしばしば耳鳴りに悩まされている方がいるかもしれない。耳鳴りは誰もが経験しうる現象である。例えば、アメリカで行われた大規模な調査では、成人人口の 4 人に 1 人が耳鳴りを経験したことがあると回答している (Shargorodsky et al., 2010)。本国においても、成人人口の 10%以上が耳鳴りを経験している (Fujii et al., 2011)。このように、耳鳴りは人種を問わず普遍的に知覚される現象である (Heller, 2003)。耳鳴りは本人にとって軽度、短期間と感じられるものであれば、少しばかり煩わしい体の不調として済まされるものかもしれない。しかし、耳鳴りの音が集中力や睡眠などを妨げるようになると、耳鳴りは疾患であると考えべきだろう。耳鳴りは、医学では“The perception of sound when there is no external source of the sound” と定義される聴知覚の疾患である (Tunkel et al., 2014)。なお、耳鳴りは医学では耳鳴 (じめい) と表記されるため、本論文もこれに倣い、以降は耳鳴りを耳鳴と表記する。

「存在しない音を聞く」という現象として、幻聴も同様の定義がなされているが、これら 2 つの現象は明確に区別されている。音楽や会話といった、意味を持つ音の単位から構成される音の知覚のことを幻聴といい、意味を持たない音の知覚が耳鳴りとして分類される (Møller, 2011a)。耳鳴りはさらに、自覚的耳鳴 (Subjective Tinnitus) と他覚的耳鳴 (Objective Tinnitus) とに分類される。他覚的耳鳴とは血流や筋肉の収縮などによって身体内部で物理的に発生する音が耳に伝わり知覚される現象であり、聴診によって客観的に検査可能であるためこのような名前が付いている (Schwaber, 2003)。一方で、自覚的耳鳴は患者の報告によってのみ確認できる疾患である。本論文の研究が対象とする現象は、自覚的耳鳴である。

### 1.1.2 耳鳴治療が抱える課題

医学的な観点から見た耳鳴はいくつかの深刻な問題を抱える。第 1 に、耳鳴を有する人口が非常に多いことである。例えば深刻な耳鳴を訴える人口は、アメリカでは成人人口の 10%程度いると見積もられている (Shargorodsky et al., 2010)。さらに、年齢とともに有病率が増加することが報告されている (Sindhusake et al., 2003; Shargorodsky et al., 2010; Møller, 2011b)。例えば、60 代で人口の 14% (Shargorodsky et al., 2010) から、37%

---

<sup>1</sup> Tinnitus の語源は「鳴る (to ring)」を意味するラテン語 “tinnire” である。

(Sindhusake et al., 2003) が耳鳴を経験するとされる。これらの有病率が今後も維持されると仮定すれば、人口の高齢化が進む国々では、耳鳴罹患者数の増加が深刻な問題となるだろう。特に本国は、世界に先駆けて高齢化が進んでいる。総務省の統計によると、高齢者の割合が平成 28 年の段階で人口の 27%を超えており、この割合は今後も伸び続けることが予想されている（国立社会保障・人口問題研究所, 2017; 総務省統計局, 2018）。すなわち、耳鳴は今後本国における国民病となる可能性が高い。また、耳鳴は、医療費を圧迫するため、経済的な影響も甚大であることが指摘されている（Goldman and Holme, 2010; Stockdale et al., 2017）。なお、耳鳴の疫学的知見を見るにあたっては、耳鳴の定義が調査ごとに異なることや、質問の方法にばらつきがあることに留意されたい（Hoffman and Reed, 2004; Dziuganowska, 2016）。

耳鳴が抱える第 2 の問題は、耳鳴は罹患者の生活の質を著しく低下させるリスクをはらんでいることである（Tyler and Baker, 1983; Folmer et al., 1999; Gopinath et al., 2010a; Mazurek et al., 2010）。例えば、耳鳴は音恐怖症（Misophonia）や不安障害（Anxiety Disorder）を併発することが知られており（Gopinath et al., 2010b; Shargorodsky et al., 2010; Møller, 2011c; Riedl et al., 2015）、深刻な場合は耳鳴が原因で自殺する例もある（Tyler and Baker, 1983; Folmer et al., 1999）。したがって、耳鳴は単なる「音が聞こえる」という問題ではなく、生命に関わる疾患としてとらえられるべきものである。

そして最大の問題は、耳鳴が発生する根本的なメカニズムは明らかにされておらず、確立した治療法が存在しないということである。以降で説明するように、耳鳴は難聴をきっかけに発症することが多いが、難聴そのものが耳鳴の知覚を生み出すわけではない。さらに、次節に詳しく述べるように、歴史的には、音を知覚する座は末梢にあると考えられてきたが、近年では中枢にあると考えられるようになった。そして、近年耳鳴に関する多くの神経活動が報告されてきたが、耳鳴を説明する神経メカニズムのモデルは発展途上なのである。

### 1.1.3 耳鳴の原因としての難聴

#### 1.1.3.1. 難聴と耳鳴の密接な関係

耳鳴を発症するきっかけはさまざまである。例えば、メニエール病や聴神経腫瘍（Vestibular Schwannoma）といった前庭器官の疾患を原因とする症例（May et al., 2011; Ying and Arriaga, 2011）、原因がわからない症例も多数ある（McKee and Stephens, 1992）。しかし、耳鳴の最も一般的な原因は、難聴（Hearing Loss）であると考えられている（Sanchez, 2004; Shargorodsky et al., 2010; Tan et al., 2013）。難聴とは音を聴きとれる最小の音圧（閾値）が、人間の平均的な閾値よりも、一定程度大きい症状を指す。その差分の程度によって、軽度、重度などの診断がなされる。難聴の程度は、医療機関が実施する聴力検査で定量化される。

難聴が耳鳴の原因になるという仮説は、様々な疫学的知見が支持する。まず、難聴が耳鳴



のリスクファクターであることが広く知られている (Gopinath et al., 2010a). 加齢によって耳鳴疾患率が高くなるという知見も、加齢による聴機能の衰え (加齢性難聴) が耳鳴のきっかけになるという自然な説明を与える. また、耳鳴患者の多くは難聴を伴うことが一般に知られている. さらに、難聴を伴う耳鳴患者の場合、補聴器あるいは人工内耳による聴機能の改善によって、耳鳴が改善する (McNeill et al., 2012). これらの知見は、耳鳴と難聴との間に密接な関係があること、さらに、難聴が耳鳴発症の原因となることを示す. このため、耳鳴研究では難聴の議論が併せて展開されることが多い.

#### 1.1.3.2. 耳鳴に関わる難聴の種類

難聴は大きく 2 種類に分類される. 第 1 に、音を蝸牛に伝える機能の障害に起因する難聴は伝音性難聴 (Conductive Hearing Loss) と呼ばれる. 第 2 に、音を神経活動に変換する機能の障害に起因する難聴は、感音性難聴 (Sensorineural Hearing Loss) と呼ばれる. 簡単に言い換えると、伝音性難聴は外耳および中耳の障害であり、感音性難聴は内耳から中枢神経系にかけての障害である. 感音性難聴の原因は、大きな音にさらされること (音響曝露)、あるいは加齢に大別される (Henderson et al., 2011; Eggermont, 2013; Yankaskas, 2013) .

疫学的な知見から、耳鳴の原因となる難聴は感音性難聴であると考えられている. そして難聴の症例は多くの場合、感音性難聴である. 例えば、ある統計は、アメリカにおける難聴の罹患者数は 2800 万人になり、その約半分が音響曝露を原因とする難聴であると推定する (NIOSH, 1998). すなわち、難聴のリスクは、耳鳴のリスクに直結するのである.

#### 1.1.3.3. 耳鳴のリスクとしての難聴人口増加

難聴の罹患者数は今後、以下の 2 つの要因によって増加すると考えられる. 第 1 に、医療の発展、寿命の増加を原因とした、老年人口の増加である. 老年人口の増加は、加齢性難聴者の増加に繋がるはずである. 加齢性難聴者の増加は先に述べたように、耳鳴の有病率の上昇に直結すると考えられる. 第 2 の要因は、音響曝露による難聴のリスクが高まっていることである. 短期あるいは長期的な音響曝露による蝸牛内の有毛細胞の損傷に伴う難聴は、音響外傷性難聴 (Noise Induced Hearing Loss: NIHL) と呼ばれている (Rabinowitz, 2000). また、この有毛細胞の損傷のことを音響外傷 (Acoustic Trauma) と呼ぶ. 音響外傷性難聴は楽器を演奏する音楽家や、騒音を発する耕運機等を頻繁に利用する農家や建設作業員に発生するリスクが高く (Rabinowitz, 2000)、アメリカにおいては 1100 万人以上の労働者が音響外傷性難聴を罹患していると推定されている (Ishii and Talbott, 1998). さらに、ポータブルミュージックプレイヤーの普及に伴い若年層における音響外傷性難聴のリスクが高まっていることが指摘されている (Rabinowitz, 2000; Smith et al., 2000; McCormick and Matusitz, 2010). 併せて、騒音問題を始めとする音環境の悪化に伴う音響外傷性難聴発症のリスク要因の増加も懸念されている (Alberti, 1998).

このように、現代社会では、老年人口の増加、音響外傷を受けるリスクの増加を背景として、耳鳴の主要因である感音性難聴を疾患するリスクが増加している。このような事実が、先に説明した耳鳴が抱える課題をより深刻なものにしてゆくことは想像に難くない。すなわち、耳鳴のメカニズムの解明や治療方法の開発に対する社会的な要請が高まっていると考えられる。次節では、医学の歴史の中で考えられてきた耳鳴の原因と治療法を紹介する。

## 1.2 耳鳴を生み出す中枢神経系

耳鳴の研究は古くからなされてきた。耳鳴を生み出す要因は長い間耳にあると考えられていたが、近年になって中枢神経系に原因があると考えられるようになってきた。ここでは耳鳴研究の系譜を概説したい。

### 1.2.1 耳鳴の治療法を探る人類の試み

耳鳴について最初の記述は、諸説あるものの、紀元前 15 世紀にエジプトで記述された文章に存在すると言われている (Dietrich, 2004; Dan, 2005; Dziuganowska, 2016)。古代において、耳鳴は必ずしも疾患としてとらえられてこなかったものの<sup>2</sup>、何らかの病理的な変化を理由とする疾患であるという認識は紀元前 3 世紀ごろには確立していたようである。かつては、耳鳴の原因となる生理学的な病変は耳に存在すると考えられていた。そのため、耳の中に薬剤を投与することが主な治療法であった (Stephens, 1984)。

その後、中世には薬理学が進歩し、様々な薬剤が耳鳴患者に処方されたようである。17 世紀には外科的な手法、18 世紀になると、耳介への電気刺激等が試されるようになった (Stephens, 1984; Dziuganowska, 2016)。東洋諸国では、薬剤ではなく、鍼灸による方法などが実践されていたようである (Park et al., 2000)。しかし、これらの試みは成功しなかった。その理由の 1 つとして、聴覚神経系の知識が 18 世紀になるまで充実しなかったことが挙げられるだろう。耳鳴と難聴との関係がいつ頃から明らかになったのかは定かではないが、少なくとも 18 世紀には、難聴がしばしば耳鳴を伴うことが知られていたようである (Stephens, 1984)。このように、19 世紀までは、耳鳴について様々な治療法が試されてきたがほとんど成功しなかった。

さらに新しい耳鳴の治療法が提案され始めたのは、電気工学技術が発展した 20 世紀以降である。おそらく大きな進歩は、半導体技術の確立によってデジタル補聴器が開発されたことだろう。難聴の対処法として開発された補聴器が耳鳴に効果があることが知られたのがいつ頃なのかは不明だが、難聴を伴う耳鳴の治療法として補聴器を処方することは、現代で最もオーソドックスな医療行為の 1 つになっている。また近年では、鬱症状に対する治療法として発展した認知行動療法を耳鳴患者に適用する例も増えている (Martinez-Devesa

---

<sup>2</sup> 医学以外の文脈では、例えば古代エジプトでは耳鳴を呪術師の能力としてとらえていた例があるようである (Dan, 2005)。

et al., 2007; Jun and Park, 2013). 認知行動療法を用いた研究は、耳鳴に対する考え方を  
変えるようにトレーニングすることで、耳鳴患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) を改  
善できることを報告してきた (Martinez-Devesa et al., 2007; Jun and Park, 2013). た  
だし、これらの報告によると、知覚される耳鳴の大きさを低減する効果は期待できないよう  
である。その他の耳鳴治療法としては、耳鳴再訓練療法 (Tinnitus Retraining Therapy: TRT)  
と呼ばれる、特定の音楽を聴くことによって、耳鳴の音に慣れるように訓練する治療法が提  
案されている (Jastreboff and Jastreboff, 2006). TRT は耳鳴の病因を問わず適応できるた  
め、現在広く用いられている治療法の 1 つである。これらを総合すると、現在の耳鳴治療  
は、補聴器の装用に加えて精神面のケアをすることで症状を抑えることが多いようだ。

### 1.2.2 末梢仮説から中枢仮説への移行

前項で述べた耳鳴研究の歴史からわかるように、耳鳴は長いこと、耳そのものの疾患とし  
て考えられてきた。さらに、近代になって聴覚神経系の生理学が発展した後も、耳鳴は当初  
は末梢の組織に原因があると考えられていた。この代表的な仮説は、末梢の神経細胞で増加  
した自発活動 (Spontaneous Activity) が、耳鳴の知覚に直結するというものである。自発  
発火あるいは自発活動とは、音刺激が与えられない時に観察される、内因的な生理メカニ  
ズムに起因する神経活動を指す。これを耳鳴の Peripheral Model という (Eggermont, 1990)。  
耳鳴の原因がしばしば中枢神経系の異常に伴って発生するという認識が広まったのは 1990  
年代と比較的近代になってからである。Eggermont は、聴神経の自発発火が耳鳴と共に起  
こることから、聴覚野などの中枢神経系に耳鳴の原因がある可能性を予言した (Eggermont,  
1984)。さらに Møller は、聴覚系の末梢を損傷した失聴状態でも耳鳴が知覚されることに  
着目し、同じく体性感覚の遮断に伴って発生する幻肢及び幻肢痛<sup>3</sup>との類似性を引き合いに  
出しつつ、耳鳴に中枢神経系の働きが関与することを提唱した (Møller, 1997; Moller, 2000)。  
これらの研究を先駆けとして、耳鳴研究の焦点は末梢から中枢神経系へと移行してきた。

### 1.2.3 耳鳴と関わるヒトの脳活動の探索

近年になって耳鳴と中枢神経系の関わりが明らかになってからは、耳鳴は神経科学の観  
点からも盛んに研究されるようになった。ヒトを対象とした研究の場合、非侵襲的な計測手  
法として、ポジトロン断層法 (Positron Emission Tomography: PET)、脳磁図 (Magneto-  
encephalography: MEG)、磁気共鳴機能画像 (Functional Magnetic Resonance Imaging:  
fMRI)、光トポグラフィ (Near-infrared Spectroscopy: NIRS)、脳波計 (Electroenceph-  
alogram: EEG) といった手法が発展し、耳鳴を自覚する際の脳内賦活部位の同定や、神経  
活動の探求が進んだ。ここでは、ヒトを対象とした研究でこれまでに明らかになった知見を  
概説する。

---

<sup>3</sup> 幻肢とは、四肢切断者が欠損した四肢に対して鮮明に経験する、触覚等の感覚を指す。  
幻肢痛とは、幻肢に対して経験する痛みを指す。

### 1.2.3.1. 耳鳴と聴覚野との関連

耳鳴に関わる脳部位の同定に最も大きな貢献をなしてきたのは、おそらく fMRI だろう。ある研究は、音刺激を提示すると、耳鳴患者では統制群よりも一次聴覚野の活動度が高く、聴覚過敏の患者では皮質下の聴覚神経系の神経活動が高くなることを報告した (Gu et al., 2010)。別の研究は、fMRI で同定された一次聴覚野の活動強度を視覚化し、リアルタイムで患者にフィードバックして、自発的に活動を減らすようなトレーニングをすることで、耳鳴が軽減するケースが存在することを報告している (Haller et al., 2010)。

耳鳴と聴覚野の関係性は MEG でも示唆されている。哺乳類の聴覚システムは、蝸牛から聴覚野の各段階において、入力刺激の周波数に応じて選択的に活動する領域が分布する。これを機能局在 (Place Coding) といい、聴覚だけではなく視覚・体性感覚などの感覚システムでも普遍的に観察される。MEG が同定した聴覚野の機能局在は、健常者の聴覚野の正常な局在性から逸脱しており、かつその逸脱の程度が、耳鳴の強度と相関することが報告されている (Mühlnickel et al., 1998)。さらに、耳鳴を伴う難聴患者の MEG を計測した研究は、難聴の周波数帯と隣り合う周波数の音刺激に対する皮質の誘発活動 (Evoked Activity) は、難聴患者では統制群よりも大きくなることを報告している (Dietrich et al., 2001)。

MEG や fMRI を中心とした聴覚野の神経活動計測だけではなく、反復経頭蓋磁気刺激療法 (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: rTMS) による聴覚野への電気刺激は、耳鳴に対する患者の苦痛<sup>4</sup>に加え、知覚される音の大きさを一時的に低減させることを報告してきた (Kleinjung et al., 2005; Plewnia et al., 2007; Rossi et al., 2007)。これらの研究は、聴覚野が耳鳴の知覚にとって重要な器官であることを強く示唆する。

### 1.2.3.2. 耳鳴とその他の脳領域との関連

fMRI を利用した研究は、耳鳴と聴覚神経系以外の脳領域との関係を明らかにしてきた。例えばある研究は、耳鳴の苦痛度と前帯状皮質 (Anterior Cingulate Cortex: ACC) の神経活動との関連性を報告している (Golm et al., 2013)。また、耳鳴患者に情動 (Emotion) に関連した音刺激を提示すると、感情の情報処理に関わる脳領域とされる海馬傍回や島皮質の活動が健常者よりも賦活するという報告も存在する (Carpenter-Thompson et al., 2014)。

皮質以外では、感情に関連する処理に関わるとされる辺縁系の神経活動と耳鳴との関連性も示唆されている (Rauschecker et al., 2010; Leaver et al., 2016)。例えば、MRI によって脳の大きさを定量化した研究は、慢性的な耳鳴患者の前頭前皮質 (Prefrontal Cortex: PFC) の腹内側領域の灰白質 (神経細胞の細胞体が密集する領域) の大きさが健常者の脳よ

---

<sup>4</sup> 耳鳴の主観的評価は質問紙を使って行うことが一般的である。最もよく用いられるものとして、耳鳴に対する心理的苦痛度を定量化する Tinnitus Questionnaire (TQ) score や、耳鳴に起因する日常生活の苦痛の程度を定量化する Tinnitus Handicap Inventory (THI) がある (Goebel and Hiller, 1994; Newman et al., 1998)。

りも小さいことを報告している (Leaver et al., 2012). また, この研究グループは側坐核の神経活動が耳鳴患者では健常者よりも大きいことも報告している (Leaver et al., 2011). ラットの解剖学的知見からは, 視床や聴覚野からの側坐核及び扁桃体への投射が存在することが知られており (LeDoux et al., 1991), おそらく同様の神経回路を通して聴覚系の変化が辺縁系に作用していると考えられる. 耳鳴が不快な知覚経験であることから, 耳鳴の発生によって辺縁系の神経活動が変化することは直感的な帰結と一致するが, 辺縁系が耳鳴の知覚に及ぼす影響は明らかにされていない.

MEG を用いた研究は, 次のような全脳スケールでの活動の変化を報告している. 耳鳴患者と健常者の全脳の神経活動を比較した研究は, 健常者に比べ, 無刺激時に  $\theta$  帯域のパワーおよび活動のコヒーレンスが全脳で高く,  $\alpha$  帯域のパワーが低いことを報告している (Llinás et al., 1999).  $\theta$  帯域の神経活動は, 視床と皮質の神経活動の共振から生まれると考えられている (Llinás et al., 1998). そのため, 耳鳴患者で観察された  $\theta$  帯域の神経活動の上昇には, 視床神経細胞の低頻度発火が関連すると考えられる. 耳鳴患者の視床で低周波の自発発火が増加することは, パーキンソン患者の覚醒下の視床神経活動を侵襲的な電極で計測した貴重な研究によっても報告されている (Jeanmonod et al., 1996). あるいは別のグループは, MEG が計測した  $\gamma$  帯域のパワーは, 耳鳴患者では健常者より高くなることを報告している (Weisz et al., 2007).  $\gamma$  帯域の神経活動は知覚情報の統合問題 (Binding Problem) を解くためのメカニズムであると考えられているため (Singer, 2010), この帯域の活動が耳鳴知覚と関連することは十分あり得る.  $\gamma$  帯域の神経活動が変化する背景には, 末梢の感覚器官の破壊が引き起こす中枢の神経活動変化が存在すると考えられている (Weisz et al., 2007).

### 1.2.3.3. 非侵襲な神経活動計測の限界

ここに概説したように, ヒトを対象として非侵襲な神経活動の計測, 刺激を試みた先行研究は, 聴覚神経系の中でも特に聴覚野に耳鳴知覚の座があること, さらに, 慢性的な耳鳴では感情に関わる脳領域を中心に全脳的な神経活動の変化がみられることを明らかにしてきた. しかし, ヒトを対象とした研究に用いられてきたこれらの手法は, 非侵襲というメリットを持つ一方で, デメリットもある. 例えば, fMRI や NIRS は, 脳を流れる血流の量を定量化する手法であり, 神経活動を直接に計測しているわけではない. また, fMRI は 1 mm 程度の高い空間分解能を持つが, 神経活動に数秒遅延して信号が立ちあがるため, 時間分解能に限界がある. PET もまた, 脳の代謝活動を計測しているため, 神経活動を直接に計測しない. さらに, PET の空間分解能は数 mm 程度であり, 個々の神経活動を検討するには十分な精度とは言えない. EEG や MEG は神経細胞の電氣的な活動を電場あるいは磁場の形で計測するため, 直接的な神経活動を定量化でき, さらに他の計測手法よりも優れた時間分解能を持つ一方で, 空間分解能は数 cm 以上となり, 計測している神経活動の正確な場所を同定することができない.

神経の電氣的な活動をミリスケールかつ高い時間分解能で計測することによって、詳細な耳鳴の神経メカニズムに迫ることが期待できる。現代の技術でこれを実現するためには、脳に直接電極を設置することによる、侵襲的な手法が必要である。そして、侵襲的な神経活動計測を実施することにおいては、動物を対象とした研究が重要な役割を担う。

## 1.3 動物を対象とした耳鳴研究の系譜

### 1.3.1 動物を耳鳴研究に使用する意義

動物を対象とした神経生理学では、主にげっ歯類、猫を対象として、より侵襲的な計測手法による詳細な神経メカニズムの解明が進められてきた。しかし、動物で耳鳴を研究することにどういった意義があるのだろうか。

まず疑問に浮かぶのが、動物がヒトと同じように耳鳴を聞くことができるのかということである。ここまで説明してきたように、耳鳴は難聴をきっかけとし、聴覚神経系の機能の変化を伴って発生すると考えられている。動物、特に哺乳類は、聴覚神経系に存在する神経核の種類及び配線や、末梢で音（空気振動）を神経活動に変換する過程において、多くの点でヒトと類似した仕組みをもつ。さらに、耳鳴は幻聴とは異なり、音楽や会話といった言語性の特徴を持たない音知覚である。こういった事実は、「動物は耳鳴を聞くはずがない」という前提に疑問を投げかける。さらに、次章以降で詳細に説明するように、動物の行動から、動物の耳鳴を定量化しようとする試みが多くなされてきた。それらの研究が示してきた動物の行動の変化は、耳鳴が疑われる動物が、環境に存在しない音を知覚することを強く示唆する。これらのことを総合して考えると、動物が耳鳴を聞くという仮定を置くことは、十分無理のない研究姿勢であるといえるだろう。

動物を対象とした研究は、耳鳴研究にメリットをもたらす。例えばヒトを対象とした研究は、耳鳴の病態の理解や、様々な治療法の介入の影響を明らかにしてきた。しかし、ヒトを対象とした研究では実施が難しい研究も存在する。例えば年齢、性別、既往歴といった様々な条件を病院でリクルートした実験参加者間で統制することは非常に難しい。一方で、動物を対象とした研究は、音響曝露によって難聴を引き起こすなど、条件を統制することが比較的容易である。さらに、音響曝露直後に末梢器官の損傷を組織学的に評価するなど、ヒトを対象とした研究よりも多くの評価手法が存在する。動物を対象とした研究が明らかにしてきた神経活動の変化、耳鳴発生メカニズムの仮説は、次節以降で説明するように多くの知見を残してきた。

次の疑問は、耳鳴の詳細な神経メカニズムの知見は、どのような形でヒトの耳鳴研究に貢献するかということである。筆者は、動物実験で明らかになる耳鳴の神経科学の知見は、耳鳴そのものの理解、耳鳴の予防、診断、治療、など多岐にわたって応用できると考える。特に、耳鳴の診断に大きな貢献が期待できるだろう。例えば、神経科学の知見は非侵襲な手法

で計測した神経活動から耳鳴の深刻度を客観的に評価する技術に応用される。こういった技術は耳鳴の診断だけではなく、治療効果の測定や、患者ごとに適した耳鳴治療法を設計に応用することができるかもしれない。

耳鳴の神経科学が医学に与えるメリットは、ヒトを対象とした研究だけでも、動物を対象とした研究だけでも成立しない。将来的に臨床で使われる技術を見据えると、非侵襲な計測手法による神経活動の計測・刺激技術の使用を含めた議論が必要である。しかし、ヒトを対象とした研究がもたらす知見や仮説を裏付けるためには、動物を対象とした詳細な耳鳴の神経メカニズムの検討もまた必要であろう。一方で、動物を対象とした耳鳴研究も、ヒトの耳鳴研究から明らかにされた知見を必要とする。例えば、耳鳴の動物モデルは、多くの場合音響曝露による難聴モデルを使用する。難聴モデルを使用する根拠は、まさにヒトの耳鳴の疫学的な知見に存在する。このように、耳鳴の研究は、ヒトを対象とした研究と動物を対象とした研究が相補的に、互いの知見を充実させながら進めてゆく必要がある。

### 1.3.2 動物研究が明らかにした神経活動の変化

ここでは、音響曝露による音響外傷後の神経活動の変化について、動物を対象とした研究が明らかにしてきた知見を概説する。

#### 1.3.2.1. 動物種

動物を対象とした研究では、げっ歯類（ラット、マウス、チンチラ、ハムスター、モルモット、スナネズミ）、猫を用いた研究が多い。ただし、近年では猫は使用されることは少なく、げっ歯類を対象とする場合が多い。

#### 1.3.2.2. 聴覚神経系の概説

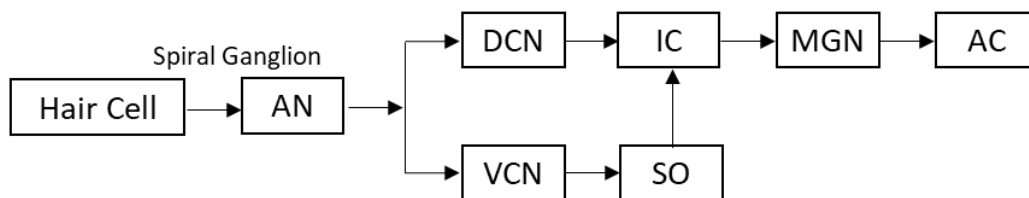
動物で調べられてきた難聴、耳鳴に関わる神経活動を説明するのに先立ち、聴覚に関わる神経経路、すなわち聴覚神経系について、一般的に知られている知見を説明する (Bear et al., 2007)。

まず、空気振動が内耳内組織の運動へと変換される過程を説明する。外耳から入力された音は中耳で鼓膜を動かし、その運動は耳小骨で増幅される。増幅された振動は内耳内の蝸牛のインタフェースである卵円窓の振動に変換される。卵円窓の振動は蝸牛内を満たすリンパ液の振動に変換され、さらに蝸牛内の基底膜の振動に変換される。基底膜は、卵円窓側の基底部 (Base) から先端部 (Apex) に行くにつれて剛性が低下する。すなわち、基底膜上の各部位の共振周波数が異なる。そのため、伝わる振動の周波数に応じた部位が変形する。基底膜はこの性質から、アナログなフーリエ変換を行うと考えることができる。変形部位が周波数によって異なるという機構は、機能局在 (Place Coding) を支える基盤となっている。

基底膜の振動は、基底膜上のコルチ器内に存在する外有毛細胞 (Outer Hair Cell)、内有毛細胞 (Inner Hair Cell) の不動毛 (Stereocilia) を屈曲させることで、細胞を発火させる。

有毛細胞は、聴神経 (Cochlear Nerve, Auditory Nerve) と呼ばれる神経に接続する。聴神経を持つ細胞は、らせん神経節 (Spiral Ganglion) と呼ばれる組織を形成する。なお、聴神経の 95% は外有毛細胞ではなく内毛細胞に接続していることが知られている (Spoendlin, 1972)。外有毛細胞は、基底膜の動きを増幅する増幅器としての役割を担い、内毛細胞は主に振動を電気信号へと変換する役割を担うと考えられている。らせん神経節の神経細胞は脳幹内の蝸牛神経背側核 (Dorsal Cochlear Nucleus: DCN) 及び蝸牛神経腹側核 (Ventral Cochlear Nucleus: VCN) に投射する。VCN を経由する活動は、上オリーブ核 (Superior Olive: SO) を経由し、中脳の下丘 (Inferior Colliculus: IC) に伝わる。DCN を経由した活動は、上オリーブ核を経由せずに、下丘に伝わる。下丘の神経細胞は視床、特に内側膝状体 (Medial Geniculate Nucleus: MGN) に投射する。MGN の神経細胞は聴覚野 (Auditory Cortex: AC) の第 4 層に投射する。なお、脳幹部に伝わった神経活動は、両耳間の情報統合がなされつつも、基本的には反対側の聴覚野に伝わる。また、ここで概説した上行性・求心性 (Afferent) の神経回路 (図 1.1) に加え、遠心性 (Efferent) のフィードバック投射や、他の感覚領野からの投射も存在する。





AN: Auditory Nerve, VCN: Ventral Cochlear Nucleus, DCN: Dorsal Cochlear Nucleus, SO: Superior Olive, IC: Inferior Colliculus, MGN: Medial Geniculate Nucleus, AC: Auditory Cortex

図 1.1 聴覚神経経路のブロック図 (求心性回路)

### 1.3.2.3. 有毛細胞

音響外傷は、急性・慢性ともに、内有毛細胞及び外有毛細胞を損傷することが、猫及びげっ歯類を対象とした研究で報告されている (Liberman and Dodds, 1984; Liberman, 1987; Salvi et al., 1990; Kaltenbach et al., 1992; Kujawa and Liberman, 2009; Rüttiger et al., 2013). 損傷とは、有毛細胞の物理的・機械的な破壊を初め、外有毛細胞から内有毛細胞へのシナプス結合の減少を指す (Kujawa and Liberman, 2009). このような蝸牛内組織の機能低下が耳鳴の有無と関連することも報告されている (Zhou et al., 2011).

