

# モデル不定性を許容する適応フィルタの神経束外記録信号への応用

浅野 航平, 深山 理, 鈴木 隆文, 満淵 邦彦

東京大学

## Adaptive Filtering of Extrafascicular Recorded Signals

Asano Kohei, Fukayama Osamu, Suzuki Takafumi, Mabuchi Kunihiro

University of Tokyo

### 1. 概説

生体の末梢神経には、運動指令信号をはじめ感覚器の出力、自律性の信号など多くの重要な信号が流れている。そこで近年、この信号を直接読み取って機器の操作に用いたり、病理の診断に用いたりなどということが試みられるようになってきている。このような目的のために、観測系を構築し、信号を取得することが望まれるが、既存の計測技術のもとでは満足の行くデータが得られることは稀である。その原因としては雑音の重畳や、信号の意図しない混合や平滑化が挙げられる。本研究はフィルタ理論を用いこの困難に対処する。その際、観測対象及び観測機器の特性を記述する数値モデルを必要とする。このモデルは次の節で導出する。しかし、このようなモデルは決定されないパラメタをその内部にもつ。そこで本稿では、こうした未定係数が残っていても適用できるような手法をもちいることを提案する。

### 2. 問題設定

カフ電極は、埋め込みなどの技術的な問題に関する知見が蓄積されていること、ある程度の慢性計測が出来ること、筋電信号などの外因性のノイズに強いなどの利点を持ち、使いやすい電極である。しかしどの軸索から発生した電位であっても区別せず重ね合わせてしまうため、信号の分離性に難点がある。また神経束外計測であるため、S/N比という観点で見ると、パッチクランプ法にはもちろん、微小電極法やLIFEなどの他の *in-vivo* の計測法に対しても大きく劣っている。これらの欠点をフィルタによって改善することを本研究の目的とする。

この電極を用いた計測に対するモデルは既に多く提案されているが、ここでは単純に、電極に生じる電位が信号源からの距離に反比例するものと考え、図2のような感度曲線が得られる。

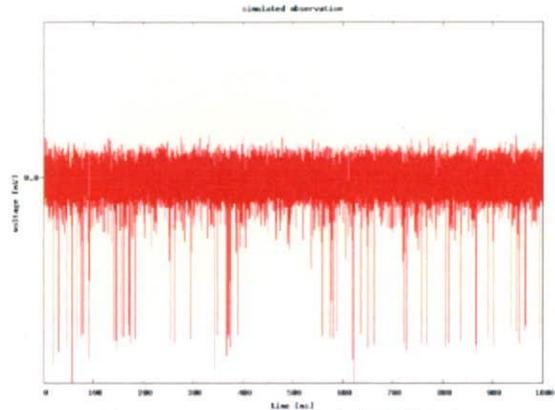


図1 シミュレートされた観測信号

図3に示される信号を、カフ電極で記録したという想定でシミュレートした。観測雑音を適宜加えてある。

この感度曲線をもとに、シミュレートした原信号から生成した観測信号が図1である。本来のもの(図2)と比べ、波形が訛っているだけではなく、いくつものスパイクがノイズレベルの中に落ちてしまっている。このような状況の信号から、個々のニューロンの発火頻度などの情報を取り出すことは容易ではない。そこでなんらかの方法で、この観測信号を下処理することが必要になってくる。

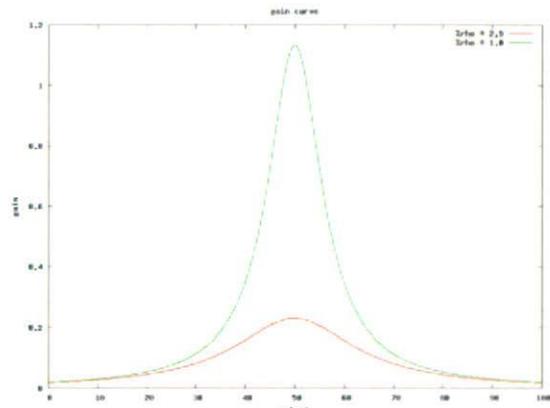


図3 カフ電極の感度特性

本文中に示した仮定での計算による。ただし、カフの直径を3.0[mm]、座標を50[mm]地点とし、電極中心からの距離が2.5[mm]のものとして1.0[mm]のものとして表示した。

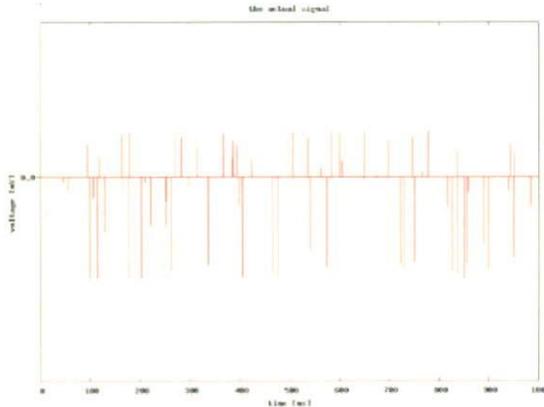


図2 原信号

図1の信号からは読み取りにくい、振幅の小さなスパイクも含まれている。

### 3. 提案する手法

考えている問題では、観測の特性や、信号の生成ダイナミクスがある程度既知であるので、カルマン・フィルタのような状態空間フィルタの手法が有効であると考えられる。たとえば、観測対象は神経束内の個々の軸索の各点での電気活動であるが、たとえばHodgkin-Huxley方程式によって記述される膜の興奮がケーブル・モデルに従って伝搬する、などのモデルが広く受け入れられている。またそこまで精緻なモデルでなくても、単に軸索細胞膜上を一定の速度で波形を保ったまま伝搬する信号がある、ということだけを利用して、観測される信号に対しての先験的な情報を得ることができる。すなわち、軸索細胞膜上の信号を $x(z, t)$ 、端点から入ってくるスパイクの効果を $u(t)$ と表して、速度 $v$ の移流方程式

$$\frac{\partial}{\partial t}x(z, t) = -v \frac{\partial}{\partial z}x(z, t) + u(z, t)$$

が成り立つとする。一方、観測の感度曲線については既に図のような形状になることを見た。ここか

ら明らかに線形の混合行列 $C$ が存在して、観測信号 $y(t)$ が

$$y(t) = C x(z, t) + w(t)$$

と与えられることがわかる。こうした線形方程式で表される情報を用いてカルマンフィルタを構成すると、信号の重畳によるなまりをある程度解消しつつ、ノイズを抑制することができる。ところが、式の上ではこれらの観測特性および信号の生成ダイナミクスがわかっているとしても、その式には通常の状態では未知となるようなパラメータが含まれている。たとえば、軸索上を伝わる信号の伝達速度 $v$ や、軸索の配置の分布（これは混合行列 $C$ に影響する）などである。正しくない係数をもつフィルタを適用しても良い結果は得られないので、何らかの対策が必要となる。

一般に、系の中の未知の係数は、系の状態量の一部であると考えられる。そこで、もともとの状態量に、未知係数を付け加えて新しい状態と定義すると、見掛け上係数が全て既知の系が得られる。しかしこの系は、もともとの系と違い、非線形性を持っている。非線形な系に対してはカルマンフィルタは適用できないが、依然として何らかのフィルタリングを行なうことはできる。拡張カルマンフィルタや、アンセンティッドカルマンフィルタ、パーティクルフィルタといったものが、最適ではないが、有効なフィルタとして知られている。このような非線形フィルタを用いることで、未知の係数を持った計測系からであっても、もともとの信号を推定することがある程度可能になる。現在、シミュレートで生成された観測信号を用いて提案手法の評価実験を遂行中である。

### 参考文献

- [1] Johannes Jan Struijk. The Extracellular Potential of a Myelinated Nerve Fiber in an Unbounded Medium and in Nerve Cuff Models. Biophysical Journal, vol. 72, June 1997, 2457-2469.
- [2] 谷萩隆嗣. カルマンフィルタと適応信号処理. デジタル信号ライブラリー5, コロナ社, 2005.

針筋電信号を用いた指の運動の推定  
-神経回路モデルの有効性と適用方法の検討-

高橋 玄顕, 鈴木 隆文, 満淵 邦彦  
東京大学

Estimation of the finger movement by needle EMG signals  
-A study on applying neural network models-  
Takahashi Haruaki, Suzuki Takafumi, Mabuchi Kunihiko  
University of Tokyo

1. はじめに

現在様々な種類の義手があるが、その中に筋電信号を処理して動作制御を行う義手がある。筋電信号から装着者の動きを正確に推定することができれば装着者の意図を再現することができる。そこで本稿では、健康者の指の運動に関する諸筋の針筋電情報を入力信号とし、出力として指の運動を推定するANNモデルのBP(Back Propagation)法を用いて学習させ、その結果から各筋の筋電信号と指の運動との関係に関して解析を行い、モデルの有効性を検討すると共に、その結果を踏まえて、筋電信号をどのように処理し、神経回路モデルの構造に組み込むべきかという適用方法についての検討を併せて行った。

2. 方法

中指が押す力を力センサで記録し、その運動に関係すると考えられる腕の筋肉に針電極を刺入し筋電位を測定した。両方とも10kHzのサンプリングレートで取得した。

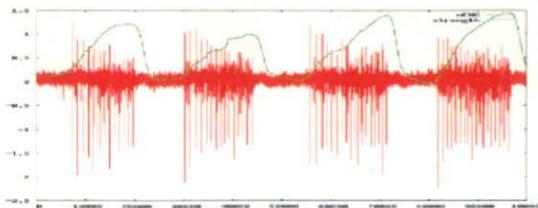


図1 測定データ  
赤は針筋電、緑は力センサの値

この中指の押す力を針筋電からANNを用いて推定する。用いるANNモデルは入力層、中間層、出力層の3層からなる階層型ネットワークであり、BP法で学習させる。本研究ではユニット弁別が推定結果に与える影響を調べるために、時刻tにおける力の推定を出力層として、入力層への入力の仕方として、

- 1) 針筋電データをユニット弁別し、 $i=0\sim 9$ ,  $j=1\sim$ (ユニット数)に対してユニットjの $[t-0.01\times(i+1), t-0.01\times i]$ における発火数をニューロン $i_j$ に入力する
- 2) 針筋電データにおいてユニット弁別は行わず、 $i=0\sim 9$ に対して、ニューロン $i$ に $[t-0.01\times(i+1), t-0.01\times i]$ における針筋電の発火数を入力する

