

システムでは16個の電極を用いて電気刺激を行っている。

(3) 人工内耳の構成

人工内耳システムの基本構成は、マイクロフォン、音声処理装置（スピーチプロセッサ）および送信コイルから成る体外部分と、受信コイル、受信・刺激装置、および、刺激用電極から成る体内埋め込み部分（インプラント）に分かれる（図6）。まず、耳後部に装着したマイクロフォンで集音した音声をスピーチプロセッサを用いてデータ処理し、デジタル信号に変換して、電力と共に送信コイルを用いて耳後部の皮下に埋め込んだ体内インプラントの受信コイルに送信し、これを各チャンネルにおける電気刺激信号にデコードした後、刺激装置から蝸牛内に埋め込んだ電極を介して出力する。電極の埋め込みは、蝸牛の正円窓（鼓室窓）付近に孔を開け、鼓室階に沿って約1回転半（25mm）挿入する。各電極における電気刺激に関しては、コクレア社などのシステムではデジタルパルス信号を使用しており、電流強度に関しては、患者が適正な音として

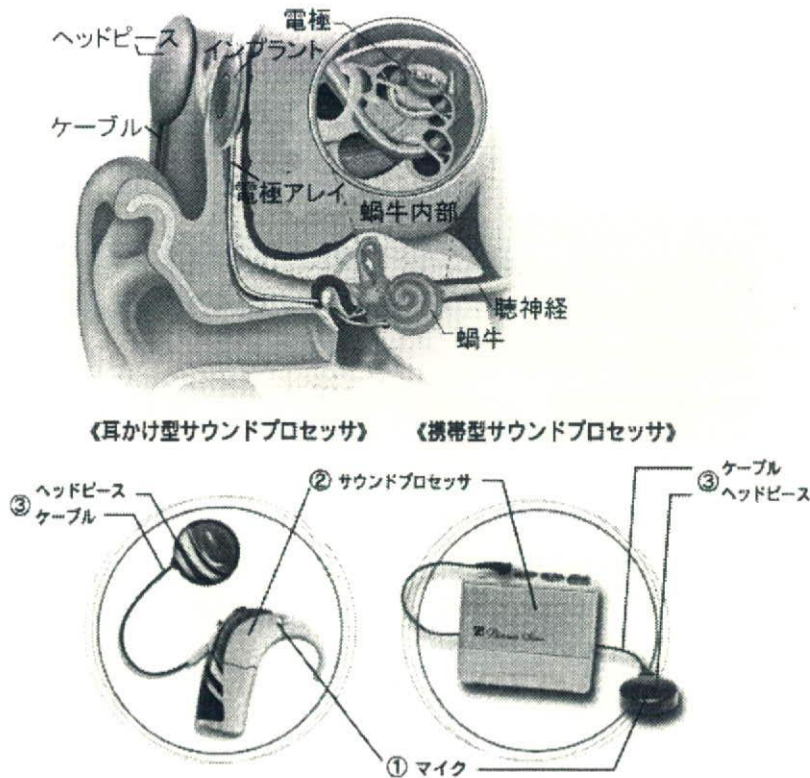


図6 人工内耳システムの基本構成

マイクロフォン、音声処理装置（サウンドプロセッサ、あるいは、スピーチプロセッサなどと呼ばれる）および送信コイル（ヘッドピース）から成る体外部分と、受信コイル、受信・刺激装置、および、刺激用電極から成る体内埋め込み部分（インプラント）に分かれる。（日本バイオンクス社ホームページ（<http://www.bionicear.jp/detail/03.html>）⁴²⁾）

感じる事ができるようにテストを行い設定（音入れ）している（一般には200～500 μ A程度）。音声のコーディング・デコーディング処理については、初期には、周波数解析後、各フォルマント（人の音声の特徴を定めている音声スペクトル上での複数のピーク）における値を抽出し、これをもとに刺激を行う方法が用いられたが、現在は、各社のシステムの性能と仕様に合わせた種々の方法が開発されており、詳細に関しては各社のホームページ等を参照されたい。

2.2.2 人工視覚システム

(1) 人工視覚システム開発の歴史

視覚は生体における最大の情報収集システムであり、その障害は非常に大きなハンディキャップを背負う事を意味するので、人工視覚システムの開発は、非常に大きなインパクトを持つ。歴史的には、1966年に Giles Brindley が80個の皮質電極で人の大脳皮質視覚領を電気刺激し、光のスポット（フォスフィンと呼ばれる）が生じるとの報告を行っており²⁴⁾、また、1968年に Potts らも網膜に電気刺激を加え、同様の閃光を生じる事を報告している。次いで1974年、William Dobel が同様に大脳皮質視覚領の電気刺激によってフォスフィンが生じる事を確認し²⁵⁾、その後、彼は Dobel Institute を設立し、このシステムを商品化した。彼が2004年に他界した後、この Dobel Institute は解散となったが、人工視覚システム開発史上、彼の果たした役割は大きい。現在は後述のように、多くの施設で多様な研究が進められている。

(2) 生体における視覚発生の機序と人工視覚システム

生体における視覚の発生は以下の通りである。外部からの映像情報が、レンズ（水晶体）によって網膜に結像し、網膜に存在する cone や rod の光感受性細胞（数は約1億3000万と言われる）によって検出され網膜の神経節細胞に伝えられる。この神経節細胞から中枢側に伸びた軸索（約100万本）は視神経を形成し、視交差を経てニューロンの中継点である外側膝状体に伸び、外側膝状体からはさらに視放線と呼ばれる神経線維が後頭部にある大脳皮質の視覚領に伸び、此処に存在する神経細胞に情報を伝え、視感覚が発生する。

人工的に視覚を発生させるには、理論的にはこの経路のどこかで生体に発生するのと同じ信号を発生させてやればよい事になるが、刺激部位より上流の神経系が傷害されていない事が前提となる。現在、電極の装着部位としては、網膜（神経節細胞）、視神経、大脳皮質視覚野、の3箇所が試みられている。電気刺激によって生じる視感覚は、前述のように、刺激部位に対応した視野の位置に光点（フォスフィン）が複数生じたものであり、有色のフォスフィンも報告されているが、基本的には白黒の on-off 形式の粗い電光掲示板のような形となる。このため、物体の形態を表現するにはビデオカメラで得られた映像に対してエッジ強調など、種々の画像処理を行う事が必要となる。

(3) 人工視覚システムの基本構成

人工視覚システムの基本的な構成は、映像を取得するためのビデオカメラ、映像をデータ処理し、埋め込んだ電極の刺激部位や刺激強度、周波数などを決定し、電気刺激パルスを出力するためのデータ処理・刺激発生装置、および、神経系を刺激するための電極アレイから成り（図7）、電極装着部位により、以下の3つのタイプに分かれる。

①網膜刺激型人工視覚システム（Retinal implant）

網膜刺激型は、網膜の神経節細胞を電気刺激する事によって視覚を発生させるものであり、網膜上に埋め込むか、網膜下に埋め込むかでEpi-retinal、Sub-retinalの2方式がある。網膜神経節細胞が傷害されていないことが前提となるので、網膜色素変性症や加齢性黄斑変性症などが対象疾患となる。ジョンスホプキンス大学・南カリフォルニア大学（Second Sight社）のグループや、MIT・ハーバード大学のグループ、さらに、ドイツのIIP Technologies社などがこのタイプのシステムのボランティアの失明患者に対する埋め込み実験を行い、光点の発生に成功している^{26, 27)}。また、Stuttgart大学のグループは、結晶シリコンを用いて、直径3mmの円盤上に20mm×20mmのフォトダイオードを7,600個並べた半導体素子を用いて、光が当たった際の起電力で刺激する形の電極を開発し²⁸⁾、米国のOptobionics社は、この製品を実際に臨床症例に埋め込んでいるが、半導体素子からの光起電力は神経節細胞を興奮させるにはまだ不十分で、イメージの再現には成功していない。

