

関するものがある。

本研究では、肩や腕の筋と比較するとこれまで研究の少なかった指の筋を対象として、針筋電信号と、筋の単収縮に基づくモデルを用いて、等尺性収縮時の張力の推定を行なう。針筋電信号は、指とは関係のない筋の活動に由来するノイズが少なく、また、スパイクの情報が取り出しやすいという利点がある。また、針筋電信号で計測するスパイクは、末梢の運動神経を伝わるスパイクと一対一の関係にあるため、本手法の確立は、そのまま末梢神経信号による義手制御手法へと容易に適用できるものと考えている。

## 2. 筋モデルによる推定手法

### 2.1 単収縮モデル

神経膜電位の1回分の活動電位に対する筋線維の収縮のことを単収縮 (twitch) という。単収縮が終わり完全弛緩状態に戻ってから再び神経発火が起こると、前回と同様の単収縮が起こる。単収縮の状態から完全弛緩状態に戻る前に、さらに刺激されると、前回の単収縮に新たな単収縮が加算される。これを加重 (summation) という [3]。神経発火を仮にデルタ関数とすると、単収縮は、上記のような性質から、神経信号を入力として筋の収縮を出力とするシステムのインパルス応答と考えることができる。

Milner-Brown [4], [5] によれば、等尺性収縮のときの筋の単収縮は2次系の臨界減衰で近似することができる。すなわち、神経信号を入力とし筋の張力を出力とするシステム  $H(s)$  の伝達関数は、

$$H(s) = \frac{CT^2}{(sT)^2 + 2(sT) + 1} \quad (1)$$

と書くことができる。  $C, T$  はシステムの特性を決定する定数である。この伝達関数の逆ラプラス変換、すなわちインパルス応答

$$h(t) = \mathcal{L}^{-1}[H](t) = \begin{cases} Ct \exp(-t/T) & (t \geq 0) \\ 0 & (t < 0) \end{cases} \quad (2)$$

が、1回の発火に対応する単収縮の張力である。筋の張力  $y(t)$  は、神経信号のスパイク列  $x(t) = \sum_i \delta(t - t_i)$  と単収縮  $h(t)$  の畳み込み

$$y(t) = \int_0^t x(t - \tau)h(\tau)d\tau \quad (3)$$

によって表わすことができる。なお、本研究では神経信号の代わりに針筋電信号から検出したスパイクを入力  $x(t)$  とする。

$h(t)$  のパラメータは、  $T$  に関しては、生理学の参考書 [3] に掲載された単収縮の図からおおよその値を読み取り、  $T = 5 \times 10^{-2}$  [s] とした。  $C$  に関しては、次節で述べる  $N, M$  と同様、推定結果の定数倍に関わるものなので、そこで同時に決める。

### 2.2 計測不可能な筋線維のスパイクの推定

ひとつの筋は多数の筋線維からなる。筋線維のうちある程度の数のまとまりは、ひとつの同じ運動神経線維に接続し、全てが同様の活動している。このまとまりを運動単位 (MU; motor unit) と呼ぶ。

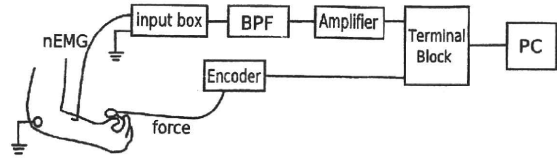


図1 実験系の模式図

Fig. 1 Diagram of experimental arrangement.

指の筋は多数の運動単位からなる。しかし、一本の針電極ではせいぜい数個の運動単位の筋電しか計測できないため、計測したスパイクをそのまま式 (3) へ入力しても所望の出力には届かない。このため、計測できない運動単位のスパイクの発火状況を推定し、その分を加算する必要がある。そこで本研究では、計測したスパイクを用いて、ある時刻に発火しているスパイクの個数  $n(t)$  の期待値  $E[n](t)$  を、カーネル密度推定法 [6] で推定する。カーネル密度推定法とは、未知の確率分布に従う確率変数を実現値から推定するベイズ推定の一様であり、実現値に正規分布などの確率分布を畳み込むことで、確率分布を推定する手法である。

この手法を本研究に適用する。ある時刻  $t_i$  にある運動単位でスパイクが実現されたときに、それに前後する時刻  $t$  で、同じ筋の他の運動単位においてもそれぞれ、ある確率分布  $p(t)$  に基づいて独立にスパイク発火があったものと仮定する。その周辺確率は正規分布  $\mathcal{N}(t|t_i, \tau^2)$  に従うと仮定する。ここで針筋電信号から  $M$  個の運動単位に由来する  $m$  個のスパイクが検出されたとすると、  $p(t)$  の推定値  $\hat{p}(t)$  を、全スパイク  $\sum_{i=1}^m \delta(t - t_i)$  と正規分布の畳み込みを運動単位数  $M$  で割ったもの

$$\hat{p}(t) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^m \mathcal{N}(t|t_i, \tau^2) \quad (4)$$

として求める。

ここで  $N$  を全運動単位の個数とすれば、各時刻で発火しているスパイクの個数の期待値は  $E[n](t) = N\hat{p}(t)$  とすることができる。この期待値  $E[n](t)$  を式 (3) における入力  $x(t)$  とすることで、  $y(t)$  を推定することができる。なお、  $N, M$  の値は不確定なため、前節の  $C$  とあわせて、計測したデータを参考に仮に  $CN/M = 10$  とし、同様に標準偏差は仮に  $\tau = 2 \times 10^{-2}$  [s] とする。

## 3. 実験

### 3.1 針筋電信号の計測

推定モデルに入力するための信号を得るため、指に力を入れたときの針筋電信号を計測する。同時に、推定結果との比較の対象にするために、実際の指の張力も計測する。実験系の概要図を、図1に示す。

30歳代と50歳代の健常な男性、各1名、計2名を被験者とし、針電極 (タングステン、エポキシコーティング、直径120[ $\mu$ m]、インピーダンス2-5[M $\Omega$ ]) を左腕、浅指屈筋に刺入した。また、接地用の電極を肘のできるだけ筋肉の少ない位置に貼付した。その状態で、被験者は左手第3指もしくは第4指

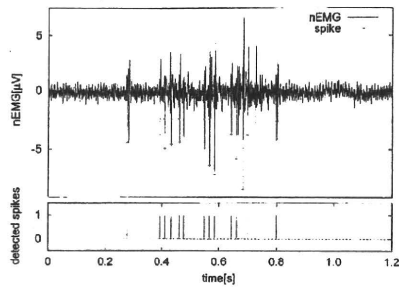


図2 スパイクの検出.  
Fig.2 Spike detection.

に少し力を入れ、圧力センサ (DIA MEDICAL SYSTEM 社製) を押した. このときの力を入れ方として, 以下の3種類のタスクを課した.

- (a) 指に力を入れ, すぐに緩める動作をする.
- (b) ある一定の張力を発揮した状態を3秒間維持する.
- (c) 強い力, 弱い力, 強い力, の順に2秒程度ずつ力を入れる.

このとき, 被験者は, できるだけ自然な姿勢で圧力センサに指を当て, 関係のない筋には可能な限り余分な力を加えないように注意した.

このときの筋電図と圧力センサの値を, 以下のような手順で処理した. 針筋電図は, まず入力箱 (Input box; NIHON KODEN 社製) で20倍に増幅し, さらに生体アンプ (Amplifier; NIHON KODEN 社製, MEG-6116) で  $1.0 \times 10^4$  倍に増幅した. さらに, 生体アンプに内臓のバンドパスフィルタ (BPF) で500Hz~3kHzに帯域制限し, 10kHzでサンプリングした. 圧力センサは, エンコーダ (Encoder) で1[N]の力を1[V]の電圧に変換し, 筋電図と同様, 10kHzでサンプリングした. これらをAD変換カード (National Instruments 社製 DAQ Card-6024E) を用いてPCへ送った. これらの計測データは, 以降で述べる方法で処理した.