### 1.3.2.4. 蝸牛神経核

音響外傷は、DCNの自発発火、同期発火を増加させることが知られている (Zhang and Kaltenbach, 1998; Kaltenbach et al., 2000; Brozoski et al., 2002; Ma and Young, 2006; Finlayson and Kaltenbach, 2009; Wu et al., 2016). DCNは、上流の神経核からのフィードバックの投射や、三叉神経、つまり顔面感覚情報の投射を受けている (Li and Mizuno, 1997; Zhou and Shore, 2006). すなわち、多感覚が統合される最初の中継核である。臨床ではしばしばあくびや顔・首の運動が耳鳴を低減させることが知られており (Levine, 1999), これは体性感覚の刺激がDCNを経由して、何らかの影響を聴覚経路に与えるからであると考えられている (Marks et al., 2018). また、数は少ないがVCNでも活動の亢進を報告した研究も存在する (Boettcher and Salvi, 1993; Vogler et al., 2011). このようなVCNの活動の亢進は耳鳴と関わる可能性がある (Ropp et al., 2014).

### 1.3.2.5. 上オリーブ核

音響外傷あるいは耳鳴に伴う上オリーブ核の神経活動の変化は、ほとんど報告されていない。

### 1.3.2.6. 下丘

音響曝露後の下丘の神経活動については、曝露直後では自発的活動や、音刺激に対する誘発活動が減少するが、2週間ほど経過すると、自発的活動、同期的な発火活動、及び音刺激に対する誘発活動のそれぞれが増加することが知られている (Salvi et al., 1990; Snyder et al., 2000; Ma et al., 2006; Ropp et al., 2014; Berger and Coomber, 2015). ICの活動変化のメカニズムについては完全には明らかにされていない。例えばICの活動亢進はVCN (Ropp et al., 2014) あるいはDCN (Manzoor et al., 2012)の活動亢進に起因すると考えられており、一方では、音響曝露および耳鳴を誘発するサリチル酸の投与は、ICの抑制性回路の機序を抑制することで、ICの興奮性を高めていることが示されている (Szczepaniak and Møller, 1995; Bauer et al., 2000). ただし、サリチル酸を投与することによる耳鳴モデルマウスではICの自発活動が減少するという報告も存在する (Ma et al., 2006). これらの研究は、複数の要因がICの活動亢進に寄与していることを示唆している。

### 1.3.2.7. 視床

視床は視覚，体性感覚，聴覚，味覚といった感覚が経由する中枢神経系である。聴覚の刺激情報は特に，視床の内側膝状体 (Medial Geniculate Nucleus: MGN) を経由して皮質に伝わる。視床の役割は，刺激情報の統合やゲーティングであるとされており (Creutzfeldt et al., 1980; Bartlett and Wang, 2006)，したがって耳鳴との関連性が疑われる。耳鳴モデルラットの視床の内側膝状体では，単一神経細胞の自発発火率が耳鳴と相関して増加することが動物実験で報告されている (Kalappa et al., 2014)。このような視床の自発活動亢進の背景にはおそらく 2 つの要因がある，1 つは先述した下丘における自発活動の亢進である。もう 1 つは，視床における発火閾値の減少に伴う自発活動の増加である (Jeanmonod et al., 1996)。視床内で自発活動が増加する背景には，視床毛様核及びマルチモーダルな刺激情報を処理する内側視床といった，視床内部領域の神経回路との関連性が示唆されている (Jeanmonod et al., 1996)。

### 1.3.2.8. 聴覚野

動物を対象とした研究では，聴覚野に関する報告がおそらく最も充実している。1.3.2.2 で説明したように，聴覚系には，内耳内基底膜から聴覚野に至るまで，周波数ごとに活動部位が異なる機能局在 (Place Coding) をもつ。音響外傷は，外傷を与えた周波数部位に応じて，この機能局在を変化させる。具体的には，外傷を受けた周波数に対応する皮質上の神経細胞は，近接する周波数刺激に対してよく反応するようになる (Eggermont and Komiya, 2000; Kamke et al., 2003; Eggermont and Roberts, 2004)。この近接する周波数とは，すなわち難聴と難聴でない周波数の境界 (Edge) であるため，Edge Frequency と呼ばれる。さらに，音響曝露の数時間後には，発火活動が盛んになる活動状態 (バースティング: Bursting) における，スパイクの発火頻度や異なる電極から計測されたスパイク同士の発火タイミングの相関などが見られる (Noreña and Eggermont, 2003)。加えて，皮質の神経細胞の反応にこのような変化は，音響曝露直後だけではなく，曝露後数時間からや，音響曝露後 1–16 週間の慢性的な状況においても発生することが報告されている (Komiya and Eggermont, 2000; Seki and Eggermont, 2002, 2003; Noreña and Eggermont, 2003)。

## 1.3.3 トノトピー仮説

このような音響外傷に伴う神経活動の変化は，耳鳴を生み出す神経メカニズムについての仮説を提唱してきた。その仮説の 1 つが，機能局在の変化に伴う皮質の表象の変化が耳鳴の知覚につながるというものである。この仮説は，機能局在の変化に伴う Edge Frequency の表象面積の増大が，耳鳴音知覚を生み出していると説明する (Mühlnickel et al., 1998; Rauschecker, 1999)。聴覚野の機能局在は，トノトピー (Tonotopy) と呼ばれることから，この仮説をトノトピー仮説と呼ぶ。聴覚野のトノトピーの変化は，ある程度，知覚の

変化を説明することが示されている。例えば、耳鳴の患者は、Edge Frequency 音を知覚する音圧の閾値が下がる、すなわち皮質内の表象が拡大した Edge Frequency 付近の音を敏感に知覚することが知られている (Irvine et al., 2000)。さらに難聴者の Edge Frequency 付近の周波数弁別閾が増加することも知られている (Thai-Van et al., 2003; Moore and Vinay, 2009)。しかし一方で、耳鳴患者が知覚する耳鳴の周波数は、Edge Frequency よりむしろ、難聴の周波数と関連していることが報告されている (Meikle et al., 1984; Noreña et al., 2002)。仮に Edge Frequency の表象面積の増大が知覚に直接的に結びつくのであれば、知覚される耳鳴は Edge Frequency の周波数成分を含むと考えるのが自然である。したがって、機能局在の変化は知覚を変化させうる機能的な働きはあるものの、耳鳴知覚を直接説明することができない。

しかし、機能局在の変化と耳鳴の発生との間に潜在的な関係性を示唆する報告もまた複数存在する。第 1 に、1.2.3.1 で述べたように、聴覚野の機能局在の、正常状態からの逸脱の程度が、耳鳴の強度と相関することが報告されている (Mühlnickel et al., 1998)。第 2 に、皮質の機能局在の変化と知覚との関連性を示唆する知見は、聴覚以外でも報告されている。例えば、求心性回路の遮断にともなう皮質の機能局在変化は、視覚、体性感覚でも報告されており (Calford, 2002)、特に体性感覚野の変化は幻肢や体性感覚とも関連することが示唆されている (Flor et al., 1995, 2006; Karl et al., 2001; Nikolajsen and Jensen, 2001)。これらの知見を踏まえると、皮質上の特定周波数音刺激の過表象 (Over Representation) が、間接的に耳鳴の知覚に関わる可能性は否定できない。

難聴あるいは求心性の感覚経路遮断に伴って特定の刺激 (Edge Frequency) に対する表象が皮質で増大するメカニズムには、側抑制と呼ばれる神経回路が関わりと考えられている。側抑制は、ある神経細胞に対する興奮性の入力、隣り合う神経細胞に対して抑制性の入力をもたらすフィードフォワードの抑制回路を指し、聴覚、視覚、触覚などの感覚で、末梢から中枢にかけて普遍的に観察される機構である。側抑制が知覚の生成にとってどのような役割を持つのかについては詳しくは分かっていないものの、聴覚系では聴神経レベルで存在し、音の周波数方向の際を強調することで、時間的変動成分を取り出すことに寄与していると考えられている (Shamma, 1985)。皮質ではさらに、隣り合う神経細胞に対するフィードバックの抑制回路も存在する。求心性の感覚情報経路の一部を遮断することは、遮断された刺激の機能局在を持つ領域の活動を弱め、したがって遮断された領域と隣り合う神経細胞への側抑制性入力を弱める。これは、感覚遮断された刺激と隣り合う刺激の興奮性が増加することにつながる。遮断された刺激と隣り合う刺激とは聴覚の場合、Edge Frequency を指す。興奮性が増加した Edge Frequency 上の錐体神経細胞群は、皮質内の水平繊維 (Horizontal Fiber) を経由して感覚遮断された周波数に対応する皮質神経細胞群を活性化する。このメカニズムによって、皮質内の Edge Frequency の表象が増大すると考えられている (図 1.2)。側抑制の障害に伴った特定の周波数に対応する神経活動の増加は、聴覚神経系では、中枢だけではなく中脳 (下丘) の段階で引き起こされることが知られている (Wang

et al., 2002a).

なお、表象が変化した皮質領域を刺激することで、どのような知覚が発生するかについてはよくわかっていない。例えば、サル及びヒトを対象にした研究から、四肢切断による体性感覚野の表象変化領域は、変化後も元の表象に準じた体性感覚を表現している可能性が指摘されている (Makin and Bensmaia, 2017)。聴覚野については、例えば表象変化領域の電気刺激がどのような知覚を生むのかについての知見は、筆者が知るところではまだ存在しない。しかし、聴覚では、Edge Frequency に対応する皮質表象の増大が、Edge Frequency 付近の周波数の弁別に役立っている可能性が示唆されていることから (Moore and Vinay, 2009)、表象の増大はその周波数刺激の知覚について、水平繊維を經由した単なる「情報の漏れだし」(図 1.2) 以上の機能を持つと考えるのが自然であろう。これらの知見を総合すると、トノトピー仮説は、難聴に伴う情報伝達回路の変化と耳鳴知覚との関係性を示唆するものの、その具体的な機序については十分な説明がされていない仮説であると結論できる。

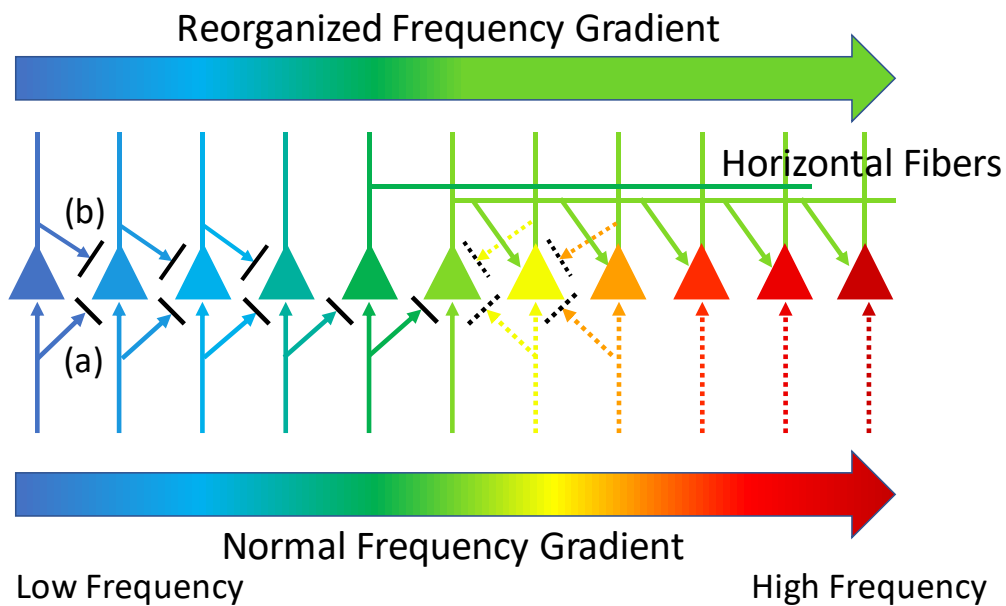


図 1.2 求心経路遮断に伴うトノトピーの変化

皮質上に近接した神経細胞（錐体細胞）は、類似する機能局在（トノトピー）を持ち、互いにフィードフォワード (a)、及びフィードバック (b) の側抑制回路で結合する。難聴によって求心性の感覚情報経路の一部が遮断されると（破線部）、側抑制が局所的に弱くなる。その結果、水平繊維（Horizontal Fibers）の回路を経由して、皮質内で難聴と難聴でない周波数の境界周波数（Edge Frequency）の表象が増大する。図は Eggermont and Roberts, 2004 より。わかりやすさのため一部改変している。

### 1.3.4 中枢ゲイン仮説

耳鳴の神経メカニズムの仮説として現在最も有力なものが、中枢ゲイン仮説 (Central Gain Theory) である (Noreña, 2011). このモデルは、聴覚神経系内の神経細胞が、入力情報を出力に変換する際に、適切なゲインコントロールを行う性質を備えていると仮定する. この仮定が正しいとすると、特定の周波数で難聴が発生した際に、その周波数に対応した刺激に対する反応性は鋭敏化 (ゲイン増加) されるはずである. ゲイン増加した神経系では、聴覚系の自発活動が必要以上に増幅される. この結果が、耳鳴として知覚される. この仮説では、難聴の周波数と耳鳴の周波数が一致する. この仮説が支持される理由の1つは、先述したように、ヒトの耳鳴では耳鳴周波数と難聴周波数が一致する場合が多いためである (Noreña et al., 2002).

この仮説は、耳鳴の発生をゲインの増加と、ノイズ源の自発活動の増加によって説明する. 音響曝露後の自発活動の増加は、恒常的可塑性 (Homeostatic Plasticity) と呼ばれる神経メカニズムで説明される. 恒常的可塑性とは、神経系が系全体の活動レベルをシナプス単位で一定に保とうとする機能のことを指す. 1.3.2 で説明したように、難聴後の自発活動の増加は、下丘より上の経路で発生する. そのため、蝸牛神経核から上位のあらゆる神経細胞の自発活動がノイズ源となりうる. さらに、求心性路を遮断しても耳鳴が知覚されるという知見は、ノイズ源となる自発活動が末梢だけに存在しないことを示唆している (Eggermont, 1984).

中枢ゲイン仮説が提唱する「ゲイン」がどのような神経メカニズムによって実現されているかについては、明らかになっていない. 現在最も有力な仮説は、神経細胞の同期的な活動がゲインとして機能するというものである (Weisz et al., 2007). 皮質の神経活動同期は、歴史的には視覚野の研究で盛んに調べられてきた (Singer, 2010). Singer らの説明では、同期的な活動は刺激同士に関連性を結合することで、知覚的オブジェクトの生成に寄与しているとされる. 神経細胞のレベルでは、同期的な活動をする神経集団は、同期しない神経集団よりも、末梢からの情報が伝播されやすく (Singer, 2010), また接続する神経細胞を発火させる確率が増加する (Dlesmann et al., 1999). すなわち、皮質の同期的な活動は、神経回路内で、自身が伝達する情報の顕著度 (Saliency) を強化する機能があると考えられている (Singer, 2010). この考えを聴覚に適用すれば、同期した特定の神経は、特定の音刺激情報のゲインを上げている解釈することができる. 音響曝露後に観察される皮質内同期発火の増加 (Eggermont and Komiya, 2000; Noreña and Eggermont, 2003) は、この同期仮説を支持するものである. また、Singer らが言及する同期的活動は個々の神経細胞の発火現象を対象としているが、発火の同期が MEG などの神経信号と密接に関わると仮定すれば、「耳鳴が神経活動の同期から生まれる」とする考えは、耳鳴患者の皮質活動 (MEG) のパワーが特定の周波数で増加するという知見 (Llinás et al., 1999; Weisz et al., 2007) にも一定の説明を与えるだろう.

中枢ゲイン仮説は、これまで実験的に明らかにされた音響曝露後の神経活動の変化を説

明できるという点で魅力的な仮説である。しかし、耳鳴と相関する神経活動（同期現象）が報告されていないという点で、この仮説を実証する実験的データが不足している。これを克服するためには、耳鳴の動物モデルを作成したうえで、行動指標と相関する神経活動を検証する必要がある。

### 1.3.5 動物を対象とした先行研究のまとめ

耳鳴の最大のリスクファクターが難聴であるというヒトの耳鳴研究の知見から、音響曝露による難聴の動物モデルを対象とした聴覚神経系の神経活動が調べられてきた。動物を対象とした研究は、末梢から中枢にかけての自発的な活動、あるいは刺激誘発活動の亢進を報告してきた。これらの報告と、ヒトの聴覚野に対する非侵襲的な計測・刺激の研究の知見とが統合された結果、現在の学識では、耳鳴知覚は皮質で生み出されると考えられている。

皮質で耳鳴が生み出されるモデルとして、難聴に伴う皮質の機能局在の変化が知覚を生み出すというトノトピー仮説と、聴覚野内の同期的活動に支えられた情報ゲインが知覚を生み出すという中枢ゲイン仮説とが提唱されている。しかし、それぞれの仮説を裏付けるための実験データが不足している。

## 1.4 耳鳴の動物モデルを対象とした研究の課題

前節までで、耳鳴が持つ健康リスクを説明し、耳鳴を研究対象とする社会的意義を説明し、耳鳴の原因は中枢神経系にあること、中枢神経系の耳鳴メカニズムを調べるためには、動物を対象とした侵襲的な電気生理計測の研究が必要であることを説明した。さらに、これまでに調べられてきた耳鳴に関連する神経活動の変化についての知見を整理し、現在提唱されている耳鳴メカニズム仮説を紹介した。本節では、これらの知見を踏まえて、既存の耳鳴研究の問題点を整理する。

### 1.4.1 動物の耳鳴を推定することの困難

動物を用いた耳鳴研究では、耳鳴の存在を動物で調べることが必須である。しかし、2章で詳しく説明するように、妥当な動物モデルはいまだに確立されていない。動物モデルの妥当性を保障するためには、多角的な手法によるモデルの検証が必要である。

### 1.4.2 仮説を実証するデータの不足

前述したように、現在提唱されているトノトピー仮説、中枢ゲイン仮説は、ともに完全には立証されていない。これらの仮説を実験的なデータで補充し、発展させることは、耳鳴の神経メカニズムの解明に大きく寄与すると考えられる。特に、現在有力なモデルとされている中枢ゲインモデルでは、耳鳴と相関するような神経活動（同期現象）が実際に報告されていないという点で、この仮説を実証する実験的データが不足している。それでは、どのよう



な方針で耳鳴の神経メカニズムを調べるのがよいのだろうか。

#### 1.4.2.1. メゾスケールの知見の不足

皮質内の同期的な活動の関与を示唆する研究として、動物実験ではミクロスケールの発火活動が中心的に調べられ、ヒトの研究ではマクロスケールの神経活動が調べられてきた。しかし、メゾスケールでの活動同期はほとんど調べられてこなかった。

ミクロスケールとは、100  $\mu\text{m}$  程度のスケールを指す。このスケールでは、個々の神経活動の発火を計測できる。また、このスケール内では、聴覚野の神経細胞は類似した周波数特異性を持ち、皮質にカラム上の構造を形成する。したがってミクロスケールの神経活動計測で定量化する神経集団は、同一のトノトピーを持つと考えられる。メゾスケールとは、数100  $\mu\text{m}$  から数 mm のスケールを指す。このスケールでは、異なるトノトピーのカラム構造に属するような神経細胞間で形成される神経活動を定量化できる。マクロスケールとは、数 cm 程度以上のスケールを指す。このスケールでは、さらに広範な、異なる皮質間の神経細胞の関係性を議論できる。

聴覚野内の神経活動を調べた研究に、メゾスケールの知見が少ない理由の 1 つは、計測技術が不足しているためであろう。例えば、ヒトの神経活動をメゾスケールで計測するには、侵襲的な手法による皮質脳波 (Electrocorticography: ECoG) 計測が必要である。侵襲的な神経活動の計測は、一般にてんかんなどの疾患の治療行為の一環として行われるものであるため、耳鳴の研究には適用できない可能性が高い。さらに、ECoG を用いたとしても、現在の技術で計測できる空間スケールは 1mm オーダーであり (Gerven et al., 2009)、数 100  $\mu\text{m}$  の分解能で神経細胞を計測することは困難である。メゾスケールな神経活動を調べるためには、動物を使った神経活動計測が必要である。これを実現するためには、電極アレイによる聴覚野の多点同時計測技術が必要となる。

#### 1.4.2.2. メゾスケール神経活動に期待される耳鳴との関係性

耳鳴発生時のメゾスケールの神経活動はこれまで着目されてこなかったが、いくつかの理由から、このスケールの神経活動が耳鳴と関わる可能性がある。

第 1 に、耳鳴との関係性が示唆されるトノトピーの変化は、メゾスケールで発生するということである。中枢ゲイン仮説は、難聴に伴って発生するはずのトノトピーの変化を併せて議論することが少ない。しかし、トノトピーの変化が、直接的な耳鳴の発生に寄与しないとしても、同期メカニズムと関わる可能性は十分考えられる。

第 2 に、知覚を支える神経活動は、第 3 章でさらに詳しく述べるように、発火活動の計測が対象とするミクロスケールを超えて、メゾスケールの神経活動の同期的な活動に支えられる可能性が示唆されるためである。皮質内の神経細胞同士は数 mm 離れても互いに結合していることが知られており (Mitchison and Crick, 1982; Ts'o et al., 1986; Gilbert and Wiesel, 1989; Malach et al., 1993; Angelucci et al., 2002; Shmuel et al., 2005)、また刺激

によって離れた神経活動が同期する可能性も多く示唆されている (Gray et al., 1989; Noda et al., 2017). しかし, メゾスケールの神経活動が知覚に関わる情報を実際に保持するののかについては十分な知見が存在しない. 特に, 耳鳴を発症するような難聴時に, メゾスケールでの情報処理が成立するののかについては調べられていない.

### 1.4.3 聴覚過敏との関連性

#### 1.4.3.1. 難聴と聴覚過敏との強い関連性

難聴は, 耳鳴以外にも, 音恐怖症や聴覚過敏 (Hyperacusis) といった聴覚疾患をしばしば伴う. 聴覚過敏は, 「音に対する許容が異常に小さい」こととして定義される聴覚の疾患である (Baguley and McFerran, 2011). 聴覚過敏は次に挙げる観点から, 耳鳴との強い関連性を持つ疾患であると考えられている.

(1) 聴覚過敏は耳鳴との併発性 (Comorbidity) が高い疾患である. 数百人以上の耳鳴患者を対象とした疫学研究は, 日本では耳鳴患者の約 2 割, 欧米では約 4 割から 6 割が聴覚過敏を有することを報告している (Baguley and McFerran, 2011; Herráiz and Diges, 2011; Kojima et al., 2017). また別の研究は, 聴覚過敏患者の約 9 割は耳鳴を有すると報告している (Anari et al., 1999). さらに, 聴覚過敏は, しばしば耳鳴発病の直前に発生する (Jastreboff and Hazell, 1993).

(2) 聴覚過敏は, 耳鳴の苦痛度を増加させることが知られている. 耳鳴患者を聴覚過敏の有無で 2 群に分類し, 各群の耳鳴の特徴を調べた研究は, 聴覚過敏を発症する患者群では, 耳鳴がよりうるさく, 煩わしいものとして知覚されることを報告している (Schecklmann et al., 2014; Kojima et al., 2017). これらの研究はさらに, 聴覚過敏を発症する患者群では, 環境中のノイズ音やストレスが耳鳴に与える影響がより大きく (Schecklmann et al., 2014; Kojima et al., 2017), QOL がより低いことを示した (Schecklmann et al., 2014).

これらの知見は, 聴覚過敏が耳鳴と併せて議論されるべき疾患であることを示している. 特に, 聴覚野における耳鳴の神経メカニズムについて議論する際に, 聴覚過敏を無視して議論することはできない. なぜなら, 聴覚過敏の症状は, 音の知覚に関わる以上, 聴覚野のメカニズムの関与が強く示唆されるためである. 多くの先行研究は, 聴覚過敏が, 耳鳴と同じく中枢のゲイン増加に起因するとする仮説を提唱してきた (Jastreboff, 1990; Schaette and Kempster, 2006; Cai et al., 2009). しかし, 聴覚過敏に関わる聴覚野の実験的なデータは, 耳鳴の神経モデル研究と同様に, 十分に報告されているとは言えない. そのため, 本研究では難聴に伴う中枢の神経活動変化と聴覚過敏との関わりも調べ, 耳鳴の神経メカニズムモデルに取り組みたい.

#### 1.4.3.2. 聴覚過敏の神経活動の探索に向けて

聴覚野における神経活動の変化と聴覚過敏との関連を調べるためには, 何らかの行動指

標によって動物の聴覚過敏を推定し、皮質の神経活動を計測することが必要になる。皮質の神経活動としては、音刺激に対応した聴覚野内の情報修飾を調べるのが有効であると考えられる。下位の聴覚経路を経由した音情報は、聴覚皮質第4層に入力される。入力とはすなわち、シナプス入力を指す。この入力の結果として、聴覚皮質第4層の細胞が発火という形で情報を出力する。そこで、聴覚皮質第4層へのシナプス入力の強度と、聴覚皮質第4層の神経細胞の発火強度の割合を定量化することによって、聴覚野における刺激情報の修飾を調べることができるだろう。

なお、聴覚過敏と類似する概念として、聴覚補充現象 (Loudness Recruitment) が存在する。聴覚補充現象とは、刺激音圧を上昇させたときに、知覚される音の大きさ (Loudness) が健常者よりも急激に増加する現象を指す。聴覚補充現象が起こると、通常音圧の音刺激がより強く響く。したがって、聴覚過敏と聴覚補充現象とは、類似した知覚の性質を持つといえる。ただし、聴覚補充現象は外有毛細胞の損傷や、蝸牛神経腹側核の神経活動変化といった、末梢の神経メカニズムに起因すると考えられている (Moore et al., 1985; Cai et al., 2009)。そのため、聴覚過敏と聴覚補充現象とは、厳密には同一のものとして扱われず、末梢から中枢まで様々なメカニズムを原因としうる聴覚過敏の形態の1つとして、聴覚補充現象が存在するという考えが主流である (Marriage and Barnes, 1995; Baguley, 2003)。本論文では聴覚野の神経メカニズムに焦点を当てた音への過敏性を議論するため、聴覚補充現象は議論の範疇としないことに留意されたい。

#### 1.4.4 まとめ

本節で述べたように、耳鳴の動物モデルを用いた耳鳴研究は、次のような問題を解決する必要がある。(1) 妥当な動物モデルが存在しないこと (2) 中枢のゲインを説明する神経メカニズムが明らかにされていないこと (3) 耳鳴との強い関連が示唆される聴覚過敏を説明する実験データが不足していること。これらを解決することで、耳鳴研究の神経科学的知見を発展させることができるだろう。

## 1.5 本研究の目的

本章では、耳鳴の概要、耳鳴が抱える社会的問題に言及し、耳鳴を研究対象とする意義を述べた。次に、耳鳴の発生要因が難聴であることを説明し、ヒトを対象とした研究によって、難聴に伴う中枢神経系の変化が耳鳴を生み出すこと、そして知覚の座が聴覚野にある可能性が高いことが明らかになった経緯を説明した。さらに、動物を対象とした研究が、侵襲的な方法で中枢神経系を調べることができるという利点によって、耳鳴の神経メカニズムの理解を発展させる期待が持てることを説明し、これまでに明らかにされた詳細な神経科学的知見を紹介した。そして、現在提唱されている耳鳴の神経メカニズムの仮説を紹介し、その問題点、解決すべき課題を述べた。本論文では、ラットを用いた耳鳴の動物モデルによ

ってこれらの課題に言及し、従来提案されてきた耳鳴の神経メカニズムの知見を統合し、発展させることを試みる。

動物の耳鳴を推定する手法は、第 2 章で詳しく説明するように、先行研究によって複数提案されてきた。しかし、推定の根拠となる動物の行動と、音知覚との関連性は十分に解明されていない点がある。このギャップを埋めるためには、動物の知覚推定の実験系を作成し、既存の耳鳴推定手法を再評価する必要があるだろう。第 2 章では、この課題に取り組む。

第 3 章では、第 2 章で作成された耳鳴モデル動物を対象とし、聴覚野の神経活動を計測する。本論文では、先述の通り、メゾスケールでの神経活動の同期活動が耳鳴と関連する可能性を検証する。これに先立ち、まず音刺激情報が聴覚野のメゾスケールな神経活動に表現されるかを検討する。次に、耳鳴モデル動物のメゾスケールの神経活動を計測し、音響曝露に伴うトノトピーの変化や活動同期度の変化と、耳鳴の行動指標との関連性を検討する。さらに、聴覚野における情報の入出力と、聴覚過敏の行動指標との関係性を検討することで、難聴後の聴覚野の変化が生み出す知覚疾患についての知見を発展させることを目指す。

## 1.6 本論文の構成

本論文は 5 章から構成される。第 1 章では、本研究の背景及び目的を説明した。第 2 章では、動物の知覚を行動によって推定するための実験系の構築手法について述べる。第 3 章では、第 2 章で作成した動物を対象とした電気生理実験により、音刺激の情報がメゾスケールの神経活動にどのように表現されているのかを議論したうえで、耳鳴及び聴覚過敏の神経メカニズムとの関連性について議論する。第 4 章では、第 2-3 章の結果を総括し、本研究の意義と、関連研究の中での位置づけ、今後の発展性を述べる。第 5 章では本研究の結論を述べる。

## 第2章 動物の知覚評価実験系の構築

### 2.1 本章について

耳鳴モデル動物を対象とした電気生理実験を行うにあたっては、耳鳴の有無を動物で調べることが必要である。これまでに多くの研究が、耳鳴の動物モデルの作成と、動物の耳鳴の確認方法を提唱してきた。しかし、動物の知覚を客観的に推定することは容易ではないため、完全な動物モデルというものは存在しない。本章では先行研究で広く用いられる音響外傷による耳鳴の動物モデルの作成を試みるとともに、先行研究で用いられてきた知覚の推定方法の問題点を指摘する。そして、新たに提案する行動実験によって従来手法の知見を発展させる。加えて、耳鳴の動物モデルの作成と耳鳴知覚の推定を行う。

#### 2.1.1 耳鳴の動物モデルの作成方法

初めに、先行研究で用いられてきた耳鳴の動物モデルの作成方法について説明する (Kaltenbach, 2011; Salvi et al., 2011; Eggermont, 2013; Hayes et al., 2014; Schaeffe, 2014; von der Behrens, 2014; Brozoski and Bauer, 2016)。

##### 2.1.1.1. 動物種

耳鳴の動物モデルの研究は、ラットを用いた 1988 年の Jastreboff の研究にさかのぼる (Jastreboff et al., 1988)。それ以来、げっ歯類 (ラット, マウス, チンチラ, ハムスター, モルモット, スナネズミ) を対象とした行動実験モデルが提唱されてきた<sup>5</sup>。特に齧歯類をモデル動物として使用することが一般的である。齧歯類の中でも、特に初期の研究を踏襲してラットが用いられる傾向にある。本研究でも、先行研究にならない、ラットを用いる。

