

Table 1  
Independent controlled microdrive

Author (vendor)	Ch.	Weight [g]	Size ( $L \times W \times H$ ) [mm]	Depth [mm]	Automation	Motion system	Precision (1/8 turn) [ $\mu\text{m}$ ]
deCharms et al. (1999)	49	20	$26 \times 22 \times 16$	5	×	Pin push	<sup>a</sup>
Venkatachalam et al. (1999)	6	1.4–3.3	$\text{Ø } 5.85 \times 14.5$	3	×	Gear	20
Fee and Leonardo (2001)	3	1.5	$\text{Ø } 6 \times 17$	3.5	○	Synchronous motor	<sup>a</sup>
Cham et al. (2005)	4	40	$\text{Ø } 28.23 \times \text{a}$	5	○	Piezoelectric actuator	1
Neuralynx <sup>®</sup>	28	16.9	$\text{Ø } 37.5 \times 52.8$	10.5	×	Gear	20
Our microdrive	22	15	$\text{Ø } 23.5 \times 37$	4	○	Hydraulic	50

Comparison of independently controlled and (semi-)implantable drivers.

<sup>a</sup> Not mentioned.

To summarize, a high recording quality can be obtained using tapered electrodes by means of precision control, as discussed in Section 4.2.

#### 4.4. Automatic control

One advantage of our microdrive is its implementation of an automatic control algorithm. Using our hydraulic multi-electrode array, it is possible to independently and automatically reposition all the electrodes during the actual recording period. In all these experiments, the rats were awake with no limitations on their movement. This freedom is greatly advantageous to research on task-related neurons.

In this paper, we used a simple algorithm based on SNR and spike count, and demonstrated that it could be used for automatic positioning. Other methods could also be implemented in this device. However, there seems to be no consensus among researchers on the best positioning algorithm. More sophisticated algorithms, such as those using a stochastic model or regression model, are expected in future research.

#### 4.5. Advantage of the microdrive

For the sake of comparison, five other independently controllable microdrives are listed in Table 1 as well as our own invention. Each of these microdrives also adjusts its electrodes independently and automatically. Although this hydraulic system is somewhat lacking in precise control compared to the other methods, it has many balancing advantages. In a hydraulic system, the electrode density is limited only by the spacing of guide tubes; this is a remarkable advantage when the number and density of electrodes increases. In addition, the cost of this system is lower and its weight is less than that of motor-based systems. Our microdrive achieves a nice balance between electrode density, cost, and weight, and future extensions.

We succeeded in chronically recording neural signals from waking rats. Although it was difficult to record simultaneously from all channels, it was often possible to record clear neural activity from a large percentage of electrodes when each electrode was individually positioned. These results are a first step towards the permanent monitoring of neural activity, which of course would dramatically improve the quality of the data. We believe that this automated microdrive is a powerful research tool, which avoids many arduous tasks such as frequent repositioning to find and maintain high-quality neural signals.

#### Acknowledgments

We would like to thank the staff of “The Central Workshop, Institute of Industrial Science, The University of Tokyo” for developing the implant components. This work was partially supported by Grant-in-Aid for Scientific Research (A) 17206022, from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan; and also by, Grant-in-Aid for Research on Advanced Medical Technology H17-Nano-010 from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

#### References

- Branner A, Normann RA. A multielectrode array for intrafascicular recording and stimulation in sciatic nerve of cats. *Brain Res Bull* 2000;51(4):293–306.
- Cham JG, Branchaud EA, Nenadic Z, Greger B, Andersen RA, Burdick JW. Semi-chronic motorized microdrive and control algorithm for autonomously isolating and maintaining optimal extracellular action potentials. *J Neurophysiol* 2005;93:570–9.
- Chapin JK, Moxon KA, Markowitz RS, Nicolelis MAL. Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex. *Nat Neurosci* 1999;2(7):664–70.
- Collias JC, Manuelidis EE. Histopathological changes produced by implanted electrodes in cat brains. *J Neurosurg* 1957;14(3):302–28.
- deCharms RC, Blake DT, Merzenich MM. A multielectrode implant device for the cerebral cortex. *J Neurosci Methods* 1999;93:27–35.
- Donoghue JP. Connecting cortex to machines: recent advances in brain interfaces. *Nat Neurosci* 2002;5(Suppl.):1085.
- Fee MS, Leonardo A. Miniature motorized microdrive and commutator system for chronic neural recording in small animals. *J Neurosci Methods* 2001;112:83–94.
- Keating JG, Gerstein GL. A chronic multi-electrode microdrive for small animals. *J Neurosci Methods* 2002;117:201–6.
- Kipke DR, Vetter RJ, Williams JC, Hetke JF. Silicon-substrate intracortical microelectrode arrays for long-term recording of neuronal spike activity in cerebral cortex. *IEEE Trans Neural Sys Rehabil Eng* 2003;11(2):151–5.
- Kralik JD, Dimitrov DF, Krupa DJ, Katz DB, Cohen D, Nicolelis MA. Techniques for long-term multisite neuronal ensemble recordings in behaving animals. *Methods* 2001;25:121–50.
- Nichols AM, Ruffner TW, Sommer MA, Wurtz RH. A screw microdrive for adjustable chronic unit recording in monkeys. *J Neurosci Methods* 1998;81:185–8.
- Polikov VS, Tresco PA, Reichert WM. Response of brain tissue to chronically implanted neural electrodes. *J Neurosci Methods* 2005;148:1–18.
- Riehle A, Grun S, Diesmann M, Aertse A. Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function. *Science* 1997;278:1950–3.
- Rutten WL. Selective electrical interfaces with the nervous system. *Annu Rev Biomed Eng* 2002;4:407–52.
- Serruya MD. Instant neural control of a movement signal. *Nature* 2002;416(14):141.

- Swadlow HA, Bereshpolova Y, Bezdudnaya T, Cano M, Stoelzel CR. A multi-channel, implantable microdrive system for use with sharp, ultra-fine "reit-boeck" microelectrodes. *J Neurophysiol* 2005;93:2959–65.
- Taylor DM, Tillery SIH, Schwartz AB. Direct cortical control of 3d neuroprosthetic devices. *Science* 2002;296:1829–32.
- Venkatachalam S, Fee MS, Kleinfeld D. Ultra-miniature headstage with 6-channel drive and vacuum-assisted micro-wire implantation for chronic recording from the neocortex. *J Neurosci Methods* 1999;90:37–46.
- Wessberg J, Stambaugh CR, Kralik JD, Beck PD, Laubach M, Chapin JK, et al. Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature* 2000;408:361–5.
- Wilson MA, McNaughton BL. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science* 1993;261(5124):1055–8.

