

---

生理学研究所：伊佐正、西村幸男

東京工業大学：小池康晴

---

参照すべき参考文献・ロードマップ・ウェブなどの情報源リスト

- 1) Hirata M, Matsushita K, Yanagisawa M, Goto T, Morris S, Yokoi H, et al. Motor restoration based on the brain machine interface using brain surface electrodes: real time robot control and a fully-implantable wireless system. *Advanced robotics*. 2012;26:399-408.
- 2) Robot suit HAL. Available from: <http://www.cyberdyne.jp/robotsuithal/index.html>.
- 3) Ramos-Murguialday A, Broetz D, Rea M, Laer L, Yilmaz O, Brasil FL, et al. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: A controlled study. *Ann Neurol*. 2013 Jul;74(1):100-8.
- 4) Shindo K, Kawashima K, Ushiba J, Ota N, Ito M, Ota T, et al. Effects of neurofeedback training with an electroencephalogram-based brain-computer interface for hand paralysis in patients with chronic stroke: a preliminary case series study. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2011 Oct;43(10):951-7.
- 5) Ikegami S, Takano K, Saeki N, Kansaku K. Operation of a P300-based brain-computer interface by individuals with cervical spinal cord injury. *Clin Neurophysiol*. 2011 May;122(5):991-6.
- 6) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kishima H, Matsushita K, Goto T, et al. Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Ann Neurol*. 2012 Mar;71(3):353-61.
- 7) Hochberg LR, Bacher D, Jarosiewicz B, Masse NY, Simeral JD, Vogel J, et al. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature*. 2012 May 17;485(7398):372-5.
- 8) 平田雅之, 柳澤琢史, 神谷之康, 横井浩史, 吉峰俊樹, 後藤哲, et al., inventors; 機器制御装置, 機器システム, 機器制御方法, 機器制御プログラム, および記録媒体. 日本. 2010 2010/3/5.
- 9) Hirata M, Yanagisawa T, Kamitani Y, Yokoi H, Yoshimine T, Goto T, et al., inventors; Machine control device, machine system, machine control method, and recording medium storing machine control program. US patent application. 2010 2010/5/3.

- 
- 10) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kato A, Shibuya D, Kamitani Y, et al. Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. *Neuroimage*. 2009 May 1;45(4):1099-106.
  - 11) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Goto T, Kishima H, Fukuma R, et al. Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticography signals. *J Neurosurg*. 2011 Jun;114(6):1715-22.
  - 12) Hirata M, Matsushita K, Suzuki T, Yoshida T, Sato F, Morris S, et al. A fully-implantable wireless system for human brain-machine interfaces using brain surface electrodes: W-HERBS. *IEICE Trans Commun*. 2011;E94-B:2448-53.
  - 13) Matsushita K, Hirata M, Suzuki T, Ando H, Ota Y, Sato F, et al. Development of an implantable wireless ECoG 128ch recording device for clinical brain machine interface. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013 Jul;2013:1867-70.
  - 14) 平田雅之, 吉峰俊樹, 齋藤洋一, 柳澤琢史, 後藤哲, inventors: 頭蓋内電極構造体およびその製造方法. 日本特許 2007/8/22.
  - 15) Hirata M, Yoshimine T, Saitoh Y, Yanagisawa T, Goto T, Watanabe Y, et al., inventors: Intracranial electrode and method for producing same. US patent patent US7,860,577. 2010 2010/12/28.
  - 16) Chao ZC, Nagasaka Y, Fujii N. Long-term asynchronous decoding of arm motion using electrocorticographic signals in monkeys. *Front Neuroengineering*. 2010;3:3.
  - 17) Yoshida T, Sueishi K, Iwata A, Matsushita K, Hirata M, Suzuki T. A High-Linearity Low-Noise Amplifier with Variable Bandwidth for Neural Recording Systems. *Japanese Journal of Applied Physics*. 2011;50(4):04DE7.
  - 18) Hirata M, Yoshimine T, Matsushita K, Goto T, Yanagisawa T, Suzuki T, et al., inventors. PCT patent application. 2011 2011/3/10.
  - 19) 平田雅之, 吉峰俊樹, 松下光次郎, 後藤哲, 柳澤琢史, 鈴木隆文, et al., inventors: 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. 日本特許 2010 2010/11/9.
  - 20) 厚生労働省医薬食品局・医療機器審査管理室. 次世代医療機器評価指標の公表について(平成22年12月15日薬食機発1215第1号). 2010; Available from: <http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/new/tsuchi/new.html>.
  - 21) Sekitani T, Takamiya M, Noguchi Y, Nakano S, Kato Y, Sakurai T, et al. A large-area wireless power-transmission sheet using printed organic transistors and plastic MEMS switches. *Nature materials*. 2007 Jun;6(6):413-7.

---

---

### 平田雅之(ひらた まさゆき)

1962. 8. 22生。大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学特任准教授。日本生体磁気学会理事。日本脳神経外科学会指導医。主な著書・論文：「脳神経外科学大系」中山書店、2005、“A fully-implantable wireless system for human brain-machine interfaces using brain surface electrodes: W-HERBS,” IEICE Trans Commun、2011、“Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients,” Ann Neurol、2012、“Technological Advancements in Biomedicine for Healthcare Applications,” IGI Global、2013。ご専門分野：機能的脳神経外科学、ブレイン・マシン・インターフェース、脳磁図・TMSを用いた脳機能解析。

### 吉峰俊樹(よしみね としき)

1951. 2. 25生。大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学教授。日本脳神経外科学会監事。主な著書・論文：「脳神経外科」金芳堂、2013、“Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticograms,” J Neurosurg、2011、“Regulation of motor representation by phase-amplitude coupling in the sensorimotor cortex,” J Neurosci、2012、“Clinical application of neuromagnetic recordings: from functional imaging to neural decoding,” IEICE Trans Electron、2013。ご専門分野：脳神経外科学、ブレイン・マシン・インターフェース、神経移植。

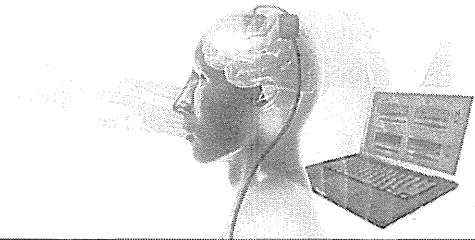


## 皮質脳波を用いた低侵襲 BMI

Brain machine interfaces using electrocorticograms

平田 雅之 Masayuki HIRATA

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学教室



◎ブレイン・マシン・インターフェースは非侵襲、低侵襲型、高侵襲型に分けられる。侵襲型では手術が必要であるが、高い性能が得られやすい。微小針電極を用いる高侵襲型では運動ニューロンがもつ directional tuning という特性を用いて巧みな運動制御が可能であるが、長期安定性に問題がある。脳表電極を用いる低侵襲型では運動企図時に生じる  $\gamma$  帯域活動を用いてロボットアームのリアルタイム制御が可能であり、長期安定性の面で優れる。侵襲型では感染リスク低減のため体内埋込化が必要であるが、いったん埋め込むと装脱着の必要がなく利便性に優れる。また、当初は ALS などの重症の身体障害者への適用が期待されるが、技術レベルの進歩により、より患者数の多い疾患にも適用可能となると考えられ、医療機器としての潜在的な市場規模も大きい。

**Keywords**

ブレイン・マシン・インターフェース、皮質脳波、サポートベクターマシン、体内埋込

ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)は、侵襲性の観点からは侵襲型と非侵襲型に大きく2つに分けられる。非侵襲型はその名のとおり侵襲性がないのが最大の利点である。一方、侵襲型は手術を必要とするが、高い性能が得られやすいのが特徴である。侵襲型はさらに高侵襲型と低侵襲型に分けられる。高侵襲型が微小多極針電極を脳実質に刺入するのに対して低侵襲型は脳表電極(硬膜下電極)を脳表面におくだけなので、脳実質に対する侵襲が少ない。本稿ではこのうち低侵襲型を中心に侵襲型 BMI について解説する。

