

「脳情報の解読と制御」研究領域 領域活動・評価報告書

ー平成21年度採択研究課題ー

研究総括 川人 光男

1. 研究領域の概要

本研究領域は、運動・判断の脳内情報を利用するための革新的要素技術の創出を目的とし、脳科学の基礎的研究と社会に大きな貢献をすることが期待される応用分野をつなぐ、探索的研究や革新的技術開発を対象とする。

具体的には、ブレインマシンインタフェース(BMI)、ニューロリハビリテーション、ニューロマーケティング、ニューロエコノミクス、ニューロゲノミクス、ニューロエシックスなどの応用分野に資する研究と一体的に、脳の活動から情報を読み出し、操作するための脳情報解読制御技術等の基礎的な研究を進める。

このような観点から、本領域では、脳科学とその応用分野の広がりに対応して、計算・実験神経科学、工学、臨床医学、基礎生物学、経済学を含む社会科学、心理学を含む人文科学、情報学など多方面の研究者を対象とし人材を育成するとともに、次世代の研究の基礎を築く。

2. 中間評価対象の研究課題・研究者名

件数: 4件(うち、通常型3件、大挑戦型1件)

※研究課題名、研究者名は別紙一覧表参照

3. 研究実施期間

平成21年10月～平成25年3月(※平成27年3月終了予定)

4. 中間評価の手続き

研究者の研究報告書を基に、評価会(領域会議等)での発表・質疑応答、領域アドバイザーの意見などを参考に、下記の流れで研究総括が評価を行った。

(評価の流れ)

平成21年11月の第3回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる指導・助言を行った(平成21年10月より研究開始のため、提案内容と今後の課題について報告、指導・助言を行う)。

平成22年6月の第4回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者の事後報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

平成22年11月の第5回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者の事後報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

平成23年7月の第6回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者の事後報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。特に大挑戦課題については、領域会議の前後に、数回の面接指導を行った。

平成23年12月の第7回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者の事後報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

平成24年6月の第8回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者の事後報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

平成24年11月の第9回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者の事後報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

各年度に半期報告書の提出を求め、必要に応じて、総括から評価のフィードバックを行った。

また、必要に応じて、随時、研究の指導を行った。

平成25年1月 研究報告書提出

平成25年2月 研究総括による評価



5. 中間評価項目

- (1) 研究の進捗状況と今後の見込み
- (2) 研究成果の現状と今後の見込み
- (3) 大挑戦型については、さらに、大挑戦型として取り組む挑戦的な研究項目に対する進展についても評価項目とした。

6. 研究結果(中間評価)

総論

5 年型研究課題のうち、関研究者、西村研究者は治療型 BMI の基礎を固める中核的研究である。関研究者は、随意運動に関わる従来の学説を覆す発見を行い、これに基づき、感覚器官信号を重視した BMI の基礎データを蓄積している。研究の進捗は良好であり、今後 2 年間で大きな展開が期待できる。西村研究者は人工神経接続を用い、動物あるいは人間の残存能力を活用する形の治療型 BMI についてのデータを蓄積している。西村研究者についても今後、2 年間で大きな進展が期待できる。この 2 人の研究者については、今後の BMI 発展について、顕著な貢献をなすことが大きく期待できる。河野研究者は脳に親和性が高く、低消費電力でノイズに強い電子回路システムを目指して機能的シリコン神経ネットワークの構築を目指した研究で、シリコンシナプス、シリコンニューロンについて新しい設計を行い、2ニューロンネットワークから256ニューロンネットワークに進展できる状況に至っている。将来の埋め込み型 BMI を視野に入れた重要な寄与と考えられ、今後 2 年間の展開が期待できる。駒井研究者は行動に関わる脳活動について、げっ歯類を用いた脳イメージング、遺伝子導入による神経回路の光制御について体系的なアプローチを試みた大挑戦型研究であるが、研究の進捗に遅れが見られる。しかし、2 種類の視覚弁別課題の構築に成功し、光制御用の遺伝子導入も寸前まで到達しており、光刺激装置も開発が進んでいる。今後 2 年間で研究が加速されることが期待される。

全体として、BMI の中核研究は大きく進展しており、発表論文も大きく増加、プレスリリースの結果も好評であり、領域研究は軌道に乗っていると評価される。

1. 河野 崇 研究者、「研究課題名： 機能的シリコン神経ネットワークの構築」

評価結果： 課題の進捗状況は良好であり、5 年の研究期間での課題完遂が大いに期待できる。

本研究課題は研究者自身が医学、応用数学、電子回路設計にまたがる広い学術背景を持つことを利用し、超低消費電力で脳神経系に近いシリコン神経ネットワークのための基盤技術を構築し、脳と親和性の高い BMI デバイスとしての応用を目指すものである。特に BMI デバイスの小型低消費電力化は、人体への埋込みを可能とし、高度な埋込み医療デバイスの実現につながると期待できるが、現在、約 50 から 100nW の消費電力で、方形波ノイズに対する耐性を持つデバイスが設計、試作されている。2ニューロンからなる最も基本的な運動リズム生成ネットワークから出発して、より規模の大きい256ニューロンからなる全結合連想記憶ネットワークについて検討を行う段階で、実現可能であることが確認された。

今後の課題として、シリコン神経ネットワークを構築し、パターン認識や連想記憶、運動パターン生成などの機能を実現することを見据えたプロトタイプングがあるが、既に検討を開始しており、目標達成にむけて充分戦略的に研究を進めており、成果を大いに期待できる。

2. 関 和彦 研究者「研究課題名： 感覚帰還信号が内包する運動指令成分の抽出と利用」

評価結果： 課題の進捗状況は良好であり、今後の展開が大いに期待できる。

本研究課題は末梢神経からの感覚帰還信号が、従来考えられていたよりも重要な役割をなすという関研究者らの研究結果に基づき、感覚器官信号を治療型 BMI に活用するための基礎技術を集積することを目指す。すなわち、申請者らの最近の研究成果は、随意運動における筋活動が脊髄反射を構成する末梢ループによっても形成されていることを強く示唆しており、もし、これが事実ならば、今後の運動制御メカニズムの研究は中枢性運動指令そのものよりも、中枢性と末梢性の運動指令の相互作用を重視する方向に転換させてゆく必要が生じる。これに伴い、治療型 BMI の設計も大きく変革されることになる。BMI 技術によって末梢性運動指令を人工的に強化し、脳損傷などにより下降路信号の減弱した患者さんにおいても自然な運動を再建できる可能性がある。技術的には脊髄に複数の電極を、安定に長期間(約 1 年)留置させる技術を動物実験で開発、また刺激部位の妥当性、刺激時の体位の影響等を検討しており、脊髄損傷などにおける随意運動を支援するシステムの開発に向けて、順調に研究が推移していると考えられ、成果を大いに期待できる。

3. 西村幸男 研究者「研究課題名： 人工神経接続によるブレインコンピューターインターフェイス」

評価結果： 課題の進捗状況は良好であり、5 年の研究期間での課題完遂が大いに期待できる。

本研究課題は、患者さんの損傷されずに残った神経と四肢を有効利用し、無拘束・自由行動下で随意制御可能な BMI を目指す。脊髄損傷などでは、損傷部より上の大脳などの上位中枢、損傷部より下の脊髄は健常であることが多く、実際に西村研究者はサルを用いて実証した。従って、損傷部を人工神経接続によりバイパスすることにより、最少の負荷で OOL の高い機能再建を実現できる。人工神経接続への入力筋電図、皮質脳波等で代替できることを西村研究者が、サルを用いた実験、人を被験者とした研究により、この 3 年間の研究で示してきた。これらの研究では、動物あるいは人の持つ適応能力を活用することにより、特に複雑な計算なくして、サルあるいは被験者は、この人工神経接続を短時間で自分の神経経路の様に、随意制御し、四肢の随意運動制御に利用した。このような人工接続を用いた治療型 BMI の実現性は高い。特に、筋電図を用いる方法は侵襲性が低く、期待が大きい。非公開の部分を含めた成果を鑑み、今後、研究に著しい進展がなされることを大いに期待される。

4. 駒井章治研究者「研究課題名： 光学的 BMI による感覚・運動情報の解読と応用」(大挑戦型)

評価結果： 本研究課題は 2 光子レーザー走査顕微鏡等の光学技術および光感受性タンパク質を用いた選択的 optical stimulation を用いることによって、認知行動課題および運動遂行の神経基盤を担う局所回路の同定と、同局所回路刺激による行動制御を目的とする。課題自体が大挑戦であるが、現在、研究の進捗状況はかなり遅れている。しかし、個々の周辺技術が積み上げられてきた状態であり、一旦、システムが構築されれば、データ収集は時間の問題であるので、注力することにより、今後の進展が見込まれる。

