

令和元年5月24日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H06260

研究課題名(和文)脳表留置型ハイブリッド電極によるメソスコピック脳活動解析

研究課題名(英文) Mesoscopic research on brain activity recorded by surface-type macro-micro hybrid electrode

研究代表者

國井 尚人 (Kunii, Naoto)

東京大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号：80713940

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,100,000円

研究成果の概要(和文)：病的・生理的な大脳皮質の神経活動について、微視的・巨視的な挙動を関連づけて解き明かすべく、マクロ電極と微小電極を組み合わせたハイブリッド電極を用いて下記の成果を得た。マクロ電極におけるてんかん発作以前に神経細胞レベルで発火頻度の上昇、低下がみられる神経細胞の存在を確認した。異なるスケールの神経活動を組み合わせることにより発声した母音の復号化を行い、58.6%の復号化精度を達成した。単一ニューロンを用いた復号化精度が、分離した単一ニューロンの数に依存することを明らかにした。これを踏まえて開発した第2・第3世代のハイブリッド電極を用いて計測を行い、復号化精度を63%まで高めることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はヒトにおける単一ニューロン活動を用いた復号化の研究の端緒を成すものであり、極めて限定的な領域の神経活動記録のみで有意水準を超えた復号化が可能であることが示されたこと、異なるスケールの信号を組み合わせることで復号化精度が向上することを示した成果は世界的にもユニークなものである。今後の電極開発とオンライン復号化システムの開発につながる重要な成果と考える。将来的には障害をバックアップするブレインマシンインターフェイス開発に直結する研究として社会に大きく還元することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We elucidated pathological and physiological neural activity of the human cerebral cortex in terms of micro- and macroscopic neural behavior using hybrid electrodes combining macro- and micro electrodes which were specially fabricated for this study. First, we found neurons with increased or decreased firing frequency prior to seizure onsets confirmed by conventional macro electrodes. Second, we decoded uttered vowels by combining three different scales of neural activity and achieved 58.6% decoding accuracy. Third, we clarified that the decoding accuracy using single neurons depends on the number of isolated single neurons. Based on this, we introduced the second and third generation hybrid electrodes, which slightly improved the decoding accuracy (up to 63%).

研究分野：脳神経外科

キーワード：単一ニューロン活動 皮質脳波 てんかん 復号化 brain-machine interface

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

難治性てんかんの焦点診断を目的として、硬膜下電極や深部電極といった頭蓋内電極が使用されてきた。これらのマクロ電極で計測される脳波は、数百万単位の細胞の集団としての活動を反映しており、脳機能発現およびてんかん発作起始の神経基盤に関する多くの知見をもたらしてきた。このようなマクロ電極によるヒトの脳機能の解明が進む一方で、神経細胞単位の微視的な脳活動を捉える研究が微小電極を用いて動物を対象として行われてきた。これにより神経細胞の発火パターンと個体レベルの認知や行動との関連が次々と明らかにされてきた。近年では、同様の微小電極をヒトの頭蓋内に留置し、神経細胞の発火パターンを調べる研究が欧米を中心として行われてきており、認知活動、てんかん発作、BMIに関する多くの報告がなされている。国内では微小電極を用いたヒト脳波計測はほとんど行われていないのが現状であるが、我々は国内で唯一、臨床における微小電極の使用経験を蓄積しており、20例以上の症例を通じて安定した計測システムの確立および安全性の確認を行ってきた。

微小電極で捉えられる単一ニューロン活動とマクロ電極で計測される局所電場電位(皮質脳波)の関係には不明な点が多いが、脳機能発現機序を統一的に理解するためには、両者の異なるスケールを接続するメソスコピックな視点での研究が不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、マクロ電極と微小電極を一体化したハイブリッド電極を用いて、単一ニューロン活動と皮質脳波同時計測を行い、これまで明らかにされてこなかった微視的・巨視的脳活動の関係を明らかにすることを目指す。具体的には、1. てんかん性異常時の単一ニューロン活動と皮質脳波の時系列パターンを記述する。2. 単一ニューロン活動に皮質脳波の情報を加えることにより信号精度が改善するかを調べる。3. ハイブリッド電極を構成する微小電極と硬膜下電極の配置の最適化を図る。

3. 研究の方法

診療目的で頭蓋内電極留置を行う難治性てんかんの患者を対象として、ハイブリッド電極による脳波計測を行った。必要な臨床情報を得るのにかかる慢性頭蓋内電極の留置期間は2~4週間であり、この間に本研究の計測を行った。「多点皮質脳波/多点皮質単一ニューロン発射の同時記録用電極開発研究」に関しては東京大学医学系研究科倫理委員会審査で承認を受けている(#2954)。