②視神経刺激型人工視覚システム（Optic nerve implant）

視神経刺激型は、電気刺激入力を視神経で行うものである。視神経は、網膜神経節細胞から伸

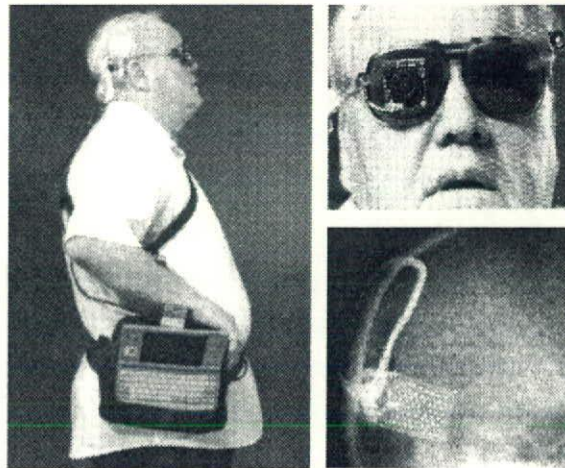


図7 Doherty研究所の（大脳）皮質刺激型の人工視覚システム⁴⁵⁾

ビデオカメラで取得した画像をコンピュータで処理し、刺激のパターンを決定して、大脳皮質（視覚野）に留置した表面電極を用いて刺激を行っている。

びる軸策の集まりであるので、基本的に対象疾患は網膜刺激型と同じである。ベルギーのルーベンカトリック大学などが中心となって研究開発を進めており、内面に複数の電極を配置した中空のチューブを神経にかぶせる形のカフ電極を用いて電気刺激を行い光点列の発生に成功している²⁹⁾。問題点としては、視神経は非常に多数の神経線維が束状に寄り集まったものであり、レチノトピー（神経線維群の位置・配列と原映像との位置関係）が網膜や大脳皮質ほど明確でなく、また、視神経の外周に電極部を配置するカフ電極のような電極では、神経束の内部の線維を選択的に刺激する事が困難なため、空間分解能も良くなく、思い通りの光点を発生する事が困難な点が挙げられる。

③大脳皮質刺激型人工視覚システム（Cortical implant）

大脳皮質刺激型の人工視覚システムは、大脳皮質の一次視覚野を直接刺激する事により人工的に視覚を発生させるもので、前述の Dobbelle のグループの他にも、Illinois 大学（と NIH）のグループや Utah 大学のグループなどがこのタイプの人工視覚を用いている^{30, 31)}。電極としては、Dobbelle のグループはテフロンコートされた 64 チャンネルの表面電極アレイ（電極部は白金）を用いているが、Illinois 大学のグループと Utah 大学のグループはそれぞれ剣山型の刺入電極を用いている。このタイプの人工視覚は、網膜型同様、電極を配置しやすく、また、レチノトピーも比較的明確なので映像を再構築しやすく、また、基本的にあらゆるタイプの視覚障害に適応可能という長所を有し、複数のフォスフィンによるイメージ再生にもある程度成功している。問題点としては、脳外科的な開頭手術が必要で、配線が体内・体外で交通する事による感染の危険性、電極の固定の問題、などが挙げられる。

人工視覚システムは、まだ研究段階の域を超えておらず、解決しなければならない今後の課題は多いが、その成功が視覚障害者に与える恩恵とインパクトとは非常に大きなものがあり今後の開発の進展が大いに期待されているシステムである。

2.3 ニューロモデュレーション：脳深部刺激療法（Deep brain stimulation：DBS）

2.3.1 脳深部刺激療法とその歴史的経緯

この Deep Brain Stimulation（DBS）は、日本語では脳深部刺激療法と呼ばれ、脳の深部に埋め込んだ電極を用いて脳の特定部位を刺激する事によって、疾患に伴って発生する種々の兆候・症状を抑制、あるいは軽減させるものであるが、最近では広義の BMI に含める事が多い。歴史的には、1950 年代に Heath や Pool らが第三脳室前方の septal area を刺激・活性化すると、疼痛の緩和をきたす事を報告した事に始まり³²⁾、慢性の難治性の疼痛に対する治療法として注目されたが、この DBS が BMI としての注目を集めるようになったのは、1980 年代に入って、不随意運動の治療法として応用されるようになってからである。その本格的な応用は、1987 年、

BenabidとSiegfriedがパーキンソン病と本態性振戦に対する応用として、従来は、視床の中間背側核 ventral intermediate (Vim) nucleusを凝固・破壊する治療が行われていたのに対し、同部位に深部脳刺激装置を埋め込み電気刺激を行う治療を開始し、良好な結果を得た事に始まるが^{33) 34)}、1990年代に入って不随意運動における病態生理の解明が進んだ事や画像診断技術が急速に進歩した事などを背景として、治療の対象となる兆候も拡大し、単なる振戦のみでなく、固縮や寡動・無動といったパーキンソン病のほとんどすべての徴候にまで拡大され、DBS治療は大きな注目を集めるようになった。現在では、本態性振戦・パーキンソン病の他にも、ジストニアや脳血管障害後の不随意運動など、多くの不随意運動の抑制に対して応用され、さらに、うつ病などの精神性疾患に対する臨床応用も進められている。刺激部位としては、現在、パーキンソン病では、前述の視床中間背側核 (Vim核)、あるいは吻側腹側核 (ventralis oralis anterior/posterior: Voa/Vop核)、淡蒼球内節 (pars interna of the globus pallidus: GPi)、視床下核 (subthalamic nucleus: STN) などが用いられ、ジストニアではGPiに対する刺激が行われている。また、本態性振戦に対しては視床中間背側核 (Vim核) が、また、小脳、中脳などの出血後に起こる振戦に対しては、視床広域に対する刺激が有効とされている。DBS治療の長所としては、1) 破壊術とは異なり、可逆的であり、刺激中止により元の状態に戻しうる、2) 刺激部位・刺激条件を変化・調節する事によって、特定の徴候だけを選択的に抑制する事も可能、などが挙げられている。一方、問題点・合併症としては、1) 手術に伴う頭蓋内出血や感染などの合併症、2) 体重増加、3) 電気刺激に伴った周辺部位への漏洩電流の影響による構音障害やしびれ感・平衡感覚障害などの出現、4) 抑うつなどの気分の変調、が報告され、さらに、5) 長期の刺激に伴う言語機能に対する影響や認知機能の低下などの出現、も示唆されている。

2.3.2 システム構成

システムは、刺激用の完全埋設型パルスジェネレータ (IPG) および、電極を配した刺激用リードから成る。現在のシステムでは、1本のリードには4個の刺激用電極が配置されており、これを定位脳手術によって目標部位に刺入・留置する。また、IPGは前胸壁皮下に埋めこみ、配線は皮下を通して、脳内に留置したリードと接続する^{35) 36)} (図8)。刺激条件 (強度・パルスの持続時間・パルス頻度) や刺激のモード (単極・双極刺激の別や双極刺激における電極組み合わせ) などは、外部から経皮的に変更する事が可能である。

2.3.3 病態生理・作用機序

不随意運動の抑制に対する機序に関しては、同じ部位を凝固により破壊しても同様の効果が得られる事から、不随意運動の原因となっている異常な神経活動が、高頻度電気刺激によって、何らかの形で抑制される事によるのではないかと推測されているが、機序の解明よりも臨床が先行している面があり、抑うつなどに対する効果の機序については、まだ不明の点も多い。

以上、BMIシステムについて、簡略に述べたが、以下に、非侵襲型のBMIに用いられる脳機能計測手法、および、脳ではなく末梢神経を情報の入出力部位とするBMIシステムについて、簡単に補っておく。