行動課題として、クラスの異なる 2 種類の視覚弁別課題をげっ歯類で成功させた。もともと駒井研究者は光学的測定の専門家であり、これに光感受性タンパク質を用いた神経回路制御を加えて、行動時の大脳の光イメージングおよび制御を組み合わせることが今後の課題である。このために必要な光刺激装置、多点計測システムについては製作の目途が立ったようで、2013 年投入を期待したい。一方で、光応答性を持つタンパクの遺伝学的導入に難航しているが、新たなプラスミドを購入し、これまでのバックボーンに導入し、利用可能なものの確立を行うこととしたとのことであるので、今後の加速に期待したい。周辺技術の構築が進んできたようで、早急に組み上げ、可能なことからデータ収集を試みる事が重要であろう。

7. 評価者

研究総括 川人 光男 (株)国際電気通信基礎技術研究所 脳情報通信総合研究所 所長

領域アドバイザー(五十音順。所属、役職は平成 25 年 3 月末現在)

伊佐 正 自然科学研究機構生理学研究所 教授
入来 篤史 理化学研究所 シニアチームリーダー
大須賀美恵子 大阪工業大学 教授
太田 淳 奈良先端科学技術大学院大学 教授
加我 君孝 国立病院機構東京医療センター 名誉センター長
片山 容一 日本大学 教授
神崎 亮平 東京大学 教授
西條 辰義 大阪大学 教授
佐倉 統 東京大学 教授
笹井 芳樹* 理化学研究所 グループディレクター
清水 公治 京都大学 教授
下條 信輔* カルフォルニア大学 教授
銅谷 賢治 沖縄科学技術大学院大学学園 教授
宮井 一郎 大道会森之宮病 院長代理

*笹井 芳樹アドバイザー、下條 信輔アドバイザーは平成21年9月より参画、現在に至る。その他のアドバイザーは、すべて当初より参加。

(参考)

件数はいずれも、平成25年3月末現在。

(1)外部発表件数

	国 内	国 際	計
論 文	1	20	21
口 頭	28	30	58
その他	3	4	7
合 計	32	54	86

(2)特許出願件数

国 内	国 際	計
1	0	1

(3)受賞等

受賞

西村幸男

- ・日本神経科学学会奨励賞(2010年9月)
- ・日本生理学会奨励賞(2011、3月)
- ・文部科学大臣表彰・若手科学者賞(2012、4月)

(4)招待講演

国際 3件

国内 6件

別紙

「脳情報の解読と制御」領域 中間評価実施 研究課題名および研究者氏名

研究者氏名 (参加形態)	研究課題名 (研究実施場所)	現職(平成25年3月末現在) (応募時所属)	研究費(3年間) (百万円)
河野 崇 (兼任)	機能的シリコン神経ネットワークの構築 (東京大学生産技術研究所)	東京大学生産技術研究所准教授 (同上)	52
駒井 章治 (兼任)	光学的 BMI による感覚・運動情報の解読と応用 (奈良先端科学技術大学院大学)	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科准教授 (同上)	62
関 和彦 (兼任)	感覚帰還信号が内包する運動指令成分の抽出と利用 (国立精神・神経医療研究センター)	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 モデル動物開発部長 (同上)	94
西村 幸男 (兼任)	人工神経接続によるブレインコンピュータインターフェイス (自然科学研究機構・生理学研究所)	自然科学研究機構・生理学研究所発達生理学研究室・認知行動発達機構研究部門准教授 (生理学研究所特別訪問研究員)	78

研究報告書

「機能的シリコン神経ネットワークの構築」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 21 年 10 月～平成 27 年 3 月

研究者: 河野 崇

1. 研究のねらい

脳神経系の情報処理様式からヒントを得て、優れた情報処理システムを実現する研究は古くから行われてきた。このような電子回路システムは神経形態学的ハードウェアと呼ばれ、新型コンピュータや脳神経系の高速シミュレータへの応用、脳神経系と接続したハイブリッドシステムを構築して脳科学研究のツールや脳と親和性の高いBMIデバイスとして応用することなどを念頭に研究されている。シリコン神経ネットワークは、シリコンニューロン(神経細胞の電気生理学的特性を模倣した電子回路)とシリコンシナプス(シナプスの模倣回路)により構築された、脳神経系と同等以上の速度で動作する人工神経ネットワークであり、神経形態学的システムの基盤技術として重点的に研究されている。しかし、人工神経ネットワークとして情報処理機能を実現したシステムは非常に少ないのが現状である。この分野の難しさは、先端的な回路実装技術の応用だけでなく、動作原理が未解明な脳神経系を電子回路系へおとしこむための方法論の開発が必要なため、工学、応用数学、生物学を含む超多分野横断研究になり、学術背景の異なる多数の研究者間の共同研究が必須な点にある。

これに対し本研究課題は、研究者個人が医学、応用数学、電子回路設計にまたがる広い学術背景を持つことを利用し、非線形数学の手法と神経およびシリコン神経ネットワークモデリングとを、複数研究者間の共同研究では難しいレベルで密接にからませて、超低消費電力で脳神経系に近いシリコン神経ネットワークのための基盤技術構築を目指す。局所神経ネットワークと同等のシステムを視野にいれ、自律的なアクチュエータ、ロボット制御やBMIデバイスの高機能化、小型低消費電力化、ロバストで自律的な情報処理システムなどへの応用を探る。特にBMIデバイスの小型低消費電力化は、人体への埋込みを可能とし、高度な埋込み医療デバイスの実現につながると期待できる。この際、運動パターンジェネレータなど機能がある程度解明されている神経ネットワークの模倣システムの構築を試みることにより、神経ネットワークの解剖学的構造と機能との関係の解明や、より高度なハイブリッドネットワークの構築技術など、脳神経科学へのフィードバックも期待できる。また、本研究課題で開発する基盤技術をもとに、脳に匹敵する大規模なシリコン神経ネットワークの実現に必要な基礎技術についても検討する。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究課題は、シリコンニューロン及びシナプスモデルを効率的に設計するための手法の確立(研究テーマA)、シリコン神経ネットワークをアナログ集積回路を用いて実現するための基盤技術の確立(研究テーマB)、シリコン神経ネットワークのプロトタイプング(研究テーマC)にわけて進めた。

研究テーマAでは、定性的神経モデリングの数学的技法を電子回路設計に応用し、神経細胞の挙動をよく再現でき、かつ、電子回路実装に適したシリコンニューロンモデルを設計する手法について、既に提案されていた原形を基に、パラメータ電圧のチューニングにより目的の挙動を実現する手法を新たに開発するなどの拡張、整備を行った。その上で超低消費電力アナログCMOS(相補型金属酸化膜半導体)集積回路に適したシリコンニューロン及びシナ

プスモデルを開発すると共に、BiCMOS（バイポーラとCMOSの混在）集積回路技術への適用可能性を検討し、本設計手法が、使用するデバイスに依存しないことを裏付けた。

研究テーマBでは、研究テーマAで開発したシリコンニューロン及びシナプスモデルを、回路化、集積回路製造サービスにより試作した。回路実験による評価を基に、パラメータ電圧のチューニングに必要な技術の改良、製造ばらつきの影響の低減、小型化を行った。約 50 から 100nWの消費電力で、様々な神経細胞と同等の挙動を実現することに成功した。さらに、方形波バーストのノイズ耐性を向上させるモデル改良を提案、同時にこれを効率的に実装できる独自の積分回路も考案し、新しいシリコンニューロン回路を設計した。

研究テーマCでは、研究テーマBの成果を基に今後構築するシリコン神経ネットワークのプロトタイピングを、FPGA（ユーザが自由に回路を書き込むことができるデジタルデバイス）上にデジタル回路版シリコン神経ネットワークを構築することによって行った。研究テーマBの成果を基に最初に構築する予定の、2ニューロンからなる最も基本的な運動リズム生成ネットワークと、より規模の大きい256ニューロンからなる全結合連想記憶ネットワークとについて検討を行い、いずれも実現可能であることを確認した。

(2) 詳細

研究テーマA「ニューロン及びシナプスのシリコンモデリングの手法の確立」

従来、シリコンニューロンは、ホジキン・ハクスレイ形式のイオンコンダクタンスモデルを直接解く電子回路、あるいは、極端に簡略化されたリーキー・インテグレート・アンド・ファイアモデルの電子回路実装として開発されてきた。前者は、神経細胞の複雑で多様な挙動を非常によく再現できるものの、回路が複雑で、目的の挙動を実現するために必要なチューニング作業が難しい、消費電力が大きい、などの問題がある。後者は、シンプルでチューニング作業が簡単だが、神経細胞の挙動を部分的にしか再現できない。これに対し本研究者は、非線形数学を用いた定性的神経モデリングにより神経細胞の挙動をよく再現する単純な方程式が構築できることに着目し、電子回路実装に適した定性的ニューロンモデルとしてシリコンニューロンモデルを設計することを提案した。概念実証のため個別部品を用いたアナログ電子回路シリコンニューロン及びアナログCMOS集積回路シリコンニューロンを構築した。