##### 2.1.1.2. 動物への耳鳴導入方法

耳鳴の病理学的なメカニズムは不明であるが、第 1 章で説明したように、多くは難聴が原因であるという考えは耳鳴研究で広く認められている (von der Behrens, 2014)。そのため、耳鳴の動物モデルの作成では、ヒトの耳鳴の病因である「難聴」を動物で再現することを試みる。確立された難聴導入手法として、薬理方法と音響曝露による方法の 2 つがある。薬理的な方法では、動物に特定の薬品を投与することで、耳鳴を発生させる。最もよく用いられる薬品はおそらくサリチル酸 (Sodium Salicylate) である (Cazals, 2000; Guitton et al., 2003; Yang et al., 2007; Turner and Parrish, 2008; Ralli et al., 2010, 2014; Su et al.,

---

<sup>5</sup> ただし、行動実験を行わない聴覚神経系の研究としては、げっ歯類の他、ネコ、サルなどが用いられることがある。

2012; Berger et al., 2013; Park et al., 2013; Hu et al., 2014; Sheppard et al., 2014). サリチル酸は、ヒトでは鎮痛剤などの用途で処方されるが、服用量が多い場合に副作用（聴器毒性）として一時的な耳鳴及び難聴（Graham and Parker, 1948）を引き起こすことが知られている（Rauschka et al., 2007）。このことから、サリチル酸を投与することで動物に難聴および耳鳴が発生すると考えられている。サリチル酸による耳鳴の動物モデルの作成では多くの場合、生理食塩水で特定の濃度に調整したサリチル酸ナトリウムを腹腔内に投与する。なお、ラットの場合 16 kHz 付近の耳鳴を発生させることが示唆されている（Ralli et al., 2010）。サリチル酸の他には、キニーネが用いられることもある（Jastreboff et al., 1991; Lobarinas et al., 2006; Ralli et al., 2010）が、キニーネはサリチル酸に比べて、耳鳴の有無に個体差が大ききようである（Ralli et al., 2010）。

もう一つの手法が、音響外傷によって耳鳴を導入する手法である。動物への音響外傷は、強大音への曝露（音響曝露）による手法を用いる。音響曝露の条件は多数ある。例えば、曝露音の種類（純音・帯域雑音・瞬間的な爆発音）、曝露音圧、曝露時間、曝露耳（片耳・両耳）がある。これらのパラメータの設定は研究によってさまざまであり、確立されたパラメータは存在しない。多くの場合、曝露音は、純音あるいは1オクターブ幅程度の帯域雑音を用い、音圧はおおむね 100 dB 以上、曝露時間は数時間とすることが一般的である（Brozoski and Bauer, 2016）。曝露音圧が十分大きくない場合は、難聴が回復する場合もある（Quaranta et al., 1998）。動物の場合、耳鳴として聞こえる音の周波数は曝露音の周波数よりも 1 から 1.5 オクターブ高いところにあることが多いとされている（Heffner and Heffner, 2012）。

### 2.1.1.3. 耳鳴導入手法の比較検討

サリチル酸と音響曝露による方法のうち、どちらを使用すべきかは、研究目的によって異なる。サリチル酸を耳鳴導入のために使用するメリットは、投与後数分で体内に吸収され、投薬中断後 72 時間以内に代謝されるという良好な時間応答性である。そのため、耳鳴モデルを簡単に再現することができる。一方でサリチル酸のデメリットの 1 つは、サリチル酸が耳鳴以外にも錯乱や、高体温などの聴器毒性を引き起こすことが一般に知られているため、それらの症状が動物の行動に影響を及ぼす可能性を排除できない点である。加えて、サリチル酸は難聴を引き起こすものの、音響外傷とは異なる神経活動の変化（Ma et al., 2006）や、白質の損傷を引き起こすことが知られている（Rauschka et al., 2007）。すなわち、サリチル酸投与による耳鳴の発生機序は、難聴を原因とするヒトの耳鳴とは異なる可能性が高い。

音響曝露による方法は、難聴を再現するという点において人の耳鳴モデルにより近いと考えられる。なぜなら、難聴の要因はヒトの場合さまざまであるが、共通する帰結として内耳内の有毛細胞の機能の低下が挙げられるからである。したがって本研究では、音響曝露による耳鳴モデルを採用する。

## 2.1.2 動物の耳鳴の確認方法

動物の主観的な知覚である耳鳴を調べるためには、行動指標から耳鳴を確認する必要がある。ここでは、提案されている代表的な手法を紹介し、本研究でふさわしい実験方法を検討する。

### 2.1.2.1. 動物における耳鳴の定義

動物の耳鳴を調べるためには、動物が耳鳴を知覚している状態を定義する必要がある。耳鳴の動物モデルのついての研究はまず、基本的な前提として、動物には「静かな状態」と、「環境音が存在する状態」を区別することができる考える。そのうえで、耳鳴を動物が知覚しているとするのであれば、「静かな状態」を検知する能力が低下すると考える (Salvi et al., 2011)。すなわち「静かな状態を検知する能力」が低下している状態が、動物が耳鳴と知覚している状態として定義する。動物を対象とした耳鳴モデルは複数提案されているが、それらは動物が「静かな状態を検知する能力」を定量化することを試みている。

### 2.1.2.2. Jastreboff の方法

耳鳴の動物モデルの研究は、ラットを用いた 1988 年の Jastreboff の研究にさかのぼる (Jastreboff et al., 1988)。この手法は Lick-suppression Paradigm と呼ばれている方法で、恐怖条件付けを用いる。動物は、定常的な音が背景に存在すると、水を飲むことが許される。背景音が存在しない条件（無音環境）で水をなめると、電気ショックが足に伝えられる。この条件を動物が学習すると、無音条件では、動物は水を飲む行動を示さなくなる。この条件付け（学習）が済んだ動物に対してテスト条件として、電気ショックが与えられない条件下に置く。テスト条件では、動物は学習した行動を示さなくなる。この現象は消去 (Extinction) と呼ばれる。Jastreboff らは、モデル動物群と統制群とで、この消去にかかる時間の変化を調べたところ、モデル動物群の方が、消去が速やかに発生することを明らかにした。この理由として、おそらく無音条件でも耳鳴が聞こえているためだと考えられている。いくつかの対照実験が、この消去の過程が耳鳴以外に起因する可能性を排除している。まず、音の代わりに光刺激を用いた場合、サリチル酸の投与は消去に影響を及ぼさなかった。したがって、サリチル酸は聴覚系にのみ作用している可能性が高い。次に、サリチル酸が水を飲む動機に与える影響を調べるため、彼らは学習中にサリチル酸を投与した。すると、テスト条件では動物は無音環境で水を飲もうとしなくなった。これは恐らく、動物が、無音環境で聞いた耳鳴音を電気刺激と関連させたためであると考えられる。この実験から、動物はいつサリチル酸を投与されたかによって、テスト条件における無音環境の水舐め行動を変化させることが明らかになり、よってサリチル酸が一概に水飲み行動を上げる、あるいは下げる可能性も否定された。さらに、背景音を小さくした場合でも、無音時に水をなめるという結果が得られたことから、難聴が行動に影響を与えた可能性も除外された。

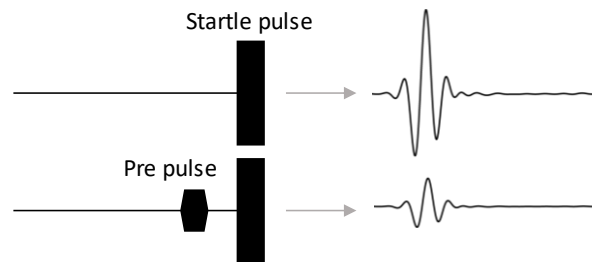
Lick-suppression Paradigm のメリットは、比較的短い学習時間で実施できること、耳鳴以外の要因がある程度排除されている点である。この手法のデメリットは、消去の過程を見るため、長い期間の研究には使用できないという点である。また、どれくらいの周波数で耳鳴が発生しているのかを調べるのが難しい。さらに、群間の比較を前提としているため、個体ごとの耳鳴の発生を推定することが難しい。

### 2.1.2.3. Turner の方法

Turner らは 2016 年に、新しい耳鳴確認方法を提唱した。この方法はパルス強大音刺激に対する驚愕反射 (Startle Response) を利用する (Turner et al., 2006)。驚愕反射は、強大音刺激の直前に先行刺激を提示することで抑制される。動物の耳鳴検査では、先行刺激として、連続的に提示した背景音を強大音の直前に瞬間的に消失させる (図 2.1)。健聴の動物の驚愕反射は、背景音の消失が検知されることによって抑制される。耳鳴モデル動物の驚愕反射は、耳鳴が背景音の消失 (Gap) を埋めるため、抑制されないと考えられている (Turner et al., 2006; Hayes et al., 2014; Brozoski and Bauer, 2016)。背景音の消失による驚愕反射の抑制を利用して耳鳴を検査する手法は、ギャップ抑制 (Gap Inhibition) テストと呼ばれる。また、先行刺激としてパルス音を用いることで、動物の聴力を推定することができると考えられている (von der Behrens, 2014)。パルス音による驚愕反射の抑制を利用して動物の聴力を推定する手法は、プレパルス抑制 (Prepulse Inhibition) テストと呼ばれる (図 2.1)。



### Pre Pulse Inhibition Test



### Gap Inhibition Test

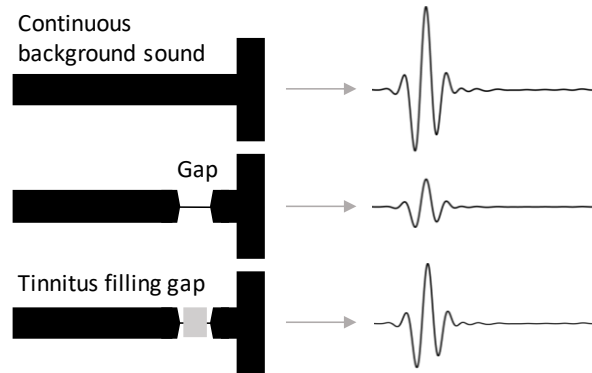


図 2.1 驚愕反射のギャップ・プレパルス抑制反応

右に示した波形は、驚愕音 (Startle Pulse) の提示時に、動物の接地面に置いた力センサから計測された値を示す。動物が驚愕すると、鉛直方向に加速度が発生するため、力センサの値が急峻に変化する。驚愕の程度が大きいほど、大きな加速度が発生するため、センサ値の振幅は大きくなる。

ギャップ・プレパルス抑制テストの妥当性も Jastreboff の方法と同じく対照実験によって検証されている。まず、Turner らは、耳栓をしたグループが驚愕反射の低下を見せなかったことから、難聴がギャップ抑制に影響した可能性を除外している (Turner et al., 2006)。また、音響曝露がギャップ抑制に影響する一方で、プレパルス抑制には影響しないことをもって、難聴が背景音の検知を困難としたという可能性を排除している。ただし、難聴の場合、驚愕反射の発生頻度が低下することによって、結果的にギャップ抑制が起こらなくなったかのような「偽陽性」が検出されることが指摘されている (Lobarinas et al., 2013)。この可能性を除外するためには、音ではなく空気刺激 (Airpuff) を用いる、片耳音響曝露や、限定帯域の音響曝露によって、難聴の影響を限定的に調整することが有効であると考えられる。

ギャップ・プレパルス抑制テストの最大のメリットは、事前の学習を必要とせず、簡便に行うことができるという点である。したがって、断水や食事制限といった苦痛を動物に与える必要がない。さらに、ギャップ抑制テストでは背景音の周波数を変えることで耳鳴の周波数を推定することができるという点においても優れた手法である。さらに、人間の耳鳴についても同様の反応が出るのが近年示された (Fournier and Hébert, 2013) (ただし反論もある (Campolo et al., 2013; Boyen et al., 2015))。これらの特性は、ギャップ・プレパルス抑制テストを採用する強い動機となる。

ギャップ・プレパルス抑制テストのデメリットは、ギャップ・プレパルス抑制と、知覚の関係性が明らかにされていないことである。一般に音の知覚には聴覚野が必要であるとされる。そのため、ギャップ・プレパルス抑制が知覚と関わるのであれば、聴覚野を介した神経ネットワークが驚愕反射の抑制に関わる必要がある。しかし、ギャップ・プレパルス抑制における皮質の役割は明らかになっていない。例えば、聴覚野切除したマウスでは、切除一日後に、驚愕反射の大きさが変化することが報告されている (Hunter and Willott, 1993)。さらに、ラットの皮質の非活性化が、特定の Gap 時間でのみギャップ抑制に影響を与えることから、Gap の時間によって使用されるネットワークが異なる可能性も報告されている (Ison et al., 1991; Bowen et al., 2003)。これらの報告は、皮質が何らかの形でギャップ・プレパルス抑制に関わることを示唆するものの、ギャップ・プレパルス抑制を耳鳴の確認方法として使用する場合は、知覚との関係性を精査する必要があるだろう。

#### 2.1.2.4. 耳鳴確認手法の比較検討

先行研究で提案された耳鳴の確認手法は、それぞれにメリットとデメリットがある。そのため、研究の目的に照らし合わせて適切な手法を採用しなければならない。本研究では耳鳴と関連する神経活動を検証するため、個体ごとに耳鳴の程度を定量化したい。さらに、どの周波数帯で耳鳴を知覚するかという情報は重要である。そのため、本研究では、ギャップ・プレパルス抑制の手法を採用する。

しかし、上述の通り、ギャップ・プレパルス抑制と、プレパルス刺激の知覚との関係性は

明らかにされていない。そのため、知覚を客観的に推定できる実験系を別途作成し、ギャップ・プレパルス抑制と知覚との関係性を議論する必要がある。

### 2.1.3 動物の知覚の推定方法

聴知覚という言葉は「錯聴」「リズム」「質感」など、さまざまな感覚を指しうる。驚愕反射を抑制するような先行音が「知覚されるのか」という問いを立てる場合、我々が研究の対象としたい聴知覚は、音を「聞いた」という感覚を指す。そして、どういった音が動物に「聞こえた」と知覚されるのかを調べるためには、聴力を調べればよいだろう。なぜなら、ある音についてその個体が聞き取れる最小の音圧を知れば、それ以上の音圧の刺激であれば、その音は知覚されると考えることが自然だからである。

動物の聴力を推定する手法は、先行研究が様々に提案してきた。動物の聴力検査は、大きく分けて聴性脳幹反応 (Auditory Brainstem Response: ABR) を用いたものと、恐怖条件付けに基づく行動指標を用いたもの (Heffner and Masterton, 1980; Heffner et al., 1994) と、オペラント条件付けに基づく行動指標を用いたものがある (Heffner and Masterton, 1980; Radziwon et al., 2009)。これらの指標で測る「聴力」には、次のような性質の違いがある。

(1) ABR 信号を基にした聴力測定は、動物の知覚を推定するために最もよく用いられる手法である。ABR は、刺激に同期した 5 つの波からなる信号であり、らせん神経節細胞から上オリーブ核までの、内耳から脳幹部における神経活動の出力である (Melcher and Kiang, 1996)。そのため、ABR を検査することで、末梢の神経伝達機能を定量化することができる。さらに、ABR はノイズに敏感な微弱信号であるため、計測対象の運動を極力排除することが求められる。そのため、動物の ABR 検査では、麻酔下で計測したうえで、神経活動を数百回以上加算平均する必要がある。

(2) 恐怖条件付けに基づく行動指標を用いた聴力測定は、断水した動物を、水飲み場があるケージに入れる。定常的な水飲み行動が見られたのちに、音刺激と足への電気刺激を提示する (恐怖条件付け)。すると、音が聞こえていると考えられる試行では、音刺激提示後に動物が硬直 (Freezing) する。この硬直は、水飲み行動と両立しないため、水飲み行動の抑制を観察することで聴力を測定するものである。この手法のメリットは、動物の学習に要する時間が数日と短いことである。デメリットは、恐怖条件付けの行動は皮質を必要としないことが示唆されているため (Meyer and Woolsey, 1952; Butler et al., 1957; Goldberg and Neff, 1961; Weinberger, 1998, 2007)、観察される行動が皮質で生成される「聞こえ」と直接関係しない可能性があるということである。

(3) オペラント条件付けに基づく行動指標を用いた聴力測定は、動物が音刺激をきっかけに特定の行動を実行するように、動物を学習させる。このような学習を、オペラント学習と呼ぶ。皮質を取り除くことが学習や行動を阻害することが報告されていることから (Kolb and Whishaw, 1981; Whishaw et al., 1981)、オペラント学習による聴力測定には中枢にお

ける高次の聴力機能が計測していると考えられる。また、測定は覚醒下で行うため、より動物の「聞こえ」に近いものを計測していると期待できる。

このように、ABRによる聴力測定は、内耳から中脳の神経細胞の機能を「聴力」として定義し、オペラント学習による聴力測定は、行動による手法は中枢で音を聞きとる機能として「聴力」を測っている。したがって、聴知覚の一種である「聞こえ」を検査するためには、行動指標による方法を用いるのがふさわしい。しかし、行動による実験では、動物の学習に数週間から1ヶ月程度の時間がかかるというデメリットがある (Radziwon et al., 2009)。近年我々や他の研究チームは、動物の頭部を固定し、運動を制限することによってオペラント条件付けを数日で完了できることを示してきた (Kimura et al., 2012; 和家 et al., 2016)。そこで、本研究でも、本節で説明するような頭部固定による実験系を用いることで、学習にかかる日数を効率的に減らした聴力測定の構築を目指す。

#### 2.1.4 本章の目的

以上の議論から、本章では音響曝露による耳鳴の動物モデルを作成し、ギャップ・プレパルス抑制によって動物の耳鳴を定量化することを目指す。ギャップ・プレパルス抑制を利用した耳鳴確認の実験では、先行音刺激によって強大音に対する驚愕反射が抑制されることをもって、先行音の知覚の有無を推定できるという仮説を置いている。しかし、ある先行音刺激が驚愕反射を抑制するという特性と、その先行音刺激が知覚されるという現象との関係性については明らかにされていない。

そこで本章では、ギャップ・プレパルス抑制を利用した耳鳴モデルを作成・検証することに先立ち、動物の聴知覚を確認する実験系を作成し、プレパルス抑制と知覚生成の関係性を評価する。本章では3つの実験を実施する。第1に、動物の知覚を推定するためのオペラント実験系を構築し、この実験系を用いて動物の聴力を検査できることを示す。第2に、ギャップ・プレパルス抑制の計測系を構築し、オペラント実験系から推定される動物の聴知覚とプレパルス抑制との関係性を調べる。第3に、音響曝露による耳鳴モデルを作成し、ギャップ・プレパルス抑制の計測系によって動物の耳鳴が推定できるかを調べる。

本章の詳細な内容は、5年以内に単行本もしくは雑誌掲載等の形で刊行される予定である。

## 2.2 本章の総括

本章では、耳鳴の動物モデルの作成と確認を実施した。第1節では、先行研究で実施されてきた耳鳴モデルの作成方法、確認方法を俯瞰したうえで、ギャップ・プレパルス抑制と呼ばれる、動物の反射を利用した耳鳴確認方法を説明した。そのうえで、ギャップ・プレパルス抑制と知覚の関係性について明らかにされていない点を説明した。第2節では、ギャップ・プレパルス抑制と知覚の関係性を明らかにするために、オペラント条件付けを利用した聴力測定系を確立した。第3節では、この聴力測定系を利用し、プレパルス抑制から推定される聴力と、オペラント学習後の行動から推定される聴力が矛盾しない結果となることを明らかにした。これらの知見は、ギャップ・プレパルス抑制を利用した耳鳴推定手法の妥当性を補強する。第4節では、構築したギャップ・プレパルス抑制の計測系で、動物の耳鳴が推定できることを示した。

次章では、本章で構築した耳鳴モデル動物を対象とした聴覚野の電気生理計測を実施する。そして、聴覚野でみられる神経活動が、耳鳴の発生とどのように関連するかについて議論する。

## 第3章 聴覚野のメゾスケールな情報表現

### 3.1 本章について

本章では、第2章で作成した耳鳴モデル動物の聴覚野の電気生理計測を実施する。本章の目的は、音響外傷に伴う聴覚野の神経活動の変化を特徴づけ、耳鳴や聴覚過敏といった知覚異常の背景にある神経メカニズムを考察することである。

第1章において、数100  $\mu\text{m}$  程度の分解能で計測されるメゾスケールの神経活動に着目することで、耳鳴に関連する神経活動を見出せることを予想した。しかし、この予想の前提として、メゾスケールの神経活動に音の刺激情報が表現される必要がある。そこで本章ではまず、メゾスケールの神経活動と個々の神経集団の神経活動や情報表現との関係性について、先行研究の知見を整理する。

#### 3.1.1 聴覚野における音の情報表現

この項では、聴覚野の神経活動の情報表現について、これまでに明らかにされた知見を整理し、メゾスケールの神経活動にも持続的な情報が保持されるという仮説 (State Coding) を導入する。聴覚野の神経細胞は、音刺激の性質に応じて異なる時間スケールの反応を示すことが知られている。そこでまず、100 msec 程度の短時間スケールと、100 msec から 1 sec に渡る長時間スケールの神経応答についてそれぞれ説明する。

##### 3.1.1.1. 刺激に応じた短時間スケールの情報表現

第1章で説明したように、聴覚神経系は、基底膜から聴覚野にかけて刺激音の周波数に応じて、特定の部位の神経細胞が活動するという機能局在 (Place Coding) と呼ばれる性質を持つ。この性質そのものが、聴覚野における音の情報表現方法の1つであると考えられている。Place Coding には次に挙げるいくつかの特徴がみられる。第1に、ある周波数の音を表現する神経集団は、皮質内でカラム構造を形成しており、このカラム領域のサイズは100  $\mu\text{m}$  程度とミクロスケールである。第2に、刺激に対する神経活動 (誘発活動; Evoked Activity) が過渡的なことである。例えば、ある周波数に対応する聴覚野の誘発活動は、刺激時間によらず、刺激直後の50 msec 程度にとどまり、以降の時間帯ではほとんどの神経細胞で急速に減衰する (Phillips, 1993; Wang et al., 2005; Wang, 2018)。第3に、刺激感覚に十分な時間をとれば、聴覚野内の誘発活動の空間パターンや強度には高い再現性がみられる<sup>6</sup>ことである。したがって刺激後の過渡的な応答にのみ着目するのであれば、反応の空間パターンから刺激情報を高い精度で推定することができる (Shiramatsu et al., 2016)。

---

<sup>6</sup> 同一刺激を短時間に繰り返して提示する場合はこの限りではなく、反応の強度が減衰する Stimulus Specific Adaptation (SSA) と呼ばれる現象がみられる (Yarden and Nelken, 2017)。

先行研究は、Place Coding が知覚の生成にとって重要な働きをすることを指摘してきた。特に歴史的には、ヒトと対象とした運動野及び体性感覚野の Place Coding (体部位再現: Somatotopy) が盛んに調べられてきた。Penfield らは、局所麻酔下で手術中でのてんかん患者の皮質に電気刺激をした際に生成される感覚や運動を調べることでヒトの皮質の詳細な体部位再現を明らかにした (Penfield and Boldrey, 1937)。Penfield らの体部位再現の開拓によって、体性感覚野の Place Coding は、手や顔といった、刺激の識別に関わる部位は皮質上で広い面積を占めることが明らかにされた。同様に、聴覚野においても、ある周波数の音に選択性を持つ神経集団が示す反応の多様性が、その刺激を表象する聴覚野の領域のサイズに相関することが明らかにされている (Takahashi et al., 2013)。このことから、Place Coding は知覚の生成や精度と密接な関わりがあると考えられている。

これらの知見から Place Coding は、聴覚野の短時間スケールの情報表現として、環境中の多様な音情報を、早い神経応答によって処理することで、音の検知・知覚を支えると考えられる。しかし、実環境には、長く持続的な音刺激も存在する。Place Coding に基づく神経活動は、こういった刺激に対して急速に減衰する。したがって、持続的・定常的な音刺激の情報表現には、Place Coding と異なる神経メカニズムが関わる可能性がある。

#### 3.1.1.2. 刺激に応じた長時間スケールの情報表現

耳鳴のような持続的な音知覚を対象とする場合には、短時間スケールの反応ではなくむしろ長時間スケールの神経活動に着目する必要があるだろう。しかし、持続的な音刺激に対する聴覚野の長時間スケールの神経表現は、十分には明らかにされていない。持続的な刺激に応じた神経活動として、Wang らは、持続する音刺激が入力されている時間帯に渡って発火応答をする聴覚野神経細胞の存在を報告している (Wang et al., 2005; Wang, 2018)。このような神経細胞群は、提示刺激に強い選択性を持つ少数の神経細胞からなる (Wang et al., 2005; Wang, 2018)。

こういった持続的な発火活動が知覚の生成に関わるかについては明らかにされていない。しかし、もし、このような特定の刺激に高い選択性を持つ少数の細胞群の発火活動が、知覚に関連しているのであれば、これらの細胞の発火活動が耳鳴知覚とも関連するかもしれない。しかし、該当する細胞は非常に少数であるため、一般にこのような持続的な活動を電気生理計測で発見することは非常に困難である。また、神経細胞の数は有限であるため、任意の持続的な音刺激に対して、このような持続的な活動が存在することは保障されないだろう。

#### 3.1.1.3. 皮質の活動状態に支えられた長時間スケールの情報表現 (State Coding)

このような局所的な神経細胞群の活動に着目するのではなく、メゾスケールで計測される神経活動に、持続的な音刺激を特徴づけることはできないだろうか。Wang らの報告する皮質神経細胞の持続的な神経活動は、皮質内の神経同士が相互結合した回路から生み出さ

れるはずである。したがって、このような持続的な活動を特徴づける神経活動を、個々の細胞の発火ではなく、より広範な神経活動に見出すことができる可能性は十分にある。Arieliらは、広域な皮質内相互作用から生まれる特定の活動状態（Cortical State）から、個々の細胞の自発活動や、誘発活動のタイミングを予測できることを示した（Arieli et al., 1996; Tsodyks et al., 1999）。すなわち、個々の細胞のふるまいは、周囲の細胞の発火や膜電位と非常に密接に関わるということが知られている。このことから、Place Codingによって局所的な神経集団が表現する刺激情報は、皮質全体にもまた表現されている（State Coding）という仮説が導かれる。

### 3.1.2 本章の目的

本章の目的は、第2章で作成した耳鳴モデル動物に対して電気生理計測を実施することで、音響外傷に伴う聴覚野の神経活動の変化を特徴づけ、耳鳴や聴覚過敏といった知覚異常を引き起こす神経メカニズムを検証することである。上述したState Coding仮説に基づけば、持続的な音知覚に関わる情報はメゾスケールの神経活動に表現される可能性がある。そこで、本章では3つの実験を実施する。

第1の実験では、持続的な音知覚に関わる情報が、メゾスケールの神経活動に表現されるものなのかを調べる。これによって、State Codingの実験的な証拠を見つけることを試みる。

第2の実験では、第1章の考察に基づき、メゾスケールの自発活動の同期的な指標に耳鳴が関わるかを検証する。そのために、耳鳴モデル動物の皮質内神経活動の同期現象を定量化し、耳鳴と相関する特徴を見いだすことを試みる。併せて、音響曝露後の聴覚野の変化を特徴づけるトノトピーの変化と、耳鳴の行動指標との関連性についても検討する。

第3の実験では、耳鳴との強い関連がある聴覚過敏を扱う。音響曝露後に発生する聴覚野内の活動特性の変化が、聴覚過敏にどのように寄与するかを検証する。具体的には、第1章で述べたように、聴覚野における情報の入出力を定量化し、この入出力の指標と聴覚過敏の行動指標との関係性を検討する。

本章の詳細な内容は、5年以内に単行本もしくは雑誌掲載等の形で刊行される予定である。



## 3.2 本章の総括

本章では、耳鳴モデルラットの聴覚野の神経活動を計測し、複数の神経指標から耳鳴と関わる神経活動（神経相関）を検討した。具体的には3つの実験を実施した。

第1の実験では、持続的な音知覚に関わる情報が、メゾスケールの神経活動に表現されるものなのかを調べた。そして、神経活動から刺激を推測するデコーダを用いることで、持続的な音情報が聴覚野全体の活動状態に表現されることを示した。

第2の実験では、神経細胞の同期的な活動が耳鳴に関わるとする中枢ゲイン仮説に基づき、メゾスケールの神経活動の同期的な指標に耳鳴に関わるかを検証した。その結果、耳鳴症状が聴覚野のメゾスケールの自発活動の同期強度及び、トノトピーの変化が行動から推定される耳鳴指標と相関することを示した。

第3の実験では、音響曝露後に発生する聴覚野内の活動特性の変化が、聴覚過敏にどのように寄与するかを検証した。そのために、皮質第4層への入力としてのLFPと、出力としての発火活動の関係性を調べた。その結果、音響曝露後の皮質の神経活動の背景には、音響曝露に伴う末梢のマップ可塑性に起因する神経活動の変化だけではなく、皮質内の入出力関係の変化が存在することが明らかになった。さらに、皮質内の神経活動変化は、聴覚過敏との関係を示唆された。

これらの電気生理計測実験は、音響外傷に伴う末梢の機能低下が(1)聴覚系におけるトノトピーと同期構造の変化及び、(2)刺激に対する聴覚野内の入出力構造の変化を引き起こすことを示した。さらに、行動指標と神経指標との比較は、(1)の変化は聴覚野内のメゾスケールの同期強度の変化として耳鳴に寄与し、(2)の変化は聴覚過敏に寄与する可能性を示唆した。

次章では、ここで得られた知見を先行研究で示唆された知見と統合しつつ、耳鳴の発生メカニズムを再整理する。



## 第4章 考察

### 4.1 本章について

第4章では、本研究で明らかになった、音響曝露に伴う聴覚野内の神経活動の変化と、ギャップ・プレパルス抑制の変化を、従来知見に照らし合わせて解釈することによって、本研究で得られた知見を従来知見と統合する。さらに、本研究の位置づけと貢献、本研究の限界と今後の発展可能性について議論する。

### 4.2 耳鳴の神経メカニズム

本研究で実施した各実験から得られた結果と考察を、先行研究の耳鳴モデルと統合することで、次に説明するような耳鳴の神経メカニズムを提唱する (図 4.1)。

ヒトと動物を対象とした研究は、聴覚野における耳鳴の神経メカニズムとして、トノトピー仮説と中枢ゲイン仮説を提唱してきた (図 4.1 (a))。これらの仮説は、音響外傷に伴う聴覚神経系の器質的変化 (内耳内組織の損傷) 及び機能的変化 (シナプス伝達効率・興奮抑制バランスの変化など) が、聴覚野における耳鳴知覚の生成に関与すると考える。しかし、これらの仮説には、第1章で言及したように、解決されていないいくつかの課題があった (図 4.1 (a))。第1に、トノトピー仮説では、トノトピーの変化が耳鳴知覚と関連する詳細なメカニズムが不明であった。第2に、中枢ゲイン仮説では、神経活動の変化と耳鳴知覚及び聴覚過敏との関連を実証する電気生理データが不足していた。第3に、多くの先行研究が動物のギャップ・プレパルス抑制から動物の耳鳴を推定してきたものの、プレパルス刺激に対する知覚の生成と、反射の抑制強度との関係性は明らかにされていなかった。本研究では、ラットを対象とした行動実験と電気生理計測によって、これらの問題に取り組んだ。