3 非侵襲型BMIにおける脳活動計測手法

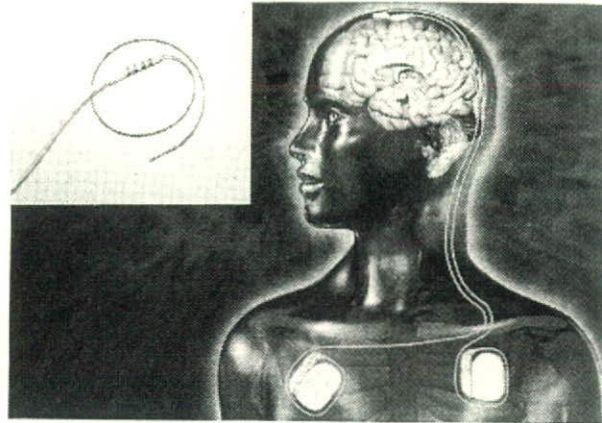


図8 視床下核に対するDBS
左上はリード（刺激電極）を示す。（岩室宏一，2007^{44）}

脳の活動を計測する手法としては、生体を傷つけないという観点から、非侵襲性が望まれるが、非侵襲性と得られる情報量は概ねトレードオフの関係にあり、非侵襲型のBMIでは、外部機器に行わせる操作は、多くはスイッチングやカーソルの操作などに制限されている。また、BMIに用いる場合は、計測にはリアルタイム性と高い時間分解能も要求され、また、脳のどの部位がどのような活動しているかという位置的情報に対する空間分解能も大きな問題となる。さらに、装置がある程度小型で、装着した状態でもタスクの遂行などの行動が可能である事も望まれる。これらの点から、現在、非侵襲型のBMI (BCI) に用いられている脳活動の取得方法としては、脳の電気活動を頭皮上から計測する脳波がその大部分を占めている。また、これに類した計測手法として、脳の電気活動に伴って生じる非常に微小な磁場変化を超伝導量子干渉計 (SQUID) で計測する事により、電流源の推定を行う脳磁図があり、高時間分解能 (msec以下) で、多チャンネル化により空間分解能も改善されてきているが (2~3cm) 程度、装置が大掛かりかつ高価で、被計測者が装置に拘束される点が欠点となっている。その他では、近年、ヘッドキャップ型の装具に装着した光ファイバから波長の異なる近赤外光を頭部に入射し、その反射光、あるいは透過光を計測して、光の経路中でのヘモグロビンの酸素飽和度 (酸化型ヘモグロビン・還元型ヘモグロビンの濃度) や血液量を計測し、脳の活動度を提示する近赤外分光法 (NIRS) が実用化・製品化され、BMIシステムにも用いられるようになってきている。この手法は、装置が簡単で、装着したままである程度の行動が可能なる事から、BMIシステムに対する応用が期待されているが、まだ空間分解能が低い (2~3cm) 事が最大の欠点である。現在、非侵襲型のBMIにおける脳機能計測法として期待されているもう一つの手法として functional MRI (fMRI) が挙げられる。fMRIによる脳活動の検出の原理は、ヘモグロビンの酸素化型 (oxy-Hb) は反磁性体、非酸素化型 (deoxy-Hb) は常磁性体で、後者は磁場を強く乱しMRI信号を低下させるので、

脳の活動に伴い、ある部位で血管床が拡張して血流の増加が生じ、deoxy-Hbに比べてoxy-Hbが多くなると、deoxy-Hbによる信号低下の影響が低下してMRI信号の強度が増す事になる、というBlood Oxygen Level Dependent (BOLD) 法に基づいている。分解能に関しては、計測手法としてのMRIの空間分解能と時間分解能にも依存するが、空間分解能は、現時点で100 μ m程度まで可能であり、また、時間分解能も超高速のイメージング装置の開発とデータ処理時間の短縮によって画像取得は100msec程度まで高速化が可能となっている。ただし、検出されるものは、血管床の開大や血流量の変化であり、これは脳自体の活動からはかなりの遅れを生じる。また、脳磁図同様、装置が大掛かりで、自由行動下でのデータ取得は困難などの欠点が存在する。

これらの完全に非侵襲的な計測手法に対して、開頭手術を要するという点では侵襲的な方法ではあるが、脳実質内に刺入するのではなく、単に柔軟なシリコンゴムなどの膜面に多数の電極を配置した電極アレイを脳表面(硬膜下)に留置する、侵襲-非侵襲の中間的な皮質電図(Electrocorticography: ECoG)がある。このECoGで計測される信号は、脳の局所の複数の神経細胞の活動を総合的に反映するLocal Field Potential (LFP)であり、脳波に比べて質の高い情報を得る事が可能で、また、電極刺入による脳のダメージを避けられるという点から、最近、BMIの領域でも注目されるようになってきている。

4 末梢神経型BMI

末梢神経において情報の入出力を行う末梢神経型のBMIは、中枢神経型のBMIと比較して、1) 脳に電極を刺入する中枢型の場合、万が一感染等の complication が生じた場合に重篤な結果を誘起しかねないが、末梢型の場合は、それが避けられる事、および、2) 末梢神経における信号は、筋肉などのターゲット器官に対する最終出力、あるいは、感覚受容器などからの最初の入力信号であり、個々の神経線維が伝達する信号の示す意味が中枢に比してはるかに明確である事、などの長所があり、末梢神経系を介した義手の開発なども試みられているが、反対に、1) 切断によって末梢神経系自体が失われたり、あるいは脊髄損傷のように上流の経路が傷害されたりすると、末梢神経系を介した入出力自体が不可能になってしまう事、2) 末梢神経の中での神経線維のマッピングが、中枢とは異なり、位置関係の対応がとりにくい事、などの短所も存在し、特に十分な情報量を入出力しうる電極の開発が容易でない事から、中枢型ほどは研究開発が進んでいない。

末梢神経用の電極としては、剣山型電極のような中枢用と同じ電極を刺入して用いる場合もあるが、末梢神経の再生を利用して個々の神経線維の活動を計測しようとする神経再生型電極(節

型電極)³⁷⁾の他、多数の電極部位を配置したワイヤ電極を神経束内に貫通させる形の LIFE (Longitudinal Intra-fascicular Electrode)³⁸⁾、あるいは、神経束を帯止めのような外枠で挟み込んでフラットケーブル状の形とし、神経束内に含まれる神経小束の電気活動を外枠に設置された複数の電極で個々に計測しようとする FINE (Flat Interface Nerve Electrode)³⁹⁾ など、末梢神経に特化した電極類が考案・開発されてきており、これらを用いて、義手の運動制御などを行った例も報告されるようになってきている。

文 献

- 1) M. W. Jung *et al.*, *The Journal of Neuroscience*, **14** (12), 7347-7356 (1994)
- 2) S. Takahashi *et al.*, **134** (1), 301-315 (2005)
- 3) P. J. Rousche, *J. Neurosci. Methods*, **82** (1), 1-15 (1998)
- 4) A. C. Hoogerwerf, and K. D. Wise, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **41** (12), 1136-1146 (1994)
- 5) S. L. BeMent *et al.*, *IEEE transactions on bio-medical engineering*, **33** (2), 230-241 (1986)
- 6) T. Kawano *et al.*, "Selective Vapor-Liquid-Solid Epitaxial Growth of Micro-Si Probe Electrode Arrays with On-chip MOSFETs on Si (111) Substrates.", *IEEE Transactions on Electron Devices*, **51** (3), 415-420 (2004)
- 7) S. Takeuchi *et al.*, *Lab on a Chip*, **5**, 519-523 (2005)
- 8) 櫻井芳雄, マルチニューロン活動の記録, なぜ・どのようにして (〈小特集〉最大のフロンティア「脳」の解明に挑む, 神経生理計測と神経科学), 電気通信学会誌, **87** (4), 279-284 (2004)
- 9) J. F. Kalaska *et al.*, *Journal of Neuroscience*, **9**, 2080-2102 (1989)
- 10) J. K. Chapin *et al.*, *Nature Neuroscience*, **2**, 664-670 (1999)
- 11) J. Wessberg *et al.*, *Nature*, **408**, 361-365 (2000)
- 12) M. A. L. Nicolelis and J. K. Chapin, *Scientific American*, **287** (4), 46-48 (2002)
- 13) S. Kim *et al.*, *J. Neural Eng.*, **5**, 455-476 (2008)
- 14) A. Djourno and C. H. Eyries, "Prothese auditive par excitation électrique a distance du nerf sensoriel a l'aide d'un bobinage inclus a demeure.", *La Press Medicale*, **65**, 1417 (1957)
- 15) W. E. House and J. Urban, *Otol. Rhinol. Laryngol.*, **82**, 504 (1973)
- 16) W. E. House and K. I. Berliner, *Clin. N. Am.*, **19**, 275 (1986)
- 17) R. P. Michelson, *Head Neck Surg.*, **93**, 317 (1971)
- 18) D. K. Kessler, *Ann. Otol., Rhinol. Laryngol.*, **177** (Suppl.), 8-16 (1999)
- 19) R. A. Schindler and D. K. Kessler, *Am. J. Otol.*, **8** (3), 247-255 (1987)