### 3.2 針筋電図からのスパイクの検出

スパイクの検出には多くの手法があるが, 本研究では針筋電図信号のうち負の値をとるものの中からピークを検出し, その中で振幅が閾値を超えたものをスパイクとし, この閾値に満たないものをノイズとして全て捨てた. この閾値は  $-2.5[\mu V]$  に設定した. ここで検出したスパイクが図2上段の+印である.

また, 針電極で計測したスパイクの振幅は, 電極から運動単位までの距離などの影響を受けているため, 本質的な値ではない. したがって, 全てのスパイクを平等に, ピークの瞬間のみに1をとり, 他の時刻では0であるような, 離散デルタ関数とみなした. (図2下段)

### 3.3 推定

前節の処理によって得られた離散デルタ関数列に対し, まず2.2節で述べた方法を用いることにより, 各時刻でのスパイク数の期待値  $E[n](t)$  を求めた. 次に, 2.1節で述べたモデルを入力することで, 指の張力の推定値を得た. この推定結果を, 圧力センサで記録した実際の指の張力と比較した. また, 2.2

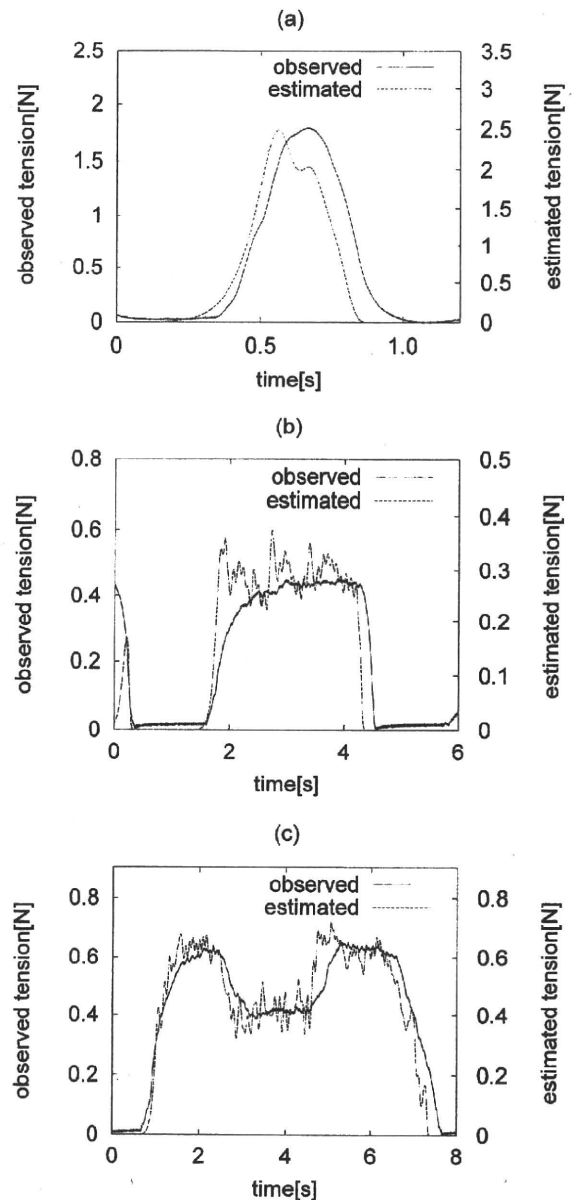


図3 タスク (a) から (c) の推定結果と実測値の比較  
Fig.3 Comparison between the estimated tension of the finger and the observed; Task (a) to (c).

節で述べた方法を用いずに, 検出したスパイクをそのまま2.1節のモデルに入力した場合との比較を行った.

## 4. 実験結果

筋電図から推定した力の波形と実際に計測した力の波形とを, 各タスクについて比較したものが図3である. それぞれのグラフは, 横軸に時間をとり, 縦軸に張力をとっている. 左側の縦軸が実測値であり, 右側が推定値である. 両者でスケールの違いはあるものの, 強弱の大まかな傾向には相関が見られる. 実測値と推定値の相関係数はそれぞれ (a)0.912, (b)0.878, (c)0.918であった.

また, 2.2節における全運動単位でのスパイクの分布の推定

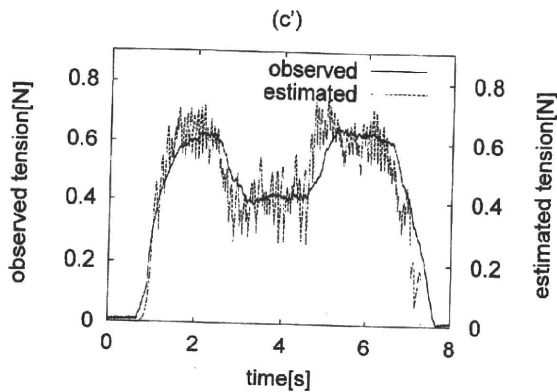


図4 筋全体でのスパイクの分布の推定を行わない場合の推定結果  
Fig. 4 Estimation without estimated distribution of spikes in the whole of muscle.

を考慮に入れずに、観測したスパイクを直接2.1節のモデルに入力した場合のタスク(c)の推定結果(c')は図4のようになった。この場合の相関係数は0.912と高い値を示すものの、(c)と比較すると、推定結果の振動は大きくなっている。

## 5. 考 察

評価実験の結果、提案法は等尺性収縮時の指の張力の大ききな強弱の傾向を推定できることがわかった。

一方、実測値と推定値の比率はまちまちであり、スケールの推定の性能はよくない。これは $CN/M$ が不正確であることの影響を受けたものと考えられる。例えば、計測中に電極がずれることにより、電極から計測可能な範囲内の運動単位数 $M$ が、1から5程度の範囲で、たびたび変動することがある。したがって、スパイクソーティングや運動単位数推定などと組み合わせることにより、 $CN/M$ の精度を高める必要がある。

もうひとつの原因と考えられるのが、提案法では全てのスパイクや運動単位を同じものとみなした点である。本来は個々の運動単位の特性や疲労状態によって、単収縮の波形は異なる[7]にも関わらず、提案法では常に同じ波形の単収縮を畳み込んでいる。

また、本研究の結果では1[N]程度のスケールだったためあまり問題にはならなかったが、提案法では運動単位の重要な性質である、サイズの原理(size principle)と、全か無かの法則(all-or-none law)を考慮していない。これらの法則によれば、小さな力を発揮しようとするときには、筋全体のごく一部の運動単位が参加し、他の運動単位は参加しないということになるが、提案法では、常に $N$ 個の運動単位が参加しているモデルを考えている。これは、大きな力を推定するときには問題となる可能性があり、また $CN/M$ の推定とも直接関わる問題であり、今後の課題となる。

次に、図3(c)と図4(c)を比較する。図4で見られる細かい振動が図3(c)では抑えられている。これは、式(4)でのスパイクへの正規分布の畳み込みを、ガウシアンフィルタと解釈することで理解することができる。したがって、 $\tau$ の値を大きくす

ればフィルタの効果も大きくなり、推定結果はより滑らかになると考えられる。ただし、これはフィルタの非因果性も増大させることにもなる。すなわち、このフィルタは負の時間領域に非零成分があるため、オンラインでの義手の制御にはそのまま用いることはできない。この対策として、 $N(t|t_i, \tau)$ の代わりにわずかな時間 $\Delta t$ だけ遅らせた $N(t|t_i + \Delta t, \tau)$ を用いること、および $\tau, \Delta t$ のトレードオフについて検討する必要がある。

## 6. 結 論

本研究は、スパイクを入力として筋の張力を出力とする2次系を考えることにより、指の筋の張力を推定した。その結果、力の波形の概形は相関係数0.9程度の精度で推定できることを示した。このことは、筋の張力の推定における単収縮の2次系モデルの有用性を示している。ただし、現状ではスケールの推定に関しての性能はよくない。運動単位数推定や、スパイクソーティングなどと組み合わせることにより、 $CN/M$ の精度を高める必要がある。