本研究の主要な結果は、(a) プレパルス音の知覚と、プレパルス抑制強度との関係性の説明 (b) メゾスケールの神経活動の同期と、耳鳴の行動指標との相関性の発見 (c) メゾスケールにおけるトノトピー変化と、耳鳴の行動指標との相関性の発見 (d) 音刺激に対する皮質内神経細胞の発火強度の増加と、聴覚過敏の行動指標との相関性の発見である。これら (a)–(d)の結果は、それぞれ次の(A)–(D)の知見として従来知見の耳鳴の神経メカニズムモデル (図 4.1 (a)) に統合されると考える。

(A) ギャップ・プレパルス抑制を用いた耳鳴の動物モデルの信頼性の補強: プレパルス抑制の程度は、プレパルス音の知覚と強く関連することを行動実験で示した。これによって、ギャップ・プレパルス抑制から耳鳴を推定する多くの先行研究の信頼性を補強した。

(B) 中枢ゲインモデルを補強する皮質内の同期的神経活動の報告: 中枢ゲインモデルが予想した、耳鳴と相関する同期的な神経活動を実験的に示した。

(C) トノトピーの変化が耳鳴に間接的に関与するメカニズムの提案: 聴覚野におけるトノ

トピーの空間変化が，トノトピー間の活動同期強度の変化と関連することを示した．これによって，先行研究で報告されるトノトピーの変化と耳鳴知覚との関連性を，中枢ゲイン仮説によって説明できる可能性を提示した．

(D) 聴覚過敏を説明する神経メカニズム仮説の提唱：中枢ゲインモデルが予想した，聴覚過敏と相関する聴覚神経系の神経活動を実験的に示した．

これらを踏まえて本研究が提案する耳鳴の神経メカニズムモデル（図 4.1 (b)）は，従来のモデルを支持する形で，先行研究の知見を充実・統合したと考える．

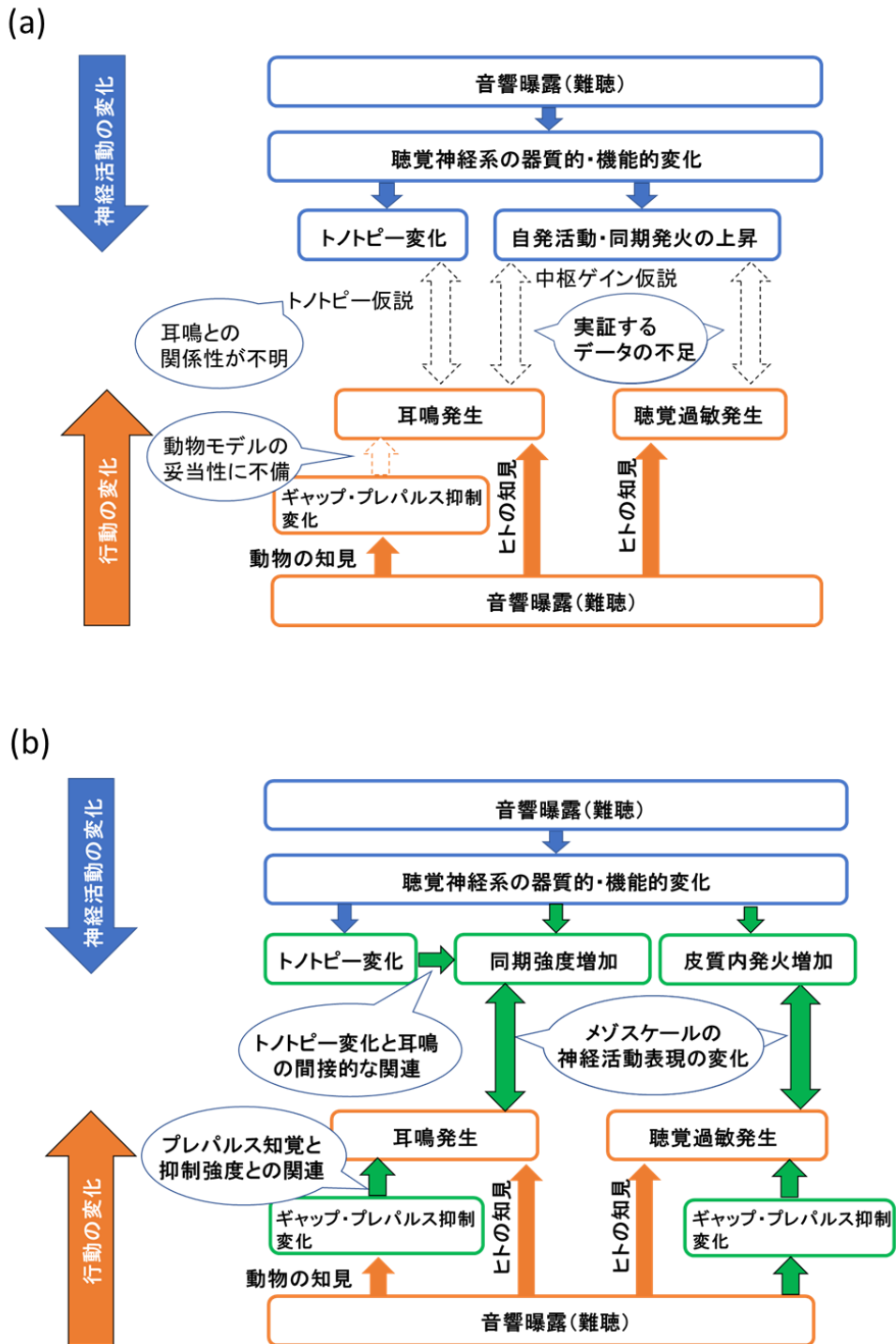


図 4.1 耳鳴の神経メカニズム

(a) 従来の知見に基づく耳鳴の神経メカニズム仮説. (b) 本研究の結果を統合することで考えられる耳鳴の神経メカニズム. 緑色の項目は, 本実験で明らかにした結果を示す.

## 4.3 本研究の位置づけと貢献

### 4.3.1 神経科学への貢献

本研究は、神経科学に対して、次に挙げるような複数の貢献をなしたと考える。まず、耳鳴に関わる電気生理的知見への貢献が挙げられる。先行研究はこれまでに、音響曝露後の聴覚野の神経活動変化を、動物を対象とした実験によって報告してきた。従来明らかになった知見は、個々の細胞の発火頻度や、発火の同期指標に関するものが中心であった (Eggermont and Roberts, 2004; Noreña, 2011)。本研究は、耳鳴研究の文脈ではまだ十分な注目がされていなかった局所電場電位 (LFP) と呼ばれる神経活動の指標を特徴づけた。LFP は、電極から半径 100–250  $\mu\text{m}$  の神経細胞集団の活動から発生する (Katzner et al., 2009; Liu et al., 2015)。また、400  $\mu\text{m}$  の感覚で聴覚野を覆う 4  $\text{mm}^2$  の領域から LFP を取得し、LFP 同士の関係を定量化した。この 2 点の観点から、本研究はメゾスケールにおける神経活動を特徴づけ、耳鳴の神経科学の知見の充実に貢献したと考える。

次に、理論的枠組みへの貢献が挙げられる。本研究は、メゾスケールの神経活動に現れる特徴の 1 つである聴覚野のトノトピーと、LFP の同期を、それぞれ耳鳴の行動指標と関連付けた。これによって、従来知見である、中枢ゲイン仮説とトノトピー仮説という、2 つの耳鳴モデルの潜在的な関係を提示した。

最後に、新たな実験系を構築したことによる、耳鳴以外の神経科学への貢献が挙げられる。本研究が第 2 章で構築した、頭部拘束下のオペラント聴力検査は、耳鳴以外のいくつかの神経科学研究に応用できる可能性がある。第 1 に、動物の音響心理学的な実験への応用が可能である。例えば、ヒトに錯聴を引き起こす音系列に対して、動物が同様の錯聴を知覚するかどうかを調べることができるかもしれない。第 2 に、覚醒下での神経活動の計測・電気刺激への応用が可能である (和家 et al., 2016)。ラットの頭部の動きを制限することは、活動計測時のノイズの軽減につながると考えられる。そのため、本実験系は、運動に伴うノイズが重畳されやすい自由行動下での実験系に対して利点がある。ただし、覚醒下での神経活動計測及び刺激には、計測中の脳の保護や、電極設置時の麻酔の影響等、解決する必要がある課題が複数存在するため、覚醒下の計測実験に向けては、さらなる計測技術の改良が必要となるだろう。

### 4.3.2 医学への貢献

本研究は、新たに構築したオペラント聴力検査の実験系によって、プレパルス抑制と知覚との関連性を明らかにした。これは、耳鳴の動物モデルの妥当性についての知見を追加したと考える。医学の発展の歴史をひも解くと、少なからぬ疾患メカニズムと治療法の研究は、疾患の動物モデルを作成することでなされてきた。耳鳴も他の疾患と同じく、モデル動物を用いた研究が一般的に行われる。したがって、本研究の知見は、医学の発展に寄与するものと考えられる。

## 4.4 本研究の限界

### 4.4.1 麻酔の影響

各章でも議論したように、本研究では覚醒ではなく、麻酔下の動物の神経活動を計測した。そのことが本研究の結果に及ぼす影響について、改めてここで検討したい。本研究で使用したイソフルラン麻酔は、GABA系の受容体を活性化させ、AMPA受容体に影響することで神経伝達経路の抑制性入力の強度を強め、興奮性入力を弱めることが知られている (Krasowski and Harrison, 1999; Franks, 2008)。イソフルラン麻酔による興奮性・抑制性の入力バランスへの影響は、単一の感覚についての情報処理だけではなく、聴覚刺激に対して視覚野が活動するなどクロスモーダルの情報処理経路にも影響することが報告されている (Land et al., 2012)。イソフルラン麻酔が本実験結果に及ぼしうる影響は、次に挙げる3点である。

第1に、麻酔がトノトピーに与える影響である。トノトピーの大きさは、興奮性、抑制性の回路に支えられており、イソフルラン麻酔がトノトピーの構造に影響する可能性があるためである。しかし、ラットの聴覚野のトノトピーは、イソフルラン麻酔の有無で変化しないことが、先行研究で報告されている (Noda and Takahashi, 2015)。このため、音響曝露に伴うトノトピーの変化に対する麻酔の影響は限定的かもしれない。しかし、Nodaらの報告は、正常なラット聴覚野の電気生理計測から得られた結果である。そのため、音響曝露に伴う一部周波数のトノトピーの拡大領域の大きさが、イソフルラン麻酔によって影響を受けた可能性は完全には否定できない。具体的には、興奮性が弱まり抑制性が強まる状態では、麻酔下の聴覚野トノトピーの拡大は、覚醒状態に比べて限定的である可能性がある。筆者の知る限りでは、イソフルラン麻酔が音響曝露後の動物のトノトピーに与える影響について報告した研究は存在しないため、今後詳細な研究が必要となるだろう。

第2に、イソフルラン麻酔が同期強度に影響を及ぼした可能性がある。イソフルラン麻酔は聴覚野におけるノイズ相関を増加させることが知られている (Noda and Takahashi, 2015)。したがって、麻酔は本実験におけるデコーディング性能を上昇させた可能性がある。覚醒下の皮質における、メゾスケールの情報表現の詳細については、今後詳細な検討が必要となるものの、イソフルラン麻酔がメゾスケールの情報表現に与えた影響として考えられる点をここで考察する。イソフルラン麻酔がGABA系の受容体に作用することと、GABA作動性の抑制性介在ニューロンは、局所系な神経細胞間の相互作用に寄与し $\gamma$ 帯域の活動の基盤となるという先行研究から、イソフルランの影響は $\gamma$ 帯域の活動やローカルスケールの神経活動に強い影響を及ぼすと考えられる。したがって、イソフルラン麻酔は特に $\gamma$ 帯域の同期強度や相互相関の結果に影響した可能性がある。しかし、次の2つの理由から、本研究が示した相互相関からのデコーディング性能や、同期活動と耳鳴指標との相関関係の結果には決定的な影響はないと考えられる。まず、各帯域の活動について、デコーディング

に用いられた電極ペアは、短距離から長距離まで広く分布し、また相互相関の指標によるデコーディングは帯域によらず成功した。このことから、刺激情報は帯域方向と空間方向に分散して表現されていると考えられるため、 $\gamma$  帯域の局所的な活動の変化が皮質のメゾスケールの情報表現に与えた影響は限定的であったと考えられる。次に、耳鳴指標と PLV 指標の相関も、帯域によらず確認された。したがって、やはりイソフルラン麻酔に伴う局所的な活動の変化が結果に与えた影響は限定的であったと考える。

第 3 に、イソフルラン麻酔が発火活動 (SPK) と、LFP 強度の割合に影響を及ぼした可能性がある。イソフルラン麻酔は、P1 の振幅を低下させることが知られている (Rojas et al., 2006)。しかし、麻酔に伴う振幅の減少は、次に挙げる 2 つの理由から、SPK/LFP の結果に与える影響は限定的だと考える。第 1 に、P1 のデコーディングが成功したことから、本研究では麻酔に伴う誘発反応の完全な消失は発生しなかった。第 2 に、LFP の振幅値 (P1) は、電極ごとに正規化した。したがって、イソフルラン麻酔がエラー! 参照元が見つかりません。で示した実験結果と論旨に決定的な影響を与えた可能性は大きくないと考える。

#### 4.4.2 動物の耳鳴とヒトの耳鳴との同一性

本研究は、耳鳴の動物モデルを実験対象としたが、動物における耳鳴とヒトの耳鳴との同一性には議論の余地がある。動物における耳鳴は、音が存在する環境下で「静かな状態」を検知する能力の低下として定義される (2.1.2.1)。一方でヒトの耳鳴は、外界からの音の刺激がないにもかかわらず感じられる音感として定義される (1.1.1)。両方で定義される病態が、どれほど共通したものであるかという問題には、現在のところ結論が出ていない。

動物とヒトの耳鳴の共通性を示唆する研究としては、耳鳴患者と健常者のそれぞれに音の提示を検知するタスクを実施し、検知までの反応時間を比較した報告が存在する (Goodwin and Johnson, 1980; Nieschalk et al., 1998)。これらの研究は、耳鳴周波数の音刺激提示に対する反応時間が、耳鳴患者群では、健常者群と比べて早くなることを報告した。反応時間が「早くなる」という結果の解釈は難しいものの、この報告は、ヒトの耳鳴が環境音知覚に影響を与えることを示唆する。したがって、耳鳴患者の知覚と耳鳴モデル動物の知覚とは、耳鳴音が環境音の知覚に影響を与えるという点では、類似の病態だといえるだろう。

一方で、いくつかの先行研究は、動物の耳鳴検査で用いるギャップ抑制によるプロトコルが、ヒトの耳鳴検査には有効でないと指摘している。例えば、背景音中のギャップをヒトに検知させ、ボタン押しで報告させた研究では、耳鳴患者のギャップ検知成績は健常者と匹敵する程度に極めて高く、またその成績は背景音周波数に依存しなかった (Campolo et al., 2013)。他の研究では、ギャップ検知ができる最小のギャップ時間を調べたところ、耳鳴患者群と健常者群とで検知可能なギャップの最小時間に違いを認めなかった (Boyen et al., 2015)。一方で、瞬き (Eyeblink) を利用したギャップ抑制テストをヒトで実施した研究は、健常群に比べて耳鳴患者群のギャップ抑制の程度が小さいことを報告している (Fournier and Hébert, 2013)。ただしこの研究では、背景音の周波数に寄らず群間の差を認めた。そ



のため Fournier らは、動物実験が前提としている「耳鳴音が背景音の消失を埋める」という仮説とは異なった、皮質レベルの音情報処理の疾患が耳鳴患者のギャップ検出力低下に関わると提案している。これらの研究は、ギャップ抑制テストが前提とする「耳鳴音が背景音の消失を埋める」という現象が、ヒトの耳鳴知覚においては成立する可能性が低いことを示唆する。

耳鳴音が背景音の消失を埋めないという知見はしかし、動物とヒトの耳鳴が異なる病態を指すという結論に結びつくとは限らない。エラー! 参照元が見つかりません。で説明したように、驚愕反射の抑制には前脳や皮質を含む高次領野からのフィードバックの神経回路が関わることが知られている (Fendt et al., 2001; Swerdlow et al., 2001)。多くの研究が、プレパルス刺激への注意 (Attention) や、プレパルス刺激が誘発する情動性 (Emotion) が驚愕反射の抑制に影響することをヒトを対象とした実験で示している (Li et al., 2009)。これらの高次の認知処理の程度は動物とヒトとでは大きく異なるはずである。したがって、動物とヒトとではトップダウンの神経修飾の程度が異なるために、耳鳴患者と健常者とでギャップ抑制に変化が起こりにくく、動物で実施される耳鳴検査プロトコルを単純にヒトに適用することができないと考えることができる。

動物とヒトの耳鳴が異なっているという結論を導くには、さらなる研究が必要になるだろう。そこで、今後必要とされると筆者が考える議論について以下に述べたい。

第 1 に、耳鳴音に対する情動的評価の存在の有無を調べることが求められる。ヒトの耳鳴では、音の有無の判定だけではなく、耳鳴音に対する快不快の評価が存在し、さらに扁桃体、前帯状回、島皮質といった情動に関連する脳部位の神経活動が関わることが示されている (Erlandsson and Holgers, 2001; Phan et al., 2002; Vanneste et al., 2010; Golm et al., 2013)。そのため、耳鳴モデル動物の耳鳴音に対する情動的評価の有無は、耳鳴モデルの妥当性について重要な知見となる。

第 2 に、ヒトで報告される様々な耳鳴病態を模倣する動物モデルが求められる。現在の耳鳴研究では、音響曝露モデルの動物を用いることが主流であるが、ヒトの場合、音響曝露に伴う難聴だけではなく、加齢性難聴や、突発性難聴に伴う耳鳴のケースも少なからず報告されている。こういった異なる難聴モデルを動物で用意することが今後必要になる。複数のモデルを用意することで、それらに伴う耳鳴が共通した神経メカニズムに支えられているかどうかを検討することも期待される。こういった知見は、異なる種類の難聴を発症する患者に、同じ治療方法を適用することの是非についての知見につながる。

#### 4.4.3 環境音の知覚と耳鳴音の知覚の違い

本研究では、耳鳴の神経活動を調べることに先立って、メゾスケールの神経活動が、定常的な音刺激を表現するかを検討した。耳鳴音の知覚と環境音の知覚とが、同一の神経活動に表現されるかは、明らかではない。本研究は、知覚を直接報告することがない動物を扱ったため、この問いに直接的な回答を示すことができない。この議論を深めるためには、ヒトを

対象とし、耳鳴あるいは音の知覚の報告と、その時に計測される神経活動パターンの比較を行わなければならないだろう。

## 4.5 本研究の発展性

### 4.5.1 工学分野への発展性

難聴及び、耳鳴や聴覚過敏の治療方法の確立のためには、神経科学、医学的な知見の充実だけでなく、工学技術の発達が必要とされる。本研究の知見は、次に挙げるような工学技術の発展の方向性を示しうるものと考ええる。

#### 4.5.1.1. 耳鳴治療のための補聴器の開発

補聴器は耳鳴患者に一般的に処方されるものの、その主な目的は聴取能力の改善である。すなわち、耳鳴緩和は聴取能力の改善の副効用として位置づけられる。そのため、難聴を伴わない患者には、一般的に補聴器は処方されない。しかし、本研究で示したような聴覚野の神経メカニズムが耳鳴の知覚を生み出しているのであれば、補聴器を介して適切に調整した音刺激を与えることは、難聴の有無に寄らず、耳鳴の緩和につながる可能性がある。すなわち、耳鳴の改善を主目的とした補聴器技術の開発・発展が期待される。

本研究では第 3 章で、耳鳴症状に相関する聴覚野自発活動の同期パターンが存在すること、また、定常的な音刺激が、その周波数に応じて聴覚野の神経活動に定常的な同期パターンを生み出すことを示した。そこで、現在の補聴器にサウンドジェネレータを装備することで、聴覚野の神経同期状態を耳鳴に関わる同期パターンから逸脱させる機能を付加できる可能性がある。あるいは、耳鳴が発生しやすい環境音にさらされたときに、適応的に補聴器のパラメータを変更することで神経活動の同期パターンを調整し、耳鳴の発生確率を抑制する技術を開発できる可能性が考えられる。ただし、これらの技術の実現に先立ち、様々な音刺激時における、耳鳴患者の聴覚野神経活動を計測し、データを蓄積する必要があるだろう。

#### 4.5.1.2. 聴覚過敏者のための音環境設計

本研究では第 3 章で、音響曝露に伴って聴覚野レベルでの情報ゲインが増幅し、聴覚過敏が発生することを示した。音響外傷性難聴が聴覚過敏をもたらすという知見は、聴覚過敏者が快適に生活するための工学技術の発展を要請する。そこで、筆者が今後必要になると考える工学の研究テーマを以下に挙げたい。

第 1 に、聴覚過敏者に向けた環境音のノイズキャンセリング装置の開発である。環境のノイズキャンセリングとして代表的な手法として、複数チャンネルの音声計測データからノイズを推定するビームフォーミング法・周波数空間で特定の周波数成分を除去するスペク

トラムサブトラクション法・推定したノイズ信号を逆位相で入力することでノイズ信号を除去する適応的ノイズキャンセリング法などが挙げられる (Gannot et al., 2017). これらの手法は、システムに入力する源信号を、所望の信号にノイズが重畳されたものと仮定し、出力する目的信号としてノイズが重畳されていない信号を設定する。この目的信号を、聴覚過敏者のニーズに合わせた信号 (例えば、不快と感じる音成分を含まない信号) に設定することで、聴覚過敏者に積極的に利用されうるノイズキャンセリングヘッドフォン等の開発が実現できるだろう。

第 2 に、都市工学の分野で建物や都市環境の騒音を定量化する際に、聴覚過敏者の聴感評価を考慮することで、音環境の快適性を向上した構造物の設計が実現できる可能性があるだろう。筆者の知る限りでは、聴覚過敏者の視点を踏まえて建築音響 (Architectural Acoustics) や、都市音響環境 (Urban Soundscapes) を議論した研究は存在しない。

以下は筆者の仮説であるが、聴覚過敏者の観点に立った環境設計の考え方がこれまで発展しなかった理由の 1 つは、障害 (Disability) の考え方の変遷に求めることができるかもしれない。国際的に共通した障害の定義は、1980 年に世界保健機関によって提示された国際障害分類 (International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps: ICIDH) にさかのぼることができる。ICIDH は障害を、医学的に定義される任意の機能損傷 (Impairment) に即して発生するものとする。そのため、ICIDH が提示された当時は、障害は個人に内在するものであり、障害の克服のためには、医学的な働きかけによって「健全な状態に近づく」努力が必要であると考えられていた。こういった障害のとりえ方は、障害の「医学モデル」と呼ばれる。世界保健機関は 2001 年に ICIDH に変わる障害の分類として国際生活機能分類 (International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF) を発表した。ICF は障害を、機能損傷の帰結としてとらえるのではなく、個人の外部に存在する社会的障壁によって構築されると考える。こういった障害のとりえ方は、障害の「社会モデル」と呼ばれる。障害の社会モデルは障害者が日常生活を営む上で障壁となる事物・制度・観念を取り除くことを社会に求める。近年は社会モデルの考え方が広まりつつある。このように、社会的な仕組みに組み込まれた問題として聴覚疾患をとらえる考え方が発達しなかったことが、聴覚疾患に工学の関心が寄せられてこられなかった背景にあるのではないだろうか。

障害の社会モデルの考え方は、近年本国で施行された「障害を理由とする差別の解消の推進に関する法律」にも反映されている。この法律の中で、障害者は『身体障害、知的障害、精神障害 (発達障害を含む。) その他の心身の機能の障害 (以下「障害」と総称する。) がある者であって、障害及び社会的障壁により継続的に日常生活又は社会生活に相当な制限を受ける状態にあるもの』として定義される。したがって、日常生活に不便を感じる聴覚過敏者もまた、障害者とみなすことができるだろう。障害に対する社会的意識の変革の文脈の中で、健全者と聴覚過敏者とが等しく快適と感じる音環境の設計は、今後工学の重要な研究テーマの 1 つとなるのではないだろうか。

## 4.5.2 臨床への応用に向けて

### 4.5.2.1. 神経科学的知見に支えられた治療法の開発

本研究が提案した耳鳴の神経メカニズムは、新しい耳鳴治療法の確立に貢献すると考える。近年、補聴器や音響療法に替わる新しい治療法が提案されている。代表的な例は、rTMSによる聴覚野への電気刺激 (Kleinjung et al., 2005; Plewnia et al., 2007; Rossi et al., 2007) や、迷走神経刺激療法 (Vagal Nerve Stimulation: VNS) である (Engineer et al., 2011; Wichova et al., 2018)。しかし、これらの治療法は神経メカニズムや治療効果が明らかでなく、まだ確立した治療法とは言えない。本研究の知見は、こういった新しい治療法が耳鳴に作用するメカニズムを解明するために応用できる可能性があるだろう。

### 4.5.2.2. 耳鳴診断への応用

臨床では、患者の主観的な耳鳴症状を、できるだけ正確に理解することが必要である。現在の耳鳴検査では一般的に、聴力検査と、耳鳴音検査を実施する。耳鳴音検査では、ピッチ・マッチ検査と、ラウドネス・バランス検査の2つが実施される。ピッチ・マッチ検査では聴力検査機を用いて様々な周波数の音刺激を患者に提示する。その中で、耳鳴音に最も近いと患者が報告する音を耳鳴音の周波数とする。ラウドネス・バランス検査では、ピッチ・マッチ検査で推定された耳鳴音を、様々な音圧で患者に提示する。その中で、耳鳴音の音圧に最も近いと患者が報告する音圧を耳鳴音の大きさとする。

現在実施されている耳鳴検査には、客観性に限界があることが指摘されている (北原, 2014)。例えば、やや古い報告ではあるが、患者の報告から推定される耳鳴音にはしばしば再現性がないことが指摘されている (神崎 et al., 1984)。また、詐病の可能性を完全に排除することも難しい。こういった背景から、診断の客観性を一部担保できるような耳鳴のバイオマーカーが、臨床の耳鳴診断に寄与すると考えられる。本研究の知見が、耳鳴のバイオマーカーの開発に寄与するかもしれない。本研究で計測した LFP は、ヒトで計測される fMRI の信号と相関することが知られている (Mukamel et al., 2005)。そのため、本研究で報告したメゾスケールの神経活動の同期が、ヒトを対象とした fMRI 等の非侵襲計測の知見と接続される可能性は十分あるといえるだろう。

### 4.5.2.3. 耳鳴治療への応用

耳鳴に対する医学的な関心は診断にとどまらず、治療や治療効果の測定にも及ぶ。本研究の知見が、耳鳴の治療にどのように役に立つのかを議論したい。

まず、上記したような、非侵襲計測で得られた神経活動から耳鳴を推定する推定技術は、耳鳴の治療効果の測定に応用することが期待される。治療効果を神経活動指標から定量化することができれば、そういった技術は治療方法の策定や、診察に大いに役立つだろう。

耳鳴の指標としての神経活動の同期指標は、治療方法の策定にも寄与しうる。現在の耳鳴

治療では、第1章で説明した通り、補聴器の装用や、音響療法が用いられているが、その治療効果は患者間で大きくばらつく。現在の一般的な耳鳴治療は、ある治療方法を数ヶ月適用し、その結果に応じて以降の治療方針を検討するといった手法を採用している。しかし、最初に適応した治療方法が患者に適していなければ、耳鳴は改善せず、時には悪化したり、治療に対する積極性を損なったりする場合もある。そこで、どの治療方法がその患者に適しているのか、さらに、ある治療方法のパラメータがどのように設定されるべきなのかといったことが事前にある程度分かれば、耳鳴治療は大きく進展すると期待できる。例えば、補聴器や音響療法のパラメータを、非侵襲計測で得られた神経活動を基にして、臨床現場で調節することが可能かもしれない。あるいは、簡易計測できる脳波計などを患者に渡し、日常的に計測した神経活動を基に適応的にパラメータを調整したり、治療経過を医師にフィードバックしたりすることも可能だろう。

## 4.6 情報工学と神経科学の融合がもたらす世界

最後に、本研究の議論をより一般化し、研究という作業を通じて神経科学と情報工学とを接続する試みが、どのように社会に貢献するかについて、筆者の考えを述べたい。情報工学とは情報学と工学とを包含する学問領域であるが、ここでは計算機科学と工学技術を駆使する学問を想定している。計算機科学の歴史は浅く、計算機科学の始まりだと考えられるアラン・チューリングが万能チューリング機械の概念を提唱した1936年の出来事から現在まで80年程度の月日しか経過していない。この短い歴史の中で、計算機を中心的な技術に据える情報工学の研究分野は、急速に成長・細分化された。この潮流の中で、神経科学と情報工学にまたがる研究が活発に行われるようになったことは自然な成り行きであるといえる。工学分野の技術発展もこれを後押しし、補聴器のようなウェアラブルデバイスが神経疾患患者に大きな福音をもたらしている。

情報工学と神経科学にまたがる研究は、難聴・耳鳴・聴覚過敏といった聴疾患の研究にとどまらない。例えば筆者が携わった研究の1つに、幻肢痛患者に欠損した四肢の像を仮想現実 (Virtual Reality) 空間でフィードバックすることで、幻肢痛を緩和することを目指した研究がある (Osumi et al., 2015, 2017, Sano et al., 2015, 2016; Wake et al., 2015a)。この一連の研究では、バーチャル空間内で幻肢の運動トレーニングを実施することで、患者が幻肢に対して持つ運動感覚を修正し、痛みを軽減することに成功した。仮想現実あるいは、拡張現実 (Augmented Reality) に関連する技術は近年急速な発展を見せている。これらの技術はヒトの知覚に強い影響を及ぼすため、今後も知覚疾患の治療に応用されることが期待される。

情報工学と神経科学にまたがる研究はまた、知覚疾患の治療といった、問題解決による社会への貢献を超え、人々に新しい価値観をもたらす可能性を秘めている。筆者の活動の1つに、「音によって視覚的な知覚を実現する」ことを目指した、視覚情報の可聴化デバイス

を開発したプロジェクトがある（付録参照）。Sight と呼ばれるこのデバイスは、RGB カメラや測距センサを用い、空間の視覚的情報を抽出する。さらに Sight はこの視覚的情報を音のパラメータに変換し、このパラメータから生成された音声をユーザーにフィードバックする。これらの処理はリアルタイムで行われる。本デバイスを装着することで、ユーザーは目（視覚障がい者はそれ以外の感覚器官）を使った「見え」の経験をすることを期待する。さらには、多様な知覚様式が存在を知ることを期待する。このプロジェクト活動の中で、2017 年に金沢 21 世紀美術館で Sight を展示する機会があった。会期中 7 万人以上の来場者に本プロジェクトをプレゼンテーションするなかで、Sight の体験者に『Sight を使ってどんなことができるようになると思いますか？/How could Sight make the world better?』という質問を提示したところ、付箋紙へのコメントを通して本技術の発展可能性について様々なアイデアが寄せられた。この経験を経て筆者は、神経科学を背景とした情報理工学技術が、人々に新しい価値観をもたらさうのではないかと考えている。

