

「新機能創成に向けた光・光量子科学技術」
平成18年度採択研究代表者

太田 淳

奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 教授

バイオメディカルフォトリック LSI の創成

§ 1. 研究実施の概要

バイオメディカルフォトリック LSI (bmp-LSI) の高分解能化を目指して、昨年度開発したライトガイドアレイ技術を埋植可能なデバイスとして実現できる実装技術の開発を完了した。自由行動マウスへの埋植では、チップ設計を見直し入出力ポート数を 12 個から 4 個に減らすことで、安定して計測が可能な方式を開発した。これにより自由行動状態で蛍光検出が可能となり連続記録を行えるようになった。高機能化では、より安定して脳機能計測が可能なシャंक形状 bmp-LSI の開発を行った。さらに bmp-LSI の広範な応用を目指して小動物脳スライスやヒト脳スライスへの適用、またカルシウムイメージングへの適用を行った。さらにヒト脳スライス標本において、点電極システムを用い、脳内のネットワークを構成する細胞をリアルタイムで観察しながら細胞を電気刺激し電気活動を測定する技術を開発した。今後は、バイオ側、医学側での bmp-LSI の応用展開をより深く行っていく。

§ 2. 研究実施体制

(1)「太田」グループ

- ① 研究分担グループ長:太田 淳(奈良先端科学技術大学院大学、教授)
- ② 研究項目
 - ・バイオメディカルフォトリック LSI の高機能化
 - (ア)高分解能化
 - (イ)自由行動マウスへの適用
 - (ウ)応用展開

(2)「塩坂」グループ

①研究分担グループ長:塩坂 貞夫(奈良先端科学技術大学院大学、教授)

②研究項目

- ・ バイオメディカルフォトニック LSI の生体内動作検証
- ・ バイオメディカルフォトニック LSI の完全埋植による記憶形成メカニズムの解明

(3)「加藤」グループ

①研究分担グループ長:加藤 天美(近畿大学、教授)

②研究項目

- ・機能的脳疾患医療応用の検討
 1. ヒト病理組織における神経回路応答-BMP-LSI 応用のための基礎研究
 2. -ブレイン-コンピュータ・インターフェイスへの展望
 - 2-1. ヒト運動関連野の皮質脳波解析
 - 2-2. ヒト言語関連野の皮質脳波解析

§ 3. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(4-1)に対応する)

「太田」グループ

バイオメディカルフォトニック LSI (bmp-LSI) の高機能化では、高分解能化を更に進めた。昨年度開発したライトガイドアレイを、マウス脳内に埋植可能な形態に実装する技術を開発した。自由行動マウスへの埋植では、bmp-LSI のアーキテクチャを見直し入出力ポート数を 12 から 4 にすることで、安定して計測が可能な方式の開発に成功した⁵⁾。高機能化ではより安定して脳機能計測が可能なシャंक形状 bmp-LSI の開発を行った^{1), 2)}。またヒトへの応用を目指して脳表面での光トポグラフィを可能とする bmp-LSI の開発を行った。血流量測定を高精度に行うことを目的として光源や検出系の検討を行いデバイスを開発した⁴⁾。さらに bmp-LSI の広範な応用を目指して小動物脳スライスやヒト脳スライスへの検討を行うとともに、電気刺激に代わる化学刺激方式⁶⁾やカルシウムイメージングへの適用を行った。

「塩坂」グループ

CMOS センサをマウス脳内に埋植し、freely moving 状態で蛍光検出する方法を鋭意検討してきたが、今年度の研究について最も大きな成果は①freely moving 状態で蛍光検出する方法の基本形が完成し、連続記録を行えることになった(未発表)。②センサの感度が向上し、微弱な蛍光を

とらえることが可能となった(Neuroscience Research, 2008. 61: p. S216-S216). これらによって, GFP, 電位差感受性色素による神経細胞の発火, プロテアーゼの活性などが測定可能となった (Neuroscience Research, 2008. 61: p. S216-S216).

