

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

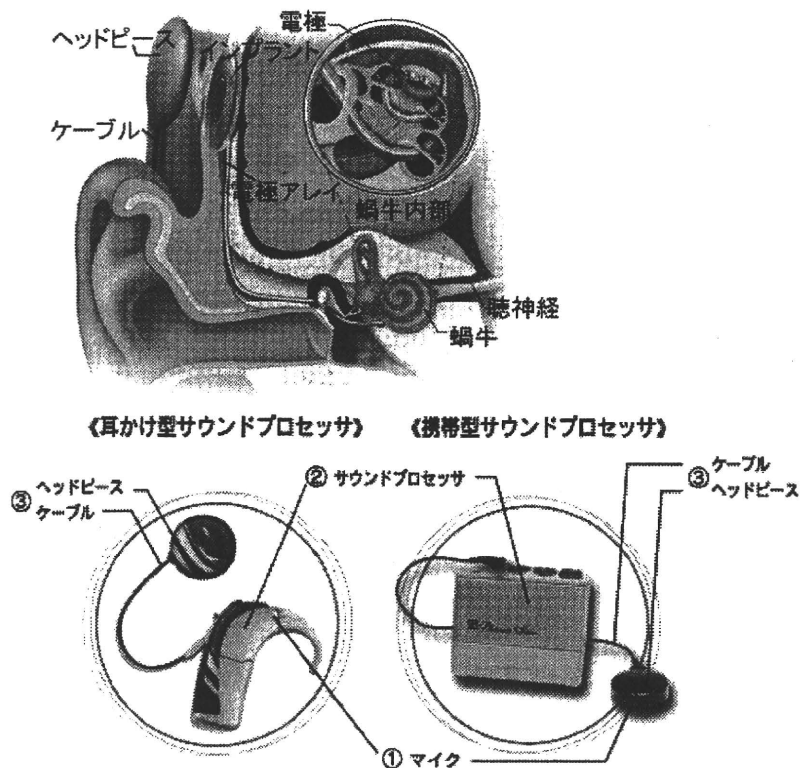


図6 人工内耳システムの基本構成

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、視交叉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感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

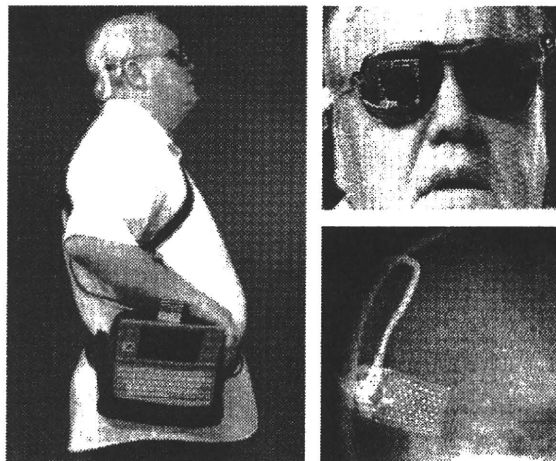


図7 Dobel研究所の(大脳)皮質刺激型の人工視覚システム⁴⁵⁾

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・パーキンソン病以外にも、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。

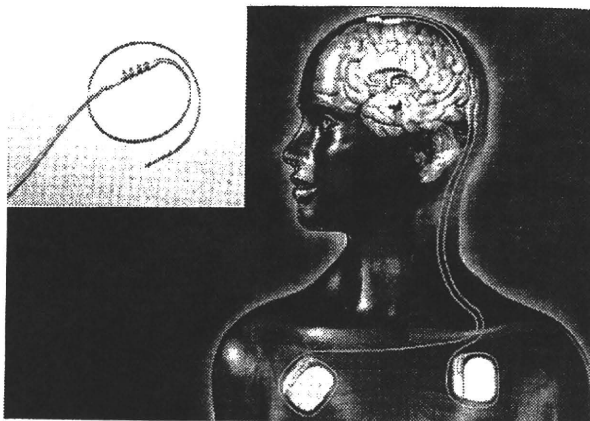


図8 視床下核に対するDBS
左上はリード（刺激電極）を示す。(岩室宏一, 2007⁴⁴⁾)

3 非侵襲型BMIにおける 脳活動計測手法

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（篩

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 electrique 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)