Author's personal copy



# 線形相関モデルを用いた運動野神経信号による ラット歩行状態推定

非会員 深山 理\* 非会員 谷口 徳恭\*\*  
正員 鈴木 隆文\* 非会員 満渕 邦彦\*

## Estimation of Locomotion States of a Rat by Neural Signals from the Motor Cortices Based on a Linear Correlation Model

Osamu Fukayama\*, Non-member, Noriyuki Taniguchi\*\*, Non-member, Takafumi Suzuki\*, Member,  
Kunihiko Mabuchi\*, Non-member

We are developing a brain-machine interface (BMI) called "RatCar," a small vehicle controlled by the neural signals of a rat's brain. An unconfined adult rat with a set of bundled neural electrodes in the brain rides on the vehicle. Each bundle consists of four tungsten wires isolated with parylene polymer. These bundles were implanted in the primary motor and premotor cortices in both hemispheres of the brain. In this paper, methods and results for estimating locomotion speed and directional changes are described. Neural signals were recorded as the rat moved in a straight line and as it changed direction in a curve. Spike-like waveforms were then detected and classified into several clusters to calculate a firing rate for each neuron. The actual locomotion velocity and directional changes of the rat were recorded concurrently. Finally, the locomotion states were correlated with the neural firing rates using a simple linear model. As a result, the abstract estimation of the locomotion velocity and directional changes were achieved.

キーワード：ブレインマシンインターフェース、慢性神経計測、大脳皮質運動野、ラット

**Keywords:** brain-machine interface, chronic neural recording, motor cortex, Wistar rat

### 1. はじめに

我々は、ラットを用いた Brain-Machine Interface (BMI) として、RatCar と呼ぶシステムの開発を行っている。これは、ラットの運動中枢に対して慢性的に電極を埋め込み、ラット自身の搭載された車体を、計測された神経信号の発火パターン情報を基に、ラットの意図通りに動作させることを目指すものである。

このような、生体と機械とを直接接続する試みである BMI は、内外で 1990 年代後半より活発に研究が行われており<sup>(1)</sup>、これまでにサルを実験対象として、運動野から計測された信号に基づく腕部の軌跡推定<sup>(2)</sup>や、ロボットアームの操

作<sup>(3)</sup>等が実現されてきた。また、医用工学技術の進展とコンピュータの高速化により、より信頼性の高い計測技術や複雑なアルゴリズムを用いた、ヒトを対象とする臨床応用の動きも既に見られている。

これらの多くは、生体外にあるデバイスの制御あるいは生体の意図を読み取ることそのものを目的としている。一方、我々のシステムは、何らかの意図を有して神経信号を発する源であるラットが、車体という BMI システムの内部に組み込まれ、全体が一体として移動する点で特徴的である。その結果、ラットには床面と身体的位置関係の変化による直感的な感覚フィードバックが呈示されることとなり、自身の移動に関する意図が実現されたことを、より明確に認識できるものと考えられる。

このとき、ラットの脳と BMI との相互作用には、大きく分けて 2 種類のシナリオが考えられる。一つは、ラットの脳が大きく可塑的变化を生じ、車体を車体として特に意識することなく制御できる可能性である。この場合、ラットが車体ごと自由に移動できることを容易に理解できるよう、適切な訓練方法を構築する必要がある。例えば、当初は車体の移動を前後進に限定するなど、段階的に車体制御

\* 東京大学大学院情報理工学系研究科  
〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1  
Graduate School of Information Science and Technology, The University of Tokyo  
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8656  
\*\* 東京大学大学院医学系研究科  
〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1  
Graduate School of Medicine, The University of Tokyo  
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033



の難易度を増していく方法等が考えられる。また一方、ラットが車体による身体の移動を、自身の四肢によるものと錯覚し、何ら脳の状態に変化を来さないことも起こりうる。ここでは神経信号からの意図の抽出に、より正確性が求められるが、生体側の学習に依存せず、訓練なく使用可能なBMIを構築できる可能性を有している。

いずれにせよ、実際にBMIを用いた場合に生じる現象は、上述した先行研究においても必ずしも明らかになっておらず、脳科学全般から新たな知見が求められている。また、神経信号によって制御される能動義手や電動車椅子の開発といった福祉工学の視点からは、システムの開発を通じた安全性の向上、効率の良い信号計測・処理手法の確立、そしてBMIの脳に及ぼす影響評価の実現は必須の課題である。筆者らは、RatCarシステムの開発とこれを用いた実験系の構築を通じ、これらの問題にも解決策を示していきたいと考えている。

本稿では、RatCarシステム開発の基礎段階として、神経信号から歩行速度および歩行方向の変化を導くモデルとその評価実験系を示す。さらに、実際に推定を行った結果を踏まえ、推定精度の向上と実験系の改善可能性について考察する。

## 2. 神経信号計測

Fig. 1にRatCarシステムの全体像を示す。ラットから計測された神経信号は生体アンプを介して増幅およびフィルタリングされ、A/D変換器を通じてコンピュータに取り込まれる。この信号から個々の神経細胞に対応する発火の頻度を算出し、これらと歩行状態とを相関づけるモデルに基づき、車体動作を決定する。

〈2・1〉 神経電極 神経信号の計測には自作のワイヤ電極束を用いた。個々のワイヤ電極は、直線状の $\phi 50\text{ }\mu\text{m}$ の

タングステン線から成り、これを電解研磨した後にパリレン重合体によって厚さ約 $5\text{ }\mu\text{m}$ の絶縁コートを施し、さらにその先端付近を切断して計測点を作成した。この電極を生理食塩水に浸し、 $1\text{ kHz}$ 、 $20\text{ mV}$ の正弦波電圧を印加した時、計測点から十分遠方のリファレンス点までのインピーダンス(電極インピーダンス)は、およそ $100\text{ k}\Omega$ であった。