本研究テーマではこの概念を拡張、整備し、神経細胞が持つダイナミクスと同等のダイナミクスを持つシリコンニューロンモデルを構築する、使用デバイスの特性に依存しない設計手法と、シリコンニューロン回路に目的の挙動を実現させるために必要なパラメータチューニング手法を確立した。この手法により、超低消費電力アナログCMOS集積回路シリコンニューロンが設計できること、さらに、集積回路外部から与えるパラメータ電圧をチューニングすることによりこのシリコンニューロンの挙動を、ホジキン分類Class 1 及び2、方形波バーストの3つから製造後自由に選択できること（論文1）、楕円バーストや放物バーストも同様に実現可能であることも示した。また、比較的少ない数のパラメータをチューニングすることで多様な挙動を実現可能な、コンピュータシミュレーション向け神経モデルであるイジケビッチモデルと同等のダイナミクスを持つ超低消費電力アナログCMOS集積回路向けモデルが同手法により設計できることも示した（論文2）。さらに、本設計手法が使用デバイスに依存しないことを裏付けるため、アナログBiCMOS集積回路技術により構築された他研究グループのシリコンニューロン回路を本設計手法の基盤の一つである分岐解析により特性評価することで、本設計手法のBiCMOSデバイスを用いた回路への有効性を示した（論文4）。シリコンシナプスモデルについても、同様の設計手法により超低消費電力アナログCMOS集積回路での実装に適したモデルを設計した。神経伝達物質の動きを記述したキネティックモデルに着目し、そのダイナミクスを定性的にコピーすることで、AMPA及びGABA_Aシナプスと同等のダイナミクスをもつシリコンシナプスモデルを構築した。

研究テーマB「アナログ集積回路シリコン神経ネットワークの基盤技術の確立」

本研究テーマの目的は、研究テーマAで設計した超低消費電力アナログ集積回路シリコンニューロンモデルを回路実装する技術、及び製造ばらつきや現実世界のノイズのもとで動作させるために必要な技術を確立すること、さらに回路実験結果を基にシリコンニューロンモデルの改良を行い、実装効率を高めることである。このために、研究テーマAで設計したモデルを回路化、集積回路製造サービスにより実際に試作し、回路実験により評価した。その結果を基に、回路構成、回路モデル、及び周辺回路の改良を行った。

回路化にあたって、積分回路にシリコンニューロン回路で一般的に利用されてきた τ セルを採用し、試作にはTSMC 0.35 μm CMOS プロセスを用いた。回路実験の結果を基に、回路構成を改良すると共に回路サイズを縮小して再度試作というプロセスを2回反復し、(1)パラメータ電圧のチューニングに必要なボルテージクランプ回路の安定性向上と回路内部の微小電流を推定する手法を確立、(2)回路実装上の工夫により製造ばらつきの影響の低減、(3)当初620 $\mu\text{m} \times 360 \mu\text{m}$ であった回路サイズを400 $\mu\text{m} \times 270 \mu\text{m}$ に縮小した。シリコンシナプス2回路と接続されたシリコンニューロン回路(図1)を2個搭載した最終版チップで、約 50nWの消費電力で、方形波バースト(図2)、楕円バースト、ホジキン分類ClassI、発火周波数順応を実現できること、ホジキン分類ClassIIは 100nW未満で実現できることを確認した。方形波バーストモードの回路実験ではノイズ感受性が高くバースト周期が不安定になりやすい場合があったが、このとき観測されたスパイクの特徴的なゆらぎに着目し、スパイク生成を担うサブシステムの分岐構造にノイズ感受性の高い領域があることを示した。これにより、回路実装上の工夫だけではなく、シリコンニューロンモデルの改良によってもノイズ感受性を大幅に低減できる可能性を示した(論文3)。この改良を取り込んだ新しいシリコンニューロンモデルと、それを効率的に実装できる独自の積分回路を考案し、新たなシリコンニューロンチップを設計した。

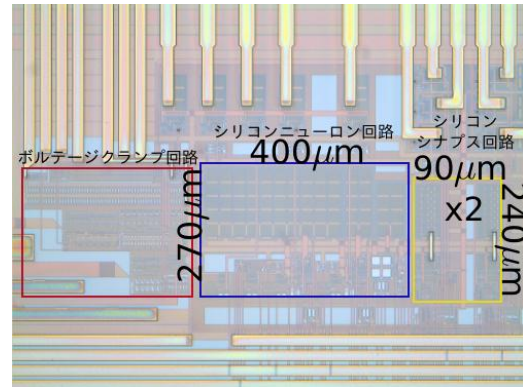


図1 τ セルを用いたシリコンニューロン回路の最終版

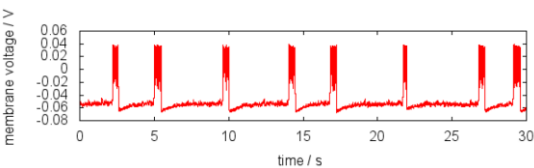


図2 方形波バーストの波形例

研究テーマC「シリコン神経ネットワークアーキテクチャの検討」

本研究テーマの目的は、研究テーマBの成果を基にしてどのような機能的シリコン神経ネットワークを構築し得るか検討を行い、そのモデルを構築することである。

コンピュータシミュレーションモデルではなく、研究者の持つ定性的モデリングの技術を活用し、デジタル回路実装に適したモデルを構築、FPGAデバイスを用いて実装した。近年のFPGAデバイスは比較的安価なものでも数百から数千ニューロンのネットワークを神経系と同等以上の速度でシミュレートすることができるため、これをデジタル回路版シリコン神経ネットワークと言うこともできる。低消費電力性や物理的ノイズの影響下で動作する脳神経系とのアナログの面でアナログ集積回路によるシリコン神経ネットワークに劣るものの、そのプロトタイプングツールとして十分であると考えられる。

本課題のアナログ集積回路シリコン神経ネットワークでは、神経細胞2個がお互いに抑制

性シナプスを介して結合した基本的な運動リズムジェネレータであるHCO(ハーフセンターオシレータ)を最初に構築する予定であるため、方形波バーストが可能なモデルを2個相互結合したHCOモデルによりプロトタイピングを行った。さらに、規模を拡大したシステムの候補として、ホジキン分類ClassI及びIIを実現可能なニューロンモデルを256個全結合したネットワークモデルを構築、評価し、連想記憶ネットワークとして動作することを確認した(論文5)。

3. 今後の展開

研究テーマAに関して、パラメータ電圧のチューニング手法を発展させ、自動化可能なチューニングアルゴリズムを開発する。アナログ回路は電源電圧や温度などの変化の影響を受けて最適なパラメータ電圧値が変動しやすいが、このアルゴリズムにより動作中の温度変動等に対して自律的にパラメータ電圧値を調整し、正常動作を維持できるようになる。これは、大規模なシリコン神経ネットワークを実用的、効率的に運用するために重要な技術である。研究テーマBについては、新規に設計したシリコンニューロンチップの試作、回路実験による評価を行い、その結果を基にシリコンニューロン回路の性能向上を図る。さらに、パラメータ電圧の自動チューニング機能の回路実装を目指す。この際、パラメータ電圧を集積回路内に保持する必要があるが、D/Aコンバータやフラッシュメモリの利用を検討する。また、 τ セルを用いた最終版シリコンニューロンチップを用いてシリコンハーフセンターオシレータを構築し、リズムジェネレータとしての性能評価を行う。研究テーマCについては、全結合ネットワークにシナプス学習則を導入し、連想記憶やパターン認識タスクのパフォーマンスへの寄与を検証し、適切なシリコンシナプス学習則モデルを構築する。このモデルを基にシナプス学習則回路を設計、研究テーマA及びBの成果と組み合わせることにより学習の可能な全結合アナログ集積回路シリコン神経ネットワークの構築を目指す研究テーマDを立ち上げる。数十から百ニューロン程度のネットワークを実現可能であると予想している。連想記憶やパターン認識タスクのパフォーマンスの評価に加え、サンショウウオ脊髄など研究の進んでいる運動パターンジェネレータを模倣したパターンジェネレータを実現、ロボット制御などへの応用可能性を検討する。さらに、神経生理学実験を行っている研究者との共同研究により、ハイブリッドシステムへの応用を試みる。また、数千以上の大規模ネットワークの実現に必要な技術を洗い出す。

4. 自己評価

本研究課題の目標である、超低消費電力なシリコン神経ネットワークの構築のための基盤技術のうち、基本的な部分は確立できたと考えている。また、試作と回路実験とを通して今後の研究の効率を向上させ得るノウハウも蓄積されてきている。残りの技術の中で最も高いハードルは、パラメータ値を集積回路チップ内に保持する技術の開発であるが、現時点で既にある程度筋がよいと思われる手法に思い当たっており、解決可能であると予想している。また、今後シリコン神経ネットワークを構築し、パターン認識や連想記憶、運動パターン生成などの機能を実現することを見据えたプロトタイピング(研究テーマC)を既に開始しており、目標達成にむけて充分戦略的に研究を進めていると考えている。

