

- areas at rest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 83 : 62-69, 1992
- 11) Hirata M, Goto T, Barnes G et al : Language dominance and mapping based on neuromagnetic oscillatory changes : comparison with invasive procedures. *J Neurosurg* 112 : 528-538, 2010
 - 12) Goto T, Hirata M, Umekawa Y et al : Frequency-dependent spatiotemporal distribution of cerebral oscillatory changes during silent reading : a magnetoencephalographic group analysis. *Neuroimage* 54 : 560-567, 2011
 - 13) Hirata M, Kato A, Taniguchi M et al : Frequency-dependent spatial distribution of human somatosensory evoked neuromagnetic fields. *Neurosci Lett* 318 : 73-76, 2002
 - 14) Taniguchi M, Kato A, Fujita N et al : Movement-related desynchronization of the cerebral cortex studied with spatially filtered magnetoencephalography. *Neuroimage* 12 : 298-306, 2000
 - 15) Yanagisawa T, Hirata M, Kishima H et al : Movement induces suppression of interictal spikes in sensorimotor neocortical epilepsy. *Epilepsy Res* 87 : 12-17, 2009
 - 16) Schwartz AB, Cui XT, Weber DJ et al : Brain-controlled interfaces : movement restoration with neural prosthetics. *Neuron* 52 : 205-220, 2006
 - 17) 木下真幸子, 松本理器, 松橋眞生ほか : 1. 低頻度大脳皮質電気刺激によるてんかん性活動の抑制, 2. 高頻度皮質電気刺激後に生じる背景皮質速波の減少とその相関要因の検討, 3. てんかん焦点およびその周辺領域におけるヒトの皮質興奮性と抑制性の評価. てんかん治療研究振興財団研究年報 21 : 63-70, 2010

- Think to Move: a Neuromagnetic Brain-Computer Interface (BCI) System for Chronic Stroke. *Stroke* 39, 910-917 (2008).
- 11) Scherer, R. et al. Toward self-paced brain-computer communication: navigation through virtual worlds. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* 55, 675-682 (2008).
- 12) Neuper, C., Scherer, R., Reiner, M. & Pfurtscheller, G. Imagery of motor actions: Differential effects of kinesthetic and visual-motor mode of imagery in single-trial EEG. *Cognitive Brain Research* 25, 668-677 (2005).
- 13) Delorme, A. & Makeig, S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods* 134, 9-21 (2004).

Communication using non-invasive brain-computer interface system

Yasunari Hashimoto¹⁾, Junichi Ushiba²⁾, Yutaka Tomita, Akio Kimura³⁾, Meigen Liu⁴⁾

¹⁾Department of Electrical and Electronic Engineering Kitami Institute of Technology

²⁾Department of Biosciences and Informatics, Faculty of Science and Technology, Keio University

³⁾Keio University Tsukigase Rehabilitation Center

⁴⁾Department of Rehabilitation Medicine, Keio University School of Medicine

Key words: brain-machine interface (BMI), brain-computer interface (BCI), motor imagery, electroencephalogram (EEG), event-related synchronization (ERS), event-related desynchronization (ERD)

Introduction: In the present study, we developed a brain-computer interface (BCI) system that used surface electroencephalographic (EEG) signals recorded over the sensorimotor cortex to investigate long-term effects of BCI use on brain activities in people with severe motor disability.

Method: The BCI system estimated the user's motor intention (MI) in 3 different limb movements: feet, left hand, and right hand detecting event related desynchronization (ERD) in the mu band (around 10 Hz) and event related synchronization (ERS) in beta band (around 20 Hz). To investigate the long-term effects, we followed BCI use by a chronic tetraplegic subject with muscular dystrophy for a half of a year.

Result: The subject was trained to control his avatar via the BCI by strolling in the VR for 1 hour a day and then continued the same training twice a month at his home. We observed changes in ERD and ERS patterns and increases in BCI performance over long-term use of this system. At last, the subject freely strolled and communicated with others users in a virtual world using our BCI system.

Discussion: Our results suggest that it is possible to develop BCI systems that allow severely paralyzed patients to communicate with others in a virtual world in the same way as a healthy person. The present study also revealed that long-term of BCI use caused plastic change of brain activities. This result suggested the possibility that BCI can be not only a substitute of a part of body but also a rehabilitation tool.

麻痺患者における感覚運動野皮質脳波の変化と BMI への応用

柳澤 琢史^{1,2)}、平田 雅之¹⁾、齋藤 洋一¹⁾、貴島 晴彦¹⁾、後藤 哲¹⁾、
 福岡 良平²⁾、横井 浩史³⁾、神谷 之康²⁾、吉峰 俊樹¹⁾

Key words: 脳・マシーン連結、ロボットハンド、神経義手、皮質脳波、運動機能補填

【目的】BMI は麻痺患者に対する機能代替だけでなく、脳卒中などによる脳損傷後の機能回復にも有用である事が指摘されている。しかし、脳損傷に伴って皮質活動がどのように変化するか、また、変性した脳信号を用いて BMI が可能であるかは明らかでない。我々は感覚運動野より運動課題施行時の皮質脳波を計測し、麻痺による皮質脳波の変化を定量的に検討し、BMI への適応可能性を評価した。

【方法】当科にて感覚運動野へ硬膜下電極を留置した患者 12 名（麻痺のない人かん：5、脳卒中後不全麻痺：4、腕神経叢引き抜き損傷や切断肢による完全麻痺：3）を対象とした。患者が音に合わせて握手及び肘屈曲を行う際の皮質脳波を計測し解析した。完全麻痺患者では運動のイメージを行った。皮質脳波の麻痺による変化を周波数解析及びデコード解析で定量的に検討した。また、脳卒中後不全麻痺患者に皮質脳波 BMI を適応し、脳信号だけで義手を制御できるか否かを実際に検証した。

【結果】麻痺によらず、皮質脳波の γ 帯域（80-150Hz）振幅は各運動に特異的な分布を示した。しかし、麻痺が強い程、2つの運動時の活動分布は相関が高くなる傾向があった（ $p < 0.05$, ANOVA）。一方、運動 1 回毎の γ の分布を機械学習する事で、全ての患者で皮質脳波だけから有意に運動種類を推定できた。しかし、麻痺が強い程、運動推定精度は有意に低下した（ $p < 0.05$, ANOVA）。最後に、皮質脳波 BMI を用いて脳卒中後患者が義手を動かし、物を握り、移動させる事に成功した。

【結論】麻痺によらず皮質脳波の γ 帯域に運動情報が含まれ、運動種類を推定可能であり、実際に義手制御可能である事が示された。しかし、麻痺が重度となると、異なる運動での皮質活動が重なりあい、BMI に適さない信号となる事が明らかになった。今後、皮質活動の再構築を促す事も BMI による機能回復には必要となると考える。

はじめに

運動制御に関わる神経活動の詳細が明らかになるにつれ、BMI による運動機能再建の可能性は高まってきた。2000 年、Nicolelis らはサル的一次運動野のニューロン活動から 2 次元の画面上でカーソル制御を行わせる事に成功した¹⁾。さらに 2008 年には Schwartz らが同様のシステムを用いて、サルが「考えるだけで」ロボットアームを操

作し、任意の場所にある餌を自力摂取させる事に成功している²⁾。また、Donoghue らはこの技術を頸髄損傷による四肢麻痺患者に臨床応用し、コンピュータのカーソル操作や簡単な義手制御を行わせる事に成功している³⁾。

これらの成果は微小な針電極を脳に刺入し神経細胞活動を記録・解析する事で達成された。しかし、刺入電極は脳への侵襲性が大きく、長期留置による瘢痕形成などで信号が劣化するなどの問題があり臨床応用への障壁となっている⁴⁾。そこで、脳への侵襲が比較的少なく、信号安定性に優

¹⁾ 大阪大学大学院医学研究科脳神経外科学教室、

²⁾ ATR 脳情報研究所、³⁾ 東京大学大学院情報学環

Table 1. Clinical profiles

Patient no.	Age/sex	Diagnosis	Duration of disease (yr)	Paresis on affected limb (MMT)	Sensation on affected limb
N1	34/F	R intractable epilepsy	19	None	Normal
N2	14/M	R intractable epilepsy	7	None	Normal
N3	20/F	L intractable epilepsy	6	None	Normal
N4	22/F	R intractable epilepsy	10	None	Normal
N5	13/M	L intractable epilepsy	11	None	Normal
P1	49/M	R putaminal hemorrhage	2	Slightly spastic (5-)	Hypesthesia
P2	66/F	R subcortical infarction	3.3	Spastic (4)	Hypesthesia
P3	64/M	R thalamic hemorrhage	7	Spastic (4)	Hypesthesia
P4	65/M	Ruptured spinal dAVF	8	Spastic (4)	Hypesthesia
C1	31/M	L brachial plexus avulsion	5	Complete (0)*	Anesthesia
C2	49/M	L brachial plexus avulsion	6	Severe (1)*	Severe hypesthesia
C3	47/M	Amputation below L shoulder	3.3	No arm	None

Abbreviations: R, Right; L, Left; MMT, manual muscle test; M, male; F, female; dAVF, dural arteriovenous fistula; *post transplantation of intercostal nerve