〈2・2〉 電極埋込 上述のワイヤ電極を、注射針を切断したガイドチューブによって4本ずつ束ねたものを2組作成し、それぞれ左脳、右脳の大脳皮質運動野に刺入した。このとき、ラット脳定位アトラス<sup>(4)</sup>、齧歯類の運動野機能マッピング<sup>(5)(6)</sup>に基づき、後肢から前肢に対応する大脳皮質一次運動野、およびその近傍の運動前野を埋め込み部位とした(Fig. 2)。ただし、この領域には直径の大きな血管が多数存在し、これらへの接触を回避するため、実際の電極の刺入においては最大 $100\text{ }\mu\text{m}$ 程度の位置ずれが生じ、正確な位置決めは困難であった。

一方、頭蓋骨にはステンレス製M2ネジを計4箇所埋め込み、これらをアンカーとして歯科用接着剤を用い、電極を固定した。最後に、電極から信号を外部に伝送するための着脱式コネクタを接着し、頭部皮膚を縫合した。これらの作業はイソフルランガスを用いた麻酔下において、東京大学動物実験委員会の定めるガイドラインに準じて行われた。

〈2・3〉 信号取込 次に、神経電極から得られた信号を、日本光電社製の生体アンプSS-1960によってフィルタリング( $500\text{ Hz}$  -  $3\text{ kHz}$ )および増幅し、 $10\text{ kHz}$ サンプリングのA/Dボード(National Instruments DAQCard-6024E)を介してコンピュータに取り込んだ(Fig. 3)。ここで、増幅率は概ね10万倍としたが、信号および雑音による出力値飽和、S/N比等に応じて条件を変更した。我々は各計測点毎に神経発火弁別を行い、また発火頻度情報の

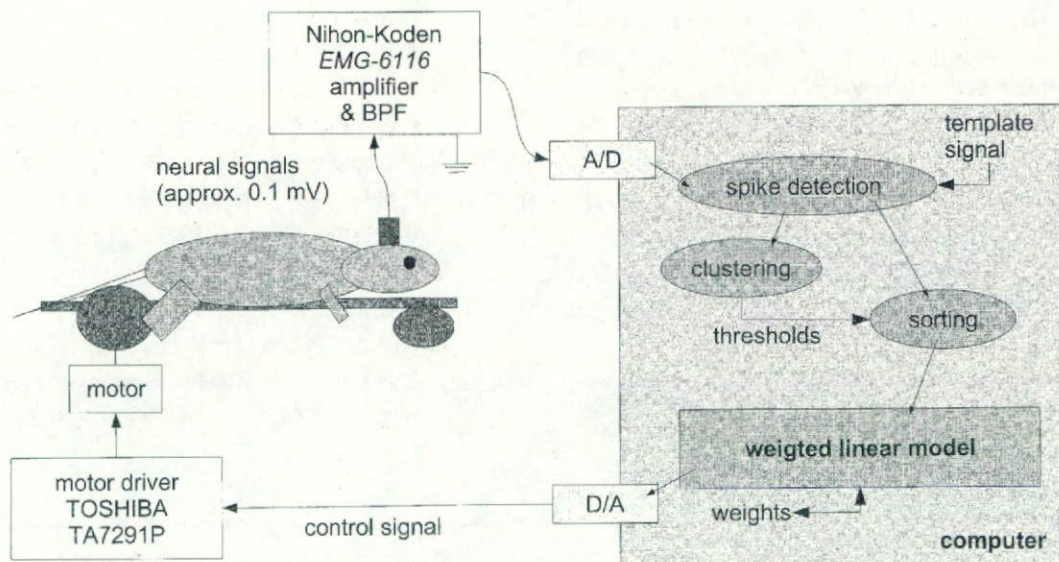


Fig. 1. A block diagram of the 'RatCar' system



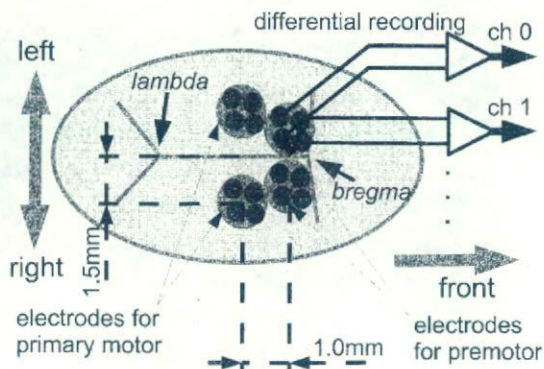


Fig. 2. Alignment of electrodes on the skull

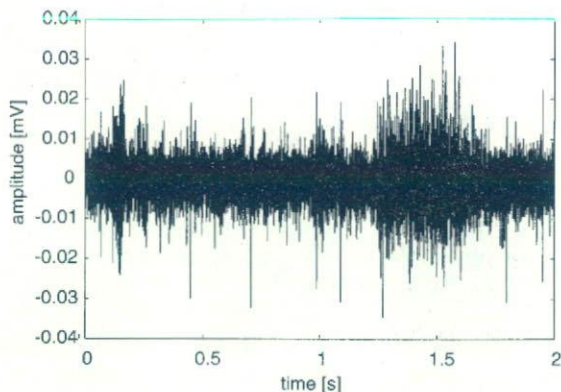


Fig. 3. A sample signal acquired from the motor cortex

みに着目するため、ここで増幅条件が試行・チャンネルによって異なることは以後の実験に対して本質的影響を与えないと考えられる。

**(2・4) 発火弁別** 筆者らの電極を用いて計測された信号は、複数の神経細胞に由来し、多様な電位差からなるスパイク状の発火が入り交じったものであった。そこで、まず信号に典型的なスパイク波形をテンプレートとするマッチングをかけ、S/N比の改善、動作等に伴うアーチファクト除去を行った。その上で、同一の神経細胞から生じた神経発火は同程度のスパイク高さを有するものと仮定し、テンプレートとの相関信号の局所ピーク値を混合正規分布(GMM)に従うよう分類を行なった。ここでは、GMMのパラメータ同定にEMアルゴリズム<sup>(7)</sup>を用いた。

### 3. 歩行状態推定

**(3・1) 線形相関モデル** 運動野の神経信号が発火によって表現する情報には、神経末端に存在する特定の筋肉の活動度、あるいは、より高次の行動意図など様々なものが仮説として提案されているが、未だ明確な結論は得られていない。そこで、筆者らは運動野に対して明示的に生理学的機能を仮定することなく、神経信号の発火パターンと歩行状態量との相関関係を表すモデルを採用した。さらに、計算量の軽減や、必要に応じた拡張の容易性を考慮し、ま