(図1)<sup>2)</sup>。彼らはまず、レバーを押せば水がもらえる電動アームを用いてラットにレバー操作による水飲みを学習させた。つぎにレバー操作の直前に発火する神経細胞を脳電極から検出して、その神経細胞が発火したら水飲み操作を補助するよう電動アームの制御を変えた。しばらくするとラットはもはやレバーを操作しなくなり、脳信号だけで水飲みを操作するようになったという。この研究は電動アームの動きを ON/OFF するという単純な制御ではあるが、神経細胞の発火活動を BMI に応用したはじめての研究として意義が大きい。

### 高侵襲 BMI

#### 1. 神経発火活動

微小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、時間・空間分解能が高い。BMIによる機器操作をはじめて実証した研究として有名なのが、1999年に報告された Chapin と Nicolelis らによるラットの実験である

**サイドメモ**

#### サポートベクターマシン(SVM)

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たが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り、最近では BMI での decoding 手法としてよく用いられている<sup>1)</sup>。

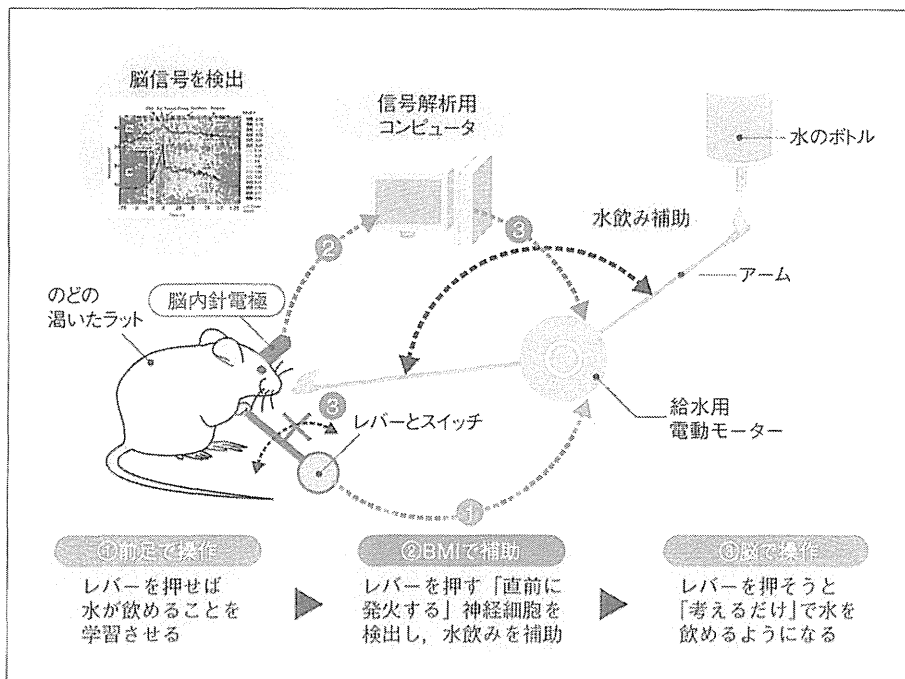


図 1 ラットを用いたBMIによる水飲み操作

## 2. Directional tuning

翌年の 2000 年には同じく Nicolelis のグループが、サルの実験で神経発火活動からリアルタイムに上肢の三次元軌道を推定してロボットアームを制御できたと報告している<sup>3)</sup>。2002 年になると、Serruya と Donoghue らが神経発火活動を用いてコンピュータのカーソルを二次元的に制御できることをサルの実験で報告している<sup>4)</sup>。同じ年には Taylor と Schwartz らもサルの実験にてロボットアームの三次元制御を報告している<sup>5)</sup>。

これらの研究ではいずれも運動野の運動ニューロンがもつ directional tuning という特性を利用している。Directional tuning とは、上肢の運動ニューロンが上肢の特定の運動方向に選択的に反応するというものである<sup>6)</sup>。この特性を用いると、上肢の運動方向が二次元であればわずか数十個、三次元でも数百個の運動ニューロンの発火パターンをみるだけで正確に推定できることがわかり、大きく注目された<sup>3,4)</sup>。

このように初期の BMI 研究を概観してみると、

BMI は最初は脳波を用いてヒトに適用されたが、2000 年を境にアメリカの神経生理学者がサルを用いた実験でロボットアームやコンピュータカーソルの制御ができることを明らかにしたことで研究が急速に進み、盛んになりはじめたといえる。

## 3. 高侵襲BMIによる外部機器制御

先述したように、上肢の運動野の神経細胞は directional tuning という特性があり、これを利用すると比較的少数のスパイク活動を計測するだけで、ロボットアームの三次元リアルタイム制御ができる。最近では、サルが BMI でコントロールしたロボットアームで自在に餌を食べることに成功したと Schwartz のグループが報告している<sup>7)</sup>。また、2006 年に Hochberg らは脊髄損傷で四肢麻痺の患者が手の運動野に刺入された 100 極の刺入電極からのスパイク活動でディスプレイ画面上のカーソルを自在にコントロールできることを報告している<sup>8)</sup>。Hochberg らは、2012 年には脳幹出血後遺症で四肢麻痺の患者がロボットアームをコントロールして机の上のボトルをつかんで口元ま

でもっていき、中に入っているジュースを飲むことに成功したと報告している<sup>9)</sup>。同じ年にSchwartzらは、四肢麻痺の患者が13週間のトレーニングの後、さらに巧緻なロボットアーム制御ができるようになったことを動画で発表している<sup>10)</sup>。

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カ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、明確な解決策はみつかっていない状況である。

### ■ 低侵襲 BMI：皮質脳波

皮質脳波は脳表面に直接皿状電極をおいて計測される脳波であり、頭皮脳波に比較してノイズが少なく、高周波帯域まで計測できるという特徴がある。また、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。

理研の藤井らは、サルに硬膜下電極を約1年間にわたり埋め込んで実験を行った結果、皮質脳波で上肢の運動の三次元位置を電極留置期間中ずっと正確に推定できること、またいったんコンピュータに運動パターンを学習させると再学習なしに半年にわたって正確な三次元位置推定ができることを明らかにした<sup>11)</sup>。これは皮質脳波の長期安定性を示しており、臨床応用するうえではもっとも重要な要素でもある。

海外の報告では先述した一次元の位置が2004年に報告されて以降、皮質脳波の研究報告が増えている。その後二次元の位置推定が複数のグループから報告され<sup>12,13)</sup>、これを用いてカーソル制御ができたとの報告がある<sup>14)</sup>。運動推定に関しては指のレベルでの判別が可能との報告がある<sup>15)</sup>。また、通常の臨床で用いられる硬膜下電極は電極間隔は約1 cmであるが、精度向上のためにこれを数 mm 程度に高密度化した microECoG 電極に関する報告もある<sup>16-18)</sup>。

著者らも皮質脳波を用いて BMI の研究に取り組んでおり、これまでに、中心溝内運動野の皮質脳波が運動内容推定に有用なことを明らかにし、

$\gamma$  帯域活動を用いたロボットハンドのリアルタイム制御に成功し、運動障害の程度が強くても運動イメージ時の  $\gamma$  帯域活動を用いると運動内容推定が可能であることを明らかにしてきた。以下に著者らの研究成果を概説する。

### ■ Support vector machine を用いた運動内容推定

難治性疼痛に対する運動野電気刺激療法の最適刺激部位同定や、難治性てんかんのてんかん焦点源同定のために硬膜下電極を2週間程度留置する場合がある。また、難治性疼痛に対する運動野電気刺激療法において、より効果的疼痛緩和を目的として中心溝内に電極を留置する場合がある<sup>19)</sup>。著者らは施設内倫理委員会の承認を得て、これまでにこうした症例対象にして、留置した電極から上肢運動などの課題施行時の皮質脳波を計測し、BMI の研究を行ってきた。

運動企図や運動内容の推定を行う neural decoding (脳信号解読) は BMI の中心となる技術であり、種々の手法が報告されているが、著者らは support vector machine (SVM) という機械学習の手法を中心に用いている。

