

成果報告書

脳PRO 文部科学省
脳科学研究戦略推進プログラム

課題

2008-2010



はじめに

文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」は、社会への応用を明確に見据えた脳科学研究を戦略的に推進し、その成果を社会に還元することを目的にスタートしました。課題Aから課題Fの研究組織を構成し、戦略的に研究を推進しております。このうち、課題B＜ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の開発－個別研究事業＞は、平成20年度より研究を実施しておりましたが、平成22年度で3年間の事業が完了しました。ここに本事業の成果をご報告させていただきます。

今後もご意見をいただきながら、社会に貢献する脳科学の実現を目指し一層努力して参りたいと思います。

平成23年10月

脳科学研究戦略推進プログラム

課題B プログラムディレクター

中西 重忠

目 次

■「脳科学研究戦略推進プログラム」とは	…1	BMI 操作性向上を可能とする 脳可塑性誘導手法の研究開発	…11
■課題 B 成果報告		京都大学大学院医学研究科 美馬 達哉	
高解像度人工網膜電極の開発・評価	…2	脳情報の解読と制御に関する統合的研究	…12
大阪大学大学院医学系研究科 不二門 尚		順天堂大学医学部 北澤 茂	
高分解能人工網膜デバイスの開発	…3	前頭葉のニューロン集団の活動から、意図・運動・ 知覚を分離してデコーディングするための基礎研究	…13
奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科 太田 淳		玉川大学脳科学研究所 坂上 雅道	
BMIを中心とした脳科学研究に対する 倫理審査手法の開発	…4	非侵襲型ブレインマシンインターフェースの研究開発	…14
東京大学大学院医学系研究科 赤林 朗		筑波大学大学院システム情報工学研究科 山海 嘉之	
ヒトにおける脳内植込み電極と 体内埋設刺激デバイスを用いた BMI の開発	…5	超 NIRS 解像度脳シグナルを用いた 次世代 BMI の開発	…15
日本大学大学院医学研究科 片山 容一		東北大学大学院生命科学研究科 飯島 敏夫	
連合野 1ミリ領域の平均神経活動が表す 体力カテゴリー関連情報	…6	光を用いた脳への情報入力を可能にするフォトバイオ- オプト・エレクトロ BMI システムの構築とその定量的評価	…16
理化学研究所 脳科学総合研究センター 田中 啓治		東北大学大学院生命科学研究科 八尾 寛	
大規模双方向グリッド電極システムの開発	…7	低侵襲高空間分解能シリコンウイスカ 剣山型神経電極アレイの開発	…17
理化学研究所 脳科学総合研究センター 藤井 直敬		豊橋技術科学大学電気・電子 情報工学系 河野 剛士	
筋電信号を中心とした指までを含む 多自由度 BMI の開発	…8	脳内情報表現を用いた ヒューマンインターフェース技術の研究	…18
東京工業大学 ソリューション研究機構 小池 康晴		(株)日立製作所中央研究所 相良 和彦	
大脳視覚連合野の皮質脳波から文字 / 図形を 直接指示する低侵襲 BMI	…9	大脳聴覚野の直接電流刺激法による 聴覚 BMI の開発	…19
新潟大学大学院医歯学総合研究科 長谷川 功		山梨大学大学院医学工学総合研究部 佐藤 悠	
BMI 用マルチニューロン記録解析法の開発と 神経可塑性の解析	…10		
京都大学大学院文学研究科 櫻井 芳雄			

脳科学研究戦略推進プログラムとは

現代社会は少子高齢化、生活様式の多様化、複雑化が進み、心身ともに様々な問題を抱える人が著しく増えてきています。一方、脳科学研究は近年めざましい発展を遂げています。そこで、脳科学委員会*における議論を踏まえ、「誰しもが心身ともに健康に過ごせる」未来を築くため、文部科学省が平成20年度より「脳科学研究戦略推進プログラム」(脳プロ)を開始いたしました。

脳プロは、「社会への貢献」を明確に見据え、現代社会において特に重点的に推進すべき課題を選定し、文部科学省からの委託により研究を進めるプログラムです。脳プロでは、課題Aから課題F、生命倫理および脳基盤の研究課題を構成し、それぞれの課題を担当するプログラムディレクター・プログラムオフィサーの指導・助言の下、戦略的に研究を推進しています。

課題A・Bでは、国が定めた重点的に推進すべき研究領域のうちの、「脳と情報・産業(安全・安心・快適に役立つ脳科学)」を担います。

課題Bは個別研究事業として18の課題を実施し、拠点整備事業である課題Aの研究を補完する要素的研究や関連技術の開発に取り組んできました。

様々な可能性を秘めているBMI、医療・福祉分野での実用化はもとより、他産業での応用にも期待されています。



* 脳科学委員会

脳科学研究を戦略的に推進するための長期的展望に立つ基本的構想及び推進方策の検討を行うため、平成19年11月、文部科学省の科学技術・学術審議会の下に設置。文部科学大臣が科学技術・学術審議会に対し、「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について」を諮問。それを受け、脳科学委員会にて検討し、平成21年6月に第1次答申をとりまとめた。

高解像度人工網膜電極の開発・評価



不二門 尚

FUJIKADO, Takashi,
MD, PhD

大阪大学大学院医学系研究科 医用工学講座感覚機能形成学
教授, 医学博士

1978年東京大学大学院工学研究科修士課程(物理工学)修了。1982年大阪大学医学部卒業。1988年国立大阪病院眼科医員, 1992年大阪大学医学部眼科助手, 1996年同講師, 1998年大阪大学医学部器官機能形成学教授(眼科兼担)を経て2001年より現職。

目的

- ・視細胞変性患者の視機能回復を目指した人工網膜システムの開発
- ・刺激用多極電極を高密度化し、文字認識が可能な高解像度の視機能を提供するためのシステムに必要な技術とその評価方法の確立
- ・神経栄養因子の徐放電極により網膜に残存する神経細胞を保護する技術の開発

成果

- ・臨床試験用の人工網膜システムの埋込術式の確立と生体における安全性と機能性の評価を確立した。
- ・電極の高密度化のための電極材料・加工法の開発と、その安全性、耐久性、機能性の評価法を確立した。
- ・神経栄養因子の徐放細胞を電極に封入する基盤を確立した。

私たちの視覚は、目に入った光情報を網膜の視細胞が電気信号に変換して脳に送ることによって成立しています。この視細胞が変性し失明に至る遺伝性疾病に網膜色素変性があり、全世界に300万人、日本には3～5万人の患者がいるといわれていますが、その有効な治療法は未だありません。しかし、視細胞変性網膜を電気刺激すると脳に神経信号が伝わって光覚(擬似光覚)が発生することが知られており、この現象を利用した人工網膜システムの開発が世界中で進められています。これは、メガネに取り付けた小型ビデオカメラで光情報を受け取り、その各画素に対する輝度情報を基に、網膜に埋め込んだ多点刺激電極を通じて網膜の各部分に電流刺激を与え、擬似光覚の2次元配列像として視覚像を発生させるものです。

私たちは、網膜の外に電極を配置する

安全な刺激法(脈絡膜上-経網膜刺激法)を考え、その方法に基づくシステムを作製して2例の亜急性臨床試験に成功しました(下図)。そのシステムでは、眼前に出された指の本数が分かる程度の視力(指数弁)に相当する視機能の回復が可能ですが、本プロジェクトでは多点刺激電極の電極密度を現在の5mm²あたり3×3本から7×7本に高めて文字認識などの高い視機能を提供するシステムの開発を目指しています。

ただし、高密度化のために各刺激電極の表面積を小さくすると、現在のプラチナ製電極では光覚発生に必要な量の電流が流れなくなります。そこで、電荷注入能力(電気的に網膜細胞を刺激・興奮させる能力)の高い酸化イリジウムなどの素材を使った高解像度の人工網膜システムを、奈良先端科学技術大学院大学の太田淳教授の

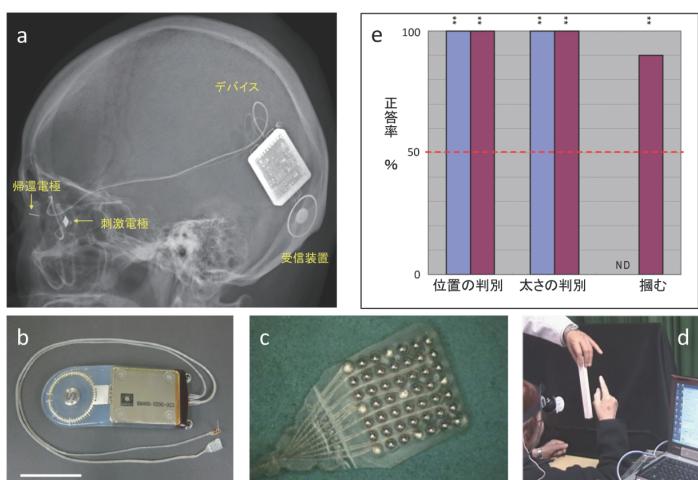
グループと共同開発しています。私たちはこれまでに、酸化イリジウム製電極を完成させ、その電化注入能力の高さを動物への埋植実験で確認しました。また、電極表面に特殊加工を施して表面積を最大50倍に拡大する技術を組み合わせ、より高密度な電極の作成とその安全確認、機能評価の方法を確立しました。さらに、視細胞変性の進行と残存する網膜神経回路を保護する機能を人工網膜システムに加えるため、電極から栄養因子を細胞に持続的に供給するための基礎技術を開発しました。一方、電極の高密度化に伴い、体内に埋め込まれる刺激装置や電源装置の回路も複雑化します。

今後は、これらのシステム構成要素の信頼性・安全性を確認しながら、慢性埋植臨床試験に向けたシステムの完成を目指しています。

多点電極の術式開発と臨床試験

亜急性臨床試験において網膜色素変性のボランティアに埋植された人工網膜システムとボランティアの視覚弁別実験結果。

a. 埋植されたシステムのX線写真 b. システムの全体像:受信装置(環状部)と刺激装置本体とからなるデバイスと多点電極および帰還電極とそれらをつなぐケーブルから構成されている。スケール:3cm c. 49極多点電極(実際に刺激可能なのは9極) d. 視覚弁別課題遂行中のボランティア(左下):実験者(白衣)が提示した標的物(白い箸箱)の位置をボランティアが右手で示そうとしているところ。 e. 2名のボランティア(紫とエンジで区別)の弁別実験の結果:左は眼前に提示された標的物の位置を判別する実験、中央は太さの違う2つの標的を区別する実験、右は指示された標的を擱む実験。いずれも高い正答率を得た。**P<0.01



高分解能人工網膜デバイスの開発



太田 淳

OHTA, Jun, Dr.Eng.

奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科
教授, 博士(工学)

1981年東京大学工学部卒業。1983年東京大学大学院修士課程修了。
同年三菱電機(株)入社(中央研究所配属)。1992年Optoelectronics Computing Systems Center, University of Colorado客員研究員。同年博士(工学)取得(東京大学)。三菱電機(株)を経て、1998年奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科助教授。2004年より現職。

目的

- ・網膜刺激電極材料として従来用いられてきたプラチナに比べて高い効率を持つ電極材料の探索
- ・高密度に配置した多数の刺激電極を少数の配線で制御可能な半導体チップの試作
- ・上記2点の効果の動物実験による実証

成果

- ・プラチナと比べて高い刺激効率を持つ酸化イリジウム電極の作製に成功した。
- ・高密度な刺激電極配置を可能とする半導体チップの設計と試作
- ・半導体チップ試作品をウサギ眼内へ埋植し、刺激実験を行い、その有効性を実証した。

人工網膜研究の最終目標は、文字が読めるような視力を提供することです。現在用いられているプラチナ(Pt)刺激電極は、電気的に網膜細胞を刺激・興奮させる能力(電荷注入能力)が低いため、指數弁(指の数を数えることができる)程度の視力しか望めません。より電荷注入能力の高い酸化イリジウムや窒化チタン、酸化タンタルなどの材料を用いれば、多数の電極を高密度に配置できると期待されます。本研究では、これらの材料に先端的な半導体微細加工技術を用い、また半導体集積回路と組み合わせる事で、生体に安全で、安定して作動する高密度の人工網膜用多点刺激電極デバイスの開発を目的としています。

これまで、酸化イリジウム薄膜を形成する条件を検討し、プラチナよりも高い電荷注入能力を得ることに成功しました。更に酸化イリジウム電極による網膜刺激電極アレイを試作し、大阪大学医学部眼科の協力のもとウサギ眼内に埋植し、網膜刺激を行った結果、視覚を認識する脳の部位(視覚野)からの応答信号の取得に成功しました。また刺激電極を高密度に配置すると、電極への配線の接続が困難となります。個々の電極と半導体集積回路チップを一体化する技術を開発することで、スマート(=賢い)電極とし、配線数の削減に成功しました。このスマート電極には光に応答する機能も搭載しており、外部からのある一定以上の強さの光が入ると網膜刺激が開始される仕組みとなっています。この

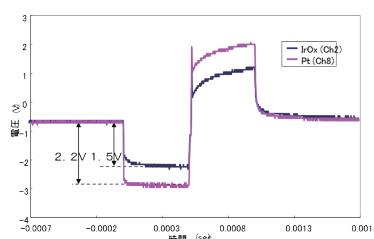
スマート電極も大阪大学医学部眼科の協力のもとウサギ眼内に埋植し、光応答などその有効性を実証しています。

今後は、引き続き電極材料の最適化を図っていきます。現在の条件では電荷注入効率を高めた条件では薄膜の強度が弱くなる傾向があります。薄膜の形成条件

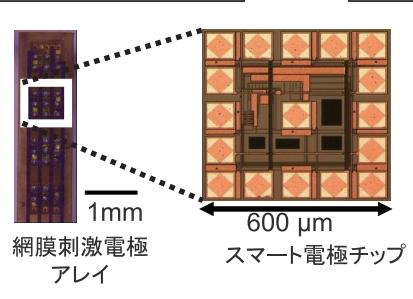
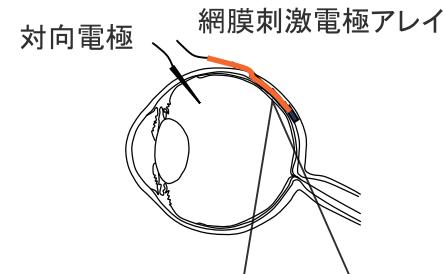
(温度、ガス圧力など)を更に詳細に検討し、また酸化イリジウム以外の電極材料も探索することで、高密度網膜刺激に最適な電極材料の開発を進めます。また開発した電極材料をスマート電極に導入する事により、高密度な人工網膜実現に向けて研究を進めていきます。



(a)



(b)



(c)

高密度人工視覚デバイス

- 酸化イリジウム(IrOx)電極とプラチナ(Pt)電極を搭載した網膜刺激電極アレイの写真
- 家兔網膜刺激実験結果:横軸は時間で縦軸は刺激時の電圧を示す。電圧が低い方が効率よく刺激できていることを示す。
- スマート電極を搭載した網膜刺激電極アレイ

BMIを中心とした脳科学研究に対する倫理審査手法の開発



赤林 朗

AKABAYASHI, Akira,
MD, PhD

東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻医療倫理学分野
教授, 医学博士

1983年東京大学医学部医学科卒業。1990年東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。医学博士。1993年米国The Hastings Center Visiting Scholar, 1999年東京大学大学院医学系研究科講師, 2000年京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療倫理学分野教授, 2003年より現職。

目的

- ・全般に立ち遅れている研究施設内の倫理審査体制, 特に脳科学研究に独特的倫理的問題の十分な考察
- ・社会と調和した脳科学研究推進のための, 脳科学研究にともなう倫理的問題の検討, 倫理審査の際に考慮されるべき重要な注意事項の解明

成果

- ・インフォームド・コンセントの際の説明・同意文書の統一書式を作成した。
- ・偶発的所見の問題への対処法について, その望ましい対処法を提言した。
- ・脳プロ倫理相談窓口を開設・運営し, 倫理的問題に直面した研究者へのコンサルテーションサービスを提供した。

社会と調和した研究を推進するためには, 研究が社会に及ぼす影響の検討や, 実験などに参加してもらう被験者の保護など, 倫理的側面に対する配慮が欠かせません。現在の脳科学研究ではどのような倫理的問題が発生し, どのような対処が必要とされているのでしょうか。

脳プロ参画研究者にアンケートを実施したところ, 被験者から取得するインフォームド・コンセント(IC)の形式や内容について,多くの研究者が不安や疑問を抱いていることが分かりました。被験者が研究の目的や手法, 想定されるリスクなどについて詳しく説明を受け, 十分に理解したうえで参加に同意するというIC取得の手続きは, 被験者の福祉を保護するためのつなめです。そこで私たちは, 脳プロ参画機関がIC取得の際に使用している文書を収集し, 記載内容や分かりやすさをチェックしました。さらに, IC取得の際に注意すべき点が明確化

されるよう, IC文書の統一書式を作成し, 参画機関に配布しました。

また, 近年の脳科学研究では, 磁気共鳴画像(MRI)や機能的MRIなどの画像技術を用いて脳の内部構造や機能を観察する研究が増えています。これらの画像の中に, 脳腫瘍など想定外の健康問題の疑いが見つかることがあります, 「偶発的所見」と呼ばれています。この問題をめぐる国内外の議論や対処の実態について調査したところ, 研究施設や研究者に応じて見解や対応はバラバラであることが分かりました(図1左)。また, 脳プロ参画研究者と一般市民に対してアンケートを行い, 結果を比較したところ, 両者の間で, 偶発的所見への望ましい対処法について認識の差があることも分かりました(図1右)。私たちは, こうした調査結果のうえに理論的な検討を積み重ねることで, 脳プロで採用することが望ましい対処法を, 提言として打ち立てました。

さらに, 私たちは, 研究者の倫理的な疑問や不安に対して直接に対応できるように, 「脳プロ倫理相談窓口」を開設・運営しました(図2)(課題A佐倉統グループと連携)。これら私たちの取り組みや成果は, 脳プロのみでなく, 社会と調和した科学研究全体の推進にも大きな寄与を果たしたものと自負しています。



図2. 脳プロ倫理相談窓口:相談の流れ

《偶発的所見に対応するときの選択肢》

1. 偶発的所見について何も説明しない
2. 偶発的所見が見つかっても被験者には伝えない
3. 偶発的所見について伝えるが、専門医はチェックしない
4. 疑わしい所見が見つかった場合は、専門医がチェックする
5. 画像は全て専門医がルーチンに評価する
6. 偶発的所見を見つけるために、臨床用装置を使用する

《問:医学部に所属する研究者として適切な対応は?》

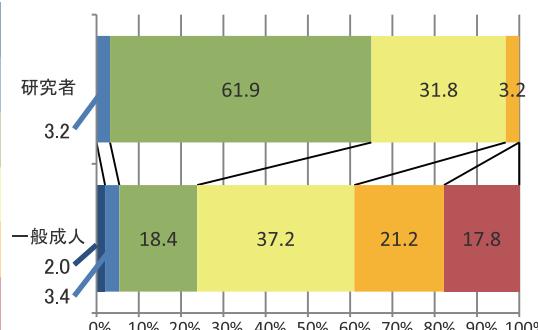


図1. 現在の議論で提案されている偶発所見への対処法(左)のうち, どれがもっとも望ましいかを質問紙で尋ねた。その結果, 研究者よりも一般成人の方が, 治療的な画像診断と同程度の対応を望んでいることが分かった(右)。被験者となる一般市民のニーズをくみ取るのであれば, 少なくとも選択肢4以上の対応が望まれよう。

ヒトにおける脳内植込み電極と 体内埋設刺激デバイスを用いたBMIの開発



片山 容一

KATAYAMA, Yoichi,
MD, PhD

日本大学医学部・大学院医学研究科(脳神経外科)教授、医学博士

1974年日本大学医学部医学科卒業。1978年日本大学大学院医学研究科博士課程修了。バージニア医科大学医学部講師、カリフォルニア大学(UCLA)医学部助教授・脳神経外科脳損傷研究センター長を経て1995年より現職。

目的

- 手足を使用するときだけ脳深部刺激装置のスイッチがオンとなり、ふるえることなくスムーズに手足を動かすことのできる装置の開発
- 運動するときだけ大脳皮質運動野を刺激して、運動麻痺の回復を加速する装置の開発

成果

- 刺激が必要なときだけ刺激のスイッチがオンとなり、刺激が必要でないときはオフとなるシステムを作成し、臨床応用を開始した。

現在、脳脊髄刺激療法として、大脳皮質刺激・脳深部刺激・脊髄刺激が臨床応用されています。この療法は、動作時振戦(手足を使用するときだけ、ふるえが出現)や運動麻痺の回復のためのリハビリテーションに有効であることが確認されています。しかし、1日の刺激時間が長すぎると次第に刺激の効果が減少してしまうことが明らかになりました。そこで、この研究では、1)手足を使用するときだけ脳深部刺激装置のスイッチがオンとなり、ふるえることなくスムーズに手足を動かすことのできる装置、2)運動するときだけ大脳皮質運動野を刺激して、運動麻痺の回復を加速する装置を実用化することを目指しています。また、この装置を用いた脳脊髄刺激療法は、脳卒中

後の運動麻痺や振戦に対する新しい治療法として、期待されています。このために、表面筋電図、脳波、脳酸素代謝の変化によって、脳脊髄刺激装置のスイッチをオン/オフするシステムを作成しています。

図1は、脳深部刺激のシステムです。図2は表面筋電図をトリガーとして刺激装置をオン/オフするシステムを患者さんに装着したところです。装置は小型化されており、専用のジャケットを身に着けることで、簡単に使用することができます。

これまでの装置では、振戦が出現すると刺激装置がオンとなり、振戦が停止しますが、振戦が停止すると刺激装置もオフとなり、再度、振戦が出現してしまうという問題がありました。本研究で開発した刺激装置の

動作タイミング(図3)を示します。この装置では動作を開始して振戦が出現した時点(振戦と同じ周波数のパワーが閾値を越えた時点)でスイッチがオンとなります。また、振戦が停止しても運動の継続中は刺激が継続され、筋電図の総パワーが閾値以下となった時点で刺激がオフとなります。運動麻痺の回復のために同じシステムを用いて、日常生活の中で、手足の運動のみ大脳皮質運動野を刺激することができるようになりました。

今後は、このようなシステムを広く臨床応用することによって、脳脊髄刺激療法の飛躍的な進歩を実現するものと考えられます。

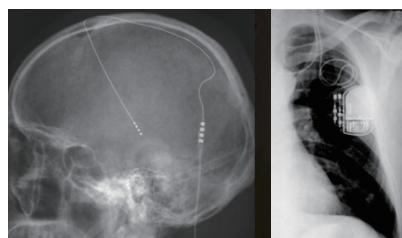


図1. 左:脳内電極 右:前胸部皮下の刺激装置



図2. 刺激のON/OFFを行う装置を装着したところ

刺激装置の動作タイミング

振戦周波数のパワーが閾値以上の際にON
EMGの総パワーが閾値以下の際にOFF

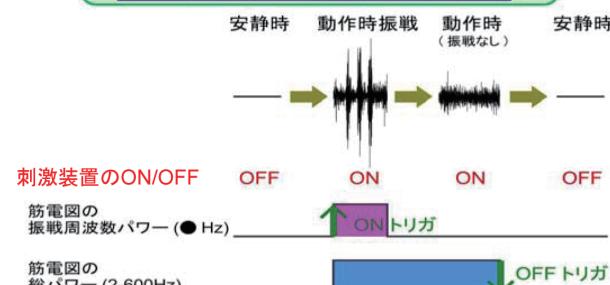


図3. 安静時は、筋電図の総パワーおよび振戦周波数パワーはないが、動作時振戦が発生した時には、総パワーとともに振戦周波数パワーが増大する。このとき、振戦周波数パワーがある閾値を越えると、振戦が発生したと判断され、刺激のスイッチが入る。そして、運動を終了すると、筋電図の総パワーが無くなり、ある閾値を下回ると、刺激のスイッチが切れる。