使用したハイブリッド電極は、薬事収載されている硬膜下電極と同等の電極の周囲に刺入タイプの白金製の微小電極(径0.2mm)を配置したものである。ちなみにこれより太い深部電極(径1.5mm)が薬事収載されており、安全性に問題はない。

ハイブリッド電極の留置部位については症例ごとに検討を行い決定した。ハイブリッド電極の留置のしやすさと脳機能への安全性を重視したが、外側に面している脳回の面積が比較的広く、軟膜血管の密度が高くなく、機能障害のリスクも低いという観点で、中心前回の下部が留置対象として適切と考えられた。

皮質脳波は2000Hz、単一ニューロン活動は30kHzで記録した。皮質脳波は、従来の目視による判読に加えて、時間周波数解析を行い、高周波成分を分離した。単一ニューロン活動は、オフラインで主成分分析を行い、単一ニューロンの分離を行った(図1)。

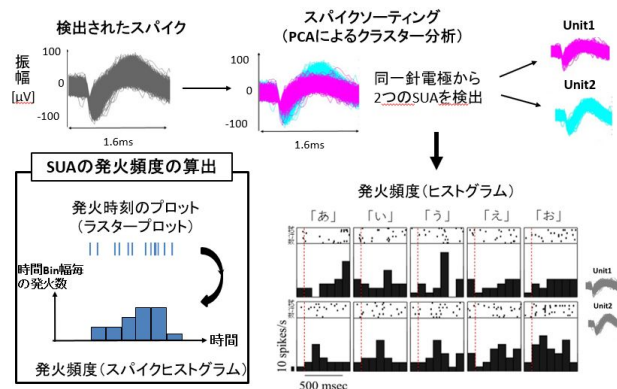


図1. 単一ニューロンの分離

4. 研究成果

(1) てんかん性脳波異常に関する解析

電極留置後にてんかん焦点診断目的で長時間ビデオ脳波記録を行った。この記録からハイブリッド電極で記録された、発作時と非発作時のてんかん性異常脳波を抽出してオフラインで解析した。皮質脳波は、raw dataとしててんかん性異常波の分類をする目的で使用するのに加えて、てんかん焦点との関連が強いといわれる高周波脳律動活動の解析にも使用した。皮質脳波で記録されたてんかん性異常信号と単一ニューロンの発火頻度の時間的な関係を調べた。

ハイブリッド電極を用いて、てんかん発作時の脳活動を4例で捉えることに成功した。ヒトのてんかん発作を微小電極で捕捉した報告は国内では我々が以前報告した1編のみであり、マクロ電極・微小電極での同時計測に関するまとまった報告は世界でも少なく、貴重な成果である。特に、臨床的発作起始以前より発火頻度が上昇する単一ニューロンが確認され(図2)、いまだに未解明な点の多い、発作が起こるメカニズムに迫る成果が得られた。このような神経活動の存在は、臨床的需要の極めて大きい、発作予知の研究にもつながる成果である。また、先行研究が示すように、同一のてんかん発作であっても個々の神経活動は発火頻度が上昇するも

の、変化しないもの、低下するものがあることが確認された。てんかん焦点との神経ネットワーク上の位置関係の違いや、興奮と抑制の挙動の違いを反映しているものと考えられた。一方でてんかん焦点との位置関係やマクロ電極の挙動との関係は一定した傾向が観察されず課題を残した。

