

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K12576

研究課題名(和文) 脳の可塑性を応用し皮質微小電気刺激を用いた大脳皮質感覚野の体部位局在地図の操作

研究課題名(英文) Manipulation of the somatotopic representation of the somatosensory mapping in the cerebral cortex by using plasticity of the brain and intra-cortical microelectrical-stimulation

研究代表者

満洲 邦彦 (Mabuchi, Kunihiro)

東京大学・大学院情報理工学系研究科・教授

研究者番号：50192349

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、Hebb の法則に基づくシナプスの可塑性を利用し、2つの大脳皮質感覚領域の神経細胞に対して適宜な遅れ時間で同期刺激を繰り返す事により、両者の結合強度を強化、或いは減弱させ、最終的に大脳皮質感覚野の体部位地図を書き換えようとするものである。まず、ある部位の神経細胞の活動に同期して、一定の遅れ時間でもう一方の神経細胞に電流刺激の呈示を行うデバイスの開発を行い、これを用いて両大脳皮質領域の神経細胞に対する同期刺激を繰り返した結果、特定の条件で同期刺激を続けると、運動皮質では両者間の高ガンマ帯信号の接続強度が強化されるという結果が得られたが、感覚皮質については、更なる検討を必要とする。

研究成果の概要(英文)：We attempted to utilize the spike-timing dependent plasticity (STDP) of the synapse and manipulate the somatotopic representation of the somatosensory mapping in the cerebral cortex by repeating synchronous micro-electrical stimulation between two cerebral sensory cortex areas. We developed a device for rats that detects the neural activity where it is implanted and electrically stimulates another site of the cerebral cortex synchronously but with a certain delay from the detected neural activity. We implanted this device in rats and repeated synchronous electrical stimulation between the neurons of two cerebral cortex areas and investigated the change in the connectivity strength. The results collected, so far, show that the connectivity between the two neurons is strengthened in the high detects the gamma band of the signal in the motor cortex area. With respect to the sensory cortex, however, the results are unclear and further study is needed.

研究分野：医用・生体工学

キーワード：リハビリテーション 脳の可塑性 脳体部位局在地図操作 大脳皮質微小電気刺激

## 1. 研究開始当初の背景

Hebb らが提唱したように[1,2]、シナプス間の結合強度には可塑性があり、シナプスを形成する前後2つのニューロンの発火のタイミングに応じてシナプスの結合強度が変化することが知られている (STDP: Spike timing dependent plasticity)。Andrew Jackson らは、サルを用いて、大脳皮質運動野に、スパイクの検出とニューロンの電気刺激のための素子「ニューロチップ」を設置し、ある部位の運動ニューロン(Nrec) の発火を検出した際に、最適な時間遅れを持たせて上述の「ニューロチップ」を用いて(運動野の)別の部位の運動ニューロン(Nsitm)を微小電気刺激 (intracortical microstimulation: ICMS) するという実験系を構築し、この操作を長期間繰り返すと、ニューロンの可塑性により、これら2つのニューロン間の結合が強化され、ニューロチップによって電気刺激を加えなくとも、前者の Nrec が(自発)発火した際には、Nsitm のニューロンも同時に発火するようになり、前者が支配する筋肉を収縮させると、後者が支配する筋肉も同時に収縮するようになるという報告を行っており、これが本研究の学術的背景となっている(結合強度の変化に関しては我々も確認している)。本研究はこの手法の感覚系への応用を試みるもので、最終的には上記の手法により、新しい経路を形成し、かつ、元の経路を減弱させる事によって、大脳皮質(感覚野)の感覚に関する体部位局在地図を元とは別の表現に書き替える事を試みるものである。

## 2. 研究の目的

本研究の最終的な目的は、大脳皮質感覚野の体部位局在表現を書き換えてやることによって、脊髄損傷や脳血管障害など、神経系の傷害によって手指などの、日常生活上、重要な部位の感覚が傷害された患者さんに対して、上記の手法を応用し、末梢からの経路が傷害されて感覚が麻痺している大脳皮質

の感覚領域に対して、別の部位を投射野とする大脳皮質感覚野と短絡させる事によって、麻痺した領域に新たに感覚機能を付与させるという手法が可能であるか否かを検討する事にある。(整形外科領域では、末梢神経損傷時、神経欠損部が大きすぎて切断された神経間での端々吻合や自家神経移植補填が不可能な場合に、別種の神経を交叉吻合して、より重要な神経の機能の回復を図ることがあるが(別種神経交叉吻合術)本研究は、この付け替えを末梢神経レベルではなく、大脳皮質間で試みるものに相当する。)