大脳における運動内容の最終出力部は一次運動野であるが、体性局在があり、ヒトでは一次運動野の大半は中心溝のなかに存在すると考えられている。そこで中心溝内電極を用いて上肢運動時の皮質脳波を計測し、SVM を用いて運動内容推定を行った。その結果、中心溝前壁から記録した皮質脳波を用いると、他の部位よりも有意に高い正解率で運動内容推定ができることが明らかになった<sup>20)</sup>。

また、どの周波数帯域が運動内容推定に有用であるかを調べた。その結果、 $\gamma$  帯域 (80~150 Hz) のパワーが運動内容推定に有用であることを明らかになった<sup>21)</sup>。さらに、被験者の運動障害の有無によらず、 $\gamma$  帯域のパワーを用いると高い運動内容推定の正解率が得られることが明らかになった (図 2)<sup>22)</sup>。運動障害の強い症例において、“握る、

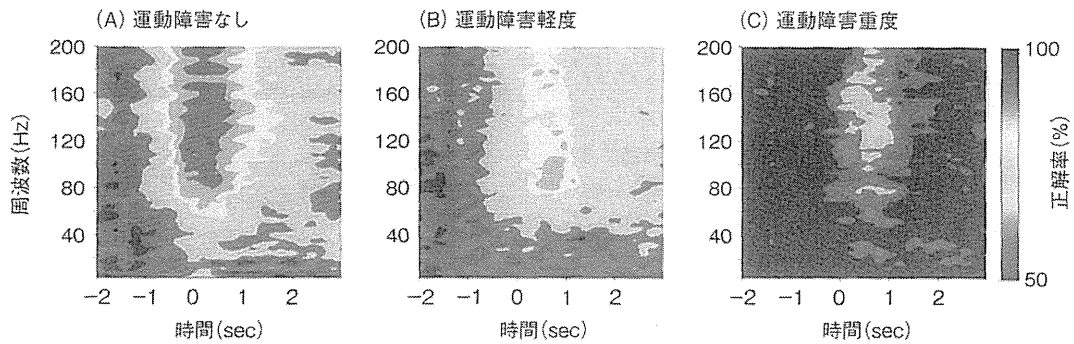


図 2 運動障害の程度と運動内容推定正解率の関係

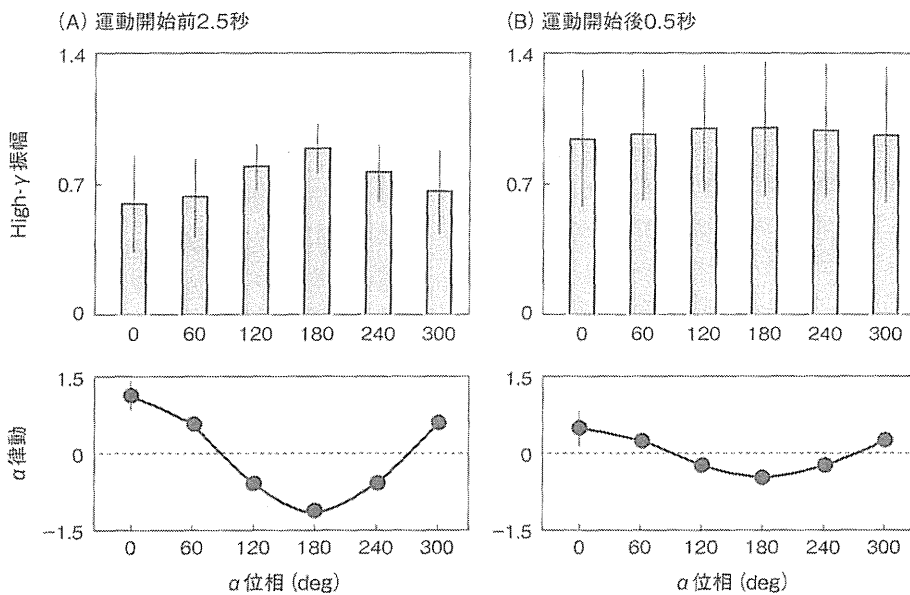


図 3 運動野では運動前に  $\gamma$  帯域の振幅が  $\alpha$  帯域の位相にカップリングする  $\alpha$  帯域の位相が 180 度のときに、 $\gamma$  帯域の振幅が大きくなっている。

肘を曲げるという運動のイメージが明確にできる被験者”では握る、肘を曲げるという2つの運動で  $\gamma$  波活動の脳内分布に明確な違いが認められたが、“運動イメージがしにくいと自覚している被験者”では  $\gamma$  波活動の脳内分布に有意な差を認めなかった。これは、被験者がどれくらい違う運動イメージを自覚してできるかということと、脳内で実際どれくらい違った活動パターンになっているかということが、対応していることを示唆しており、脳機能の再構築に関する知見として興味深い。

さらに最近では、運動制御メカニズムに関する新しい知見を得ている。手の把握時に、運動野において運動開始前に  $\gamma$  帯域活動の振幅が  $\alpha$  帯域活動の位相に同期し、運動開始直前に同期がはずれる現象 (cross frequency coupling) を発見した(図3)<sup>23)</sup>。手の把握において、この cross frequency coupling は運動開始や運動内容の制御にかかわっていることを示唆する重要な知見といえる。

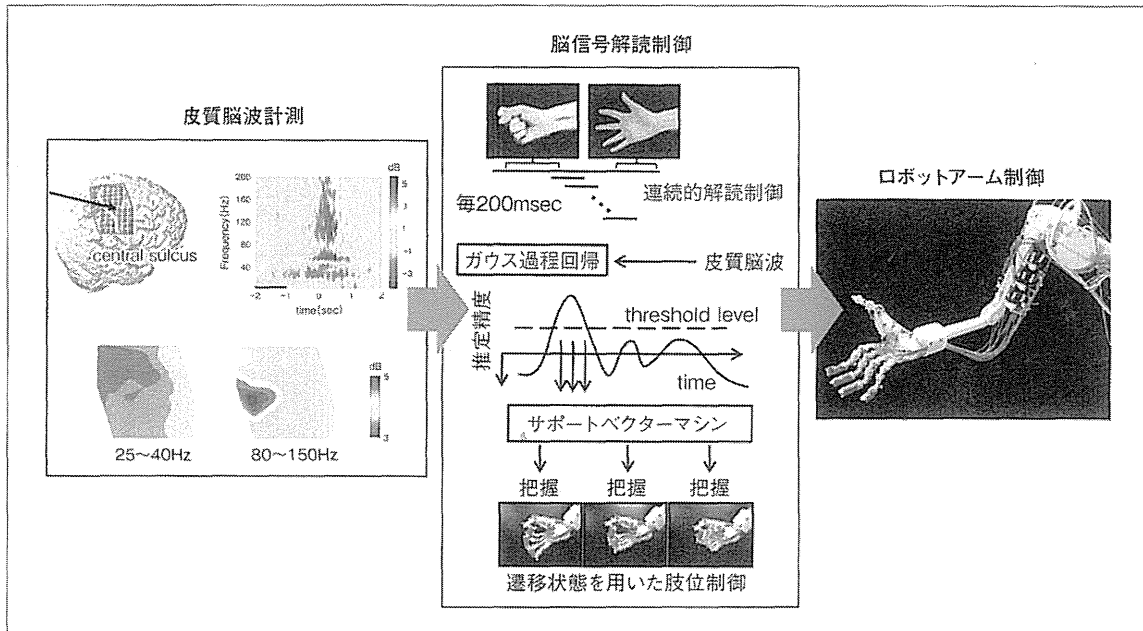


図 4 リアルタイムロボットアーム制御

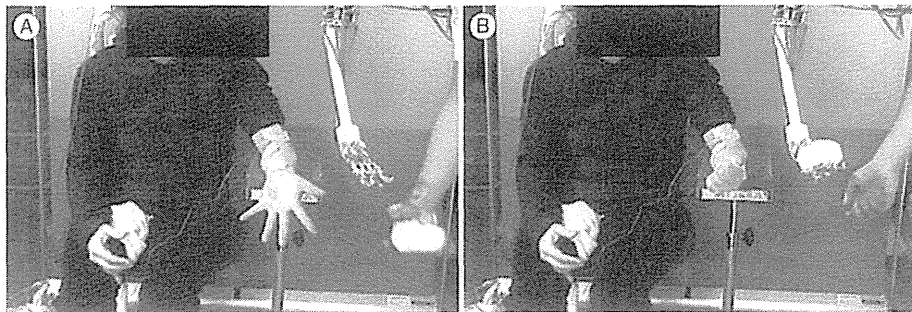


図 5 リアルタイムロボットアーム制御の様子  
A:手を開く, B:手を握る.