れている皮質脳波 (electrocorticogram, ECoG) が注目されるようになった¹⁰⁾。皮質脳波は各電極から得られる情報量で刺入電極に劣るが、刺入電極よりも広い範囲の脳活動を一度に計測する事ができる上、信号が1年以上にわたって安定して計測できる事が示されている²⁾。また、てんかん患者を用いた研究では、皮質脳波からリアルタイムに脳情報を読み出し外部機器を制御できる事が示されている^{12,16)}。皮質脳波は臨床応用可能なBMI信号の一つと言える。

一方、てんかん患者のように運動障害がない患者で得られた皮質脳波に関する知見が、実際にBMIを必要とする重度運動機能障害患者についても同様に適応できるかどうかは明らかでない。実際、脊髄損傷^{1,6,11)}や切断肢^{3,14,15)}、脳卒中後^{5,13)}などの患者では、感覚運動野に大脳皮質再構築が生じる事が知られている。大脳皮質再構築により運動機能¹³⁾や感覚機能、身体の認知^{3,4,14)}などが変容する事も知られている。これらの変化に伴い皮質脳波がどのように変化するか、また大脳皮質再

構築後もBMI信号として適応可能であるかは明らかでない。我々は難治性疼痛の治療目的で硬膜下電極を感覚運動野に留置した患者より皮質脳波を計測し、麻痺の程度による皮質脳波への影響を運動情報解読の視点から定量的に検討した。

I. 方法

大阪大学脳神経外科にて硬膜下電極を留置された患者12人(女性4人、男性8人;年齢13歳から66歳)が本臨床研究に参加した(Table 1)。麻痺の程度により患者を3つのグループに分類した。てんかん患者などで運動機能が正常な5人の患者は‘運動機能正常群’(N1-N5)。脳卒中などで半身不全麻痺や痙性を伴うが感覚運動野皮質に著明な障害がない4人は‘中等度運動機能障害群’(P1-P4)。腕神経叢引き抜き損傷や切断肢などで重度の運動機能障害がある3人は‘重度運動機能障害群’(C1-C3)とした。各患者は難治性てんかんや難治性疼痛の治療目的で感覚運動野に15~60極の硬膜下電極(直径3mm、電極間距離

0.7 mm、Unique Medical. Co., Tokyo, Japan) を留置された。本臨床研究は大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認と、参加者全員からの書面を用いた十分なインフォームドコンセントを得て行った。

患者が5種類の上肢運動課題(手を握る・開く・つまむ・肘を曲げる・伸ばす)を留置した電極の対側上肢で施行した際の皮質脳波を記録した。患者は4秒毎に提示される音刺激に合わせて課題を施行した。各運動は患者が任意に行い、それぞれ20~40回程度施行された。また、重度運動機能障害群においては患者の前に設置したモニターで動作を指示し、指示された運動を施行するつもりで想起させた。皮質脳波は臨床用のデジタル脳波計(EEG 2000; Nihon Kodan Co., Tokyo, Japan)で計測された。運動時皮質脳波の比較は‘手を握る’と‘肘を曲げる’の2つの運動について、感覚運動野 γ 振幅のパターンの比較及び下記のデコーディング解析を行った。

皮質脳波から運動内容を推定する方法として線形の support vector machine (SVM) を用いた^{8,9,20)}。運動開始の音より1秒間の皮質脳波より γ 帯域の平均パワーを全電極について求めた。施行された運動種類と γ パワーの分布を用いてSVMが学習を行い、新たな皮質脳波に対してSVMが運動種類を推定するようにした。また、リアルタイムに運動を推定するために Gaussian process regression (GPR) を用いた¹⁷⁾。

II. 結果

患者が上肢運動を行っている際の皮質脳波を時間周波数解析すると、全ての患者で運動開始直後に80~150Hzの γ 帯域のパワーが増加し、30Hz以下の α 、 β 帯域のパワーが減少する特徴が認められた。このような特徴は完全麻痺患者が運動をイメージする場合でも認められた。

特に運動情報を多く含むとされる γ 帯域の振幅について、手を握るもしくは肘を曲げる運動での

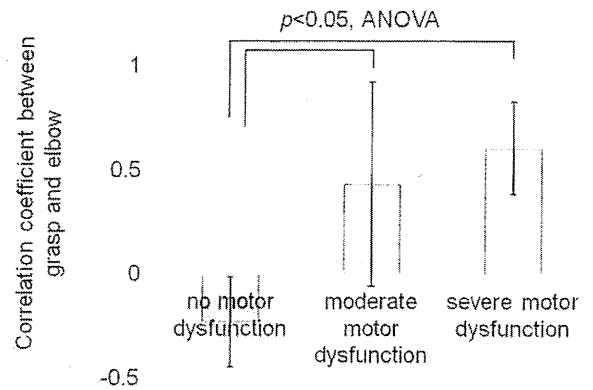


Fig. 1. The correlation coefficient of the high gamma powers between hand grasping and elbow flexion for each patient's group.

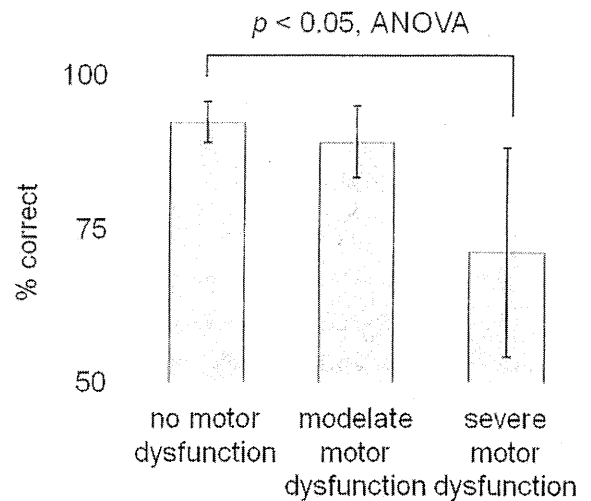


Fig. 2. Averaged classification accuracy with gamma band power. Classification accuracies with gamma band power were averaged for the patients of each group.

パターンを比較した。2つの運動時の γ 振幅パターンの相関係数を患者群間で比較した(Fig. 1)。運動機能障害がない患者では、2つの運動時の γ のパターンは相関せず、パターンから運動を推定しやすい事が分かる。一方で、運動機能障害がある患者では相関係数が有意に高くなり、2つの運動時の γ 振幅が似通ったパターンとなる事が示された。

次に γ 振幅に含まれる情報量を比較するため、

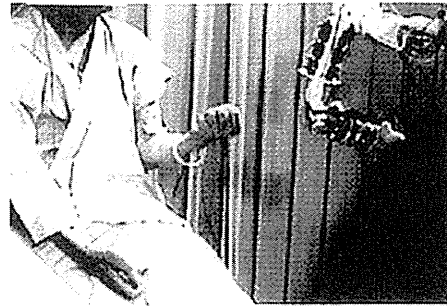
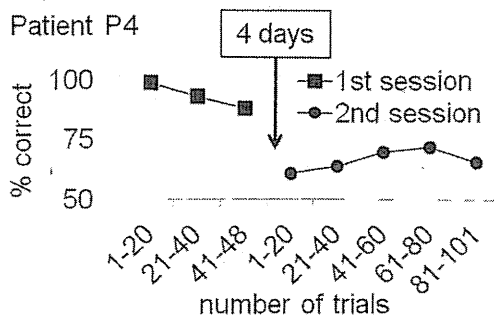


Fig 3. Prosthetic control with the ECoG signals. (Left) The % correct of each 20 trials over the course of the entire free-run session of P4 (square; first session, circle; second session). (Right) Representative photographs of the prosthetic arm controlled in real time by the ECoG signals of patient P4.

SVMを用いた decoding 解析を行った。γ 振幅を用いて施行 (想起) した運動種類を推定し、推定結果が実際に施行 (想起) された運動と一致している確率を比較する事で、γ 振幅に含まれる運動情報の量を比較した。

γ 振幅を用いる事で、全ての患者で偶然の一致よりも有意に高い確率で運動推定が可能であった。実際、腕神経叢引き抜き損傷で5年間、上肢が全く動かなかった患者 C1 が運動を想起するだけでも約9割の確率で2つの運動種類を推定する事ができた。しかし、麻痺患者では運動推定精度に個人差が大きく、麻痺がない患者に比べて完全麻痺患者では有意に推定精度が低下していた (Fig. 2)。

最後に、上記で用いた SVM に GPR を併用する事で、患者が任意の時間に行う運動を連続的に推定し義手に同じ運動を行わせた。左上肢に不全麻痺がある脳卒中後患者 P4 が左上肢で運動を行った際の皮質脳波を連続的にデコードし義手を制御した。患者が施行した3種類の運動 (指でつまむ・手を握る・開く) を8割以上の精度で連続的に推定する事が可能であった (Fig. 3 左)。また、一度学習したデコーダを用いて4日後にも同じ実験を行った所、やはり有意な運動推定が可能であった。皮質脳波を用いて安定したデコードが可能である事が麻痺患者を用いて示された。更に、手の3種運動に加え、肘の曲げ伸ばしなど2種類

