

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 高齢脳の学習能力と可塑性のBMI法による解明

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者： 櫻井 芳雄(京都大学大学院文学研究科 教授)

主たる共同研究者：

青柳 富誌生 (京都大学大学院情報学研究科 講師)

金子 武嗣 (京都大学大学院医学研究科 教授)

飯島 敏夫 (東北大学大学院生命科学研究科 教授)

小池 康晴 (東京工業大学精密工学研究所 准教授)

3. 研究内容及び成果：

本研究は、運動出力系の劣化という制約を取り除くことができれば、高齢脳が本来持つ学習能力と神経回路網の可塑性を発揮することが出来ると考え、脳の神経活動で機械を直接操作するブレイン・マシン・インタフェース(Brain-Machine Interface,BMI)を構築し、高齢動物の運動出力系を機械出力系に置き換えることで、高齢脳が本来備えていると思われる学習能力と可塑性を、神経活動の変化という機能面と、シナプスの変化という構造面から明らかにすることを目指した。その結果、BMI につながった高齢ラットの脳が機能的な可塑性を示すことを明らかにするとともに、サルの BMI システムを完成させた。これらの成果の概要を以下に示す。

①ラット用 BMI システムの開発(櫻井グループ)

ラットの BMI 研究用に複数の行動課題を考案するとともに、多数のマルチニューロン活動を長期間記録できる特殊電極とマイクロドライブ装置を開発した。さらに、ICA(独立成分分析)によるマルチニューロン活動の分離解析法を開発し、独自の BMI システムを完成させた。その BMI システムを用いて、ニューロン活動が行動を代行し報酬を得るニューラルオペラント課題をラットに行わせたところ、ニューロンの発火頻度と発火同期性が、報酬を得るために短期間で変化することがわかった。特に海馬において発火頻度の変化が大きく、同時に同期発火も新皮質より変化しやすいことが明らかになった。

②BMI に応じる高齢ラットの神経可塑性(櫻井グループ)

開発したラット用 BMI システムを用い、2歳以上的高齢ラットにニューラルオペラント課題を行わせたところ、ニューロン活動が、発火頻度と同期発火ともに、非高齢ラットとほぼ同じように変化した。同じ課題をニューロン活動でなく行動で行わせると、高齢ラットは通常ラットよりもはるかに少ない報酬しか得ることが出来なかったが、ニューラルオペラント課題では、非高齢ラットとほぼ同じ量の報酬を得ることが出来た。この結果は、高齢ラットは筋肉骨格系の衰えにより行動も衰えているものの、ニューロン活動の可塑性は、非高齢ラットと同じように備えている可能性を示唆している。

③神経情報としての同期発火の意義(櫻井グループ+青柳グループ)

BMI を高精度化するため、インタフェースで処理させる神経情報について実験と理論の両面から研究を進め、ニューロン間の同期発火が意味ある神経情報となり得ることが示された。

④BMI によるシナプス構造の変化の解析(櫻井グループ+金子グループ)

BMI によりニューロン活動が変化した脳で生じた構造的変化、特にシナプスレベルの変化について、免疫組織化学的方法により解析することを目標に、櫻井グループが行った BMI 実験後のラットの脳を取り出し、電極周辺の神経回路網における興奮性神経終末の変化を検出するため、小胞性グルタミン酸トランスポーター(VGluT)免疫活性を解析した結果、電極周辺の一部に VGluT1 陽性の細胞体が存在していることがわかった。

⑤ サル一次運動野のニューロン活動による上肢運動の予測

(櫻井グループ+飯島グループ+小池グループ)

サルの BMI については、まず、視覚誘導性上肢到達課題を遂行しているサルの一次運動野のニューロン活動、腕の動きの軌道、及び腕の筋電信号を同時計測した。次に、ニューロン活動から筋電信号を線形回帰モデルにより再構築する過程と、筋電信号から腕の関節角度をニューラルネットワークモデルと比例微分コントローラにより再構築する過程の2段階に分け、サルの腕の動きを予測する独自の解析法を開発した。その結果、少数のニューロン活動だけからサルの腕の動きを、運動の開始位置と力加減も含め高精度に予測することに成功した。