情報理工学分野の研究者が神経科学の分野に参入することは喜ぶべきことである。ただし、安全な技術の開発のために、研究者は十分な神経科学的背景を備える必要があるだろう。なぜなら、脳に干渉する技術をユーザーに適用する際には、その技術が脳に与える影響をあらゆる観点から考慮しなければならないからである。例えば、耳鳴の治療法として、ホワイトノイズをランダムに提示することがしばしば推奨されている (Attarha et al., 2018)。情報理工学分野の研究者にとって、日常的にノイズを提示する技術を補聴器やヘッドフォンに実装することは容易である。しかし、ホワイトノイズの提示は、短期的には耳鳴知覚の軽減に効果があるが、長期的には脳の情報処置に影響する可能性が指摘されている (Attarha et al., 2018)。このように、神経科学分野では、ある問題を解決するために開発された技術が、脳が持つダイナミックな可塑性のために、その問題の悪化につながる可能性がある。情報理工学と神経科学にまたがる学問領域は今後、脳の複雑な機能を深く理解した情報理工学者の養成を必要とするだろう。

## 第5章 結論

耳鳴は難聴を発端として発生する聴覚の疾患である。近年の神経科学は、耳鳴を知覚する座は耳ではなく脳、さらには聴覚野にあることを解明してきたものの、聴覚野における耳鳴の神経メカニズムは完全には明らかにされていない。耳鳴の神経メカニズムをより詳細に検討するためには、動物を対象とした電気生理実験が必要となる。そこで本研究は、耳鳴モデルラットを対象とした聴覚野の神経活動計測を行い、そこで得られた知見を耳鳴の神経メカニズムの先行知見と統合することで、耳鳴研究を発展させることを試みた。

第2章では、耳鳴の動物モデルの作成を目的とし、ギャップ・プレパルス抑制と呼ばれる反射行動を利用した耳鳴推定のための実験系を構築した。第1に、これまで明らかにされていなかった、動物のプレパルス抑制と聴覚との関係性を、オペラント学習を利用した聴力推定の実験系を新たに構築することで、初めて明らかにした。第2に、構築したギャップ・プレパルス抑制の実験系を用いて、モデル動物の耳鳴を確認した。その結果、10 kHzの片耳音響曝露によって、動物が32 kHz付近の耳鳴を知覚すると推定された。

第3章では、第2章で作成した耳鳴モデル動物を対象に、聴覚野の電気生理計測を実施した。本研究では、100  $\mu\text{m}$  から1 mm程度のメゾスケールの神経活動を計測し、以下の3つの解析を行った。

第1に、聴覚野で表現される音刺激の情報が、局所的な神経集団によってのみではなく、聴覚野全体の神経活動によっても表現されるという仮説を立て、その検証を行った。聴覚野の活動状態は、各神経集団への同時的な情報入力によって成立するという仮定のもと、メゾスケールの神経指標である局所電場電位 (Local Field Potential: LFP) の相互相関パターンを特徴量とし、持続的な音刺激を入力した際の神経活動をデコードした。その結果、音響曝露群・統制群ともに、LFPの相互相関パターンから刺激周波数の情報を安定して取り出すことができた。この結果は、持続的な音の情報がメゾスケールの神経活動に表現されることを示す。

第2に、メゾスケールの神経活動間の相互作用に刺激情報が表現されるという知見を受け、自発活動のLFP間の同期強度と耳鳴指標との関係性を調べた。まず聴覚野の各神経細胞群について、最も敏感に反応する音の周波数 (特徴周波数; Characteristic Frequency: CF) を調べた。CFの情報を空間にマップすることで、聴覚野の周波数マップを得たところ、音響曝露群では、曝露音の周波数付近の刺激に対して敏感に反応するマップ領域が増大した。このマップ変化の結果を受け、各神経活動をCFの属性で分類し、異なるCFを持つ神経活動間の活動同期強度を調べた。その結果、曝露音の周波数付近にCFを持つ神経活動と、耳鳴周波数 (32 kHz) 付近にCFを持つ神経活動の間の活動同期強度が曝露群では増加し、この同期強度は耳鳴指標と相関することが明らかになった。この知見は、筆者が知る限りにおいて、メゾスケールの神経活動と耳鳴指標との関係性を報告した初めてのものである。

第 3 に、耳鳴と強い関連性があることが知られている聴覚過敏が、皮質内のどのような神経メカニズムに支えられているかを調べた。視床から皮質第 4 層への情報入力の指標となる LFP の振幅と、皮質第 4 層の出力情報を示す発火頻度とを定量化した。その結果、音刺激に応じた聴覚野内の発火活動の増加が、プレパルス抑制で定量化した聴覚過敏の指標と相関することが明らかになった。この結果は、音響曝露に伴う皮質内の活動特性の変化が、聴覚過敏と関連する可能性を示唆する。

第 4 章では、これらの実験で得られた結果を先行研究の知見と統合し、音響曝露後の聴覚野内神経活動の変化が耳鳴及び聴覚過敏の知覚につながることを説明する神経メカニズムを提示した。加えて、耳鳴研究を推進するための今後の課題と、本研究で得られた知見をヒトの耳鳴の診断、治療に応用するための方向性を提示した。

本研究が耳鳴研究にもたらした主な貢献は、(1) 耳鳴の動物モデルの妥当性についての知見を拡充したこと (2) 耳鳴の神経メカニズムについての従来仮説を実証する実験的なデータを報告したこと (3) 先行研究及び本研究で得られた知見を統一、整理することで、耳鳴の神経メカニズムを提示したことにある。



## 謝辞

本論文は、筆者が東京大学大学院情報理工学系研究科知能機械情報学専攻博士課程に在学中の研究成果をまとめたものである。論文執筆にあたってお世話になった方々への感謝の意をここに記したい。

本論文の主査であり、指導教員である高橋宏知講師には、修士課程から博士課程にわたってご指導いただいた。高橋先生には、神経科学の知識、研究計画の立案方法、研究の遂行方法、研究メンバーのマネジメント、成果のまとめ方といった研究者として必要な基礎能力をご教授いただいた。また、留学の機会をいただき、広く知識を学ぶ機会を与えていただいた。深謝致します。

神崎晶先生（慶應義塾大学耳鼻咽喉科）、廣瀬通孝先生（東京大学大学院情報理工学系研究科知能機械情報学専攻）、神崎亮平先生（同専攻）、國吉康夫先生（同専攻）には本論文の副査をお引き受けいただいた。神崎晶先生には筆者が修士課程の頃から現在にかけて、定期的に耳鳴研究に関する報告会にご参加いただき、臨床医としての見地も踏まえた貴重なご意見を多々いただいた。神崎亮平先生には、研究室の定例ミーティングで、毎回様々のご意見をいただいた。本論文第3章で実施した聴覚過敏の神経メカニズムの検討は、音響曝露後の抹消と中枢の機序の違いについて検討するようアドバイスをいただいたことがきっかけとなっている。廣瀬先生には、「本研究の工学・情報理工学における貢献」及び、「動物の耳鳴知覚とヒトの耳鳴知覚との対応性」についての考察を深めるためのご意見をいただいた。國吉先生には、本論文で実施した複数の実験内容の関係性を整理するためのご意見をいただいた。また、「本研究の工学・情報理工学における貢献」についての考察を深めるためのご意見をいただいた。4人の先生方に、深謝致します。

本研究を実施するにあたって、外部の研究機関に所属される先生方にもお力添えをいただいた。荻田喜代一先生（摂南大学薬学部）、山口太郎先生（摂南大学薬学部）には、強大音響曝露による内耳損傷の評価についてお力添えをいただいた。本論文第2章で示した内有毛細胞の免疫染色及び定量評価は山口先生に実施していただいた。深謝致します。また、加我君孝先生（東京大学名誉教授、東京医療センター名誉センター長）、藤坂洋一博士（リオン株式会社）、森本隆司氏（リオン株式会社）には、耳鳴研究に関する定期的な報告会の場で、耳鼻咽喉科の医師、補聴器メーカーの研究者として、貴重なご意見をいただいた。先生方に、深謝致します。

博士課程在学中には、海外で研究をする機会をいただいた。そこでお世話になった先生方には、研究者としての姿勢を深く学ばせていただいた。Israel Nelken 教授 (Hebrew University) には、電気生理実験の基礎、データ解析の手法について、1対1で深く学ばせていただいた。池内克史先生 (東京大学名誉教授, 現 Microsoft Research, Principal Researcher) には、インターンシップとして時系列データ解析のプロジェクトに関わらせていただいた。先生方に、深謝致します。

巻末に付した Sight プロジェクトは、鈴木良平氏 (東京大学大学院)、宗像悠里氏 (株式会社電通)、伏見遼平氏 (グーグル合同会社) と実施した。長年にわたって共にプロジェクトを進めてくれた皆様に、感謝致します。

本研究を実施するにあたって、当研究室に所属する教員・学生の皆様にも大変お世話になった。特任研究員の白松知世博士には、電気生理計測の手技や、データ解析方法について多くを学ばせていただいた。本論文第3章で実施した機械学習を用いた神経活動のデコーディングは、白松氏の研究に着想を得たものである。理化学研究所研究員の矢田祐一郎博士には、在学中にデータの解析方法について深く議論させていただいただけではなく、研究生活を心身ともに健康に過ごすための様々なアドバイスをいただいた。博士課程学生の三田毅氏、Emami Ali 氏には、研究会等で議論に参加していただいた。同課程の窪田智之氏には、本論文の内容について様々なフィードバックをいただいた。同課程の石津光太郎氏とは、第2章のオペラント学習系の立ち上げを行った。動物の学習や行動実験の結果に影響を及ぼす多様なパラメータを調整するにあたっては、石津氏の助言に大いに助けていただいた。後輩諸氏にも、実験、議論、論文の修正等で大変お世話になった。特に、修士課程の阿部泰己氏には、本論文第2章で実施した動物のプレパルス抑制と聴知覚との関係性についての実験を大いに助けていただき、本論文内容についても様々なフィードバックをいただいた。彼の協力がなければ、本論文は完成しなかったであろう。深謝致します。修士課程の松竹匠氏、可部泰生氏とは、それぞれ耳鳴の動物モデルの音嗜好性の調査、耳鳴患者の fMRI 計測といった、耳鳴研究に関連したプロジェクトを進行するにあたって助けていただいた。皆様に、感謝致します。

神崎・高橋研究室の教員・学生の皆様には、研究会、研究室合宿、その他さまざまな機会に研究・私生活共に助言をいただいた。皆様に、感謝致します。

研究室秘書の木村立代氏、岩月知香氏、富永真理子氏には、あらゆる面で研究生活をサポートしていただいた。皆様に、深謝致します。

最後に、私生活を支えてくれる家族に感謝して、本論文の謝辞とする。

本研究は、日本学術振興会科学研究会 (特別研究員 JP16J08360) の助成を受けた。

## 参考文献

- Abbott LF, Dayan P (1999) The effect of correlated variability on the accuracy of a population code. *Neural Comput* 11:91–101.
- Adamchic I, Toth T, Hauptmann C, Walger M, Langguth B, Klingmann I, Tass PA (2017) Acute effects and after-effects of acoustic coordinated reset neuromodulation in patients with chronic subjective tinnitus. *NeuroImage Clin* 15:541–558.
- Adams DL, Horton JC (2003) Capricious expression of cortical columns in the primate brain. *Nat Neurosci* 6:113–114.
- Alberti PW (1998) Noise, the most ubiquitous pollutant. *Noise Health* 1:3–5.
- Anari M, Axelsson A, Eliasson A, Magnusson L (1999) Hypersensitivity to sound--questionnaire data, audiometry and classification. *Scand Audiol* 28:219–230.
- Anderson J, Lampl I, Reichova I, Carandini M, Ferster D (2000) Stimulus dependence of two-state fluctuations of membrane potential in cat visual cortex. *Nat Neurosci* 3:617–621.
- Angelucci A, Levitt JB, Walton EJS, Hupe J-M, Bullier J, Lund JS (2002) Circuits for local and global signal integration in primary visual cortex. *J Neurosci* 22:8633–8646.
- Arieli A, Sterkin A, Grinvald A, Aertsen A (1996) Dynamics of ongoing activity: explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science* (80- ) 273:1868–1871.
- Attarha M, Bigelow J, Merzenich MM (2018) Unintended Consequences of White Noise Therapy for Tinnitus - Otolaryngology's Cobra Effect: A Review. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg* 144:938–943.
- Averbeck BB, Latham PE, Pouget A (2006) Neural correlations, population coding and computation. *Nat Rev Neurosci* 7:358–366.
- Baguley DM (2003) Hyperacusis. *J R Soc Med* 96:582–585.
- Baguley DM, McFerran DJ (2011) Hyperacusis and Disorders of Loudness Perception. In: *Textbook of Tinnitus* (Møller AR, Langguth B, De Ridder D, Kleinjung T, eds), pp 13–23. New York, NY: Springer New York.
- Bair W, Zohary E, Newsome WT (2001) Correlated firing in macaque visual area MT: time scales and relationship to behavior. *J Neurosci* 21:1676–1697.
- Bartlett EL, Wang X (2006) Neural Representations of Temporally Modulated Signals in the Auditory Thalamus of Awake Primates. *J Neurophysiol* 97:1005–1017.
- Bauer CA, Brozoski TJ, Holder TM, Caspary DM (2000) Effects of chronic salicylate on GABAergic activity in rat inferior colliculus. *Hear Res* 147:175–182.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (2007) *Neuroscience*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Berger JI, Coomber B (2015) Tinnitus-related changes in the inferior colliculus. *Front*

Neurol 6:61.

- Berger JI, Coomber B, Shackleton TM, Palmer AR, Wallace MN (2013) A novel behavioural approach to detecting tinnitus in the guinea pig. *J Neurosci Methods* 213:188–195.
- Blasdel GG, Lund JS (1983) Termination of afferent axons in macaque striate cortex. *J Neurosci* 3:1389–1413.
- Boettcher FA, Salvi RJ (1993) Functional changes in the ventral cochlear nucleus following acute acoustic overstimulation. *J Acoust Soc Am* 94:2123–2134.
- Borg E (1987) Loss of hair cells and threshold sensitivity during prolonged noise exposure in normotensive albino rats. *Hear Res* 30:119–126.
- Bowen GP, Lin D, Taylor MK, Ison JR (2003) Auditory cortex lesions in the rat impair both temporal acuity and noise increment thresholds, revealing a common neural substrate. *Cereb Cortex* 13:815–822.
- Boyen K, Başkent D, Van Dijk P (2015) The gap detection test: Can it be used to diagnose tinnitus? *Ear Hear* 36:e138-145.
- Brozoski TJ, Bauer CA (2016) Animal models of tinnitus. *Hear Res* 338:88–97.
- Brozoski TJ, Bauer CA, Caspary DM (2002) Elevated fusiform cell activity in the dorsal cochlear nucleus of chinchillas with psychophysical evidence of tinnitus. *J Neurosci* 22:2383–2390.
- Butler RA, Diamond IT, Neff WD (1957) Role of auditory cortex in discrimination of changes in frequency. *J Neurophysiol* 20:108–120.
- Buzsáki G (2002) Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33:325–340.
- Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C (2012) The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci* 13:407–420.
- Buzsáki G, Draguhn A (2004) Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* (80- ) 304:1926–1929.
- Cai S, Ma WLD, Young ED (2009) Encoding intensity in ventral cochlear nucleus following acoustic trauma: Implications for loudness recruitment. *JARO - J Assoc Res Otolaryngol* 10:5–22.
- Calford MB (2002) Dynamic representational plasticity in sensory cortex. *Neuroscience* 111:709–738.
- Campolo J, Lobarinas E, Salvi R (2013) Does tinnitus “fill in” the silent gaps? *Noise Heal* 15:398–405.
- Carpenter-Thompson JR, Akrofi K, Schmidt SA, Dolcos F, Husain FT (2014) Alterations of the emotional processing system may underlie preserved rapid reaction time in tinnitus. *Brain Res* 1567:28–41.
- Cazals Y (2000) Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. *Prog Neurobiol*

62:583–631.

- Chen G-D, Fechter LD (2003) The relationship between noise-induced hearing loss and hair cell loss in rats. *Hear Res* 177:81–90.
- Cohen MR, Kohn A (2011) Measuring and interpreting neuronal correlations. *Nat Neurosci* 14:811–819.
- Creutzfeldt O, Hellweg FC, Schreiner C (1980) Thalamocortical transformation of responses to complex auditory stimuli. *Exp brain Res* 39:87–104.
- Curto C, Sakata S, Marguet S, Itskov V, Harris KD (2009) A Simple Model of Cortical Dynamics Explains Variability and State Dependence of Sensory Responses in Urethane-Anesthetized Auditory Cortex. *J Neurosci* 29:10600–10612.
- Dan B (2005) Titus's Tinnitus. *J Hist Neurosci* 14:210–213.
- DeCharms RC, Merzenich MM (1996) Primary cortical representation of sounds by the coordination of action-potential timing. *Nature* 381:610–613.
- Deweese MR (2004) Shared and Private Variability in the Auditory Cortex. *J Neurophysiol* 92:1840–1855.
- Dietrich S (2004) Earliest historic reference of 'tinnitus' is controversial. *J Laryngol Otol* 118:487–488.
- Dietrich V, Nieschalk M, Stoll W, Rajan R, Pantev C (2001) Cortical reorganization in patients with high frequency cochlear hearing loss. *Hear Res* 158:95–101.
- Dlesmann M, Gewaltig MO, Aertsen A (1999) Stable propagation of synchronous spiking in cortical neural networks. *Nature* 402:529–533.
- Dziuganowska ZA (2016) Tinnitus - Characteristics and Therapy. *Int J Bioorganic Chem Mol Biol* 4:17–23.
- Ecker AS, Berens P, Cotton RJ, Subramaniyan M, Denfield GH, Cadwell CR, Smirnakis SM, Bethge M, Tolias AS (2014) State dependence of noise correlations in macaque primary visual cortex. *Neuron* 82:235–248.
- Eggermont JJ (1984) Tinnitus: some thoughts about its origin. *J Laryngol Otol* 98:31–37.
- Eggermont JJ (1990) On the pathophysiology of tinnitus; A review and a peripheral model. *Hear Res* 48:111–123.
- Eggermont JJ (1997) Firing rate and firing synchrony distinguish dynamic from steady state sound. *Neuroreport* 8:2709–2713.
- Eggermont JJ (2013) Hearing loss, hyperacusis, or tinnitus: what is modeled in animal research? *Hear Res* 295:140–149.
- Eggermont JJ, Komiya H (2000) Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood. *Hear Res* 142:89–101.
- Eggermont JJ, Roberts LE (2004) The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci* 27:676–

682.

- Engel AK, Fries P, Singer W (2001) Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* 2:704–716.
- Engineer ND, Riley JR, Seale JD, Vrana WA, Shetake JA, Sudanagunta SP, Borland MS, Kilgard MP, Mikell C, Sisti MB, McKhann GM (2011) Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. *Nature* 470:101–104.
- Erlandsson SI, Holgers K-M (2001) The impact of perceived tinnitus severity on health-related quality of life with aspects of gender. *Noise Health* 3:39–51.
- Fendt M, Li L, Yeomans JS (2001) Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychopharmacology (Berl)* 156:216–224.
- Finlayson PG, Kaltenbach JA (2009) Alterations in the spontaneous discharge patterns of single units in the dorsal cochlear nucleus following intense sound exposure. *Hear Res* 256:104–117.
- Flor H (2002) The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 27:215–227.
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375:482–484.
- Flor H, Nikolajsen L, Jensen TS, Staehelin Jensen T, Jensen TS (2006) Phantom limb pain: A case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 7:873–881.
- Folmer RL, Griest SE, Meikle MB, Martin WH (1999) Tinnitus severity, loudness, and depression. *Otolaryngol - Head Neck Surg* 121:48–51.
- Fournier P, Hébert S (2013) Gap detection deficits in humans with tinnitus as assessed with the acoustic startle paradigm: does tinnitus fill in the gap? *Hear Res* 295:16–23.
- Franks NP (2008) General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* 9:370–386.
- Frien A, Eckhorn R (2000) Functional coupling shows stronger stimulus dependency for fast oscillations than for low-frequency components in striate cortex of awake monkey. *Eur J Neurosci* 12:1466–1478.
- Fujii K, Nagata C, Nakamura K, Kawachi T, Takatsuka N, Oba S, Shimizu H (2011) Prevalence of Tinnitus in Community-Dwelling Japanese Adults. *J Epidemiol* 21:299–304.
- Funamizu A, Kanzaki R, Takahashi H (2013) Pre-Attentive, Context-Specific Representation of Fear Memory in the Auditory Cortex of Rat. *PLoS One* 8:e63655.
- Galazyuk A, Hébert S (2015) Gap-prepulse inhibition of the acoustic startle reflex (GPIAS) for tinnitus assessment: Current status and future directions. *Front Neurol* 6:88.

- Gannot S, Vincent E, Markovich-Golan S, Ozerov A (2017) A Consolidated Perspective on Multimicrophone Speech Enhancement and Source Separation. *IEEE/ACM Trans Audio Speech Lang Process* 25:692–730.
- Garraghty PE, Sur M (1990) Morphology of single intracellularly stained axons terminating in area 3b of macaque monkeys. *J Comp Neurol* 294:583–593.
- Gerven M Van, Farquhar J, Schaefer R, Vlek R, Geuze J, Nijholt A, Ramsey N, Haselager P, Vuurpijl L, Gielen S, Desain P (2009) The brain-computer interface cycle. *J Neural Eng* 6:e041001.
- Gilbert C, Wiesel T (1989) Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connections in cat visual cortex. *J Neurosci* 9:2432–2442.
- Gilbert CD, Wiesel TN (1992) Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature* 356:150–152.
- Goebel G, Hiller W (1994) The tinnitus questionnaire. A standard instrument for grading the degree of tinnitus. Results of a multicenter study with the tinnitus questionnaire. *HNO* 42:166–172.
- Goldberg JM, Neff WD (1961) Frequency discrimination after bilateral ablation of cortical auditory areas. *J Neurophysiol* 24:119–128.
- Goldman DR, Holme R (2010) Hearing loss and tinnitus--the hidden healthcare time bomb. *Drug Discov Today* 15:253–255.
- Golm D, Schmidt-Samoa C, Dechent P, Kröner-Herwig B (2013) Neural correlates of tinnitus related distress: An fMRI-study. *Hear Res* 295:87–99.
- Goodwin PE, Johnson RM (1980) A comparison of reaction times to tinnitus and nontinnitus frequencies. *Ear Hear* 1:148–155.
- Gopinath B, McMahon CM, Roctchina E, Karpa MJ, Mitchell P (2010a) Risk Factors and Impacts of Incident Tinnitus in Older Adults. *Ann Epidemiol* 20:129–135.
- Gopinath B, McMahon CM, Roctchina E, Karpa MJ, Mitchell P (2010b) Incidence, persistence, and progression of tinnitus symptoms in older adults: The blue mountains hearing study. *Ear Hear* 31:407–412.
- Graham JDP, Parker WA (1948) The toxic manifestations of sodium salicylate therapy. *Q J Med* 17:153–163.
- Gray CM, König P, Engel AK, Singer W (1989) Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338:334–337.
- Grüsser SM, Winter C, Mühlnickel W, Denke C, Karl A, Villringer K, Flor H (2001) The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. *Neuroscience* 102:263–272.

- Gu JW, Halpin CF, Nam E-C, Levine RA, Melcher JR (2010) Tinnitus, Diminished Sound-Level Tolerance, and Elevated Auditory Activity in Humans With Clinically Normal Hearing Sensitivity. *J Neurophysiol* 104:3361–3370.
- Guitton M, Caston J, Ruel J (2003) Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors. *J Neurosci* 23:3944–3952.
- Guo W, Chambers AR, Darrow KN, Hancock KE, Shinn-Cunningham BG, Polley DB (2012) Robustness of Cortical Topography across Fields, Laminae, Anesthetic States, and Neurophysiological Signal Types. *J Neurosci*.
- Haller S, Birbaumer N, Veit R (2010) Real-time fMRI feedback training may improve chronic tinnitus. *Eur Radiol* 20:696–703.
- Hayes SH, Radziwon KE, Stolzberg DJ, Salvi RJ (2014) Behavioral models of tinnitus and hyperacusis in animals. *Front Neurol* 5:1–15.
- Heffner H, Masterton B (1980) Hearing in Glires: Domestic rabbit, cotton rat, feral house mouse, and kangaroo rat. *J Acoust Soc Am* 68:1584–1599.
- Heffner HE, Heffner RS (2012) Behavioral tests for tinnitus in animals. In: *Tinnitus* (Eggermont JJ, Zeng FG, Popper AN, Fay RR, eds), pp 21–58. Springer.
- Heffner HE, Heffner RS, Contos C, Ott T (1994) Audiogram of the hooded Norway rat. *Hear Res* 73:244–247.
- Heller AJ (2003) Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 36:239–248.
- Hellwig B, Schiiz A, Aertsen A (1994) Biological Cybernetics a Golgi study in the mouse cerebral cortex. 12:1–12.
- Henderson D, Bielefeld EC, Lobarinas E, Tanaka C (2011) Noise-Induced Hearing Loss: Implication for Tinnitus. In: *Textbook of Tinnitus* (Møller AR, Langguth B, De Ridder D, Kleinjung T, eds), pp 301–309. New York, NY: Springer New York.
- Herráiz C, Diges I (2011) Tinnitus and Hyperacusis/Phonophobia. In: *Textbook of Tinnitus* (Møller AR, Langguth B, De Ridder D, Kleinjung T, eds), pp 455–461. New York, NY: Springer New York.
- Hoffman HJ, Reed GW (2004) Epidemiology of tinnitus. In: *Tinnitus: Theory and management* (Snow JB, ed), pp 16–41. PMPH-USA.
- Horton JG, Adams DL (2005) The cortical column: A structure without a function. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 360:837–862.
- Hu SS, Mei L, Chen JY, Huang ZW, Wu H (2014) Expression of immediate-early genes in the inferior colliculus and auditory cortex in salicylate-induced tinnitus in rat. *Eur J Histochem* 58:2294.
- Hunter KP, Willott JF (1993) Effects of bilateral lesions of auditory cortex in mice on the



- acoustic startle response. *Physiol Behav* 54:1133–1139.
- Irvine DRF, Rajan R, McDermott HJ (2000) Injury-induced reorganization in adult auditory cortex and its perceptual consequences. *Hear Res* 147:188–199.
- Ishii EK, Talbott EO (1998) Race/Ethnicity Differences in the Prevalence of Noise-Induced Hearing Loss in a Group of Metal Fabricating Workers. *J Occup Environ Med* 40:661–666.
- Ison JR, Hammond GR, Krauter EE (1973) Effects of experience on stimulus-induced reflex inhibition in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 83:324–336.
- Ison JR, O'Connor K, Bowen GP, Bocirnea A (1991) Temporal resolution of gaps in noise by the rat is lost with functional decortication. *Behav Neurosci* 105:33–40.
- Jastreboff PJ (1990) Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res* 8:221–254.
- Jastreboff PJ, Brennan JF, Coleman JK, Sasaki CT (1988) Phantom Auditory Sensation in Rats: An Animal Model for Tinnitus. *Behav Neurosci* 102:811–822.
- Jastreboff PJ, Brennan JF, Sasaki CT (1991) Quinine-induced tinnitus in rats. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:1162–1166.
- Jastreboff PJ, Hazell JWP (1993) A neurophysiological approach to tinnitus: Clinical implications. *Br J Audiol* 27:7–17.
- Jastreboff PJ, Jastreboff MM (2006) Tinnitus Retraining Therapy: A Different View on Tinnitus. *J Oto-Rhino-Laryngology* 68:23–29.
- Jeanmonod D, Magnin M, Morel A (1996) Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain* 119:363–375.
- Jefferys J, Traub R, Whittington M (1996) Neuronal networks for induced '40 Hz' rhythms. *Trends Neurosci* 19:202–208.
- Jun HJ, Park MK (2013) Cognitive Behavioral Therapy for Tinnitus: Evidence and Efficacy. *Korean J Audiol* 17:101–104.
- Kajikawa Y, Schroeder CE (2011) How local is the local field potential? *Neuron* 72:847–858.
- Kalappa BI, Brozoski TJ, Turner JG, Caspary DM (2014) Single unit hyperactivity and bursting in the auditory thalamus of awake rats directly correlates with behavioural evidence of tinnitus. *J Physiol* 592:5065–5078.
- Kaltenbach JA (2011) Tinnitus: Models and mechanisms. *Hear Res* 276:52–60.
- Kaltenbach JA, Czaja JM, Kaplan CR (1992) Changes in the tonotopic map of the dorsal cochlear nucleus following induction of cochlear lesions by exposure to intense sound. *Hear Res* 59:213–223.
- Kaltenbach JA, Zhang J, Afman CE (2000) Plasticity of spontaneous neural activity in the

- dorsal cochlear nucleus after intense sound exposure. *Hear Res* 147:282–292.
- Kamke MR, Brown M, Irvine DRF (2003) Plasticity in the tonotopic organization of the medial geniculate body in adult cats following restricted unilateral cochlear lesions. *J Comp Neurol* 459:355–367.
- Kano R, Usami K, Noda T, Shiramatsu TI, Kanzaki R, Kawai K, Takahashi H (2015) Vagus Nerve Stimulation-Induced Synchrony Modulation of Local Field Potential in the Rat Cerebral Cortex. *Electron Commun Japan* 98:47–56.
- Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG, Flor H (2001) Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci* 21:3609–3618.
- Katzner S, Nauhaus I, Benucci A, Bonin V, Ringach DL, Carandini M (2009) Local Origin of Field Potentials in Visual Cortex. *Neuron* 61:35–41.
- Kelly JB, Masterton B (1977) Auditory sensitivity of the albino rat. *J Comp Physiol Psychol* 91:930–936.
- Kilgard MP (2012) Harnessing plasticity to understand learning and treat disease. *Trends Neurosci* 35:715–722.
- Kimura R, Saiki A, Fujiwara-Tsukamoto Y, Ohkubo F, Kitamura K, Matsuzaki M, Sakai Y, Isomura Y (2012) Reinforcing operandum: rapid and reliable learning of skilled forelimb movements by head-fixed rodents. *J Neurophysiol* 108:1781–1792.
- Kleinjung T, Eichhammer P, Langguth B, Jacob P, Marienhagen J, Hajak G, Wolf SR, Strutz J (2005) Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol - Head Neck Surg* 132:566–569.
- Kojima T, Kanzaki S, Oishi N, Ogawa K (2017) Clinical characteristics of patients with tinnitus evaluated with the Tinnitus Sample Case History Questionnaire in Japan: A case series. *PLoS One* 12:e0180609.
- Kolb B, Whishaw IQ (1981) Decortication of rats in infancy or adulthood produced comparable functional losses on learned and species-typical behaviors. *J Comp Physiol Psychol* 95:468–483.
- Komiya H, Eggermont JJ (2000) Spontaneous firing activity of cortical neurons in adult cats with reorganized tonotopic map following pure-tone trauma. *Acta Otolaryngol* 120:750–756.
- Krasowski MD, Harrison NL (1999) General anaesthetic actions on ligand-gated ion channels. *Cell Mol Life Sci* 55:1278–1303.
- Kratz MB, Manis PB (2015) Spatial organization of excitatory synaptic inputs to layer 4 neurons in mouse primary auditory cortex. *Front Neural Circuits* 9:1–17.
- Kujawa SG, Liberman MC (2009) Adding Insult to Injury: Cochlear Nerve Degeneration