ずは両者の間に線形時不変な相関を仮定し、これによって実現可能な推定について検討を行った。

筆者らは、このモデルを以下のように導出した。

はじめに、処理時刻  $t$  における神経ユニット  $n$  ( $n = 1, \dots, N$ ;  $N$  は検出された神経ユニットの個数) の発火頻度を  $x_n(t)$  とし、同様に処理時刻  $t$  における歩行状態を表す量を  $v(t)$  とする。

次に、 $x_n(t)$  と  $v(t)$  との関係、

$$v(t) = \sum_{n=1}^N a_n x_n(t) \dots \dots \dots (1)$$

として線形モデルによって表す。ただし、 $a_n$  は神経ユニット  $n$  の発火頻度  $x_n(t)$  が歩行状態  $v(t)$  に対して有する相関の度合を表す係数と考えることが出来る。

ここで、 $t = 0, \dots, T-1$  の範囲で式 (1) を行列表記すると、

$$\begin{aligned} \vec{a} &= (a_1, a_2, \dots, a_i, \dots, a_n)^T, \\ \vec{v} &= (v(0), v(1), \dots, v(T-1))^T, \\ X &= \begin{bmatrix} x_1(0) & x_2(0) & \dots & x_N(0) \\ x_1(1) & x_2(1) & \dots & x_N(1) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ x_1(T-1) & x_2(T-1) & \dots & x_N(T-1) \end{bmatrix} \end{aligned}$$

として、

$$X\vec{a} = \vec{v} \dots \dots \dots (2)$$

となる。

このとき、検出された神経ユニット数  $N$  に比べて十分に多くの試行によって  $X, \vec{v}$  を実測すれば、重み係数  $\vec{a}$  は一般化逆行列  $(X^T X)^{-1} X^T$  を用いて、

$$\vec{a} = (X^T X)^{-1} X^T \vec{v} \dots \dots \dots (3)$$

と同定できる。このような  $\vec{a}$  に対して、(2) は歩行状態  $\vec{v}$  の最小自乗推定を与える。

このモデルは、ラットの歩行に関する状態量と、神経発火とを相関づけ可能な構造となっている。ここでは特に、歩行速度と方向変化の判別値について、本モデルを用いて推定した。

**(3・2) 歩行速度** 筆者らは Fig. 4 に示す小動物向けの運動器具を用いて神経信号と歩行速度の同時計測を行い、重みベクトル  $\vec{a}$  の同定と歩行速度  $\vec{v}$  の推定を行った。この運動器具は、円柱状の車輪が上部でベアリングによって支持された構造であり、内部でラットが歩くにつれて自由に回転できるものであった。筆者らはこの回転速度をロータリーエンコーダによって計測し、これをラットの歩行速度とした。この実験系により、歩行距離に関わらずラットは器具の中央付近に留まるため、頭部から計測系までの距離を常に短く保つことが可能となった。

以上の系において、時間フレーム幅 10 ms, 100 ms, 200



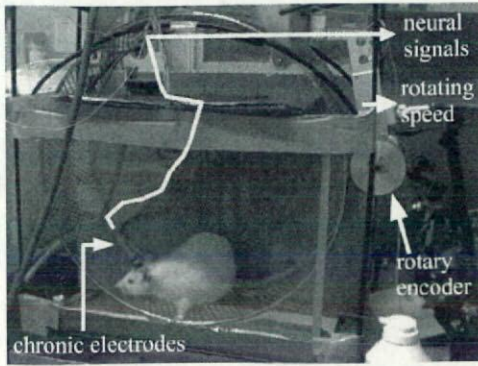


Fig. 4. A rat in an exercising wheel. The wheel rotates freely in both directions

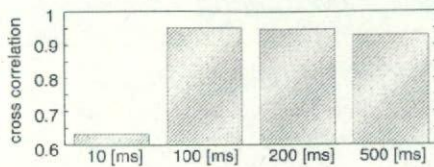


Fig. 5. Maximum value of cross correlation between estimated and actual locomotion velocity of a rat for 10 ms, 100 ms, 200 ms, 500 ms time width of a frame

ms, 500 ms 毎の神経発火頻度を用いて、速度の推定を試みた。ここでは、ラットが安定して歩行を継続した約 30 秒の区間のうち、前半部分 (約 15 s) を用いて重みベクトル  $\vec{a}$  を同定した。次に、後半部分 (約 16 s) の発火頻度をこのモデルに与えて得た推定歩行速度  $\vec{v}$  を実測値と比較し、同定されたモデルが新規に計測された神経発火頻度に対しても適用可能であることを検証した (Fig. 8)。

その結果、処理時間幅が短い場合には、推定速度の分散が非常に大きく (Fig. 8(a)), またこれを平滑化した場合でも実測値との間にバイアスが生じることが分かった。一方、処理時間幅が長すぎる場合 (Fig. 8(d)) には、実測値に対する十分な追従が出来なかった。Fig. 8 に示す例では、時間フレーム幅 100 ms に対して実測値との相互相関が最大となり、他の試行についても同様の傾向が見られた (Fig. 5)。

さらに全体としては、実際の歩行速度の急激な変化には十分追従できていないものの、歩行の開始終了のタイミングを表現する程度の情報は十分に得られ、実測値との相関も見られることが確認された。

**(3・3) 歩行方向変化** 一方、歩行方向の変化と神経信号との同時計測には Fig. 6 に示す実験装置を用いた。基本的な構造は、生理学実験で汎用される Y maze と同様であり、ラットの体幅程度の直線通路が Y の字状に分岐したものである。ラットは 3 方向の経路のうち 1 つから進入して分岐点を通り、左右いずれかの枝の末端に至る。各枝の入口にはラットを検知するセンサを設置し、ラットがセンサ上を通過する直前 1 s 間の神経信号を計測した。