本研究で用いた単収縮モデルは等尺性収縮に限定されており、筋の長さが変わるような推定には用いることができない。したがって提案法は、ダイナミックな動作の推定には向いていない。より実用性の高い義手の制御を行うためには等張性収縮のモデルを組み込む必要があり、今後の課題となる。

また、本研究では、屈筋の筋電信号のみを用いた推定をしたが、本来指の力は屈筋と伸筋の張力の差として現れる。たとえば、指を屈曲した状態から伸展した状態にするような動作においては、本研究のモデルでは屈筋の単収縮が自然に収束するのを待つしかないが、実際には伸筋が積極的に収縮することにより指を伸展している。したがって、屈筋と伸筋の両方の筋電信号を用いることにより、より精度が高められると考えられ、今後の課題となる。

謝辞 本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金(基盤研究(A)課題番号17206022)の助成を受けて行われた。ここに記して謝意を表する。

## 文 献

- [1] 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部：“身体障害児・者実態調査結果”(2002).
- [2] T. Watanabe, R. Futami, N. Hoshimiya and Y. Handa: “An approach to a muscle model with a stimulus frequency-force relationship for fes application”, IEEE Transactions On Rehabilitation Engineering, 7, 1, pp. 12-18 (1999).
- [3] 本郷, 豊田, 廣重：“標準生理学 第6版”, 医学書院 (2005).
- [4] H. S. Milner-Brown, R. B. Stein and R. Yemm: “The contractile properties of human motor units during voluntary isometric contractions”, The Journal of Physiology, 228, pp. 285-306 (1973).
- [5] H. S. Milner-Brown, R. B. Stein and R. Yemm: “Changes in firing rate of human motor units during linearly changing voluntary contractions”, The Journal of Physiology, 230, pp. 371-390 (1973).
- [6] C. M. Bishop: “Pattern Recognition and Machine Learning”, Springer-Verlag (2006).
- [7] 佐々木, 本郷：“新生理科学大系 10 運動の生理学”, 医学書院 (1988).

# 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

### ーブレイン・マシン・インタフェース (BMI)

#### とはー

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日指した事から 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感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<sup>1,3)</sup>。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 Dobel は、1970 年代後半から研究開発を続け<sup>4)</sup>、Dobel 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 Dobel 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 Dobel 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<sup>5-8)</sup>、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<sup>9)</sup>、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

中枢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。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 2 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

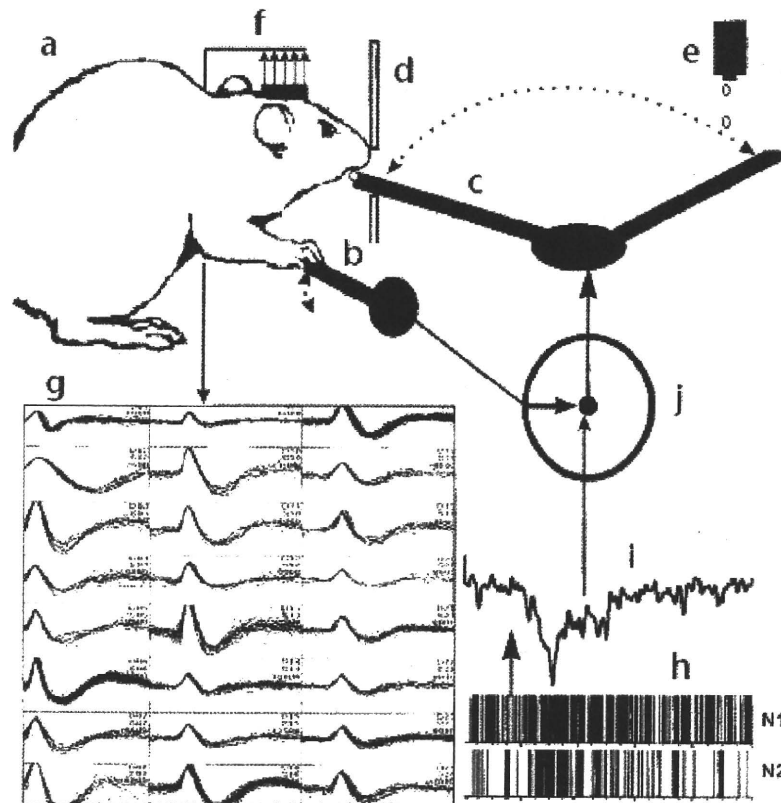


図1. 1999年に報告されたChapinらの実験。レバーを押すと、押された際のレバーからの信号で水滴が出て来て水が飲めるようになっている装置を用いて、ラットに前足でレバーを押してアームを操作させ、水を飲む訓練を行う。次いで、脳の脳皮質運動野に電極を刺入・留置し、前足でレバーを押した際に得られたニューロン活動と前足の動きを対応付け、これまではレバーを押した際のレバーからの信号でアームが動き水滴が得られるようにセットされていたものを、運動野からの信号でアームが動くようにモードを切り替えてやると、ロボットアームはラットが前足でレバーを押した際の脳からの信号で操作され、ラットは同様に水を飲む事が出来た。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., 1999<sup>13)</sup>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個の神経細胞の発火（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<sup>10-12)</sup>。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<sup>13)</sup>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事が出来るという、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

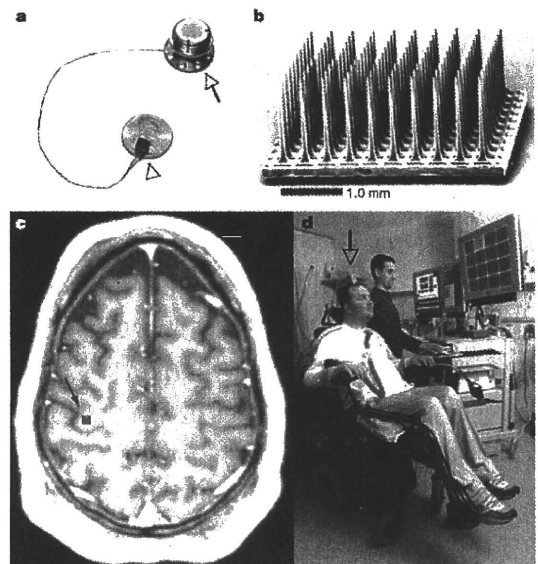


図2. Cyberkinetics社の「ブレインゲートシステム」によるBMIシステムの構築。大脳皮質一次運動野に刺入したユタ大学の剣山型プローブ(右上図)を介し、脊髄損傷による四肢麻痺の患者さんが、コンピュータのカーソル等を自在に動かす事が出来る。(Hochberg, L.R. et al., 2006. 4. 3<sup>21)</sup>より引用)

算するという方法を取っている<sup>14-15)</sup>。

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)<sup>16)</sup>。

## 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、先端だけの絶縁を削いで電極部とした、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<sup>17)</sup>(図2参照)やミシガン大学の電極<sup>18)</sup>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<sup>19)</sup>や柔軟な材料を使用した電極類<sup>20)</sup>、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・還元



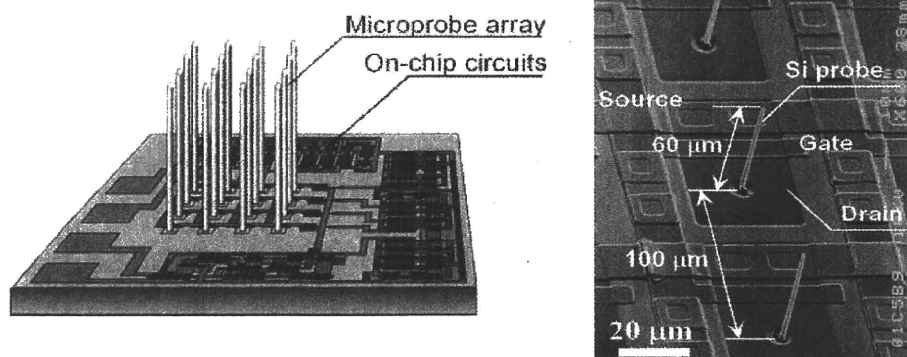


図3. BMIシステムにおいて神経系との間で入出力を行うために開発中のウイスキー（ひげ結晶）電極（豊橋技科大 石田研究室）（T. Kawano, et al, Sensors and actuators A, 97-98, 709-715, 2002）<sup>19)</sup>

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-corticography) 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, deJuan 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, Kufta 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) Dobbelle WH, Mladejovsky MG. (1974) Phosphens 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) Parylene 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.