の運動を加えて実験を行った所、患者が自分の上肢を動かす事で思い通りに義手を制御し、物を握って持ち上げ、思った所で離す事に成功した (Fig. 3 右)。

III. 考察

本研究では、世界で初めて麻痺患者の皮質脳波を定量的に解析した。BMI の適応患者である重度運動機能障害患者でも、γ 帯域の振幅など、これまで運動機能障害がない患者で詳細に調べられている皮質脳波の特徴が有用である事が明らかになった。また、運動機能障害患者でも皮質脳波だけから運動意図を推定できる事が示された。しかし、運動機能障害が重度になると皮質脳波活動が運動毎に似通ってくる事で、運動推定も困難になる事が示唆された。切断肢に伴う幻肢痛患者では大脳皮質再構築により異なる体部位の投射野が重なってしまう異常が報告されている³⁾。本研究で示された2つの運動時のγパターンの変化も大脳皮質再構築に伴う変化と考えられる。今後、麻痺患者に BMI を適応する場合、麻痺後の大脳皮質再構築により生じた異常な皮質脳波活動に対する何らかのリハビリテーションを行う必要があると考える。

参考文献

- 1) Bruehlmeier M, Dietz V, Leenders KL, Roelcke U,

- Missimer J, Curt A : How does the human brain deal with a spinal cord injury? *Eur J Neurosci* **10** : 3918-3922, 1998
- 2) Chao ZC, Nagasaka Y, Fujii N : Long-term asynchronous decoding of arm motion using electrocorticographic signals in monkeys. *Front Neuroengineering* **3** : 3, 2010
 - 3) Flor H : Phantom-limb pain : characteristics, causes, and treatment. *Lancet neurol.* **1** : 182-189, 2002
 - 4) Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Birbaumer CN, Lrbig W, et al : Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* **375** : 482-484, 1995
 - 5) Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoka T, et al : Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* **129** : 791-808, 2006
 - 6) Green JB, Sora E, Bialy Y, Ricamato A, Thatcher RW : Cortical motor reorganization after paraplegia : an EEG study. *Neurology* **53** : 736-743, 1999
 - 7) Hochberg LR, Serruya MD, Friebs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, et al : Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* **442** : 164-171, 2006
 - 8) Kamitani Y : Brain Decoder Toolbox, in, 2010
 - 9) Kamitani Y, Tong F : Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci* **8** : 679-685, 2005
 - 10) Leuthardt EC, Schalk G, Moran D, Ojemann JG : The emerging world of motor neuroprosthetics : a neurosurgical perspective. *Neurosurgery* **59** : 1-14 ; discussion 11-14, 2006
 - 11) Mikulis DJ, Jurkiewicz MT, McIlroy WE, Staines WR, Rickards L, Kalsi-Ryan S, et al : Adaptation in the motor cortex following cervical spinal cord injury. *Neurology* **58** : 794-801, 2002
 - 12) Miller KJ, Zanos S, Fetz EE, den Nijs M, Ojemann JG : Decoupling the cortical power spectrum reveals real-time representation of individual finger movements in humans. *J Neurosci* **29** : 3132-3137, 2009
 - 13) Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW : Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* **272** : 1791-1794, 1996
 - 14) Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Stewart M : Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science* **258** : 1159-1160, 1992
 - 15) Roricht S, Meyer BU, Niehaus L, Brandt SA : Long-term reorganization of motor cortex outputs after arm amputation. *Neurology* **53** : 106-111, 1999
 - 16) Schalk G, Kubanek J, Miller KJ, Anderson NR, Leuthardt EC, Ojemann JG, et al : Two-dimensional movement trajectories using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng* **4** : 264-275, 2007
 - 17) Takufumi Yanagisawa MH, Youichi Saitoh, Haruhiko Kishima, Kojiro Matsushita, Tetsu Goto, Ryohei Fukuma, Hiroshi Yokoi, Yukiyasu Kamitani, Toshiki Yoshimine : Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Annals of Neurology*, 2011
 - 18) Velliste M, Perel S, Spalding MC, Whitford AS, Schwartz AB : Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature* **453** : 1098-1101, 2008
 - 19) Wessberg J, Stambaugh CR, Kralik JD, Beck PD, Laubach M, Chapin JK, et al : Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature* **408** : 361-365, 2000
 - 20) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kato A, Shibuya D, Kamitani Y, et al : Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. *Neuroimage* **45** : 1099-1106, 2009

ALSを対象としたブレイン・マシン・インターフェイス (BMI)の臨床応用への期待



大阪大学医学部脳神経外科 影山 悠、平田 雅之
同 柳澤 琢史、吉峰 俊樹
大阪難病医療情報センター 澤田 甚一

ブレイン・マシン・インターフェイスとは

筋萎縮性側索硬化症（以下ALS）、脊髄損傷、脳卒中により運動機能、意志伝達に重度な障害を生じた患者さんに対しては現在、残念ながらなかなか有効な治療法がないのが現状です。そこで私たちはブレイン・マシン・インターフェイス（以下BMI）という技術を用いて、障害された運動・意志伝達機能を代行する装置の研究・開発に現在取り組んでいます（文科省脳プロ課題A・厚労科研取得）。BMIとは、脳波などの脳信号からコンピュータを用いてその人の意図をくみ取り、その意図通りにロボットハンドを動かしたり、コンピュータ画面上に文章を書いたりする技術です(図1)。

現在、運動機能代行装置に関しては、商品化されたり医療器具として認可されているものはまだありません。また意志伝達代行装置としては筋電図や近接センサーなどを用いて、わずかに残された顔面筋や四肢の筋収縮をとらえて画面操作ができるようにして意志伝達を可能にしているものがいくつか商品化されていますが、これらも顔面筋の動きが悪くなるとうまく使いにくい面が出てきます。ALSや筋ジストロフィーで閉じ込め症候群に近い状態では、筋肉の動きがほとんどなくなっても、脳の働きはほぼ保たれている場合も多いので、BMIを用いた方法が適していると言えます。

P300意志伝達装置

ALSの最重症例では現状の意志伝達装置でもなかなか利用困難となる場合があります。このような場合でも脳波などの脳信号から意図がくみ取れば、意志伝達が可能になります。脳波を利用したBMIによる意志伝達方法として、P300意志伝達装置があります。このP300意志伝達装置は10年ほど前に考えられたもので、海外ではALSでの臨床研究がすで

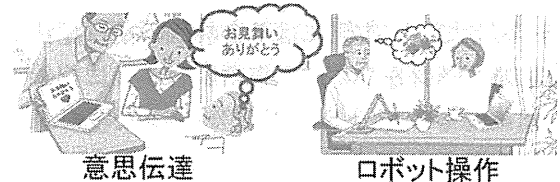
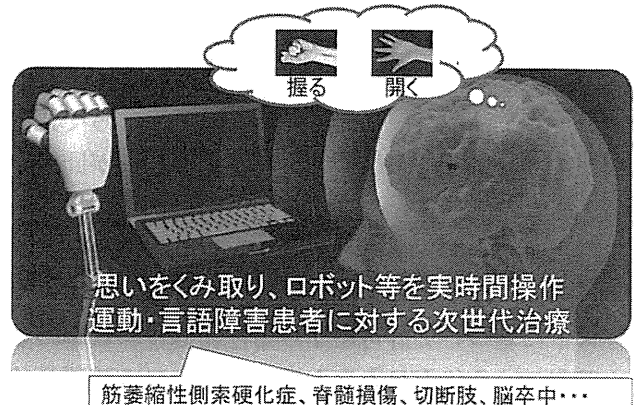


図1 ブレイン・マシン・インターフェイスの概念図

に行われて、その有効性が確かめられつつあります。

P300意志伝達装置はP300誘発電位という脳波の反応を応用した意志伝達装置です。まず患者さんは脳波用の電極を頭の皮膚の上に8カ所くらいはり付けます(図2)。私達が日本語用に開発した装置の画面には50音のひらがなが基盤の目状に並べてあり、装置をスタートすると、文字がランダムに点滅します。自分が選びたい文字に注目していると、どの文字に注目しているかをコンピュータが誘発脳波を解析して判読し、10秒ほどで注目している文字を画面上に表示してくれます。これを続けることで、伝えたい言葉や文章を作ることができます。この装置の原理は、注目している文字が時々点灯したときに点灯後約0.3秒でP300という大きな誘発電位が脳波で記録できるので、この反応をコンピュータで検知するというものです。

現在、日本語バージョンの開発を終了し、大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認も得ました。刀根山病院、大阪府急性期総合医療センターと

共同で臨床研究を進めており、一部のALS患者様には試験的にご使用頂いています。但し現状ではまだ研究用の高価な脳波計を用いているため、利用できる台数がわずかしくなく、有効性や改善点を調べる段階にあります。今後、商品化してくれる企業が見つければ、皆様のお手元にも届けられる日はそう遠くないと思われます。

頭蓋内電極を用いた運動機能代行装置

P300意志伝達装置は頭皮脳波を用いますが、私達は頭蓋内脳波を用いた運動機能代行装置の研究・開発も行っています。頭蓋内脳波というのは、脳外科手術により電極を頭蓋内に留置して脳波を計測するもので、いくつかの種類がありますが、私達が研究しているのは硬膜下電極といって、シリコンプレートに格子状に配置した数十個の電極を脳の表面に留置するものです(図4)。手術が必要ですが、脳の表面に電極を直接置くため、頭皮脳波よりもはるかに精度の高い脳信号が計測でき、得られる性能も非常に高くできるという特徴があります。