という2つの方法に関して比較を行った。  
また時刻tの0.1[s]より前の情報が推定結果に与える影響を調べるために  
a) 時刻 $t-0.01$ のANNによる推定値を入力層のニューロンに入力する  
b) 上記のものをしない  
に関して比較を行った。

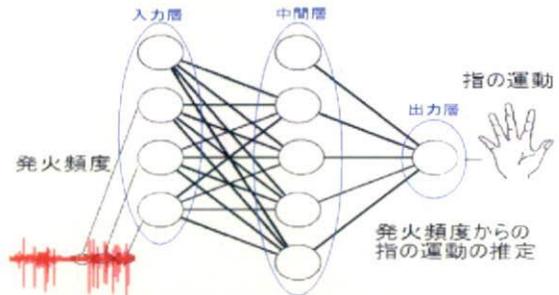


図2 ANNによる推定の流れ  
図中の円はANNのニューロンを表す

3. 結果・考察

学習させたデータに対するANNによる推定の誤り率を訓練誤差、未学習データに対するANNによる推定の誤り率を般化誤差という<sup>[1]</sup>。

方法1), 2)に関する比較については、方法1)より方法2)の方が訓練誤差が大きく出る傾向にあった。したがってANNに入力する際にユニット弁別するのは訓練誤差を減らすのに役立つと思われる。方法a), b)に関する比較については、b)では方法1), 2)のどちらにおいても訓練誤差が大きく出た。従ってANNで推定する際には0.1[s]より前の情報も必要であると思われる。

般化誤差に関しては、現在までの実験結果では傾向のばらつきが大きく、明確な結論を出すには至っていない。訓練誤差が小さければ般化誤差も小さくなるとは限らない上に、未学習データの性質にも大きく左右されることが問題点であり、こうした点を考慮に入れつつ、さらに多くのデータによる実験を遂行中である。

参考文献

[1] 甘利俊一ほか. 「パターン認識と学習の統計学」. 岩波書店(2003).

# デバイス技術から見たBMIの現状と将来 Present and future of BMI from a view point of device technology

鈴木隆文

東京大学大学院情報理工学系研究科

Takafumi Suzuki

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

## 1. まえがき

近年の Brain-Machine Interface (BMI) 技術の発展とともに、その基盤技術としての神経インタフェースデバイス技術にも注目が集まっている。実際、BMI 技術の発展の大きなきっかけとなっているのは、こうしたデバイスを核とした神経信号計測技術と信号処理技術の進歩であるし、また逆に、臨床応用を考える場合にボトルネックとなっているのもこうしたデバイス技術であると考えられる。神経インタフェースデバイスとしては、様々な原理のものが考えられるが、本発表では主に神経組織に刺入するタイプの神経電極を中心に扱う。こうした神経電極の研究は、電気生理学の歴史と同じだけの長い歴史を有しているが、特に BMI システムに用いられる細胞外計測法に関しては、原理自体には大きな進歩はなく、微細化を中心とした作成技術を中心に進歩が重ねられてきた。しかしながらここ数年は、微細化以外の観点からの開発研究も行われるようになってきている。本発表では、神経電極の現状を課題を挙げつつ概観する。それをもとに BMI の現状と将来について議論したい。

## 2. 神経電極研究<sup>(1)</sup>

BMI システムの中で、神経電極に求められる性能をまとめると下記ようになる。

- 1) 個々の神経細胞または神経線維に対して独立した計測や刺激が可能であること。
- 2) 長期間安定して、安定して計測や刺激が可能であること。(対象の神経細胞からずれないこと、さらに結合組織等による SN 比の低下が起こらないことも含む。)
- 3) 何より安全であること。(ケーブルを通じた感染を防ぐためには無線化が望ましい。またプロ-

ブ自体による神経組織へのダメージも防ぎたい。無線化のための回路による発熱の影響についても注意が必要である。)

- 4) 多チャネルの計測や刺激が可能であること。(必要なチャネル数は、操作対象の機器の自由度、あるいは感覚生成の場合には、生成感覚の時空間的解像度等から決まる。)

以上の条件を兼ね備えた神経電極が理想的であると考えられるが、以下に、現状と課題について述べる。

神経生理学の分野では従来、微細なガラス管や金属線を利用した手作りの神経電極が使用されてきた。MEMS 技術により様々な神経プローブが開発されるようになってきた昨今においても、こうした従来型の電極は一定の優位性と根強い需要があり、例えば動物を用いた BMI 研究の多くは、こうした従来型電極で行われているのが現状である。その理由としては、入手の容易さの問題、チャネル数の問題 (MEMS 技術により電極自体のチャネル数を増やすことは容易となったが、配線や計測系の多チャネル化が困難であるため、結局従来型のプローブのチャネル数で十分ということになる)、脆弱性の問題等が挙げられる。

MEMS 電極の代表的な例を2つ紹介する。Wiseらは1980年代からシリコンプロセスを利用して作成した神経電極を開発し報告している<sup>(2)</sup>。フォーク状の電極を複数枚平行に配置することによって、計測点が三次元的に配置された剣山型の電極が実現できることも報告している。また、電極と同一の基板上に信号処理回路を実装したのもも開発している。

Normannらは、シリコンの針状の電極を100本

アレイ状に並べた剣山型の神経電極を開発している<sup>(3)</sup>。個々の針状電極の直径は基部では 100  $\mu\text{m}$ 、長さは 1.0~1.5mm であり、電極間隔は 400  $\mu\text{m}$  である。動物での評価を経た上で近年ではヒトの末梢神経や運動野にも埋め込まれ、BMI システムとして動作させた例<sup>(4)</sup>が報告されている。

どちらの MEMS 電極も現在では(やや高額ではあるものの)市販されている。後述するような生体適合性などの面での改善が進められると共に、無線化を目指した研究が行われている。

前述のように、動物を対象とした BMI の基礎研究において従来型の電極が依然有用であり続けていることから示唆されるように、現状の神経プローブは、従来型と MEMS 型のどちらについても、未解決の課題が多く残されている。以下では課題と共に解決に向けた取り組みについて紹介する。

#### A) チャネル数に関する問題

上述の要求性能の 4 にも挙げたように、義手の制御、あるいは人工視覚の生成には、現状のプローブのチャネル数では不足している。チャネル数の増加は、計測系、刺激系全体の問題でもあるが、少なくとも配線の問題を解決するためには、無線化が欠かせないと考えられる。そしてそのためには、体内である程度の信号処理を行う必要も生じる。近年、これに関する報告も増えている。

#### B) 電極周囲の組織反応の問題

神経組織内に神経電極のような人工物を長期間留置すると、周辺で結合組織等によるカプセル化が生じ、電極抵抗の増大により、信号計測や刺激が最終的には不可能になる場合のあることが知られている。近年、電極周辺でのアストロサイト等の挙動の研究が詳細に行なわれるようになった<sup>(5)</sup>が、防止する方法については未解決である。関連の学会でもこの課題に関する研究報告が増加している。薬剤を生分解性材料に混ぜて徐々に放出するなどの方法も提案されている。C) 「ずれ」の問題、神経組織へのダメージの問題

現状の神経電極は、MEMS 型のものであっても、基部が太く、周囲の神経組織を圧迫しダメージを与えていることが危惧されている。また、構造が硬いために、柔軟な神経組織の動きに追従できずにずれてしまい、計測対象の神経細胞を逃したり、あるいはその「ずれ」自体が神経組織へのダメージになることも危惧されている。

こうした問題に対処するために、電極のさらなる微細化に向けた取り組みがなされている。豊橋技術科学大学の石田らによるウィスカー結晶を利用したプローブ<sup>(7)</sup>は、微細であることに加えて、信号処理回路との親和性、柔軟性を兼ね備えていることから期待を集めている。

また柔軟化に向けた取り組みも、著者らと同大の竹内研究室との共同研究をはじめとして内外のグループによって進められている。さらに、電極と流路構造を統合することによって薬液注入機能を有する電極の報告もある<sup>(7)</sup>。柔軟な電極はそのままでは神経組織へと刺入できなくなってしまうため、刺入方法に関しても様々な提案がなされている。また、臨床応用の実現の可能性を高めるためにも末梢神経を対象としたデバイスの開発も進められている。発表においてはこうした取り組みについても紹介しつつ、BMI の現実的な将来像についても議論したい。

### 3 参考文献

- [1] 櫻井芳雄 他: ブレイン・マシン・インタフェース最前線—脳と機械を結ぶ革新技術—, 工業調査会 (2007)
- [2] K. D. Wise, et al: Microfabrication Techniques for Integrated Sensors and Microsystems, SCIENCE, 254, 1335-1342, 1991
- [3] P. K. Campbell, et al: A silicon-based, three-dimensional neural interface: manufacturing processes for an intracortical electrode array, IEEE Trans. BME, 38(8), 758-768, 1991
- [4] LR. Hochberg, et al: Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia, Nature 442, 164-171 (2006)
- [5] VS. Polikov, et al: Response of brain tissue to chronically implanted neural electrodes, J. Neuroscience Methods 148 1-18, (2005)
- [6] T. Kawano, et al: Fabrication and properties of ultrasmall Si wire arrays with circuits by vapor-liquid-solid growth, Sensors and actuators A, 97-98, 709-715, 2002
- [7] S. Takeuchi, et al: Parylene flexible neural probe with micro fluidic channel, Lab on a Chip, 5, 519-523 (2005)

## 2. ニューログラム針の滅菌方法と安全性に関する検討

### Preliminary study of the safety of needle electrodes for microneurography affected by sterilization

鈴木隆文<sup>1)</sup>、満洲邦彦<sup>1)</sup>、國本雅也<sup>2)</sup>

Takafumi Suzuki<sup>1)</sup>、Kunihiko Mabuchi<sup>1)</sup>、Masanari Kunimoto<sup>2)</sup>

1) 東京大学大学院情報理工学系研究科

2) 済生会横浜市東部病院脳神経センター

1) Graduate School of Information Science and Technology, The University of Tokyo

2) Brain Nerve Center, Saiseikai Yokohama-city Tobu Hospital

マイクロニューログラムの計測において広く用いられている針電極の滅菌工程が針の安全性に与える影響について検討を行った。具体的には、ニューログラム用針電極(タングステン製、 $\phi 120\mu\text{m}$ 、エポキシコーティング)の滅菌前、プラズマ滅菌後、EOG 滅菌後の3種類のサンプルについて、電子顕微鏡、光学顕微鏡による観察を行い、針電極表面の微細構造の変化と安全性に関して検討を行ったので報告する。