平成 21 (2009) 年度

## 腱振動刺激によって生起される運動感覚に関する研究

矢口博彬\*, 武安聡, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦 (東京大学)

A study on the perception of movement evoked by tendon vibration

Hiroaki Yaguchi\*, Satoshi Takeyasu, Osamu Fukayama,  
Takafumi Suzuki, Kunihiro Mabuchi (The University of Tokyo)

### Abstract

Illusory joint movement can be evoked by tendon vibration, but the velocity of the movement is so slow. We supposed the velocity would become higher if initial burst was represented by the vibration, and activation of cutaneous vibration receptor would cause the low velocity. So we introduce stimulus waveform whose frequency was high at the beginning and low in the end to represent the initial burst, and cooling of the skin by putting ice on the vibrated position to inactivate cutaneous vibration receptor. It was suggested that both of them lighten velocity of the illusory movement.

キーワード：感覚フィードバック, 運動感覚, 筋紡錘, 義手  
(perception feedback, movement perception, muscle spindle, artificial limb)

### 1. はじめに

義手を装着者にとって自然なものとするため、運動感覚のフィードバック機構を備えることは有効である。また、生体信号を用いて義手を制御する場合、その精度の向上にも、運動感覚フィードバックは有効と考えられる。何故なら、不随意的な運動の調整にも、運動感覚(正確には、運動の速度や身体各部位の位置を伝える感覚信号)が重要な役割を果たしている<sup>(1)</sup>ためである。

皮膚上から腱に対して機械的な振動刺激を与えることにより、振動された腱に繋がる筋肉が伸展する運動の錯覚を引き起こすことが可能である。例えば、肘窩付近に振動子を当て、上腕二頭筋の腱を振動すると、肘が伸展する錯覚を生み、肘頭付近に振動子を当て、上腕三頭筋の腱を振動すると、肘が屈曲する錯覚を生む<sup>(2),(3)</sup>ことが知られている。腕を切断した障害者は、腕や手を動かす筋肉の腱のうち、少なくとも一部を失っている場合が多いため、腱への振動という方法の義手への応用は大きく制限される可能性がある。しかし、腱への振動では、筋紡錘や皮膚感覚受容器を刺激できることから、実験の方法を工夫することによって、ヒトの運動感覚における、筋紡錘及び皮膚感覚受容器に由来する信号の寄与度について、運動感覚フィードバックの観点から有用な知見をもたらすものと考えられる。

これまで、腱への振動刺激では、ゆっくりと関節が回転する運動(関節の回転角速度として、最大で約 15deg/s<sup>(3)</sup>)の錯覚を提示するに止まっていた。義手における感覚フィー

ドバックという観点からは、より素早い運動の錯覚を提示することが望まれるが、1)刺激開始時に一瞬、高い周波数で刺激する、2)皮膚感覚受容器を不活性化して振動する等が可能性のひとつとして考えられる。これは、1)ヒトが肘を伸展する時、運動開始時に筋紡錘の高頻度の発火(initial burst)が観測されている<sup>(3)</sup>こと、2)振動中、振動子直下の皮膚にあって振動を検出する感覚受容器が発火すると考えられるが、この感覚受容器は運動に関連した活動をしない<sup>(4)</sup>ことがその理由である。ただし、2)については、皮膚への電気刺激や関節周辺の皮膚を伸張することによって運動錯覚を生じた研究<sup>(5)</sup>があるため、錯覚される運動速度がかえって遅くなる可能性もある。

以上より、我々は1)initial burst再現のため、刺激開始時に高周波で振動する、2)皮膚の感覚受容器を不活性化するため、氷を皮膚に当てて冷却した後に振動することで、運動錯覚に変化が生じるかどうか、実験により検証した。

### 2. 実験

被験者は、20代の健康な男性10名である。右腕の上腕二頭筋遠位側の腱に対して、振幅0.8mm<sub>rms</sub>、周波数40~80Hz、刺激時間10秒の正弦波振動刺激を与えた。その間に感じた肘の回転運動を左腕で再現させ、肘と手の位置を記録すると共に、生じた感覚を口頭で回答させた。腱への振動は、機械刺激装置DPS-290H(ダイヤメディカルシステム)によって与えた。刺激パルスはPC上で正弦波を作成、DA変換

表 1 DPS-290H の仕様

瞬間最大駆動力	100grf
応答特性	2ms 以下
変位制御誤差	0.005mm 以下
外部コマンド信号	±1V

器 PCI-3338 (Interface) を介して DPS-290H に入力し, DPS-290H 付属の振動子で刺激した。振動子末端は直径 1cm の円形である。また, 肘及び手の位置の記録には, 画像センサ CV-3500(KEYENCE)を利用した。DPS-290H の仕様を表 1 に, 実験系のブロック線図を図 1 に, そして実験の様子を図 2 に示す。被験者には, アイマスクを装着させて視覚情報を, 耳にイヤホンを装着させてホワイトノイズを聞かせることにより聴覚情報を, それぞれ遮断した。

本研究はヘルシンキ宣言の倫理的原則に則り, 被験者のインフォームド・コンセントを得て行った。

### 2. 1 initial burst の再現

J.P.Roll ら<sup>(3)</sup>は, ヒトの足首を受動的に掌側屈曲させ, 前脛骨筋 (Tibialis anterior) 及び長趾伸筋 (Extensor digitorum longus) の筋紡錘の活動を記録した。この時, 筋紡錘が運動開始時に一瞬高周波で発火する現象 (initial burst) を観測している (図 3)。我々はこの initial burst が運動の認識に関わっているのではないかと考え, 図 4 に示すような, 刺激開始時に周波数 80Hz で刺激し, 200ms 後まで徐々に周波数を落とし, 最終的に 40Hz となるような刺激によって initial burst の再現を試みた。実験では, 6名の被験者に対して, この刺激と周波数 40Hz 一定, 周波数 80Hz 一定の刺激を与え, 刺激中に生じた運動錯覚について, 肘関節の回転角速度を比較した。

### 2. 2 冷却による皮膚感覚受容器の不活性化

皮膚感覚受容器を不活性化する方法は, 皮膚の冷却, 局所麻酔等が考えられる。局所麻酔はショック反応のようなリスクを伴うことから, 我々は, 簡便な手法として, 振動子直下の皮膚を氷によって冷却した。その際, 冷却時間は 4 分間としたが, これは, 皮膚の感覚受容器は 2~3 分で刺激への閾値が上昇し, 筋紡錘の閾値が上昇するには 15~20 分かかるとの報告がされている<sup>(6)</sup>ためである。実験では, 5名の被験者を対象とし, 1) 皮膚を冷却しない状態 (冷却前), 2) 冷却した状態 (冷却あり), 3) 冷却した状態での実験後, 数分間の休憩により皮膚表面の温度を常温まで回復した状態 (回復後) の 3 通りの状態に対し, 上腕二頭筋の腱に振動刺激を与えた時の運動錯覚について, 肘関節の回転角速度を比較した。なお, 刺激周波数は 80Hz 一定とした。