5. 研究総括の見解

評価結果：課題の進捗状況は良好であり、5 年の研究期間での課題完遂が大いに期待できる。

本研究課題は研究者自身が医学、応用数学、電子回路設計にまたがる広い学術背景を持つことを利用し、超低消費電力で脳神経系に近いシリコン神経ネットワークのための基盤技術を構築し、脳と親和性の高いBMIデバイスとしての応用を目指すものである。特にBMIデバイスの小型低消費電力化は、人体への埋込みを可能とし、高度な埋込み医療デバイスの実現につながると期待できるが、現在、約 50 から 100nW の消費電力で、方形波ノイズに対する耐性を持つデバイスが設計、試作されている。2ニューロンからなる最も基本的な運動リズム生成ネットワークから出発して、より規模の大きい 256 ニューロンからなる全結合連想記憶ネットワークとについて検討を行う段階で、実現可能であることが確認された。

今後の課題として、シリコン神経ネットワークを構築し、パターン認識や連想記憶、運動パターン生成などの機能を実現することを見据えたプロトタイピングがあるが、既に検討を開始しており、目標達成にむけて充分戦略的に研究を進めており、成果を大いに期待できる。

6. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Takashi Kohno and Kazuyuki Aihara. A mathematical-structure-based aVLSI silicon neuron model. Proceedings of the 2010 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications. 2010, pp. 261–264.
2. Nobuyuki Mizoguchi, Yuji Nagamatsu, Kazuyuki Aihara, and Takashi Kohno. A two-variable silicon neuron circuit based on the Izhikevich model. Journal of Artificial Life and Robotics. 2011, Vol. 16, Issue 1, 383–388.
3. Takashi Kohno and Kazuyuki Aihara. Reducing a fluctuation in burst firing of a square-wave burster silicon neuron model. IPACS Electronic Library. 2011, <http://lib.physcon.ru/doc?id=8b4e8b1b12f1>
4. Filippo Grassia, Timothee Levi, Sylvain Saighi, and Takashi Kohno. Bifurcation analysis in a silicon neuron. Journal of Artificial Life and Robotics. 2012, Vol. 17, Issue 1, 53–58.
5. Jing Li, Yuichi Katori, and Takashi Kohno. An FPGA-based silicon neuronal network with selectable excitability silicon neurons. frontiers in NEUROSCIENCE. 2012, Vol. 6, Article 183, pp. 1–13.

(2) 特許出願

研究期間累積件数： 0件

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. Yohei Nakamura, Kazuyuki Aihara, and Takashi Kohno. A three-variable silicon neuron circuit. Proceedings of International Symposium on Artificial Life and Robotics 2011, pp. 342–345, 29th, Jan., 2011.
2. Takashi Kohno. Signal transmission in Neurons. in MATHEMATICAL PHYSIOLOGY, edited by Andrea De Gaetano and Pasquale Palumbo, in Encyclopedia of Life and Support Systems

(EOLSS), 6-188-07, Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK, <http://www.eolss.net>, 2012.

3. Takashi Kohno and Kazuyuki Aihara. Improving Noise Tolerance of Intrinsic Rhythm in Biological and Silicon Neuron Models. BIOCOMP 2012, Mathematical Modeling and Computational Topics in Biosciences, pp. 114-115, 8th, Jun., 2012.

4. Munehisa Sekikawa and Takashi Kohno. Bifurcation Structure of a Class 2 Silicon Nerve Membrane Integrated Circuit. Proceedings of 2012 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications, pp. 824-827, 26th, Oct., 2012.

5. 日経産業新聞 2009 年 11 月 4 日

6. 日刊工業新聞 2011 年 6 月 24 日

研究報告書

「光学的 BMI による感覚・運動情報の解読と応用」

研究タイプ: 大挑戦型

研究期間: 平成 21 年 10 月～平成 27 年 03 月

研究者: 駒井 章治

1. 研究のねらい

本研究課題では 2 光子レーザー走査顕微鏡等の光学技術および光感受性チャネルタンパク質を用いた選択的光学刺激を用いることによって、認知行動課題および運動遂行の神経基盤を担う局所回路の同定と、同局所回路刺激による行動制御を目的としている。具体的には Oregon Green488 BAPTA-1(OGB-1)や GCaMP 等のカルシウム指示薬による多点同時活動記録および Two-photon Targeted Patch(TPTP)法による細胞選択的記録を用いて視覚、体性感覚などの様々な感覚に対し、様々な物理量の刺激を提示することによって得られた神経活動から逆相関法や Bayes 推定法といった手法により入力信号を推定する。バーによる視覚刺激の方位や方向を変化させることによる神経活動を計測し、単一細胞レベルでの神経コードの読み取りを試みる。ここで推定された入力信号を光感受性チャネルタンパク質等を利用して選択的に特定の神経回路に戻すことによって、動物行動を模倣することが可能か否かを検討する。これにより実際に観察している神経回路がどういった情報をコードしており、かつそのコードされている情報がどういった行動を規定しているのかが明らかになるものと考えられる。ここで得られた研究結果は BMI へのさらなる応用に寄与できるものと考えられる。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究課題は大挑戦型であり様々な技術を用いることで、脳機能理解の上で未踏の領域に踏み込むことを目的としている。具体的には、脳機能の最小単位(局所回路)の機能を理解し、その応用として時空間分解能の良いブレイン・マシン・インターフェイスを実現することを目指す。これまでこの目的を達成するために必要な各種計測技術・ツールの開発を並行して行ってきた。詳細は事項に回すが、大きく4つの研究課題に関して取り組んできた。脳機能を内外から観測する目的で神経と行動のイメージング技術の確立をめざし、微細刺激を行うための分子、光学ツールの作成とともに、脳神経移植技術の確立をめざしてきた。それぞれの課題は未だ道半ばではあるが、着実にそのゴールに向けて前進を続けてきている。本報告書ではこれまでの軌跡を取りまとめるとともに、今後の展開について述べる。

(2) 詳細

1. 研究テーマ A 「顕微鏡等の光学技術の開発」

2 光子レーザー走査顕微鏡の改良については深部観察を可能にするためにパルス列変調を用いた。低コストでダメージが少ない条件で、尖頭エネルギーを保つことが可能となった。更に昨年度は高速化を図るべくスキャナーの改良を試みてきた。現在調整中であり、具体的デ

一タの計測を現在進めている。

Digital Mirror Device (DMD)を用いた高速刺激装置の作成については、企業との共同研究により製品化されており、一定の成果を見たと考えられる。この際ケージド・グルタミン酸を利用した精密刺激にも応用可能なものを作成することを目的としたため、光強度を上げる必要が生じた。そこで光源をレーザーに変更するが、その際に収差の問題で DMD の利用が困難であることが明らかとなった。そこで今後は LCOS (Liquid Crystal on Silicon)を用いた高速且つ高解像度な刺激を可能にするシステムを構築を利用する。

小型光学 ECoG の開発については京都大学工学部の小寺教授のご指導、ご協力の下、香川大学の鈴木准教授と共同研究を行わせていただく事となった。MEMS 技術を用いてレンズを搭載した 多点計測が可能なデバイスのプロトタイプを 2013 年はじめまでに作製する。一先ずスライスを用いて光遺伝学への応用が可能なものに仕上げた後に、その後は小型化を図り、個体脳への応用が可能なものに作り込んでいく予定である。

2. 研究テーマ B 「光遺伝学ツールの開発」

独マックスプランク研究所の Rolf Sprengel 博士により供与された AAV をバックボーンとするチャンネルロドプシン、ハロロドプシンの同時発現誘導ウイルスベクターを改良し、より操作の簡便なレンチウイルスベクターへの乗せ替えを試みてきた。しかし両分子の他に蛍光分子を発現させる必要があるため分子量が大きくなり、作製が困難であった。そこでそれぞれのロドプシン分子を単独で発現するウイルスベクターを一先ず作製し、光応答性を確認した。ここでは培養細胞の培養条件や形質転換の条件、ベクター精製条件等の条件検討を行い、一連のウイルスベクター作成フローを確立することができた。しかしここでハロロドプシンを発現する神経細胞は抑制応答を示すが、チャンネルロドプシン分子が光応答を示さないことが明らかとなった。点変異の疑いがあったため幾度となくシーケンスを行ったが、配列に異常は見られなかった。そこで新たにプラスミドを購入し、これまで作製してきたバックボーンに導入し、利用可能なものの確立を行うこととした。この際に Arch-T や ChETA などの利用範囲の広いロドプシンに変更し、今後の行動課題への応用の加速を試みている。

これと並行して チャンネルロドプシン、ハロロドプシンを様々な細胞で発現させることを可能にする遺伝子改変動物を作成する目的で、目的の遺伝子導入用のカセットを組み込んだターゲティングベクターを作成した。

3. 研究テーマ C 「局所神経回路解析に資する行動解析」

行動試験に関しては、バイオリソースが豊富な齧歯類、特にマウスを用いて認知課題を行ってきた。タッチパネルを設置したオペラントチャンバーに強化子を提示するポートを設置し、垂直、水平バーの弁別課題と、縞模様の途中で位相をずらしたものの、縞模様の途中にギャップを設置したもの、カニツツアタイプの錯視課題を行うことで、視覚刺激による視覚弁別課題を行ってきた。試行依存性を排除する目的で、視覚刺激の空間分布を均一にするような統制刺激を用意し、これを用いての弁別課題を行ってきた。その結果 バーの弁別課題では 80%を超える正答率、錯視課題においても 70%を超える正答率を得ることができるようになり、齧歯類を用いてもこういった視覚弁別課題を行うのに必要な能力を備えていることが明らかとな