### ■ ロボットアームのリアルタイム制御

前項で述べた運動内容推定技術を応用して義手ロボットをリアルタイムに制御するシステムを開発した(図4)<sup>22)</sup>。このシステムでは手の把握、つまむ、開くや肘の屈曲といった基本的な上肢の運動要素を各40回程度行い、これをSVMの学習データとしてパラメータ設定を行い、つぎにそのパラメータ設定を用いてリアルタイムに連続的な

decodingと制御を行う。Gaussian process regressionという手法を用いて、計測した脳信号に対して運動推定がどの程度正確にできるかを随時評価し、運動推定が正確にできると評価されたときに限りSVMによるdecodingを行うことにより外乱ノイズに強いdecodingができるようにしている。さらに、ロボットアームの制御に遷移状態の概念を導入して、初期肢位から目的肢位に徐々に状態遷移させることによりスムーズな動作にすることができた。これらの結果、運動1回ごとの皮質脳



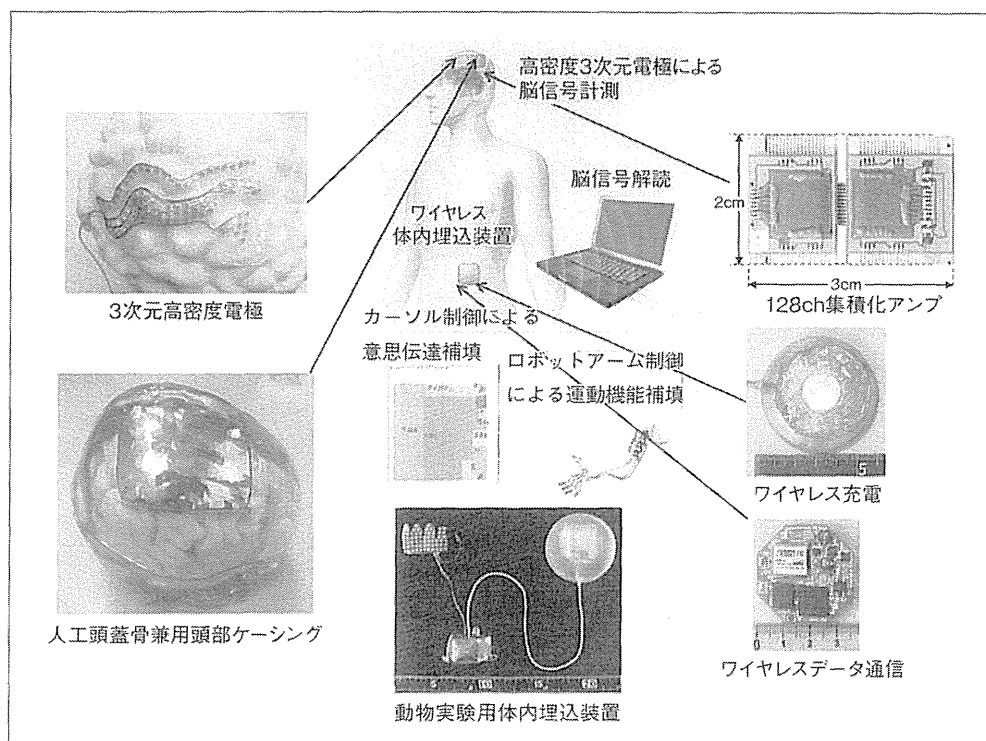


図 6 ワイヤレス体内埋込装置

波による運動の推定精度は60～80%でもロボ  
 ストな運動推定・ロボット制御法を導入すること  
 により手から肘までの制御や、物の把握や把握解除  
 など実用的な動作ができるようになった(図5)。  
 また、硬膜下電極を用いた皮質脳波計測は長期間  
 安定していることが動物実験で明らかになってい  
 る。著者らの臨床例でも約2週間という短期間の  
 電極留置のため長期の安定性は検証困難である  
 が、初回の実験から4日後でも初回の設定パラ  
 メータを利用して、リアルタイムロボットアーム  
 制御により物体の把握・把握解除ができることを  
 示せた。

### ■ ワイヤレス体内埋込装置の開発

侵襲型 BMI では臨床応用に際しては感染リス  
 ク低減のためにワイヤレス体内埋込化が必須であ  
 るが、いったん体内に埋め込むといちいち装置の  
 装着・調整の必要がなく利便性に優れる。BMI

の臨床用ワイヤレス埋込装置はまだ報告が少な  
 く、Kennedyらのグループが報告している埋込装  
 置は電極数2チャンネルであり<sup>24)</sup>、ブラウン大学  
 のグループが開発中の装置も32チャンネルとま  
 だ測定チャンネル数も少ない<sup>25)</sup>。動物実験やヒトで  
 の有線でのロボットアーム制御では100チャンネル  
 レベルのシステムを用いていることを考えると、  
 これらの装置はスペック的に十分とはいいいく  
 面がある。

そこで現在、著者らは電極数が百チャンネル以  
 上の臨床用ワイヤレス体内埋込 BMI 装置の実用  
 化をめざして現在開発を行っており、プロトタイ  
 プを試作した(図6)<sup>26)</sup>。本装置は頭部装置と腹部  
 装置からなる。頭部装置は、三次元高密度両面電  
 極、128チャンネル集積化アンプとアンプを収納  
 する人工頭蓋骨兼用頭部ケーシングからなる。腹  
 部装置は、低電力消費型ワイヤレス LAN データ  
 通信回路、非接触充電電源からなる。現在、その  
 有用性や安全性を検証するために、動物実験を開

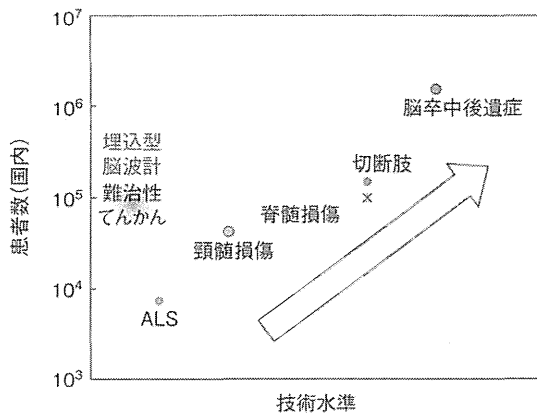


図7 技術水準と適用疾患

始したところである。

実用化においては埋込型脳波計として難治性てんかんの焦点源同定などへの応用を、むしろBMIへの応用に先だつて進めることで、段階的で着実な臨床応用ができると期待される。

### 重症 ALS 患者を対象とした有線での BMI 臨床研究

前述した成果に基づいて、重症 ALS 患者を対象としてあらたに開発した三次元高密度両面電極を3週間留置して皮質脳波を用いた運動機能・意思伝達支援システムを評価する臨床研究を開始している。これは人工呼吸器管理下にある最重症の ALS 患者3名を対象としており、主評価項目を安全性、副次評価項目を上肢運動推定の正解率、ロボットアームの制御能、意思伝達能としている。現在1例目の評価が終了したところである。

### 今後の展望

著者らが開発を進めている皮質脳波を用いた低侵襲BMIを中心に、侵襲型BMIについて紹介した。侵襲型BMIは体内埋込装置を用いた高性能の機能代替技術として臨床応用が期待される。まずはALSなどの稀少疾患ではあるが、最重症の身体障害への臨床応用をめざし、技術の進歩により

性能が向上すれば、脊髄損傷、切断肢、脳卒中後遺症など障害の程度は低いが患者数が多い疾患にも適用が可能になると考えられ、医療機器としての潜在的市場規模は大きい(図7)。また、埋込装置はまずは埋込脳波計として臨床応用して、より患者数の多い難治性てんかんを対象とすることにより実用化障壁を低減し、段階的で着実な臨床応用が可能となろう。