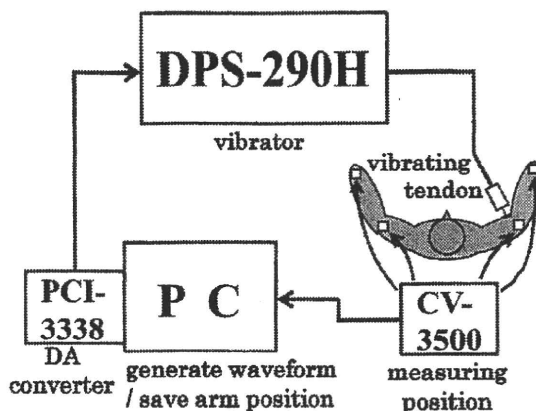


図 1 実験系のブロック線図

Figure 1. The block diagram of the experiment system

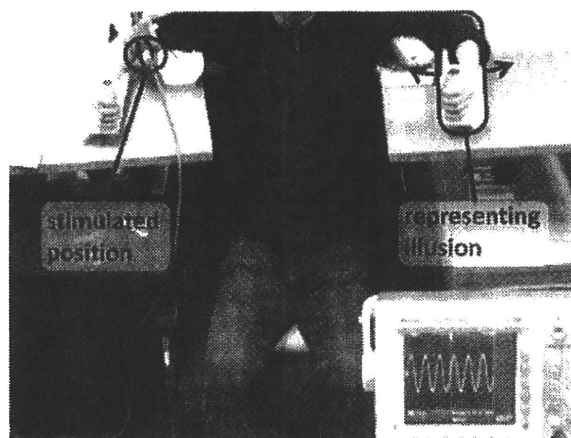


図 2 実験風景

Figure 2. A picture of experiment

### 3. 結果

#### 3. 1 initial burst を模した刺激の効果

腱への振動刺激の周波数を, 刺激開始時は 80Hz とし, 200ms の間に 40Hz まで変化させた実験の結果を図 5 に示す。図 5 より, 80→40Hz と周波数を変化させ, initial burst を模した条件において, 肘の伸展角速度が最も大きい結果となっている。しかし, これは同条件において角速度の最も大きい 1 点が平均値を上大きくシフトさせており, これを除くならば, 周波数 80Hz 一定の条件及び周波数を 80→40Hz と変化させた条件では, 角速度の平均はほぼ等しい。一方, 周波数 40Hz 一定の条件では, 肘の伸展角速度の平均は小さいことが分かる。ただし, 各々の条件共に角速度の分散は大きい。なお, 被験者が振動中に肘の伸展を感じたと回答した割合は, 周波数 80Hz 一定とした条件では

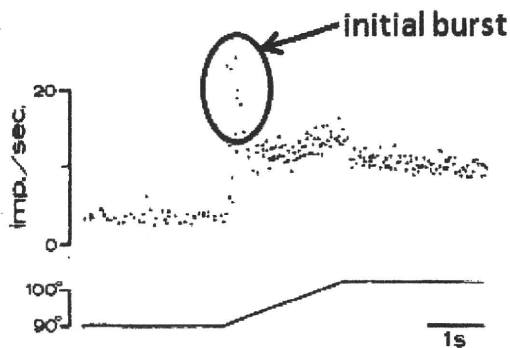


図3 initial burst (文献(3)より改変引用)

Figure 3. Initial burst<sup>(3)</sup>

61%(11/18), 周波数を 80→40Hz と変化させた条件では 39%(7/18), 周波数 40Hz 一定とした条件では 39%(8/18)であった。

### 3. 2 皮膚冷却の効果

氷による皮膚冷却の、腱振動で錯覚される肘関節の回転角速度への影響を調べた結果を図6に示す。3. 1節の結果と同様に、各条件共に角速度の分散が大きかったが、図6に示されるように、皮膚を冷却した状態で腱振動を行った場合、皮膚冷却のない状態で腱振動を行った場合と比べて、肘の関節回転角速度の平均値は大きくなった。また、冷却前の状態と回復後の状態では、錯覚上の肘伸展角速度の平均値は冷却前の方が大きい。なお、被験者が振動中に肘の伸展を感じたと回答した割合は、冷却前 40%(8/20), 冷却あり 60%(12/20), 回復後 30%(6/20)であった。

### 4. 考察

3. 1の実験結果より、initial burstを模したことで、腱振動によって錯覚される肘伸展の角速度の平均は、周波数が一定かつ等しい大きさ(40Hz一定)の振動を与えた場合と比べて大きくなった。その理由として、initial burstを模したことで、振動による筋紡錘の活動が、より実際に運動を行った時のそれに近くなった可能性が挙げられる。それによって、運動錯覚がはっきりとし、錯覚される肘の伸展角速度を大きくしたものと考えられる。あるいは、initial burstを模した刺激と、その刺激開始時と等しい周波数(80Hz一定)の刺激では、錯覚される肘の伸展角速度の平均がほぼ等しかったことから考えると、刺激開始時の周波数が、知覚される肘伸展の速度を決定し、それ以降の周波数は速度に影響しないとも考えられる。しかし、Rollら<sup>(7)</sup>は、複数の筋肉の腱に対して同時に振動刺激を与え、各腱への

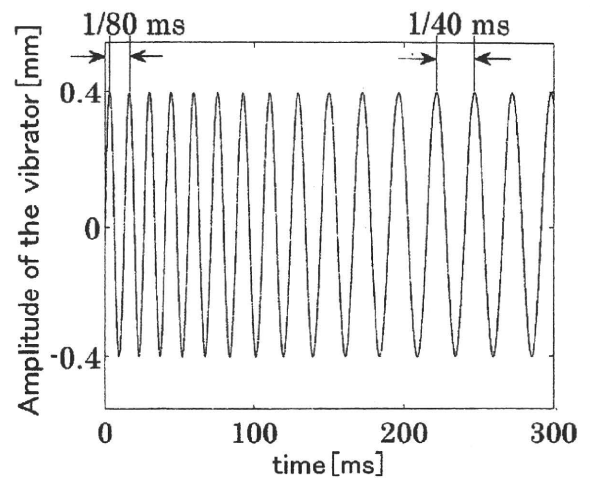


図4 initial burstを模した刺激波形

Figure 4. Stimulus waveform which imitates initial burst

刺激周波数を刻々と変化させることにより、2次元的な運動の錯覚を被験者に提示しているから、刺激開始時だけでなく、それ以降の刺激周波数も、錯覚される肘伸展の速度に影響するはずである。

氷によって皮膚を冷却した上で腱振動を行った実験の結果より、皮膚感覚受容器の不活性化によって、より素早い運動の錯覚を提示できる可能性が示唆される。また、皮膚冷却を行ったことにより、腱振動により錯覚される肘伸展の角速度の平均は大きくなったが、回復後に皮膚を常温まで温めて腱振動を行った時、錯覚上の肘伸展角速度は再び小さくなった。このことから、皮膚温度を常温に戻すことによって、速やかに皮膚感覚受容器の不活性化が解消され、冷却の影響がなくなったものと考えられる。しかし、皮膚を冷却した状態での刺激中、被験者は振動されていることを認識したため、冷却によって皮膚感覚受容器の不活性化が為されているか、疑問が残る。これについては、今後確認する必要がある。

なお、図5,6において、80→40Hz, 40Hz一定, 冷却前, 冷却あり, 回復後の各条件について、1~2点、回転角速度の値が特に大きいものが見られるが、これは振動が効率良く腱に伝わった場合の結果と考えることができる。というのは、振動子の出力が小さく、皮膚に強く押しつけられないため、振動の振幅が皮膚で減衰し、腱が十分に振動されない場合が存在する可能性があるためである。

ただし、肘伸展角速度の平均値に比べて分散が大きいため、明確な結論を得るためには、さらに実験を重ね、データ数を確保する必要がある。

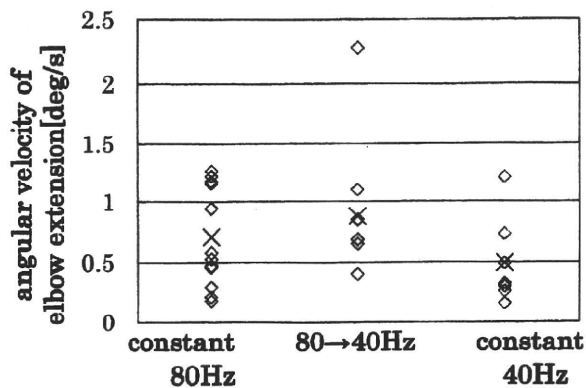


図5 振動刺激の周波数を、80Hz一定、80→40Hzと変化、40Hz一定とした場合の運動錯覚の速度。ただし、刺激中に肘の伸展を感じたと被験者が回答した場合のみプロットした。×は各条件における平均値である。周波数を変化させる条件では、刺激開始から200msのうちに周波数40Hzまで変化させた。

Figure 5. Speed of the illusionary elbow extension evoked by tendon vibration with frequency of constant 80Hz, varied 80 to 40Hz in 200ms, constant 40Hz. X mean average value at each condition. Speed is plotted only if the subject sensed extension of the elbow.