第19章 ブレインマシンインタフェース

- 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)

マイクロダイアリシス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, 満淵 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 Kunihiko²

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リレン)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。

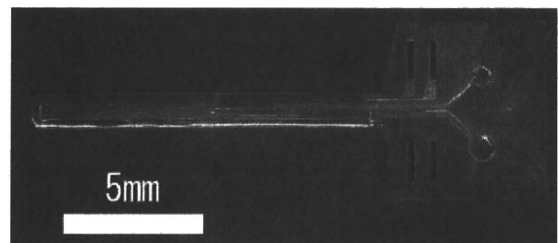


図1 作成した神経プローブの全体像

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, 満淵邦彦. 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変化の解明を目指す。

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に対応付け、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

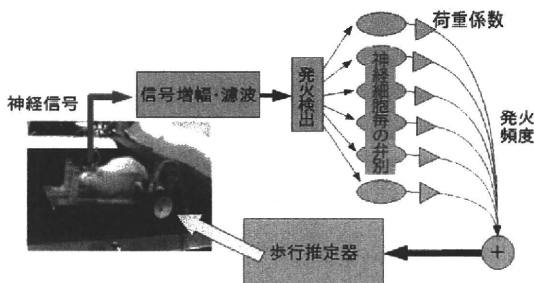


図1 RatCarシステムの構成

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 厚のシリコンによって被覆し、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

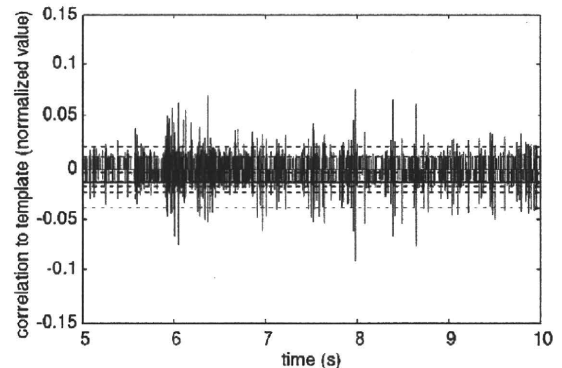


図2 発火特徴量の自動弁別
発火特徴量の時系列(実線)が、GMMを構成する正規分布の期待値毎に弁別された(破線)。

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。

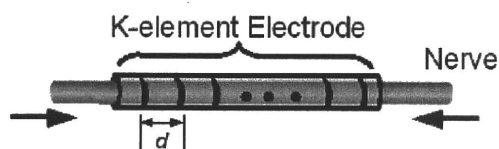


図1 末梢神経信号の計測環境

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。

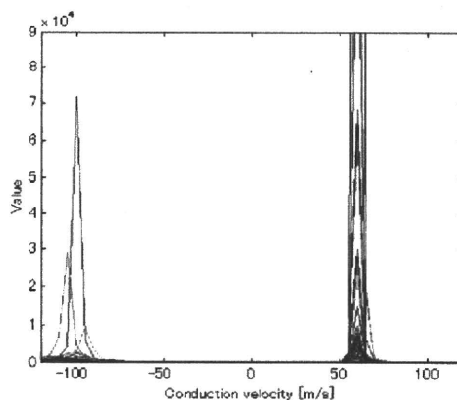


図2 推定された速度分布

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.

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, 満瀬 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ー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もち、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ると、図2のような感度曲線が得られる。