た。

一連の行動課題を局所神経回路機能として理解するためには、行動そのものを詳細に解析する必要がある。神経コードを理解する際にも S/N 比の向上が重要な課題となるものと考えられる。しかしながら、これまでの行動解析のほとんどは実験者が事前に定義した特定の行動に注目したものとなっていた。そこで画像解析技術を用いて行動を詳細に定量化し、データ・ドリブンな形での行動解析技術(行動イメージング)の確立を目指した。これまで、緊急回避課題における失敗が回避行動発現直前の前肢の運動により予言できることが明らかとなっている(学会発表済)。同システムを用いてコンベンショナルな知覚認知課題(視覚弁別課題など)時の神経活動計測の時間的拘束条件に利用することを目指している。

4. テーマ D 「神経幹細胞移植による脳活動制御と機能回復」

特定の神経活動を制御するためにはオンラインで、活動を検知し、これを単一細胞レベルで制御することが必要とされる。細胞種としては比較的均一で、機能的には極めて多様性である大脳皮質から、目的の神経細胞に対して漏れなく刺激・抑制を行うことは極めて困難である。しかしながら脳の大きな部分を占める大脳皮質の機能を理解するためにはこの問題を解決する必要がある。一つの方略として事前に光遺伝学的操作を行うための分子を導入した神経細胞を移植し、その後これら神経細胞が定着し機能させられる条件の解明を目指した。移植細胞は個体の経験によらず、移植後の入力にのみ依存してネットワークを構築する。一方で強制的にを与えることにより、周辺の神経細胞を巻き込んで機能ネットワークを構築することが想定される。そこで移植神経細胞を中心とした機能ネットワークの経験による構築過程と、構築されたネットワークの生理機能を移植細胞を中心に検討することにより、ネットワーク形成様式の解明と特定の細胞を中心に形成される機能ネットワークの生理機能の解明につながるものと考えられる。そこで、正常脳に対して神経幹細胞を移植し、人為的にを与えることで見られる神経応答の変化様式を詳細に解析することを試みた。

移植神経細胞の分化運命は個体活動もしくは神経活動に依存することが明らかとなった(学会発表済、論文準備中)。つまり神経細胞移植後に行動学的に活動を上昇させることによって、神経細胞への分化特に興奮性神経細胞に分化する確率を上昇させることが明らかとなった。今後はより詳細な分化誘導の条件を検討するとともに、移植神経細胞を中心に構築されたネットワークの解析を行う予定である。これらのことは損傷脳に対する脳・神経移植の条件の理解につながるとともに、精神疾患や発達障害への応用、さらにはニューロリハビリテーションへの応用も可能となると考えられる。

3. 今後の展開

これまで目的達成に必要な各種計測技術・ツールの開発を並行して行ってきた。残りの研究期間ではこれらの技術やツールをまとめ上げ、これまで解かれていなかった問題に一定の解を提示することを試みる。まず取り組むのはマウスを用いた視覚弁別課題が可能となったため、同システムを用いて正答率 80%以上のバー刺激の弁別遂行時の神経活動の計測を行う。得られたカルシウムシグナルを用い、まず Kerr ら (Greenberg ら, 2008) により報告された相互相関解析によるネットワークの同定を行う。神経活動に関しては川人先生をはじめアドバイザーの先生方、さきがけ研究者の皆様のご助言をいただきながら詳細な解析を行う。得られたネットワーク活動を Arch や NpHR 等へ

の光照射により抑制し、行動学的に視知覚が得られなくなることを観察する。この際行動イメージングにより他の行動に異常や変化が見られないことを確認する。

これまでの光遺伝学研究を振り返ると、オンラインでの神経活動の抑制や刺激が困難であることが明らかとなってきた。たとえ最初期遺伝子を利用したとしても 30 分から 2 時間程度の活動履歴のある神経細胞の操作でしかない。これは甚大な問題であり、何らかの形で解決すべき課題である。一つの方略はカルシウムイメージングで得られる蛍光を利用し、FRET により Arch 等の抑制性のロドプシンを駆動する方法が考えられる。このためにはドナーである蛍光指示薬の蛍光強度を上げる必要がある。さらにドナーとホストのスペクトルの重なり積分を可能な限り大きいものにする必要がある。そのため分子のマッチングを行う必要がある。もう一つの方略と考えられるのは、従属変数としての「行動」を詳細に解析する手法を確立することと考えられる。微細なネットワーク上の相違が「行動」レベルで同定可能となれば、独立変数の推定を行う一助となることが想定できる。今年度はこれらの可能性についても検討を行う。

ウイルスベクターの作成には Alen Institute の Ali Cetin 博士と Yale 大学の Pawel Licznarski 博士の協力を仰いでおり、すでに C1V1 変異体の供与をいただいている。京都大学工学研究科の小寺先生のご協力の下 MEMS を利用した光 ECoG を可能とするチップを作成し始めており、試作機が今年初めにできあがる。ここでは、まず分散培養に対して光刺激を与えるための基盤の作成を行い、光でネットワーク活動を制御できる小型刺激計測装置を作成する。そののちに個体動物に適応可能な素材や柔軟性を目指す。2 光子レーザー走査顕微鏡の高速化については本学情報科学研究科の杉浦忠男准教授が担当し、*in vivo* の系に平行して(分光して)、ひとまず倒立顕微鏡による作成を行っている。

4. 自己評価

本研究課題は「光学的 BMI による感覚・運動情報の解読と応用」と題した大挑戦型研究であり、各種技術を用いることで、局所回路機能の理解と応用を目的としている。この目的を達成するために分子生物学、光学、行動科学が三位一体となって遂行する必要がある。これは伊佐先生が報告された研究が好例であるといえよう(Kinoshita ら, 2012)。個人研究であるさきがけ研究においてこういった課題の遂行は困難が多いように見えるが、実際には多くの共同研究や学生の努力によって着実に前進しているものと確信している。光遺伝学導入のために作成した分子ツールの確立に非常に時間がかかってしまったことは否定しようもない事実である。信頼のおけるソースから供与いただいたものであったために過信してしまったことが原因であろう。しかしここでの経験によりウイルスベクターやターゲティングベクター作成のノウハウを得る好機となったことも事実である。光遺伝学遂行にあたり、全世界の研究者が直面している前述のような大きな問題は未だ解決の糸口を見ないが、光遺伝学が神経科学研究推進の大きな一歩であることは間違いない。今ここで少し時間をいただき、時間をかけてこれらのツールと向き合うことができたことに心から感謝したい。脳機能の最小単位(局所回路)の機能を理解し、その応用として時空間分解能の良いブレイン・マシン・インターフェイスを実現する。この大きな目的を達成するために必要な各種計測技術・ツールの開発を並行して行ってきた。脳機能を内外から観測する目的で神経と行動のイメージング技術の確立をめざし、微細刺激を行うための分子、光学ツールの作成とともに、脳神経移植技術の確立をめざしてきた。それぞれの課題は未だ道半ばではあるが、着実にそのゴールに向けて前進を続けてきている。それぞれの技術やツールを組み合わせ、データを得ることはもちろん困難を極めるものである。すべ

てを最適化せずして、データは得られない。しかしそれぞれの課題は独立に機能し始めている。次の2年で目標に大きく近づきたいと考えている。

本報告に合わせて、各方面からのサポートや共同研究により本研究課題が進められたことを心から感謝するとともに、ここに感謝の意を表したい。

5. 研究総括の見解

評価結果：本研究課題は2光子レーザー走査顕微鏡等の光学技術および光感受性チャネルタンパク質を用いた選択的光学刺激を用いることによって、認知行動課題および運動遂行の神経基盤を担う局所回路の同定と、同局所回路刺激による行動制御を目的とする。課題自体が大挑戦であるが、現在、研究の進捗状況はかなり遅れている。しかし、個々の周辺技術が積み上げられてきた状態であり、一旦、システムが構築されれば、データ収集は時間の問題であるので、注力することにより、今後の進展が見込まれる。

行動課題として、クラスの異なる2種類の視覚弁別課題をげっ歯類で成功させた。もともと駒井研究者は光学的測定の実験家であり、これに光感受性タンパク質を用いた神経回路制御を加えて、行動時の脳の光イメージングおよび制御を組み合わせることが今後の課題である。このために必要な光刺激装置、多点計測システムについては製作の目途が立ったようで、2013年投入を期待したい。一方で、光応答性を持つタンパクの遺伝学的導入に難航しているが、新たなプラスミドを購入し、これまでのバックボーンに導入し、利用可能なものの確立を行うこととしたとのことであるので、今後の加速に期待したい。周辺技術の構築が進んできたようで、早急に組み上げ、可能なことからデータ収集を試みるのが重要であろう。

6. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Yokota S., Harada A., Suzuki Y. and Komai S., Sex difference in mobility during avoidance after perception of potential threats. PLoS One, revised

(2) 特許出願

特許出願は特になし。

(2) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

学会発表

▼2012/10/16

Author/Presenter: Yusuke Suzuki, Kazushi Ikeda and Shoji Komai

Title: Segmentation of a gap-crossing action into fine motions under an emergency situation in rats.