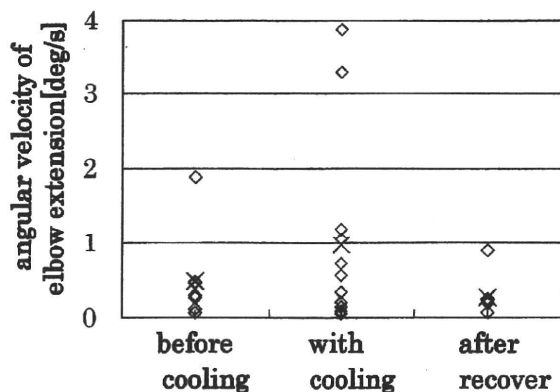


図6 水によって皮膚を冷却した場合、冷却しない場合の運動錯覚の速度。肘の伸展を感じたと被験者が回答した場合のみプロットした。×は各条件における平均値。

Figure 6. Speed of the illusionary elbow extension when skin under the vibrator was iced or not. Speed is plotted only if the subject sensed extension of the elbow. X mean average value at each condition.

## 5. まとめ

我々は、ヒトが肘の伸展運動を行う時の、筋紡錘と皮膚感覚受容器の活動パターンに着目し、刺激開始時に一瞬(200ms)、高い周波数で刺激する、皮膚を冷却した上で振動するという2種類の刺激方法によって、腱への振動で生じる運動錯覚の速度に変化が生じるか調べた。それぞれ、一定の周波数で刺激した場合、皮膚を冷却せずに刺激した場合と比べ、錯覚される運動の速度が大きくなる可能性が示唆された。

## 謝辞

本研究の一部は、厚生労働省科学研究費補助金(H20-ナノ一般-003)、文部科学省科学研究費補助金(20246045)の助成を受けて行われた。ここに記して謝意を表す。

## 文 献

- (1) 豊田順一ら編：「標準生理学 第5版」, 医学書院, p.308-309 (2000)
- (2) G.M.Goodwin, D.I.McCloskey and P.B.C.Matthews : "The contribution of muscle afferents to kinaesthesia shown by vibration induced illusions of movement and by the effects of paralyzing joint afferents", *Brain*, Vol.95, pp.705-748 (1972)
- (3) J.P.Roll and J.P.Vedel : "Kinaesthetic role of muscle afferents in man, Studied by tendon vibration and microneurography", *Experimental Brain Research*, Vol.47, pp.177-190 (1982)
- (4) 岩村吉晃; 「タッチ」; 医学書院, pp.26-27, 38(2001)  
Yoshiaki Iwamura : "Touch", *Igaku-Shoin*, pp.26-27, 38 (2001)
- (5) D.F.Collins and A.Prochazka : "Movement illusions evoked by ensemble cutaneous input from the dorsum of the human hand", *The Journal of Physiology*, Vol.496, pp.857-871 (1996)
- (6) L.Cohen and A.Starr: "About the origin of cerebral somatosensory potentials evoked by achilles tendon taps in humans", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol.62, pp.108-116(1985)
- (7) F.Albert, M.Bergenheim, E.Ribot-Ciscar and J.P.Roll : "The Ia afferent feedback of a given movement evokes the illusion of the same movement when returned to the subject via muscle tendon vibration", *Experimental Brain Research*, Vol.172, pp.163-174

原稿受付日

平成21年3月11日

# Parylene を用いた柔軟型グルタミン酸センサの試作

小竹直樹\*, 深山 理, 鈴木隆文, 竹内昌治, 満洲邦彦 (東京大学)

## Preliminary Study of a Parylene Flexible Glutamate Sensor

Naoki Kotake\*, Osamu Fukayama, Takafumi Suzuki, Shoji Takeuchi, Kunihiko Mabuchi (The University of Tokyo)

### Abstract

Glutamate is the major excitatory neurotransmitter in the central nervous system. Recent studies have revealed that glutamate is involved in most aspects of normal and abnormal brain function. Several types of rigid microsensor for detecting glutamate in the brain have been reported. Since rigid material does not deform in the organs, the microsensor causes a slight shift and some damage in the soft neural tissue. In this study we designed and fabricated a parylene-based flexible probe for glutamate detection in the brain using micro electro mechanical systems technology. The flexible electrode was fabricated on a 20- $\mu\text{m}$ -thick Parylene C substrate. Then we coated the two kinds of enzymes and the mediator on the electrodes to modify the electrodes. We are currently attempting to evaluate the detection of glutamate *in vitro* using the enzyme-modified electrodes that we fabricated.

キーワード: 柔軟電極, パリレン, 神経伝達物質, グルタミン酸センサ  
(Flexible electrode, parylene, neurotransmitter, glutamate sensor)

### 1. はじめに

神経における情報伝達は神経軸索上の電気的な信号伝達のみならずシナプス間隙における化学的な信号伝播との協調により成立している。すなわち、軸索上を伝導した電気信号にともないシナプス前軸索終末からは神経伝達物質が放出される。放出された神経伝達物質はシナプス後膜に存在する受容体に作用し、その膜のイオン透過性を変えて、シナプス後電位を発生させる。このように神経系では、電気的・化学的・電気的へと伝達方法の変換を経て情報が伝えられる。

シナプス間隙で放出される神経伝達物質は、その作用別に興奮性と抑制性に大別される。興奮性の代表的な伝達物質であるグルタミン酸は、シナプスの可塑的变化に関与し、記憶・学習の機序において重要な役割を果たす物質として注目されている。さらにグルタミン酸は本来の情報伝達の役割だけではなく、虚血性の脳疾患や神経細胞死等においても深く関与していることが示されてきた<sup>(1)</sup>。

このような背景からグルタミン酸の挙動を調べる研究は盛んに行なわれ、複数の測定手法が用いられてきた。例えば、マイクロダイアリシス法は脳内の神経伝達物質を測定する代表的な手法であり、グルタミン酸の測定にも用いられる。しかしながら、この方法は計測対象とした組織あるいはその近傍から微量の細胞外溶液をサンプリングした後

に検出を行なうため、サンプリングから検出までに時間差が生じる問題があった。

脳内のグルタミン酸の速い濃度変化をほぼリアルタイムに観察する手法としては、L-グルタミン酸オキシダーゼ (GluOX) 等を電極表面上にコートした酵素電極が用いられる<sup>(2)</sup>。検出速度や時間分解能に優れる本手法に関して、さらに検出感度あるいは空間分解能の向上を図った研究報告はあるものの<sup>(3)</sup>、これら酵素電極の脳への刺入がその周囲の組織へおよび影響については着目されなかった。そのため、これまでに開発された酵素電極はいずれもシリコン<sup>(4)</sup>、セラミック<sup>(2)</sup>などの硬い材料で構成されている。