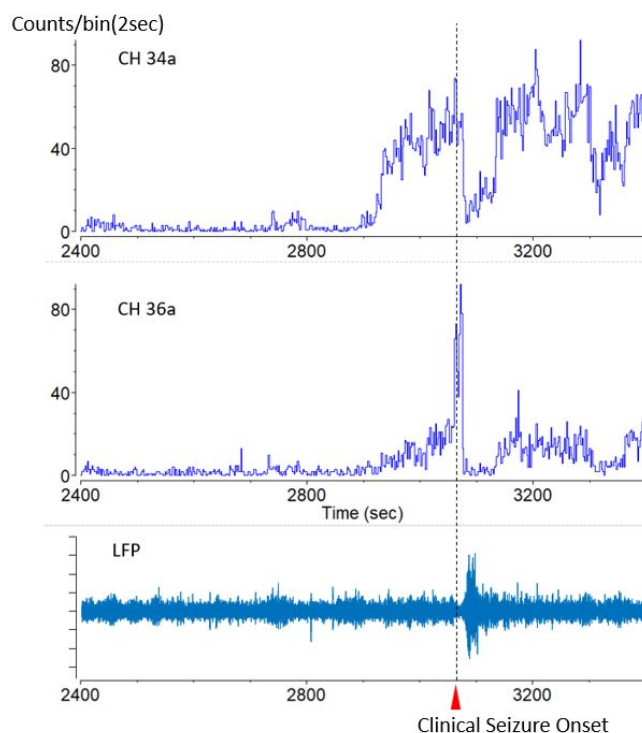


図 2. 発作起始における単一ニューロン発火パターン

(2) 単一ニューロン活動と皮質脳波を用いた復号化精度の検証

単一ニューロンの記録および信号の抽出方法は、てんかん性異常信号に関する解析と同様に行った。皮質脳波および微小電極から記録される局所電場電位 (LFP) については時間周波数解析を行った (図 3)。ハイブリッド電極の多くは中心前回下部に留置されたため、発声課題に関する成果が最も得られた。発声課題においては、文字を視覚提示して音読/黙読してもらった。音読した場合には音声信号を、黙読した場合には文字提示時間をトリガーとして単一ニューロン活動や高周波脳律動活動を切り出した。発火頻度や高周波脳律動活動の信号強度、それぞれの時間情報などを特徴量として復号化アルゴリズムに入力して学習させた。作成した復号化アルゴリズムに、テスト用のデータ (特徴量) を入力し、復号化の正答率を算出した。単一ニューロン活動のみ、皮質脳波のみ、両者を合わせた場合、での正答率を比較した。

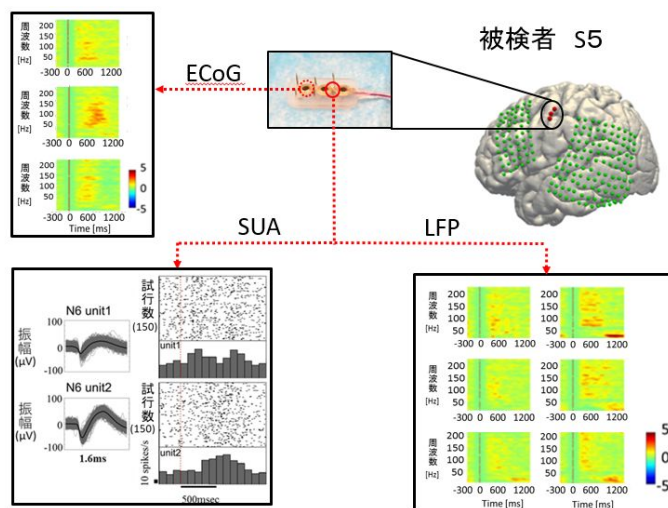


図 3. 顔面運動野に留置したハイブリッド電極による ECoG、LFP、単一ニューロン活動

プロトタイプ of ハイブリッド電極で計測した 6 例分のデータを解析し、単一ニューロン活動に皮質脳波の情報を加えることにより、復号化の精度が改善することを示した。すなわち、ハイブリッド電極で計測した同一部位の単一ニューロンの発火頻度、局所電場電位 (LFP) の律動活動、皮質脳波の律動活動を組み合わせて、発声した母音の復号化を行った結果、チャンスレベルを有意に上回る 58.6% の復号化精度を達成し、すべての症例で単一の信号より復号化精度

が改善することを示した(図4)。2つの信号の組み合わせでは、単一ニューロン活動と皮質脳波の組み合わせが最も有効に復号化精度を改善した。単独で最も高い復号化精度を示した計測は単一ニューロン活動であったが、患者毎に大きなばらつきが見られた。単一ニューロンの復号化精度と分離した単一ニューロンの数が相関を示したことから、微小電極の密度に改良の余地があると思われた。58.6%という復号化精度は、BMI等への実用化を考えた場合には十分な精度ではないが、今回ハイブリッド電極を留置した部位は、てんかん原性の評価と安全性をもっとも重視して決定したものであるため、よりBMIに最適化した部位に電極を配置することで、大幅な改善が見込める可能性があると考えられた。本成果は、複数の国内外の学会の他、Frontiers in Neuroscience誌(2018年)で発表した。