また最近脳科学の進歩によりニューラルデコーディングという脳信号から意図を読み取る技術ができるようになってきました。例えばJAPANという文字を見ているときの脳血流をMRIという検査装置で計測して、ニューラルデコーディング技術を用いて調べると、脳血流だけからJAPANという字を見ていることが読み取れるところまで技術が進歩しています。

私達はこのニューラルデコーディング技術と硬膜下電極を用いて、患者さんの運動意図を正確にくみ取り、運動内容や運動開始時期を正確に推定して、患者さんが思った通りにロボットハンドをリアルタイムに動かせるようにするのが目標です。意志伝達に加えて、ロボットハンドを思い通りに動かすことができれば、患者さんの生活レベルは格段に改善することが期待されます。

サポートベクターマシンというニューラルデコーディング技術を用いて、硬膜下電極から記録した脳信号を解析することにより、現在、手を握る、手を開くなどの手の細かい動作を70~90%の正解率で推定できるところまで来ています。さらに共同研究を行っている電気通信大学の横井研究室から義手タイプのロボットハンドを導入して、脳波からの推定結果に基づいてロボットハンドをリアルタイムに動作



図2 P300意志伝達装置の外觀
患者さんは脳波用の電極を装着する。

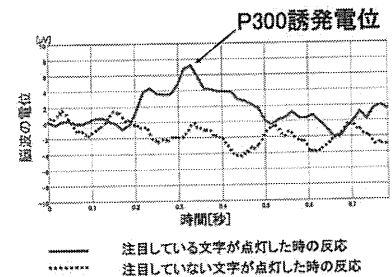


図3 P300誘発電位

注目している文字が点灯すると、約0.3秒後に脳波に大きな反応がでる。P300意志伝達装置では、これをコンピュータで判別することにより、注目している文字を順々に表示していく。

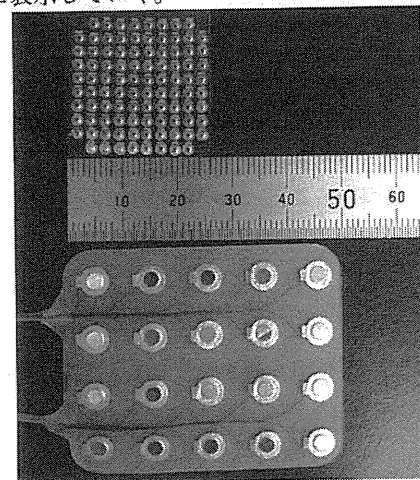


図4 硬膜下電極

下は現在、研究や臨床で使用されている硬膜下電極、上は現在開発中のブレイン・マシン・インターフェース用の硬膜下電極で、より思い通りにロボット制御や意志伝達ができることを目指して高密度に電極を配置している。

させることに成功しています(図5,図6)。図6では実際に手を動かして、その動きをロボットに再現させていますが、手を動かさずに動くイメージをしただけでも同じようにロボットを操作することができましたので、筋萎縮性側索硬化症の患者さんのように体が動かない方でも運動のイメージをするだけでロボットを操作することができると考えられます。今後はより自然で思い通りにロボットハンドをコントロールできるようにすることを目指しています。

現在は、難治性疼痛と呼ばれる薬が効かない強い痛みや、難治性てんかんなどの治療のために硬膜下電極(図4下)を一時的に留置した患者さんにボラン

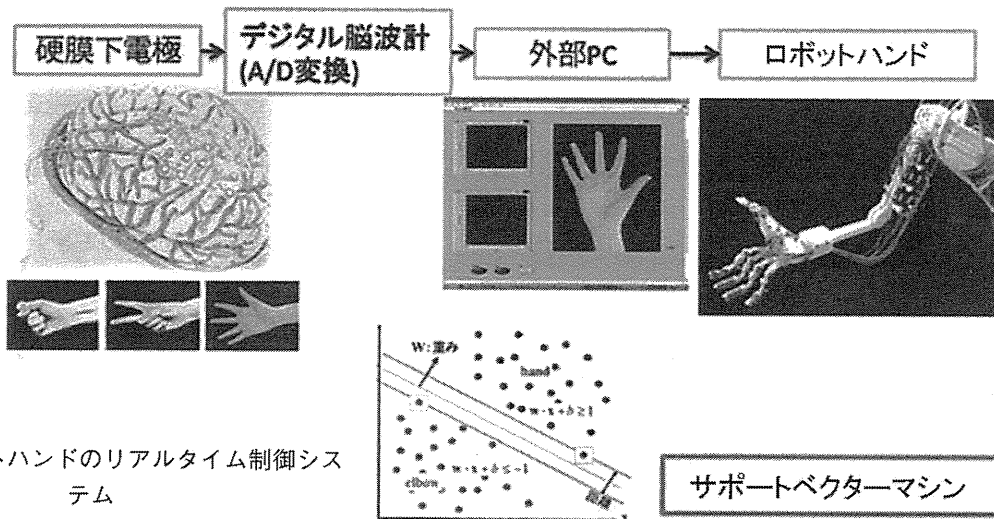


図5 ロボットハンドのリアルタイム制御システム



図6 ロボットハンドのリアルタイム制御

硬膜下電極を用いることにより手の細かい動作も脳波から読み取り、ロボットに同時にその動作を代行させることができる。

ティアとして研究に協力して頂き、これらの研究を行っています。使用している電極は現在臨床で一般的に用いられている電極であるため、現在開発している専用の高密度の電極(図4上)を用いればより高い性能が得られると期待しています。一方、ALSなどの患者さんに将来長期にわたって利用して頂くためには、電極から計測した脳信号をコードで体外に接続するのではなく、ワイヤレス通信で体外と接続する必要があります。

これは患者さんが楽であるという理由だけでなく、体内と体外がコードでつながっていると感染をおこす危険性もあるからです。逆に完全に埋込化してしまえば心臓のペースメーカーのようにその存在を患者さんが意識することなく、ごく自然に使えるようになるかもしれません。

アンケート調査

患者さんにとって真に役立つ装置を開発するため、日本ALS協会に登録する1,918名の患者さんを対象としたアンケート調査を行いました。重症度・生活状況・BMIに対する関心・BMIに期待する機能について調べました。

[結果]

793名の患者さんもしくは家族の方から回答を頂きました。回答者の内訳は患者本人25%、介護者による代筆・代弁19%、介護者による患者意思の推察50%でした。男女比は約6:4で、年齢層は60代が37%、70代が28%、50代が20%の順でした。

《重症度と医療処置》

重症度は約半数の方が四肢麻痺に近く、発語発声もままならない重症の方でした。医療処置に関しては64%の方が気管切開を受け、46%の方が人工呼吸器等の補助呼吸を受けていました。

《意思疎通の現状》

意思疎通に関しては内容が限定されるが大体は可能という回答が多いものの、文字盤や会話補助伝達装置、口や表情の動きを併用している患者さんが多く、現状の意思伝達手段に対して不便やストレスを感じている方が多く見られました。意思伝達装置に関しては、トラブル時の対応等に関して不便を感じている方が147名と多いようです。

《パソコン利用》

「よく〜時々利用する」46%、「ほとんど〜全く利用しない」51%に二分されました。また、60歳未満

および男性、軽症の患者さんでパソコン利用が有意に高いという結果でした(図7)。

《BMIへの関心》

図8のように、侵襲・非侵襲全体を合わせると77%の方がBMIへの関心があると回答されました。特に年齢が60歳未満の場合、回答が本人もしくは代筆・代弁の場合、パソコン利用有の場合で有意に関心が高いという結果でした。BMIの侵襲性に関する質問では性別・年齢・回答者の種類・パソコン利用の有無に関わらず非侵襲型BMIへの関心が高く、特に重症の方では非侵襲型BMI選択の割合が有意に高い結果でした。

《BMIに望む機能》

意思疎通については会話文の作成、運動制御では体位変換、環境制御では緊急時のアラームというように、日常生活に直結した内容や生命維持に重要な機能を筆頭に幅広い要望がありました。また、侵襲型BMIに関心があると回答された方では非侵襲型と回答された方よりも多機能・高性能なBMIの機能を期待されている結果でした(図9～11)。