謝辞：本稿で紹介した研究の一部は、文部科学省の脳科学研究戦略推進プログラム「日本の長をを活かしたBMIの統合的研究開発」、厚生労働省の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、文部科学省の橋渡し研究加速ネットワークプログラム、ならびに日本学術振興会の科学研究費補助金23390347により行われている。

### 文献

- 1) Kamitani, Y. et al.: *Nat. Neurosci.*, **8**: 679-685, 2005.
- 2) Chapin, J. K. et al.: *Nat. Neurosci.*, **2**: 664-670, 1999.
- 3) Wessberg, J. et al.: *Nature*, **408**: 361-365, 2000.
- 4) Serruya, M. D. et al.: *Nature*, **416**: 141-142, 2002.
- 5) Taylor, D. M. et al.: *Science*, **296**: 1829-1832, 2002.
- 6) Georgopoulos, A. P. et al.: *J. Neurosci.*, **2**: 1527-1537, 1982.
- 7) Velliste, M. et al.: *Nature*, **453**: 1098-1101, 2008.
- 8) Hochberg, L. R. et al.: *Nature*, **442**: 164-171, 2006.
- 9) Hochberg, L. R. et al.: *Nature*, **485**: 372-375, 2012.
- 10) Collinger, J. L. et al.: *Lancet*, **381**: 557-564, 2013.
- 11) Chao, Z. C. et al.: *Front Neuroengineering*, **3**: 3, 2010.
- 12) Schalk, G. et al.: *J. Neural Eng.*, **4**: 264-275, 2007.
- 13) Pistohl, T. et al.: *J. Neurosci. Methods.*, **167**: 105-114, 2008.
- 14) Schalk, G. et al.: *J. Neural Eng.*, **5**: 75-84, 2008.
- 15) Miller, K. J. et al.: *J. Neurosci.*, **29**: 3132-3137, 2009.
- 16) Wang, W. et al.: *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, **2009**: 586-589, 2009.
- 17) Van Gompel, J. J. et al.: *Neurosurg. Focus*, **25**: E23, 2008.
- 18) Kellis, S. S. et al.: *Neurosurg. Focus*, **27**: E9, 2009.
- 19) Hosomi, K. et al.: *Clin. Neurophysiol.*, **119**: 993-1001, 2008.
- 20) Yanagisawa, T. et al.: *NeuroImage*, **45**: 1099-1106, 2009.
- 21) Yanagisawa, T. et al.: *J. Neurosurg.*, **114**: 1715-1722, 2011.
- 22) Yanagisawa, T. et al.: *Ann. Neurol.*, **71**: 353-361, 2012.
- 23) Yanagisawa, T. et al.: *J. Neurosci.*, **32**: 15467-15475, 2012.

---

24) Guenther, F. H. et al.: *PLoS One*, **4** : e8218, 2009.  
25) Aceros, J. et al.: *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, **2011** : 2300-2306, 2011.

26) Hirata, M. et al.: *IEICE Trans. Commun.*, **E94-B** : 2448-2453, 2011.

\* \* \*

# 脳律動変化にもとづいた脳電磁計測と ブレイン・マシン・インターフェース

平田 雅之

Key words: ブレイン・マシン・インターフェース、脳律動、脳電磁計測、脳磁図、皮質脳波

**【要旨】** 閉眼時の  $\alpha$  blocking など脳活動にともなって大脳の律動状態が変化することが知られている。我々はこの脳律動変化を脳磁図や皮質脳波を用いて計測し、感覚・運動・言語等の脳機能の局在や時間的推移を調べ、脳外科の術前評価に用いてきた。たとえば、末梢神経電気刺激により対応する一次体性感覚野に high  $\gamma$  帯域の同期反応が認められることや、黙読課題により Broca 野に low  $\gamma$  帯域の脱同期反応が認められることを明らかにし、術前の中心溝同定・言語優位半球評価や機能局在評価に用いてきた。最近ではこうした知見をブレイン・マシン・インターフェースに応用して、皮質脳波を用いてロボットアームのリアルタイム制御を達成した。さらに位相情報解析により、運動前に high  $\gamma$  帯域の振幅が  $\alpha$  帯域の位相にカップリングしていることを明らかにして、運動制御のメカニズムへの関連性を調べている。本稿では、こうした脳律動変化を用いた脳電磁イメージングとブレイン・マシン・インターフェースへ応用について紹介する。

## はじめに

脳波では閉眼時に頭頂後頭部中心に出現している  $\alpha$  波が開眼によりその振幅が減弱する現象は広く知られており  $\alpha$  blocking と呼ばれる。また安静時に正中部中心に認められる  $\alpha$  波よりやや先鋭な  $\alpha \sim \beta$  帯域の波は  $\mu$  波と呼ばれるが、これも運動にともなってその振幅が減弱する。これは運動関連脱同期現象 (movement-related desynchronization) と呼ばれる<sup>1)</sup>。これらはいずれも脳律動変化と呼ばれる現象で、これら以外にもほぼ全ての脳活動にともなって大脳の律動状態が変化する。これらの脳律動変化は脳機能局在を反映することが明らかになり、脳磁図や皮質脳波といった比較的精度の高い検査方法を用いて臨床的な脳機能局在評価にも用いられるようになってきており、最近ではブレイン・マシン・インターフェー

スへ応用されつつある。本稿では、こうした脳律動変化を用いた脳電磁イメージングとブレイン・マシン・インターフェースへ応用について紹介する。

## I. 脳律動変化にもとづいた脳電磁計測とその臨床応用

我々はこの脳律動変化を脳磁図や皮質脳波を用いて計測し、感覚・運動・言語等の脳機能の局在や時間的推移を調べ、脳外科の術前評価に用いてきた。脳磁図解析では脳律動変化の局在を正確に推定するために、空間フィルターの一種である beamformer 法を導入した<sup>2)</sup>。まず、末梢神経電気刺激により対応する一次体性感覚野に high  $\gamma$  帯域の同期反応が認められることを明らかにして術前の中心溝同定に用いてきた。例えば正中神経刺激により対側の中心溝後壁に体性感覚誘発磁界が得られることが従来から分かっていたが、我々は

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学教室

beamformer 法を用いて脳磁図解析し、high  $\gamma$  帯域活動が対側中心溝後壁から中心前回に生じることを明らかにした<sup>3)</sup>。この正中神経刺激に対する対側の high  $\gamma$  帯域活動は安定して計測できるため、術前の中心溝同定に有用である<sup>4)</sup>。また、手の把握課題にて  $\beta$  帯域の脱同期反応（信号強度の減弱）が対側の中心溝前壁から中心前回に認められることを明らかにした<sup>1)</sup>。この脱同期反応の局在性は末梢神経刺激による high  $\gamma$  活動ほどではないが、運動機能局在を直接反映する評価法として有用である。手指把握課題でなく、finger tapping 課題で運動のタイミングをより揃えることにより、運動課題でも high  $\gamma$  活動を検出できることが報告されており<sup>5)</sup>、より正確な非侵襲運動機能局在評価法として期待できる。硬膜下電極（脳表面に直接留置した電極）から記録した運動時の皮質脳波では、この high  $\gamma$  活動が明瞭に認められ、この high  $\gamma$  活動の局在は大脳皮質電気刺激による運動機能局在とよく一致している（図 1）。大脳皮質電気刺激はけいれん発作誘発の危険性があるが、脳律動変化にもとづいた方法ではその危険性はなく、電気刺激によらない新しい機能局在評価