## 3. 研究の方法

(1) 神経活動計測および大脳皮質電気刺激に用いるデバイスの設計と作成

基本的には Andrew Jackson らの実験系に準じ、電極を埋め込んだ1つの大脳皮質の領域( $\bar{A}$ )において発生するスパイク(脳活動)を検出し、これに対応して $\bar{A}$ とは別の大脳皮質部位( $\bar{O}$ )に種々の条件(時間遅れ、刺激強度、刺激波形など)で同期的に電気刺激を加えると云う流れで実験を行ったが(図1参照)まず、脳の神経活動が発生した際に、これに同期して刺戟を提示する事のできる実験系を構築するために、遅れ時間など各種のパラメータを設定する事が可能な脳活動計測&電気刺激デバイスの設計・構築を行った。

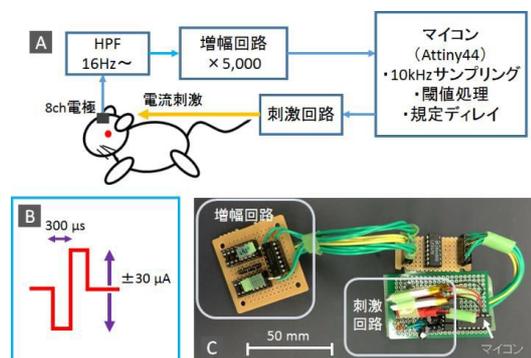


図1 A: 実験系の概念図

B: 作成した神経活動計測・同期電流刺激デバイス(右) および、刺激波形(左)

構築したデバイスは、電池駆動とし、マイ

コン (Attiny44, Atmel) 制御により、処理の高速化を図った。電極から検出される神経信号は、バンドパスフィルタを介して 1 kHz でサンプリングを行い、絶対値が閾値を越えた場合に神経が活動したと判定し、あらかじめ設定した規定の遅延時間を経て、図 1 - B の左図に示した 2 相性の波形 (電流強度は 30  $\mu$ A) で (刺激電極から) 電流刺激を行った。

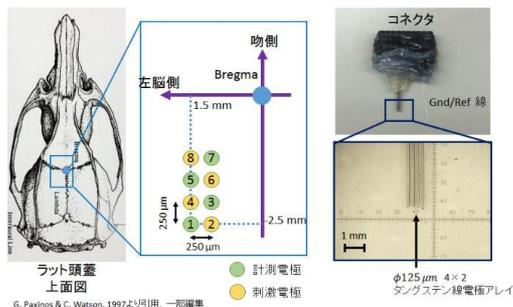


図 2 . 神経電極とその埋め込み部位

#### (2) 上記のデバイスの大脳皮質への埋め込みと ICMS による長期同期刺激実験

東京大学動物実験委員会の承認下に、構築したデバイスを用いて、Wistar 系雄ラットの大脳皮質 (左脳) に 8 ch 電極を刺入し、隣り合った電極を計測・刺激ペアとして実験を行った。(図 2 参照)

刺激に関しては、40 Hz, 80 Hz の同期周波数による刺激 (遅延時間は 5 ms に設定、また、刺激頻度が 10Hz 程度になるよう検出閾値を調整) と、非同期刺激 (刺激が同期刺激と同じ時間間隔分布になるようランダムに刺激) の 2 種類の刺激を行い、刺激回数については、5000 回まで検討を行った。

#### (3) 評価方法

1000 回から 5000 回の刺激の前後での比較を行ったが、得られた神経信号の 10 秒間を 1 つのサンプルとし、これを (計測・刺激) 装置と同じバンドパスフィルターを通して得られた信号  $x(t)$  のチャンネル  $i$  と  $j$  について、下式に示す時間遅れ付きの相関係数を用いて接続の強度の評価を行った。なお、刺激の

前後で得られた  $C$  の変化を Wilcoxon の順位和検定にて有意水準 1% で検定を行った。

$$C(i, j, \tau) = \frac{\sum_t (x_i(t) - \bar{x}_i)(x_j(t + \tau) - \bar{x}_j)}{\sqrt{\sum_t (x_i(t) - \bar{x}_i)^2} \sqrt{\sum_t (x_j(t + \tau) - \bar{x}_j)^2}}$$