⑥サル一次運動野のマルチニューロン活動でロボットアームを操作する BMI システムの開発

(櫻井グループ+飯島グループ+小池グループ)

⑤の運動予測システムのうち、筋電信号から関節角度を推定するニューラルネットワークモデルに、姿勢制御中のみの筋肉-骨格の関係を学習させ、その後段に新たに比例微分コントローラを付け加えることで、課題遂行中の筋電信号から、運動時と静止姿勢時の両方の関節角度を推定することが出来た。さらに、サルが腕を上下左右の4方向に動かし、各位置で一定時間静止させる課題においても、運動の開始位置、静止時間、及び力加減を高精度に予測できることがわかった。そして、サル用特殊電極を開発し一次運動野に埋め込むことで、数十のマルチニューロン活動を同時記録し、4方向運動課題を行っているサルの上肢運動をリアルタイムで予測しロボットアームを動作させる BMI システムを開発した。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

本プロジェクトは、BMIを開発し、そのシステムを活用して、高齢脳が本来備えている可塑性と学習能力を明らかにすることを目指したもので、ラットの BMI については、独立成分分析法によるマルチニューロン活動の分離解析法を開発し、高精度の BMI システムを完成させた。このシステムを用いて検討した結果、報酬獲得学習に合わせ、ニューロンの発火頻度と同期発火共に短時間で変化することを発見した。さらに2歳以上の高齢ラットでも、通常ラットとほぼ同じようにニューロン活動に変化が生じ、高齢動物は筋肉骨格系の衰えにより行動が衰えているものの、ニューロン活動の可塑性は非高齢動物と同じように備えていることを初めて示す等顕著な成果をあげた。一方、サルの BMI 研究では、筋電位信号を介在させることで、ニューロン活動だけから、サルの腕の動きを運動開始位置と力加減も含めて予測することに成功し、サルの上肢運動をリアルタイムで予測しロボットアームを動作させる BMI システムを開発した。このようなサルの BMI は国内初で、その精度の高さは国際的にも優れたものである。このように、本研究では単に BMI の開発・応用という観点の研究にとどまらず、BMI を活用して神経可塑性のメカニズムの解明に挑み、研究計画に沿って、着実に優

れた研究成果を出したことは、高く評価できる。これらの研究成果は、多数の論文(国内 5 件、国際 77 件)、学会発表(国内 247 件、国際 70 件)、招待講演(国内:42件、国際:10件)として発表された。また、将来 BMI の応用・実用化の観点から特許の権利化も積極的に行い、国内 7 件の特許申請をおこなった。また、これらの成果は 15 件の新聞報道で紹介された。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

独自に開発したラットの BMI を活用し、高齢ラット脳も非高齢ラット脳と同様の機能的可塑性を備えていることを示し、その神経活動の変化を計測できる BMI の構築に成功したことは、今後の脳機能研究に大きく貢献するものとする。また、本研究で身体運動と脳機能の関連性が明らかになったことから、リハビリテーションの意義をより明確にすることにつながるものと期待される。代表者等は、今後、本研究で開発したサル BMI システムをさらに進展させ、将来脊髄損傷や片麻痺の患者用の電動義手やパワーアシストスーツの開発等への応用を計画している。これは大変有意義な研究で期待も大きいですが、一方、この分野の研究は国際的に激しい競争が展開されており、海外の研究の進展状況を常に認識して研究を進めることが望まれる。

4-3. その他の特記事項(受賞歴など)

代表者は、研究活動だけでなく、国際シンポジウムの開催をはじめ、一般向け講演、著書出版など研究成果の情報発信活動を積極的に行い、国内における BMI 研究の理解・増進に努めた。

以上