まとめ

アンケート調査では重症の方が多くなか、意思疎通補助装置や運動・環境制御装置を用いても、生活に不自由を感じておられ、8割近い方がBMIに、ま

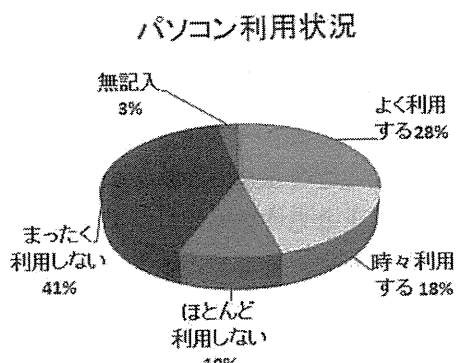


図7 パソコンの利用状況

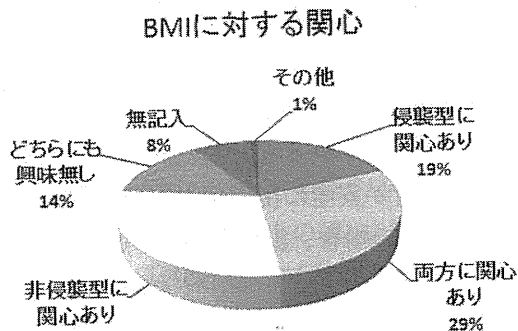


図8 BMIに対する関心

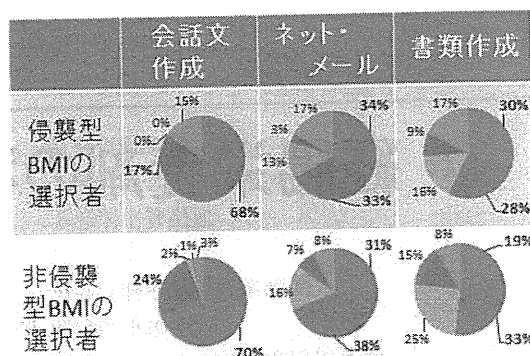


図9 意思疎通に期待する機能

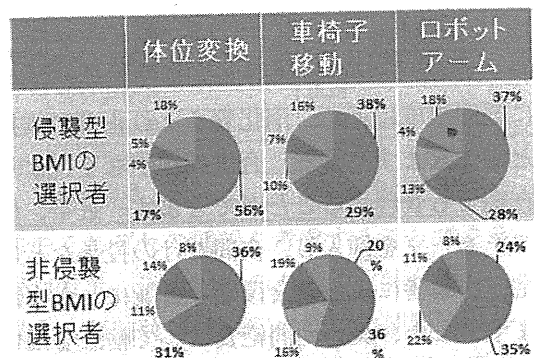


図10 運動制御に期待する機能

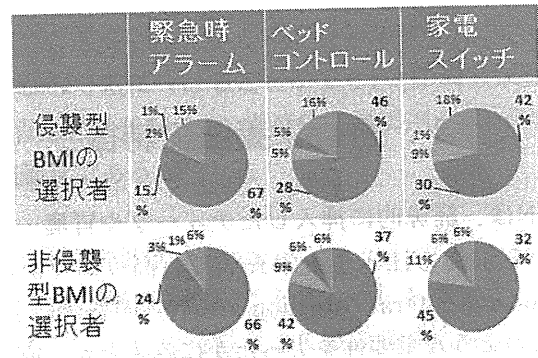


図11 環境制御に期待する機能

た手術が必要な侵襲型BMIにも5割近い方が関心を持たれていました。機能的には生命維持に直接関わる「緊急時アラーム」等を確実にし、会話文作成や体位変換等の機能によりQOLを改善できるものが望まれています。また、比較的若年者やパソコンに慣れている方でBMIへの関心が高かったため、高齢者の方やパソコンに慣れていない患者さんでも使いやすい機器の開発が重要と思われました。

まずはP300意志伝達装置など方法が確立していて、手術の必要もないものから実用化してゆき、将来的には高性能でより思い通りの意志伝達や運動代行が可能な埋込型の装置を実用化していきたいと考えています。

特集記事

ブレイン・マシン・インタフェース特集

脳表電極を用いたブレイン・マシン・インタフェースの展望

大阪大学大学院 平田 雅之 松下 光次郎 柳澤 琢史 後藤 哲
モリス シェイン 影山 悠 齋藤 洋一 貴島 晴彦 吉峰 俊樹

1. Brain-Machine Interface とは

Brain-Machine Interface (BMI) とは脳信号を計測してこれをコンピュータで解釈 (decoding) して、脳信号の意味するところ、すなわち脳機能の内容を推定し、外部機器を操作することにより、失われた神経機能を代行させる技術である (図1)。近年、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、脊髄損傷や脳卒中後の運動麻痺をはじめとする脳機能障害患者に対して、BMI 技術を用いて機能補填を図ろうとする研究が盛んになりつつある。本稿では侵襲型 BMI の研究開発の現状と今後の展望について概説する。

2. BMI に用いられる脳信号

BMI に用いられる脳信号には表1にあげるように種々あり、その計測方法の侵襲性により侵襲型と非侵襲型に分けられる。侵襲型 BMI はさらに脳実質内への刺入電極を用いるものと、硬膜下電極から皮質脳波を計測する皮質脳波 BMI に分けられる。BMI の開発においてはこれらの脳信号の特徴をよく理解して、目的に応じて使い分け、活用することが重要である。脳神経外科領域においては、主に侵襲型 BMI の手法を用いることにより、手術侵襲はあるが、それに見合う高性能の BMI 技術を確認し、臨床応用することが求められる。

頭皮脳波は非侵襲であり、視覚誘発電位、P300 誘発電位、slow cortical potential (SCP)、脳律動変化といった神経生理学的特徴量を利用して研究が行われてきた^[1]。しかし、頭皮脳波では脳脊髄液、硬膜、頭蓋骨、頭皮等の介在組織のため、脳信号が1/5~1/10に減衰、空間分解能も低下する。また高周波帯域の信号を計測することが困難である。そのため、達成されるレベルに現時点では限界があり、リハビリテーションへの応用などに活用を目指して研究が進められている^[2]。

最近では、fMRI や近赤外分光法 (near infrared spectroscopy; NIRS) 等の脳血流変化を BMI の信号として用いる研究も行われている。脳血流変化は脳機能発現に4~5秒遅れるためリアルタイム性に劣るが、非侵襲である点で優れている。fMRI は可搬性に問題があるが、空間分解能に優れており、主に研究用に用いられている^[3]。

これに対して刺入針電極からは個々の神経細胞のスパイク活動や複数個の神経細胞の集合電位である local field potential (LFP) が計測される。上肢の運動野の神経細胞は、神経細胞毎に反応しやすい運動方向 (directional tuning) があり^[4]、これを利用すると百個程度のスパイク活動を計測するだけで、サルを用いた動物実験でロボットアームの3次元リアルタイム制御やヒトでコンピュータのカーソル制御ができることが報告され^[5,6]、注目されている。しかし、刺入電極は脳実質に致して侵襲性があり、電極の刺入により惹起される炎症反応により数ヶ月単位で計測効率が低下する。信号が劣化しにくい電極の開発が進められているが、明確な解決策は見つかっていない状況である。

硬膜下電極は脳実質への侵襲が比較的少なく、長期間にわたる信号安定性に優れている特徴がある^[7]。また脳神経外科での長年の臨床経験も蓄積されており、硬膜下電極に



図1 侵襲型 Brain-Machine Interface (BMI) の概念図

表1 BMI に用いられる脳信号

	計測対象	空間分解能	時間分解能	時間遅れ	侵襲性	長期計測安定性	可搬性
fMRI	脳血流	○ 3-5mm	× 4-5秒	× 4-5秒	◎ なし	○ 高	× なし
NIRS	脳血流	× 2cm	× 4-5秒	× 4-5秒	◎ なし	○ 高	○ 良
EEG	脳活動	× 3-4cm	○ 1ms	◎ なし	◎ なし	○ 高	○ 良
MEG	脳活動	△ 5-10mm	◎ 0.1ms	◎ なし	◎ なし	○ 高	× なし
EOcG	脳活動	○ 2-3mm	◎ 0.1ms	◎ なし	△ 中	◎ 高	◎ 良
LFP	脳活動	○ 1mm	◎ 0.1ms以下	◎ なし	× 高	△ 中	◎ 良
spike	脳活動	◎ 0.2mm	◎ 0.1ms以下	◎ なし	× 高	× 低	◎ 良

より計測される皮質脳波は近い将来に臨床応用可能な脳信号として期待されている。

3. 侵襲型 BMI に必要な要素技術

侵襲型 BMI の開発と臨床応用には表 2 にあげるような数多くの要素技術が必要になる。これらは先端的な脳科学技術や工学的技術が多く、脳神経外科単独での研究開発は不可能であり、有機的な医工連携、産学連携が必須となる。さらに、神経倫理学的対応、患者ニーズの適確な把握のためのアンケート調査、ガイドライン策定、省庁連携、臨床研究、薬事承認に向けた準備、など臨床応用には幅広い領域での対応が必要となる。

4. 皮質脳波を用いた運動推定とリアルタイムロボット制御

4.1 中心溝内電極を用いた正確な運動内容推定

上肢の一次運動野の大半は中心溝の中に存在すると考えられている。そこで我々は中心溝内に電極を挿入してそこから直接脳信号を計測すれば、一次運動野の体性局在を最もよく反映した信号を効率よく計測でき、より精密な運動内容推定ができると考えた。

表 2 侵襲型 BMI に必要な要素技術

- 1) 高時空間分解能をもつ脳信号計測
- 2) 脳信号の高速伝送・処理
- 3) 神経生理学的特徴量の抽出と最適化
- 4) 脳信号解読(neural decoding)
- 5) 機能補助・代行装置のための外部制御機器およびその制御
- 6) 電子機器の小型集積化・ワイヤレス化と体内埋めこみ技術
- 7) 手術適応決定のための非侵襲評価法