- 20) G. M. Clark and R. J. Hallworth, *J. Laryngol. Otol.*, **90** (7), 623-627 (1976)
- 21) G. M. Clark *et al.*, *J. Laryngol. Otol.*, **89** (8), 782-792 (1975)
- 22) K. Burian *et al.*, *Acta Otolaryngologica*, **87** (3-4), 190-195 (1979)
- 23) 関要次郎, 中枢聴覚路刺激による聴力再建, 人工内耳から聴性脳幹インプラントへ (特集 最近注目される脳神経疾患治療の研究), *Brain and nerve*, **59** (4), 323-329 (2007)
- 24) G. S. Brindley and W. S. Lewin, *J. Physiol.*, **196** (2), 479-493 (1968)
- 25) W. H. Dobbelle and M.G. Mladejovsky, *J. Physiol.*, **243** (2), 553-576 (1974)
- 26) J. Wyatt and J. Rizzo, *IEEE Spectrum*, **33** (5), 47-53 (1996)
- 27) M. S. Humayum *et al.*, *Arch. Ophthalmol.*, **114**, 40-46 (1996)
- 28) A. Y. Chow, and N. S. Peachey, *Ophthalmic Res.*, **30** (3), 195-198 (1998)
- 29) C. Veraart *et al.*, *Brain Res.*, **813** (1), 181-186 (1998)
- 30) E. M. Schmidt *et al.*, *Brain*, **119** (Pt. 2), 507-662 (1996)
- 31) M. J. Bak *et al.*, *Med. Biol. Eng. Comp.*, **28**, 257-259 (1990)
- 32) R. G. Heath, "Studies in Schizophrenia, A Multidisciplinary Approach to Mid Brain Relationships.", Cambridge, MA, Harvard University Press (1954)
- 33) A. L. Benabid *et al.*, *Appl. Neurophysiol.*, **50** (1-6), 344-346 (1987)
- 34) A. L. Benabid *et al.*, *Kancet*, **337** (8738), 403-406 (1991)
- 35) 深谷 親, 片山容一, 不随意運動症に対する脳深部刺激療法. *神経進歩*, 50巻6号, 869-875 (2006)
- 36) 伊達 勲, 松井利浩, パーキンソン病に対する脳深部刺激療法. *脳神経*, 56巻10号, 827-841 (2004)
- 37) D. J. Edell, *IEEE Trans. Biomedical. Eng.*, **33**, 201-214 (1986)
- 38) K. Yoshida and R. B. Stein, "Development of Chronic Longitudinal Intrafascicular Electrode.", Proc. of 18th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 373-374 (1996)
- 39) A. E. Hess *et al.*, "Development of a Microfabricated Flat Interface Nerve Electrode based on Liquid Crystal polymer and polynorborene multilayered structures.", Proc. of the 3rd International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, 32-35 (2007)
- 40) P. J. Rousche *et al.*, *J. Neurosci. Methods*, **82** (1), 1-15 (1998)
- 41) K. Najafi *et al.*, *IEEE Trans. Electron Devices*, **ED-32** (7), 1206-1211 (1985)
- 42) 日本バイオニクス社ホームページ (<http://www.bionicear.jp/detail/03.html>)
- 43) L. R. Hochberg *et al.*, *Nature*, **442** (7099), 13, 164-171 (2006)
- 44) 岩室宏一, DBS手術の実際, *Clinical Neuroscience*, **25** (1), 95-98 (2007)
- 45) W. H. Dobbelle, *ASAIO Journal*, **46** (1), 3-9 (2000)

ブレイン・マシン・インタフェースシステム

満洲 邦彦

Key words: ブレイン・マシン・インタフェース、ブレイン・コンピュータ・インタフェース、人工感覚システム、スパイクソーティング、脳深部刺激療法、神経電極 (brain-machine interface, brain-computer interface, sensory implant system, spike sorting, deep brain stimulation, neural electrodes)

【要旨】 近年、生体の神経系と機械系の情報ラインを神経電極などで接続し、神経系と機械系の間で相互に入出力を行う事によって、生体の神経系の情報で義手や義足などの外部機器を操作したり、逆に外部機器によって検出した物理的・化学的刺激を生体の感覚神経系に入力してやる事によって、人工的に視覚・聴覚、或いは体性感覚などの感覚を人工的に作り出してやろうとする研究が進み、これらのデバイスは、「脳と機械を繋ぐ」という意味から、Brain-machine interface (BMI) と呼ばれている。本稿では、これらのシステム、特に、最近、研究の進んで来た運動系の BMI について、その現状と可能性について簡単に述べる。

はじめに

—ブレイン・マシン・インタフェース (BMI) とは—

近年、生体の神経系と機械系の情報ラインを神経電極などで接続し、神経系と機械系の間で相互に入出力を行う事によって、生体の神経系の情報で義手や義足などの外部機器を操作したり、逆に外部機器によって検出した物理的・化学的刺激を生体の(感覚)神経系に入力してやる事によって、人工的に視覚・聴覚、或いは体性感覚などの感覚を人工的に作り出してやろうとする研究が進み、これらのデバイスは、「脳と機械を繋ぐ」という意味から、Brain machine interface (BMI) と呼ばれている。ただし、この BMI の歴史はそれほど新しいものではなく、研究自体は 1960 年代から行われており、運動神経系を介するものでは、初期には、Rock-in syndrome の患者さんや、随意運動が重度に傷害された ALS の患者さんなどに対して、脳波などの非侵襲的手法によって運動意図に関する情報を取得し、この情報によってコン

ピュータカーソルなどを操作し、それによって外部機器を操作させてあげようというシステムの開発が、主に脳波を用いて行われ、出力として文字通りコンピュータをの操作を目指した事から Brain computer Interface (BCI) と呼ばれていた。現在は、コンピュータの操作のみならず、ロボットハンドの操作のようにもっと複雑な外部機器の制御を行わせる事が多いが、何を操作させるかによらず、一般に、神経系の情報を取得するのに、非侵襲的な方法を用いるシステムを Brain-computer Interface (BCI)、侵襲的な方法を用いる場合を Brain-machine Interface (BMI) と呼ぶのが一般的である。ただし、BMI と BCI とを統合した全体を、広義的に BMI と呼ぶ事もあり、語彙の定義に関しては確定してはいない状況である。一方、感覚神経系に関する BMI については、近年、網膜の神経節細胞や大脳皮質視覚野、あるいは視神経を電気刺激する事により、人工的に光点(フォースフィン)の感覚が生じる事を利用して、視覚障害者の人に視覚を付与してあげようという人工視覚システムが注目されるようになってきている¹⁾。実際には、この研究開発の歴史は新しいものでは

東京大学情報理工学系研究科・システム情報学専攻

なく、William Doherty は、1970 年代後半から研究開発を続け⁴⁾、Doherty Institute を設立して大脳皮質（視覚野）刺激型のシステムを製品化している。彼が 2004 年に他界したのち、この Doherty Institute は解散となったが、テレビのニュースなどで、その患者が Doherty Institute の中庭で車を運転しているところが紹介され、社会的にも大きなインパクトを与えた事は記憶に新しい。一方、蝸牛に電極を挿入し、聴神経のラセン神経節を刺激する事によって音感覚を生じさせてやる人工聴覚（人工内耳）システムの研究も古く、1970 年台からいくつかのグループによって開発が進み⁵⁻⁸⁾、1980 年台にはすでに製品が市販され、現在まで 30 年近い歴史と 10 万人を超える患者数を有する確立された治療法となっている。人工内耳は、これまでは、あまり BMI システムとしての扱いは受けてこなかったが、近年、BMI システムが注目を集めるようになった結果、この人工聴覚システムも、最も成功している感覚系の BMI システムとして再脚光を浴びる結果となっている。

もう一つ、1980 年台から、脳の深部に埋め込んだ電極を用いて脳の特定部位を刺激する事により、不随意運動などの抑制や、鬱状態などに対する心理的な修飾を行おうとする Deep Brain Stimulation (DBS) が注目され、パーキンソン病の振戦やジストニアなどの不随意運動を抑制したり⁹⁾、鬱病を改善する治療法として広く行われるようになっており、この DBS も neuro-modulation として BMI の範疇に入るものとして取り扱われる場合もある。

本稿では、典型的な BMI として、最近、特に研究の進んでいる運動系の BMI について簡単に述べる事とする。

1. 出力型の BMI と入力型の BMI

中脳と末梢を結ぶ神経系には、遠心性（脳から末梢の効果器へ信号を出力）の運動神経系と自律神経系、および、求心性（末梢の受容器から脳へ

信号を入力）の感覚神経系とがあるため、BMI にも運動神経系、自律神経系、および、感覚神経系を対象としたものが考えられる。前二者は脳からの出力信号を解釈（デコード）し、その意図するところに従って外部機器を操作・制御するので出力型 BMI という事になるが、運動神経系では義手や義足などを随意的に動かす事を目的とし、また、自律神経系では、人工の内臓器、たとえば人工心臓の駆動条件などを生体の要求（神経性の制御信号）に応じて変化・調節する事などを目的としている。また、最後の感覚神経系を対象としたものは、生体の感覚受容器の代わりとなる人工のセンサで検出した感覚情報を（通常、電気刺激として）感覚神経系に入力してやる事によって、生体に人工的に感覚を生じさせるもので、（感覚）入力型と呼ばれる事もある。