法として期待できる。

言語機能に関しては、単語の黙読課題により Broca 野に low  $\gamma$  帯域の脱同期反応が認められることを明らかにした<sup>6)</sup>。この low  $\gamma$  帯域の脱同期反応は、ワダテストによる言語優位半球の結果や皮質電気刺激による言語機能局在の結果とよく一致しており、術前の言語優位半球評価や言語機能局在評価に有用である<sup>7)</sup>。さらに Beamformer 解析において time window をスライドさせて解析することにより脳律動変化の時間変化を調べた。その結果、 $\theta$  帯域活動が後頭葉視覚野、後部言語領野、前部言語領野・運動領野の順に先行して生じ、その後後部言語領野に  $\alpha$  帯域の脱同期反応、前部言語領野に low  $\gamma$  帯域の脱同期反応、運動領野に  $\beta$  帯域の脱同期反応が同時並列的に生じることが明らかになった<sup>8)</sup>。これは言語機能の脳内処理過程を反映しているものと考えられ、今後さらに神経生理学的意義の解明が期待される。言語機能に関しても、皮質脳波を用いると high  $\gamma$  帯域活動を検出することができ、これは皮質電気刺激による言語機能局在の結果とよく一致しており（図 2）、電気刺激によらない新しい機能局在評価法として期

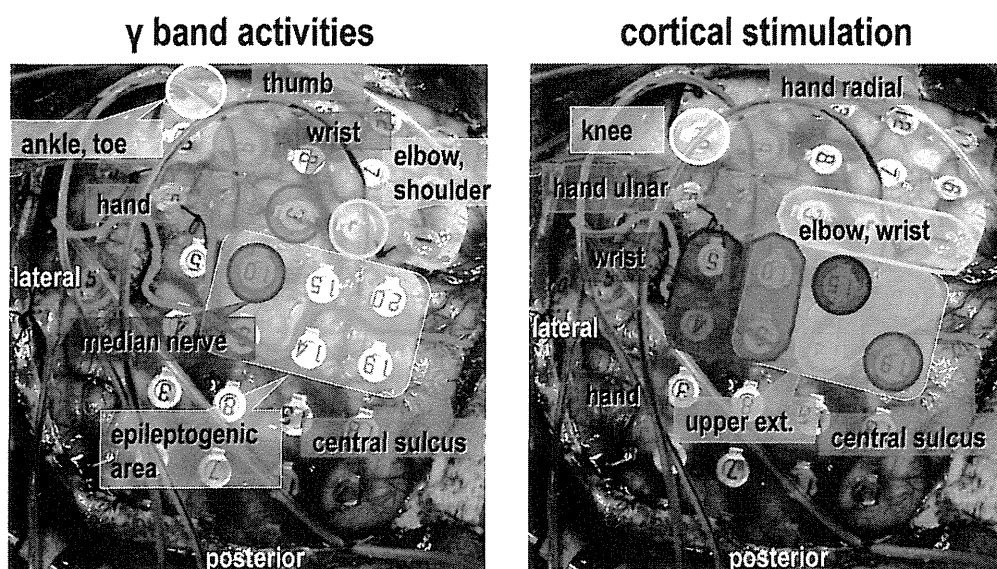


図 1. 運動課題に対する  $\gamma$  帯域活動の領域と high gamma 帯域運動野の活動。両者の局在がよく一致していることが分かる。

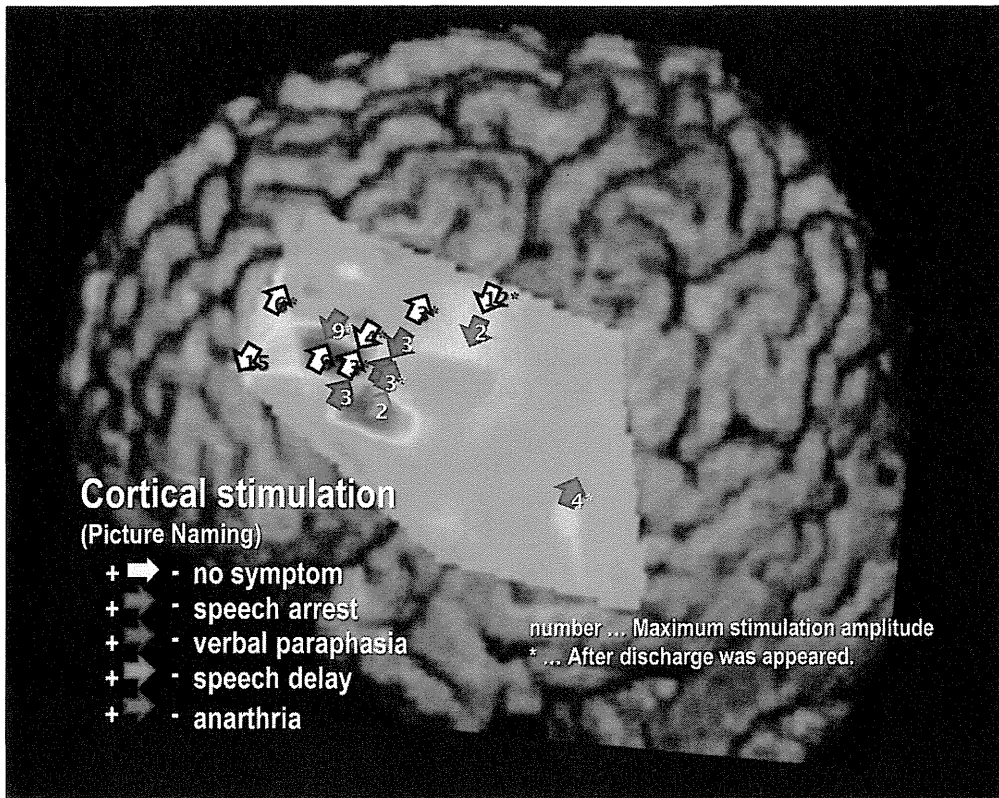


図2. 皮質脳波で high  $\gamma$  活動が生じる領域と皮質電気刺激による脳機能局在との関連

待できる。

## II. 脳律動変化にもとづいたブレイン・マシン・インターフェース

最近ではこうした脳律動変化の知見はブレイン・マシン・インターフェース (BMI) に応用されている。我々は皮質脳波から得られる脳律動変化を BMI に用いて、単一試行で運動内容の推定を行い、ロボットアームのリアルタイム制御を行っている。難治性疼痛にて運動野電気刺激療法のために運動野に硬膜下電極を留置した患者を対象として、手の把握、開く、摘むの3種の運動課題時に皮質脳波脳律動変化を用いてサポートベクターマシンで単一試行の運動内容推定を行った。どの時間帯のどの周波数帯域で最も運動内容推定正解率が高いかを調べたところ、運動開始直後の high  $\gamma$  帯域にて最も運動内容推定の正解率が高くなる

ことが明らかになった<sup>9)</sup>。また、種々程度の運動障害がある難治性てんかんや難治性疼痛の治療目的にて運動野に電極を留置した患者を対象として単一試行の運動内容推定を行ったところ、運動障害の程度によらず high  $\gamma$  帯域にて最も運動内容推定の正解率が高くなることが明らかになった(図3)<sup>10)</sup>。ついで high  $\gamma$  帯域活動を用いてロボットアームのリアルタイム制御システムを開発し、硬膜下電極を留置した患者に適応し、ロボットアームのリアルタイム制御に成功した。

さらに運動時の皮質脳波を位相情報解析したところ、運動前に high  $\gamma$  帯域の振幅が  $\alpha$  帯域の位相にカップリングしていることが明らかになった(図4)<sup>11)</sup>。運動開始時にはこのカップリングは消退すること、カップリングが生じる領域は high  $\gamma$  活動が生じる領域を包含する比較的広い領域で生じること、などから、この現象は運動開始制御に