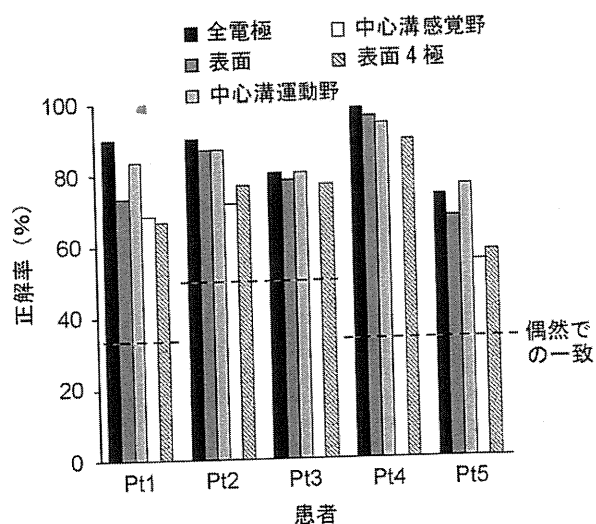


図 2 皮質脳波を計測した部位と運動推定の正解率
運動 1 回毎の皮質脳波により運動内容を推定した。中心溝運動野の 4 極を用いるだけで、留置した全電極 (12 ~ 20 極) を用いた場合とほぼ同等の推定精度が得られた。

我々の施設では、遮断性難治性疼痛の患者に対する治療として硬膜下電極による運動野電気刺激療法を行っており、症例によっては脳表運動野にだけでなく、中心溝内運動野にも電極を留置することがある¹⁰⁾。そこで大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認のもと、難治性疼痛患者 5 名の承諾を得て随意運動時の皮質脳波を計測し、運動企図の検知・運動内容の弁別を support vector machine (SVM) を用いて行った。SVM は弁別を行う学習機械のひとつで、弁別空間上に存在する複数個の群を弁別平面で分離する際に互いの距離が最大になるように重み係数を調整することにより高い弁別能を得ようとする手法である¹¹⁾。中心溝内運動野に 4 極、感覚野に 4 極、脳回上の感覚運動野に 12 ~ 20 極の電極を留置した。3 種類程度の上肢運動課題 (拇指屈曲、握手、肘屈曲の想像もしくは実行) 時の、運動 1 回毎の皮質電位から、施行した運動内容を SVM を用いて推定した。

その結果、運動 1 回毎の皮質脳波により運動内容を 70 ~ 90% の精度で推定することができた (図 2)。また、中心溝運動野の 4 極を用いるだけで、留置した全電極 (12 ~ 20 極) を用いた場合とほぼ同等の推定精度を得ることができた。電極の数の違いを排除すれば中心溝運動野が有意に高い推定精度であった¹⁰⁾。このことから中心溝運動野の皮質脳波を活用すればより高性能の BMI を実現できると期待される。

4.2 ロボットハンドのリアルタイム制御

ついで、先述した運動内容推定技術を用いてロボットハンドをリアルタイムに制御するシステムを開発した (図 3)。

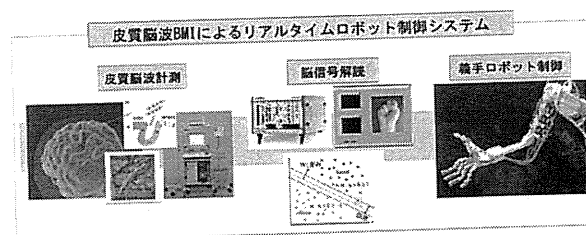


図 3 皮質脳波 BMI を用いたリアルタイムロボット制御システム
硬膜下電極により皮質脳波を計測し、support vector machine により脳信号を解読、ロボットハンドをリアルタイムに制御する。

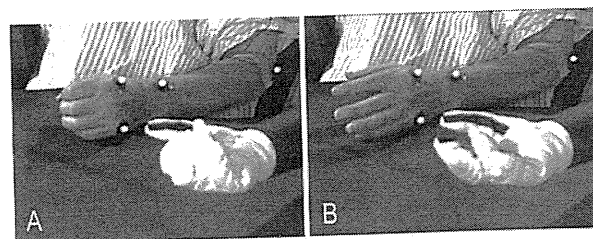


図 4 リアルタイムロボット制御
被験者が任意のタイミングで、グー、チョキ、パーのいずれかを行うと、連続的な脳信号解読結果にもとづいて、リアルタイムにロボットハンドがグー、チョキ、パーを行う。

難治性疼痛の治療目的で硬膜下電極を留置された患者の協力を得て、皮質脳波によるロボットハンドのリアルタイム制御を行った。本研究では平均電位の他、 α 、 β 、 γ 周波数帯域のパワーも特徴量として導入した。その結果、特徴量としては平均電位もしくは γ 帯域のパワーを用いると、運動内容を60～80%の精度でリアルタイム推定することができた。この結果を利用して、患者の動きからほとんど遅れなくリアルタイムにロボットハンドを動作させることができた(図4)^[14]。

5. ワイヤレス完全埋込装置の開発

高性能のBMIを実現するためには凹凸のある大脳表面に電極を密着させて効率よく、高時空間分解能で皮質脳波を計測する必要がある。そこで我々は個々の患者の脳形状に

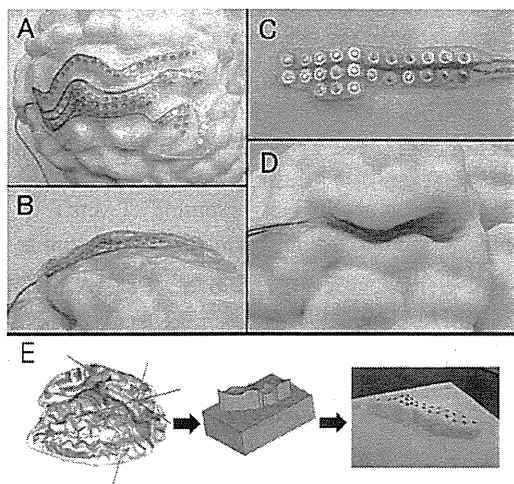


図5 BMI用3次元高密度電極

A, B: 脳表面用。C, D: 脳溝内用。いずれもヒトのMRIから作成した脳3次元モデル上においた状態。シートは個々の脳表面形状にフィットする3次元形状をもち、さらに電極間隔が2.5mmと高密度化されている。E: 脳溝自動抽出、3次元CAD上での型作成、3Dプリンタによる型のrapid production。

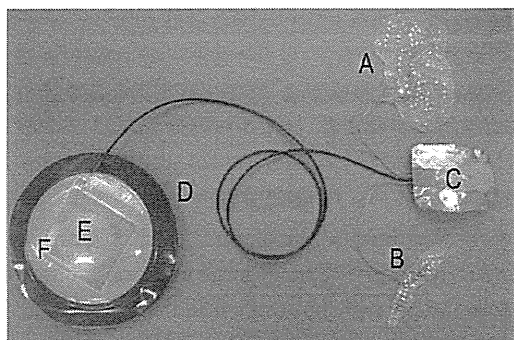


図6 ワイヤレス埋込装置のプロトタイプ

A: 脳表面用3次元高密度電極、B: 脳溝用3次元高密度電極、C: 集積化アンプを収容する人工頭蓋骨兼用頭部ケーシング、D: フッ素ポリマー樹脂腹部ケーシング、E: 非接触充電電源、F: Bluetooth ワイヤレス通信回路

フィットする3次元高密度電極を開発し、その製造方法を確立した(国内、米国特許出願済)(図5)^[12, 13]。また、頭蓋内の電極から外部のコンピュータやロボットへ計測データを長期間、安全に送信するためには、体内から体外へリード線で接続された状態では感染の危険性を回避できない。そのため、電極だけでなく、マルチチャンネルアンプ集積化回路やA-Dコンバーター、ワイヤレス通信回路も完全体内埋込化する必要がある。電力供給に関しても非接触に充電可能な埋込電源が必要となる。そこで128ch集積化アンプ^[14]、Bluetooth ワイヤレス通信回路、非接触充電電源、人工頭蓋骨兼用チタンケーシング(国内、PCT特許出願済)^[15, 16]、フッ素ポリマー樹脂性腹部ケーシングの開発を行い、これらを用いた完全埋込型BMIシステムのプロトタイプを開発した(図6)^[17]。

今後数年間で実用化開発と非臨床試験を行い、ヒトでの臨床研究に移行したいと考えている。埋込化は手術が必要であるが、利用毎の装置の装着が不要になるなど利便性も秘めており、将来的には心臓ペースメーカーのようにその存在を忘れてしまうような装置にしたい。

6. 外部制御機器の開発

BMIでは種々の外部制御装置が必要となる。運動機能を支援する装置としては先述したロボットアーム以外にも、コンピュータ制御車いす、アシストスーツ、電動ベッドなどが挙げられる。意思疎通機能を支援する装置としては、YES/NOを表示する最も基本的なものから、コンピュータへの文字入力装置、本人の会話を代行発話する装置などであろう。先に紹介したALS患者へのアンケート調査でもBMIに対して多様な機能の要望があることが明らかになっており、様々な外部装置の開発が必要となる。このような状況において、我々は産学連携で企業の参入を促進し、潜在的な患者ニーズを抽出して、患者のニーズを満足するヘルスケアロボットの実用化を幅広くサポートする組織(大阪大学ヘルスケアロボティクスデザインプラットフォーム)を設立した。こうした組織での活動から患者のニーズを満足するBMIの外部装置の開発、実用化を実施、支援して行きたいと考えている。