## 4 . 研究成果

### (1) ICMS 長期同期刺激実験の結果

電極チャンネル 1 の 80 Hz 帯の信号に同期させて遅延時間 5 ms で電極チャンネル 2 の刺激を行った。

シナプス伝達に要する遅延時間といわれる 1 ms を  $\tau$  の代表値として選択し、相関係数  $C$  の推移を表示したものが図 3~5 で、図 3 には 80Hz 帯信号に同期した刺激を行った 3 例の結果を、図 4 には 40 Hz 帯信号に同期して刺激を行った結果を、また、非同期刺激の結果を図 5 に示す。

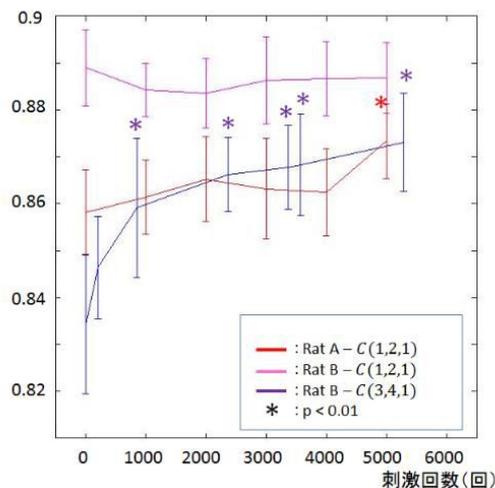


図3 . 80 Hz帯に同期し、5 msの遅延で刺激した結果を示す。(サンプル数10でWilcoxonの順位和検定を実施)

80Hz 帯信号に同期した刺激では 3 例中 2 例で、初期状態と比較して相関係数の有意な上昇が認められたが、40 Hz 帯信号に同期した刺激では逆に初期状態から有意な下降を示し、また、非同期刺激では回の刺激回数を増加しても初期状態と比較して優位な変化は示さなかった。この結果から、神経活動による信号のガンマ帯に対して同期的に刺激を

入力する事によってガンマ帯信号の伝播強化・弱化の双方を生じさせる可能性が示されたと考える。

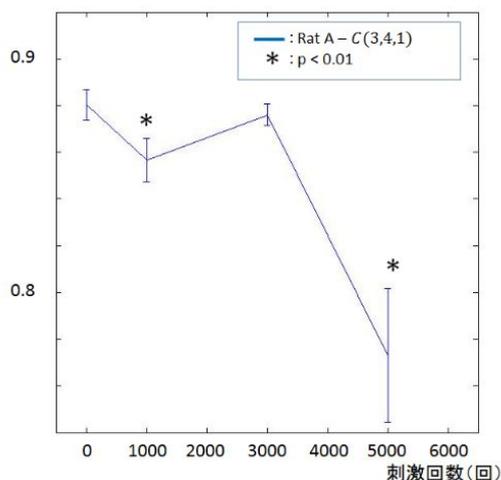


図7．40 Hz帯に同期し、5 msの遅延で刺激した結果。(サンプル数5でWilcoxonの順位和検定を実施)

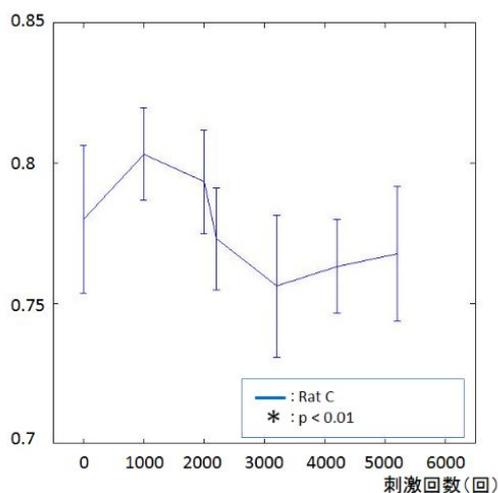


図5．非同期刺激を行った際の結果

## (2) 問題点

上記結果が得られたのは、電極が運動野に設置された症例で、感覚野の場合については、まだ結果が得られておらず、更に検討を要する。大脳皮質における運動系のニューロンは基本的には遠心性であるのに対し、感覚系のニューロンは求心性であり、単純に2つの感覚野領域の同期刺激を行っても、運動神経系とは異なり、2つの当該感覚ニューロン間の