- after “Temporary” Noise-Induced Hearing Loss. *J Neurosci* 29:14077–14085.
- Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J, Varela FJ (1999) Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp* 8:194–208.
- Land R, Engler G, Kral A, Engel AK (2012) Auditory evoked bursts in mouse visual cortex during isoflurane anesthesia. *PLoS One* 7:e49855.
- Leaver AM, Renier L, Chevillet MA, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP (2011) Dysregulation of Limbic and Auditory Networks in Tinnitus. *Neuron* 69:33–43.
- Leaver AM, Seydell-Greenwald A, Rauschecker JP (2016) Auditory-limbic interactions in chronic tinnitus: Challenges for neuroimaging research. *Hear Res* 334:49–57.
- Leaver AM, Seydell-Greenwald A, Turesky TK, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP (2012) Cortico-limbic morphology separates tinnitus from tinnitus distress. *Front Syst Neurosci* 6:1–14.
- LeDoux JE, Farb CR, Romanski LM (1991) Overlapping projections to the amygdala and striatum from auditory processing areas of the thalamus and cortex. *Neurosci Lett* 134:139–144.
- Levine RA (1999) Somatic (craniocervical) tinnitus and the dorsal cochlear nucleus hypothesis. *Am J Otolaryngol* 20:351–362.
- Li H, Mizuno N (1997) Single neurons in the spinal trigeminal and dorsal column nuclei project to both the cochlear nucleus and the inferior colliculus by way of axon collaterals: A fluorescent retrograde double-labeling study in the rat. *Neurosci Res* 29:135–142.
- Li L, Du Y, Li N, Wu X, Wu Y (2009) Top-down modulation of prepulse inhibition of the startle reflex in humans and rats. *Neurosci Biobehav Rev* 33:1157–1167.
- Lieberman MC (1987) Chronic ultrastructural reconstruction changes in acoustic trauma : Serial-section of stereocilia and cuticular plates. *Science* (80- ) 26:65–88.
- Lieberman MC, Dodds LW (1984) Single-neuron labeling and chronic cochlear pathology. II. Stereocilia damage and alterations of spontaneous discharge rates. *Hear Res* 16:43–53.
- Lindén H, Tetzlaff T, Potjans TC, Pettersen KH, Grün S, Diesmann M, Einevoll GT (2011) Modeling the spatial reach of the LFP. *Neuron* 72:859–872.
- Liu X, Zhou L, Ding F, Wang Y, Yan J (2015) Local field potentials are local events in the mouse auditory cortex. *Eur J Neurosci* 42:2289–2297.
- Llinás R, Ribary U, Contreras D, Pedroarena G (1998) The neuronal basis for consciousness. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 353:1841–1849.
- Llinás RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP (1999) Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by

- magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:15222–15227.
- Lobarinas E, Hayes SH, Allman BL (2013) The gap-startle paradigm for tinnitus screening in animal models: Limitations and optimization. *Hear Res* 295:150–160.
- Lobarinas E, Yang G, Sun W, Ding D, Mirza N, Dalby-Brown W, Hilczmayer E, Fitzgerald S, Zhang L, Salvi R (2006) Salicylate- and quinine-induced tinnitus and effects of memantine. *Acta Otolaryngol Suppl* 126:13–19.
- Longenecker RJ, Alghamdi F, Rosen MJ, Galazyuk AV (2016) Prepulse inhibition of the acoustic startle reflex vs. auditory brainstem response for hearing assessment. *Hear Res* 339:80–93.
- Ma WLD, Hidaka H, May BJ (2006) Spontaneous activity in the inferior colliculus of CBA/J mice after manipulations that induce tinnitus. *Hear Res* 212:9–21.
- Ma WLD, Young ED (2006) Dorsal cochlear nucleus response properties following acoustic trauma: Response maps and spontaneous activity. *Hear Res* 216–217:176–188.
- Makin TR, Bensmaia SJ (2017) Stability of Sensory Topographies in Adult Cortex. *Trends Cogn Sci* 21:195–204.
- Malach R, Amir Y, Harel M, Grinvald A (1993) Relationship between intrinsic connections and functional architecture revealed by optical imaging and in vivo targeted biocytin injections in primate striate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:10469–10473.
- Manzoor NF, Licari FG, Klapchar M, Elkin RL, Gao Y, Chen G, Kaltenbach JA (2012) Noise-induced hyperactivity in the inferior colliculus: its relationship with hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus. *J Neurophysiol* 108:976–988.
- Marks KL, Martel DT, Wu C, Basura GJ, Roberts LE, Schwartz-Leyzac KC, Shore SE (2018) Auditory-somatosensory bimodal stimulation desynchronizes brain circuitry to reduce tinnitus in Guinea pigs and humans. *Sci Transl Med* 10:1–10.
- Marriage J, Barnes NM (1995) Is central hyperacusis a symptom of 5-hydroxytryptamine (5-HT) dysfunction? *J Laryngol Otol* 109:915–921.
- Marsh R, Hoffman HS, Stitt CL (1973) Temporal integration in the acoustic startle reflex of the rat. *J Comp Physiol Psychol* 82:507–511.
- Martinez-Devesa P, Waddell A, Perera R, Theodoulou M (2007) Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD005233.
- May J, Ramachandran V, Cacace AT (2011) Tinnitus and Vestibular Schwannoma: Overview and Clinical Correlations. In: *Textbook of Tinnitus* (Møller AR, Langguth B, De Ridder D, Kleinjung T, eds), pp 317–325. New York, NY: Springer New York.
- Mazurek B, Olze H, Haupt H, Szczepek AJ (2010) The more the worse: The grade of noise-induced hearing loss associates with the severity of tinnitus. *Int J Environ Res Public Health* 7:3071–3079.

- McCormick J, Matusitz J (2010) The Impact on U.S. Society of Noise-Induced and Music-Induced Hearing Loss Caused by Personal Media Players. *Int J List* 24:125–140.
- McKee GJ, Stephens SD (1992) An investigation of normally hearing subjects with tinnitus. *Audiology* 31:313–317.
- McNeill C, Távora-Vieira D, Alnafjan F, Searchfield GD, Welch D (2012) Tinnitus pitch, masking, and the effectiveness of hearing aids for tinnitus therapy. *Int J Audiol* 51:914–919.
- Meikle MB, Vernon J, Johnson RM (1984) The Perceived severity of tinnitus: Some observations concerning a large population of tinnitus clinic patients. *Otolaryngol Neck Surg* 92:689–696.
- Melcher JR, Kiang NYS (1996) Generators of the brainstem auditory evoked potential in cat III: Identified cell populations. *Hear Res* 93:52–71.
- Meyer DR, Woolsey CN (1952) Effects of localized cortical destruction on auditory discriminative conditioning in cat. *J Neurophysiol* 15:149–162.
- Mitchison G, Crick F (1982) Long axons within the striate cortex: their distribution, orientation, and patterns of connection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79:3661–3665.
- Miyawaki Y, Uchida H, Yamashita O, Sato M, Morito Y, Tanabe HC, Sadato N, Kamitani Y (2008) Visual Image Reconstruction from Human Brain Activity using a Combination of Multiscale Local Image Decoders. *Neuron* 60:915–929.
- Molina-Luna K, Hertler B, Buitrago MM, Luft AR (2008) Motor learning transiently changes cortical somatotopy. *Neuroimage* 40:1748–1754.
- Møller AR (2000) Similarities between severe tinnitus and chronic pain. *J Am Acad Audiol* 11:115–124.
- Møller AR (1997) Similarities between chronic pain and tinnitus. *Am J Otol* 18:577–585.
- Møller AR (2011a) Introduction. In: *Textbook of Tinnitus* (Møller AR, Langguth B, De Ridder D, Kleinjung T, eds), pp 3–7. New York, NY: Springer New York.
- Møller AR (2011b) Epidemiology of Tinnitus in Adults. In: *Textbook of Tinnitus* (Møller AR, Langguth B, De Ridder D, Kleinjung T, eds), pp 29–37. New York, NY: Springer New York.
- Møller AR (2011c) Misophonia, Phonophobia, and “Exploding Head” Syndrome. In: *Textbook of Tinnitus* (Møller AR, Langguth B, De Ridder D, Kleinjung T, eds), pp 25–27. New York, NY: Springer New York.
- Moore BCJ, Glasberg BR, Hess RF, Birchall JP (1985) Effects of flanking noise bands on the rate of growth of loudness of tones in normal and recruiting ears. *J Acoust Soc Am* 77:1505–1513.
- Moore BCJ, Vinay SN (2009) Enhanced discrimination of low-frequency sounds for subjects

- with high-frequency dead regions. *Brain* 132:524–536.
- Moore GP, Segundo JP, Perkel DH, Levitan H (1970) Statistical Signs of Synaptic Interaction in Neurons. *Biophys J* 10:876–900.
- Moreno-Paublete R, Canlon B, Cederroth CR (2017) Differential Neural Responses Underlying the Inhibition of the Startle Response by Pre-Pulses or Gaps in Mice. *Front Cell Neurosci* 11:19.
- Mühlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H (1998) Reorganization of Auditory Cortex in Tinnitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:10340–10343.
- Mukamel R, Gelbard H, Arieli A, Hasson U, Fried I, Malach R (2005) Coupling between neuronal firing, field potentials, and fMRI in human auditory cortex. *Science* (80-) 309:951–954.
- Newman CW, Sandridge SA, Jacobson GP (1998) Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. *J Am Acad Audiol* 9:153–160.
- Ngan EM, May BJ (2001) Relationship between the auditory brainstem response and auditory nerve thresholds in cats with hearing loss. *Hear Res* 156:44–52.
- Nieschalk M, Hustert B, Stoll W (1998) Auditory reaction times in patients with chronic tinnitus with normal hearing. *Am J Otol* 19:611–618.
- Nikolajsen L, Jensen T (2001) Phantom limb pain. *Br J Anaesth* 87:107–116.
- NIOSH (1998) Criteria for a recommended standard... occupational noise exposure, revised criteria 1998.
- Noda T, Amemiya T, Shiramatsu TI, Takahashi H (2017) Stimulus Phase Locking of Cortical Oscillations for Rhythmic Tone Sequences in Rats. *Front Neural Circuits* 11:1–13.
- Noda T, Kanzaki R, Takahashi H (2013) Population activity in auditory cortex of the awake rat revealed by recording with dense microelectrode array. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013:1538–1541.
- Noda T, Takahashi H (2015) Anesthetic effects of isoflurane on the tonotopic map and neuronal population activity in the rat auditory cortex. *Eur J Neurosci* 42:2298–2311.
- Noreña AJ (2011) An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. *Neurosci Biobehav Rev* 35:1089–1109.
- Noreña AJ, Eggermont JJ (2003) Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. *Hear Res* 183:137–153.
- Noreña AJ, Micheyl C, Chéry-Croze S, Collet L (2002) Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: Implications for the underlying mechanisms of tinnitus. *Audiol*

- Neuro-Otology 7:358–369.
- Okun M, Naim A, Lampl I (2010) The Subthreshold Relation between Cortical Local Field Potential and Neuronal Firing Unveiled by Intracellular Recordings in Awake Rats. *J Neurosci* 30:4440–4448.
- Osumi M, Ichinose A, Sumitani M, Wake N, Sano Y, Yozu A, Kumagaya S, Kuniyoshi Y, Morioka S (2017) Restoring movement representation and alleviating phantom limb pain through short-term neurorehabilitation with a virtual reality system. *Eur J Pain* 21:140–147.
- Osumi M, Sumitani M, Wake N, Sano Y, Ichinose A, Kumagaya S, Kuniyoshi Y, Morioka S (2015) Structured movement representations of a phantom limb associated with phantom limb pain. *Neurosci Lett* 605:7–11.
- Oxford English Dictionary (2018) Oxford English Dictionary Online. Oxford English Dict.
- Park J, White AR, Ernst E (2000) Efficacy of Acupuncture as a Treatment for Tinnitus. *Arch Otolaryngol Neck Surg* 126:489–492.
- Park YM, Na WS, Park IY, Suh MW, Rhee CK, Chung PS, Jung JY (2013) Trans-canal laser irradiation reduces tinnitus perception of salicylate treated rat. *Neurosci Lett* 544:131–135.
- Penfield W, Boldrey E (1937) Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60:389–443.
- Pesaran B, Vinck M, Einevoll GT, Sirota A, Fries P, Siegel M (2018) Investigating large-scale brain dynamics using field potential recordings : Analysis and interpretation. *Nat Neurosci* 21:903–919.
- Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I (2002) Functional neuroanatomy of emotion: A meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16:331–348.
- Phillips DP (1993) Neural Representation of Stimulus Times in the Primary Auditory Cortex. *Ann N Y Acad Sci* 682:104–118.
- Plack CJ, Barker D, Prendergast G (2014) Perceptual consequences of “hidden” hearing loss. *Trends Hear* 18:1–11.
- Plewania C, Reimold M, Najib A, Brehm B, Reischl G, Plontke SK, Gerloff C (2007) Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 28:238–246.
- Poulet JFA, Fernandez LMJ, Crochet S, Petersen CCH (2012) Thalamic control of cortical states. *Nat Neurosci* 15:370–372.
- Poulet JFA, Petersen CCH (2008) Internal brain state regulates membrane potential synchrony in barrel cortex of behaving mice. *Nature* 454:881–885.

- Quaranta A, Portalatini P, Henderson D (1998) Temporary and permanent threshold shift: an overview. *Scand Audiol Suppl* 48:75–86.
- Rabinowitz PM (2000) Noise-induced hearing loss. *Am Fam Physician* 61:2759–2760.
- Radziwon KE, June KM, Stolzberg DJ, Xu-Friedman MA, Salvi RJ, Dent ML (2009) Behaviorally measured audiograms and gap detection thresholds in CBA/CAJ mice. *J Comp Physiol A Neuroethol Sensory, Neural, Behav Physiol* 195:961–969.
- Rajan R, Irvine DRF, Wise LZ, Heil P (1993) Effect of unilateral partial cochlear lesions in adult cats on the representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex. *J Comp Neurol* 338:17–49.
- Ralli M, Lobarinas E, Fetoni AR, Stolzberg D, Salvi R (2010) Comparison of salicylate- and quinine-induced tinnitus in rats: development, time course, and evaluation of audiologic correlates. *Otol Neurotol* 31:823–831.
- Ralli M, Troiani D, Podda MV, Paciello F, Eramo SLM, de Corso E, Salvi R, Paludetti G, Fetoni AR (2014) The effect of the NMDA channel blocker memantine on salicylate-induced tinnitus in rats. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 34:198–204.
- Rauschecker JP (1999) Auditory cortical plasticity: a comparison with other sensory systems. *Trends Neurosci* 22:74–80.
- Rauschecker JP, Leaver AM, Mühlau M (2010) Tuning Out the Noise: Limbic-Auditory Interactions in Tinnitus. *Neuron* 66:819–826.
- Rauschka H, Aboul-Enein F, Bauer J, Nobis H, Lassmann H, Schmidbauer M (2007) Acute cerebral white matter damage in lethal salicylate intoxication. *Neurotoxicology* 28:33–37.
- Reed A, Riley J, Carraway R, Carrasco A, Perez C, Jakkamsetti V, Kilgard MP (2011) Cortical Map Plasticity Improves Learning but Is Not Necessary for Improved Performance. *Neuron* 70:121–131.
- Reijmers L, Peeters B (1994) Effects of Acoustic Prepulses on the Startle Reflex in Rats - a Parametric Analysis. *Brain Res* 667:174–180.
- Riedl D, Rumpold G, Schmidt A, Zorowka PG, Bliem HR, Moschen R (2015) The influence of tinnitus acceptance on the quality of life and psychological distress in patients with chronic tinnitus. *Noise Health* 17:374–381.
- Robertson D, Irvine DRF (1989) Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol* 282:456–471.
- Rojas MJ, Navas JA, Rector DM (2006) Evoked response potential markers for anesthetic and behavioral states. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 291:189–196.
- Ropp T-JF, Tiedemann KL, Young ED, May BJ (2014) Effects of Unilateral Acoustic Trauma on Tinnitus-Related Spontaneous Activity in the Inferior Colliculus. *J Assoc*



- Res Otolaryngol 15:1007–1022.
- Rossi S, De Capua A, Olivelli M, Bartalini S, Falzarano V, Filippone G, Passero S (2007) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic tinnitus: a randomised, crossover, double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:857–863.
- Rüttiger L, Singer W, Panford-Walsh R, Matsumoto M, Lee SC, Zuccotti A, Zimmermann U, Jaumann M, Rohbock K, Xiong H, Knipper M (2013) The reduced cochlear output and the failure to adapt the central auditory response causes tinnitus in noise exposed rats. *PLoS One* 8:e57247.
- Ryali S, Supekar K, Abrams DA, Menon V (2010) Sparse logistic regression for whole-brain classification of fMRI data. *Neuroimage* 51:752–764.
- Saleem AB, Chadderton P, Aperia-Schoute J, Harris KD, Schultz SR (2010) Methods for predicting cortical UP and DOWN states from the phase of deep layer local field potentials. *J Comput Neurosci* 29:49–62.
- Salvi R, Lobarinas E, Sun W (2011) Behavioral animal models of tinnitus, pharmacology, and treatment. In: *Textbook of Tinnitus* (Møller AR, Langguth B, De Ridder D, Kleinjung T, eds), pp 133–144. New York, NY: Springer New York.
- Salvi RJ, Saunders SS, Gratton MA, Arehole S, Powers N (1990) Enhanced evoked response amplitudes in the inferior colliculus of the chinchilla following acoustic trauma. *Hear Res* 50:245–258.
- Sanchez L (2004) The epidemiology of tinnitus. *Audiol Med* 2:8–17.
- Sano Y, Ichinose A, Wake N, Osumi M, Sumitani M, Kumagaya S, Kuniyoshi Y (2015) Reliability of phantom pain relief in neurorehabilitation using a multimodal virtual reality system. In: *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pp 2482–2485. IEEE.
- Sano Y, Wake N, Ichinose A, Osumi M, Oya R, Sumitani M, Kumagaya S, Kuniyoshi Y (2016) Tactile feedback for relief of deafferentation pain using virtual reality system: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil* 13:61.
- Schaette R (2014) Tinnitus in men, mice (as well as other rodents), and machines. *Hear Res* 311:63–71.
- Schaette R, Kempter R (2006) Development of tinnitus-related neuronal hyperactivity through homeostatic plasticity after hearing loss: a computational model. *Eur J Neurosci* 23:3124–3138.
- Schaette R, McAlpine D (2011) Tinnitus with a Normal Audiogram: Physiological Evidence for Hidden Hearing Loss and Computational Model. *J Neurosci* 31:13452–13457.
- Schecklmann M, Landgrebe M, Langguth B, Vielsmeier V, Kleinjung T, Lehner A, Kreuzer

- P, Poepl TB, Figueiredo R, Azevedo A, Binetti AC, Elgoyhen AB, Rates M, Coelho C, Vanneste S, De Ridder D, Van De Heyning P, Zeman F, Koller M (2014) Phenotypic characteristics of hyperacusis in tinnitus. *PLoS One* 9:e86944.
- Schwaber MK (2003) Medical evaluation of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 36:287–292.
- Seki S, Eggermont JJ (2002) Changes in cat primary auditory cortex after minor-to-moderate pure-tone induced hearing loss. *Hear Res* 173:172–186.
- Seki S, Eggermont JJ (2003) Changes in spontaneous firing rate and neural synchrony in cat primary auditory cortex after localized tone-induced hearing loss. *Hear Res* 180:28–38.
- Shadlen MN, Newsome WT (1998) The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding. *J Neurosci* 18:3870–3896.
- Shamma SA (1985) Speech processing in the auditory system II: Lateral inhibition and the central processing of speech evoked activity in the auditory nerve. *J Acoust Soc Am* 78:1622–1632.
- Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR (2010) Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med* 123:711–718.
- Sheppard A, Hayes SH, Chen GD, Ralli M, Salvi R (2014) Review of salicylate-induced hearing loss, neurotoxicity, tinnitus and neuropathophysiology. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 34:79–93.
- Shiramatsu TI, Noda T, Akutsu K, Takahashi H (2016) Tonotopic and Field-Specific Representation of Long-Lasting Sustained Activity in Rat Auditory Cortex. *Front Neural Circuits* 10:59.
- Shmuel A, Korman M, Sterkin A, Harel M, Ullman S, Malach R, Grinvald A (2005) Retinotopic Axis Specificity and Selective Clustering of Feedback Projections from V2 to V1 in the Owl Monkey. *J Neurosci* 25:2117–2131.
- Sindhusake D, Golding M, Newall P, Rubin G, Jakobsen K, Mitchell P (2003) Risk Factors for Tinnitus in a Population of Older Adults: The Blue Mountains Hearing Study. *Ear Hear* 24:501–507.
- Singer W (2010) Temporal Coherence: A Versatile Code for the Definition of Relations. *Senses A Compr Ref* 2:1–9.
- Smith MA, Kohn A (2008) Spatial and Temporal Scales of Neuronal Correlation in Primary Visual Cortex. *J Neurosci* 28:12591–12603.
- Smith PA, Davis A, Ferguson M, Lutman ME (2000) The prevalence and type of social noise exposure in young adults in England. *Noise Health* 2:41–56.
- Snyder RL, Sinex DG, McGee JD, Walsh EW (2000) Acute spiral ganglion lesions change

- the tuning and tonotopic organization of cat inferior colliculus neurons. *Hear Res* 147:200–220.
- Spoendlin H (1972) Innervation Densities of the Cochlea. *Acta Otolaryngol* 73:235–248.
- Stephens SDG (1984) The treatment of tinnitus—a historical perspective. *J Laryngol Otol* 98:963–972.
- Stockdale D, McFerran D, Brazier P, Pritchard C, Kay T, Dowrick C, Hoare DJ (2017) An economic evaluation of the healthcare cost of tinnitus management in the UK. *BMC Health Serv Res* 17:1–9.
- Su YY, Luo B, Jin Y, Wu SH, Lobarinas E, Salvi RJ, Chen L (2012) Altered Neuronal Intrinsic Properties and Reduced Synaptic Transmission of the Rat’s Medial Geniculate Body in Salicylate-Induced Tinnitus. *PLoS One* 7:e46969.
- Sugase Y, Yamane S, Kawano K (1999) Global and ne information coded by single neurons in the temporal visual cortex. *Nature* 400:869–873.
- Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL (2001) Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: Current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology (Berl)* 156:194–215.
- Szczepaniak WS, Møller AR (1995) Evidence of decreased GABAergic influence on temporal integration in the inferior colliculus following acute noise exposure: a study of evoked potentials in the rat. *Neurosci Lett* 196:77–80.
- Takahashi H, Nakao M, Kaga K (2004) Cortical mapping of auditory-evoked offset responses in rats. *Neuroreport* 15:1565–1569.
- Takahashi H, Yokota R, Kanzaki R (2013) Response Variance in Functional Maps: Neural Darwinism Revisited. *PLoS One* 8:e68705.
- Tan AYY, Chen Y, Scholl B, Seidemann E, Priebe NJ (2014) Sensory stimulation shifts visual cortex from synchronous to asynchronous states. *Nature* 509:226–229.
- Tan CM, Lecluyse W, McFerran D, Meddis R (2013) Tinnitus and patterns of hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol* 14:275–282.
- Thai-Van H, Micheyl C, Moore BCJ, Collet L (2003) Enhanced frequency discrimination near the hearing loss cut-off: a consequence of central auditory plasticity induced by cochlear damage? *Brain* 126:2235–2245.
- Ts’o DY, Gilbert CD, Wiesel TN (1986) Relationships between horizontal interactions and functional architecture in cat striate cortex as revealed by cross-correlation analysis. *J Neurosci* 6:1160–1170.
- Tsodyks M, Kenet T, Arieli A (1999) Linking Spontaneous Activity of Single Cortical Neurons and The Underlying Functional Architecture. *Science* (80- ) 286:1943–1946.
- Tunkel DE et al. (2014) Clinical practice guideline: Tinnitus. *Otolaryngol Neck Surg* 151:1–

40.

- Turner JG, Brozoski TJ, Bauer CA, Parrish JL, Myers K, Hughes LF, Caspary DM (2006) Gap detection deficits in rats with tinnitus: A potential novel screening tool. *Behav Neurosci* 120:188–195.
- Turner JG, Parrish J (2008) Gap detection methods for assessing salicylate-induced tinnitus and hyperacusis in rats. *Am J Audiol* 17:185–192.
- Tyler RS, Baker LJ (1983) Difficulties Experienced by Tinnitus Sufferers. *J Speech Hear Disord* 48:150–154.
- Tziridis K, Ahlf S, Schulze H (2012) A Low Cost Setup for Behavioral Audiometry in Rodents. *J Vis Exp*:e4433.
- van der Loo E, Gais S, Congedo M, Vanneste S, Plazier M, Menovsky T, Van de Heyning P, De Ridder D (2009) Tinnitus intensity dependent gamma oscillations of the contralateral auditory cortex. *PLoS One* 4:e7396.
- Vanneste S, Plazier M, van der Loo E, Van de Heyning P, Congedo M, De Ridder D (2010) The neural correlates of tinnitus-related distress. *Neuroimage* 52:470–480.
- Viberg A, Canlon B (2004) The guide to plotting a cochleogram. *Hear Res* 197:1–10.
- Vogler DP, Robertson D, Mulders WHAM (2011) Hyperactivity in the ventral cochlear nucleus after cochlear trauma. *J Neurosci* 31:6639–6645.
- von der Behrens W (2014) Animal models of subjective tinnitus. *Neural Plast* 2014.
- Wake N, Sano Y, Oya R, Sumitani M, Kumagaya S, Kuniyoshi Y (2015a) Multimodal virtual reality platform for the rehabilitation of phantom limb pain. In: 2015 7th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER), pp 787–790. IEEE.
- Wake N, Shiramatsu TI, Kanzaki R, Takahashi H (2015b) Effect of acoustic trauma on phase synchrony of steady-state activity in the rat auditory cortex. *IEEJ Trans Electron Inf Syst* 135:832–838.
- Wang J, Ding D, Salvi RJ (2002a) Functional reorganization in chinchilla inferior colliculus associated with chronic and acute cochlear damage. *Hear Res* 168:238–249.
- Wang X (2018) Cortical Coding of Auditory Features. *Annu Rev Neurosci* 41:527–552.
- Wang X, Lu T, Snider RK, Liang L (2005) Sustained firing in auditory cortex evoked by preferred stimuli. *Nature* 435:341–346.
- Wang Y, Hirose K, Liberman MC (2002b) Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol* 3:248–268.
- Weible AP, Moore AK, Liu C, Deblander L, Wu H, Kentros C, Wehr M (2014) Perceptual gap detection is mediated by gap termination responses in auditory cortex. *Curr Biol* 24:1447–1455.

- Weinberger NM (1998) Physiological Memory in Primary Auditory Cortex: Characteristics and Mechanisms. *Neurobiol Learn Mem* 70:226–251.
- Weinberger NM (2007) Associative representational plasticity in the auditory cortex: a synthesis of two disciplines. *Learn Mem* 14:1–16.
- Weisz N, Hartmann T, Dohrmann K, Schlee W, Noreña AJ (2006) High-frequency tinnitus without hearing loss does not mean absence of deafferentation. *Hear Res* 222:108–114.
- Weisz N, Muller S, Schlee W, Dohrmann K, Hartmann T, Elbert T (2007) The Neural Code of Auditory Phantom Perception. *J Neurosci* 27:1479–1484.
- Whishaw IQ, Schallert T, Kolb B (1981) An analysis of feeding and sensorimotor abilities of rats after decortication. *J Comp Physiol Psychol* 95:85–103.
- Whittington MA, Traub RD, Jefferys JGR (1995) Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature* 373:612–615.
- Wichova H, Alvi SA, Shew M, Lin J, Sale K, Larsen C, Staecker H (2018) Tinnitus perception in patients after vagal nerve stimulator implantation for epilepsy. *Am J Otolaryngol* 39:599–602.
- Wu C, Martel DT, Shore SE (2016) Increased Synchrony and Bursting of Dorsal Cochlear Nucleus Fusiform Cells Correlate with Tinnitus. *J Neurosci* 36:2068–2073.
- Xing D, Yeh C-I, Shapley RM (2009) Spatial Spread of the Local Field Potential and its Laminar Variation in Visual Cortex. *J Neurosci* 29:11540–11549.
- Yamashita O (2009) SLR toolbox ver.1.21 alpha.
- Yamashita O, Sato MA, Yoshioka T, Tong F, Kamitani Y (2008) Sparse estimation automatically selects voxels relevant for the decoding of fMRI activity patterns. *Neuroimage* 42:1414–1429.
- Yang G, Lobarinas E, Zhang L, Turner J, Stolzberg D, Salvi R, Sun W (2007) Salicylate induced tinnitus: Behavioral measures and neural activity in auditory cortex of awake rats. *Hear Res* 226:244–253.
- Yankaskas K (2013) Prelude: noise-induced tinnitus and hearing loss in the military. *Hear Res* 295:3–8.
- Yarden TS, Nelken I (2017) Stimulus-specific adaptation in a recurrent network model of primary auditory cortex. *PLoS Comput Biol* 13:e1005437.
- Ying Y-LM, Arriaga MA (2011) Tinnitus and Ménière's Disease. In: *Textbook of Tinnitus* (Møller AR, Langguth B, De Ridder D, Kleinjung T, eds), pp 311–316. New York, NY: Springer New York.
- Zeng F-G, Oba S, Garde S, Sininger Y, Starr A (1999) Temporal and speech processing deficits in auditory neuropathy. *Neuroreport* 10:3429–3435.
- Zhang JS, Kaltenbach JA (1998) Increases in spontaneous activity in the dorsal cochlear

- nucleus of the rat following exposure to high-intensity sound. *Neurosci Lett* 250:197–200.
- Zhang Y, Yan J (2008) Corticothalamic feedback for sound-specific plasticity of auditory thalamic neurons elicited by tones paired with basal forebrain stimulation. *Cereb Cortex* 18:1521–1528.
- Zhou J, Shore S (2006) Convergence of spinal trigeminal and cochlear nucleus projections in the inferior colliculus of the guinea pig. *J Comp Neurol* 495:100–112.
- Zhou X, Henin S, Long GR, Parra LC (2011) Impaired cochlear function correlates with the presence of tinnitus and its estimated spectral profile. *Hear Res* 277:107–116.
- Zohary E, Shadlen MN, Newsome WT (1994) Correlated neuronal discharge rate and its implications for psychophysical performance. *Nature* 370:140–143.
- 北原 紘 (2014) 耳鳴りの他覚的評価. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 117:1165–1172.
- 和家尚希, 石津光太郎, 神崎亮平, 高橋宏知 (2016) 耳鳴の神経機序解明に向けた行動実験系の構築. In: *電子・情報・システム部門 医用・生体工学研究会*, pp MBE16030.
- 国立社会保障・人口問題研究所 (2017) 日本の将来推計人口.
- 神崎仁, 大内利昭, 市川由紀, 塚原真由美, 松本徳美 (1984) 耳鳴バランス法の再現性および信頼性に関する検討. *耳鼻と臨床* 30:1037–1046.
- 総務省統計局 (2018) 人口推計.