一方、神経の電気的な活動の計測を目的とした神経電極では、ポリイミドやパリレンなどの柔軟な材料を用いた電極の開発が進められてきた。シリコン等を用いた硬い電極は脳組織を傷つける可能性が示唆されたことから、このような柔軟な神経電極の開発が行なわれてきたが、電極による脳組織の侵襲は神経電極のみならず酵素電極においても共通の問題である。したがって、柔軟型の神経電極自体あるいはその電極開発過程で培われた技術は生体内で使用される各種酵素電極、特に柔らかな脳組織へ刺入して用いられるグルタミン酸センサ等において有益であると考えられる。



## 2. 目的

我々の研究グループでは、脳における電氣的な神経信号の計測を目的に、パリレンを用いた刺入型の柔軟な神経電極を開発してきた<sup>(6)(6)</sup>。開発されたこれらの柔軟型神経電極は電極表面を特定の酵素等で修飾することにより各種酵素電極へ応用可能であると考えられる。しかしながら、柔軟型神経電極を酵素電極へと応用した研究報告はなく、まずは応用に好ましい電極形状や電極作製方法、さらには電極表面への修飾方法を検討する必要がある。

そこで本研究では、柔軟型のグルタミン酸センサを試作し、電極形状やその作製方法、そして電極表面への酵素等のコート方法を検討した。

## 3. 方法

〈3・1〉 材料 本研究にて試作する電極の基板材料としては柔軟な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、配線および電極部には金を用いた。電極表面の修飾には GluOX、さらに西洋おさびペルオキシダーゼ (HRP) が固定されたオスミウム・ポリビニルピリジンレドックスポリマー (Os-gel-HRP) を用いた。その他、L-グルタミン酸に対する電極の応答選択性を向上させるために Nafion 膜を用い、酵素等を電極表面に固定するために牛血清アルブミン (BSA) およびグルタルアルデヒドを使用した。

〈3・2〉 設計 本研究では応用に好ましい電極形状および作製方法を検討するための足がかりとして、これまでに我々の研究グループにて開発された神経電極のデザインを用いた。電極先端はフォーク状に 4 つに分かれており、それぞれに 2 つの電極が配置されている (図 1)。

〈3・3〉 検出原理 図 2 は本酵素電極におけるグルタミン酸の検出原理を模式的に示したものである。グルタミン酸が GluOX にて酸化される。その際に発生する過酸化水素を HRP により水と酸素に分解して電流を検出するものである。さらに、HRP を含む電子メディエータ Os-gel-HRP を用いることにより、グルタミン酸の濃度変化を電流変化として直読可能にしている。

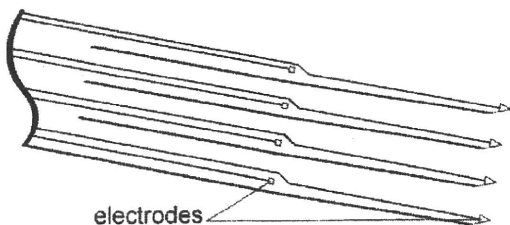


図 1 電極先端概略図

Fig. 1 Schematic of the electrode tip

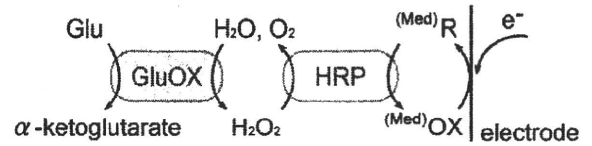


図 2 検出原理

Fig. 2 Schematic diagram of the detection mechanism  
Glu: Glutamate

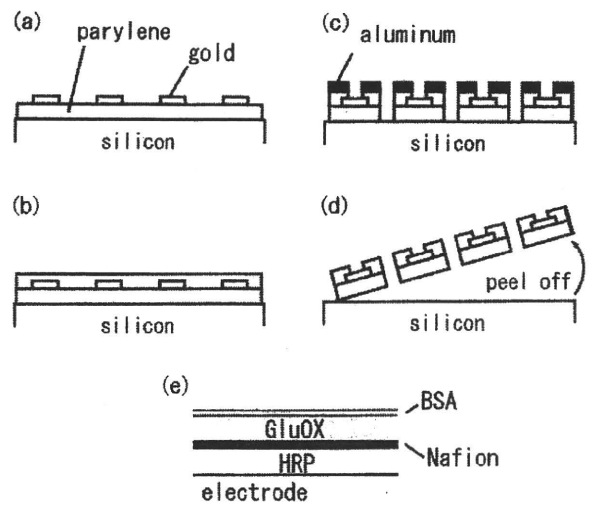


図 3 電極作製工程

Fig. 3 Fabrication process of the electrode

〈3・4〉 電極作製方法 本電極の作製方法を図 3 に示す。なお、作製はシリコンウエハ上で行なう。

- (1) シリコンウエハ上にパリレン C を 10 $\mu$ m コーティング後、その上に金をおよそ 300nm 蒸着し、パターンニングを行なうことで配線および電極部を作製する (図 3a)。
- (2) 第 2 層目のパリレンを 10 $\mu$ m 蒸着する (図 3b)。
- (3) アルミマスクを使用した酸素プラズマエッチングを行なうことで電極部およびコネクタ部のパリレンを削り、金を露出させる。この際、同時に電極外形も成形する (図 3c)。
- (4) 電極をシリコンウエハから剥離する (図 3d)。

〈3・5〉 電極表面への修飾 作製した電極をシリコンウエハから剥離後、電極表面へ酵素等をコートした。電極上への酵素等の積層状態を模式図に示す (図 3e)。電極への修飾は、(1) Os-gel-HRP、(2) 5% Nafion、(3) 200 U $\cdot$ ml<sup>-1</sup> GluOX、(4) 14% BSA、(5) 0.25% グルタルアルデヒド、の各溶液を順次電極表面にコートした。各溶液のコートには微量の溶液を扱えるマイクロピペットを使用した。各溶液のコート後には室温で十分に乾燥させた。

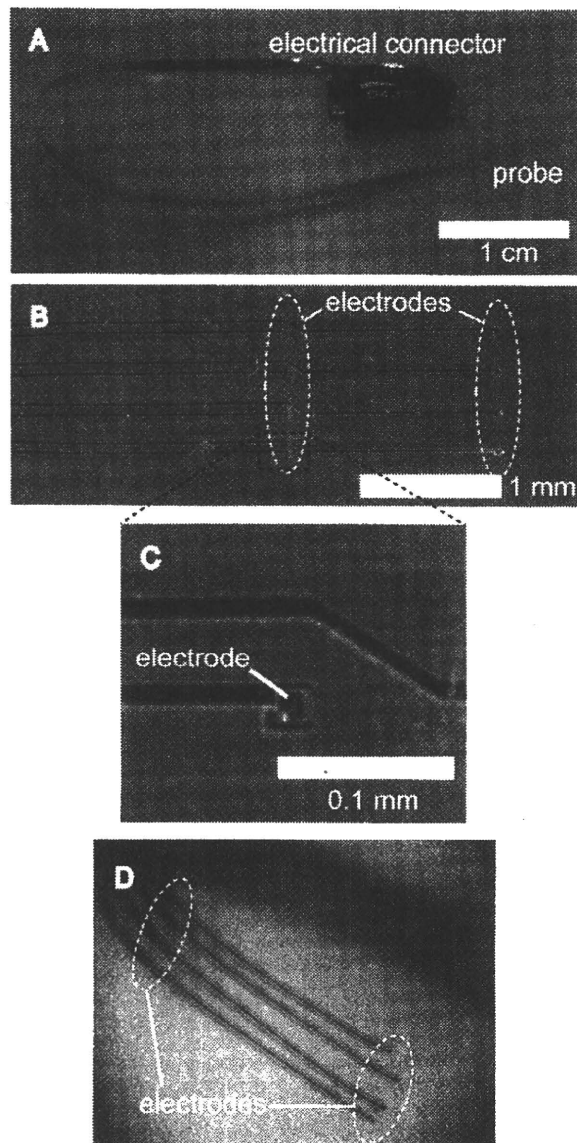


図4 試作された電極写真

Fig. 4 Photos of the fabricated electrode

- (A) Overview of the probe. (B) Tip of the probe.  
 (C) Magnification of the electrode. (D) The bent probe.