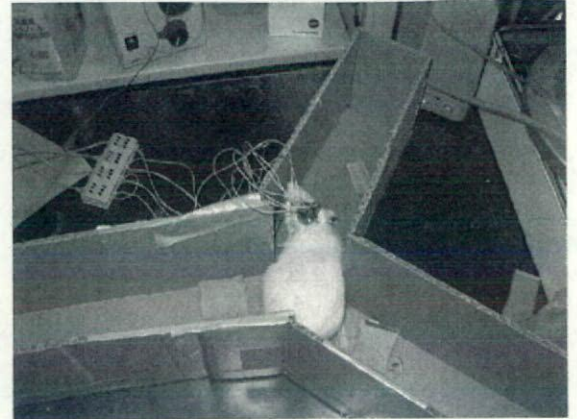


Fig. 6. A Y maze-like passage for a rat to walk through. A touch sensor is installed on the each passage near the branch point for a trigger to record nerve signals from a rat

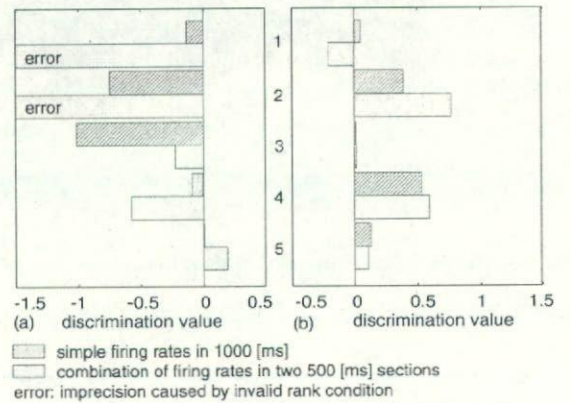


Fig. 7. Estimated values representing the turning directions of a rat (-1 for the left, +1 for the right). Trials are shown that the rat turned (a) left and (b) right

この実験系を用い、この計測区間全体にわたる神経発火の頻度から、分岐点でのラットの進路方向変化の予測を試みた。この場合、推定される出力が左または右の 2 値となるため、歩行状態量  $v$  を

- 左に曲がる場合:  $v = -1$
- 右に曲がる場合:  $v = +1$

として定義した。

本稿ではさらに、神経信号計測区間を 500ms 毎の 2 区間に分離し、前半に対応する歩行状態量を  $v = 0$ 、後半を  $v = \pm 1$  とすることで、方向変化に無関係な発火パターンの影響を低減し、判別性能の改善を試みた。

この実験では、ラットが左折した試行 7 例、右折した試行 5 例を用い、モデルの重みパラメータを同定した。次に、その後に行った計 10 試行 (左折 5 例、右折 5 例) について、左右方向の判別値を推定した。

Fig. 7(a) に左折試行、(b) に右折試行を示す。理想的にはそれぞれ -1 / 1 を示すべき判別値は、全体的に絶対値の



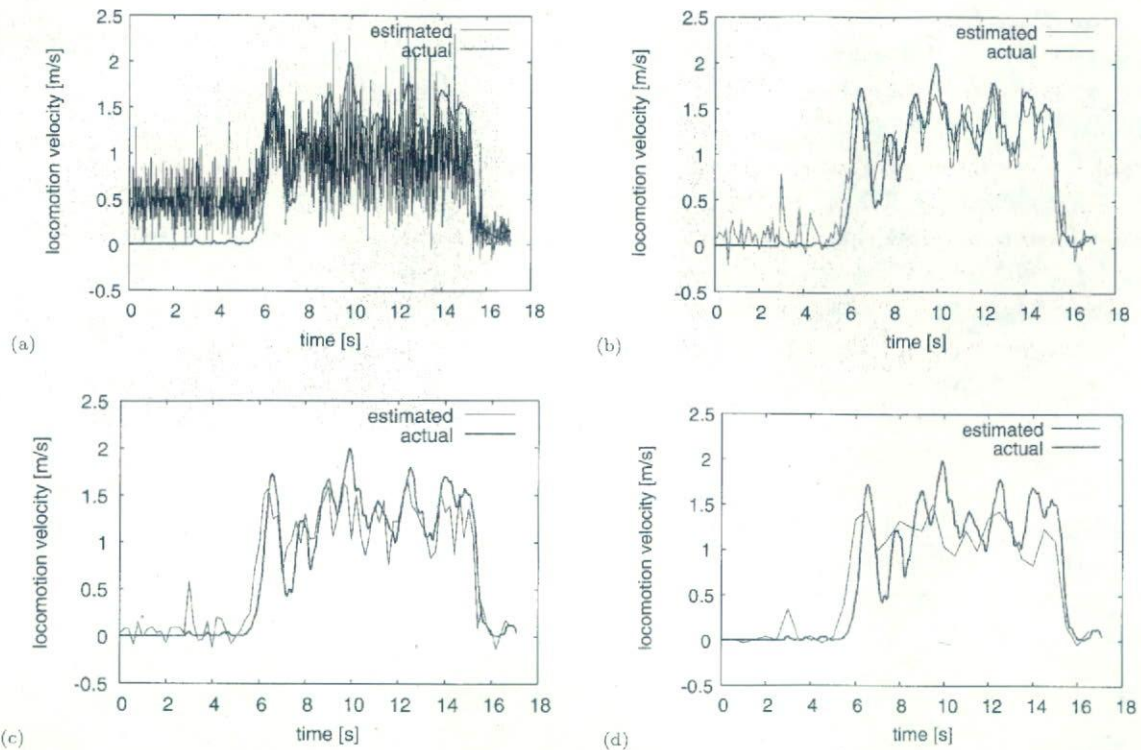


Fig. 8. Estimated and actual locomotion velocity of a rat for (a) 10 ms, (b) 100 ms, (c) 200 ms, (d) 500 ms time width of a frame

小さな値を示したが、正負の傾向としては右左折に応じて分離されていた。

一方、500 ms の 2 フレームに分割した発火頻度分布を用いる効果については、判別性能の改善には必ずしも寄与せず、計算誤差の蓄積による異常値を与えるケースも見られた。

#### 4. 考 察

〈4・1〉電極埋め込み 神経電極の埋め込みに際し、特に運動前野は比較的大脳の中心線に近い部位に存在するため、埋め込み目標部位付近の血管から出血を生じたり、電極が血管組織を貫通できずに彎曲してしまうケースが見られた。これらはいずれも脳に悪影響を与え、浮腫の誘発などによって電極位置のずれの原因となる。脳の任意の部位に確実に電極を配置・固定する手技の開発と共に、電極そのものについても脳組織や血管を傷つけにくい構造を採用する等の工夫が必要である。