つぎに CMOS センサで線条体の GFP 蛍光(チロシンヒドロキシラーゼプロモーターにより可視化されたドーパミン神経の蛍光)を検出する方法を検討し, センサの感度の向上によって, 容易に GFP 蛍光を捕捉できた(未発表). 不完全ながら自由行動マウスでの測定が可能となった. 今後はより長時間の完全自由行動マウスでの測定を目指す.

「加藤」グループ

・機能的脳疾患医療応用の検討

てんかんや難治性疼痛, 脳腫瘍など脳神経外科手術患者において, 治療のため病理組織が得られたり, 頭蓋内電極を挿入した患者を対象に, 下記の研究を行った. なお, これらの研究は患者に新たな侵襲を加えるものではないが, 施行にあたっては, 患者との間に十分なインフォームドコンセントを得ている.

1. ヒト病理組織における神経回路応答-BMP-LSI 応用のための基礎研究
2. -ブレイン-コンピュータ・インターフェイスへの展望
 - 2-1. ヒト運動関連野の皮質脳波解析
 - 2-2. ヒト言語関連野の皮質脳波解析

(a) ヒト病理組織における神経回路応答

ヒトへの BMP-LSI の応用は高度に組織化された神経ネットワークを解析する革新的な技術を開発するため, 脳内の神経細胞やグリアの形態を観察すると同時に神経活動の測定と光刺激により神経活動を制御できるシステムを目指している. その予備的検討として, 脳腫瘍患者やてんかん患者など脳神経外科患者⁸⁻¹⁴⁾の手術時のヒト脳スライス標本において, 点電極システムを用い, 脳内のネットワークを構成する細胞をリアルタイムで観察しながら細胞を電気刺激し電気活動を測定する技術を開発した.

(b) ブレイン-コンピュータ・インターフェイスへの展望

BMP-LSI は脳表へ設置したとき, 脳皮質電位と内在的光学信号が同時に計測でき, ブレイン-コンピュータ インターフェイス(BCI)への応用には好適である. その予備実験として, 治療のため脳表電極を設置された脳神経外科患者^{8,9,12)}の協力を得て, 運動あるいは言語賦活時の皮質電気活動を計測し, これらをデコードして脳皮質信号から運動や言語の企図が解読できるか試みた.

(b-1)治療のため脳表電極を設置された 5 人の脳神経外科患者の協力を得て, 運動賦活時の皮質電気活動を計測した. その結果, 1次運動野に設置された電極 # 20からの sMCP 変動が

統計的にも有意差が確認され、運動種類の判定に最も適していることが判った⁹⁾。

さらに、数学手法である Support Vector Machine を応用すると、運動前でも $86.6 \pm 5.8\%$ の確率で患者がどのような運動を企図しているかが予想できた⁹⁾。とくに、1次運動野の皮質脳波を用いると、運動開始 1000msec 前にはチャンスレベルであった運動種類の予想結果の正しさが、運動前後 100msec には最大に達することが確認出来た⁹⁾。今後、BMP-LSI の利用を想定して、解析方法の精緻化を進めていきたい。

(b-2) 治療のため脳表電極を設置された 1 人の脳神経外科患者の協力を得て、単語黙読時の皮質電気活動を計測し、その単語の推定を行った。入力特徴別の Support Vector Machine (SVM) による黙読単語推定結果。15Hz 未満のパワースペクトラムを入力特徴とした時に、RBF カーネルを用いた SVM により最高の推定性能を得た。この場合に系統的に選択されていた電極は、解剖学的にウェルニケ野 (5, 11)、そして電気刺激実験による復唱障害 (5, 6, 12) および言語停止 (17, 21, 22) を含むかその近傍に存在した。わずか 4 電極で良いため、侵襲性の低い BMI の実現に期待できる。今後は、単語数を増加させる。