東京都文京区本郷7-3-1

Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

+81-3-5841-6880

t.suzuki@i.u-tokyo.ac.jp

TC5-12

## 大脳基底核信号が歩行速度推定に及ぼす影響

谷口 徳恭<sup>\*1</sup> 深山 理<sup>2</sup>  
鈴木 隆文<sup>2</sup> 満洲 邦彦<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京大学大学院医学系研究科 <sup>2</sup>東京大学大学院情報理工学系研究科

### The effect of basal ganglia signals on the prediction of rat's walking speed

Noriyuki Taniguchi<sup>\*1</sup>, Osamu Fukayama<sup>2</sup>, Takafumi Suzuki<sup>2</sup>, Kunihiko Mabuchi<sup>1,2</sup>

We are developing a vehicle-mounted brain-machine interface system (the "RatCar" system) that will emulate a rat's gait using spike signals recorded from its brain. We previously recorded the spike signals from the primary motor cortex (M1). These signals are useful for predicting the walking speed because the motor command signals originate in M1. However, it was difficult to record them stably because the cell density of M1 is low, and M1 is near to the scale at which electrodes are affected by body movement. Therefore, we focused on the deep brain nuclei such as the basal ganglia. In this study, we fabricated a neural electrode and implanted one into the striatum, globus pallidus, subthalamic nucleus, and M1 of rats. Chronic recording was done using awake, freely moving rats. After the recording, the rats were sacrificed by perfusion fixation, and their brain tissues were sliced and stained with cresyl violet to identify the electrode positions. We focused on the effect of basal ganglia signals on the prediction of rat walking speed and we are now performing quantitative analysis.

キーワード：脳-機械インタフェース、神経工学、多チャンネル計測、大脳基底核、神経インタフェース、信号処理

Keywords: brain-machine interface, neuroengineering, multichannel recording, basal ganglia, neural interface, signal processing

#### 1. はじめに

Brain-machine interface (BMI) の研究として、歩行動作に関連する神経細胞の発火頻度を計測し、車両の動作制御を行うラット搭載車(RatCar)システムの研究を行っている。我々は、運動指令の最終出力に注目し、大脳皮質一次運動野から神経電極を利用し計測を行ってきた。しかしながら、大脳皮質からの慢性計測は困難である。その理由としては、神経細胞の密度が低いこと、また頭蓋に最も近い部位に存在するため、体動による影響を受けやすく電極が移動してしまうことなどが考えられる。そこで、脳の深部に存在する神経核として、大脳基底核(線条体(striatum, STR)、淡蒼球(globus pallidus, GP)、視床下核(subthalamic nucleus, STN))に注目した。大脳基底核は、随意運動の調整に関与する部位と考えられている。Shiらは、ラットを用いた基底核からの慢性計測を行い、肢の着地時に大脳基底核の発火頻度が上昇することを示した<sup>(1)</sup>。また、Patilらはヒトの視床下核から急性計測を行い、手の力推定に成功している<sup>(2)</sup>。これらの結果は、大脳基底核を利用したBMIへの有用性を示唆するものである。そこで、大脳基底核から計測を行い、その有用性の検討を目指す。本稿では、電極の設計・製作、慢性計測、埋め込み部位の同定について報告する。また、

淡蒼球信号を利用した、歩行速度の推定についての基礎的報告を行う。

#### 2. 方法

##### (2-1) 神経電極アレイ

大脳基底核の線条体、淡蒼球、視床下核及び、一次運動野から神経信号の計測を行うため、幅約1mm、長さ約4mm、深さ約7.3mmの領域に対して正確に刺入可能な電極が必要である。そこで、ステンレスチューブ(23G, 26G, 八光)をスパーサー及びガイドとした電極の設計・製作を行った。電極はタングステン線(φ50μm, ニラコ)を用い電解研磨を行い、約20μmの径とし、パリレンC(poly-monochloro-para-xylylene, Specialty Coating Systems)により絶縁コートをした。電極数は、線条体、淡蒼球、視床下核については各4本、一次運動野については6本を、それぞれのガイドに通し、東となるよう、ポリエチレングリコール(平均分子量2,700-3,500, ナカライテスク)でコーティングを行った。また、計測電極以外にリファレンス電極として、4本の25μmステンレス電極(#793200, AM systems)をチューブの外壁へ取り付けられた。

##### (2-2) 脳定位手術

ウィスターラット(雄, 400g, 埼玉実験動物供給所)を用い、ネブタール (50mg/kg, 大日本住友製薬) による麻酔下にて手術を行った。まず、左脳の頭蓋にドリルで穴をあけ、ネジ (ステンレス M1.4×3, M2×3, 八幡ねじ) の打ち込みを行った。次に右脳には、電極が収まる程度の大きさの穴あけを行った。電極の刺入は翌日に行った。刺入は、硬膜の除去を行った後、脳表より 3mm の深さまで直ちに進め、その後毎分 100  $\mu$ m の速度で刺入を行った。目的部位に到達後、瞬間接着剤 (アロンアルファスーパーゼリー, 東亜合成) 及び歯科用セメント (ユニファストII, ジーシー) を用い、頭蓋のネジと電極の間の固定を行った。

### (2-3) 慢性計測

1m×70cm のフィールド上にて自由行動下のラットから慢性的に計測を行った。神経信号はアンプ (PGA64, multichannel systems) により 500 Hz–3 kHz の帯域通過フィルタを介し 5000 倍に増幅した後、Analog / Digital 変換器 (PCI-6071E, 分解能; 12 bit, サンプリング周波数; 10 kHz, National Instruments) を介してコンピュータで計測を行った。また、同時にフィールド上に取り付けたデジタル画像センサ (CV-3000, キーエンス) によりラット移動速度の計測を行った。

### (2-4) 歩行速度の推定

まず過去の計測データから抽出した典型的な神経スパイクの加算平均をもとに一つのテンプレートを作製した。それをもとに計測信号との相関値を算出し、混合正規分布に最尤あてはめすることによってユニット弁別を行った。次に、ユニット  $n = 1, \dots, N$  について時間幅 100 ms 区間  $t=1, \dots, T$  毎の発火頻度を算出し、推定歩行速度との間に

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

のような重み付き線形和の関係を仮定した。

ここで重み  $a_n$  は、実測歩行速度  $v(t)$  に対する二乗誤差

$$|v(t) - \tilde{v}(t)|^2$$

が最小となるように決定した。

### (2-5) 組織切片

実験終了後、心臓より 4% パラホルムアルデヒド・リン酸緩衝液 (和光純薬) を灌流し、固定を行った。脳を摘出し、マイクロスライサー (VIB1500, vibratome) により 50  $\mu$ m の厚さに薄切を行った。切片は、クレシルバイオレット試液 (和光純薬) により染色されたものについて検鏡を行った。

## 3. 結果と考察

### (3-1) 神経電極アレイ

作製した電極を図 1 に示す。電極はそれぞれを束ねるためにポリエチレングリコールを用いた。図 1 の STN にあたる

電極では電極シャフトに玉状についているものは、電極をそれぞれ束ねるために用いたポリエチレングリコールである。ポリエチレングリコールは刺入の際、脳表に存在する血液によって溶けるため、脳実質への影響はほとんどないと考えられる。

### (3-2) 計測された信号

埋め込み手術後、翌日、翌々日に計測を行った。得られた

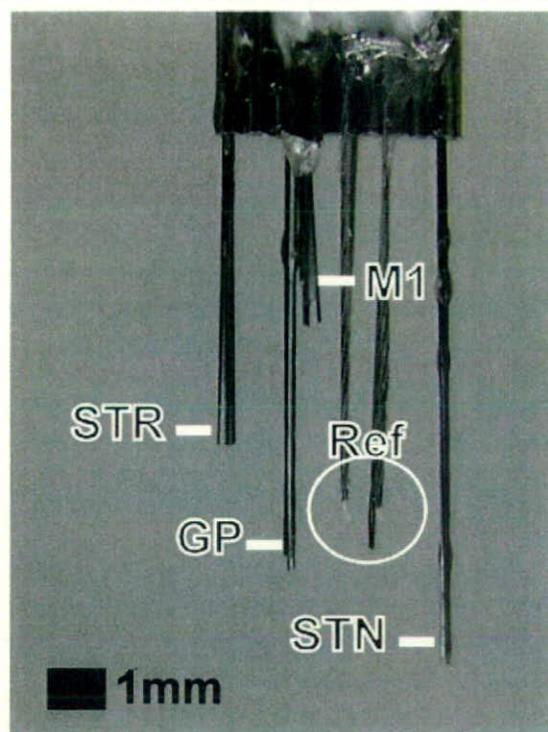


図 1 大脳基底核及び大脳皮質を計測対象とした微小神経電極アレイ

STR: 線条体 GP: 淡蒼球 M1: 一次運動野  
STN: 視床下核 Ref: リファンシス電極

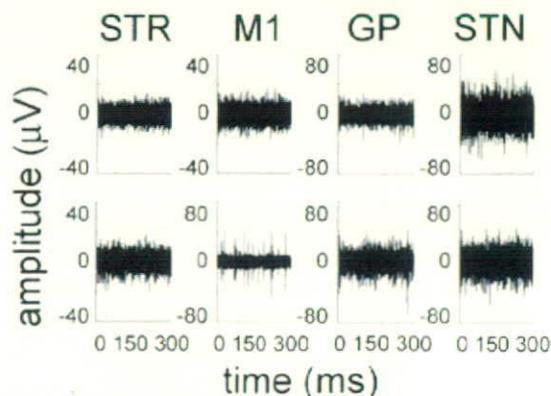


図 2 電極から得られた神経信号の例

STR: 線条体 GP: 淡蒼球 M1: 一次運動野  
STN: 視床下核

神経信号のうち 8 チャンネル分を図 2 に示す。このように 4 カ所の計測領域の全てから同時に、良好な神経信号を得ることは難しく、多くても 2 箇所程度の大脳基底核の神経核に限定されることが多かった。タングステン電極は堅い金属であるため、大脳皮質のような体動の影響を受けやすい部位において、電極が移動してしまう可能性がある。そこで、より柔軟なステンレス電極を用いた計測を試みているものの、向上は見られていない。