【運動出力型 BMI】

運動系の BMI は出力型で、運動に関係する脳の部位の活動から、生体がどのような運動を行おうとしているかを解読し（デコーディング）、その意図に従って、義手や義足などの人工的な運動器官（一般的にはロボットハンドや二足歩行ロボットなど）を操作させるもので、最近、多数の試みがなされるようになった BMI の一つである。運動に関連した神経活動を計測する脳の部位としては、primary motor cortex（大脳皮質 1 次運動野）を中心として、premotor cortex や basal ganglia などの信号も併せて利用される事もある。腕や指の動きなど、多くの筋肉を使用した複雑かつ精細な制御を行うためには、情報の量・質共に要求されるので、一般には、刺入型の多チャンネル電極を用いて出来る限り多数の神経細胞の活動を細胞外計測するという方法がとられる。電極としては、ワイヤ電極の集合体であるテトロード（4 本集めたもの）やドデカトロード（同 12 本）、あるいはこれに深さ位置の調整機能を賦与したマイクロドライブと呼ばれる電極、あるいは、MEMS 技術を用いて作成した剣山型などの多チャンネル電極

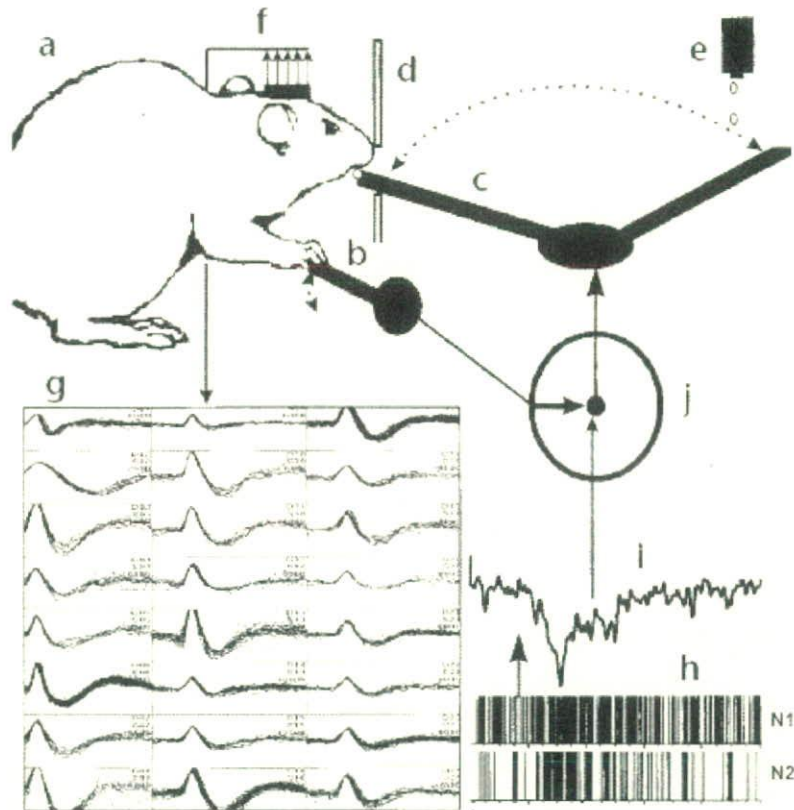


図1. 1999年に報告されたChapinらの実験。レバーを押すと、押された際のレバーからの信号で水滴が出て来て水が飲めるようになっている装置を用いて、ラットに前足でレバーを押してアームを操作させ、水を飲む訓練を行う。次いで、脳の大脳皮質運動野に電極を刺入・留置し、前足でレバーを押した際に得られたニューロン活動と前足の動きを対応付け、これまではレバーを押した際のレバーからの信号でアームが動き水滴が得られるようにセットされていたものを、運動野からの信号でアームが動くようにモードを切り替えてやると、ロボットアームはラットが前足でレバーを押した際の脳からの信号で操作され、ラットは同様に水を飲む事が出来た。なお、この後、ラットは前足でレバーを押すことなく、ロボットアームを操作できるようになった。
(Chapin, et al., 1999¹¹⁾より引用)

を目的部位に刺入し、関連する出来る限り多数の神経細胞（ニューロン）からの情報の収集し、解析を図る事となる。これには種々の方法がとられているが、以下に一例を挙げる。通常、1個の電極からは複数の神経細胞の発火（スパイク）が計測されるが、個々の神経細胞の発火が持つ意味は異なる事が想定されるので、まず、閾値や波形の特長によってスパイクの検出を行い、得られた（複数の）神経細胞の発火を、さらに、波形の特徴抽出・クラスタリングや独立成分分析などを用いて個々の神経細胞の発火に分類（スパイクソー

ティング）し、時系列情報としてまとめる¹⁰⁻¹²⁾。次いで行う処理に関しても色々な方法がとられているが、良く用いられる方法としては、実験動物や被験者にある動作をとらせた際に得られた個々の神経細胞の時系列の発火に対して、ある時刻の適当な時間幅（bin）における発火（スパイク）の数を求め、その経時的な変化を求める。これをすべての神経細胞に対して行い、全ての神経細胞の時系列の発火のセットを求める。このデータを教師用データ（学習用データ）として、神経細胞（群）の時系列の発火のセットと実験動物（また

は被験者)の動作とを、線形モデルや人工ニューラルネットワークなど、種々の手法を用いて対応付け、当該動作に対する各神経細胞の発火の寄与する比率(重み)や一般化逆行列などを算出し、次に、新しく得られた神経活動のデータに対してこれらの値を当てはめる事によって、動作推定を行なおうとするニューロン群の発火データから、動作推定を行う。(などという方法がとられる。)

具体例として1999年に報告されたChapinらのラットを用いた有名なレバー押し実験¹³⁾を取り上げる。ステップが長くなるので、判り易いように実験について箇条書きで書くと、彼らは、

1) レバーを押すと、その信号で報酬としてアームが動き、水滴が出てきて水が飲めるようになっている装置を用いて、ラットに前足でレバーを押し水を飲む事を訓練する。

2) 次に、学習したラットの大脳皮質運動野に電極(複数)を刺入・留置し、前足の動きと、計測された数十個の神経細胞のスパイクに対して重み付けした上で加算した値との対応付けを行う。

3) ラットが前足でレバーを押したときのレバーを操作する信号を、レバーからの信号から、上記の「レバーからの信号」ではなく、「運動野からの信号」に切り替えてやると、ラットが前足でアームを押した際、アームは運動野からの情報で同様に動き、ラットは水を飲む事が出来た、という結果を報告している(図1)。

この実験の意味する所としては、実際の前肢の筋肉を収縮させて押す代わりに、前足で押す際に収縮させる筋肉へ発せられる運動ニューロンの指令を抽出して、この情報でアームを動かすことが出来るという、ある意味では当然な結果であるが、Chapinらは、この後、ラットが前足でレバーを押さずにアームを操作している事を発見し、(その解釈として)ラットの脳が進化し、実際に足を動かさなくても脳の活動のみでロボットアームを操作する事が出来るようになったとコメントして

いる。もちろん、ラットが何をイメージして動かしているのかはもとより不明であるが、非常に興味深い実験結果である。

また、Nicolleらが行った実験は、ヨザルの運動野に約100本のワイヤ電極を刺入し、ヨザル腕の動きと、その際に記録されたマルチニューロン活動を対比させ、記録されたマルチニューロン活動から腕の動きの推定を行い、その結果から腕の3次元の動きを予測し、これと同じ動作をとるようにロボットアームを操作させるという方法で、彼らは、ヨザルがジョイスティックを左右に動かした際のヨザルの腕の動きと同じ動作を、ロボットアームに取らせる事に成功したと報告している。この際の基本的なデータ処理は、計測されたスパイクを個々のニューロン活動に分離(スパイクソーティング)し、その各々について50-100ミリ秒の時間幅(bin)毎に含まれるスパイク数をその時刻帯のニューロン活動の値とし、これらを全てのニューロンについて重み付けして線形加

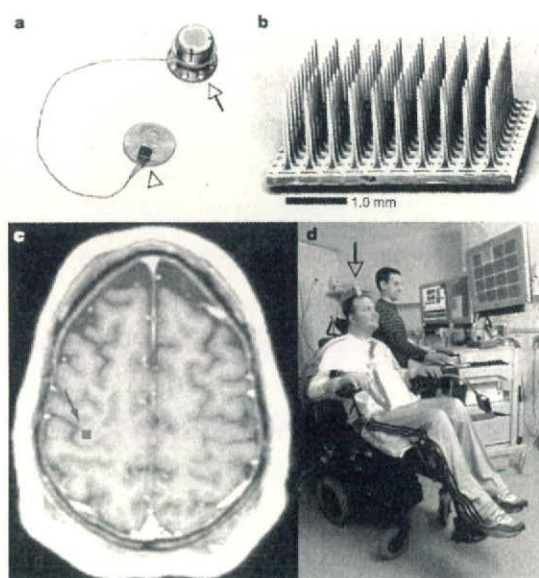


図2. Cyberkinetics社の「ブレインゲートシステム」によるBMIシステムの構築。大脳皮質一次運動野に刺入したユタ大学の剣山型プローブ(右上図)を介し、脊髄損傷による四肢麻痺の患者さんが、コンピュータのカーソル等を自在に動かす事が出来る。(Hochberg, L.R. et al., 2006, 4, 3²¹⁾より引用)