連合野 1ミリ領域の平均神経活動が表す 物体カテゴリー関連情報



田中 啓治
TANAKA, Keiji, PhD

理化学研究所脳科学総合研究センター 副センター長
認知機能表現研究チーム チームリーダー, 医学博士

1973年大阪大学基礎工学部卒業。1975年大阪大学基礎工学研究科修士課程修了。1975年日本放送協会放送科学基礎研究所入所。研究員。

1983年医学博士(東京大学医学部)。1989年理化学研究所国際フロンティア研究システムチームリーダー。1992年理化学研究所情報科学研究室主任研究員。1997年-理化学研究所脳科学総合研究センターチームリーダー。2003年-副センター長。

目的

- 下側頭葉皮質に存在する機能的コラムが持つ情報は「図形特徴にとどまる」のか(仮説1), それとも「物体カテゴリーと関連した情報も持つ」のか(仮説2)を解明
- これにより, ヒトの脳からの情報読み取りおよび電気刺激による知覚補綴の方法開発に指針を提供

成果

- コラム内の神経細胞は良く似た物体カテゴリー選択性を示すことを明らかにした。
- 多くの細胞では最良物体カテゴリー(反応を強く示す物体カテゴリー)内での刺激選択性も似ていたが, 異なる刺激選択性を示す細胞も存在することを示した。
- 上記より, コラムが持つ特徴は「物体カテゴリーと関連した情報も持つ」(仮説2)ことを示した。

私たちはこれまでに, マカク属サルの下側頭葉皮質の神経細胞は, 中程度に複雑な図形特徴を持つ視覚刺激に反応すること, また, 似た図形特徴に反応する神経細胞が, 皮質表面に垂直に2~6層まで延びる直径0.5mm程度の円柱状に固まって存在し, 機能的コラム構造と呼ばれる構造を形成していることを示してきました。さらに, 下側頭葉皮質から記録した神経細胞群の反応パターンが物体カテゴリーを表現していることを見いだしました。

ブレイン・マシン・インターフェースの方法の多くは, 脳の0.5~1ミリ程度の大ささの領域を単位として平均的神経活動の信号とその空間分布を対象としています。これは機能的コラム構造の大きさと同程度なので, コラムで扱われる情報の理解が, 脳から情報を読み出す際に重要になります。下側頭葉皮質は物体カテゴリーに関する情報を持ちますが, 物体カテゴリーを指定するには複数の図形特徴を組み合わせる必要があります。この時, 「コラム内の

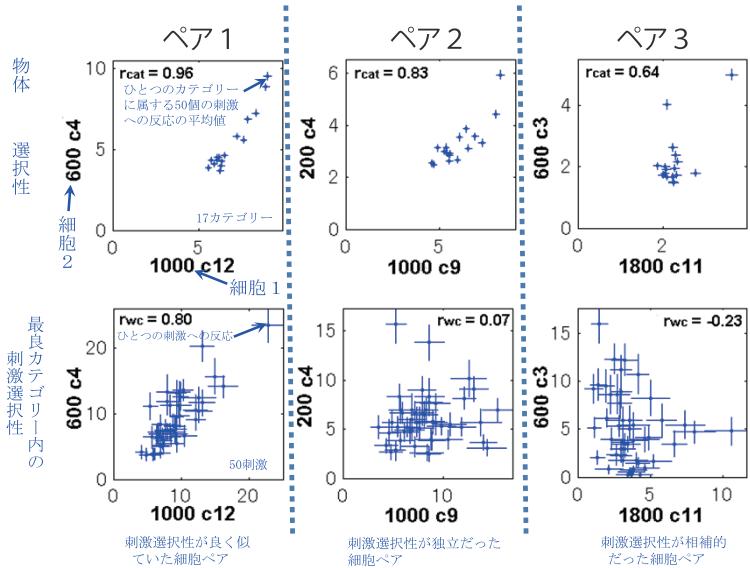
神経細胞の刺激選択性の類似性は中程度に複雑な図形特徴を表すレベルに留まり, 物体カテゴリーは複数のコラムの組み合わせによって表現される。」(仮説1), 「コラム内の神経細胞の刺激選択性の類似性は図形特徴レベルを越えて物体カテゴリーレベルでの類似性に及んでいる。」(仮説2), という2つの仮説を考えました。

これを検証するため, サルの下側頭葉皮質に慢性的に留置した微小電極をコラムに添って少しずつ動かして, 合計80個程度の神経細胞をひとつのコラムから記録し, 各細胞について17個の物体カテゴリー

のそれぞれ50個の刺激像で構成される850枚の物体画像刺激に対する反応を記録しました。結果, コラム内の神経細胞は, 物体カテゴリーのレベルでは常に良く似た選択性を示しましたが, 最良物体カテゴリー内での刺激選択性については, 多くの細胞で似ているものの, 異なる刺激選択性を示す細胞も存在することを見いだしました。この結果は仮説2を支持します。

今後は, 局所領域単位と細胞単位の, それぞれの反応パターンが持つ情報を比較して, 局所領域を単位とする情報読み取りの限界を探りたいと考えています。

物体カテゴリー選択性は良く似ていたが, 最良カテゴリー内の刺激選択性はいろいろであった。



ひとつのコラム内から記録した神経細胞の3個のペアについての物体カテゴリーレベルでの選択性の類似性(上段)と最良物体カテゴリーでの刺激選択性の類似性(下段)。カテゴリーレベルでの選択性はどのペアでもよく似ていたが, 最良カテゴリー内の選択性はよく似ている場合(ペア1), 独立である場合(ペア2), 相補的である場合(ペア3)があった。rcat:物体カテゴリーレベルでの選択性の相関係数, rwc:最良物体カテゴリー内の選択性の相関係数。

大規模双方向グリッド電極システムの開発



藤井 直敬

FUJII, Naotaka,
MD, PhD

理化学研究所脳科学総合研究センター適応知性研究チーム
チームリーダー、医学博士

1991年東北大学医学部卒業。同大医学部眼科学教室にて初期研修後、同大大学院に入学。1997年博士号取得。1998年よりMIT McGovern Institute Graybiel Labにて上級研究員。2004年より理化学研究所象徴概念発達研究チーム副チームリーダー。2008年より現職。

目的

- ・ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の実用化に必須である、低侵襲で沢山の脳情報を取り出せる電極の開発
- ・長期間使用可能で、記録性能が低下しない電極の開発

成果

- ・ヒト用ECoG電極を独自に改良し、詳細な運動情報を取り出せる事を示した。
- ・1年近くに渡って電極は機能し、取り出せる情報の質が低下しないことを示した。

ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の研究においては、脳との情報のやり取りを行うための、安定的に長期間使用可能な電極インターフェースの開発が必要とされていました。

従来は、脳そのものに剣山状の電極を刺す事で、脳の内部から神経細胞活動を記録する方法が主流でした。この方法は、非常に詳細な運動情報を取り出す事が可能で、それによって、考えただけでロボットアームの動きを制御できることが示されました。

しかしながら、この剣山状電極は、電極を脳そのものに直接刺すため、脳組織に対するダメージが大きい事が懸念されており、また長期間使用で電極性能が低下するため、慢性的な使用には問題がある事が明らかになっていました。つまり、従来の剣山状電極は、BMIに必要な詳細情報を脳から取り出す事が短期間は可能であっても、それを長期間使う事は出来なかったのです。これは、BMI技術をヒトに対して用い、実用化するうえでの最大の障害だと考えられていました。

この問題点を解決するため、わたしたちは、皮質脳波(ECoG)電極というシート状の電極を用い、その性能を評価しました。ECoG電極は、脳の表面に置くシート状の電極で、ヒトのてんかん患者の外科的治療の一環に使われています。脳に与える障害は大きくなく、安心して使える技術だと考えられています。

私たちは、このECoG電極をニホンザルの脳内に半年から1年間、その時の腕の動きを記録しました。まず、ECoG電極で

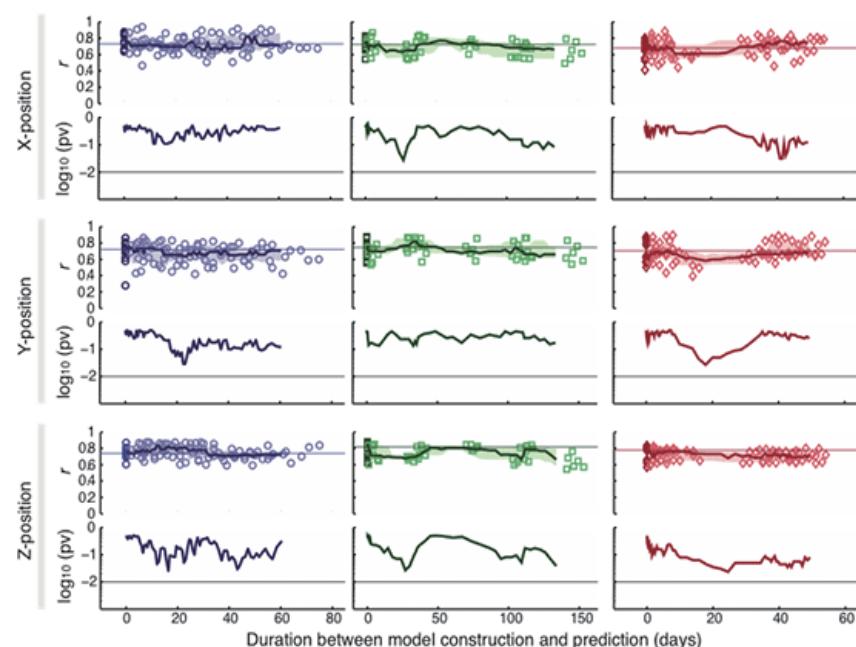
記録した脳活動から腕の3次元の位置情報を推定するデコーダーと呼ばれる計算モデルを作りました。このデコーダーの予測性能を調べてみると、従来の剣山状電極を用いた予測性能とあまり変わりのない高い性能が得られました。

さらに、このデコーダーの予測性能は、時間が経っても低下することはありませんでした。たとえば半年前の脳活動情報を元に作成したデコーダーに、半年後の今日

記録された神経活動情報を与えると、殆ど半年前と変わりのない予測性能を見せる事が分かりました。

つまり、ECoG電極を使うことで、これまでの剣山状電極とほぼ同等の性能を確保し、さらに長期安定性を手に入れる事が可能となりました。

これによってBMI技術の最大の問題点が解決され、今後のBMI技術の開発に大きな弾みがつくものと期待されます。



デコーディング性能の長期安定性

手首の3次元位置(X, Y, Z)情報をデコードするデコーダーの予測性能が、デコーダー制作からどれくらいの期間安定した性能を保つかを調べた。横軸は日にち、縦軸が予測性能(r)とその安定度($\log(pv)$)を表す。左の2つ(青と緑)がMonkeyAから、右の1つがMonkeyKから記録した性能変化。いずれの場合も、予測性能は低下していない。

筋電信号を中心とした指までを含む 多自由度BMIの開発



小池 康晴

KOIKE, Yasuharu,
PhD

東京工業大学ソリューション研究機構 教授, 博士(工学)

1987年東京工業大学工学部情報工学科卒業。1989年同大大学院修士課程修了。同年トヨタ自動車(株)入社、1991年ATR 視聴覚機構研究所出向、1992年ATR 人間情報通信研究所、1996年博士(工学)東京工業大学。1998年東京工業大学精密工学研究所助教授を経て、2009年より現職。

目的

- ・腕だけではなく指までを動かすBMIの開発
- ・脳波から筋肉の活動を示す筋電図を推定
- ・リハビリテーションへの応用を見据えたパワースーツ、義手などの開発