### (3-3) 歩行速度の推定

計測信号は、それぞれ線条体・淡蒼球・視床下核・運動野に対応する信号を選び出し、別々に推定を行った。図 2, 3 の結果に用いた個体についての、歩行速度の実測値と推定値の間の相関係数は、全ての領域で 0.05 以下であった。

これは、神経信号は計測されたものの、計測された大脳基底核の信号が、Shi<sup>[1]</sup>らの示すような歩様に対応していないことが主要な原因として考えられる。また、一次運動野についても、歩行速度が加速するにつれて発火頻度が上昇するような神経細胞からの計測ができなかったことが原因として考えられる。

9 匹から得られた推定結果の評価を行ったが、個体により計測可能な領域が異なり、定量的な評価が難しかった。たとえば、ある個体では、淡蒼球の信号を元に推定を行ったところ、歩行速度の実測値と、推定値の間の相関係数は、0.16 であった(図 3)。一方、他の領域からの歩行速度の実測値と推定値の間の相関係数は 0.10 以下であり、淡蒼球が最もよい推定をもたらした。

本稿では、Shi<sup>[1]</sup>らが報告したような明らかに運動に関連する神経発火が観察されなかったものの、淡蒼球から、歩行速度の推定が得られた。さらに、計測対象の神経核からスパイク信号が計測されていたにもかかわらず、よい推定ができないこともある。

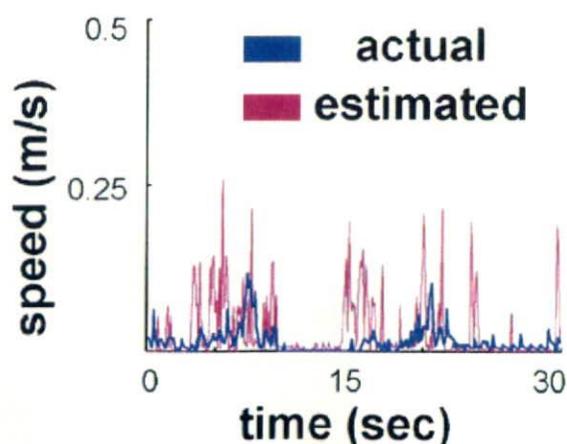


図 3 淡蒼球信号を用いた歩行速度の推定  
青：実測値 紫：推定値

今後、埋め込み手技の向上や例数を増やすことで、より運動に直接関連のある信号を用いて歩行速度の推定を行う。また、各領域間での歩行速度の推定の比較を行う。

### (3-4) 埋め込み部位

計測実験を終えた後、脳の灌流固定を行い、切片の作製を行った。アトラス<sup>[3]</sup>に基づき埋め込み部位の同定を行った。図 4 にその結果を示す。線条体、淡蒼球については図 4 の丸印に示される部位に正確に埋め込みが行われていた。一次運動野については、脳から電極を引き抜く際に組織が破壊されてしまったため、電極トラックが明確ではなく、正確な部位の同定ができなかった。しかし、破壊された組織を観察する限りにおいては、大脳皮質一次運動野の部位には存在が確認された。視床下核と想定していた電極は、視床の後外側 腹側核に存在していた可能性が高かった。視床下核は、深さ方向に 0.2mm 程度、幅が 1.5mm 程度しかないので、正確に刺入することが難しい。

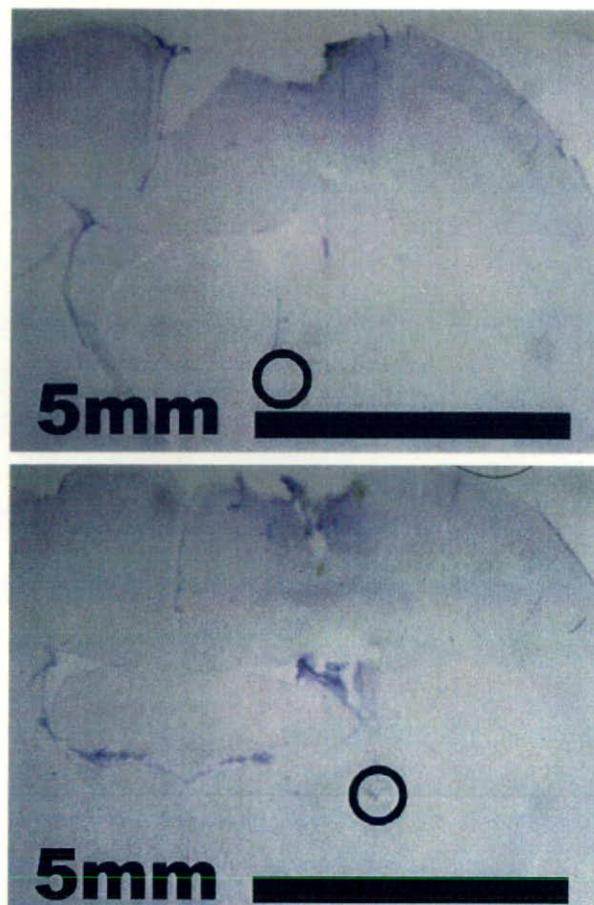


図 4 電極の埋め込まれていた部位の例  
上：線条体 プングマより前方に 0.35mm  
下：淡蒼球 プングマより後方に 0.85 mm  
丸印は共に電極の先端と想定される部位

#### 4. まとめ

本稿では、神経電極の開発、慢性計測、埋め込み部位の同定を行った。明らかに運動に関連する神経発火が観察されなかったものの、淡蒼球から、歩行速度の推定が得られた個体も存在した。さらに、スパイク信号が計測されたにもかかわらず、よい推定をもたらさるわけでもない。今後は例数を増やし、推定精度の定量的な検討を行う。

#### 文 献

- (1) Li-Hong Shi, Fei Luo, Donald J. Woodward, Jing-Yu Chang: "Neural responses in multiple basal ganglia regions during spontaneous and treadmill locomotion tasks in rats", *Experimental Brain Research*, Vol.157, pp.303-314 (2004)
- (2) Patil PG, Carmena JM, Nicolelis MA, Turner DA: "Ensemble recordings of human subcortical neurons as a source of motor control signals for a brain-machine interface", *Neurosurgery*, Vol.55, pp.27-38 (2004)
- (3) Paxinos G and Watson C.: "The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, Fourth Edition", Academic Press, New York, (1998)

TC5-6

# 神経束外で記録された神経信号を ユニット弁別するカルマンフィルタの設計法 Design of Kalman Filters for Unit Discrimination of Extracellularly Recorded Nerve Signals

浅野 航平\*, 鈴木 隆文, 満洲 邦彦  
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

2008 年 8 月

## 概要

Various motor and sensory information is interacted in peripheral nervous network and to develop devices exploiting such information becomes a great challenge in medical engineering field. The signals, however, are nearly unavailable because it is difficult to achieve a high signal to noise ratio with a present neural recording technique. Another problem is that the recorded signals do not reflect single fiber action potentials, which play a dominant role in neural representation of information. To deal with these problems, we designed a filtering method to discriminate respective units of nerve signals. The filter is constructed upon physical models of signal generation. The models include the locations of electrodes and nerve axons, dynamics of signal propagation, etc. Thus can we have so-called Kalman Filters that estimate denoised single fiber action potentials from ordinary recordings of neural signals. Currently, we are evaluating the validity of the proposed method through numerical experiments.

keywords: Kalman Filter, Peripheral Nerves, Nerve Fascicles, Signal Separation, Unit Discrimination, Cuff Electrodes

キーワード: カルマンフィルタ, 末梢神経, 神経束, 信号分離, ユニット弁別, カフ電極

## 1 はじめに

末梢神経を流れる電気信号を自由に計測することができれば応用上非常に有用である。とくに、人工臓器や義手・義足などの機器を制御・操作するための信号源としての利用が強く期待されている。残念ながら、現状の計測技術では末梢神経を流れる豊富な情報を十分に汲み取れているとはいえない。多数の信号が重畳し、大きな計測ノイズを伴うからである [1]。この問題は電極や計測系の改良によって解決するのが自然ではあるが、容易であるとはいえない。

一方で、信号処理の面からこの問題にアプローチすることもできる。加算平均を取る、などの素朴なものは広く使われているし、独立成分分析を用いた現代的な手法も提案されており [2]、状況と目的次第では効果的に用いることができる。しかし、ひとたび神経束の中の一本一本の軸索を流れる信号を観察しようと思うと、有効な手段は存在しない。特に問題となるのが信号源の数の多さであり、1000-10000 のオーダーともなりうるが、これほどの数の計測点数を確保するのは現実的ではない。

このような問題に対し、本研究は、物理的な信号生成モデルを詳細に検討し、その信号生成モデルを利用して観測信号を信号源毎に分離するアルゴリズム、すなわちフィルタを構成する。このフィルタは良く知られたカルマン・フィルタであり、その振舞いは理論的に詳しく解析することができる。例えば、

- 雑音レベルをどの程度まで抑えることができるか
- 望む数の信号にまで分離することが可能であるか

などである。

以下、2 節において問題を詳細に述べたあと、3 においてその問題を解くのに用いる手法を述べる。実際にこの手法を用いるのに必要な信号生成モデルについて 4 節において述べるが、これが本稿における主要な結果である。実際の数値実験および動物実験の結果については現在実施中であり、本稿には含まれていない。

## 2 問題設定

図 1 にあるような計測系を考える。

電極の個数を  $m$  個、信号源となる軸索の個数を  $n$  個とし、一般に  $m \ll n$  とする。電極からは各サンプル時刻  $t$  毎に観測データ  $y_t \in \mathbb{R}^m$  が得られるものとする。このとき、神経束の各軸索の活動の大きさを調べるにはどうすれば良いか?