算するという方法を取っている¹⁴⁻¹⁵⁾。

脳実質に電極を刺入する侵襲的な運動出力型 BMI は、動物実験のみならず臨床例に関しても応用が試みられるようになっており、ブラウン大学の Donoghue らは、ユタ大学のグループが開発した剣山電極を発展させて Cyberkinetics 社が開発した電極システム“ブレインゲートシステム”を脊髄損傷による四肢麻痺患者などの大脳皮質運動野に埋めこみ、同部の信号により、患者にコンピュータのカーソルを操作させたり、スイッチングを行わせたりする試みを行っている (図 2)¹⁶⁾。

II. 電極の問題について

このように、ロボットハンドなどに「複雑かつ精細」な動作をとらせようとする場合には、現時点では、必要とされる情報は、やはり侵襲型のインタフェース(電極)を用いて脳実質内部のニューロンから活動を計測する必要があり、針型の電極やワイヤ電極を関連部位に多数刺入して計測を行う事となる。この刺入型の電極に関しては、大別して2種類のものがあり、1つは細い金属のワイヤなどを電気的絶縁物質でコーティングし、先端だけの絶縁を剥いで電極部とした、いわゆるワイヤ電極を基本としたもので、もう一つは、近年発達してきた、シリコンプロセスを応用した超微細加工技術 (Micro-electro-mechanical system: MEMS 技術) を用いて作成した MEMS 電極である。

前者のワイヤ電極は、複数本束ねて用いたり、あるいは1本のシャフトの複数の位置に電極を配置し、計測点を複数にする事によって、異なるニューロンの神経活動を個別に分離する事が行われており、束ねる数(或いは電極数)に応じて、ステレオトロード(2本)、テトロード(4本)、ドデカトロード(12本)などと呼ばれているものが用いられている。また、何本かの電極を、個々に、リニアアクチュエータなどを用いて刺入する深さを調節できるようにしたものも開発されており、マイクロドライブなどと呼ばれている。

これらの電極は、目標部位に個々の電極を刺入する事を目的としたもので、基本的には、各研究室で自作されてきたが、小型化は困難で、電極の本数にも限界があるなどの問題点もある。これに対して、近年発達してきた、シリコンプロセスを応用した超微細加工技術 (Micro electro-mechanical system: MEMS 技術) を用いて、シリコン基板などの上に、非常に微細な電極を多数配置した多チャンネル電極が開発されるようになってきている。このタイプの電極は、一体化されているために個々の電極を目標部位に刺入する事は不可能であるが、電極の超微細化、高密度化が可能で、また、大量生産も可能なので、現在、非常に多数・多種類の電極が開発されている。有名なものとしては、ユタ大学のグループによる剣山型の電極¹⁷⁾ (図2参照)やミシガン大学の電極¹⁸⁾ などがあり、また、日本国内のものとしては、豊橋技科大のグループによるウイスキー結晶を応用した電極¹⁹⁾ や柔軟な材料を使用した電極類²⁰⁾、あるいは、流路を備えた電極類などが研究開発途上で、注目を集めている。

III. 刺入型電極以外の脳活動の計測手法について

上記のように、現時点では脳活動の計測は、多くは侵襲的な手法によっているが、本来、脳の活動の計測手法としては、出来る限り非侵襲的である事が望ましい事は言うまでもない事である。現在、非侵襲型の BMI (BCI) に用いられている脳活動の取得方法は、一つには、脳の活動を外部機器の制御に用いる BMI や BCI においては、情報のリアルタイム性が要求される事、また、さらに、ある程度の自由行動を取れる事が望まれる事などから、脳波を用いる研究がほとんどを占めている。その他には、脳の活動に伴う磁場の変化を SQUID でとらえ解析を行う脳磁図や、酸化型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンの磁性の違いを利用し、血管床の開大に伴う脳局所の酸化型・還

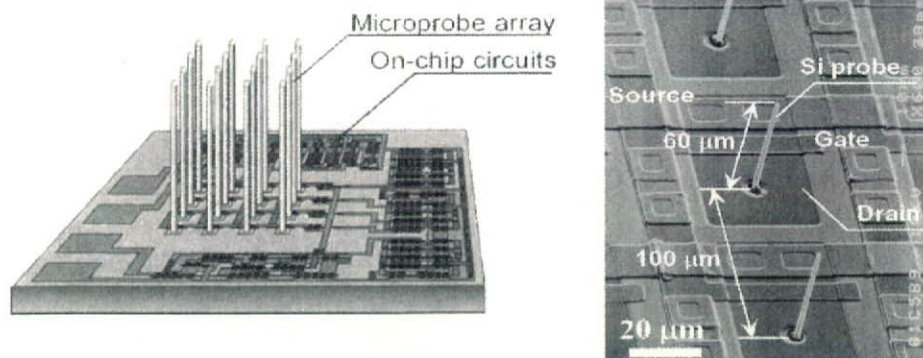


図3. BMIシステムにおいて神経系との間で入出力を行うために開発中のウイスキー（ひげ結晶）電極（豊橋技科大石田研究室）（T. Kawano, et al, Sensors and actuators A, 97-98, 709-715, 2002）¹⁹

元型ヘモグロビンの比率の変化を検出し、活動部位や活動強度の評価を行う functional MRI (fMRI) も用いられるようになってきているが、装置が大型で行動が拘束されるという問題点があり、また、後者は時間分解能や神経活動から血流変化が生じるまでの時間遅れの問題などもあるので、実際の BMI システムに実装する事は難しい。また、最近になって近赤外光を用いてにより血液（ヘモグロビン）の酸素飽和度を計測し、活動度と活動位置を提示する NIRS が実用化され、その簡便さ・可搬性から、BMI にも試みられるようになってきているがまだ空間分解能には大きな問題がある。このように、非侵襲的手法は、現時点ではいずれも大きな情報量を得る事は難しく、簡単なスイッチングなどにしか使用できないのが現状である。

上記の諸手法のように、完全に非侵襲的な方法ではないが、最近、脳波のように頭蓋骨の上から電位を計測するのではなく、脳の表面（硬膜下）に直接電極アレイを配置して、脳の局所の複数の神経細胞の活動を総合的に反映する Local Field Potential (LFP) を計測する ECoG (Electro-cortigraphy) が注目され、試みられるようになってきている。この ECoG は開頭手術を必要とするという点では侵襲的であるが、電極の刺入による脳

のダメージを避けられ、また、頭蓋骨上から活動電位を計測する脳波に比べて質の高い情報が得られるという点で注目され、運動出力型の BMI でも多数試みられ、良い結果を得たという報告がなされてきている。

おわりに

以上、BMI システム、特に運動系の BMI システムについて概略を述べた。BMI の歴史は、必ずしも新しいものではなく、最近の BMI の盛り上がり背景には、近年の極微細加工技術の進歩に伴い、多チャンネルで処理機能も備えたいわゆる MEMS 電極の開発が可能となった事、また、“21世紀は脳の世紀”と言われるように、各国でも脳科学に重点的に力が投入され、特に、軍事技術との関連から、米軍関連が国家プロジェクトとして取り上げ、予算を投入している事、また、題材として一般人の興味を引きやすい事も有り、マスコミも積極的に取り上げた事などから、BMI は急に世間の注目を集めるようになった面も存在する。

しかしながら、BMI の中でも侵襲型 BMI システムは、まだ、開発が始まったばかりであり、最近、急速に発展してきた領域である。その臨床応用のためには、まだ解決しなければならない多く

の技術的問題が山積しているが、事故や疾病などによって失われた生体の機能を補綴し、人工的な運動器を自分の思い通りに操作したり、人工的な感覚器であたかも自分自身で感じるが如く感じる事を可能とし、さらに脳の機能を調整する事を可能とする、非常に大きな可能性を持つシステムであり、今後の発展が期待される。