成果

- ・指の力を推定する詳細な筋骨格モデルを作成した。
- ・脳波の信号から筋肉の活動を推定した。
- ・リハビリテーション用機器の開発した。

ヒトが体を動かすときには、脳から筋肉へ命令が伝わり、筋肉が収縮します。収縮により発生した張力で、体は動いています。私たちは、脳活動を用いてロボットなどの外部装置を動かすためには、筋肉の活動と関連付けることが有効ではないかと考え、脳活動から筋肉の活動を予測し、予測された筋肉の活動を用いてコンピュータやロボットなどを操作する新しいインターフェース(BMI:ブレイン・マシン・インターフェース)の研究を行っています。筋肉の活動を用いることで、体の動きだけでなく、物を持っているときの力も制御することができるようになります。

BMIの多機能化を考えた場合、腕だけではなく指まで動かすことができれば、より多くの動作が可能となり、日常の動作に適した制御が可能となります。そこで、私たちは、指の運動に関する筋肉の活動や指の関節角度、力の情報などを用いて、脳活動から推定した指の運動に関連する筋電信号から人差し指と親指の位置と力を推定するアルゴリズムを構築しました。

次に、私たちは筋電信号ではなく、脳波から筋肉の活動を推定することを試みました。まず、脳波、筋電信号と機能的磁気共鳴画像(fMRI)の同時計測を行い、課題AのATRのグループにより構築された信号源推定技術を用いて、運動に関連した信号源推定を行いました。そして、これらのデータを用いて、脳波の信号から腕の運動中の筋肉の活動を推定することに成功しました。

さらに、私たちは、リハビリテーションへの

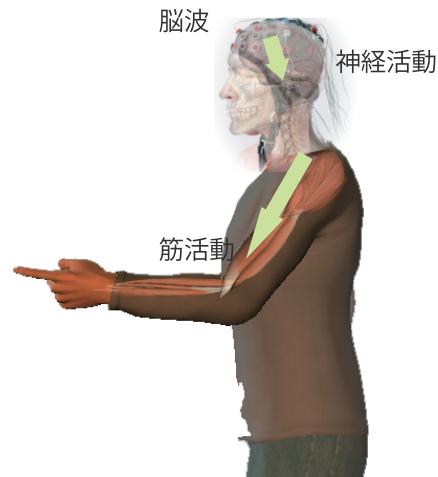
応用を見据えたパワースーツや義手などの開発も行っています。

これまでの義手は、関節の曲げ伸ばしなど、いくつかの決められた動作を筋電信号から識別することで動作していました。筋肉の活動から指や手首の関節の角度や力が精度良く推定できれば、それらの信号を用いて義手の関節の角度を思い通りに動かすことが可能となります。自分の手と同じ制御方法で動作させることが可能となれば、技手を使うための訓練もほとんど必要がなくなります。

また、ヒトは物を持つときは、関節の硬さを巧みに調整しながら手の位置を制御しています。筋電信号から関節の硬さを推定することで、固い物だけでなく、柔らかい物も持つことができる義手を開発しています。

今後は、指や腕の運動の推定精度の向上、ロボットのリアルタイム制御技術の開発などを行い、腕だけではなく指までを動かすBMIの開発、そしてリハビリテーションへの応用に取り組んでいきたいと考えています。

解剖学的知見



大脑視覚連合野の皮質脳波から文字/図形を直接指示する低侵襲BMI



長谷川 功

HASEGAWA, Isao,
MD, PhD

新潟大学医学部生理学教室・大学院医歯学総合研究科
統合生理学分野 教授, 医学博士

1991年東京大学医学部医学科卒業。1996年同大学院医学系研究科中退, 同大学医学部助手, 1999年医学博士。2000年東京大学医学部講師, 2003年墨田中央病院, 2006年帝京大学市原病院講師を経て, 2007年より現職。

目的

- 何をイメージしているかを脳の活動から直接読み取って伝える技術の実現に向け, 脳に網をかけるようにして低い侵襲で大脳皮質表面の脳波を記録する手法を開発
- 記録した脳波から視覚イメージが判読できることを, 動物実験を中心に検証

成果

- 脳の表面と溝をしなやかに覆う侵襲の低い電極と手術法を開発し, 皮質脳波を単一神経細胞の活動と同時記録したり, サル側頭葉の全域から記録したりすることが可能となった。
- ヒト, サル, ラットのいずれにおいても, 大脳の側頭葉を中心とした皮質脳波の多点計測データにもとづき, 見ている物のカテゴリーを有意に推定できることが示唆された。

ブレイン・マシン・インターフェース(Brain-machine interface: BMI)とは, 脳の信号を機械につないだり直接操作したりすることで失われた身体の機能を補う新しい技術です。特に, 言葉をしゃべることも字を書くことも自由にできない重度障害の患者さんとその家族にとって, 意思伝達の困難は切実な問題で, コミュニケーション支援に対する潜在的ニーズは少なくありません。私たちは, どんな物を選びたいかの視覚的イメージを脳活動から読み解いて伝える, まったく新しいタイプのBMI(図1)を提案し, その動作原理の解明を目指しています。

物の視覚的認知には, 耳の真上のあたりにある脳の側頭葉と呼ばれる場所が重要な役割を果たすことが従来から示唆されていました。しかしながら, 物体視の大脳メカニズムについては, 未だに多くの謎が残されたままです。たとえば, 「一体どの程度の規模の細胞集団の神経活動が視覚像の認知やイメージの生成を担っているのか?」という素朴な疑問に対してすら, 現在の脳科学では明快な回答を与えることができません。この問題に取り組むため, わたしたちは, 皮質脳波と呼ばれる技術を拡張し, できるだけ低い侵襲で広範囲の脳の表面上に「網をかける」ように電極を張りめぐらせる手法を確立しました。

この皮質脳波法を軸として, ラットやマカクザルの動物実験からヒトを対象とした臨床研究まで一貫して, 物体視の大脳メカニズム研究を進めました。まず, 動物実験により網状電極の技術的妥当性を, 従来の標準的手法である微小電極法等との比較において検証しました。次に網状電極を

マカクザルの広範囲の脳の表面や溝の中へ留置する手術法を開発しました。ラット・サル・ヒトそれぞれにおいて側頭葉を含む大脳連合野からの皮質脳波記録により, 物の形に選択的な神経応答が認められることが明らかになりました。図2に示した例では, サルの側頭葉の皮質脳波計測データにもとづき, 見慣れた物体や顔などの画像の視覚的カテゴリーを階層的に分類できることがわかりました。

このように, これまでの研究で視覚イメージが側頭葉を中心とした広範囲の大脳のネットワークに分散して表現されていること, 皮質脳波計測により解読できること, を強く示唆する手掛かりが得られました。イメージによる意思伝達支援を可能とする革新的BMIを実現するため, 今後も基礎研究の積み重ねが必要です。

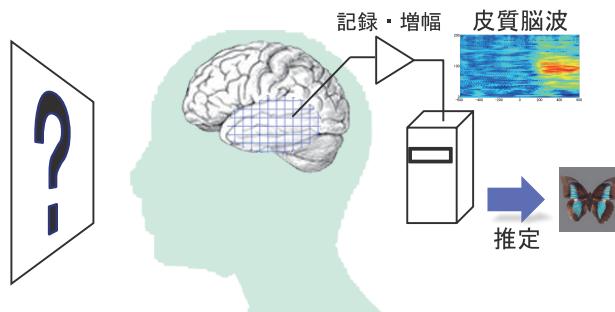


図1. イメージを伝えるブレイン・マシン・インターフェースの概念図

『皮質脳波法』により側頭葉の視覚連合野と呼ばれる部位に網をかけるようにして電気活動を記録しコンピュータにつなぐ。人が見たりイメージしている物を脳活動から直接推定し、コミュニケーションの支援に役立てたい。

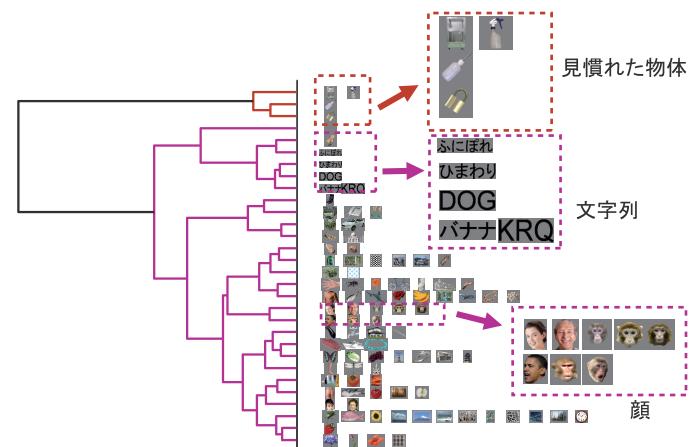
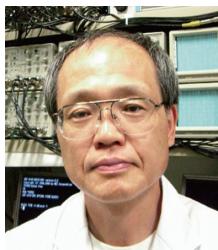


図2. マカクザル側頭葉の皮質脳波に基づく視覚刺激のカテゴリー階層

BMI用マルチニューロン記録解析法の開発と 神経可塑性の解析



櫻井 芳雄
SAKURAI, Yoshio,
PhD

京都大学大学院文学研究科心理学研究室 教授, 医学博士

1981年京都大学大学院文学研究科博士課程中退。1981年広島大学総合科学部助手, 1985年富山医科薬科大学(現富山大学)医学部助教授, 1996年京都大学靈長類研究所助教授を経て, 1999年より現職。

目的

- ・ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)で生じる神経活動の変化を精密に検出するため、新たな実験システムの開発
- ・BMIの基本型を操作する時、脳はその神経活動をどこまで変化させ得るかについて、神経細胞(ニューロン)の活動を指標として解明

成果

- ・BMIにより直接機械を操作させると、脳はその神経細胞の活動を短期間で大きく変化させることを明らかにした。
- ・BMIによる神経細胞の活動変化は、記憶や学習と関わる海馬でより大きく生じることを明らかにした。

ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)では、脳の神経活動で機械を操作しますが、その時、機械がうまく動くように、脳自身も神経活動を変化させています。そして、機械がうまく動いたこと、あるいは機械が動くことで目標を達成できたことが報酬となり、神経活動は機械をうまく動かす方向に、さらに変化するようになります。このように、報酬を得るために神経活動を自ら変化させることができ、効率よくBMIを使用するうえでは必須です。この変化のプロセスを調べる基本的な方法が、ニューロン活動のオペラント条件づけ、すなわちニューラルオペラントです。

オペラント条件づけとは心理学の用語で、ある行動が生じた時、その直後に報酬を与えることで、その行動が生じる頻度を上昇させる手続きのことです。報酬を与える

ことを強化と呼びます。

私達はまず、ニューラルオペラント課題で用いる実験システムを開発しました(図1)。これは、脳内の近接した多数のニューロン活動を記録できる特殊電極(ドデカトロード)と、記録したニューロン活動を自動的に個々のニューロンの活動に分離するシステム(RASICA)から構成されています。このシステムにより、ラットは様々なパターンのニューロン活動(神経コード)を出すことで、機械から直接報酬(餌)を得ることができます。

実験結果の一部を図2に示します。この図は、壁に開いた穴に鼻先を入れる行動(ノーズポーク)と神経コード(発火頻度コードと同期発火コード)によりラットが得た報酬量の変化を示しています。神経活動を記録した部位は海馬です。真ん中の図の

発火頻度コードとは、特定のニューロン集団がより活発に活動することです。一番右の同期発火コードとは、そのニューロン集団内のニューロンがタイミングを合わせて活動することです。ここで示す結果から、ニューロン活動だけでも行動と同じように報酬を得ることが出来ること、そして、発火頻度も同期発火も、その時短期間で急激に増えることがわかりました。

本研究により、BMIを操作することで、脳はその神経細胞の活動を自ら大きく変化させることができることがわかりました。またその変化は、記憶や学習と関わると言われている海馬でより大きいこともわかりました。