Society for Neuroscience, 42nd Annual Meeting, New Orleans

▼2012/10/16

Author/Presenter: Fumi Okuyama and Shoji Komai

Title: Subjective contours in mouse early visual cortex.

Society for Neuroscience, 42nd Annual Meeting, New Orleans

▼2010/11/17

Author/Presenter: S. S. N. HO, S. KOMAI, I. VAN WELIE, M. HAUSSE

Title: Synaptic integration in cerebellar Golgi cells during sensory stimulation

Society for Neuroscience, 40th Annual Meeting, San Diego, USA

▼2010/11/16

Author/Presenter: Mitsunori Arai and Shoji Komai

Title: Integration of exogenous neural stem cells in the adult mice cortex with neuronal activity.

Society for Neuroscience, 40th Annual Meeting, San Diego, USA

▼2009/10/20

Author/Presenter: Mitsunori Arai and Shoji Komai

Title: Functional differentiation of neural stem cell into excitatory and inhibitory neurons

Society for Neuroscience, 39th Annual Meeting, Chicago, USA

著作物

- Cetin A., Komai S., Behavioral control by light-exciting and silencing neuronal activity.
“Methods in Neuroethological Research.” Springer Japan, Tokyo, in press.
- 駒井章治、神経活動に伴う神経可塑性現象の解明、「オプトジェネティクス(光遺伝学)」、株式会社エヌ・ティー・エス、東京、in press

プレスリリース

“Transplanted Stem Cells Become Healthy Functioning Neurons After Exposure to Brain’s Signaling Molecules”, Neurology Today, 7 January 2010; Volume 10(1); P 14-15

研 究 報 告 書

「感覚帰還信号が内包する運動指令成分の抽出と利用」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 21 年 9 月～平成 27 年 3 月

研 究 者: 関 和 彦

1. 研究のねらい

生体のあらゆる運動は、体性感覚受容器を刺激し、感覚帰還信号を引き起こす。この感覚帰還信号には大別して二つの重要な情報が含まれている。第一に運動の結果としての身体の状態変化であり、これを基にして高次中枢は運動計画(中枢性運動指令)を更新する。第二に、高次中枢をバイパスして運動出力系を直接駆動するための運動指令情報(末梢性運動指令)であり、例えば脊髄反射回路はこの運動指令によって駆動されて随意運動時の筋活動制御に関わる。先行研究のほとんどは、随意運動の制御がもっぱら前者によって行われていると想定して行われてきた。しかし、申請者らの最近の研究成果は、随意運動における筋活動が脊髄反射を構成する末梢ループによっても形成されていることを強く示唆している。もし、これが事実であれば、今後の運動制御メカニズムの研究は中枢性運動指令そのものよりも、中枢性と末梢性の運動指令の相互作用を重視する方向に転換させてゆく必要が生じる。

そこで本研究では、随意運動によって生じる感覚帰還信号の中から末梢性運動指令を抽出する技術を開発する。具体的には、霊長類の末梢神経活動を単一神経レベルで記録する。そして、抽出された末梢性運動指令を解析することによって、感覚帰還信号が脊髄反射回路などを駆動して直接運動出力を制御している事を実験的に証明する。次に、抽出された感覚帰還信号を用いて直接活動筋を電気刺激する閉ループ型 BMI 実験技術を新たに開発する。つまり、抽出した感覚情報を用いてリアルタイムに脊髄刺激を行う。この BMI 技術によって末梢性運動指令を人工的に強化し、その際の中枢性運動指令の適応的变化を評価すれば、随意運動が中枢性運動指令と末梢性運動指令の相互作用によって制御されている事を初めて実験的に実証することができる。この BMI 技術を用いれば、脳損傷などにより下降路信号の減弱した患者さんにおいても自然な運動を再建できる可能性がある。

2. 研究成果

1) 概要

報告者はさがけ研究がスタートした直後(平成21年9月1日)に生理学研究所から国立精神・神経医療研究センターに移動した。従って、生理学研究所で築いてきた実験環境、つまり覚醒行動下のサル運動制御機構を電気生理学的アプローチで解明する内容の実験が行える環境を速やかに国立精神・神経医療研究センター・神経研究所において再現する事が必要であった。この実験環境の整備は今後5年間の当該研究課題の推進にとって必須であり、できる限り早く行う必要があった。具体的には、動物飼育室の再整備、手術室の拡充、工作室の新設、組織学的研究設備の再整備などである。これらの整備は現在も継続中であるが、平成21-22年の2年間で基盤的なセットアップは終了しさがけ研究を開始することが可能になった。

過去3年間では、上記「ねらい」の後半部分、つまり脊髄刺激によって上肢や手の自然な運動を再建する技術の確立を目指した。1)まず刺激効果の再現性の高いと想定される多極電極を世界ではじめてサル脊髄に埋め込み、長期間安定して脊髄を刺激する方法を開発した。具体的には電極長の異なる電極(36極)を手指運動ニューロンの存在する下位頸髄に刺入・慢性留置し、約1年間安定した電流で手指運動を誘発することが可能になった(麻酔下のサル2頭による知見)。手術中に電極先端部位を観察することにより、直径の細い個々の電極全てを標的とした脊髄内部に留置することが可能になった(その他の成果4参照)。2)次に、脊髄のどこに刺激を与えたらより効率よく上肢運動を再建できるかについて検討を行った。その結果、脊髄表層を刺激すると、電極が存在する髄節に関わらず手指筋の運動が誘発される一方、脊髄深層を刺激すると第六頸髄では肩肘、第八頸髄では手指の運動が顕著であった。この事は表層刺激は手指運動ニューロンへの感覚神経軸索などがより選択的に刺激される一方、深層刺激では運動ニューロンが刺激されることを示していた。3)実際に本方法を応用する場合、電気刺激開始時の患者さんの肢位は一樣でないので、初期肢位によって刺激効果がどのように異なるかを調べた。その結果、誘発される手首張力および手指や上腕筋の筋電図活動は一樣でなく、上肢肢位によって変化していた。それらは脊髄表層中間層刺激で顕著であった。このことは、異なった初期肢位が異なった求心神経活動を生んでおり、それらが脊髄各部位の興奮性にバイアスを与えることを示していた。4)複数の電極への同時刺激による運動制御の方法について検討した。2箇所への同時刺激でも、非同期的に刺激すると同期的刺激とは異なった運動が誘発された。さらに、2箇所への刺激の時間差によって、手首筋力や張力軌道を系統的に制御できることが明らかになった。この事は、脊髄多極刺激の場合は部位間の非線形的相互作用を考慮に入れる必要があることを示していた。

3. 今後の展開

今後は、2つ目の技術要素、つまり後根神経節(DRG)からの感覚情報抽出に研究をシフトする。DRGは四肢からの求心神経の細胞体の集合体であり、それらは随意運動に起因する体性感覚情報の全てを反映している。本研究ではこれらを電気生理学的に抽出して、抽出された情報をもとに脊髄を刺激することによって、脊髄損傷などにおける随意運動を支援するシステムの開発を目指している。そこで覚醒サル DRG からの慢性神経活動記録の技術開発を行う。すでに DRG 用の電極デザインが終了し、制作された電極は納品されているがまだ実験を行っていない状態である。この原因は、実験予定のサルの体調不良、また上記の脊髄刺激実験に注力していたことによる。そこで、今後は慢性電極を DRG に埋め込み、運動課題遂行中の活動記録を行う。spike-triggered averaging 法で個々の感覚神経の受容野・活動パターン・出力先を特徴づけできれば理想だが、不可能な場合は活動パターンの分類を目指す。この段階が終了したら、DRG 細胞のうち、特に反射経路に投射するタイプの細胞活動をトリガーにして、脊髄を刺激することにより新たなクローズドループ BMI 法の確立を目指す。

4. 自己評価

研究室の移動に伴うラボの立ち上げ作業の影響で、研究の進捗が大幅に遅くなる可能性があった。そこで、計画後半で行う予定であった、電気刺激による運動再建技術を実用出来る段階まで洗練させる事を最初に行うことにした。この研究はさきがけ採択前から手がけてきた内容であ