今後、BMP-LSI の利用を想定して、解析方法の精緻化を進めていきたい。

§ 4. 成果発表等

(4-1) 原著論文発表

● 論文詳細情報

1. A. Tagawa, M. Mitani, H. Minami, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, J. Ohta, "CMOS-based multimodal sensor for in vivo brain function imaging with a function for simultaneous cell stimulation," accepted in Jpn. J. Appl. Phys.
2. K. Minakawa, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, J. Ohta, "Microfluid Ejection Device Based on Complementary Metal-Oxide-Semiconductor Technology as an Artificial Synapse," Jpn. J. Appl. Phys., **49** 1AG03 (4 pages), 2010. DOI: 10.1143/JJAP.49. 1AG03
3. A. Tagawa, M. Mitani, H. Minami, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, J. Ohta, "Multimodal Complementary Metal-Oxide-Semiconductor Sensor Device for Imaging of Fluorescence and Electrical Potential in Deep Brain of Mouse," Jpn. J. Appl. Phys., **49** 1AG02 (5 pages), 2010. DOI: 10.1143/JJAP.49. 1AG02
4. J. Ohta, T. Tokuda, K. Sasagawa, T. Noda, "Implantable CMOS biomedical devices," Sensors, **9**, 9073-9093, 2009. doi:10.3390/s91109073
5. S. Shishido, K. Kagawa, K. Sasagawa, T. Tokuda, J. Ohta, "A low-voltage CMOS image sensor using a pulse-width-modulation scheme for biomedical applications," Jpn. J. Appl. Phys., **48** (4), 04C193-1-5, 2009. DOI: 10.1143/JJAP.48.04C193
6. A. Tagawa, A. Higuchi, T. Sugiyama, K. Sasagawa, T. Tokuda, H. Tamura, Y. Hatanaka, S. Shiosaka, J. Ohta, "Development of Complementary Metal Oxide Semiconductor Imaging

- Devices for Detecting Green Fluorescent Protein in the Deep Brain of a Freely Moving Mouse," *Jpn. J. Appl. Phys.*, **48** (4), 04C195-1-5, 2009. DOI: 10.1143/JJAP.48.04C195
7. K. Minakawa, H. Yamada, K. Sasagawa, T. Tokuda, J. Ohta, "Micro-Chamber Device Equipped with CMOS Optical Polarization Analyzer Chip for Micro Total Analysis System," *Jpn. J. Appl. Phys.*, **48** (4), 04C192-1-5, 2009. DOI: 10.1143/JJAP.48.04C192
 8. Islam, M. S., Tatsumi, K., Okuda, H., Shiosaka, S., and Wanaka, A. Olig2-expressing progenitor cells preferentially differentiate into oligodendrocytes in cuprizone-induced demyelinated lesions. *Neurochem Int.* 54:192-198, 2009. doi:10.1016/j.neuint.2008.10.011
 9. Yanagisawa T, Hirata M, Kishima H, Goto T, Saitoh Y, Oshino S, Hosomi K, Kato A, Yoshimine T. Movement induces suppression of interictal spikes in sensorimotor neocortical epilepsy. *Epilepsy Res*, 87(1), 12-17, 2009. doi:10.1016/j.epilepsyres.2009.07.002
 10. Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kato A, Shibuya D, Kamitani Y, Yoshimine T. Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. *Neuroimage* 2009; 45(4): 1099-1106. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.12.069
 11. Watanabe A, Nakanishi K, Nakano N, Iwakura N, Kato A. [Microvascular decompression of trigeminal neuralgia caused by vascular compression which penetrated the trigeminal nerve: a case report]. *No Shinkei Geka* 2009; 37(3): 255-259.
 12. Okuda T, Kataoka K, Kato A. [Treatment of leptomeningeal carcinomatosis from gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36(4): 599-603.
 13. Hashiba T, Hashimoto N, Izumoto S, Suzuki T, Kagawa N, Maruno M, Kato A, Yoshimine T. Serial volumetric assessment of the natural history and growth pattern of incidentally discovered meningiomas. *J Neurosurg* 2009; 110(4):675-684. DOI: 10.3171/2008.8.JNS08481
 14. Okuda T, Kataoka K, Kato A. [Effectiveness of intraoperative fluorescence for diagnosis of malignant lymphoma]. *No Shinkei Geka* 2008;36(11):1001-1004.