〈4・2〉歩行状態推定 筆者らが用いているような、一般化した線形モデルのパラメータ同定を行う手法では、本来の計測対象である神経信号以外の信号波形までも入力として取り込んでしまう恐れがある。これを防止するためには、良好な計測環境の構築と、神経以外の情報を内包しにくい特徴量を選択する必要がある。テンプレートマッチングや混合正規分布を用いた自動的な発火検出・分布により、計測データへの動作アーチファクトや環境雑音の影響を軽減することができた。一方、混合正規分布に用いる Gaussian

数や神経発火として判定する発火頻度、発火電位の条件など、人為的な要素も残されており、今後ともこれらの自動設定化を進めていきたい。

また、この手法では、検出された神経ユニットが具体的に運動発現のどのような機序に関与するのか明らかにできない。しかし、逆にこれらのメカニズムが未解明あるいは同定不可能な場合においても、BMI コントローラとして適用可能である点は有力な長所である。

今回得られた歩行速度推定の結果からは、時間フレーム幅 100 ms での推定において、相互相関値が最大となった。時間フレーム幅による推定精度の違いは、過去に遡って歩行速度の決定に影響が生じる時間の長さに関連しているものと思われるが、その機序を明確とするに足る再現性は得られなかった。

一方、歩行方向変化の判別値については、ラットが方向を変化させる瞬間が必ずしも明らかでないことから、1 s 間と長めの間隔を用いた。しかしこの期間内には、明示的な方向変化以外にも、姿勢の維持や経路に沿って歩くための微調整が絶えず行われていると考えられ、判別誤差が蓄積する要因となっている。また、本稿での実験方法では、車体の方向変化のタイミングが外的に与えられる場合には判別が可能であるものの、時間的に逐次変化する方向変化の推定には十分に対応できているとは言い難い。これを実現するモデルの構築には、ラットの姿勢、歩行方向を連続的に実測する必要があり、光学的記録方法などの採用を検討する必要がある。



**〈4・3〉 評価実験系** 歩行速度推定を目的とした動物用運動器具を用いた実験では、ラットが連続歩行する間の神経信号と歩行速度とを効率的に収集することが可能となった。しかしその一方、個体によって器具内での歩行の有無や様子に大きな差が見られ、統一された実験条件でのデータ収集には非常に多くの試行を行う必要があった。また、この実験系ではラットの絶対座標は器具の底面付近に留まるため、加減速感による体性感覚呈示がなされていない。より大型の実験装置を用い、ラットの物理的な行動可能面積を拡大する必要があると考えられる。

同様に、Y字状経路を用いた歩行方向判別においても、ラットが出発点から分岐を経て、速やかに終点まで到達して初めて1試行として成立し、試行数の増加は困難であった。特に現状においては、S/N比が良く推定に適した神経信号が長期間安定して計測できる例は少ないため、実験の効率化は緊急の課題である。学習や動機付けの導入により、自発的にラットを安定して歩行させ、計測された神経信号を確実に試行数の増加に結びつけていきたい。

### 5. おわりに

本稿では、RatCarシステムの車体動作決定に必要な、神経信号を計測し、各神経細胞の発火頻度に応じて歩行状態を推定する手法を示した。その結果、推定値の個体間でのばらつきや実測値との誤差は大きいものの、簡易な線形モデルを用いて両者の大まかな相関関係を明らかとし、これを歩行状態の推定に用いることが確認された。

### 謝 辞

本研究の一部は、厚生労働省科学研究費補助金(H17-ナノ-010)、文部科学省科学研究費補助金(基盤研究(A)課題番号17206022)、及び文部科学省科学研究費補助金特定領域研究(「身体・脳・環境の相互作用による適応的運動機能の発現—移動知の構成論理解—」)の助成を受けて行われた。ここに記して謝意を表す。

(平成19年2月19日受付,平成19年6月11日再受付)

### 文 献

- (1) J.K. Chapin, K.A. Moxon, R.S. Markowitz, and M.A. Nicolelis: "Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex", *Nature Neuroscience*, Vol.2, No.7, pp.664-670 (1999)
- (2) J. Wessberg, C.R. Stambough, J.D. Kralik, P.D. Beck, M. Lauback, J.K. Chapin, J. Kim, S.J. Biggs, M.A. Srinivasan, and M.A.L. Nicolelis: "Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates", *Nature*, Vol.408, pp.361-365 (2000)
- (3) M.A.L. Nicolelis: "Brain-machine interfaces to restore motor function and probe neural circuits", *Nature Reviews Neuroscience*, Vol.4, pp.417-422 (2003)
- (4) G. Paxinos and C. Watson: "The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, Compact Third Edition", Academic Press (1997)
- (5) R.D. Hall and E.P. Lindholm: "Organization of Motor and Somatosensory Neocortex in the Albino Rat", *Brain Research*, Vol.66, pp.22-38 (1974)
- (6) S.P. Wise and J.P. Donoghue: Motor cortex of rodents, In

*Motor Cortex*, Plenum Press (1984)

- (7) G. Celeux and G. Govaert: A classification EM algorithm for clustering and two stochastic versions, *Computational Statistics & Data Analysis*, Vol.14, pp.315-332 (1992)

深 山 理 (非会員) (非会員) 1981年生。2003年3月東京



大学工学部計数工学科卒業。2005年3月東京大学大学院情報理工学系研究科システム情報学専攻修士課程修了。現在、同専攻博士課程在学中。Brain-Machine Interfaceの開発研究に従事。IEEE、計測自動制御学会学生会員。

谷 口 徳 恭 (非会員) (非会員) 1980年生。2003年3月共立



薬科大学薬学部薬学科卒業。2003年5月薬剤師取得。2005年3月東京大学大学院医学系研究科医科学専攻修士課程修了。現在、東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻博士課程在学中。神経インターフェースの研究に従事。日本神経科学会学生会員。

鈴 木 隆 文 (正員) (正員) 1970年生。1995年東京大学大



学院工学系研究科計数工学専攻修士課程修了。1998年同研究科先端学際工学専攻博士課程修了。同年東京大学国際・産学共同研究センター助手。2002年東京大学大学院情報理工学系研究科特任講師。2007年同研究科講師。博士(工学)。神経工学、生体工学に関する研究に従事。日本生体医工学会、IEEEなどの会員。