7. 非侵襲計測による手術適応評価法

侵襲型BMIの治療を効果的に行うためには、埋込手術の前に当該患者にとってBMI治療が有効であるかどうかの治療適応を正確に評価する非侵襲検査手法を確立しておくことが重要である。そこで我々は頭皮脳波によるP300誘発電位を用いた文字表示装置(P300スピーラー)の導入や、脳磁図を用いた上肢運動時の誘発脳磁界解析ならびに運動内容推定に取り組んでいる。

8. 社会的取り組み

8.1 アンケート調査

先述のようにBMIの臨床応用に当たっては様々な要素技術の融合が必要となるが、実際に患者にとって役に立つ装置を開発するためには、患者のニーズを的確に把握し、そ

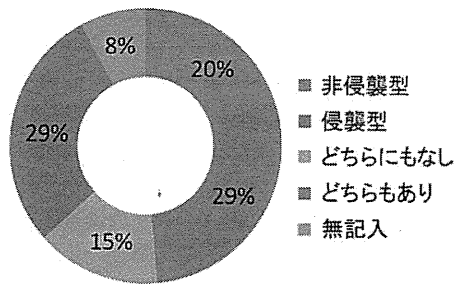


図7 BMIへの関心

全国のALS患者約2000名を対象に行ったBMIのアンケート調査の結果。回答約800名。大阪難病医療情報センター、日本ALS協会の協力を得た。

れを実現することが重要である。そこで現在我々は、本装置が将来適用されると予想されるALS患者や頸髄損傷患者を対象としてアンケート調査をおこない、患者の現状とBMIに対する期待・ニーズを調べている。全国のALS患者約2000名を対象として行ったアンケート調査では、BMIに対する関心は約80%と高く、侵襲型BMIに対する関心も手術が必要であるにもかかわらず50%近くあり、その期待は大きい(図7)。

8.2 ガイドライン策定

厚生省の次世代医療機器評価指標にてBMIの評価指標を策定した^[18]。これは、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図ることを目的とするものである。薬事承認の長期化、デバイスラグにより医療機器開発への障壁は高く、また侵襲型BMIを用いた医療機器の治験・薬事申請にいたるまでには今後最低でも5年以上の実用化開発と非臨床・臨床試験が必要になると考えているが、早期にBMIの評価指標を策定することが、BMIの研究開発にとって有用な参考資料となると考えられる。

8.3 神経倫理的対応

また、脳信号という重要な個人情報を利用するため、脳情報の外部への流出や脳機能へ与える影響など、従来あまり問題にされてこなかった新たな倫理的事項に関して対応することも、BMI研究の活発化とともにあらためて重要視されている。これらは神経倫理学という新たな学問分野を生むまでになっており、最近ではNeurosecurityという用語もできている^[19]。特に侵襲型BMIでは患者の頭蓋内脳信号を外部にワイヤレス伝送するため、慎重な神経倫理的対応が重要である。我々も研究プロジェクトに設置された倫理相談窓口を活用して、倫理的問題への対応に万全を期している。逆にこうした問題に十分に対応できれば、これまで得ることのできなかった長期間にわたる高分解能の頭蓋内脳信号を脳科学研究に活用することにより、脳科学の進歩に新たな局面を切り開く可能性もある。

9. 今後の展望

これまで難治性疼痛や難治性てんかんにて原疾患の治療のために通常の臨床用硬膜下電極を留置した患者さんにボランティアとして研究に参加して頂き、臨床研究を行うことで一定の成果をあげてきた。今後はALS等、実際にBMI治療の対象になると想定される患者を対象として、BMI用高密度電極を用いてさらに高性能のBMIの臨床研究に移行する段階にあると考えている。まずは有線での臨床研究を行い、基本的な安全性や有効性を確認するとともに、非臨床実験にてワイヤレス埋込装置の安全性や有効性を確認した後、ワイヤレス埋込装置を用いた臨床研究を実施する計画である。10年以内での臨床応用を目指したい。

本稿で概説したように、侵襲型BMIの研究開発・臨床応用には脳科学、医学、工学、医療、産業、政策、社会等、極めて広範囲にわたる対応が必要になり、さらに基礎・臨床、医工、産学官、省庁間等、互いの有機的連携が不可欠となる。その中で脳神経外科医は脳信号計測という面では最初の入口を、臨床応用という面では最終的な出口を担うという重要な役割を分担しており、今後も研究開発・臨床応用全般に積極的な貢献が期待されよう。

謝辞

本稿で紹介した研究の遂行にあたっては、ATR脳情報研究所の川人光男先生、神谷之康先生、東京大学情報学環の横井浩史先生、佐倉統先生、水島希先生、東京大学情報理工学系研究科の鈴木隆文先生、慶應義塾大学理工学部の牛場潤一先生、広島大学大学院先端物質科学研究科の吉田毅先生、東北大学大学院医工学研究科の佐藤文博先生、大阪難病医療情報センターの澤田甚一先生、狭間敬徳先生をはじめとする多くの先生方にご協力頂いております。ここに感謝致します。またアンケート調査では日本ALS協会にご協力を頂きました。ここに感謝致します。またともに研究の実施にあたっております大阪大学脳神経外科の柳澤琢史先生、後藤哲先生、齋藤洋一先生、貴島晴彦先生、原田悠先生、モリスシェイン先生、菅田陽怜先生、大阪大学医学部附属病院未来医療センターの梅垣昌士先生に深謝いたします。

本研究は文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム 課題A「ブレイン・マシン・インタフェース(BMI)の開発」、厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業(臨床研究推進研究事業)により行われている。

参考文献

- [1] J. R. Wolpaw, N. Birbaumer, D. J. Mcfarland, G. Pfurtscheller, T.M. Vaughan: Brain-computer interfaces for communication and control, Clin Neurophysiol, Vol.113, No.6, pp.767-791, Jun, 2002.
- [2] J. Ushiba: Brain-machine interface-current status and future prospects, Brain Nerve, Vol.62, No.2, pp.101-111, Feb.
- [3] Y. Miyawaki, H. Uchida, O. Yamashita, M. A. Sato, Y. Morito, H.C. Tanabe, N. Sadato, Y. Kamitani: Visual

- image reconstruction from human brain activity using a combination of multiscale local image decoders," *Neuron*, Vol.60, No.5, pp.915-929, Dec 10, 2008.
- [4] A. P. Georgopoulos, A. B. Schwartz, R. E. Kettner: Neuronal population coding of movement direction, *Science*, Vol.233, No.4771, pp.1416-1419, Sep 26, 1986.
- [5] M. Velliste, S. Perel, M.C. Spalding, A. S. Whitford, A. B. Schwartz: Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding, *Nature*, Vol.453, No.7198, pp.1098-1101, Jun 19, 2008.
- [6] L. R. Hochberg, M. D. Serruya, G. M. Friehs, J. A. Mukand, M. Saleh, A. H. Caplan, A. Branner, D. Chen, R. D. Penn, J. P. Donoghue: Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia, *Nature*, Vol.442, No.7099, pp.164-171, Jul 13, 2006.
- [7] Z. C. Chao, Y. Nagasaka, N. Fujii: Long-term asynchronous decoding of arm motion using electrocorticographic signals in monkeys, *Front Neuroengineering*, Vol.3, pp.3, 2010.
- [8] K. Hosomi, Y. Saitoh, H. Kishima, S. Oshino, M. Hirata, N. Tani, T. Shimokawa, T. Yoshimine: Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain, *Clin Neurophysiol*, Vol.119, No.5, pp.993-1001, May, 2008.
- [9] Y. Kamitani, F. Tong: Decoding the visual and subjective contents of the human brain, *Nat Neurosci*, Vol.8, No.5, pp.679-685, May, 2005.
- [10] T. Yanagisawa, M. Hirata, Y. Saitoh, A. Kato, D. Shibuya, Y. Kamitani, T. Yoshimine: Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms, *Neuroimage*, Vol.45, No.4, pp.1099-1106, May 1, 2009.
- [11] T. Yanagisawa, M. Hirata, Y. Saitoh, T. Goto, H. Kishima, R. Fukuma, H. Yokoi, Y. Kamitani, T. Yoshimine: Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticograms, *J Neurosurg*, in press.
- [12] 平田雅之, 吉峰俊樹, 齋藤洋一, 柳澤琢史, 後藤哲, 国立大学法人大阪大学: 頭蓋内電極構造体およびその製造方法. 日本, 特願 2007-216461, 2007/8/22.
- [13] M. Hirata, T. Yoshimine, Y. Saitoh, T. Yanagisawa, T. Goto, Y. Watanabe, T. Saito, Osaka University: Intracranial electrode and method for producing same. US patent application, 12/378,695, 2009/2/18.
- [14] T. Yoshida, K. Sueishi, A. Iwata, K. Matsushita, M. Hirata, T. Suzuki: A High-Linearity Low-Noise Amplifier with Variable Bandwidth for Neural Recording Systems, *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol.50, No.4, in press.
- [15] 平田雅之, 吉峰俊樹, 松下光次郎, 後藤哲, 柳澤琢史, 鈴木隆文, 吉村眞一, 国立大学法人大阪大学 et al: 体内埋込装置のケーシングと体内埋込装置, および体内埋込装置のケーシングの製造方法. 日本, 特願 2010-250464, 2010/11/9.
- [16] M. Hirata, T. Yoshimine, K. Matsushita, T. Goto, T. Yanagisawa, T. Suzuki, S. Yoshimoto, Osaka University et al: PCT patent application, PCT/JP2011/001402, 2011/3/10.
- [17] M. Hirata, K. Matsushita, T. Suzuki, T. Yoshida, F. Sato, S. Morris, M. Yanagisawa, T. Goto, M. Kawato, T. Yoshimine: A fully-implantable wireless system for human brain-machine interfaces using brain surface electrodes: W-HERBS, IEICE Trans Fundamentals Commun Electron Inf Syst, in press.
- [18] 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長: 次世代医療機器評価指標の公表について. 2010.
- [19] T. Denning, Y. Matsuoka and T. Kohno: Neurosecurity: security and privacy for neural devices," *Neurosurg Focus*, Vol.27, No.1, pp.E7, Jul, 2009.