## 付録

ここで、4.6 で言及した「視覚情報の可聴化デバイス」Sight の活動内容を本論文の付録として記載する。初めに、この活動の要旨を記載する。次に、活動の詳細について説明する。なお、筆者が本活動について寄稿した過去の記事を、一部の体裁の変更を除き転載することで、説明資料とする。具体的な記事は下記の通りである。

『音を使った「見る」の経験 (前編)』: 文部科学省博士課程教育リーディングプログラム「東京大学ソーシャル ICT グローバル・クリエイティブリーダー育成プログラム」月刊広報誌「GCL ニュースレター」No. 47 (2017 年 9 月号)

『音を使った「見る」の経験 (後編)』: 文部科学省博士課程教育リーディングプログラム「東京大学ソーシャル ICT グローバル・クリエイティブリーダー育成プログラム」月刊広報誌「GCL ニュースレター」No. 49 (2017 年 11 月号)

本活動の一部は、文部科学省博士課程教育リーディングプログラム「東京大学ソーシャル ICT グローバル・クリエイティブリーダー育成プログラム」の支援により行われた。

## Sight プロジェクトの要旨

### 概要

本プロジェクトは、東京大学ソーシャル ICT グローバル・クリエイティブリーダー育成プログラム（以下 GCL）の一環として行った『空間情報の「可聴化」デバイスの開発』、『TEPIA 先端科学技術館での企画展及び長期展示に向けた「空間情報の可聴化デバイス」の改良』、『感覚拡張デバイス「Sight」の長期展示に向けたシステム開発』および、これに関わる一連の活動をまとめたものである。

筆者は本プロジェクトで、2015 年度より視覚情報の可聴化デバイス Sight を作成してきた。このプロジェクトは、音を用いた新しい視覚体験を通じて「視覚による世界の知覚様式は絶対的なものではない」というコンセプトを人々に啓蒙するものである。Sight は、頭部に装着するデバイスである。Sight はまず、RGB カメラや測距センサを用い、空間情報に含まれる視覚的情報を抽出する。次に、この視覚的情報を、音のパラメータに変換する。最後に、このパラメータから生成された音声をユーザーにフィードバックする。これらの処理はリアルタイムで行われる。本デバイスを装着することで、ユーザーは目（視覚障がい者はそれ以外の感覚器官）を使った「見え」の経験をすることを期待する。さらには、多様な知覚様式の存在を知ることを期待する。

### 具体的な活動内容

本活動は、GCL 主催のハッカソン「JPHACKS2014」をきっかけに始まった、伏見遼平（東京大学）、鈴木良平（東京大学）、宗像悠里（多摩美術大学）の 3 人の学生との共同プロジェクトである（所属はいずれも 2015 年度）。未踏事業（情報処理推進機構）・GCL コース生予算などの助成を受け、様々な「視覚情報→音情報」変換の方法を実装し、実験してきた。その過程で東京大学制作展、デジタルコンテンツエキスポ、博物館・美術館・科学館などでの展示を重ねてきた。これらの展示を通じて、2015 年は 500 人、2016 年は 5000 人、2017 年は 70000 人の人々に Sight 実機の体験を提供した。加えて、多数の講演を通じて、我々のアイデアを幅広い年齢層・関心の人々にプレゼンテーションしてきた。これらの経験で得た知見は、本学にも還元した。GCL シンポジウムでは GCL コース生に活動についてポスター発表した（ベストポスター賞受賞）。また、GCL ニュースレターには、我々の詳細な活動内容を説明した記事を 2 本寄稿した。さらに、デモンストレーション展示にかかる経験的知識を、ワークショップの形で、本学の学生に共有・伝承した。

報告者はこのプロジェクトのリーダーとして、デバイスの開発及びプロジェクトのマネジメント 4 年間にわたって一貫して行った。

### プロジェクトの波及効果



先述したように、我々は美術館・技術館・博物館などの展示を経て、2015年は500人、2016年は5000人、2017年は70000人の人々にSight実機の体験デモンストレーションを行ってきた。また、ウェブ媒体へのインタビュー、GCLニュースレターへの2本の記事の寄稿（音を使った「見る」の経験。下記参考）、国際学会ワークショップでのプレゼンテーション、国内・国際シンポジウムでの登壇、市民向け公開講座での講演などを通じて、幅広い知識・年齢層に我々のアイデアを発表してきた。これらの実績は、本プロジェクトが一定の波及効果を伴って発展したことを示す。

### プロジェクトの社会的先導性

本プロジェクトは、活動のコンセプトと実装技術の観点から先行事例と差別化される。第1に、従来の「可聴化」技術の多くは、視覚障害者の補助を目指したものであった。これに対してSightは、健常者も含めあらゆる人間の知覚体験を拡張することを前提とし、エンターテインメントや能力増強といった幅広い応用を視野に入れる。第2に、Sightは深層学習による画像認識技術を応用することで、神経系の処理を模擬した視覚特徴量抽出を行う。そのようにして得られた視覚特徴量を用いることで、人間にとって学習が容易な音の生成を試みた点に、挑戦性・技術的先導性が存在する。

このような先導性を認められ、Sightプロジェクトは経済産業省から「イノベーションによってコンテンツ産業の発展に大きく貢献することが期待される技術を発掘・発信する事業」として「Innovative Technologies 2015」を受賞した。この実績から、本プロジェクトには一定の社会的先導性が認められると考える。

### プロジェクトの発展性と課題

金沢21世紀美術館での長期デモンストレーション展示では、体験者を対象としたアンケート調査を実施した。その中で「Sightをつけてみて、どんなことができるようになると思いますか？」という質問を設け、プロジェクトの発展可能性について多くのアイデアを収集した。この質問に対して得られた800件以上の自由回答を分類すると、Sightの発展可能性として3点の応用が期待されることが分かった。第1に、エンターテインメントへの応用である。例えば、視覚情報から音楽を生成するというアイデアや、食事を音で楽しみたいという回答を得た。第2に、実用性のあるアプリケーションへの応用である。例えば、視覚が悪くなる深海調査や、視覚障がい者の支援に役立つデバイスへの応用を期待する回答が得られた。第3に、人間の能力拡張技術への応用である。例えば、音によって色彩や質感、距離といった空間の情報を強調することで、視覚能力を拡張したいという回答が得られた。これらの技術開発に向けて、Sightにはいくつかの技術的な課題が残されている。特に①優れた音のデザイン②デバイスのポータブル化③センシングできる視野の拡大の3点は、どの方向にSightを応用するにあたって解決が必要となる課題である。

## 音を使った「見る」の経験(前編)

(注) 以下の内容は、一部表記の修正を除き GCL ニュースレターNo. 47 (2017年9月号) より転載した。

GCL ニュースレターをご覧の皆様、はじめまして。和家尚希です。私は、Sight という感覚拡張デバイスを開発しています。このデバイスを使って、日常の知覚体験を少しだけ変えてしまおうという試みをしています。なんだかよく分からない話ですよ。ありがたいことに今回このように紙面をいただき、私たちの活動を紹介させていただけることになりました。そこで、この機会を活用させていただき、私たちの取り組みを皆様にお伝えしたいと思います。

私たちがこのプロジェクトを始めたのが2014年の12月頃でしたので、2017年の今日に至るまでこのプロジェクトを通じていろんなことを経験してきました。これまでやってきたことを忘れないようにするために、その時々思ったことを記録する必要があるなと感じていた矢先に、ニュースレターへの寄稿のお話をいただきました。そこで一度立ち止まって、ここまでの軌跡を振り返りながら、自らの立ち位置を確認したいと思い、この文章を執筆しています。そのためこの記事は、自身の考えをトレースするという私の作業の一部でもあることを先にお伝えしておきます。

というわけで、この場を借りて色々書かせていただきたいと思います。まず(私自身が)行方不明にならないように、「私がこう言ったことをお話ししたい」という筋書きをみなさんにお示しします。

### Sight 編 (前編)

- ・ Sight の概要
- ・ 金沢 21 世紀美術館での展示について
- ・ Sight (金沢バージョン) の仕組み
- ・ Sight プロジェクトの今後について

### Sight の概要

#### Sight Project について

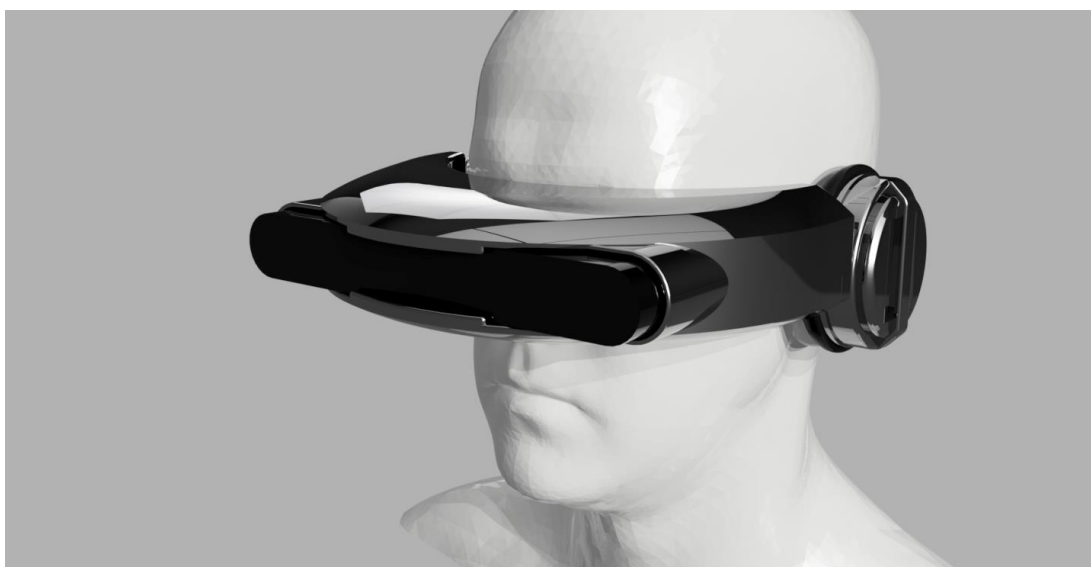
はじめに少しご紹介しましたように、私たちは Sight というデバイスを開発して様々な試みをしてきました。この試み全てをひっくるめて、Sight Project と私たちは呼んでいます(英語表記になっていますが以下ではプロジェクトと書きます)。このプロジェクトのメンバーは和家尚希、鈴木良平、伏見遼平、宗像悠里の4人で、結成時から変わっていません。法人ではありません。

ところで、このプロジェクトが始めるきっかけは GCL の関係者ならご存知のハッカソン「JP Hacks」でした。ハッカソンで開発したシステムが、今の Sight の最初のプロトタイプ

プでした。数時間のうちに出てきたアイデアが形となって今も続いていると考えると、我ながら面白いなあと感じています。

### **Sight とはなにか**

さて、Sight とは一体なんなのでしょう。Sight は一言で言ってしまうと、カメラでとらえられる情報を音に変換するデバイスです。Sight を装着すると前方の情報が音となって聞こえてきます。音を聞いているだけで、目を使わずとも何かが見えるような感覚が頭の中で生まれてくるのではないか？という発想でこのデバイスを作っています。



**Sight (3D モデリング)**

ここまで読まれた方は「ああ、ということは、目が不自由な人の生活に役立ちそうだな。そういう目的で作っているのかな」と思われたかもしれません。これは半分正解で、半分は違います。というのも、確かにこのデバイスを応用すれば、目の代替としてのデバイスの開発につながるでしょうが、私たちは視覚障がいの補助デバイスとして Sight をデザインしているわけではないからです。そこで、まずこのプロジェクトそのものの目的を説明します。

### **Sight プロジェクトの目指すところ**

私たちのプロジェクトは、単純な疑問から始まりました。「イルカやコウモリみたいに、音で餌をとり、飛び回れる感覚を持つことができないか」。よくよく考えると、私たちが持っている「見える」という体験は、人それぞれ違うのではないのでしょうか。私とあなたの目の高さ、目の色、視力は違います。ということは、同じ景色を前にしていても、頭の中に浮かんでいる「見えている」という感覚はきっと違うはず。それでも私たちは同じように

暮らしていけるし、全く異なる感覚器官を持った動物や昆虫とも共生しています。

生物学者ヤーコプ・フォン・ユクスキュルは、個々の生物が知覚している世界は、その生物の持つ感覚器官によって異なる様相をしていると考えました。すべての生物は世界を、感覚器官という生まれ持った“窓”を通して見ているといえます。私たちのプロジェクトは純粹な疑問から始まったものですが、詰まるところは「もし、他の“窓”からの眺めを垣間見ることができたのなら、そこにはどのような景色が映っているのか。私たちの持つ“窓”の形を変えることはできるのか。」という疑問に答えを探すことを目指しているとも考えられます。

Sight は、人間が世界を覗き込むための新しい“窓”です。このプロジェクトを通じて様々な“窓”を実現する為にこのデバイスの開発を続けています。

### 金沢 21 世紀美術館での展示について

Sight プロジェクトは、現在金沢 21 世紀美術館でこれまでの取り組みをプレゼンテーションしています。金沢 21 世紀美術館は、石川県金沢市にある現代美術館です。日本有数の現代美術館ですので、行ったことがある方もいらっしゃると思います。有料の企画展の他、無料で鑑賞できる展示も多くあります。たとえば Sight を展示している「デザインギャラリー」には無料で入ることができます。

本展示のテーマは「知覚の拡張」。本美術館で 2017 年度よりはじまった新しい展覧会シリーズ「lab」の第 2 シリーズとして、私たちのプロジェクトに声をかけていただきました。lab とはご存知の通り、実験室や研究室という意味です。このシリーズでは、空間を作品展示の場所としてだけでなく、研究・実験の場として使用します。この研究プロセスをも、展示として公開することを目的のひとつとしています。

Sight の展示期間は 8 月 5 日から 11 月 5 日までです。まだ一ヶ月ありますので、是非金沢に行く機会があれば、足を運んでみてください。この展示では実際に Sight を体験することもできます。

この展示で体験できる Sight は、目の前に吊ってあるオブジェクトの形状、色、素材といった情報が音に変換されて聞こえてきます。「見えのどういった側面が、どういう風に音に変換されているのか」を考えながら体験すると、新しい見えの感覚が生まれてくるかもしれません。



21 世紀美術館での展示の様子

## Sight(金沢バージョン)のしくみ

Sight プロジェクトでは幾つかの Sight を開発してきました。いま金沢で展示している Sight も、この展示に向けて新しく作成したものです。ここでは、この Sight がどのように動作しているのかを説明します。

まず、金沢で展示する以前の Sight (旧バージョン) の構成を説明します。旧バージョンの Sight は深度センサが前方についていて、有線で計算機 (MacBook Air) につながっています。計算機が生成する音を作成し、有線で Sight のスピーカに信号を送っていました。そのため、体験するときは、計算機をリュックに入れていました。旧バージョンの Sight の詳しい仕組みは、また別の機会にご紹介します。

今回の展示では、毎日何百人もの人が体験します。しかも、私達開発者が展示室に張り付いているわけにもいきません。となると、MacBook Air を来た人に背負ってもらうというこれまでの展示方法は、実現が難しそうです。そこで、Sight と計算機の接続を無線化することによって、Sight を手軽に持って体験できるように改良することにしました。しかし、そうすると新しい問題が生まれます。センサから取得できる深度画像をリアルタイムで処理できなくなってしまうのです。また、カメラを動作させるバッテリーを用意しなければなりません。カメラを常時動かすのはかなりの大きさのバッテリーが必要になります。こうなると困ってしまいます。これらの議論を経て、今回はカメラを使わないことにしました。

では、カメラを使わずにどうやって前方の情報を知れば良いのでしょうか。

今回の展示では、Sight を体験する空間は展示室の中に限定されています。ですので、あらかじめその部屋にある物体の座標情報を知っていれば、Sight 自身の空間の中の位置と方向の情報を使って、前方に広がる空間の情報を計算することができます。Sight の位置と方向の情報だけならば、リアルタイムに計算機に送信して、処理することができます。

このような位置情報を使って音を計算したら、次は Sight で音を生成するために、情報を無線で飛ばす必要があります。そのために今回は、Bluetooth で音を送信するようにしました。Sight には Bluetooth レシーバーと位置センサが内蔵されることとなりますが、これらを1日最大12時間動作させるためには、バッテリーが必要になります。さらに、毎晩簡単にバッテリーを交換あるいは充電する仕組みが必要になります。

では、実際に Sight の中身を見てみましょう。こちらの写真が金沢に展示している Sight です。



### 21 世紀美術館で展示されている Sight

筐体は 3D プリンターで作成しました。素材はナイロンで、黒く塗装しています。家庭用の 3D プリンターは積層方式で形成するのですが、その場合歪みができてしまいます。そのため、今回は粉末焼結の方式で作成しました。パーツ同士はネジで固定されています。この辺りの細かい話はまたいつかご紹介します。前方についている Sight のロゴは、レーザーカッターで刻印しました。

Sight の前方についている黒いパーツが位置センサです。これは、HTC Vive と呼ばれるヘッドマウントディスプレイの製品シリーズから発売されている、モーショントラッカーを利用しています。単体では動かず、部屋の外部に設置した別の機器と連携して、部屋の中での自身の座標を Bluetooth によってパソコンに送信します。ではこのモーショントラッカーを取り外して、Sight を上下に分割してみましよう。





分解された Sight. 赤枠はモバイルバッテリーを示す.

後方についている黒いパーツ（赤枠）が、モバイルバッテリーです。充電用の USB ポートにケーブルをさして延長することで、筐体の外から micro USB 経由でモバイルバッテリーを充電することができます。

右後方についているのが、Bluetooth レシーバーです。モバイルバッテリーから常時給電しています。





### Sight に搭載された Bluetooth レシーバー

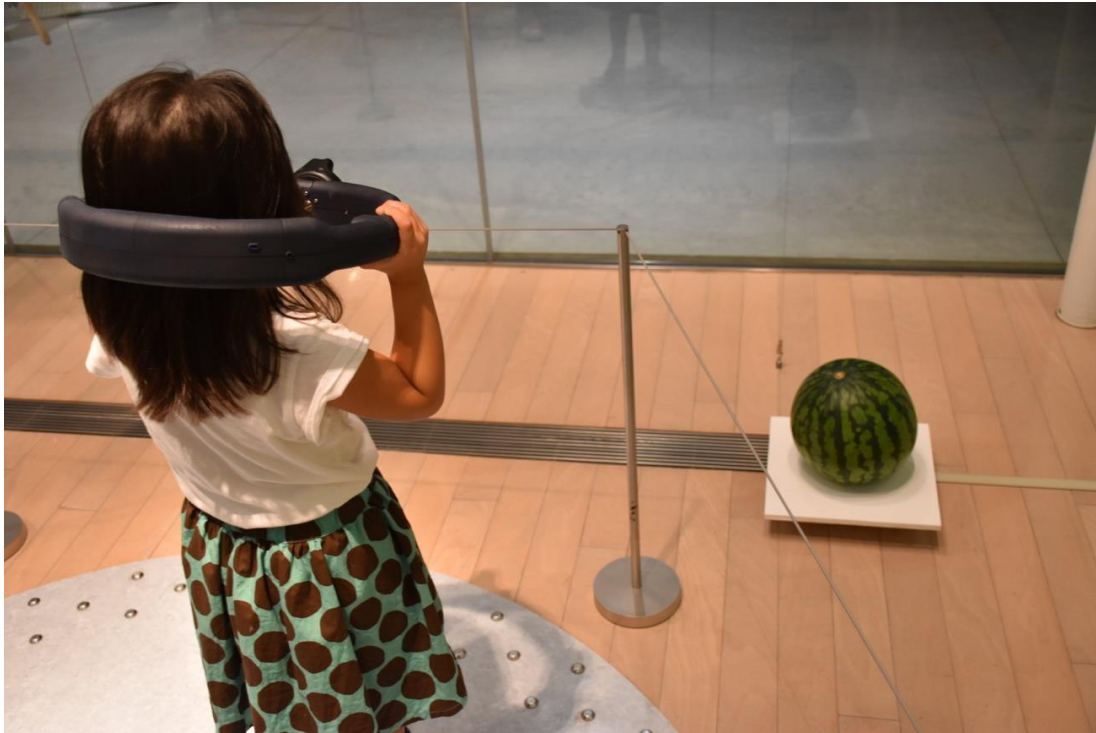
Bluetooth レシーバーは音を生成しているパソコンとペアリングしているのですが、何かの不具合で再度ペアリングが必要になるかもしれません。そのために、筐体に小さい穴を開けて、外部から分解することなく再ペアリングのボタンを押すことができるようになっています。

Bluetooth レシーバーから引き出した音声信号は、左右のスピーカにつながっています。さらに、筐体の内部を経由して、モバイルバッテリーから vive トラッカーを USB で常時給電しています。



### Sight に取り付けられたスピーカ

Sight のデザインにもちゃんと意味があります。自然と手に取れるように、持ってもらいたい部分が少し細くなっています。ここを持って音が聞こえるように調整すると、自然と視界が隠れるようになっていきます。Sight のコンセプトである「目を使わないでも見える」ということを表現するためにこのような構造になっています。というものの、あえて内径を大きめに作っているのです。目を開いて体験すれば、視界の端に足元が見えて安全です。自分が聞いている風景が実際にはどういう見た目なのかを、すぐに見て確認することもできます。



### 子どもでも正しく安全に使える Sight

このように、本展示の **Sight** は初めて来た人でも迷わずに正しく、かつ安全に使うことができるデザインと、大人数が体験しても壊れないハードウェア、ソフトウェアの設計とを兼ね備えたものとなっています。

さて、ここまでが **Sight** の基本的な仕組みでしたが、本展示ではさらにもうひとつこだわりを仕込んであります。今回の展示はガラス張りの空間ということで、この展示空間の中にとどまらない音の設計ができないかと考えました。そこで、部屋の外の光景も音に変換することにしました。具体的には、部屋の中から外に向けてカメラを設置し、ガラスの空間の外にいる人部との動きの量を計算しました。これをアンビエントなノイズとして生成し、**Sight** の生成する音に重ね合わせました。ですので、朝と夕方とでは、**Sight** から聴こえてくる背景音が微妙に違って聞こえてきます。



天井から撮影した展示空間の様子。音の生成に利用しています。

### **Sight プロジェクトの今後について**

金沢 21 世紀美術館での展示テーマは、「lab」ということでした。つまり、この展示自体がプロジェクトの成長過程を見せる活動のひとつになっています。私たちプロジェクトは、この展示を通じて **Sight** を発展させたいと考えています。そのために本展示で達成したい目標を設定しています。

まずは、**Sight** の「音で見る」というコンセプトを来てくれた人たちに伝えることです。**Sight** を何万人もの人に使っていただき、コンセプトを伝えたいと考えています。

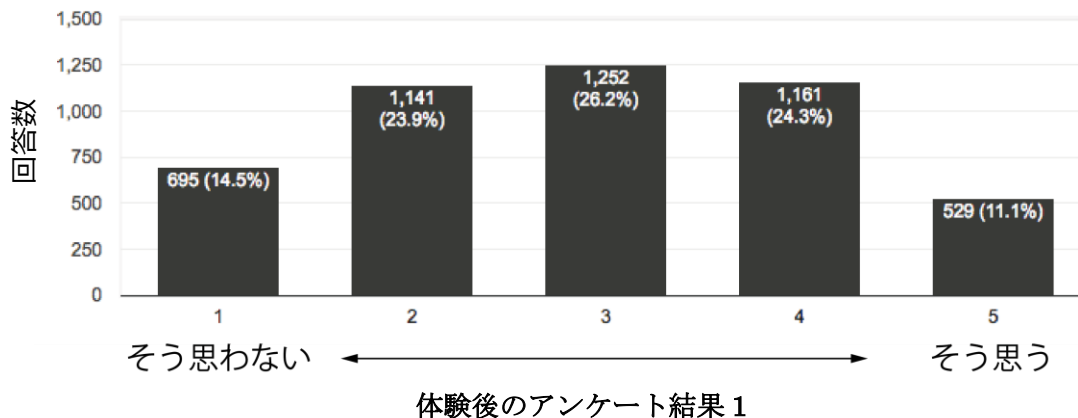
次に、**Sight** の、今後の展望を探ることです。私たち自身、このデバイスがどのように進化していくのかを知りたいと考えています。その可能性を来場した方に教えてもらいたいと考えています。

これらの目標が達成できたかどうかは、また展示が終わってからなんらかの機会にご報告させていただきたいと考えています。ここでは中間報告として、展示期間が半分過ぎて、分かってきたことを少しお示します。

まず **Sight** の体験人数は、約 5 週間で 33000 人になったそうです。いかに発信力のある展示機会になっているかがお分かりになるかと思います。

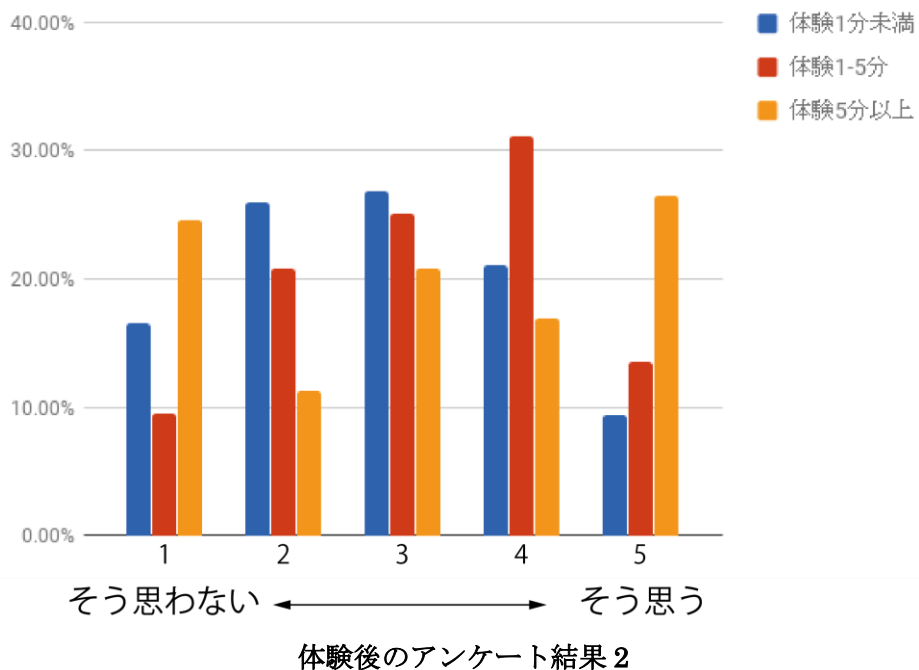
では **Sight** をつけてみて、何かが見えるような体験、感覚は来場者の頭の中に本当に生まれるのでしょうか。「**Sight** をつけてみて、何かが見えるようになると思いますか？」という体験後アンケートに対して、おおよそ正規分布するような結果が得られています。人によって体験の質は分散しているようです。

Sight をつけてみて、何かが見えるようになると思いますか？



もう少し詳しく見てみると、Sight の体験時間によって体験の質は異なるようです。体験時間が長い人ほど、Sight をつけて「音で見る」という感覚を感じやすいという結果が示唆されました。Sight による「見え」の実現には、長い時間をかけて Sight に順応することが必要なのかもしれません。

Sight をつけてみて、何かが見えるようになると思いますか？



## 今回のまとめ

今回のニューズレターでは、**Sight** プロジェクトの取り組みをご紹介させていただきました。私たちの活動の動機と **Sight** のコンセプトを解説しつつ、金沢 21 世紀美術館での直近の活動を中心にお示ししました。もし今後も紙面をいただけるようでしたら、展示が終わったからの報告や、プロジェクトのこれまでの活動、**Sight** そのものの技術的な話やプロジェクトの進め方について書かせていただきたいと思います。お待ちしております。

人間はすべての情報を環境から取得することはできません。こういった情報をどう解釈するかによって、「世界」の見え方は大きく変わりますよね。このレターを読んでいた皆様が、「世界」の見え方の豊かさに思いを馳せていただけたのであれば幸いです。

## 音を使った「見る」の経験(後編)

(注) 以下の内容は、一部表記の修正を除き GCL ニュースレターNo. 49 (2017 年 11 月号) より転載した。

今回は紹介の前編ということで、「Sight Project」(以下ではプロジェクト)の活動について説明しつつ、金沢 21 世紀美術館での展示の様子についてご説明しました。私たちはこのプロジェクトで、視覚情報を音に変換するデバイス「Sight」を開発しています。今週は、プロジェクト紹介の後編として、2011 年から続いてきたこのプロジェクトの歴史をご紹介します。この間に開発した Sight についてひとつずつ解説していきたいと考えています。というわけで、前回と同じく、このニュースレターで書きたい内容をまずお示しします。

### Sight 編 (後編)

- ・ Sight プロジェクトがこれまでに開発してきた Sight の紹介
- ・ Sight プロジェクトの今後について私が考えること

### これまでに開発してきた Sight の紹介

#### Sight version 1

それでは早速、これまでに開発してきた Sight をご紹介しましょう。まずは 2014 年に開発した Sight version 1 (Ver. 1) です。Ver. 1 は写真にあるようにシンプルな構成をしています。ヘッドフォンにウェブカメラが取り付けられており、カメラとヘッドフォンのケーブルは有線で計算機 (Mac Book Air) につながっています。



Sight Ver. 1 のハードウェア

Ver. 1 は、カメラから取得した動画像をリアルタイムに音に変換します。その仕組みは、取得した画像から「画像特徴量」と呼ばれる数値を計算し、その数値をもとに音を生成する



というものです。この「画像特徴量」は、画像の中に含まれる「特徴的な部位」の情報をもちます。例えば、画像の中に「尖った見た目」の部位がどこに、どれくらい存在するか・それは何色か、といった情報です。実はこういった特徴は、画像認識に使われている手法でもあります。



画像特徴の例（丸く囲われた箇所）

Ver. 1 は、granular synthesis と呼ばれる手法を用いて、細かく区切った音を組み合わせる音を生成しています。組み合わせる音の種類を画像特徴に応じて変えているので、黄色いブロックと赤いブロックを聞き分けることができます。また、特徴量の画像中の位置情報を音の左右の大きさのバランスに対応させているため、カメラ視野のどちらの方向に物体が存在するのかがわかります。



Ver. 1 の計算結果（左が入力画像。右が音に変換される画像特徴量。）

Ver. 1 を装着すると、前方の画像の複雑さが音の多様性に変換されているかのように聞こえます。例えば前方にのっぺらぼうな柱があれば、あまり音は聞こえません、前方に椅子や机がたくさんあれば、複雑な音が聞こえます。私たちはこの音を手掛かりにして、部屋の中のある柱から、別の柱まで目隠しをした状態で移動できることを確認しました。