## 3 準備

### 3.1 カルマンフィルタ

時系列として観測される信号  $y_1, y_2, \dots$  が、

$$\begin{aligned} x_{t+1} &= Ax_t + B\mu_t \\ y_t &= Cx_t + v_t \quad t = 0, 1, \dots \end{aligned}$$

のように内部状態  $x$  と、駆動雑音  $\mu$ 、観測雑音  $v$  によって生成されると考える。このとき、各時刻  $t$  において、推定量  $\hat{x}_t := E(x_t | y_1, \dots, y_t)$  を求めると、これは二乗誤差  $P_t := E((x_t - \hat{x}_t)^2)$  を最小化する推定量となっている。推定量  $\hat{x}$  は行列  $A, B, C$  と、雑音の特性 ( $\mu, v$  の共分散  $Q, R$ )

を用いて計算することができる [3].

$$\begin{cases} \hat{x}_{t+1} = CA \cdot \hat{x}_t + K_t(y_t - A \cdot \hat{x}_t) \\ P_{t+1} = A(P_t - P_t C^T(C P_t C^T + R)^{-1} C P_t) A^T + B Q B^T \\ K_t = A P_t C^T (C P_t C^T + R)^{-1} \end{cases}$$

#### 4 信号生成モデルの導出

2 節で設定した問題を 3 節で紹介したカルマン・フィルタの方法で解くために、信号生成モデル

$$\begin{aligned} x_{t+1} &= A x_t + B \mu_t \\ y_t &= C x_t + v_t \quad t = 0, 1, \dots \end{aligned}$$

を構成する。

各軸索の、 $N$  点に分割した各分割点での活動の大きさをひとつの状態とすると、 $n$  本の軸索全部で  $n \times N$  個の状態ができる。これらをまとめて  $x_t \in \mathbb{R}^{n \times N}$  とする。

##### 4.1 ダイナミクス

まず  $n = 1$  で  $N \rightarrow \infty$  (連続) の場合を考えると、活動電位が一定の速度  $v$  (おおよそ  $\pm 10\text{--}100$  [m/s]) で伝播するという条件から移流方程式

$$\frac{\partial x}{\partial t} = -v \cdot \frac{\partial x}{\partial z}$$

を得る。

離散化すると、差分方程式になるので、

$$x_{t+1} = A \cdot x_t$$

のように書くことができる。一般の  $n$  では

$$x_{t+1,j} = A_j x_{t,j} \quad j = 1, \dots, n$$

とそれぞれ書けるので、改めてこれをまとめて、

$$x_{t+1} = A x_t$$

とすると良い。

この微分方程式  $z = 0$  または  $z = L$  における境界条件を考えると、駆動雑音項  $B \mu$  を得ることができる (図 2)。この項は端点  $z = 0$  または  $z = L$  から新たに流入するスパイク信号を表わしている。

最後に、この節の結果をまとめて、

$$x_{t+1} = A x_t + B \mu_t$$

を得る。

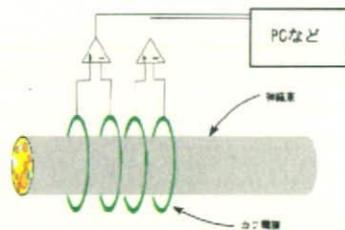


図 1 対象とする計測系。神経束の周囲に数個のカブ電極が配置されている。神経束の内部には多数の軸索が存在し、ここから発生する電気信号が距離に従って減衰しながら電極上に電位を発生させる。この電位は増幅・A/D 変換を経て、PC の記憶媒体に記録される。

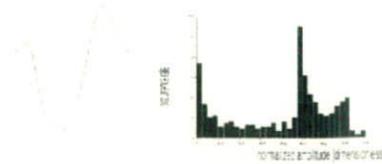


図 2 典型的なスパイク活動の波形とその度数分布。正規分布からはほど遠いが、二次までのモーメント (平均・分散) を用いて推定することができる。このスパイク活動が考えている神経の範囲の端点から、駆動雑音として流入すると考える。

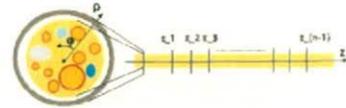


図 3 神経束の中心を  $\rho = 0$  とする円筒座標系  $(z, \rho, \phi)$ 。左図は断面図を、右図は長軸を横に見た図である。断面図において、最外部の円は電極であり、その内側に神経束、最も内側の円は軸索を表している。

##### 4.2 観測方程式

まず  $n = 1$  で  $N \rightarrow \infty$  (連続) の場合を考える。

神経束の中心を  $\rho = 0$  とする円筒座標系  $(z, \rho, \phi)$  を取る (図 4.2)。 $z$ -地点にある電極で観測する信号の大きさ  $y$  は、簡単な構造の電極を考えると、

$$y = \frac{1}{4\pi\sigma} \int_0^L \frac{x_t(z')}{\sqrt{(z-z')^2 + \bar{\rho}^2}} dz'$$

$$\text{where } \bar{\rho} = \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \rho^2 + R^2 - 2\rho R \cos(\phi - \phi') d\phi'$$

となる [4]。ここで、 $x_t(z)$  は各軸索の  $z$ -地点での (活動電位ではなく) 膜表面での電流量とした。4.1 節の結果は電位でも電流でも同じなので、電流量で統一する。

離散化すると、

$$y_i = \frac{1}{4\pi\sigma} \sum_{k=1}^N \frac{x_{t,k}}{\sqrt{(z_j - z_k)^2 + \bar{\rho}^2}} \quad (i = 1, \dots, m)$$

を得る。さらに一般の  $n$  を考えると、単に和を取ればよく、

$$y_i = \frac{1}{4\pi\sigma} \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^N \frac{x_{t,k+(j-1)N}}{\sqrt{(z_j - z_k)^2 + \bar{\rho}^2}} \quad i = 1, \dots, m$$

となるので、 $C: x_t \mapsto y_t$  なる線形変換を表現する行列とすれば良い。

最後に、観測データには加法的雑音  $\mu$  が乗っていると考えて、

$$y_t = C x_t + v_t$$

を得る。

## 5 おわりに

神経束計測における、信号と観測値の物理的対応関係や、神経信号自体のダイナミクスといった情報を陽に用いることによって、効果的なフィルタを構築する方法を示した。この方法には、

- 電極個数よりも多くの個数の信号を抽出できる
- ノイズを削減し、またその程度を見積れる
- 抽出した信号が個々の軸索の活動電位を直接表わしている

などの利点が存在する。

現在、提案した手法の妥当性を検討するため、数値実験をとりおこなっている。また、用いた信号生成モデルが現実的に妥当であるかは必ずしも明らかではないため、設定や仮定の妥当性を明らかにする動物実験をため動物実験も計画中である。

## 参考文献

- [1] Xavier Navarro, Thilo B. Krueger, Natalia Lago, Silvestro Micera, Thomas Stieglitz, and Paolo Dario. A critical review of interfaces with the peripheral nervous system for the control of neuroprostheses and hybrid bionic systems. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 10, 2005.
- [2] W. Tesfayesus and D. M. Durand. Blind source separation of peripheral nerve recordings. *Journal of Neural Engineering*, 4(3), 2007.
- [3] Takashi Yahagi. カルマンフィルタと適応信号処理. コロナ社, 2005.
- [4] Johanness Jann Struijk. The extracellular potential of a myelinated nerve fiber in an unbounded medium and in nerve cuff models. *Biophysical Journal*, 72, 1997.

# Automatic Adaptation of Vehicle Controller to Time-Varying Neural Signals Recorded in RatCar System; A Vehicle-formed BMI

Osamu Fukayama, Noriyuki Taniguchi, Takafumi Suzuki and Kunihiko Mabuchi  
The University of Tokyo  
7-3-1 Hongo, Bunkyo, Tokyo, Japan  
e-mail: of@ratcar.org

**Abstract**—RatCar system, a vehicle-formed brain-machine interface for a rat, has been applied to analyze bidirectional adaptation in brain and machine under direct neural connections. A rat with neural electrodes implanted in its motor cortex and basal ganglia regions was mounted on the vehicle which were designed to move around by estimating intention of the rat. Recorded neural activities, however, had been restricted to those generated nearby our electrodes, which had resulted in low accuracy of the estimation and instable control of the vehicle. In this paper, another control strategy were introduced to the system; a predefined model determined a basic operation of the vehicle (e.g., circular locomotion) while neural activities modified its global behavior. A state space representation composed the model solved by Kalman filter algorithm. This framework enabled adaptation of vehicle control mathematically dissected from adaptation in the brain. As a result, more stable and practical control of the vehicle besides observing time-varying parameters during the adaptation.

## I. INTRODUCTION

Brain-machine interfaces (BMIs) are currently of interest because of their ability to provide a new modality for communication or device control. It is a promising technique for realizing a high-speed connection between a living body and artificial devices. Chapin et al [1], for example, developed a system to control the movement of a robotic arm using the neural signals from the primary motor cortex of a rat.

Our BMI system is in the form of a small vehicle, which we call the 'RatCar'. It is unique in that a neural signal source is mounted on the machine and the whole components move around. The rat is therefore provided with direct visual and sensory feedback as the vehicle moves.

Although a simple linear model that we proposed in our former report [3] estimated an abstract locomotion velocity of a rat according to its neural firing rates, the results with too rough fluctuations were not suitable to control the RatCar vehicle. In this paper, the model was divided into two sections; a section to correlate rat's locomotion velocity with each neural firing and another to estimate locomotion velocity compiling the whole pattern of neural firings. It enabled stable control of the vehicle even though the model precision had been inadequate. In addition, changing states both in the brain and the machine were observed through the model parameters.

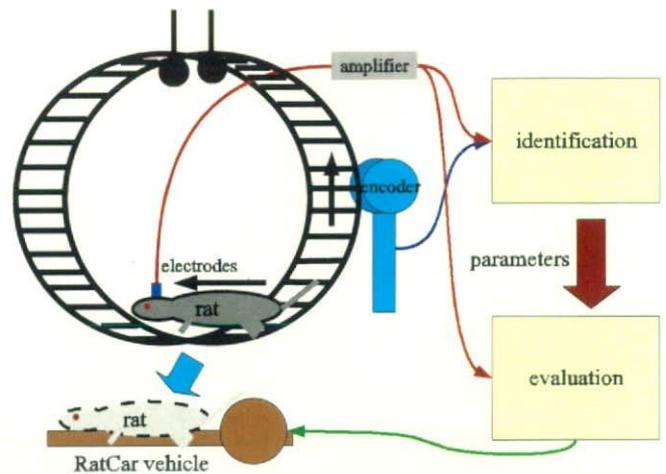


Fig. 1. RatCar system to estimate locomotion velocity of a rat by neural signals.

## II. METHODS

### A. Preparation

Figure 1 shows a rough structure of our RatCar system to estimate and evaluate locomotion velocity of a rat by firing patterns of neural spikes. First, electrodes made of tungsten wires (40  $\mu\text{m}$  in diameter) coated with parylene polymer (5  $\mu\text{m}$  thick) were implanted in the motor cortex and basal ganglia regions (stereotaxic coordinates shown in Table I) which were determined according to a stereotaxic atlas of the rat brain[5].