著者紹介



平田 雅之 (ひらた まさゆき):

1994年大阪大学医学部卒業、2001年大阪大学大学院医学系研究科修士(医学)、2009年～現在、大阪大学大学院医学系研究科特任准教授。



松下 光次郎 (まつした こうじろう):

2000年東京理科大学工学部卒業、2007年東京大学大学院工学系研究科修士(工学)、2008年MIT研究員、2009年～現在、大阪大学大学院医学系研究科特任助教。



柳澤 琢史 (やなぎさわ たくふみ):

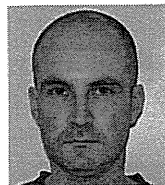
2004年大阪大学医学部卒業、2009年大阪大学大学院医学系研究科修士(医学)、2009年～現在、大阪大学大学院医学系研究科特任研究員。

**後藤 哲 (ごとう てつ):**

2002年大阪大学医学部卒業、2009年大阪大学大学院医学系研究科修了博士(医学)、2009年～現在、大阪大学大学院医学系研究科助教。

**貴島 晴彦 (きしま はるひこ):**

1991年大阪大学医学部卒業、1998年大阪大学大学院医学系研究科修了博士(医学)、2010年12月～現在、大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学講師。

**Morris Shayne (モリス シェイン):**

2002年大阪大学医学部卒業、2009年～現在、大阪大学大学院医学系研究科博士課程。

**吉峰 俊樹 (よしみね としき):**

博士(医学)、1975年大阪大学医学部卒業、1998年12月～現在、大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学教授、2010年4月～現在、大阪大学医学部附属病院未来医療センター長(兼任)。

**影山 悠 (かげやま ゆう):**

2001年大阪大学医学部卒業、2009年～現在、大阪大学大学院医学系研究科博士課程。

**齋藤 洋一 (さいとう よういち):**

1982年大阪大学医学部卒業、1986年大阪大学大学院医学系研究科修了博士(医学)、2010年7月～現在、大阪大学先端科学イノベーションセンター脳神経制御外科学特任教授。

脳神経外科における BMI の展望

平田雅之¹⁾, 吉峰俊樹¹⁾

Masayuki HIRATA, Toshiki YOSHIMINE

1) 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

皮質脳波を用いた BMI により、高性能で長期間安定した脳機能再建が可能になると期待されている。これまでに中心溝運動野の運動推定に有用であることが明らかにされ、コンピュータのカーソル制御やリアルタイムロボット制御が可能になった。現在、ワイヤレス埋込装置が開発されている。その研究開発・臨床応用には脳科学、医学、工学、医療、産業、政策、社会等、広範囲にわたる有機的連携が不可欠である。そのなかで脳神経外科医は、脳信号計測や臨床応用という重要な役割を分担している。

Key Words: Brain-Machine Interface, 機能再建, 皮質脳波, neural decoding, 埋込装置

I. はじめに

Brain-Machine Interface (BMI) とは、脳信号を計測してこれをコンピュータで解読 (decoding) して、脳信号の意味するところ、すなわち脳機能の内容を推定し、外部機器を操作することにより、失われた神経機能を代行させる技術である (図 1)。近年、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、脊髄損傷や脳卒中後の運動麻痺をはじめとする脳機能障害患者に対して、BMI 技術を用いて機能補填を図ろうとする研究が盛んになりつつある。

BMI の開発と臨床応用には、表 1 に挙げるような数多くの要素技術が必要になる。これらは基礎および臨床神経科学 (特に神経生理学や計算機脳科学)、生体医工学、ロボット工学などにかか

わる広範な領域にまたがっており、有機的な医工連携、産学連携による統合的な研究開発が必須となる。

BMI は、学問的にはまだまだ端緒についたばかりで発展途上であるが、本稿では将来、脳神経外科の一領域になると期待される侵襲型 BMI の研究開発の現状と今後の展望について概説する。

II. BMI に用いられる脳信号

BMI に用いられる脳信号には表 2 に挙げるように種々あり、その計測方法の侵襲性により侵襲型と非侵襲型に分けられる。侵襲型 BMI はさらに脳実質内への刺入電極を用いるものと、硬膜下電極から皮質脳波を計測する皮質脳波 BMI に分けられる。BMI の開発においてはこれらの脳信



図1 侵襲型 Brain-Machine Interface (BMI) の概念図

表1 侵襲型 BMI に必要な要素技術

- 1) 高時空間分解能をもつ脳信号計測
- 2) 脳信号の高速伝送・処理
- 3) 神経生理学的特徴量の抽出と最適化
- 4) 脳信号解読 (neural decoding)
- 5) 機能補助・代行装置のための外部制御機器およびその制御
- 6) 電子機器の小型集積化・ワイヤレス化と体内埋込技術
- 7) 手術適応決定のための非侵襲評価法

表 2 BMI に用いられる脳信号

	計測対象	空間分解能	時間分解能	時間遅れ	侵襲性	長期計測安定性	可搬性
fMRI	脳血流	○ 3 ~ 5 mm	× 4 ~ 5 秒	× 4 ~ 5 秒	◎なし	○高	×なし
NIRS	脳血流	× 2 cm	× 4 ~ 5 秒	× 4 ~ 5 秒	◎なし	○高	○良
EEG	脳活動	× 3 ~ 4 cm	○ 1 ms	◎なし	◎なし	○高	○良
MEG	脳活動	△ 5 ~ 10 mm	◎ 0.1 ms	◎なし	◎なし	○高	×なし
ECoG	脳活動	○ 2 ~ 3 mm	◎ 0.1 ms	◎なし	△中	○高	◎良
LFP	脳活動	○ 1 mm	◎ 0.1 ms 以下	◎なし	×高	△中	◎良
spike	脳活動	◎ 0.2 mm	◎ 0.1 ms 以下	◎なし	×高	×低	◎良

fMRI: functional magnetic resonance imaging, NIRS: near infrared spectroscopy, EEG: electroencephalography, MEG: magnetoencephalography, ECoG: electrocorticography, LFP: local field potential

号の特徴をよく理解して、目的に応じて使い分け、活用することが重要である。脳神経外科領域においては、おもに侵襲型 BMI の手法を用いることにより、手術侵襲はあるが、それに見合う高性能の BMI 技術を確立し、臨床応用することが求められる。

頭皮脳波は非侵襲であり、視覚誘発電位、P300 誘発電位、slow cortical potential (SCP)、脳律動変化といった神経生理学的特徴量を利用して研究が行われてきた¹⁸⁾。しかし、頭皮脳波では脳脊髄液、硬膜、頭蓋骨、頭皮等の介在組織のため、脳信号が 1/5 ~ 1/10 に減衰、空間分解能も低下する。また、高周波帯域の信号を計測することが困難である。そのため、達成されるレベルに現時点では限界があり、リハビリテーションへの応用などに活用を目指して研究が進められている¹⁶⁾。

最近では、fMRI (functional magnetic resonance imaging) や近赤外分光法 (near infrared spec-

troscopy; NIRS) 等の脳血流変化を BMI の信号として用いる研究も行われている。脳血流変化は脳機能発現に 4 ~ 5 秒遅れるためリアルタイム性に劣るが、非侵襲である点で優れている。fMRI は可搬性に問題があるが、空間分解能に優れており、おもに研究用に用いられている¹⁴⁾。

これに対して刺入針電極からは、個々の神経細胞のスパイク活動や複数個の神経細胞の集合電位である local field potential (LFP) が計測される。上肢の運動野の神経細胞は、神経細胞ごとに反応しやすい運動方向 (directional tuning) があり⁵⁾、これを利用すると 100 個程度のスパイク活動を計測するだけで、サルを用いた動物実験でロボットアームの 3 次元リアルタイム制御やヒトでコンピュータのカーソル制御ができることが報告され^{9, 17)}、注目された。現在、有線での長期臨床試験が実施されている¹⁾。しかし、刺入電極は脳実質に対して侵襲性があり、電極の刺入により惹起される炎症反