## Sight version 2

Ver. 1 を開発していた頃、私たちは、いかにして「見えの空間」を「聞こえの空間」にマ

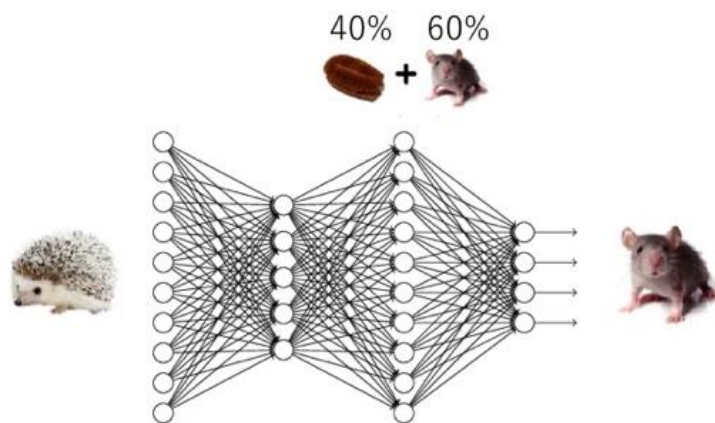
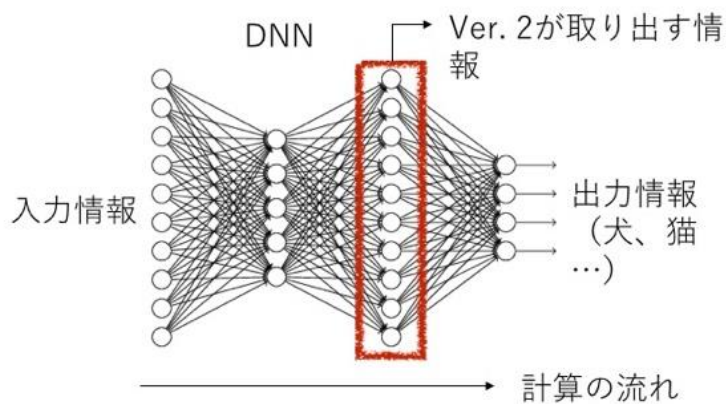


ッピングするのが良いのかということを考えていました。これはなかなか難しい問題です。というのも、「見えの空間」も「聞こえの空間」もそれ自体が定義することが難しい、よくわからないものだからです。そこで私たちはまず「見えの空間」を切り出すために、その頃から流行り始めた、Deep Neural Network (DNN) と呼ばれる機械学習の手法を採用しました。

Sight version 2 (Ver. 2) では、ハードウェアは Ver. 1 と同じままで、画像の処理に DNN を利用しました。DNN とは、画像データに施す一連の計算式だと思って下さい。DNN に画像データを入力して計算すると、犬・猫・モップといった「その画像に何が写っているのか (カテゴリ)」についての推定結果を出力します。もちろんこれを可能にするためには、あらかじめ画像から正解のカテゴリを導くための DNN (計算式) を求めておく必要があります。これを DNN の学習と呼びます。

DNN は、画像を「見えの空間」(犬, 猫, モップなど) に置き換えることができるため、「見えのマップ」の表現方法の一つであると考えられます。しかし、このマップにはふたつの欠点があります。1 点目は、このマップの表現出来る解像度が悪いということです。DNN は少し腐った赤リンゴも、ピカピカの青リンゴも、全部「りんご」として出力します。これはまるで、渋谷も新宿も「東京」と書かれている地図のようなものです。もっと細かい違いを表現したいですね。2 点目は、DNN は学習したカテゴリしか表現できません。学習していない物体はうまく表現できないということです。これはまるで、東京しか書かれていない地図のようなものです。神奈川も埼玉も、なるべく多くの場所を表現したいですね。

私たちはこの問題を (一部) 解決するために、DNN の最終出力結果ではなく、その一歩手前の計算結果を利用することにしました。この情報には、カテゴリを計算するための情報が含まれています。例えばあるハリネズミの画像をある DNN に入力すると、「ネズミ」という最終出力が得られたとします。このときこの DNN の最終出力一歩手前の計算結果には、「たわし成分 40%, ネズミ成分 60%」といった情報が含まれています (あくまで例です)。この情報を用いれば、「たわしに対応する音」と「ねずみに対応する音」をブレンドした音を生成することができます。このようにして、カテゴリの解像度問題を解決することができるのではと考えました。また同時に、「ハリネズミ」という学習していない新しいカテゴリを音として表現することができるので、2 点目の問題もある程度解決することができたと考えています。



### Ver. 2 の音変換の仕組み

Ver. 2 の音の生成には、Ver. 1 と同じく、granular synthesis を採用しました。あらかじめネットワークが学習している 1000 個ほどのカテゴリそれぞれに対応した音を用意しておきます。そして、先ほど説明したように計算結果に応じて音を複合して生成します。

しかし、Ver. 2 にもまだ改良の余地があります。このようにして生成された音の空間は、確かに連続的かもしれませんが、音を聞いたときに何を見ているのかを推定することが難しいのです。この理由の一つには、カテゴリに対応した妥当性のある音を十分にデザインできなかったという事情があると考えています。例えばカテゴリのひとつにかぼちゃがあるとして、しっくりくる「カボチャの音」を作ることができませんでした（できる自信がある方がいたら、是非プロジェクトメンバーに加わって下さい）。Ver. 2 は現在開発が止まっていますが、音作りの問題を突き詰めるとよりわかりやすいシステムに改良することができるのではないかと考えています。

### Sight version 3

さて、**Sight version3 (Ver. 3)** では少し話が飛びます。**Ver. 3** を開発していた頃、私たちは「見え」とは何か、ということにもう一度立ち返って考えようとしていました。コウモリやイルカが障害物にぶつからずに餌をとる様子はさながら見えているかのようです。では、動物の頭の中をのぞくことができないのに、どうして私たちは「コウモリはまるで見えてみたい」と感じるのでしょうか。結局のところ、私たちが観察できるのは彼らの行動だけなのです。そしてその点にヒントがあると私たちは考えました。

**J. J. Gibson** という心理学者がかつて提案した、アフォーダンスという概念をご存知の方は多いかもしれません。これは、「自分がその環境でどういった行動をできるのか」という情報のことを指します。コウモリやイルカは、超音波を発信し、跳ね返ってくるまでの時間を感知することで、対象物までの距離を知ることができると言われています。彼らはこのような「測距センサ」を使って、アフォーダンスについての情報を環境から取得している、あるいはなんらかの方法で計算していると考えられます。

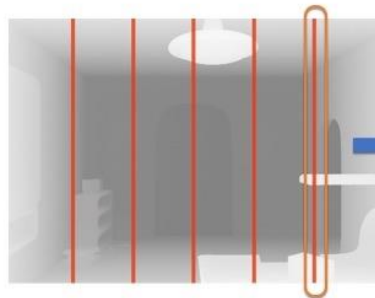
私たちは、動物が環境とうまく相互作用している姿を観察することが「この動物は見えてみたい」と感じる根拠になっているのではないかと考えました。この時、この動物はアフォーダンスを環境から取得しているはずです。そこで、コウモリやイルカと同じように測距センサを使うことでアフォーダンスを取得できれば、我々人間も彼らの頭の中にある「見え」を体験できるのではないかと考えました。

この頃から **Sight** は、センサの変更に伴って新しいハードウェアを作成しました。前方にセンサをつけ、装着すると視界が遮られるようなデザインにしています。このデザインは、**Sight** を使用する際に目を使わないように誘導しています。センサは、**PrimeSense** 社の **Xtion PRO LIVE** を使用しました。筐体は **3D** プリンターで出力しました。

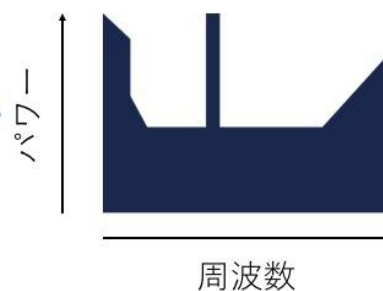
**Ver. 3** ではカラー画像ではなく、図のような深度画像（対象物までの距離を画像に変換したもの）を取得します。この情報をもとに、ピッチ変調を施したホワイトノイズを生成しました。上方に接近物がある場合（頭をぶつけそうなとき）は高周波ノイズが大きく聞こえ、下方に接近物があるとき（膝をぶつけそうなとき）は、低周波ノイズが大きく聞こえます。



ある部屋の深度画像



右側に生成する  
ノイズの周波数分解



### Ver. 3 のハードウェアと、音変換の仕組み

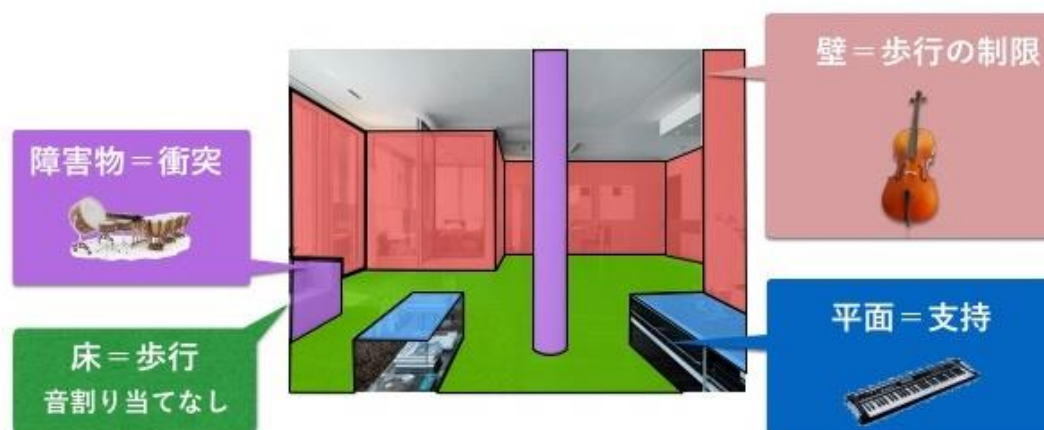
私たちは実際に Ver. 3 を装着して、音による「見え」が生成されるのかを実験してみました。このような音の作り方は、確かに対象物までのおおまかな距離の把握を可能にします。コウモリやイルカが感じている情報に近いかもしれません。しかし、Ver. 3 の生成する音の情報のみから、その環境で実現できる行動を把握することは非常に難しいと感じました。Ver. 3 を長い時間装着していれば「見え」を実現することができるのかもしれませんが、私たちはそのレベルに至ることができませんでした。

この実験結果を経て、私たちは得られた深度情報をそのまま音に変換するのではなく、さらに計算機でアフォーダンスレベルまで解析することで、「見え」をより容易に実現できないかと考えました。

### Sight version 4

このような議論を経て開発したのが、Sight version4 (Ver. 4) です。Ver. 4 では、センサーで取得した前方の測距情報から、平面類あるいは大きな塊の存在を計算します。そして、平面の角度や位置に応じて、それが壁なのか、床なのか、テーブルなのかあるいは障害物なの

かを解釈した上で、それらの情報を音に変換します。これらの空間構造は私たちの、その空間での行動の可能性を決定します。例えば、机があればそこに座ることができますし、壁が右側にあれば右に進むことができません。Ver. 4 で見える世界は、4つのアフォーダンス（「壁」「支持平面」「床」「障害物」）のみで構成される世界ということになります。



Ver. 4 の音変換の仕組み

音の変換のために、私たちはこの4つのアフォーダンスに3つの楽器を割り当てました。壁には弦楽器、支持平面には鍵盤楽器、障害物にはパーカッションの音を割り当てています。床には音を割り当てませんでした。これは、生成する音の種類が多くなりすぎることを避けるためです。弦楽器音は、壁の相対的な角度に応じて音のピッチを変えました。そのため、弦楽器音のピッチに意識を向けると、自分が壁に対して相対しているのか、平行な向きに立っているかがわかります（これは空間内の行動にとって非常に重要です）。さらに、障害物の大きさに応じてパーカッション音のピッチを変えました。そのため、パーカッション音のピッチに意識を向けると、どれくらいの大きさの障害物が前方にあるかがわかります。また、支持平面の高さによって鍵盤楽器音のピッチを変えました。そのため、鍵盤楽器音のピッチに意識を向けると、その平面に座れるのか、座れないけれど机として利用できるのかがわかります。

さらに、それぞれのアフォーダンスの位置は立体音響によって生成しました。そのため、右前方に壁があるとすると、右前方から音が聞こえてきます。

私たちは実際に長い時間 Ver. 4 を装着して、どのような体験ができるのかを実験しました。実験開始直後は、音を頼りに空間を探るように行動します。少し動いてみて、音を解釈して、次にできる行動を考えるといった具合です。しかし実験開始から30分も経過すると、音から物体の「存在感」を直接的に感じるようになります。「頭で音を解釈する」という操作を意識することなく、音を頼りに部屋の中で行動ができるような感覚になっていたのだと考えます。

また私たち **Sight** のメンバーとは異なる知覚様式を持つ、先天性全盲の方にこのデバイスを試していただきました。この方は、普段は杖を用いて空間を行動していました。その時にいただいた感想は以下のようなものでした。

- ・空間の広がり、壁や机の音によってわかった。
- ・壁の角度によって音が変わるのが斬新だ。
- ・壁に対して自分の体の動かし方がわかる。
- ・壁の角度は、杖を使うだけではわからない。

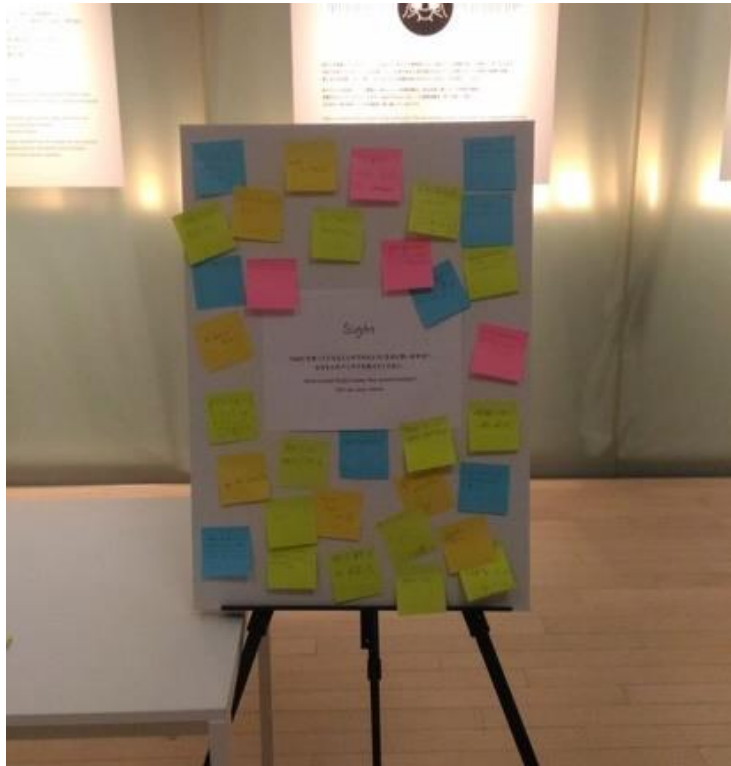
ここで得られた回答から、**Sight** がこの体験者に新しい空間探索の可能性を提供したことが示唆されました。私たちはこの実験によって、**Sight** が眼球や杖とは異なる感覚器官として働き、新しい「見え」の形を提供するという結論を出しました。

## **Sight** プロジェクトの今後について私が考えること

### **Sight** の応用についてのアイデア収集

**Sight** プロジェクトは 2011 年から、様々な視覚→聴覚変換デバイスを試してきました。これまでに、未踏事業、GCL、DMM.make AKIBA の支援を受けながらこのようにプロジェクトを進めてこられ、大変な幸運に恵まれました。

**Sight** は趣味として始めた試みでしたが、これまで多くの人に私たちの考えを提案することができたのではないかと考えています。また同時に、私たちも皆さんから教えていただくことがたくさんあったと考えています。その一つとして、私が皆さんと話していて感じるのは、世の中に役立つ形で技術を還元して欲しいという強い要望です。金沢 21 世紀美術館の展示中、体験者に「**Sight** を使ってどんなことができるようになると思いますか？」という質問を投げかけたところ、何百もの回答を得られました。その中身は、「**Sight** を視覚障害者の支援のために利用して欲しい」「音楽制作などのエンターテインメントに応用できる」といった意見など様々でした。これらの意見の多くは、**Sight** の実用的な応用を期待する声でした。



「Sight を使ってどんなことができるようになると思いますか？」というアンケートに寄せられた回答。多言語で書かれていた。

### プロジェクトの舵取り-実用性という軸

実は, Sight の実用化を期待する声はこれまでも何度かいただいていた。しかし Sight プロジェクトは, Sight を実用化して具体的な問題を解決することをあえて避け, 「イルカの気持ちになるためのデバイスを作る」というプロジェクト開始時の開発姿勢を一貫してきました。もちろん Sight を視覚障害者向けに応用することは可能でしたし, そのように軌道修正することを検討したこともありました。メンバーとの話し合いの末, 当初の発想にこだわることにしました。私は開発方針を修正することでメンバーの意思の統率ができなくなるのではないかと危惧していましたし, メンバーも方向性を修正することを望んでいませんでした。

ところで, 私はプロジェクトのリーダーとして Sight プロジェクトに携わってきて, 『「強い目的」がないとプロジェクトを動かし続けることは難しい』という暫定的な結論を現在のところ持っています。しかし Sight プロジェクトのように「趣味」がそのままプロジェクトになった活動の場合, 共通した「強い目的」をメンバーが常に持ち続けることは困難です。その都度やるべきこと(展示イベントなど)を「強い目的」として提示して, メンバーにコミットし続けてもらうことが, こういう趣味的なプロジェクトを長く続ける方法の一つだと考えています。

少し脱線しましたが, 研究開発の「実用性」についてももう少し考察します。金沢 21 世紀

美術館 lab. シリーズ第一弾を担当された OTON GLASS の島影圭佑さんとの対話 (lab. リレートーク) の中で島影さんは「明確なニーズに沿った研究開発を進めていると、自由に、探索的に研究をする機会を得ることが難しい」という趣旨のことをおっしゃっています。OTON GLASS では、ディスレクシアの方を支援するメガネ型デバイスを作っています。すると、開発の目的は「使用者の、文字を読めないという問題を解決すること」として明確に決定されてしまうので、開発の過程でパラメータを大胆に変えたり、少し遊びを入れた実験を実施したりする機会が少なくなってしまう。こういう状況のことを島影さんは言及されているのだと私は解釈しました。OTON GLASS に対し、Sight は「遊び」要素が入った、もう少し研究探索的な要素が強いプロジェクトだといえるでしょう。

そう考えてみると、OTON GLASS と Sight は「知覚の拡張デバイス」という共通点があるものの、「実用性」の軸では両極端にいるような気がします。しかし私は、プロジェクトの立ち位置はこの両極端に設定する必要はないし、その立ち位置も時間とともに変化して良いのではと思っています。つまり、ある時は実用性から遠いところに身を置いていても、時には実用的なニーズに沿った開発に舵を切ることもできるし、一定期間実用的なデバイスを開発したら、そこで得た知見をもとに、再び研究を始めてもいいと思うのです。そうやって実用性の軸の上でゆらゆら揺れていると、私たちが 21 世紀美術館での展示で Sight 実用化についての様々なアイデアを収集できたように、これまでの立ち位置では見えてこなかったアイデアや、新しい着想を得たりすることができるのではないのでしょうか。

このような考察を経て私は、Sight を今後、もう少し実用的な研究開発に寄せてみると面白いのではないかと考えています。研究開発者と体験者の意見の交換を重ねた先に、単なる「新しいアイデアの提示」にとどまらない、意味のある価値観の提示・許容・発展が実現できると期待しています。

金沢 21 世紀美術館での展示は、まさに Sight プロジェクトと世間との意見の交換を生み出す場であったのではないかなと思います。十分な双方向の対話ができたとと言われると、ちょっと自信はないのですが、それでも、本展示に関わったすべての人—Sight プロジェクト、展示の体験サポーター、学芸員、来館者—が、Sight の価値観を種としてコミュニケーションを取れたことは私たちのプロジェクトにとって非常に重要な転換点であったと考えています。

### 今回のまとめ

今回のニューズレターでは、Sight プロジェクトの過去の取り組みと、これからの活動について、私見を交えつつご紹介しました。

実はこの原稿、金沢 21 世紀美術館の展示を終了した 2017 年 11 月 7 日に執筆しています。3 ヶ月間の展示を反芻しながらの執筆は感慨深いものがあります。次回もし執筆の機会をいただけるのであれば、この展示を通じて醸成された、私たちと来館者の方々との「コミュニケーション」の中身についてご紹介できればと考えています。読んでいただき、ありがとうございました。



## 業績等

### 査読付き論文誌(英文)

Osumi M, Ichinose A, Sumitani M, Wake N, Sano Y, Yozu A, Kumagaya S, Kuniyoshi Y, Morioka S (2017) Restoring movement representation and alleviating phantom limb pain through short-term neurorehabilitation with a virtual reality system. *Eur J Pain* 21:140–147.

Sano Y, Wake N, Ichinose A, Osumi M, Oya R, Sumitani M, Kumagaya S, Kuniyoshi Y (2016) Tactile feedback for relief of deafferentation pain using virtual reality system: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil* 13:61.

Osumi M, Sumitani M, Wake N, Sano Y, Ichinose A, Kumagaya S-I, Kuniyoshi Y, Morioka S (2015) Structured movement representations of a phantom limb associated with phantom limb pain. *Neurosci Lett* 605:7–1.

### 査読付き論文誌(和文)

和家尚希, 神崎晶, 高橋宏知, 「耳鳴モデルラットの聴覚野における神経活動の位相同期」, *Audiology Japan*, 61(2), pp. 160-9, 2018

和家尚希, 白松(磯口)知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「音響外傷が聴覚野の定常的な神経活動の位相同期に及ぼす影響」, *電気学会論文誌 C 電子情報システム部門誌*, 135 (7), pp. 832-8, 2015

### 査読付き国際会議

Sano Y, Ichinose A, Wake N, Osumi M, Sumitani M, Kumagaya S, Kuniyoshi Y (2015) Reliability of phantom pain relief in neurorehabilitation using a multimodal virtual reality system. In: 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), pp 2482–2485. IEEE.

Wake N, Sano Y, Oya R, Sumitani M, Kumagaya S, Kuniyoshi Y (2015) Multimodal virtual reality platform for the rehabilitation of phantom limb pain. In: 2015 7th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER), pp 787–790. IEEE.

### 査読無し国際学会・ワークショップ

Wake, N., Shiramatsu I. T., & Takahashi, H. (2019), Synchronized Local Field Potentials Associated with Tinnitus in the Rat Auditory Cortex, Consciousness Research Network, Okazaki, Japan. ポスター

Wake, N., Shiramatsu I. T., & Takahashi, H. (2018), Neural Correlates of Tinnitus: Spontaneous Local Synchrony within Rat Auditory Cortex, ARO 41th Annual MidWinter Meeting, San Diego, USA. 口演

Wake, N., Suzuki, R., Yuri, M., & Fushimi, R. (2017), Sight: Sonification of affordances for the stand alone blind navigation, IEEE TENSYP, Kochi, India. 口演

Wake, N., Shiramatsu I. T., Kotaro Ishizu, & Takahashi, H. (2017), Pure Tone Audiometry and Audiograms in Rats, ARO 40th Annual MidWinter Meeting, Baltimore, USA. ポスター

Wake, N., Shiramatsu I. T., Kanzaki, R., & Takahashi, H. (2015), Acoustic-trauma-induced Desynchronization of Steady-state Activities in the Auditory Cortex in Rats, ARO 38th Annual MidWinter Meeting, Baltimore, USA. ポスター

### 国内学会・ワークショップ

和家尚希, 白松 (磯口) 知世, 高橋宏知, 音響外傷が聴覚野における情報表現に与える影響, 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会, 東京, 2018 年 12 月. 口演

和家尚希, 山口太郎, 阿部泰己, 石津光太郎, 荻田喜代一, 神崎晶, 高橋宏知, 蝸牛シナプトパシーラットの聴力評価, 内耳研究会, 大阪, 2018 年 11 月. 口演

和家尚希, 白松 (磯口) 知世, 高橋宏知, 音響外傷に伴う聴覚野の周波数マップの可塑的变化, 電気学会 C 部門大会, 札幌, 2018 年 9 月. 口演

和家尚希, 石津光太郎, 神崎亮平, 高橋宏知, オペラント条件付けを利用したラットの聴力推定手法の開発, 聴覚研究会, 東京, 2018 年 6 月. 口演

和家尚希, 神崎晶, 高橋宏知, 耳鳴り症状を呈するラットの聴覚野における神経活動の位相同期, 日本聴覚医学会総会・学術講演会, 福岡, 2017 年 10 月. 口演

和家尚希, 白松 (磯口) 知世, 高橋宏知, 耳鳴り症状を呈するラットの聴覚野における神経

活動の位相同期, 電気学会 C 部門大会, 高松, 2017 年 9 月. 口演

和家尚希, 石津光太郎, 高橋宏知, **The Fast Oscillations in Rat Neocortex during Auditory-Induced Operant Behavior**, 脳と心のメカニズム冬のワークショップ, 留寿都, 2017 年 1 月 11 日. ポスター

和家尚希, 石津光太郎, 神崎亮平, 高橋宏知, 耳鳴の神経機序解明に向けた行動実験系の構築, 医用・生体工学研究会, 東京, 2016 年 3 月. 口演

和家尚希, 石津光太郎, 神崎亮平, 高橋宏知, ラットの聴覚野における定常的な神経活動パターンへの麻酔の影響, 計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム, 飯塚, 2015 年 9 月. ポスター

和家尚希, 白松 (磯口) 知世, 神崎亮平, 高橋宏知, **Prediction of acoustic traumabased on the phase synchrony in the rat auditory cortex**, 第 38 回日本神経科学大会, 神戸, 2015 年 7 月. ポスター

和家尚希, 白松 (磯口) 知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 持続的な強大音の曝露に伴う聴覚野内局所電場電位の空間的同期パターンの変化, 聴覚研究会, 豊橋, 2015 年 5 月. 口演

和家尚希, 白松 (磯口) 知世, 神崎亮平, 高橋宏知, **Band-specific phase modulation following acoustic trauma in rat auditory cortex**, 心と脳のメカニズム冬のワークショップ, 留寿都, 2015 年 1 月. ポスター

和家尚希, 鈴木雅之, 長野徹, 立花隆輝, 西村雅史, 田口高也, 根本清貴, 太刀川弘和, 精神疾患診断補助に有効な発話課題と音声特徴に関する検討, 音声研究会, 岐阜, 2015 年 1 月. 口演

和家尚希, 白松 (磯口) 知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 持続的な強大音刺激は聴覚野における自発活動の位相同期度を低下させる, 聴覚研究会, 豊橋, 2014 年 11 月. 口演

和家尚希, 佐野祐子, 相宅玲志, 住谷昌彦, 熊谷晋一郎, 國吉康夫, 幻肢痛治療のための多感覚統合型バーチャルリアリティシステムの開発とその臨床応用に関する基礎的検討, バイオメディカル・ファジィ・システム学会, 東京, 2014 年 11 月. 口演

和家尚希, 白松 (磯口) 知世, 神崎亮平, 高橋宏知, **Acoustic-trauma-induced changes in phase synchrony of neuron population in rat auditory cortex**, 日本神経科学大会, 横浜, 2014 年 9 月. ポスター

和家尚希, 白松 (磯口) 知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 音響外傷が聴皮質の定常的な神経活動位相同期に及ぼす影響, 電気学会 C 部門大会, 松江, 2014 年 9 月. 口演

可部泰生, 池田成満, 和家尚希, 白松 (磯口) 知世, 高橋宏知, **Echo state network** を用いた他覚的聴覚閾値推定, 電気学会 C 部門大会, 札幌, 2018 年 9 月.

阿部泰己, 石津 光太郎, 和家尚希, 高橋宏知, 脳の電気刺激による意識にのぼる知覚の創成, 医用・生体工学研究会, 東京, 2018 年 2 月.

可部泰生, 和家尚希, 白松 (磯口) 知世, 神崎亮平, 藤坂洋一, 神崎晶, 高橋宏知, パーソナル・モバイル・ロボットを用いた補聴器装用支援システム, 福岡, 2017 年 10 月.

松竹理匠, 白松 (磯口) 知世, 和家尚希, 曾我遼, 神崎亮平, 高橋宏知, 齧歯類における和音知覚の原始的な神経基盤, 電気学会医用・生体工学研究会, 東京, 2017 年 3 月.

一ノ瀬晶路, 佐野佑子, 和家尚希, 大住倫弘, 住谷昌彦, 熊谷晋一郎, 國吉康夫, 高い治療効果を有する利便性の高い幻肢痛 VR リハビリシステムの開発, ロボティクス・メカトロニクス講演会 2015, 京都, 2015 年 5 月.

## 受賞

優秀論文発表賞, 日本生体医工学会, 2018 年 12 月.

ベストポスター賞, ソーシャル ICT グローバル・クリエイティブリーダー育成プログラム GCL シンポジウム 2018, 2018 年 3 月.

優秀論文賞, 電気学会電子・情報・システム部門大会, 2017 年 9 月.

Innovative Technologies 2015, 経済産業省, 2015 年 10 月.

バイオメディカル・ファジィ・システム学会学生奨励賞, バイオメディカル・ファジィ・システム学会, 2014 年 11 月.

東京大学工学部長賞（学修最優秀），2014年3月．

日本機械学会畠山賞，2014年3月．

## 招待講演

知覚コロキウム 2018・金沢 21 世紀美術館共催シンポジウム「知覚の拡張」，第 51 回知覚コロキウム，金沢，2018年3月．

国際シンポジウム「デジタルと芸術」，東京大学総合文化研究科，東京，2017年11月．

教育普及プログラム「lab.リレートーク」，金沢 21 世紀美術館，金沢，2017年9月．

デジタルコンテンツ EXPO「未踏セッション」，デジタルコンテンツ EXPO，2016年10月．

デジタルコンテンツ EXPO「未踏セッション」，デジタルコンテンツ EXPO，2015年10月．

## 書籍(分担執筆)

栗田佳代子，吉田壘，堀内多恵，「博士になったらどう生きる？—78 名が語るキャリアパス」，勉誠出版，2017．

## 展示

SKIP シティ彩の国ビジュアルプラザ「どうぶつは、なにをみてるの？2018～野生動物のバイオロギング～」，2018年4月–9月．

金沢 21 世紀美術館，「lab.2 Sight」，2017年8月–11月．

TEPIA 先端技術館，「限界への挑戦～人の可能性を引き出す技術～」，2016年11月–12月．

東京藝術大学，「藝大アーツ・スペシャル 2017 障がいとアーツ」，2015年11月．

デジタルコンテンツ EXPO，「Sight」，2015年10月．

東京大学 制作展，「Sight」，2015年11月．

東京大学 制作展 EXTRA，「Sight」，2015年7月．

## 研究資金

日本学術振興会特別研究員(DC1), 耳鳴知覚の脳活動の同定と診断方法の開発, 2016-2019年.

笹川科学研究助成, 知覚生成モデルのための自発活動を考慮した人工ニューラルネットワーク, 2015年.

情報処理推進機構, 未踏 IT 人材発掘・育成事業, 空間知覚拡張のための“聞こえる化”デバイスの開発, 2015年.