るので、比較的順調に推移し、3 年終了時点でほぼ目標達成できたと思う。しかし、それらの研究成果のいくつかが論文として出版できていない点は反省すべきである。

5. 研究総括の見解

評価結果： 課題の進捗状況は良好であり、今後の展開が大いに期待できる。

本研究課題は末梢神経からの感覚帰還信号が、従来考えられていたよりも重要な役割をなすという関係研究者らの研究結果に基づき、感覚器官信号を治療型 BMI に活用するための基礎技術を集積することを目指す。すなわち、申請者らの最近の研究成果は、随意運動における筋活動が脊髄反射を構成する末梢ループによっても形成されていることを強く示唆しており、もし、これが事実ならば、今後の運動制御メカニズムの研究は中枢性運動指令そのものよりも、中枢性と末梢性の運動指令の相互作用を重視する方向に転換させてゆく必要が生じる。これに伴い、治療型 BMI の設計も大きく変革されることになる。BMI 技術によって末梢性運動指令を人工的に強化し、脳損傷などにより下降路信号の減弱した患者さんにおいても自然な運動を再建できる可能性がある。技術的には脊髄に複数の電極を、安定に長期間(約 1 年)留置させる技術を動物実験で開発、また刺激部位の妥当性、刺激時の体位の影響等を検討しており、脊髄損傷などにおける随意運動を支援するシステムの開発に向けて、順調に研究が推移していると考えられ、成果を大いに期待できる。

6. 主な研究成果リスト

1) 論文(原著論文)発表

1. Takei, T, Seki, K. (2013) Spinal premotor interneurons mediate dynamic and static motor commands for precision grip in monkeys. J. Neurosci., in revision.
2. Seki, K. and Fetz, EE. (2012) Gating of sensory input at spinal and cortical levels during preparation and execution of voluntary movement. J. Neurosci., 32(3): 890–902.
3. Zimmermann, J.B., Seki, K., Jackson, A. (2011) Reanimating the arm and hand with intraspinal microstimulation. J. Neural Eng, 8(5). 054001.
4. Takei, T, Seki, K. (2010) Spinal interneurons facilitate coactivation of hand muscles during a precision grip task in monkeys. J. Neurosci., 30(50), 17041–50.
5. Seki, K., Perlmutter, S.I., Fetz, E.E. (2010) Task-dependent modulation of primary afferent depolarization in cervical spinal cord of monkeys performing an instructed delay task. J. Neurophysiol, 2009, 102: 85–99.

2) 特許出願

なし

3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

主要な学会発表

1. Yaguchi H., David P Kowalski., Takei T., Seki K.: Properties of force fields in the primate arm induced by intraspinal microstimulation. 22nd Annual meeting of the Neural control

of Movement, Venice, Italy, April 27–28, 2012

2. Seki K., Takei T.: A neural basis for hand muscle synergy in primate spinal cord. 22nd Annual meeting of the Neural control of Movement, Venice, Italy, April 24–25, 2012
3. Seki K., Kim G., Takei T.: Correlation between peripheral inputs to primate spinal INs and their activities during voluntary movements. The 41st annual meeting of the Society for the Neuroscience, Washington D.C., USA, NN1/591.23,
4. 関 和彦, 武井 智彦, 矢口 博彬, 大屋 知徹: 多極アレイ電極を用いたサル頸髄神経活動の記録と電気刺激方法の確立、第34回日本神経科学大会, 横浜, 9.17, 2011
5. 矢口 博彬, David Kowalski, 武井 智彦, 間渕邦彦, 関 和彦、サル頸髄の興奮性は上肢の姿勢によって変化する、第90回生理学会, 東京, 3.27–9, 2013.

プレスリリース

1. 論文4に対するプレスリリース(2010年12月15日)
東京中日新聞(2010.12.16) ”手指の動き 脊髄から指令”
日刊工業新聞(2010.12.16) “手の巧みな動き制御”
Yahoo!ニュース “脊髄にも指の制御機能＝リハビリなど応用期待―サル実験で”
ほか32社(Web版含む)
2. 論文5に対するプレスリリース(2010年12月15日)
科学新聞(2012.2.10一面) 新たな神経機構解明

研 究 報 告 書

「人工神経接続によるブレインコンピュータインターフェイス」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 21 年 10 月～平成 27 年 3 月

研 究 者: 西村 幸男

1. 研究のねらい

中枢神経障害により失った機能を再獲得することは患者さんの切なる思いである。本研究では筋電図や脳活動のような生体信号を記録し、その信号に単純な変換を施したものを電気刺激として生体に戻し、その人工的な神経接続に生体がどのように適応し、それがブレインコンピュータインターフェイス(BCI)として神経病態モデル動物(サル)の運動・感覚機能再建に利用可能か検討することを目標とする。従って、患者さんの損傷されずに残った神経と四肢を有効利用し、無拘束・自由行動下で随意制御可能な自分の神経活動を用いた、自分自身を制御し・感じることでできる人工神経接続型の BCI の実現を目指す。その技術を用いて、無拘束・自由行動下の脊髄損傷モデルでの運動・感覚の機能再建を試みる。

2. 研究成果

(1) 概要

“人工神経接続”による運動機能再建を目的とし、随意制御可能な自分の神経活動を用い、自分自身を“制御”することのできる BCI の実現を目指し、随意制御可能な生体信号の抽出、生体情報から電気刺激への変換方法、それを用いて、脊髄損傷モデルサルで神経機能代替装置を用いた人工神経接続型の BCI の有効性の検討に研究開始からの 3 年間の時間を費やした。これらより得られた知見から、人工神経接続による BCI が神経損傷後の神経機能代替技術として利用可能か、また、神経可塑性の新しい実験パラダイムになり得るか検討した。

(2) 詳細

脳・脊髄損傷後運動機能が麻痺した状態で、生体内のどこに随意制御可能な生体信号があるか、それがどのように制御可能で、BCI環境にいかに対応するのかを知ることは人工神経接続の刺激パターンを随意制御するのに大変重要である。脊髄損傷や脳梗塞による運動機能・体性感覚機能の消失は、大脳皮質

と脊髄間を結ぶ下行路及び上行路が切断されているために起こる。しかしながら、損傷の上位に位置する大脳皮質と損傷の下位に位置している脊髄内神経回路、末梢神経、筋肉、骨格は、その機能を損傷後も失っていない。例えば、頸髄レベルで脊髄損傷後の脳活動は、損傷の支配側の大脳皮質体性感覚・運動野の活動は正常脳或いは損傷前よりより高く活動する(論文4, 5、図

1)。同様に脊髄内神経回路も脊髄損傷後、その機能を失っていないことを見いだした。図2は脊髄損傷後のサルが手の運動をしている最中に、手の筋を支配している運動ニューロンが存在している頸髄膨大部に埋め込まれた一本の刺激電極より微小電気刺激をしたときに得られた誘発筋活動である。電気刺激により、複数の筋に対し約 3ms の潜時で興奮効果・抑制効果が見られる。しかも、この効果は非常に機能的で、似たような機能を持つ筋肉に対して同様な効果を与え、この図では伸筋群に対しては興奮効果、その拮抗筋である屈筋群に対しては抑制効果が見られる。このように、脊髄損傷後であっても、脊髄内神経回路はその機能を失っていない。そこで、脊髄損傷や脳梗塞での運動麻痺は大脳皮質の第一次運動野から脊髄へ下行し、随意運動指令を脊髄へ伝える神経経路で

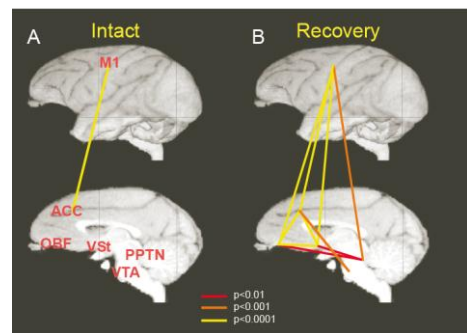


図1 脊髄損傷モデルサルの運動機能回復に関わる大脳皮質運動野と大脳辺縁系の機能的結合様式

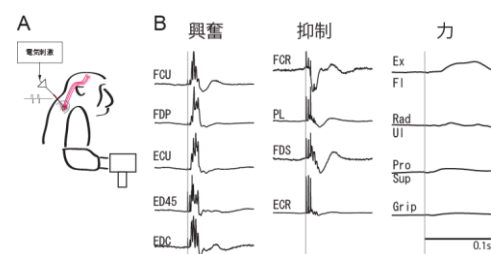


図2 脊髄損傷モデルサルの頸髄に埋め込まれた刺激電極より電気刺激した際に生じた誘発筋活動と手首周りの誘発運動

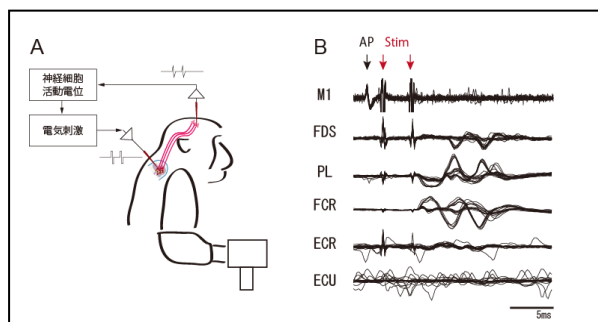


図3 大脳皮質-脊髄間の人工神経接続

ある皮質脊髓路が切断されることによって起こる。この失った神経経路である皮質脊髓路を大脳皮質の単一神経細胞(M1 cell)と脊髓間を人工神経接続で代替し、損傷領域をバイパスできる。図3は人工皮質脊髓路をつけたサル M1 cell と筋活動の例である。M1 cell の活動電位1発で、2発の脊髓電気刺激がなされ、それにより、複数の手の筋肉に誘発筋電図が起きているのが見られる。