今後はさらにデータを集めることで、BMIによる神経活動の変化をより詳細に明らかにしたいと思います。

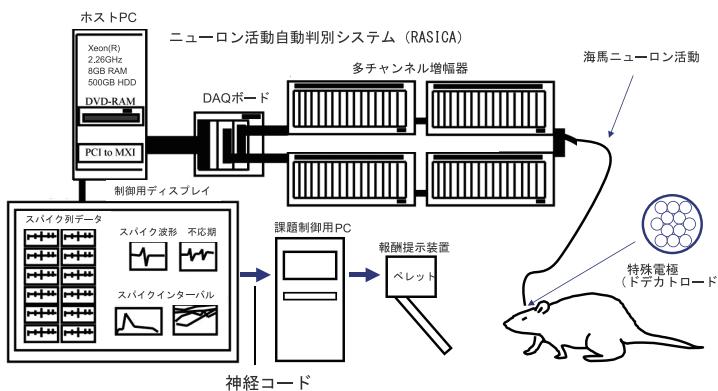


図1. ニューラルオペラント課題で用いた実験システム

接した多数のニューロン活動を記録し、さらにそれを個々のニューロンの活動に分離することで、さまざまなパターンのニューロン活動(神経コード)を精密に検出する。ラットは特定の神経コードを出し機械を直接操作することで報酬(ペレット)を得ることができる。

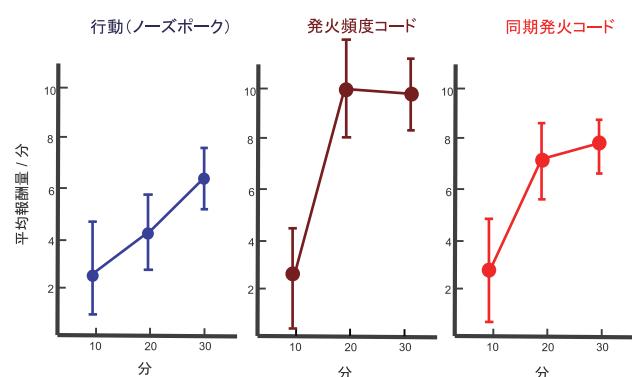


図2. 行動と神経コードによりラットが得た報酬量の変化
これまでに得られた8匹のデータを加算して示す。報酬量が増えたことは、行動や神経コードが増大したことを意味する。

BMI操作性向上を可能とする 脳可塑性誘導手法の研究開発



美馬 達哉

MIMA, Tatsuya,
MD, PhD

京都大学大学院医学研究科附属脳機能総合研究センター
准教授, 博士(医学)

1990年京都大学医学部医学科卒業。1990年京都大学医学部附属病院神経内科(研修医)。1991年大阪府済生会野江病院神経内科勤務。1997年京都大学大学院医学研究科博士課程修了。1997年米国国立衛生研究所国立神経病研究所(NINDS, NIH)ヒト運動制御研究室海外特別客員研究員。2000年京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター助教。2008年より現職。

目的

- ・脳の可塑性のBMI開発における重要性の実証
- ・ヒトの非侵襲的脳刺激を用いた介入をBMIに応用する技術の開発

成果

- ・慢性期脳卒中患者への新しいハイブリッド・リハビリテーション手法を開発した。
- ・運動関連脳刺激法による脳可塑性誘導に成功した。
- ・画期的なリハビリテーション手法(治療型BMI)に向けて前進した。

私たちは、脳梗塞の回復やヒトの学習に重要な役割を果たす脳の可塑性がブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の開発と利用にも重要であることを実証し、脳可塑性を利用したBMIの効率化手法を開発することを本研究の目的として、研究開発を行ってきました。そのなかで、慢性期脳卒中患者の運動障害に対する新しいリハビリテーション手法を開発しました。

慢性期の脳卒中患者の上肢はしばしば曲がった状態に固まって麻痺を悪化させます(手首が曲がり指も開かない状態)。これは痙攣性麻痺と呼ばれ、リハビリテーションでの改善は困難でした。私たちは、経頭蓋的磁気刺激装置という磁気を発生させる装置を用いて、脳損傷を受けた側の脳を頭の上から刺激すると同時に、麻痺してこわばった方向と逆の方向に手指を伸ばす運動訓練を行うハイブリッド・リハビリを考え、慢性期脳卒中患者9名(平均

51歳、発症から6ヶ月以上経過)を対象に実施(1回15分、週2回、6週間)しました。その結果、麻痺した手の握力の強化と筋のこわばりの改善を認めました。いまのところ副作用は特にありません。

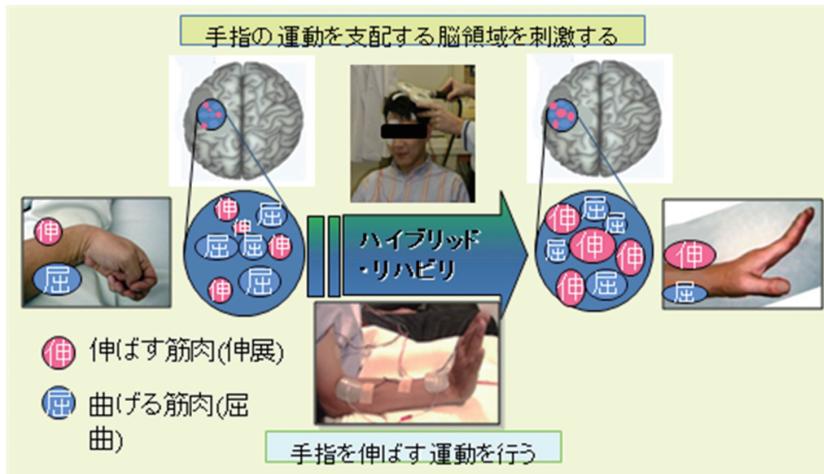
脳磁気刺激単独や脳磁気刺激と運動訓練の併用は報告されていますが、新発見として、1)たんなる併用ではなく、手指を麻痺に対抗して伸ばす運動訓練と脳磁気刺激を一定のパターンで組み合わせること(ハイブリッド)が、慢性期での麻痺とこわばりの回復に特に有効と示したこと、2)このリハビリテーション方法による回復が脳可塑性(腕を曲げるのではなく伸ばすという動きだけを選択的に強化)によるものであると証明したこと、の二点があります。

脳刺激と運動訓練の相乗効果により麻痺した腕のこわばりを回復させるハイブリッド型リハビリテーションは、脳の可塑性という基礎医学の先端的研究成果を臨床

医学の現場につなげる応用研究の成功例として世界的に注目されています。

また、われわれは、正常被験者の協力を得た実験で、連合型シナプス長期増強の原理※を用いて、非侵襲的脳刺激と反復運動を組合せるトレーニングで、運動開始直前に脳刺激を行った場合にのみ、トレーニング後にも長期に持続する運動野興奮性の増強(50-100%)を生じさせることに成功しました。

これは、運動麻痺患者において、実際には麻痺していてもBMI技術を用いて運動意図の開始時点を正確に読み取り、脳内での運動準備中の適切なタイミングで適切な脳刺激(経頭蓋的磁気刺激法ないし経頭蓋的直流刺激法)を与えることで治療効果の高いリハビリの開発につながることを示唆しています。



ハイブリッド・リハビリの模式図
(Koganemaru et al., 2010)

麻痺した上肢の伸展運動の繰り返しと反復経頭蓋的磁気刺激法を組み合わせることで、痙攣性麻痺(脱力とこわばり)が改善した。

※連合型シナプス長期増強の原理:神経回路の系を一時的に高頻度で刺激するとシナプス反応の大きさが大きくなり、その後しばらく神経細胞間の伝達が起こりやすくなる現象をシナプス長期増強という。この際、一つのシナプスにおける刺激が長期増強を引き起こすのに十分な強さではなかったとしても、別のシナプスからの強い刺激が同時に起きることによって長期増強が起きるという特性があり、これを連合型シナプス長期増強の原理と呼ぶ。

脳情報の解読と制御に関する統合的研究



北澤 茂
KITAZAWA, Shigeru,
MD, PhD

順天堂大学医学部 教授, 医学博士

1987年東京大学医学部医学科卒業。東京大学大学院博士課程修了。

産業技術総合研究所主任研究員を経て2003年より現職。

(2011年7月より大阪大学大学院生命機能研究科/医学系研究科 教授)

目的

- ・人に近いサルの脳においてドパミン神経伝達を高速で実測する技術の開発
- ・パーキンソン病の病態研究、および治療への応用

成 果

- ・サルの脳において、ドパミン神経伝達を高速で実測できた。
- ・パーキンソン病の病態研究に応用した。

ドパミンはパーキンソン病、統合失調症、薬物依存などに深く関わる神経伝達物質です。快楽を求める行動や強化学習を担うとされ、動物が自分でドパミン神経を刺激できるようにすると、いつまでも自己刺激を続けることが知られています。パーキンソン病では、ドパミンが欠乏し、運動が障害されます。

パーキンソン病の病態理解には、動物の行動に追随しリアルタイムでドパミン放出をモニターすることが必要です。この測定法のひとつが、*in vivo* ボルタメトリー法です。これまで脳に刺入するボルタメトリー用センサーとして、カーボンファイバーが広く使われてきましたが、サルに応用するのは困難を伴いました。しかし、高度な知的機能の研究、またパーキンソン病に似た運動障害の研究はサルでないとできません。そこで慶應義塾大学・栄長泰明先生の

研究室で新たに発明されたホウ素混入微小ダイヤモンド電極をサル用の電極として開発しました(図1)。

この電極を使い、まず、ドパミン神経細胞死による放出低下をボルタメトリー法で定量的に評価できることをマウスで確認しました。また、parkin遺伝子変異マウスでは、細胞死以前の成長過程からドパミンの放出に異変があることがわかつてきました(図2)。パーキンソン病家系の中で最も多い原因であるparkin遺伝子異常が、このようなドパミンの生理的な機能に異変をもたらすことはボルタメトリー法で初めて明らかにされました。

続いて、新開発のダイヤモンド電極により、報酬誘発ドパミン放出をサル脳において世界で初めて実測しました(図3)。この電極を用いることで、サルの脳部位によるドパミン放出の違いを確認したり、パーキン

ソン病治療薬あるいは覚せい剤の作用をサルで確認したりといった、幅広い応用が期待できます。

私たちは、この技術を用い、神経の電気活動だけではなく、ダイナミックな生化学的活動を情報ソースとした新しいBMIを目指しています。

最終的には、ドパミンの変動を自動的にモニターして、パーキンソン病患者が外出先で急に動けなくなったりする恐れを防ぐシステムに発展させたいと考えています。

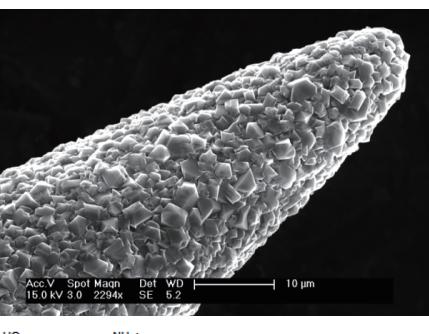


図1. ダイヤモンド電極

ダイヤモンド電極は電気化学センサーとして優れており、600mV付近でドパミン測定に適していることがわかった。

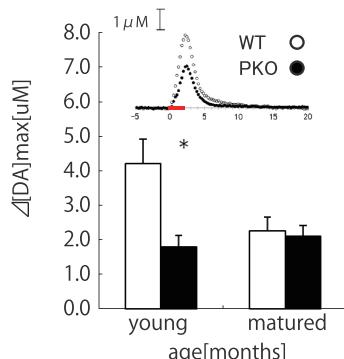


図2. パーキンソン病遺伝子欠損マウス

家族性パーキンソン病遺伝子parkinノックアウトマウス(pko●)では、電気刺激誘発ドパミン放出が低下していた(カーボン電極パルス法)。ノックアウトマウスでは、ドパミンニューロンの成長過程に異変があることを示していると考えられる。Oyama et al., Brain Research, 2010