As the rat ran inside the wheel-formed device shown in the figure 1, those electrodes transmitted neural spikes to the outside of the body followed by amplifier (5,000 times) and band-pass filter (300 Hz - 5 kHz).

Those spikes were then sampled (25 kHz) and sorted to calculate firing rates  $s(t) = (s_1(t) \cdots s_n(t))$  in every 100 ms bin for each neuron. Finally, the principal component analysis

TABLE I  
ELECTRODES COORDINATES (TO *bregma*)

region	anterior [mm]	lateral [mm]	ventral [mm]
MI	-0.7	2.5	1.6
STR	0.5	3.0	4.0
GP	-0.7	3.4	6.0
STN	-3.5	2.6	7.3

(Negative values in anterior represents posterior distance.)

normalized and whitened variances of those firing rates;

$$\mathbf{y}(t) = RL^{1/2}(\mathbf{s}(t) - \boldsymbol{\mu}) \quad (1)$$

$$\boldsymbol{\mu} = E\{\mathbf{s}(t)\} \quad (2)$$

$$E\{(\mathbf{s}(t) - \boldsymbol{\mu})(\mathbf{s}(t) - \boldsymbol{\mu})^T\} = RLR^T \quad (3)$$

( $L$ : diagonal)

Meanwhile, the actual locomotion velocity  $v(t)$  recorded as a rotating speed of the wheel was applied to identify or evaluate the model.

### B. Estimation of Locomotion Velocity

Our model to estimate locomotion velocity of a rat has a state space representation described as,

$$\mathbf{x}(t+1) = F\mathbf{x}(t) + G\xi(t) \quad (4)$$

$$\mathbf{y}(t) - \sum_{i=1}^p a_{n,i}\mathbf{y}(t-i) = H\mathbf{x}(t) + \boldsymbol{\eta}(t), \quad (5)$$

where

$$\mathbf{x}(t) \equiv \begin{pmatrix} v(t) \\ (v(t) - v(t-1))/\Delta t \\ (v(t) - 2v(t-1) + v(t-2))/\Delta t^2 \end{pmatrix}$$

$$F \equiv \begin{pmatrix} 1 & \Delta t & 0 \\ 0 & 1 & \Delta t \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$G \equiv I$$

$$\Delta t = 100\text{ms (bin size)}$$

$\xi$  : model transition error (initially 0)

$\boldsymbol{\eta}$  : model output error (initially 0).

In the algorithm, the equation (4) describes an update of internal states consist of the rat's locomotion velocity and its periodic differences. Meanwhile, the equation (5) correlates a combination of neural firings to the locomotion velocity with an output matrix  $H$ . Note that the neural firings were given as residuals of an auto-regression process (defined by parameters  $a_{n,i}$ ) applied to neural firing rates.

To solve the model (i.e., to acquire  $v(t)$ ,  $H$ ,  $a_{n,i}$ ), two sections were applied as follows. First,  $H = (h_1, \dots, h_n)$  and  $a_{n,i}$  were identified by another state space representation for each neuron as actual locomotion velocity array  $\mathbf{x}(t)$  was given:

$$\mathbf{u}_n(t+1) = \mathbf{u}_n(t) \quad (6)$$

$$\mathbf{y}_n(t) = (\mathbf{h}_n \ a_{n,1} \ \dots \ a_{n,p}) \mathbf{u}(t), \quad (7)$$

where

$$\mathbf{u}_n(t) \equiv (\mathbf{x}(t) \ y_n(t-1) \ \dots \ y_n(t-p))^T.$$

The measurement update algorithm from Kalman filter[4] were applied to identify  $\mathbf{u}_n(t)$  and therefore  $a_{n,i}$  and  $\mathbf{h}_n$ .

Kalman filter algorithms (the time update and the measurement update) were then applied to the former state space model (4,5) to estimate locomotion velocity  $v(t)$ . Note that the algorithms were able to continue the estimation of the locomotion velocity  $v(t)$  as the parameters  $a_{n,i}$  and  $H$  were updated.

### C. Experimental Condition

Six male Wistar rats were used as subjects. They were trained to walk inside the wheel-formed device described above after 2 days after the implant surgery. Although they had electrodes implanted both in motor cortex and basal ganglia, we focused only on the motor cortex in this experiment. The recording trials were divided into approximately 1 minute periods to prevent a rat from getting tangled in recording cables. While the first trial was used to identify the model and to observe varying parameters, the rest trials (typically 2; 120 s) evaluated a precision of the model.

## III. RESULTS

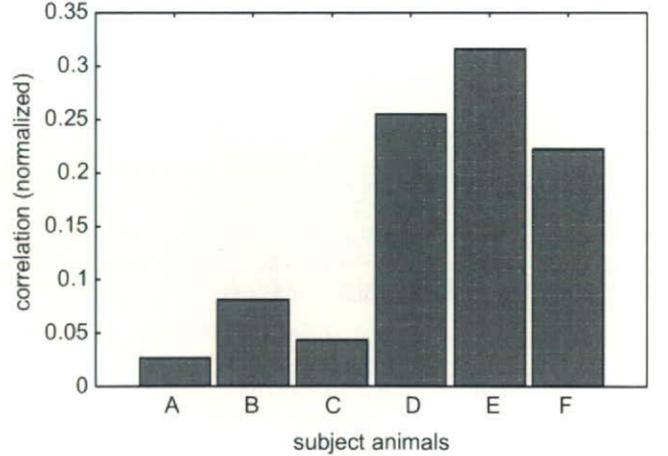
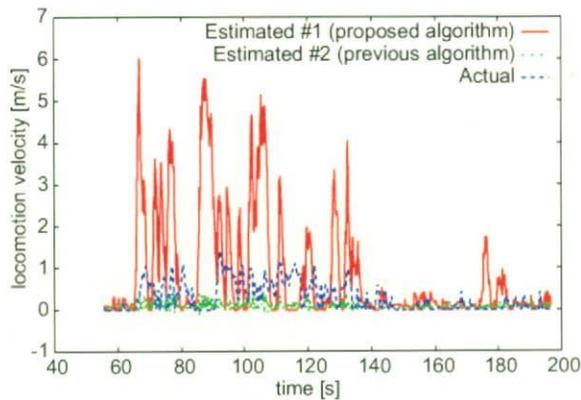


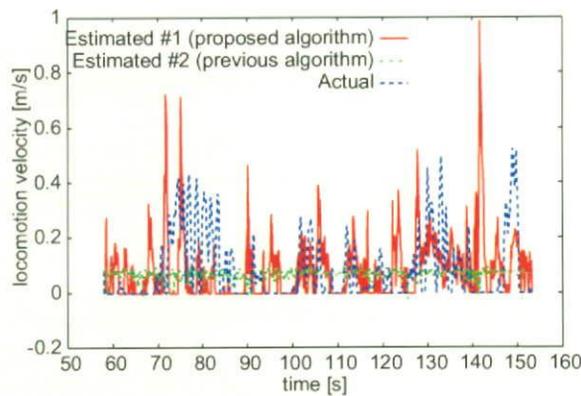
Fig. 2. Correlation of actual and estimated locomotion velocity 2 days after the implant.

Figure 2 shows a correlation between actual and estimated locomotion velocity during the open estimation. Although these trials contained other movements unrelated to locomotion, rats D, E and F gave a high correlation over 0.2.

More detailed estimation for rat E, which showed a highest correlation, is presented in figure 3(E). While estimated value by our presented algorithm well followed start, stop and drastic changes of actual locomotion, it tended to be 3 – 4 times larger in amplitude. On the other hand, figure 3(C) partially shows a precise estimation around 100 – 110 s period. As a whole for

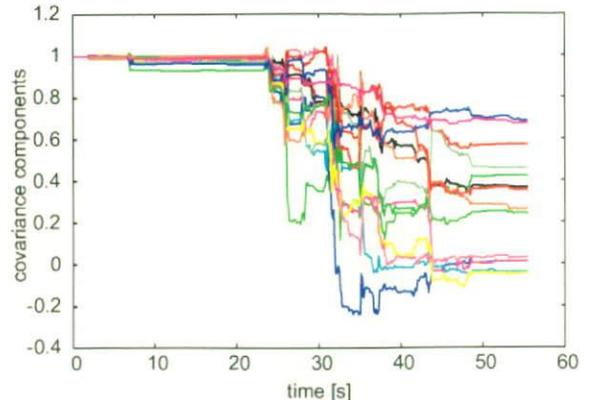


(rat E)

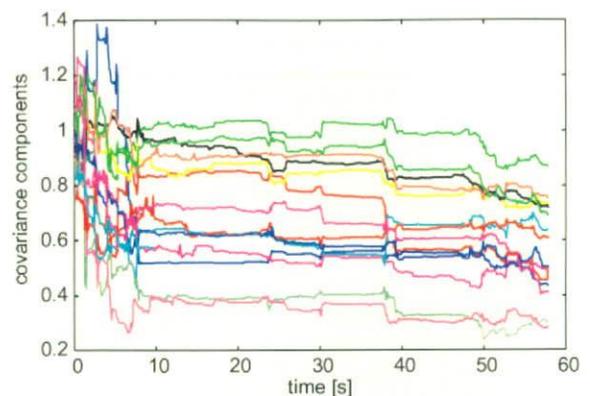


(rat C)

Fig. 3. Estimated (presented algorithm using state space representation and previous algorithm using least mean square estimation[3]) and actual locomotion velocity of rat E and C; 2 days after the implant.



(rat E)



(rat C)

Fig. 4. Covariance components for the velocity  $v(t)$ ;  $h_{n,1}$  ( $n = 1, \dots, N$ ) during the adaptation of the model (rat E and C).

rat C, however, the estimated velocity often failed to follow the actual one which resulted in the low correlation.

Next, figure 4 shows varying covariance components  $h_{n,1}$  ( $n = 1, \dots, N$ ) during identification trials. They represent covariances between locomotion velocity and a firing rate of each neuron  $n$ . Those for rat E were hardly updated for the first 25 seconds since the rat kept still at the bottom of the wheel. Then, drastic changes of the value started around 30 seconds as the rat started moving and they converged in 10 seconds. In the case of rat C, changes immediately started after the trial had started. Although the components converged once at least in less than 10 seconds, they gradually kept changing with several jumps.