文献

- 1) Humayum MS, deJua E, Dagnelie G, Greenberg RJ, Propst R, Phillips DH. (1996) Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol* 114, 40-46.
- 2) Schmidt EM, Bak MJ, Hambrecht ET, Kufka CV, O'Rourke DK, Vallabhanath P. (1996) Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex. *Brain* 119, 507-662.
- 3) Veraart C, Raftopoulos C, Mortimer JT, Delbeke J, Pins D, Michaux G, et al. (1998) Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. *Brain Res* 813, 181-186.
- 4) Dobelle WH, Mladejovsky MG. (1974) Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex, and their application to the development of a prosthesis for the blind. *J Physiol* 243, 553-576.
- 5) House WE and Urban J. (1973) Long term results of electrode implantation and electronic stimulation of the cochlea in man. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 82, 504.
- 6) Schindler RA, Kessler DK. (1987) The UCSF/Storz cochlear implant: patient performance. *Am J Otol* 8, 247-255.
- 7) Clark GM, Hallworth RJ. (1976) A multiple-electrode array for a cochlear implant. *J Laryngol Otol* 90, 623-627.
- 8) Burian K, Hochmair E, Hochmair-desoyer I, Lessel MR. (1979) Designing of And Experience with Multichannel Cochlear Implants. *Acta Otolaryngologica* 87, 190-195.
- 9) Benabid AL, et al. (1991) Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337, 403-406.
- 10) Jung MW, Wiener SI, McNaughton BL. (1994) Comparison of Spatial Firing Characteristics of Units in Dorsal and Ventral Hippocampus of the Rat. *The Journal of Neuroscience* 14, 7347-7356.
- 11) Takahashi S, Sakurai Y. (2005) Real-time and automatic sorting of multi neuronal activity for sub-millisecond interactions in vivo. *Neuroscience* 134, 301-315.
- 12) 櫻井芳雄. (2004) マルチニューロン活動の記録: なぜ・どのようにして (＜小特集＞最大のフロンティア「脳」の解明に挑む: 神経生理計測と神経科学). *電気通信学会誌* 87, 279-284.
- 13) Chapin JK, Moxon KA, Markowitz RS, Nicolelis MAL. (1999) Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex. *Nature Neuroscience* 2, 664-670.
- 14) Wessberg J, Stambaugh CR, Kralik JD, Beck PD, Laubach M, Chapin JK, Kim J, Biggs SJ, Srinivasan MA, Nicolelis MAL. (2000) Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature* 408, 361-365.
- 15) Nicolelis MAL, Chapin JK. (2002) Controlling Robots with the Mind. *Scientific American* 287, 46-48.
- 16) Kim S, Simeral J, Hochberg L, Donoghue JP, Black MJ. (2008) Neural control of computer cursor velocity by decoding motor cortical spiking activity in humans with tetraplegia. *J Neural Eng* 5, 455-476.
- 17) Rousche PJ. (1998) Chronic recording capability of the Utah Intracortical Electrode Array in cat sensory cortex. *J Neurosci Methods* 82, 1-15.
- 18) Hoogerwerf AC, Wise KD. (1994) A three-dimensional microelectrode array for chronic neural recording. *IEEE Trans Biomed Eng* 41, 1136-1146.
- 19) Kawano T, Kato Y, Tani R, Takao H, Sawada K, Ishida M. (2004) Selective Vapor-Liquid Solid Epitaxial Growth of Micro-Si Probe Electrode Arrays with On-chip MOSFETs on Si (111) Substrates. *IEEE Transactions on Electron Devices* 51, 415-420.
- 20) Takeuchi S, Ziegler D, Yoshida Y, Mabuchi K and Suzuki T. (2005) Polyene flexible neural probe with micro fluidic channel. *Lab on a Chip* 5, 519-523.
- 21) Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, Branner A, Chen DP, Donoghue JP. (2006) Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 442, 164-171.

マイクロダイアリシス機能を付加した神経電極の試作

小竹 直樹¹, 鈴木 隆文², 竹内 昌治³, 満洲 邦彦²

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

Neural Probes Integrated with Microdialysis Function

Kotake Naoki¹, Suzuki Takafumi², Takeuchi Shoji³, Mabuchi Kunihiro²

Graduate School of Engineering, The University of Tokyo¹

Graduate School of Information Science and Technology, The University of Tokyo²

Institute of Industrial Science, The University of Tokyo³

1. はじめに

神経科学分野の研究において、神経信号の計測には神経電極が、生化学的応答の観察にはマイクロダイアリシスプローブがそれぞれ用いられている。この2種類の神経活動計測デバイスの統合は、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手段になりうると考えられる。

我々はこれまでもマイクロダイアリシス機能を付加した神経電極の開発について報告してきたが[1]、流路構造の再現性などの点において、作成上の課題が残されていた。本稿ではより確実に本プローブが作成できるように、作成工程に改善を加え、改めて試作を行なったので報告する。

2. 方法

2.1. 設計概要

本研究で提案する神経プローブは1つの流路と4つの電極から構成される。高分子材料であるパリレンC(ポリクロロパラキシレン)を用いて流路を形成し、その一部に半透膜を製膜した。一部に半透膜を有するこの流路は神経伝達物質の回収を可能とし、マイクロダイアリシスプローブとして機能する。なお、本研究では半透膜として酢酸セルロース膜を採用した。4つの電極は流路の近傍に配置され、流路による神経伝達物質の回収とともに、その周囲の脳神経細胞の電気的な活動が計測できるように設計された。

2.2. 作成方法

- 1) SU-8を用いてシリコンウエハ上に流路の型を作成し、その上にパリレンCを15 μ mコートする。
- 2) 電極および配線用に金を約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) 第二層目のパリレンCを10 μ mコーティングした上で、アルミマスクを使用した酸素プラズマエッチングにより流路の一部を開口、同時に電極部、コネクタ部の金も露出させる。
- 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) 酢酸セルロース、アセトンおよびホルムアミ

ドを重量比17:60:23の割合で混合し、別のウエハ上へスピコートする(3000rpm)。

- 7) 6)にてフィルム状に成形された酢酸セルロース膜を流路上へ貼る。
- 8) 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。
- 9) プローブ外形を成形してシリコンウエハから剥離する。

3. 結果

作成した神経プローブの写真を図1に示す(ただし写真のプローブは作成の都合上工程8を省略したものである)。往路、復路2本の流路と4つの電極を含むプローブの外形は幅1.2mm、コネクタ部を除いた長さは12mmとした。流路のサイズは幅170 μ m、高さ30~40 μ m、プローブ先端で折り返している流路の総延長はおよそ15mmである。流路上へ貼られた半透膜の膜厚はおよそ15 μ mであった。

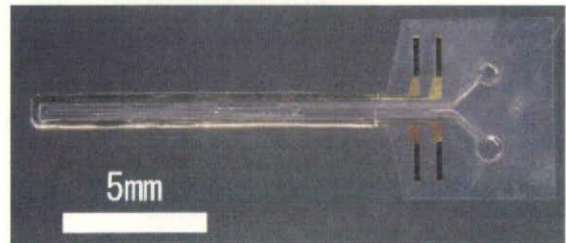


図1 作成した神経プローブの全体像

4. 今後の予定

本稿では提案した神経プローブの作成方法について報告した。ただし、現段階では流路の開口部のサイズや半透膜の膜厚、製膜条件等の検討が不十分であり、今後、このような構造上の条件がマイクロダイアリシス機能に及ぼす影響について検討を続ける予定である。

参考文献

- [1] 小竹直樹, 鈴木隆文, 竹内昌治, 満洲邦彦. 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. 電気学会 電子・情報・システム部門大会 2007:229-230.

中枢神経信号によるラット搭載車制御システム「ラットカー」の開発 ： 広域多点神経信号からの自動発火弁別および選別法

深山 理, 谷口 徳恭, 鈴木 隆文, 満淵 邦彦

東京大学

Development of a neural controlled vehicle "RatCar" system: Automatic spike sorting and selection recorded in wide region of the brain

Fukayama Osamu, Taniguchi Noriyuki, Suzuki Takafumi, Mabuchi Kunihiko

The University of Tokyo

1. はじめに

我々は、ラットを用いた車体形状の 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、脳内に神経電極を留置したラットを車体上に搭載し、細胞外記録による神経信号に基づいて車体を制御するものである。究極的には、ラットの意図通りに車体を制御させ、車体への適応と BMI の使用につれて生じる脳の可塑的变化の解明を目指す。

これまでに、神経発火頻度と歩行速度・方向変化の同時計測によって両者の相関関係を対応付け、基本的な車体動作を実現した[1]。しかし従来の推定では、偶発的に混入するノイズ・アーチファクトの影響を強く受け、再現性の良い結果を得ることが困難であった。そこで本研究では、神経細胞毎に特徴づけられる波形形状を利用した神経発火様信号の自動弁別および選択を行い、実世界において環境雑音に頑健な BMI 実験系を提案する。