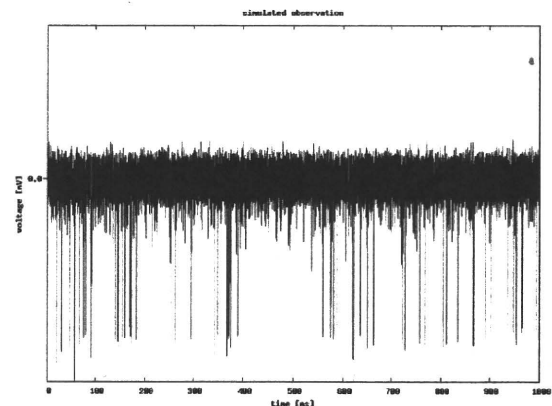


図1 シミュレートされた観測信号

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。

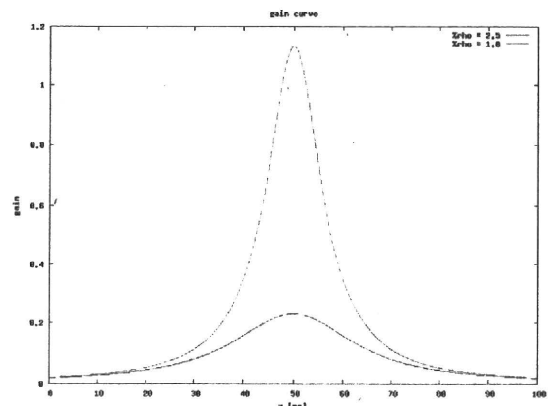


図3 カフ電極の感度特性

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]のものを表示した。

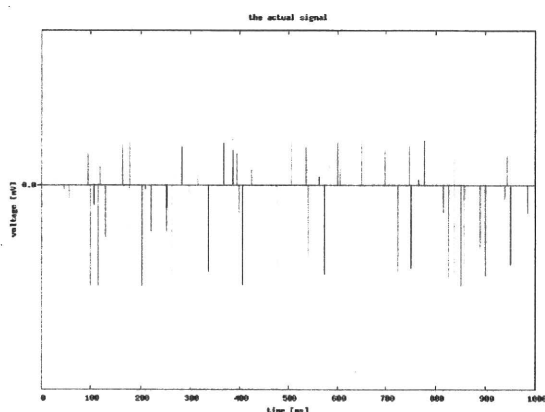


図2 原信号

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にもかかわらず、その式には通常の状態では未知となるようなパラメタが含まれている。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、健常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。

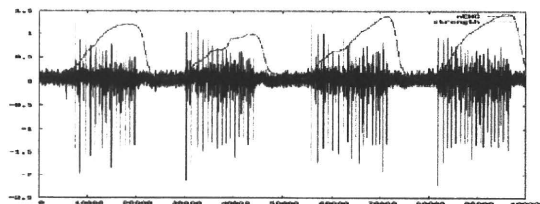


図1 測定データ
赤は針筋電、緑は力センサの値

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、 $i=0\sim 9$, $j=1\sim(\text{ユニット数})$ 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。

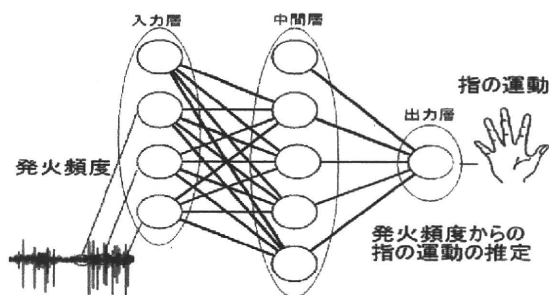


図2 ANNによる推定の流れ
図中の円はANNのニューロンを表す

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^[1]。

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⁽¹⁾

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のようなになる。

- 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) 多チャンネルの計測や刺激が可能であること。(必要なチャンネル数は、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、チャンネル数の問題 (MEMS 技術により電極自体のチャン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ンネル化が困難であるため、結局従来型のプローブのチャン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⁽²⁾。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⁽³⁾。個々の針状電極の直径は基部では 100 μm 、長さは 1.0~1.5mm であり、電極間隔は 400 μm 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⁽⁴⁾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⁽⁵⁾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⁽⁷⁾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⁽⁷⁾。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术—, 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¹⁾、満洲邦彦¹⁾、國本雅也²⁾

Takafumi Suzuki¹⁾、Kunihiko Mabuchi¹⁾、Masanari Kunimoto²⁾

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

大脳基底核信号が歩行速度推定に及ぼす影響

谷口 徳恭*¹ 深山 理²
鈴木 隆文² 満洲 邦彦^{1,2}

¹東京大学大学院医学系研究科 ²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*¹, Osamu Fukayama², Takafumi Suzuki², Kunihiro Mabuchi^{1,2}

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⁽¹⁾。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⁽²⁾。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)をスぺーサー及びガイドとした電極の設計・製作を行った。電極はタンダステン線(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、束となるよう、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