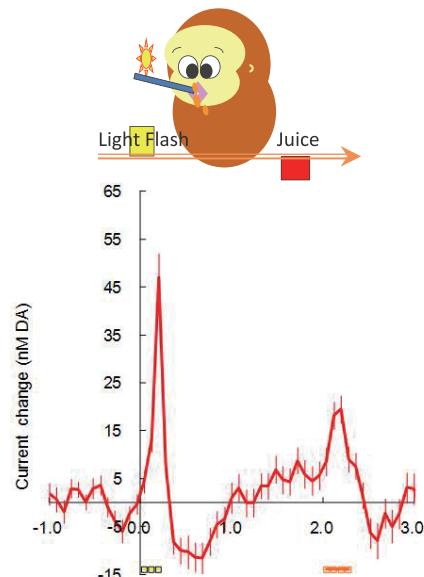


図3. ダイヤモンド電極による
サル報酬誘発ドパミン放出の測定

新開発のダイヤモンド電極をサルの線条体に刺入し、光予告後にジュースを与えるようにした。光予告およびジュース報酬に応答して電流上昇が測定された(ダイヤモンド電極アンペロメトリー法)。電気生理学的に知られている中脳ドパミン神経細胞体発火とよく似た時間応答が得られた。Yoshimi et al., Neurosci Res, 2011

前頭葉のニューロン集団の活動から、意図・運動・知覚を分離してデコーディングするための基礎研究



坂上 雅道

SAKAGAMI, Masamichi,
PhD

玉川大学脳科学研究所脳科学研究中心 教授, 博士(医学)

1985年東京大学文学部心理学科卒業。1990年同大学院人文科学研究科博士課程中退。東京大学文学部助手。1997年順天堂大学医学助手。2000年同講師。2001年玉川大学学術研究助教授, 2002年同教授。2007年より現職。

目的

- 無麻酔動物の集団ニューロン活動から動物の意図を読み取るための基礎的技術を確立
- サルの前頭前野の神経活動から、意図、運動、知覚を分離して読み取り、認知型BMIの基盤となる知見を提供

成果

- 報酬を自由に選択しているサル前頭前野の神経活動から、知覚や運動と区別して、「意図」(目的情報)を読み取ることに成功した。
- 神経活動を同時に計測する箇所を増やすことで、読み取りの精度が向上することを示した。

これまでのブレイン・マシン・インターフェース(BMI)は、運動機能の補助・代替を行う「運動型BMI」や、感覚信号処理の代替を行う「感覚型BMI」(人工内耳や人工視覚など)が主でした。しかし、具体的な感覚情報や運動情報とは直接結びつかない情報、たとえば「リンゴが食べたい」という「意図」を脳から直接読み取ることができれば、その「意図」を達成するための支援をもっと速やかに、効率良く行うことができると考えられます。しかし、そのような「認知型BMI」の開発は、これまでほとんど進んでいません。

そこで、私たちは、「認知型BMI」を実現するための第一歩として、運動や知覚ではなく「意図」を神経活動から読み取ることを試みました。具体的には、もらえる報酬(リンゴジュース、カルピス、または塩水)を自由に選択する課題を行なっているニホンザルの前頭前野の複数箇所(最大64箇所)から神経活動を同時に計測し、それらからサルが選択する報酬の種類を予測しました。この研究では、サルがその時点で欲している報酬の情報を「意図」としました。神経活動の計測を行った前頭前野は、目的に関する情報を保持していると考えられている部位です。

サルが実際に選択する前の神経活動から、知覚(刺激の色)や運動(眼球運動の方向)に関わらず、また、報酬の予測とも区別して、意図(どの報酬を選択するか)を平均60%以上(偶然よりも統計的に有意に高い)の正しさで当てることができました。神経活動の計測位置によっては、90%以

上の正しさで当てることができました。予測の正確さは、スパイク(1個の神経細胞の活動)と、局所場電位(複数神経細胞のシナプス電位の総和)のどちらのデータを用いた場合でも同程度でした。長時間、安定して計測することのできる神経活動である局所場電位を使って意図の読み取りができたということは、実用に一步近づいたと言えます。また、意図の検出にはどの周波数帯が適切なのかについての情報も

得ることができました。さらに、神経活動を同時に計測する部位を増やすことで、予測精度が向上することも分かりました。これらの結果から、自発的に生じた「意図」を選択的に読み取ることができる可能性が、示唆されました。

将来は、人間の脳から神経活動を安全に精度良く計測することのできる技術が開発され、このような意図読み取りの技術が人間にも拡張されることが期待されます。

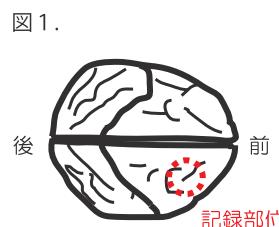


図1.

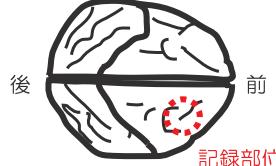
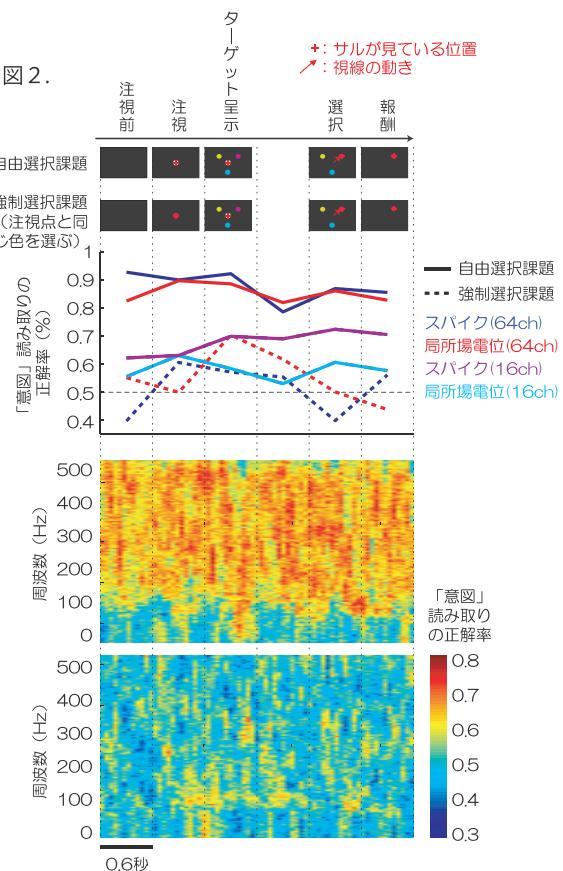


図1. 神経活動の記録部位
(右外側前頭前野)
脳を上から見た図。

図2. 代表的なセッションにおける「意図」読み取りの正解率
(折れ線グラフ)スパイクまたは局所場電位を用いた場合の読み取りの正解率。
(色プロット)局所場電位を周波数ごとに用いた場合の読み取りの正解率。上が自由選択課題、下が強制選択課題。



非侵襲型ブレインマシンインタフェースの研究開発



山海 嘉之

SANKAI, Yoshiyuki,
PhD

筑波大学大学院システム情報 工学研究科 教授, 工学博士 グローバルCOEサイバニクス国際拠点リーダー最先端サイバニクス教育拠点統括者

1987年筑波大学大学院工学研究科修了。工学博士。日本学術振興会特別研究員、筑波大学機能工学系助手、講師、助教授、米国 Baylor 医科大学客員教授、筑波大学機能工学系教授を経て 2003 年より現職。

目的

- ・頭部装着型非侵襲型HBI「ヘッド・マウント・ブレイン・インターフェース(HBI: Head Mounted Brain Interface)」プロトタイプの製作
- ・外部機器との接続による基本性能確認

成果

- ・同一箇所における脳波と脳血流の変化の両方が計測可能な一体型センシング素子を開発した。
- ・運動時に計測可能な非侵襲型HBI「ヘッド・マウント・ブレイン・インターフェース」中枢部を試作した。
- ・脳活動変化に基づく外部機器操作を行った。

本研究では、脳波と脳血流の変化(総ヘモグロビン量変化に相当)の両方が計測可能な一体型センシング素子を開発し、また、マトリクスアレイ状の非侵襲型HBI「ヘッドマウント・ブレイン・インターフェース」中枢部の試作を行うことにより、世界最新鋭水準の頭部装着型非侵襲型HBI「ヘッドマウント・ブレイン・インターフェース」プロトタイプの研究開発を目的としています。

脳神経活動による電位変化は頭皮まで伝わるため脳波として計測可能です。しかしながら、脳波は対象としていない部位の神経活動も混合された信号として計測されるため、対象とする部位の信号を特定することが困難です。そこで、脳表面近傍にお

ける脳血流の変化を計測するとともに、アレイ化された一体型センシング素子を用いることで、より正確な賦活領域(活発に活動している領域)を特定し、脳の活動を推定することが可能となります。さらに、外部装置を利用することなく、リアルタイムに賦活領域を提示する機能(世界初・特許出願中)を付加しております。

開発した非侵襲型ヘッド・マウント・ブレイン・インターフェースは、光ファイバーを使用しない小型な一体型センシング素子を独自に開発し、背部に信号処理系を搭載した装着可能なブレイン・インターフェースとなります。これにより、運動に起因する外乱・ノイズに対して強くなり、運動中の

脳活動を安定して計測することが可能となります。基礎実験では、前頭部を中心には64点に一体化センサを配置し、脳波および脳血流の変化を計測しました。今後、寝たきり状態の方への支援として家電機器の操作や、ポータブルなシステムであるため、運動中の脳活動をモニターしながらリハビリテーション効果の把握に利用するなどの応用が期待されています。

これからは、運動意思と計測データとの関連を調べ、装着者の脳活動をより様々な観点から捉える手法の開発へ繋げていきます。



開発したヘッドマウント・ブレインインターフェースを装着した外観:ウェアラブルに脳活動の計測が可能。



プロトタイプのヘッドマウント・ブレインインターフェースによる支援機器コントロールの基礎実験

超NIRS解像度脳シグナルを用いた 次世代BMIの開発



飯島 敏夫

IIJIMA, Toshio,
PhD

東北大学大学院生命科学研究科脳情報処理研究室 教授, 理学博士

1976年東北大学理学部卒業。1981年同理学研究科修了。理学博士。
カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部、電子技術総合研究所等を経て
2001年東北大学大学院生命科学研究科教授。生命科学研究科長、東北大学
副学長を務め、現在、東北大学理事(研究担当)。

目的

- 種々の重さを持ったときの腕の動きを再現し、より日常に即した BMIの構築
- 低侵襲・高精度のBMIを実現するため、正確に神経活動を捉えることのできる光学的計測法の開発

成 果

- 筋活動を考慮することで、荷重の変化に対応した運動出力型 BMIの構築に成功した。
- 神経活動(細胞の膜電位変化)を光学的に捉える脳活動光シグナル計測法の開発に成功した。

運動出力型BMIとは、脳が行なっている運動制御を解読して機械でその運動を再現するシステムを指します。このBMIの実現により、例えば運動機能に障害のある人が、義手・義足を使って自分の意図に沿った動きができるようになります。BMIは現在盛んに研究されていますが、実社会への適用にはまだ多くの課題が残されています。例えば、我々の日常生活を想像してみると、我々は頻繁に様々な重さの物体を手に持ち、移動させています。しかし、このような荷重の変化に対応して動作するという一見当たり前の運動を実現するBMIの構築はまだ不十分な状況です。