結合が強化(或いは減弱)されるかどうかについては問題があり、更に深部のニューロンも含んだ経路を考える必要もあると思われ、現在、深部脳への電極設置も試みている。

また、各部位における感覚が発生した時に特定の行動をとるようなオペラント条件付け学習を行ったラットを用いて、感覚発生部位の入れ替えの確認を行う実験も実施を予定していたが、これも今後に持ち越す結果となった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

内藤 優、深山 理、満洲邦彦：同期的電流刺激デバイスを用いた神経細胞間における高ガンマ帯信号の伝播効率変化．電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 (MBE-16)、査読無、巻号：MBE-16、2016、pp.55-58、DOI なし

星野彰太郎、深山 理、星野隆行、満洲邦彦：脳内刺入電極を用いた脳領野間への電氣的な経路の追加による神経活動への影響．電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 (MBE-16)、査読無、巻号：MBE-16、2016、pp.33-38、DOI なし

須藤奈美、深山 理、禹 泰城、井上雄介、磯山 隆、関野正樹、阿部裕輔、満洲邦彦：ラット脳深部計測におけるチタン電極のMRI 造影特性に関する検討 生体医工学、査読有、Vol. 54 Annual (2016), No. 28PM Abstract, 2016, p.S369、DOI なし、<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jsmbe/-char/ja/>

〔学会発表〕(計 8 件)

Osamu Fukayama, Naoki Sudo, Kunihiko Mabuchi: A Gray-box Model Design of a Basal Ganglia-Cortical Brain-Machine Interface for a Rat, The 48<sup>th</sup> ISCIE Intl. Symp. on Stochastic Systems Theory and Its Applications (国際会議), Nov 05, 2016, 福岡工業大学 (福岡市・日本)

須藤直紀、深山 理、阿部裕輔、満洲邦彦：脳深部への入出力を伴うBMI に関する研究 - ラットモデルにおける覚醒活動下での脳深部刺激に関する検討．計測自動制御学会 ライフエンジニアリングシンポジウム 2016、2016年11月04日、大阪国際交流センター (大阪市)

須藤奈美、深山 理、禹 泰城、井上雄介、磯山 隆、関野正樹、阿部裕輔、満洲邦彦：

須藤奈美、深山 理、禹 泰城、井上雄介、磯山 隆、関野正樹、阿部裕輔、満洲邦彦：

ラット脳深部計測におけるチタン電極のMRI造影特性に関する検討．第55回日本生体医工学会、2016年04月28日、富山国際会議場、富山市民プラザ（富山県富山市）

内藤 優、深山 理、満洲邦彦：同期的電流刺激デバイスを用いた神経細胞間における高ガンマ帯信号の伝播効率変化．電気学会 医用・生体工学研究会（2015年度）2016年03月22日、東京大学先端研（東京都目黒区）

星野彰太郎、深山 理、星野隆行、満洲邦彦：脳内刺入電極を用いた脳領野間への電氣的な経路の追加による神経活動への影響．電気学会 医用・生体工学研究会（2015年度）2016年03月22日、東京大学先端研（東京都目黒区）

星野彰太郎、深山 理、星野隆行、満洲邦彦：脳機能改変に向けた脳内インピーダンス制御における電場・電流分布の検討．計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム2015、2015年09月20日、九州工業大学（福岡県飯塚市）

内藤 優、須藤奈美、深山 理、満洲邦彦：AVRマイコンを用いたシナプス可塑性誘発デバイスの開発 - 入力同期性に関する時間的性能の検討．計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム2015、2015年09月20日、九州工業大学（福岡県飯塚市）

須藤奈美、深山 理、内藤 優、禹 泰城、井上雄介、磯山 隆、関野正樹、阿部裕輔、満洲邦彦：大脳基底核ブレイン・マシン・インタフェースのための電極位置同定手法に関する研究．計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム2015、2015年09月20日、九州工業大学（福岡県飯塚市）

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：

取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

満洲 邦彦 (MABUCHI, Kunihiko)  
東京大学・大学院情報理工学(系)研究科・教授  
研究者番号： 50192349

##### (2) 研究分担者

深山 理 (FUKAYAMA, Osamu)  
東京大学・大学院情報理工学(系)研究科・助教  
研究者番号： 30508205

##### (3) 連携研究者

なし ( )  
(所属： - )  
研究者番号： -

##### (4) 研究協力者

内藤 優 (NAITO, Yutaka)  
須藤 奈美 (SUDO, Nami)  
平野 健 (HIRANO, Takeshi)  
星野 彰太郎 (HOSHINO, Shotaro)  
齋藤 敬 (SAITO, Takashi)