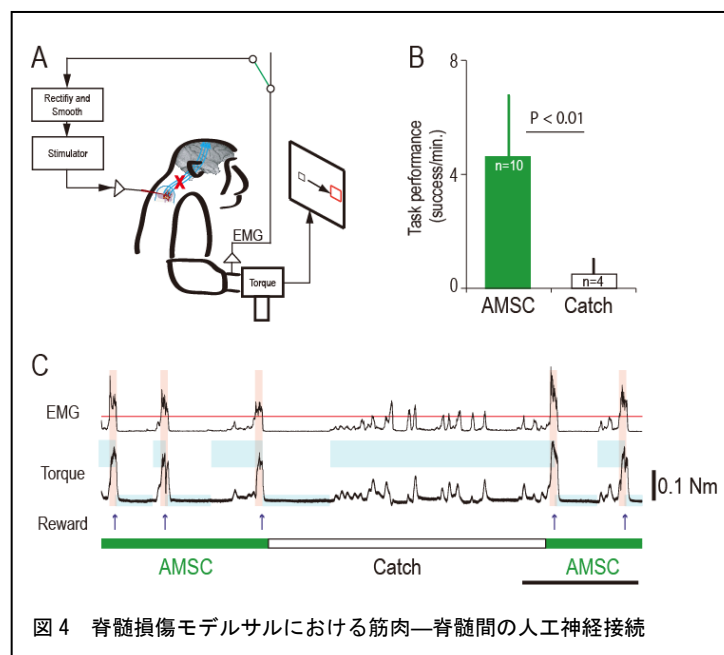


図4 脊髄損傷モデルサルにおける筋肉—脊髄間の人工神経接続

M1 cell のディスクリミネイトがきれいなので、電気刺激によるアーチファクトが M1 cell のディテクトを邪魔することがない。神経活動依存的電気刺激により、特に複雑な計算なくして、サルはこの人工神経接続を自分の神経経路の様に、随意制御し、四肢の随意運動制御に利用する。一方で、必ずしも、入力信号が運動野の神経細胞である必要は特になく、脊髄の神経回路を随意制御することが目的であれば、随意制御可能な信号を入力信号として使えば良いことも明らかになった。長期間安定して大脳皮質から記録できる局所電位は筋活動と高い相関が見られる(論文2)ことを利用し、局所電位を用いて大脳皮質—脊髄間の人工神経接続を試したところ、脊髄損傷サルで麻痺筋において手の随意制御再建に成功した。また、脳活動ではなく麻痺筋で生じている微弱な筋活動を用いて、筋-脊髄間人工神経接続による手の随意制御再建にも成功した(図4)。このように筋活動が人工神経接続に利用可能であるということは、非侵襲的に随意制御可能な信号を抽出できることを意味する。筋活動は、頭皮から記録される脳波に比較し、大きな信号でアーチファクトに強い。また、頭皮脳波に比較して随意制御通いであるという点で有利である。この筋活動を用いて、ヒトで筋-末梢神経間人工神経接続による手首運動の随意制御を試みたところ(図5)、約10分程度で、人工神経接続を手の運動制御に利用することに適応し、また、人工神経接続への適応後は、大脳皮質からの脊髄への下降入力を低下させ、少ない努力感で手の運動制御が可能になることを明らかにした。

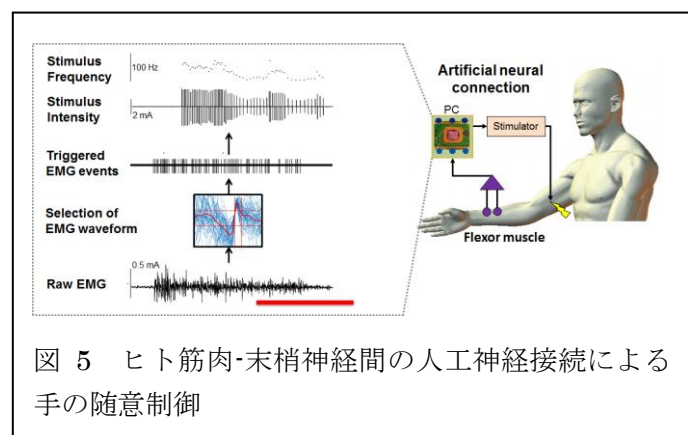


図5 ヒト筋肉・末梢神経間の人工神経接続による手の随意制御

以上のように、サルでは侵襲的な方法で、ヒトでは非侵襲的な方法で、人工神経接続に利用可能な生体信号を抽出し、それを用いて生体情報から電気刺激へ変換し、様々な神経結合様式を用いて、人工神経接続による上肢の筋の随意運動制御の再建に成功した。

3. 今後の展開

これまで、人工神経接続により、上肢の随意運動や下肢の随意歩行の機能再建にサルとヒトで成功してきた。今後は脳・脊髄損傷モデルサルで大脳皮質運動野-脊髄-大脳皮質体性感覚野間の人工神経接続により運動機能と体性感覚機能の同時機能再建にチャレンジする。また、これまで証明した運動神経経路だけでなく体性感覚経路の可塑性の誘導と知覚の増強の可能性もヒトとサルで同様に検討する。5年の研究期間のうち前半は、研究室の立ち上げと実験に集中したため、論文発表が少なかった。今後は、現在投稿中の含め成果を論文として発表することにも力を注ぐ。

4. 自己評価

米国でさがけ研究をスタートし、日本に帰国して、研究室の立ち上げからのスタートであったが、3年目になりやっと成果が飛躍的に出てきた。この3年で、目標として掲げていた、人工神経接続に利用可能な生体信号の抽出、生体情報から電気刺激への変換方法は確立できた。また、それを用いて、サルでは侵襲的な方法で、ヒトでは非侵襲的な方法で各種神経結合間の人工神経接続の随意運動機能再建と可塑性の誘導への有効性は検証できた。

5. 研究総括の見解

評価結果:課題の進捗状況は良好であり、5年の研究期間での課題完遂が大いに期待できる。

本研究課題は、患者さんの損傷されずに残った神経と四肢を有効利用し、無拘束・自由行動下で随意制御可能なBMIを目指す。脊髄損傷などでは、損傷部より上の大脳などの上位中枢、損傷部より下の脊髄は健常であることが多く、実際に西村研究者はサルを用いて実証した。従って、損傷部を人工神経接続によりバイパスすることにより、最少の負荷でQOLの高い機能再建を実現できる。人工神経接続への入力筋電図、皮質脳波等で代替できることを西村研究者が、サルを用いた実験、人を被験者とした研究により、この3年間の研究で示してきた。これらの研究では、動物あるいは人の持つ適応能力を活用することにより、特に複雑な計算なくして、サルあるいは被験者は、この人工神経接続を短時間で自分の神経経路の様に、随意制御し、四肢の随意運動制御に利用した。このような人工接続を用いた治療型BMIの実現性は高い。特に、筋電図を用いる方法は侵襲性が低く、期待が大きい。非公開の部分を含めた成果を鑑み、今後、研究に著しい進展がなされることが大いに期待される。

6. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Umeda T, Seki K, Sato M, Nishimura Y, Kawato M, Isa T (2012) Population coding of forelimb joint kinematics by peripheral afferents in monkeys. PLoS ONE 7: e47749.
2. Shin D, Watanabe H, Kambara H, Nambu A, Isa T, Nishimura Y, Koike Y (2012) Prediction of Muscle Activities from Electrocorticograms in Primary Motor Cortex of Primate. PLoS ONE 7: e47992.
3. Watanabe H, Sato M, Suzuki T, Nambu A, Nishimura Y, Kawato M, Isa T (2012) Reconstruction of movement-related intracortical activity from micro-electrocorticogram array signals in monkey primary motor cortex. Journal of Neural Engineering, 9:036006
4. Nishimura Y, Onoe H, Onoe K, Morichika Y, Tsukada H, Isa T. Neural Substrates for the Motivational Regulation of Motor Recovery after Spinal-Cord Injury. PLoS One, 2011 Sep 28
5. Nishimura Y, Isa T. Cortical and subcortical compensatory mechanisms after spinal cord injury in monkeys. Exp Neurol. 2011 Aug 23.

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 1 件

1. 発 明 者: 南部篤、知見聡美、西村幸男、高良沙幸

発明の名称: 刺激と記録ができる脳深部電極

出 願 人: 自然科学研究機構

出 願 日: 2012/10/05(非公開希望)

出 願 番 号: 特願 2012-223564

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

受賞

- ・日本神経科学学会奨励賞(2010 年 9 月)
- ・日本生理学会奨励賞(2011、3 月)
- ・文部科学大臣表彰・若手科学者賞(2012、4 月)

日本語総説

- ・西村幸男(2013)人工神経接続による運動機能再建、脳 21、16、30-36

プレスリリース

:2011 年 9 月 29 日(木)

「“元気・やる気”がリハビリテーションによる運動機能回復と関連することを脳科学的に証明」