我々はより実用的なBMIを実現するために、下図のようなシステムを提唱します。

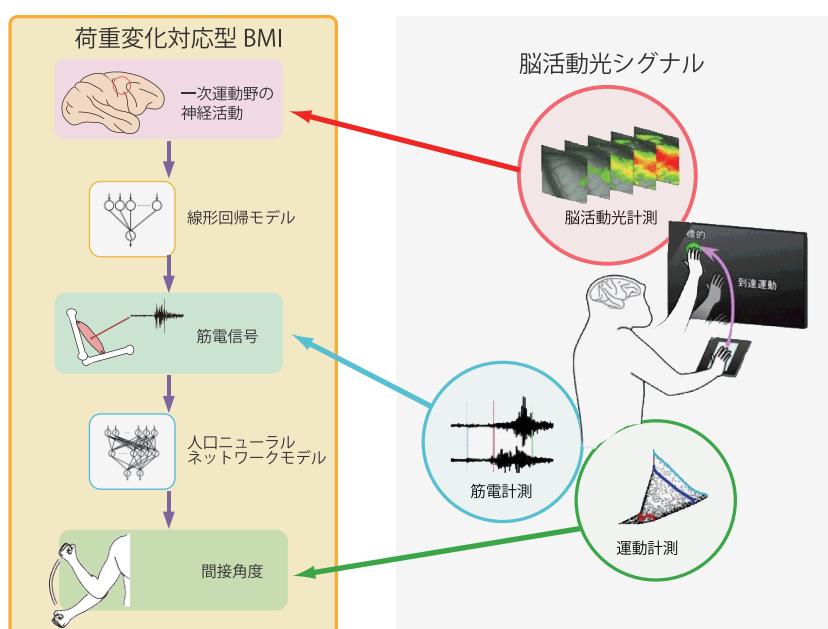
本システムでは、これまでのBMIのように脳活動から関節角度を直接推定するのではなく、その中間段階に筋活動推定を行なっているのが特徴です。つまり、本システムは、我々の身体が腕の運動を制御しているのと同じ流れを取り入れており、脳が運動指令を送り腕を動かすように、まず脳活動から筋電信号を推定し、その後推定された筋電信号から腕の関節角度を再現します。本システムの完成により、負荷の大きさに関わらず同一の運動や姿勢の保持を再現できるようになりました。

BMIにおいて、我々が注目したもう一つの課題は脳活動の記録法です。微小電極を用いた記録法は、神経活動そのもの(神経細胞の膜電位変化)を正確に記録する

ことができるものの、脳内に刺入するため、少なからずダメージを伴います。一方、近年注目を集めている近赤外光を用いた脳活動計測法(NIRS)は、非侵襲型ではありますが、神経活動そのものではなく、それに連動した代謝性シグナルの変化を計測するため、運動の制御信号を高い時間と空間の分解能で捉える事ができません。

そこで我々は、神経活動そのものを計測することのできる光計測法を導入することで、低侵襲で精度の高いBMIを構築しようと考えました。我々の開発した脳活動計測法は、神経細胞の膜電位変化を光シグナルに変換する分子プローブ、及びこのプローブを目的の神経細胞に運ぶウイルスベクターから構成されます。この手法により、運動指令を送る一次運動野の神経細胞の活動のみを計測することが可能となります。

これまでの研究で、分子プローブとウイルスベクターを組み合わせることで神経活動を捉えることに成功しました。これにより、正確な脳活動光シグナルで駆動する低侵襲・高精度BMI実現の可能性が示されました。



脳活動光シグナルを用いた
低侵襲・高精度BMIのイメージ図

運動指令を送る一次運動野神経細胞の膜電位変化を光学的に捉え、記録したその脳活動光シグナルから筋電信号を介して腕の関節角度を求める。

光を用いた脳への情報入力を可能にするフォトバイオ-オプト・エレクトロBMIシステムの構築とその定量的評価



八尾 寛

YAWO, Hiromu,
MD, PhD

東北大学大学院生命科学研究科 教授, 医学博士

1981年日本学术振興会奨励研究員。同年-1993年京都大学医学部助手。1985年-1987年米国ワシントン大学マグドネル奨学研究員。1993年京都大学医学部講師, 1995年-2001年東北大学医学部教授。1999年-2005年科学技術振興機構戦略的創造研究(CREST)「脳を知る」研究代表者。2001年より現職。

目的

- ・光情報を受け取り、神経細胞の電気活動に変換する機能を持つタンパク質の開発
- ・このタンパク質をもちいた人工網膜をモデル動物で評価
- ・このタンパク質を利用して、光信号を脳に送り込む方法や装置を開発

成果

- ・優れた性質を持つ光情報-電気活動変換タンパク質を発明した。
- ・視力の回復をラットで証明した。
- ・動物実験で光信号を脳に送り込むことに成功した。

クラミドモナスは、私たちの身边にある川や沼に生息している植物性プランクトンの一種です。このクラミドモナスは、光に集まる性質(走光性)をもっており、その機能を担っているのがチャネルロドプシンと呼ばれる光受容タンパク質です。このタンパク質は、光が当たると電気を流す、いわば「光スイッチ」の働きをしています。

神経細胞は、細胞内にマイナスの電気を多く持っています。ここへ人工的にチャネルロドプシンを作らせ、光を当てると、細胞内にプラスイオンが流れ込み、細胞内外の電気差が変化します。この電気変動に反応して、活動電位が引き起こされ、信号となって神経を伝わります。つまり、光を当てたことがきっかけになって、神経細胞の活動が始まります。私たちは、光-電気変換効率などにおいて優れた性質を持つチャネルロドプシンを作り出しました。

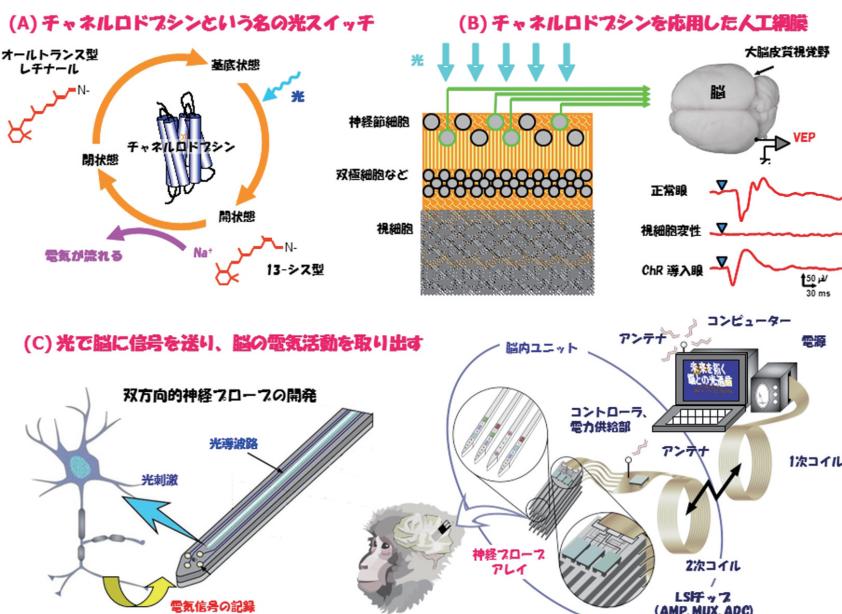
網膜色素変性や黄斑変性などの病気では網膜で光を感じる視細胞が失われる結果、失明することがあります。しかし、視細胞から入力を受ける双極細胞・アマクリン細胞や、脳へ信号を送っている神経節細胞は失われていません。私たちは、残っている神経節細胞などにチャネルロドプシンを作らせてることで光感受性を持たせ、視覚を回復させることを試みています。たとえば、網膜の神経節細胞にチャネルロドプシンを作るよう遺伝子操作したラットの場合、視細胞がなくても視力が残っていることを見出しました。そこで、ヒトの網膜色素変性や黄斑変性などの治療へ向け、

新たな研究プロジェクトをスタートさせました。

脳梗塞、脳腫瘍の術後後遺症、脊髄損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病などでは、脳の健康な部分から信号を取り出し、別の健康な部分に入力することにより、症状を改善できる可能性があります。このとき、光を媒体に使うことで、多くの情報を正確に送り込むことができ、また、脳に対する悪影響を最小限にすることができます。私たちは、チャネルロドプシンの遺伝子工学と半導体電子工学との共同研究で、

光で脳に信号を送り、脳の電気活動を取り出す働きをする双方向情報交換装置を開発しています。

これにより、将来的には、脳からコンピューターへ、コンピューターから脳へと情報をつなげることができるようになるでしょう。脳の失われた機能をコンピューターで補えれば、失語、運動障害、記憶の低下など、脳の障害に由来する症状を改善することができるかもしれません。



(A) チャネルロドプシンは、ビタミン A 誘導体の一つ、レチナールの構造変化を利用して、光を電気信号に効率よく変換する。(B) 遺伝子工学をもちいて、網膜の神経節細胞にチャネルロドプシンを作らせると、視細胞が失われても、光を感じることができる。これを用いた人工網膜の研究を発展させている。(C) 脳の神経細胞にチャネルロドプシンを作らせ、光で信号を送り、電気活動を記録する装置を開発している。この装置を利用することにより、脳の失われた機能をコンピューターで補うプロジェクトを進めている。

低侵襲高空間分解能シリコンウィスカ 剣山型神経電極アレイの開発



河野 剛士
KAWANO, Takeshi,
PhD

豊橋技術科学大学電気・電子情報工学系准教授、工学博士

2001年豊橋技術科学大学電気・電子工学専攻修士課程修了。2004年豊橋技術科学大学電子・情報工学専攻博士課程修了(工学博士)。同年豊橋技術科学大学博士研究員。2005年-2007年日本学術振興会海外特別研究員(University of California, Berkeley)。2007年豊橋技術科学大学電気・電子工学系助教を経て、2010年より現職。

目的

- ・脳機能解析用、ブレイン-マシン・インターフェース(BMI)用の新規神経電極デバイスの開発
- ・既存電極技術を上回る“低侵襲性”，“高空間分解能”刺入型電極アレイの実現

成果

- ・直径数ミクロン刺入型電極アレイを実現した。
- ・開発した神経電極デバイスによる神経記録を実証した。

侵襲的な微小電極を生体内に直接刺入し、神経細胞を計測する電気生理的学的手法は、時空間分解能の点で他の計測手法より優れた手法として知られています。このような計測デバイス(神経電極)は、脳機能や身体機能の回復・補完を可能とするブレイン・マシン・インターフェース(BMI)への応用が期待されています。集積回路技術やMEMS(Micro Electro Mechanical Systems: 微小電気機械システム)技術を代表とする微細加工法により、これまで米国の大学を中心として各種の“集積化”神経電極が開発されてきました。しかし、これらのプローブの直径は数十～百マイクロメートル(μm)であり、脳神経の細胞体(直径約10 μm)と比較すると非常に大きく、測定における低い空間分解能、刺入における細胞損傷及び長期安定測定(生体適合性)が懸念されていました。

本研究では、これらの問題点を打破する神経電極デバイスを開発しました。開発した電極は、“選択的シリコンウィスカー結晶

成長法”という独自の全く新しい手法を用いたもので、直径数μmの低侵襲プローブ、微小プローブによる高空間分解能計測、様々なプローブ長による3次元的神経計測、これらのプローブを集積回路上に形成が可能であり、これまでの神経電極の重要な課題を解決できる電極技術として期待できます。

提案したプローブの直径は数μmであり、プローブ先端の記録部面積微小化に伴う電極-溶液界面の電気的高インピーダンス(信号に対する抵抗値)が課題がありました。実際に、記録部の材料に金(Au)を用いた場合、電極インピーダンスは1 MΩ～10 MΩ(1 kHz)と高く、配線寄生容量、雑音の問題で細胞電位を正確に記録することはできませんでした。そこで、プローブ先端の電極材料に実効記録面積の増大が可能な白金黒(Pt-black)を形成しました。これにより、電極低インピーダンス化が可能となり、提案微小プローブの電気的問題点を解決しました。

開発した神経電極の実証試験には、鯉の網膜やラット大脳皮質を用いました。例えば、間隔300 μm、長さ200 μmのプローブアレイ神経電極(図1)を用いたラット大脳皮質パレル野からの細胞記録においては、ラットのヒゲ刺激に対応した神経細胞発火(Spike)，集合電位をそれぞれ確認しました(協力：産業技術総合研究所 金子秀和主任研究員)。