#### IV. DISCUSSION & CONCLUSION

The results showed that the first 10 – 15 seconds period of the identification trial converged the initial covariance components to achieve a basic estimation of locomotion velocity. As long as these values stayed constant, the model well estimated locomotion velocity especially for drastic changes. On the other hand, some of them gradually changed after the initial

identification period had passed in the case of rat C, some, which resulted in a weaker correlation with velocity.

These changes were caused either by plasticity of the brain, modification in recording condition (e.g., changes in alignment of neural electrodes), or dynamics in brain activity that our model did not take into account. It is not able to clearly distinguish them with our methods by themselves since our current results show phenomenological correlations between each neural firing and the locomotion velocity. Our results, however, still suggest that those changes were caused by some sort of state transition in the brain. Under an assumption that the recorded neural activities are stationary processes without plastic changes of the brain function or electrodes drifting, these parameters are supposed to converge and hold still as time elapse. This is obviously incorrect from our results. A more detailed comparison of these parameters between (a) the case that a rat is mounted on the vehicle, and (b) the case that a rat is freely moving without the vehicle. Functional changes in the brain to adapt to the vehicle are expected on the case (a), while functional and structural changing of the recording condition may equally occur in both cases.

In this study, a model to estimate locomotion velocity was improved to divide its function to two sections; a section to correlate rat's locomotion velocity with each neural firing and another to estimate locomotion velocity to achieve smooth control of the vehicle. While the former enabled us to monitor changes both in the brain and the machine, the latter stabilized the estimation results preventing rough fluctuation. For future studies, continuous recording for long hours with a rat mounted on the vehicle will suggest quantitative results on dynamical changes and plasticity of the brain as connected to BMI system.

## REFERENCES

- [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, 1999, pp. 664 – 670.
- [2] J. Wessberg, C. R. Stambaugh, J. D. Kralik, P. D. Beck, M. Lauback, J. K. Chapin, J. Kim, S. J. Biggs, M. A. Srinivasan, M. A. L. Nicolelis, Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates, *Nature*, Vol. 408, 2000, pp. 361 – 365.
- [3] O. Fukayama, N. Taniguchi, T. Suzuki, K. Mabuchi, Control of a vehicle-formed BMI system for rats by neural signals recorded in the motor cortex, *Proc. 3rd International IEEE EMBS Conf. on Neural Eng.*, 2007, pp. 394 – 397.
- [4] R. E. Kalman and R. S. Bucy, New Results in Linear Filtering and Prediction Theory, *Trans. ASME, J. Basic Eng.*, Vol. 83D, No. 1, 1961, pp. 95 – 108.
- [5] G. Paxinos and C. Watson, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Compact Third Edition, 1997, Academic Press.

# 車体型 BMI 「ラットカー」 搭載時におけるラット運動中枢神経活動の時間変化に関する基礎的検討

## Preliminary study of time-varying neural activity in motor center of rat while connected to RatCar system; a vehicle-formed BMI

深山 理, 谷口 徳恭, 鈴木 隆文, 満渕 邦彦

Osamu FUKAYAMA, Noriyuki TANIGUCHI, Takafumi SUZUKI, Kunihiro MABUCHI

東京大学大学院

The University of Tokyo

**Abstract** RatCar system, a vehicle-formed brain-machine interface for a rat, was applied to detect time-dependent variation in neural activities recorded from motor centers. A rat with neural electrodes implanted in its motor cortex region was mounted on the vehicle. Then, the vehicle was controlled to follow the movement of the rat, and a space state representation model correlated its locomotion velocity with neural firing rates. As a result, the model parameters represented a statistical feature of each neuron. The proposed design and algorithms are described in the article.

### 1. はじめに

本研究では、脳と機械系とを直接接続する試みである Brain-Machine Interface (BMI) として、「RatCar」と呼ぶシステムの開発を行っている。BMI 技術は、生体と人工装置とを電気的に接続することで、従来の手指やコントロールレバー類のモダリティを超えた高速度・大容量の通信を実現する可能性を有する。既に Chapin ら [1] を皮切りとして、サルやラットを対象に運動野神経活動に基づくロボットアーム制御や手関節動作の推定などが実現されている。

これらに対し、筆者らの「RatCar」は、車体上に操作者たるラット自身を搭載し、システム全体として移動することを目指すものである [2]。このときラットには単にデバイスを操作するに止まらず、視覚、聴覚、体性感覚を介して、あたかも自身の四肢を用いて移動するかのように感覚フィードバックを与えることが可能である。

本発表では、このような環境下でラット脳が示す BMI への適応・変化の様子を解明可能な実験系を提案する。すなわち RatCar システムの枠組みにおいて、歩行速度を内部状態として表現する状態空間表現モデルを用い、これを Kalman filter 型アルゴリズム [3] によって推定する。この際、個々の神経細胞の発火頻度と歩行速度との相関関係を事前に同定するが、ここでも逐次的な Kalman filter 型時間更新アルゴリズムを使用することによって、随時、両者の関係を観察することができる。

ここでは、まず非車載時における両者の相関関係変化の様子を示す。この結果は、車体あるいは BMI とは無関係に生じる変化量すなわちコントロール群として用いられるものである。一方、車載時については、未だ信頼に足る結果を得ていないため、現在進めている実験の手法と課題について述べる。

## 2. RatCar システム

### 2.1 神経信号計測

図 1 に、本発表での RatCar システム構成を示す。RatCar システムでは、被験動物として Wistar 系ラット (オス) を用いている。ここでは、12 週齢前後のラット 5 匹を用い、脳定位座標 [4] に基づき、bregma 点から尾側 0.7 mm、右外側 2.5 mm、脳表深度 1.6 mm の大脳皮質 1 時運動野に対して神経電極束を刺入した。この電極束は、直径 40  $\mu\text{m}$  のタンゲステン (W) 線にバリレン膜 5  $\mu\text{m}$  を皮膜し、これを 6 本束ねて作成した。また、この埋め込み手術は東京大学動物実験委員会の定めるガイドラインに基づき、ネブプター麻酔下において行われた。

次に、埋め込み手術の後 1-14 日の間にかけて、図 1 に示す実験系の平面上を、およそ 60 秒間自由に歩行させるセッションを行った。ここで、神経信号は生体アンプ (Multichannel Systems

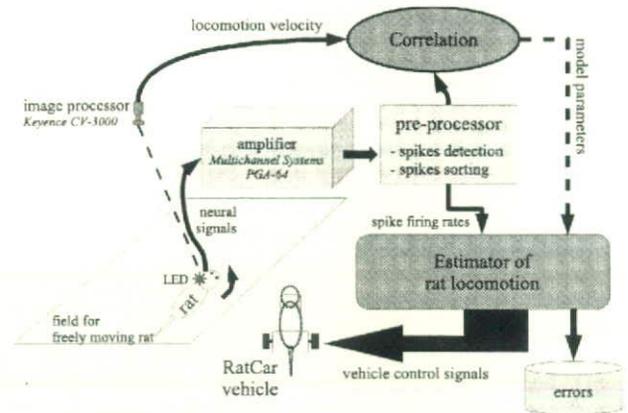


Fig. 1 RatCar system to estimate locomotion velocity of a rat by neural signals.

PGA-64) を通じて 5,000 倍 / 300 Hz - 5 kHz に増幅 / 帯域制限され、A/D ボード (National Instruments PCI-6071E) を介して 25 kHz サンプリングにてコンピュータに取り込まれた。一方、ラット頭部には LED が固定され、この発光を画像処理装置 (Keyence CV-3000) によって計測し、フレーム差分をとることによって、ラット歩行速度の近似値を得た。

### 2.2 歩行速度との相関付けアルゴリズム

神経信号およびラット歩行速度が同時入力されたコンピュータ上では、神経信号波形から個々の神経ユニットへの弁別、および  $\Delta t = 100\text{ms}$  毎の発火頻度の算出を行い、これをラット歩行速度と対応付けることによって、両者の対応関係を示すパラメータを得た。また、この対応関係を利用し、神経信号情報に基づき歩行速度を推定した。

本アルゴリズムは、次の状態空間表現モデルを中心に構成される。

$$x(t+1) = Fx(t) + G\xi(t) \quad (1)$$

$$y(t) = \sum_{i=1}^p a_i y(t-i) + Hx(t) + \eta(t) \quad (2)$$

(ここでは  $p=2$ )

ここで、 $x(t)$  は 100 ms 毎の処理フレーム時刻  $t$  における歩行状態を表し、実測されたラット歩行速度と、その 1, 2 階フレーム

差分からなるベクトルである。また、 $y(t)$  は、同じく 100 ms 毎の神経発火頻度に対し、主成分分析による直交化と分散・期待値の規格化を施したものである。

さらに、状態遷移行列

$$F \equiv \begin{pmatrix} 1 & \Delta t & 0 \\ 0 & 1 & \Delta t \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad (\Delta t = 100\text{ms (bin size)}), \quad (3)$$

システム誤差変換行列  $G = I$  として固定値に設定し、逐次更新されるシステム誤差ベクトル、出力誤差ベクトルとして  $\xi, \eta$  を置いた。

このとき、式 (1) は神経発火に無関係な歩行速度変化の特性を表す状態遷移方程式であり、式 (2) はパラメータ  $a_i$  によって規定される神経発火頻度  $y$  のユニット毎での自己回帰過程と歩行状態  $x$  とを行列  $H$  を介して関係づける出力方程式である。特に歩行状態の実測値  $x$  と神経発火  $y$  の値が揃って与えられるとき、 $H$  および  $a_i$  は Kalman filter 型の観測更新アルゴリズムを用い、歩行速度の実測値と推定値の二乗誤差を最小化するようなモデルパラメータへと漸近的に最適化される。ただし、初期値は全て 1 とした。同時に、歩行速度の推定値  $x(t)$  そのものについても、時間更新・観測更新によって  $y(t)$  からオンライン推定される。

本発表では、このモデルに対する  $H, a_i$  および  $y(t)$  が更新される経過を用い、特に  $H$  の 1 列目に現れる、神経発火頻度と歩行速度の相関関係に着目し、この時間的な変化を観察した。

### 3. 歩行推定に伴う神経活動評価

図 2 に、実験に用いたラットのうち 1 匹について平面上を自由に歩行運動させたとき、(a) 歩行速度の実測値および神経発火頻度情報の同時入力によって更新されるモデルパラメータ  $H$  (そのうち歩行速度との対応を示す 1 列目要素) の最適化過程、また (b) 同時に推定された歩行速度  $x$  (実線) を実測値 (破線) とを併せて示す。まず (a) の全体的な傾向として、初期値 1 から冒頭の 5 秒間で激しいパラメータ値の変動が見られた後、時間経過につれて徐々に値が変化し、30–40 秒後には  $\pm 0.1$  程度の範囲内の変動に収束したことが分かる。