満 洲 邦 彦 (非会員) (非会員) 1951年生。1976年東京大



学医学部医学科卒業。1978年東京大学工学部計数工学科卒業。1986年東京大学医学系大学院博士課程修了。1996年東京大学国際・産学共同研究センター教授。2002年東京大学大学院情報理工学系研究科教授。医学博士。医用生体工学、人工臓器、神経インタフェースの研究に従事。日本生体医工学会、日本人工臓器学会、IEEEなどの会員。



# 流路を備えた神経電極のマイクロダイアリシスへの応用

小竹 直樹<sup>\*1</sup>, 鈴木 隆文<sup>2</sup>, 竹内 昌治<sup>3</sup>, 満淵 邦彦<sup>2</sup>

1 東京大学大学院工学系研究科, 2 東京大学大学院情報理工学系研究科, 3 東京大学生産技術研究所

**【目的】**本研究では脳内の電気生理学および生化学的応答の同時計測を目指し、マイクロダイアリシス機能を付加した多チャンネル神経プローブの開発を試みた。本発表では試作した神経プローブの設計およびその作成について報告する。

**【方法】**神経プローブは高分子材料であるパリレンC（ポリクロロパラキシリレン）を用いて作ったフィルム基板上に流路を形成し、その流路の上に半透膜を製膜した。流路の一部には開口部が設けられ、その開口部の半透膜を介して神経伝達物質等の回収を可能とする。なお、本研究では半透膜として酢酸セルロース膜を用いた。流路の近傍には神経信号計測のための電極を配置した。

**【結果】**コネクタ部を除いたプローブ外形は幅 1.2mm, 長さは 12mm であり (図 1. A), その上に 4 つの電極と往路, 復路 2 本の流路が並んでいる (図 1. B)。流路のサイズは幅 200 $\mu$ m, 高さ 30 $\mu$ m, プローブの先端で折り返している流路の総延長はおよそ 15mm である。流路上の半透膜は回転数 3000rpm にて 30 秒間スピコートした結果, 膜厚がおよそ 15 $\mu$ m であった。

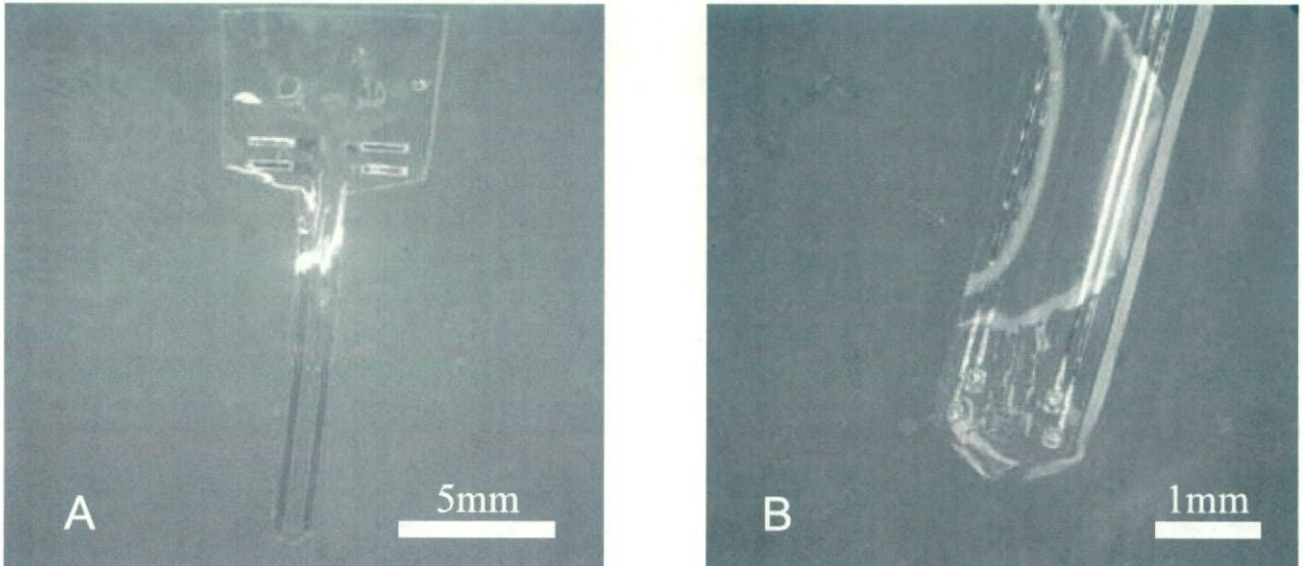


図 1. 作成した神経プローブの写真 A: プローブ全体像 B: プローブ先端部  
プローブの外形は幅 1.2mm×長さ 12mm



# 流路を備えた神経電極のマイクロダイアリシスへの応用

小竹 直樹<sup>\*1</sup>, 鈴木 隆文<sup>2</sup>, 竹内 昌治<sup>3</sup>, 満渕 邦彦<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東京大学大学院工学系研究科, <sup>2</sup>東京大学大学院情報理工学系研究科, <sup>3</sup>東京大学生産技術研究所

Application of Neural Probes Integrated with Fluidic Channel for Microdialysis

Naoki Kotake<sup>\*1</sup>, Takafumi Suzuki<sup>2</sup>, Shoji Takeuchi<sup>3</sup>, Kunihiko Mabuchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Engineering, The University of Tokyo

<sup>2</sup>Graduate School of Information Science and Technology, The University of Tokyo

<sup>3</sup>Institute of Industrial Science, The University of Tokyo

**Abstract** We propose a neural probe integrated with a fluidic channel for microdialysis fabricated using MEMS technologies. This probe, which was designed to record neural signals, and to sample biochemical constituents from the area of recording, consists of four electrodes with a fluidic channel covered with semipermeable membrane. It was fabricated on a 20 $\mu$ m-thick Parylene C substrate, and semipermeable membrane was made from cellulose acetate. The fluidic channel, which was 200  $\mu$ m wide x 30  $\mu$ m high x 1.5 mm long, has windows covered with semipermeable membrane. The thickness of semipermeable membrane was about 15 $\mu$ m. We have succeeded in fabricating a concept model of the neural probe.

In this paper, we described design and fabrication of the neural probe.