更に、皮質脳波(ECoG)計測用の平面電極(直径20 μm)とSpike計測用のマイクロプローブ(直径7 μm、長さ200 μm)を100 μm間隔で同一基板に製作した“ハイブリッド神経電極”(図2)を用いたラット大脳皮質視覚野からの細胞記録においては、ECoGとSpikeの同時計測を確認しました。

これは、今後のBMI技術の確立に必要な、生体への侵襲度が低いECoGと、皮質内部の局所性のあるSpike信号の空間分布や相関解析の研究に貢献できる電極技術になると考えています(連携：新潟大学長谷川功教授(課題B))。

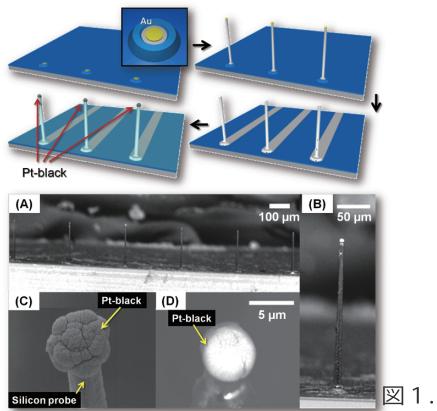


図1. 開発したシリコンウィスカプローブアレイ。上のイラストは、デバイス製作プロセス。下の電子顕微鏡写真はそれぞれ、(A)製作したシリコンプローブアレイ、(B)単一プローブ、(C-D)、白金黒(Pt-black)形成後のプローブ先端形状を示す。

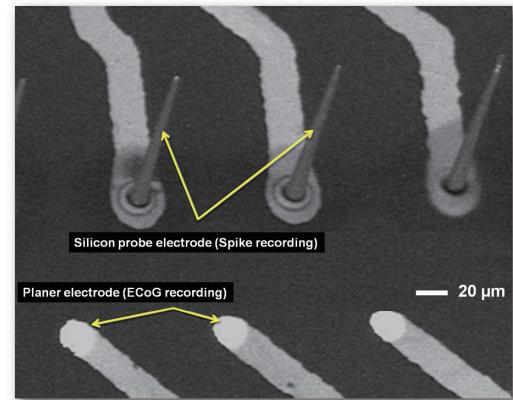


図2. 皮質脳波(ECoG)計測用平面電極と皮質内部の神経細胞発火(Spike)計測用シリコンマイクロプローブを高密度で同一基板に製作した“ハイブリッド神経電極”。

脳内情報表現を用いた ヒューマンインターフェース技術の研究



相良 和彦

SAGARA, Kazuhiko,
PhD

(株)日立製作所中央研究所 主任研究員, 工学博士

1979年慶應義塾大学工学部電気工学科卒業。1981年慶應義塾大学工学研究科電気工学専攻修士課程修了。

目的

- ・自分の意思で情報機器を動かす, 小型ブレイン・スイッチの開発
- ・装着が容易で、誰からでも脳血流変化を測定できる手段を提供

成果

- ・暗算を行うことにより、平均12秒で情報機器をオン／オフできることを確認した。
- ・誰でも5分以内で装着でき、家庭やベッドサイドの利用に向けて、一歩前進した。

私たちは、外傷や神経疾患で四肢が不自由な人々が、様々な情報伝達手段を利用して意思の伝達やスムーズな会話ができるよう、ブレイン・マシン・インターフェースの基本技術を開発しています。本研究では、近赤外分光法を利用したスイッチを開発し、テレビや模型ロボットなどの情報機器を操作できるようにしました。

近赤外分光法とは、太陽に手をかざすと血管が透けて見える光(波長800nm近傍)を利用して、大脳皮質表面の脳血流変化を測定する方法です。脳の表面から光を入射して反射光を測定するので、痛みを伴わない非侵襲的な計測方法です。実験参加者が暗算や想起を行うことにより自分の意思で脳血流を変化することができるため、この変化を電気的に捉えることにより外部機器のスイッチをオン／オフすることが可能になります。

この効果を実証するために、小型の脳血流測定器を試作しました。この装置は、2個のレーザと検出器を持っており、額の2箇所に装着したプローブから脳血流変化を測定できます。ブレイン・スイッチのシステムは、2チャンネルプローブ、脳血流測定器、信号処理装置、赤外線発光器から構成されています。信号処理装置には、閾値制御論理が用いられており、実験参加者が暗算を開始して脳血流を増加させると信号が閾値に達し、このとき赤外線発光器からコマンドが送信されます。これによりリモコンを用いて、テレビをオンにしたり、模型ロボットを前進させたりすることができます。41名の実験参加者に協力を頂き、スイッチ時間を測定したところ、平均12秒で動作することが確認できました。また、プローブを装着した状態で信号の適否を判定する機能を利用することにより、参加

者全員から正常な信号を得ることが確認できました。これにより、誰でも手軽に装置が使えるようになり、家庭やベッドサイドでの利用が可能となりました。

現在は、本研究をさらに進めて、手足の運動イメージを利用して情報機器を動かす方式を研究しています。この理由は、病気の進行が進んだ患者さんの場合には、暗算のように前頭葉を使う課題は負荷が重く、うまく脳血流を変化させることができないためです。これまでに、右手の指を順に折ったり開いたりするイメージを行うことにより、第1次運動野から安定して脳血流の変化を測定できることを確認しています。さらに、脳血流と脳波を同時に測定することにより、スイッチ速度を5秒以内に短くする方式を開発しました。

今後は、これらの研究が、将来の福祉情報機器の実現に役立つことを期待しています。

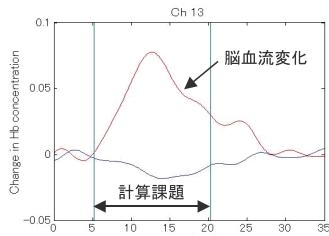
2チャンネルプローブ



脳血流測定器



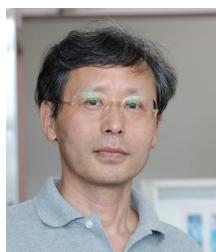
信号処理装置



2チャンネル脳血流測定器を用いたブレインスイッチ

実験参加者がプローブを装着して暗算を行うと、脳血流が増加する。この信号が閾値を超えると赤外線発光器からコマンドが送信されて、テレビの電源が入ったり、模型ロボットが前進したりする。

大脑聴覚野の直接電流刺激法による 聴覚BMIの開発



佐藤 悠
SATO, Yu, MD, PhD

山梨大学大学院医学工学総合 研究部 教授, 博士(医学)

1974年新潟大学医学部医学科卒業。富山医科薬科大学医学部助教授を経て、1995年より現職。

目的

- ・ 大脳聴覚野の特徴抽出細胞の反応特性を解明
- ・ 反応の数理モデルを作成し音-スパイク・インターフェースを開発
- ・ 大脳聴覚野の直接電流刺激により動物に音を認知させる技術の開発

成果

- ・ 振幅, 周波数, 母音刺激への反応特徴性を明らかにした。
- ・ 反応を模した数理モデルを作成し, インターフェースを開発した。
- ・ 大脳聴覚野の直接電流刺激により動物に音認知行動を誘発した。

ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)は、脳と機械を仲介することにより、ヒトの機能障害を治療するべく開発されました。BMIには、脳から情報を取り出して人工の手足へ出力する出力型BMIと、脳へ情報を入力する入力型BMIがあります。入力型BMIとして、人工内耳は現在もっとも成功しすでに普及しています。

人工内耳では聴神経を経由して情報を入力するため、聴神経以上の脳の伝わる経路が障害されると聴覚の再建はできません。これを克服するために現在脳幹インプラント(脳幹へ情報を入力する)と中脳インプラント(中脳へ情報を入力する)が脳腫瘍患者に対して治療適応となっています。しかし、この方法は脳の小さい神経核を刺激するため聴覚回復のレベルがあまり高くありませんので、もっと高次の大脳聴覚野インプラントが期待されています。大脳聴覚野は面積が広く、特定の音周波数に感受性のある細胞が規則的に配置されますので、音の周波数情報の入力が可能です。脳に直接に音の信号を入力できれば、人口内耳が適応できない患者でも聴覚の再建が可能になります。この課題を解決するためには、動物モデルを使って基礎的な生理実験を行う必要があります。

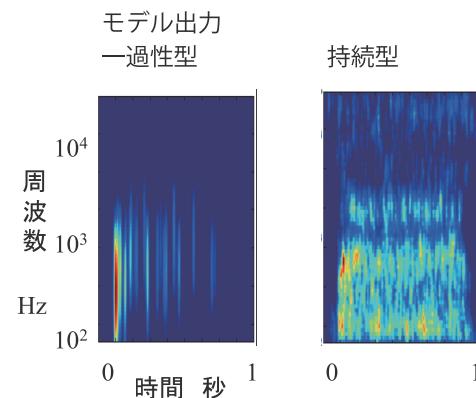
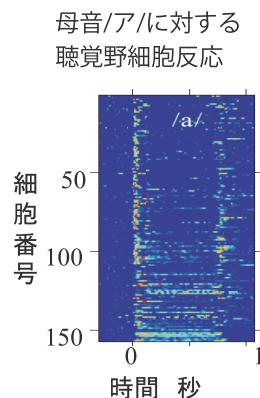
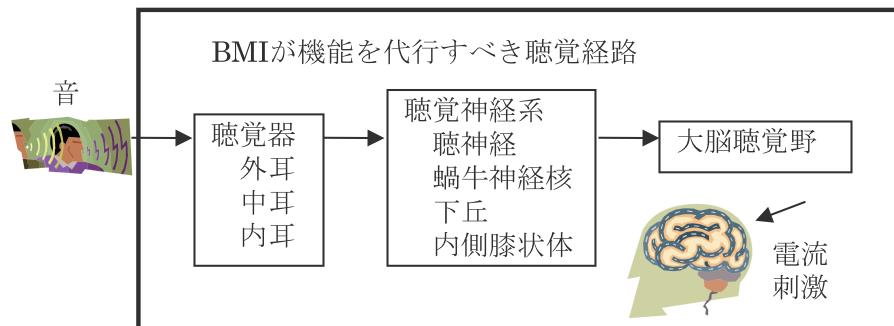
私たちは、覚醒ネコにおいて脳内で聴覚野細胞がどのように音声に反応しているのか調べ、その成果に基づき、脳を電流刺激することにより動物に音を聞かせるための基礎研究を行いました。音の持つ知覚属性としては大きさ、高さ、音色の三要素が

あります。我々は最近、ヒト母音とネコ鳴き声(ミャオ)に反応する聴覚野細胞には、音声の大きさ変調(振幅変調)と高さ変調(周波数変調)に感受性がある神経細胞が存在することを明らかにしました。したがって認知させるべき音としては大きさ、高さ、音色を代表するものとして、それぞれ、振幅変調音、周波数変調音と母音にしました。振幅、周波数、母音刺激への大脳聴覚野細胞の反応特徴性を生理学的に

明らかにし、その反応を模した数理モデルを作成し、音からパルスに変換するインターフェースを開発し、大脳聴覚野の直接電流刺激を行うことにより動物に音認知行動を誘発することに成功しました。

この研究結果は、ヒト大脳聴覚野の電流刺激による聴覚入力BMI技術を安全に合理的に開発するための重要な基礎となります。

聴覚BMIの概要



脳科学研究戦略推進プログラム 課題B 成果報告書

■発行元

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 脳科学係
〒100-8959 東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 2 号
tel:03-5253-4111 (代表)
fax:03-6734-4109
website 「ライフサイエンスの広場」
<http://www.lifescience.mext.go.jp/>

脳科学研究戦略推進プログラム事務局

愛知県岡崎市明大寺字西郷中 38 生理学研究所内
tel:0564-55-7803,7804/ fax: 0564-55-7805
website: <http://brainprogram.mext.go.jp/>

Strategic Research Program for Brain Science

Ministry of Education, Culture, Science and Technology - Japan