同経過を (b) で辿ると、冒頭の 5 秒間では歩行速度の推定値と実測値とは全く無関係に変動しているが、徐々に同期を生じ、10–30 秒の間では歩行開始および終了のタイミングが概ね一致した。40 秒以降の間では同期が損なわれたが、このことは (a) において一度収束したパラメータが再び変化した様子にも見られる。なお、この区間でラットの行動を観察すると、立ち上がりなど歩行とは異なる動作を示していた。他の試行・個体においても、パラメータの収束傾向や収束に要する時間の傾向は同様であったが、歩様・歩行以外の動作の有無に応じて、パラメータ変動の幅、歩行速度推定の精度は異なっていた。

本手法では、弁別された各神経ユニットと歩行速度との相関関係を歩行速度の推定と同時に連続して評価することが可能である。この関係が仮に時不変なものであれば、ラットの歩行速度によらず速やかに一定値へと収束することが予想される。図 2(a) にも見られる通り、この関係が時間変化する様子は各ユニットによって異なり、比較的滑らかに推移するものや歩行以外の動作によって大きく変動するものも存在する。今後、このような特性を利用し、各ユニットの歩行に関する統計的性質を明らかにし、電極埋め込みおよび BMI 接続からの時間経過に応じた特性変化の比較に用いるほか、歩行推定の目的に対して適切なユニットを事前に選別し、推定精度の改善を図る。

ところで、ラットを車載した場合、これまでの実験ではラットの車体への馴化が不十分であったため、ラットが車体上から逃走する、または逃走には至らないものの頭部の位置が車体上で著しく変化する等の問題があり、信頼に足る結果が得られなかった。対策として、ラットを安定して保定できる構造を有する新型車体の開発を進めている。

### 4. おわりに

本発表では、車体型 BMI “RatCar” 接続時における神経発火の時間変化を解析するため、各神経ユニットと歩行速度との相関

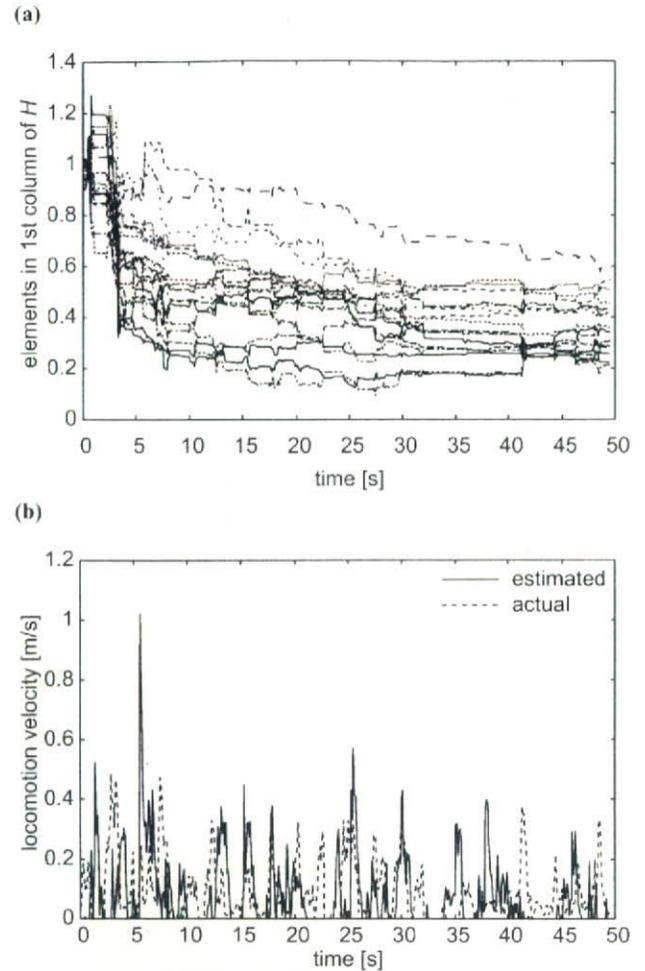


Fig. 2 (a) Identified model parameters to describe correlations between locomotion velocity and neural firing rates (each line corresponds to a sorted neural unit). (b) Estimated locomotion velocity (solid line) according to neural signals and optically recorded actual locomotion velocity (dashed line).

関係を表すモデルパラメータに着目した手法を提案し、実際にラットから計測した神経信号に対して適用できることを示した。

### 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 20246045, 特定領域研究「移動知」)および厚生労働省科学研究費補助金(H20-ナノ-一般-033)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] 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*, 2, 7, 664/670 (1999).
- [2] O. Fukayama, N. Taniguchi, T. Suzuki, K. Mabuchi, Control of a vehicle-formed BMI system for rats by neural signals recorded in the motor cortex, *Proc. 3rd International IEEE EMBS Conf. on Neural Eng.*, 2007, pp. 394–397.
- [3] R. E. Kalman and R. S. Bucy, New Results in Linear Filtering and Prediction Theory, *Trans. ASME, J. Basic Eng.*, Vol. 83D, No. 1, 1961, pp. 95–108.
- [4] G. Paxinos and C. Watson, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Compact Third Edition, 1997, Academic Press.

## MEMS テトロードの立体化の検討 A Preliminary Study of a Three Dimensional MEMS Tetrode.

小竹 直樹<sup>1</sup>, 深山 理<sup>2</sup>, 鈴木 隆文<sup>2</sup>, 竹内 昌治<sup>2,3</sup>, 満洲 邦彦<sup>1,2</sup>  
Naoki KOTAKE, Osamu FUKAYAMA, Takafumi SUZUKI,

Shoji TAKEUCHI, Kunihiko MABUCHI

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

<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 designed a three dimensional neural probe to detect locations of neurons. The neural probe is a kind of Tetrode (a four channels electrode), fabricated using MEMS technologies. The four recording electrodes were fabricated on a three dimensional Parylene C substrate, and were located on the vertices of a regular tetrahedron to facilitate the estimation of the location of the neurons. We succeeded in fabricating a prototype model of the neural probe.

### 1. まえがき

神経科学分野において、複数本の微小金属ワイヤを用いた多チャンネルの細胞外記録が行なわれてきた。近年では、4本の微小金属ワイヤを束ねたテトロードによって計測された神経信号から信号源である神経細胞の位置を推定する試みもなされている[1]。しかしながら、微小金属ワイヤを束ねた従来型のテトロードでは、脳内に散在する神経細胞を、プローブ刺入軸まわりに密集した計測点を通じて計測する。ここで、計測点から神経細胞までの距離および方向は、各計測点の相対位置関係を基準に規定されるため、密集した計測点の位置誤差は、計測精度に大きな影響を及ぼす。

一方、Micro Electro Mechanical System (MEMS) 技術を用いたMichigan電極においても、計測点間の電位比を利用した神経細胞の位置推定が報告されているが[2]、電極が同一平面上に配置されているため、電極基板に対して垂直な方向に対しては座標系の歪みが大きい。

本研究ではワイヤ束によるテトロードとは逆に計測対象を取り囲み、なおかつ正四面体の頂点を成す位置に電極を配置し (Fig. 1), 計測点の位置誤差に対する頑健化, また電極中心からの方向による座標系歪みの軽減を試みた。正四面体は、4頂点からなる立体としては最も球に近い構造であり、各点での電位比に基づく座標系は等方的となる。特に、この正四面体の内部では、神経細胞の位置に応じて各計測点への距離比が大きく変化し、相対的に誤差の影響が軽減されることが期待される。本発表は、上述の構造を MEMS 技術を用いて実現し、設計・試作を行ったものである。

### 2. 方法

#### 2.1 設計概要

本研究で提案する神経プローブは高分子材料であるパリレンC (ポリモノクロロパラキシリレン) を用いて作成した。神経細胞の大きさがおおよそ 20  $\mu\text{m}$  程度であることを考慮し、計測対象を取り囲む正四面体の大きさを一辺 40  $\mu\text{m}$  とした。この正四面体の4頂点にそれぞれ電極が位置するようにパリレンCによる三次元構造を形成する (Fig. 1 b)。具体的には、パリレンCを積層した幅 100  $\mu\text{m}$ 、高さ 45  $\mu\text{m}$  の構造体に幅 30  $\mu\text{m}$ 、深さ 35  $\mu\text{m}$  の溝を形成する。溝の底面には2つの電極 (第1層目) が配置され、さらに溝の縁に2つの電極 (第

2層目) が配置された。同一層の2つの電極間距離はそれぞれ 40  $\mu\text{m}$  とする。さらに、第1層目と第2層目の電極間の鉛直方向距離を 28  $\mu\text{m}$  とすることで、神経プローブ上の溝内に4つの電極を頂点とする正四面体を形成する。

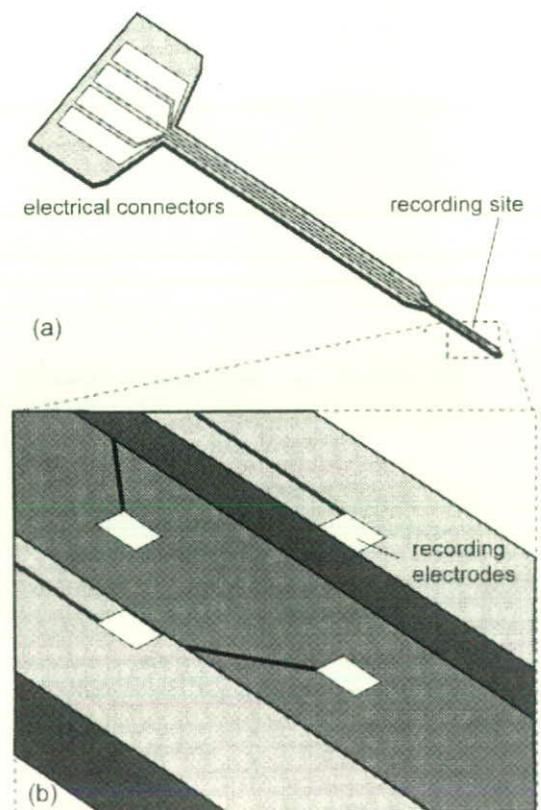


Fig. 1 Schematic of the probe.