2. RatCarシステム

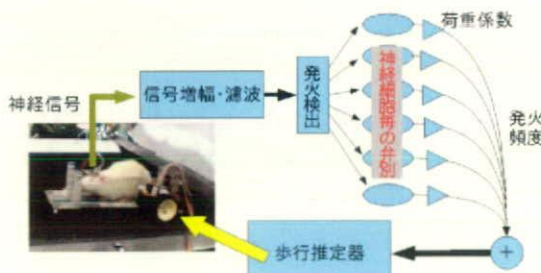


図1 RatCarシステムの構成

RatCarシステムは、(a)ラットを搭載する車体、(b)神経電極や増幅・濾波器といった神経信号計測系、および(c)神経発火頻度を算出してラット歩行状態を表す特徴量を推定するプロセッサから構成される(図1)。ここでは大脳皮質運動野を計測対象とし、同領野の広範囲(3mm × 5mm)に亘って疎に配置された神経電極44本から計測される神経信号を用いた。各電極は、直径 50 μm のタングステン線を 5 μm 厚のパリレンによって被覆し、先端を切断して金属断面を露出したものを用いた。ただし、不関電極としては同材質にして被覆を施していないものを、計測領域近傍に留置した。このとき、神経発火パターンと歩行状態との

対応関係は、複数の神経から生じた発火頻度の線形和と実測した歩行状態量との二乗誤差を最小化するように同定し、このモデルを用いた歩行推定および車体制御が実現された[2]。

3. 自動発火弁別および選別

本研究で提案する自動発火弁別および選別は、以下の流れによって行った。

- 1) 平均発火波形をテンプレートとするマッチドフィルタを適用し、テンプレートとの最大相関値を表す発火特徴量を取得
- 2) 発火特徴量の振幅分布を混合正規分布(GMM)に当てはめ、各正規分布の期待値毎に単一神経細胞として弁別
- 3) 弁別によって得られた発火のうち、頻度が過大(20Hz以上)であるもの、異なる電極に由来し、直接的な接続関係が考えにくいにも関わらず相互相関が過大であるものをアーチファクトとして除外

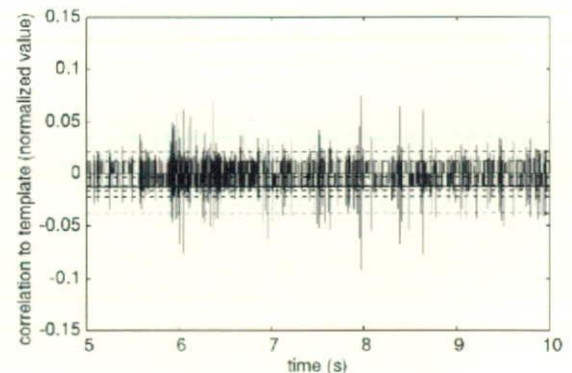


図2 発火特徴量の自動弁別
発火特徴量の時系列(実線)が、GMMを構成する正規分布の期待値毎に弁別された(破線)。

ここで、1のテンプレートは、S/N比が良好で明らかな神経発火波形の加算平均によって得た。2においては振幅がピークを与える時刻を持って神経発火様信号が生じたものとした。また、類似した発火波形が同一の神経細胞に由来する仮定に基づき、EMアルゴリズム[3]によって振幅ピーク値分布を生成する尤度が最大化するよう、混合正規分布を構成する正規分布の数およびパラメータ(荷重、期待値、分散)を定めた。

この結果、アーチファクト等に由来する誤りの発火様信号が計測段階で自動的に除外され、

データ記録の信頼性が向上した。また、アーチファクト性発火様信号はしばしば複数の電極に同期して計測され、計算処理に際して桁落ち、rank落ちの要因となっていたが、これらについても改善が見られた。

参考文献

- [1] O. Fukayama, N. Taniguchi, T. Suzuki, K. Mabuchi. Control of a vehicleformed bmi system for rats by neural signals recorded in the motor cortex. In Proc. 3rd Intl. IEEE EMBS Conf. on Neural Eng., pp. 394 - 397, 2007.
- [2] 深山 理, 谷口 徳恭, 鈴木 隆文, 満洲 邦彦. 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. 電気学会論文誌C, Vol. 127(10), pp. 1686 - 1691, 2007.
- [3] G. Govaert, M. Nadif. An EM Algorithm for the Block Mixture Model. IEEE Trans. Pattern Analysis and Machine Intelligence, Vol. 27(4), pp. 463 - 467, 2005.

末梢神経における方向別信号分離手法

伊藤 孝佑, 鈴木 隆文, 満淵 邦彦
東京大学

Separation of efferent motor nerve signals from afferent sensory ones

Ito Kosuke, Suzuki Takafumi, Mabuchi Kunihiko

The University of Tokyo

1. 序論

上肢切断患者の上肢運動機能を代行する義手ではその入力情報として、従来筋電信号が用いられてきたが、損傷の程度により対象部位の筋自体が失われる事もある。こうした場合の解決策として、末梢の運動神経の情報そのものを利用した義手が考えられる。しかし、末梢神経は感覚神経情報を含む求心性信号と運動神経情報を担っている遠心性信号が混在している為、運動情報を抽出するには遠心性信号のみを選択的に取得する事が望まれる。そこで、本稿では神経信号の伝播速度の差異に基づいた神経信号分離手法を提案し、シミュレーション信号に適用した結果を以下に示す。

2. 信号分離手法

末梢神経に沿う様に、等間隔に配置された神経電極(図1)により、神経信号を取得する事を仮定する。

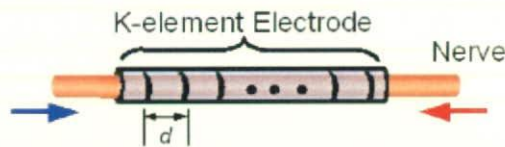


図1 末梢神経信号の計測環境

こうした神経電極で神経信号を計測した場合、神経信号は非減衰伝播と考えられる事を踏まえ、その信号特有の伝播遅延を持った同じ信号が各電極に計測される。この伝播遅延は神経信号の伝播速度に依存し、伝播速度は遠心性・求心性の両信号で大きく異なる。そこでこの伝播遅延より伝播速度を推定し、速度別に信号分離する事で選択的に遠心性信号を取得可能であると考えられる。こうした考えに基づき、以下の3段階の工程により構成される信号分離手法を提案する。

- Pre-processing: 計測信号を一定のbin毎に時間周波数領域に変換する
- Velocity estimation: 変換した入力信号から伝播速度を推定。改良したMUSIC法^[1]及びMUSIC法の部分空間計算を逐次的に行うBi-SVD法^[2]により推定を行う。
- Decomposition: 前段で推定された伝播速度を利用し、最尤法によって速度毎に信号を分離する。

3. 実験結果

末梢神経信号モデル^[3]からシミュレーション信号を作成し、この信号に本手法を適用した。シミュレーション信号は遠心性及び求心性の2つの伝播速度を持つ神経信号をK=3の電極数で計測した状況を仮定し、実際の計測において観測されるレベルのノイズを付与した。これより、図2に見られる様、本手法を適用する事で速度分布が得られ、この推定された伝播速度により信号分離する事が可能となる。

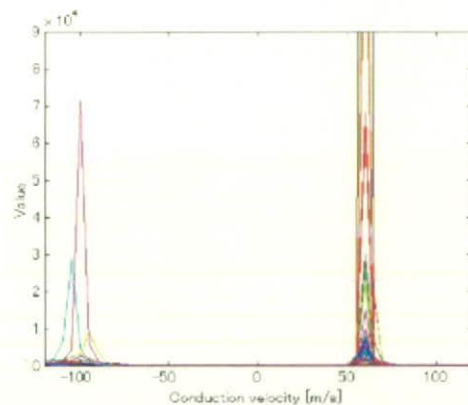


図2 推定された速度分布

4. 結論

遠心性・求心性信号の伝播速度の差異を利用した信号分離手法を提案し、シミュレーション信号による評価を行った。これにより、遠心性信号の選択的取得の可能性を示唆した。

参考文献

- [1] R. O. Schmidt. Multiple emitter location and Signal parameter estimation. IEEE transactions on antennas and propagation, 1986, Vol. AP-34, No. 3.
- [2] P. Strobach. Bi-iteration SVD subspace tracking algorithms and applications. IEEE transaction on Signal Processing, 1997, Vol. 45, No. 5, pp. 1222-1240.
- [3] J. J. Struijk. The Extracellular Potential of a Myelinated Nerve Fiber in an Unbounded Medium and in Nerve Cuff Models. Biophysical Journal, 1997, Vol. 72, pp.2457-2469.