**キーワード:** 神経電極, マイクロダイアリシス

(Neural electrode, Microdialysis)

## 【背景】

神経科学分野の研究における神経信号計測デバイスとして、あるいは生体の神経系と外部機器を直接繋ぐための情報入出力デバイスとして神経電極の開発が活発に行なわれている。近年ではMicro Electro Mechanical System (MEMS) 技術を応用した神経電極の開発が提案されたことにもなって電極の微小化、多点計測化が進み、さらには電極の多機能化も試みられてきた。

他方で、神経伝達物質遊離を無麻酔で測定する脳マイクロダイアリシス法も神経科学分野の研究を行なう上で有用な方法の一つとなっている。

これら神経活動計測に用いられる2種類のデバイスの統合は、神経活動をより詳細に、かつ低侵襲に観察するための有効なシステムになりうると考えられる。

## 【目的】

本研究では脳内の電気生理学および生化学的応答の同時計測を目指し、マイクロダイアリシス機能を付加した多チャンネル神経プローブの開発を試みた。なお、本研究で提案する神経プローブはこれまでに著者らが開発した柔軟神経電極や、流路を備えた柔軟神経電極における作成技術[1-3]を応用したものである。

本研究では試作した神経プローブの設計およびその作成について報告する。

## 【方法】

### ・設計概要

本研究で提案する神経プローブは高分子材料であるパリレンC (ポリクロロパラキシリレン) を用いて作ったフィルム基板に流路を形成し、その流路上に半透膜を製膜した。流路の一部には開口部が設けられ、その開口



部の半透膜を介して神経伝達物質等の回収を可能とする。なお、本研究では半透膜として酢酸セルロース膜を用いた。流路の近傍には神経信号計測のための電極を配置した。これにより半透膜を介した神経伝達物質等の回収とともに、その周囲の脳神経細胞の電気的な活動を計測しうると考えられる。

#### ・作成方法

- ① 酢酸セルロース、アセトンおよびホルムアミドを重量比で17:60:23の割合で混合する。
- ② シリコンウエハ上にパリレンCを10 $\mu$ mコートして、その上に電極および配線用の金を約300nm蒸着し、パターニングを行なう。
- ③ 厚膜レジストをコートして、パターニングを行なう。これは流路を形成するための犠牲層となる。
- ④ 二層目のパリレンCを10 $\mu$ mコートした上で、流路上の開口部の形成と電極を露出させるためにアルミマスクによる酸素プラズマエッチングを行なう。
- ⑤ アセトンに浸漬し犠牲層となる厚膜レジストを除去する。
- ⑥ ①にて作った液状の膜材料を基板上にスピコート(3000rpm, 30s)し、約4 $^{\circ}$ Cの冷水に2時間浸漬した後、約90 $^{\circ}$ Cの熱湯に10分間浸漬する。
- ⑦ プローブの外形を成形してシリコン基板から剥がす。

#### 【結果】

作成した神経プローブの写真を図1に示す。コネクタ部を除いたプローブ外形は幅1.2mm、長さが12mmであり、その上に4つの電極と往路、復路2本の流路が並んでいる。また、流路のサイズは幅200 $\mu$ m、高さ30 $\mu$ m、プローブの先端で折り返している流路の総延長はおおよそ15mmである。蝕針式表面形状測定装置(Dektak 6M, ULVAC社)にて測定された半透膜の膜厚はおおよそ15 $\mu$ mであった。

#### 【考察】

試作結果から、提案した神経プローブがおよそこのような作成方法により実現できることが示された。ただし現段階においては、特に作成方法④における開口部形成に関わる条件設定が不十分であり、今後、この開口部サイズや膜厚、製膜条件等がマイクロダイアリスプローブとしての機能や性能に与える影響について、検討を続けていく予定である。

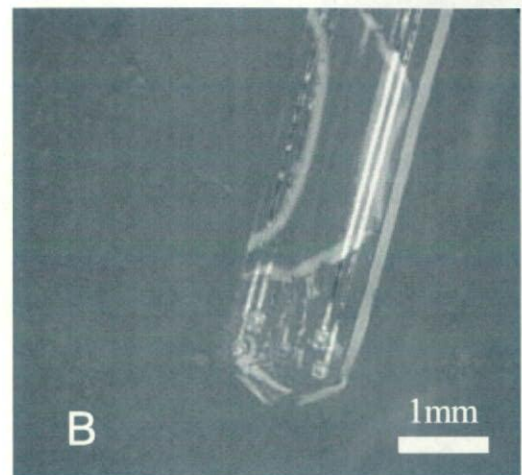
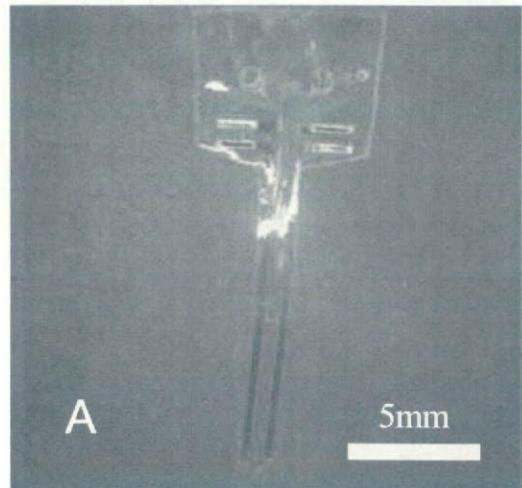


図1. 作成した神経プローブの写真

A: 神経プローブの全体像 B: 神経プローブの先端部  
プローブの外形は幅1.2mm×長さ12mm

#### 【謝辞】

本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金(基盤研究(A) 課題番号17206022, 特定領域研究「移動知」)、厚生労働省科学研究費補助金(H17-ナノ-若手-010)の助成を受けて行われた。ここに記して謝意を表す。

#### 【参考文献】

- [1] Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi, Shoji Takeuchi: A 3D flexible parylene probe array for multichannel neural recording, Proc. of 1st international IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, 154-156 (2003)
- [2] Shoji Takeuchi, Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi, Hiroyuki Fujita: 3D flexible multichannel neural probe array, Journal of Micromechanics and Microengineering, 14 (1), 104-107 (2004)
- [3] Shoji Takeuchi, Dominique Ziegler, Yumi Yoshida, Kunihiko Mabuchi, Takafumi Suzuki: Parylene flexible neural probe with micro fluidic channel, Lab on a Chip, 5, 519-523 (2005)