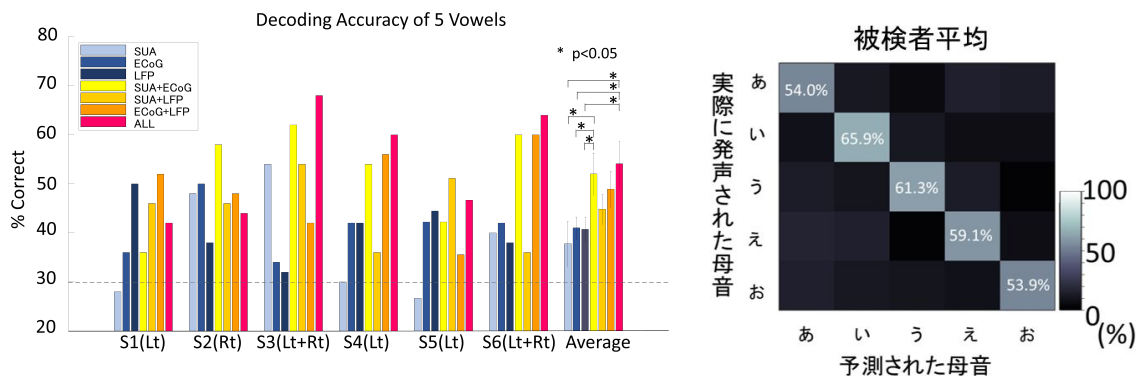


図4. 顔面運動野に留置したハイブリッド電極による母音発声の復号化精度

(3) 微小電極とマクロ電極の最適な構成について

プロトタイプよりも電極数の多いものを使用し、上記の記録・解析を行った。単一ニューロン活動検出効率、単一ニューロン活動と皮質脳波(高周波脳律動活動)の相関、復号化精度についてプロトタイプとの比較を行った。

復号化の解析において、単一ニューロンを用いた復号化精度は、分離した単一ニューロンの数に依存することが示された。また、皮質頂部より脳溝側の活動がより復号化に寄与することが示唆された。これらを踏まえて、3極のマクロ電極の周囲に6本の微小電極を配置したプロトタイプに加え、マクロ電極2極+微小電極30極からなる第2世代、マクロ電極8極+微小電極24極からなる第3世代のハイブリッド電極を開発し、それぞれ3例、4例ずつ計測を行った。復号化精度を63%まで高めることに成功した(図5)。このように微小電極とマクロ電極の構成を変えつつ同じプロトタイプで計測を行った報告は過去になく、最適な電極構成について有用な解析結果が得られることが期待される。

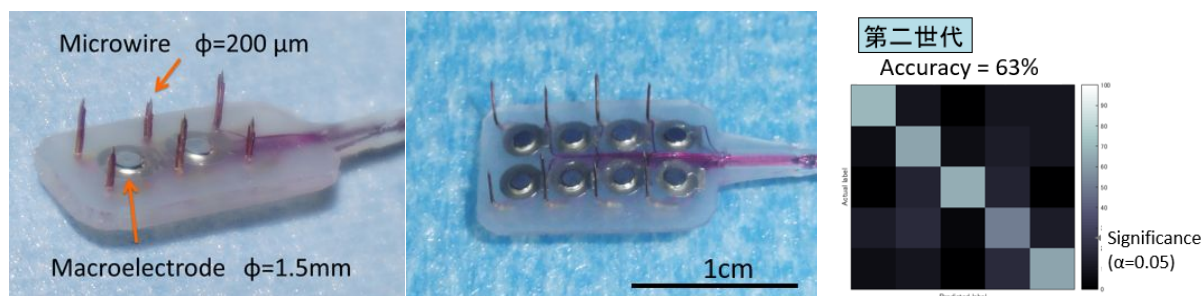


図5. 第2世代(左) 第3世代(中央)のハイブリッド電極と第2世代電極による復号化精度(右)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

Ibayashi K, Kunii N, Matsuo T, Ishishita Y, Shimada S, Kawai K, Saito N. Decoding Speech With Integrated Hybrid Signals Recorded From the Human Ventral Motor Cortex. Front Neurosci. 2018 Apr 5;12:221.

[学会発表](計 8 件)

井林賢志. Decoding articulation of Japanese alphabet by unit firing pattern and power spectrum obtained from the human face motor cortex. 第39回日本神経科学大会. 横浜

Kenji Ibayashi. Decoding articulation by neuronal spike frequency and power spectrum recorded from human face motor cortex. Society for Neuroscience 2016. San Diego, CA

井林賢志. 新型ハイブリッド型電極を用いたヒト顔面運動野の神経活動計測と平仮名調音のデコーディング. 第3回脳神経外科BMI懇話会. 2016. 旭川

井林賢志. Decoding human speech articulation by multi-scale signals recorded from human sensory-motor cortex. Society for Neuroscience 2017. Washington, DC

井林賢志. Simultaneous Recording of Spike Firing, Local Field Potential and Electroencephalography in human face motor cortex enhances decoding accuracy of speech articulation. 第40回日本神経科学大会. 千葉. 2017

井林賢志. 単一ニューロン活動・局所電場電位・皮質脳波活動の同時記録によるヒト発声活動のデコーディング. 第4回脳神経外科BMI懇話会. 東京. 2017.

高畠和彦. 頭蓋内電極によるヒトの発声のデコーディングと今後の展望. 第5回脳神経外科BMI研究会. 栃木. 2018.

高畠和彦. マルチスケールな神経活動の同時計測による発声のデコーディング. 第21回ヒト脳機能マッピング学会. 東京. 2018

〔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:

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:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。