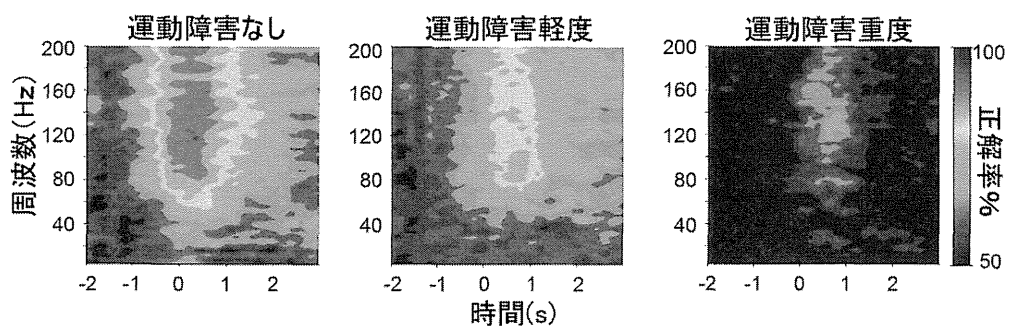


図3. 運動障害の程度と運動内容推定正解率  
 運動障害の程度によらず、high  $\gamma$  活動を用いると運動内容推定正解率が高い。

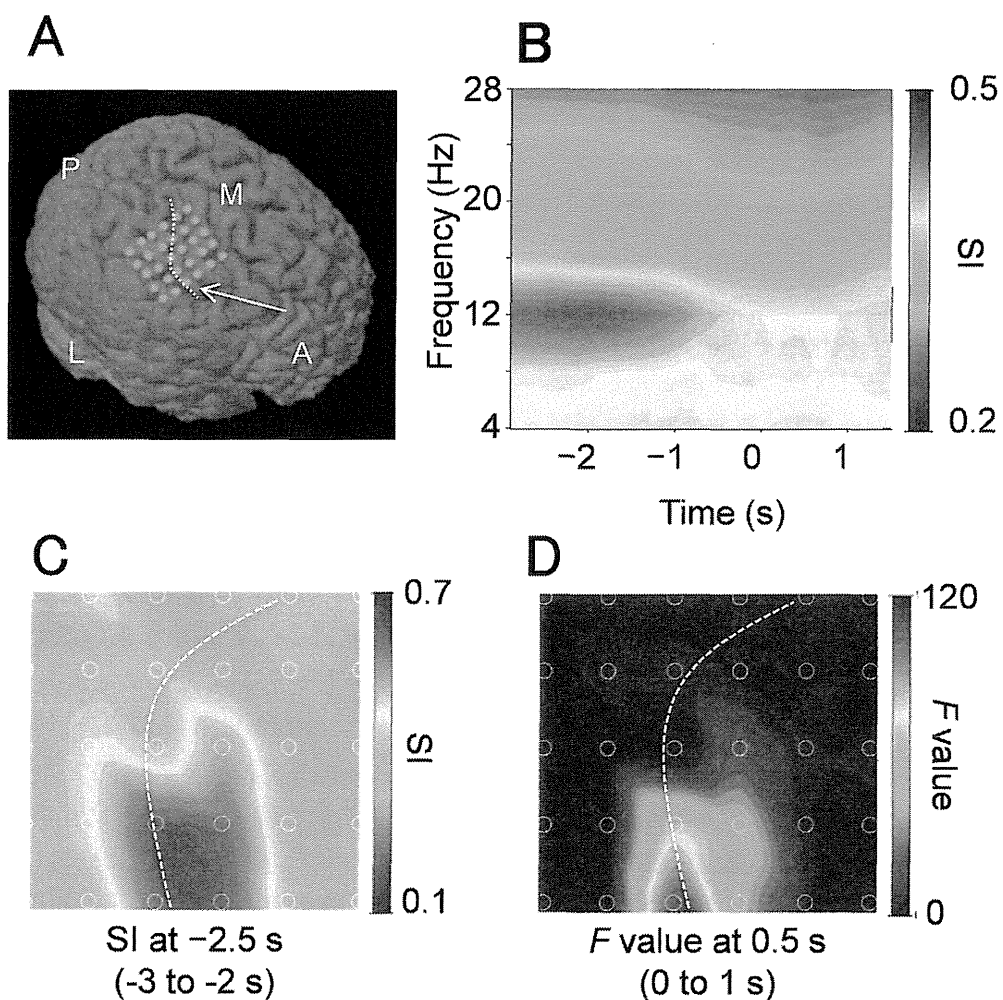


図4. 運動領域における位相-振幅カップリング  
 A. 電極位置。B. high  $\gamma$  帯域とのカップリングの強さ。運動開始前に 12Hz 帯域で high  $\gamma$  帯域活動とのカップリングが強く、運動開始直前にカップリングが減弱する。C. カップリングが生じる領域。D. high  $\gamma$  活動の領域。

重要な働きをしていることが示唆される。

### III. まとめ

脳律動変化にもとづいた脳機能マッピングやBMIについて我々の研究成果を中心に紹介した。脳律動変化にもとづいた神経生理学的脳機能解析は脳機能マッピングや、BMIによる運動・コミュニケーション支援に有用であると考えられる。今後はカップリング現象の解明など、脳律動に対する理解をさらに深め、臨床応用を進めたい。

### 謝辞

本研究の一部は文部科学省の脳科学研究戦略推進プログラム「日本の特長を活かしたBMIの統合的研究開発」、厚生労働省の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、ならびに日本学術振興会の科学研究費補助金 23390347により行われている。

### 文献

- 1) Taniguchi M, Kato A, Fujita N, Hirata M, Tanaka H, Kihara T, Ninomiya H, Hirabuki N, Nakamura H, Robinson SE et al. (2000) Movement-related desynchronization of the cerebral cortex studied with spatially filtered magnetoencephalography. *Neuroimage* 12: 298-306.
- 2) Hirata M, Yoshimine T. (2013) Clinical application of neuromagnetic recordings: from functional imaging to neural decoding. *IEICE Trans Electron* E96-C: 313-319.
- 3) Hirata M, Kato A, Taniguchi M, Ninomiya H, Cheyne D, Robinson SE, Maruno M, Kumura E, Ishii R, Hirabuki N et al. (2002) Frequency-dependent spatial distribution of human somatosensory evoked neuromagnetic fields. *Neurosci Lett* 318: 73-76.
- 4) 平田雅之, 依藤史郎, 吉峰俊樹. (2009) 開口合成脳磁図 (SAM) を用いた脳機能解析とその医療応用. *生体医工学* 47: 136-141.
- 5) Cheyne D, Bells S, Ferrari P, Gaetz W, Bostan AC. (2008) Self-paced movements induce high-frequency gamma oscillations in primary motor cortex. *NeuroImage* 42: 332-342.
- 6) Hirata M, Kato A, Taniguchi M, Saitoh Y, Ninomiya H, Ihara A, Kishima H, Oshino S, Baba T, Yorifuji S et al. (2004) Determination of language dominance with synthetic aperture magnetometry: comparison with the Wada test. *Neuroimage* 23: 46-53.
- 7) Hirata M, Goto T, Barnes G, Umekawa Y, Yanagisawa T, Kato A, Oshino S, Kishima H, Hashimoto N, Saitoh Y et al. (2010) Language dominance and mapping based on neuromagnetic oscillatory changes: comparison with invasive procedures. *J Neurosurg* 112: 528-538.
- 8) Goto T, Hirata M, Umekawa Y, Yanagisawa T, Shayne M, Saitoh Y, Kishima H, Yorifuji S, Yoshimine T. (2011) Frequency-dependent spatiotemporal distribution of cerebral oscillatory changes during silent reading: a magnetoencephalographic group analysis. *NeuroImage* 54: 560-567.
- 9) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Goto T, Kishima H, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T. (2011) Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticography signals. *J Neurosurg* 114: 1715-1722.
- 10) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kishima H, Matsushita K, Goto T, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T. (2012) Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Ann Neurol* 71: 353-361.
- 11) Yanagisawa T, Yamashita O, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Goto T, Yoshimine T, Kamitani Y. (2012) Regulation of motor representation by phase-amplitude coupling in the sensorimotor cortex. *J Neurosci* 32: 15467-15475.



# Electromagnetic neuroimaging and brain-machine interfaces based on the cerebral oscillatory changes

Masayuki Hirata

Key words : brain-machine interface, oscillation, electromagnetic neuroimaging, magnetoencephalography, electrocorticography

---

It is well known that cerebral oscillation changes related to brain activities such as an alpha-blocking phenomenon due to eye closure. We introduced the cerebral oscillatory changes to presurgical functional mapping, by measuring them using magnetoencephalography and electrocorticography, and by evaluating their spatiotemporal distribution of sensory, motor and language functions. We found that peripheral nerve stimulation evokes high  $\gamma$  activities in the contralateral primary somatosensory cortex, and that language tasks induce low  $\gamma$  desynchronization in the prefrontal language areas. We clinically applied these findings to the identification of the central sulcus and the determination of language dominance.