#### 4. 結果

試作した電極の写真を図4に示す。パリレンCを用いて形成した電極の外形は幅1mm、長さ75mmであった(コネクタ部を含む)(図4A)。電極の先端は4本のフォーク状に分かれている。各本の先端、さらに先端から1.5mmの位置にそれぞれ電極が配置され、合計8つの電極が作られた(図4B)。各電極のサイズは $20\mu\text{m} \times 20\mu\text{m}$ であった(図4C)。2層に重ねたパリレンの厚さは $20\mu\text{m}$ と設計したが、その柔軟性は十分に保たれていた(図4D)。電極表面に

Os-gel-HRP、Nafion膜、GluOX等をコートした結果、各電極は酵素等を含んだ薄膜にて覆われていることが観察された。しかしながら、酵素等をコートした後の電極はその柔軟性の低下が認められた。

#### 5. 考察

本稿では、グルタミン酸を検出対象とした柔軟型の酵素電極を提案し、試作した。試作の結果、電極表面への酵素等のコート方法について1つの問題が明らかになった。試作した電極の特徴はその柔軟性にある。そのため酵素等をコートしたことにより、その柔軟性が低下することは望ましくない。柔軟性が低下した要因は、主に電極上に薄膜化したNafion膜のコート方法にある。本試作では、いずれの溶液もマイクロピペットを用いて滴下したが、特にNafion溶液の滴下量が多く、必要以上に厚い膜が製膜された。さらに、過剰に滴下したNafion溶液はパリレン製の電極基板外にも広がり、不必要な場所に製膜された。製膜されるNafion膜の厚さおよびその面積が電極の柔軟性に影響を及ぼすため、Nafion膜は限局的に極めて薄く製膜することが望ましい。この点に関して、先行研究では、培養皿上に配置された微小電極への溶液塗布にガラスキャピラリーを取り付けた微量エア吐成型ポンプを活用している<sup>(7)</sup>。本研究においても先行研究のこの塗布方法を踏襲することで、各溶液を必要な場所へ限局的に極めて薄く積層することが可能であると考えられる。

現在、試作・検討により明らかになった問題を解決するとともに、*in vitro*の実験系で本酵素電極の機能面の評価を行い、柔軟型のグルタミン酸センサとしての有効性を検討中である。

#### 6. おわりに

本研究では、パリレンを用いた柔軟型のグルタミン酸センサの開発を目指して、柔軟型酵素電極の第一試作を行い、その作製方法および構造を検討した。

#### 謝辞

本研究において、マスクの作製は、東京大学大規模集積システム設計教育研究センターの設備を使用した。

また、本研究の一部は、厚生労働省科学研究費補助金(H20-ナノ-一般-003)、文部科学省科学研究費補助金(20246045、20033005)、脳科学研究戦略推進プログラムの助成を受けて行われた。ここに記して謝意を表す。

## 文 献

- (1) N. C. Danbolt: Glutamate uptake, *Prog. Neurobiol.* 65, 1-105 (2001)
- (2) J. J. Burmeister, K. Moxon, and G. A. Gerhardt: Ceramic-based multisite microelectrodes for electrochemical recordings, *Anal. Chem.* 72, 187-192 (2000)
- (3) N. Kasai, Y. Jimbo, O. Niwa, T. Matsue, K. Torimitsu: Real-time multisite observation of glutamate release in rat hippocampal slices, *Neurosci. Lett.*, 304, 112-116 (2001)
- (4) O. Frey, P. van der Wal, N. de Rooij, M. Koudelka-Hep: Development and characterization of choline and L-glutamate biosensor integrated on silicon microprobes for in-vivo monitoring, *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2007, pp. 6040-6043 (2007)
- (5) T. Suzuki, K. Mabuchi, S. Takeuchi: A 3D flexible parylene probe array for multichannel neural recording, *Proc. of 1st international IEEE EMBS Conference on Neural Engineering.* 154-156 (2003)
- (6) S. Takeuchi, D. Ziegler, Y. Yoshida, K. Mabuchi, T. Suzuki: Parylene flexible neural probe with micro fluidic channel, *Lab on a chip*, 5, 519-523 (2005)
- (7) 鳥光慶一・古川由里子・河西奈保子: 「神経伝達物質放出空間分布のリアルタイム測定法」 *日薬理誌* 121, 349-356 (2003)

原稿受付日
-------

平成21年3月11日
------------

# 腱振動刺激を用いた筋紡錘の運動感覚への

## 寄与に関する検討

矢口博彬, 深山理, 鈴木隆文, 満渕邦彦  
東京大学大学院 情報理工学系研究科

### Study of muscle spindles contributing to the perception of movements by tendon vibration

Hiroaki Yaguchi, Osamu Fukayama, Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi

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

#### 1. 背景

義手に運動感覚のフィードバック機構を持たせることは、義手の有用性を大きく向上させると考えられる。骨格筋の遠位側の腱を経皮的に振動させることで、その筋肉が伸展するような運動の錯覚を生じさせることが可能だが、この方法ではゆっくりと伸展する運動(関連する関節の回転角速度として、最大で約  $15\text{deg/s}^{[1]}$ )の錯覚しか生じさせることができていない。その原因として、皮膚に存在する感覚受容器の影響が考えられる。そこで、皮膚感覚の受容器を不活性化状態で腱振動を行った場合の、運動錯覚の変化を調べるため、皮膚を冷却してから腱を振動する実験を行った。

#### 2. 実験手法

被験者は、健常な男性5名である。右腕の上腕二頭筋遠位側の腱に対して、10秒間の振動刺激を与えた。その間に感じた肘の回転運動を左腕で再現させ、肘と手の位置を記録した。

また、本研究では、振動適用部位の周辺に氷を4分間当てて皮膚を冷却した後、腱への振動を行った。皮膚に氷を乗せると、皮膚の感覚受容器は2~3分で刺激への閾値が上昇し、筋紡錘の閾値が上昇するには15~20分かかるとの報告がある<sup>[2]</sup>ため、冷却時間を4分間とした。

なお、本研究はヘルシンキ宣言の倫理的原則に則り、被験者のインフォームド・コンセントを得て行った。

#### 3. 結果と考察

5名の被験者のうち、1名の被験者に対する実験結果を図1に示す。図1のように、皮膚を冷

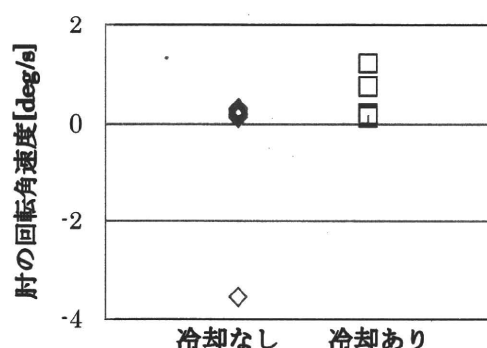


図1 腱への振動によって生じた肘の回転運動の錯覚。正の値は伸展を示し、負の値は屈曲を示す。

却した場合、冷却しない場合と比べて肘の伸展速度が大きくなる場合もあったが、小さくなる場合もあり、分散が大きくなった。これは、皮膚感覚受容器を不活性化することで、経皮的な腱への振動による運動錯覚が曖昧になったことを示すと考えられる。

#### 4. まとめ

未だ試行回数が少なく、明確な結論は出ていないが、本研究より、運動感覚には筋紡錘の活動と共に皮膚感覚受容器が重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

#### 5. 参考文献

- [1] J.P.Roll et al.; Exp.Brain.Res. 1982;177-190
- [2] L.Cohen and A.Starr; Electroencephalogr. Clin.Neurophysiol. 62;1985;108-116