More recently, we applied these findings to brain machine interfaces. We demonstrated that electrocorticograms have motor information sufficient to control of a robot arm in real time. Furthermore, we found using phase analyses that, before movements, the amplitude of high  $\gamma$  band activities is coupled to the phase of  $\alpha$  band activities in the broader areas including the corresponding somatotopic areas. This finding is of great interest from the view point of motor control mechanism. In this paper, we describe our challenge to electromagnetic neuroimaging and brain-machine interfaces based on the cerebral oscillatory changes.

## 皮質脳波を用いたワイヤレス体内埋込型運動・意思伝達機能補填装置

An electrocorticographic implantable wireless system for motor and communication control



吉峰 俊樹<sup>1)\*1</sup> 平田 雅之<sup>2)\*2</sup>  
Toshiki Yoshimine Masayuki Hirata

1) 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学 教授  
Professor, Department of Neurosurgery, Osaka University Medical School

2) 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学 特任准教授  
Specially-Appointed Associate Professor, Department of Neurosurgery, Osaka University Medical School

### 1. 試験物と対象疾患

試験物は皮質脳波を用いたワイヤレス体内埋込型運動・意思伝達機能補填装置で、対象疾患は筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS), 頸髄損傷, 筋ジストロフィーです (Table 1). こうした患者では四肢の完全な麻痺

や発語障害によって大きなストレスに曝されます. こうした機能障害を支援するために我々は手術をして脳の表面に電極を置き, そこから測った脳信号を解読し, ロボットアームを思った通りにコントロールしたりカーソルをコントロールして文章を作成する, 機能支援システムを文部科学省の脳科学研究戦略推進プログラムで平成20 (2008) 年度から開発してきました.

Table 1 皮質脳波を用いたワイヤレス体内埋込型運動・意思伝達機能補填装置

文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム 平成24年度成果報告会	
シーズB-4	
皮質脳波を用いたワイヤレス体内埋込型運動・意思伝達機能補填装置	
発表者 分担研究者 平田雅之 (脳神経外科学)	
拠点	国立大学法人大阪大学
代表研究者	吉峰俊樹 (脳神経外科学)
プロジェクトマネージャー	森脇 崇 (未来医療センター)
分担機関	独立行政法人情報通信研究機構
代表研究者	鈴木隆文 (脳情報通信融合研究センター)
試験物名称: 皮質脳波を用いたワイヤレス体内埋込型運動・意思伝達機能補填装置 (W-HERBS: Wireless Human ECoG-based real-time BMI system)	
対象疾患: 筋萎縮性側索硬化症, 頸髄損傷, 筋ジストロフィー	

\*1 研究代表者.

\*2 発表者 (写真).

## 2. これまでの研究成果

難治性疼痛等の患者で臨床研究を行って、現在までに患者の皮質脳波だけからロボットアームをコントロールすることに成功しています (Fig. 1)。こうした成果を踏まえて、平成23 (2011) 年度から厚生労働科学研究で、ワイヤレスではありませんが、有線接続でALSの患者3名に3週間電極を留置し短期間のシステムの安全性と機能性を検討する研究を始めており、ちょうど現在第1例目の患者が入院しているところです。

## 3. 試験物の概要と知財確保状況

一方こういった成果を最終的に実用化するためには、装置を体内に埋め込んでワイヤレス化し、在宅で使えるようにしなければなりません。このワイヤレス体内埋込装置の実用化開発をこの研究で行う予定です (Fig. 2)。現在までにプロトタイプをつくりました。その中にいろいろな要素部品があり、脳から高精度で脳信号を記録する3次元

の脳表電極、集積回路を収納する頭蓋骨にフィットする頭部ケーシング、128chの集積化アンプ、非接触充電電源、ワイヤレス通信回路、等を開発してきました。

知財に関しても、それぞれの要素部品に対して国内、国外の特許を出願を進めています。電極に関しては有線での臨床試験に使うので非臨床試験をGLP基準で行いました。

## 4. 開発ロードマップ

開発のロードマップに関しては、平成26 (2014) 年度末までに医師主導治験を申請する予定で進めています。進捗状況ですが (Table 2)、今年度 (2012年度) はワイヤレス体内埋込装置の治験届出用の仕様、規格を策定中です。またGLP準拠の非臨床試験の計画を策定しました。知財・市場調査はトムソン・ロイター社と特許の侵害調査を行っています。またサルで長期埋込試験を開始しています。さらにALSの患者を対象とした有線でのBMI (brain machine interface) の臨床研究を厚生労働科学研究で開始しています。

Fig. 1 試験物に関連した研究成果



(Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, et al. Electroencephalographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Ann Neurol*. 2012; 71 (3): 353-61.)

Fig. 2 試験物の概要と知財確保状況：W-HERBS: Wireless Human ECoG-based real-time BMI system

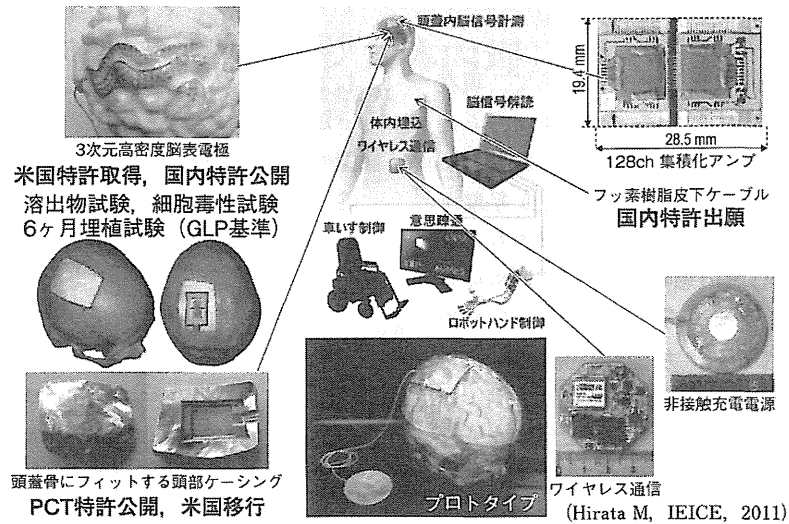


Table 2 開発の進捗状況

<ul style="list-style-type: none"> <li>● ワイヤレス体内埋込装置の治験届出用の仕様・規格策定中。             <ul style="list-style-type: none"> <li>－材料, GLP 試験</li> </ul> </li> <li>● GLP 準拠非臨床試験計画案を作成した。             <ul style="list-style-type: none"> <li>－細胞毒性試験, 皮膚感作試験, 皮内反応試験, 染色体異常試験, 復帰突然変異試験, 全身毒性試験, 皮下埋植による重急性毒性試験</li> </ul> </li> <li>● 知財・市場調査             <ul style="list-style-type: none"> <li>－トムソン・ロイター社と特許侵害調査, patent map 作成</li> <li>－Key opinion leader へのインタビュー</li> </ul> </li> <li>● サルで長期埋込試験を開始。</li> <li>● ALS 患者を対象とした有線での BMI の臨床研究を開始。</li> <li>● 集積化アンプに関して研究用から市販用に設計変更開始。</li> </ul>
---

集積化アンプに関しては研究用から市販用の回路に設計変更を開始しています。

### 5. 治療学的ポジショニングと競合製品・技術

治療学的なポジショニングと競合製品・技術について広範囲に考えてみますと (Fig. 3), まず全面介護や文字盤を使った意思疎通は人手がかかるため大きなコストがかかります。身体障害をアシストする装置は現在、電動車いすや筋電センサを

利用した意思伝達装置やアシストスーツ等が開発され実用化されつつあります。これらはコストは比較的低いかもしれませんが、全く四肢が動かなくて筋電図が出ない方、発話障害の強い患者には使えません。

我々の装置は脳機能だけが残っている閉じ込め状態の患者にも適応できる技術です。現在米国では刺入電極を用いる方法が主流ですが、長期安定性に関して問題点があり未だに解決していません。我々の装置はそれに対して長期安定しているということで優位性があると考えています。