

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：82636

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07798

研究課題名（和文）皮質脳波の長期超高密度多点計測による運動情報の解読とBMIへの応用

研究課題名（英文）High-density large-scale recording of electrocorticogram and its application to BMI

研究代表者

海住 太郎（Kaiju, Taro）

国立研究開発法人情報通信研究機構・未来ICT研究所脳情報通信融合研究センター・研究員

研究者番号：90826348

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：BMIの臨床応用に向けて皮質脳波が注目されている。皮質脳波電極アレイの性能向上を目的とし、従来水準の約10倍となる1152個の計測点を備えた超高密度多点皮質脳波電極アレイを開発した。大阪大学において被検体の指を刺激した際に現れる体性感覚誘発電位の計測実験を行い、超高密度多点電極アレイにより精密な体部位局在マップの描出が可能であることを示した。また、検証用電極（128計測点）の長期留置を行い、数か月に渡って安定した電極インピーダンス値が維持されることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳とコンピュータを繋ぐ技術であるBMIにより、疾病や老化によって損なわれた身体機能をサポートする研究が進んでいる。BMIの実生活への応用に向けては脳活動を安全かつ精密に測定するための手法が必要であるが、現在のBMI研究で主流の計測手法（ユタ電極アレイ）では脳へ剣山型のセンサを刺し入れる必要がある。本研究ではシート状電極により脳を表面から計測する皮質脳波計測法の大幅な性能向上を図ることによって、高性能なBMIの社会実装に向けた基盤技術の開発に貢献した。

研究成果の概要（英文）：Electrocorticography (ECoG) has drawn attention for clinical application of brain-machine interface (BMI). To improve the recording performance of ECoG arrays, we designed and developed a high-density micro-ECoG array with 1152 electrode contacts, which is approximately 10 times higher than the conventional arrays. Somatosensory evoked potentials of the digits of a nonhuman primate were recorded and it was shown that the high-density array can provide precise delineation of cortical activities than a lower density array. The long-term implantation of an ECoG array (128 contacts) confirmed that stable electrode impedance values were maintained over a period of several months.

研究分野：神経工学

キーワード：皮質脳波 ブレインマシンインターフェース 体性感覚誘発電位

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ブレインマシンインターフェース(BMI)は脳と外部デバイスを接続する技術である。ロボットアームや文字入力機器などの脳活動を通じた操作を可能とすることにより、外傷や疾病で障害を負った人々の生活をサポートし、Quality of Life を向上させることが期待されている。

センサを頭蓋内に設置することによって高精度なユーザ意図解読を目指す侵襲型 BMI の研究において、脳活動計測手段として剣山型の電極(コタ電極アレイ)が標準的に用いられている。剣山型電極を大脳皮質に刺入し、個々の神経細胞の活動電位を細胞外から計測することで種々の外部デバイス制御が実際に可能であることがこれまでに示されてきた。しかしこの方法は、電極の脳実質への刺入を伴うことによる侵襲度の高さや、数か月～数年単位での計測信号の長期安定性の欠如が指摘されている。

本研究では皮質脳波( Electrocorticography; ECoG )という、シート状の電極を脳表に置くことで脳活動計測を行える手法に着目した。皮質脳波電極は刺入型電極に比して侵襲性が低いこと、それによる長期的な計測信号の安定性が期待できることから、特に臨床応用を見据えた次世代の BMI の実現手段として期待を浴びている。一方で、脳活動の読み取り性能の面では皮質脳波電極が刺入型電極に一步及ばないことがこれまでに報告されてきた。この原因の1つに、従来の皮質脳波電極は比較的大きな計測点( 4 mm 程度)が疎に配置された構造であることから空間解像度が限定的である点が考えられる。また、計測点サイズの縮小やその配置間隔の高密度化という問題をクリアしたとしても、計測領域を広くとるためには高密度化に応じた多点化が必要である。多点化に伴って接続コネクタや信号線数が増加し物理的に配線が困難になること、多数のケーブルやコネクタを長期間に渡って頭部上で維持管理することの困難さなどにより、これまで皮質脳波計測における高密度多点計測は十分に実現されてこなかった。

### 2. 研究の目的

本研究ではデバイス設計と開発を通じて「どのようにして長期超高密度多点計測を実現するか」という工学的な課題に取り組むとともに、「超高密度多点化によって脳活動読み取り性能をどの程度向上させることができるか」という基礎科学としての疑問点の解明を目的とした。

高密度化の目標として皮質コラムのスケールと同等の計測点サイズ 50  $\mu\text{m}$   $\times$  50  $\mu\text{m}$ 、計測点間隔 295  $\mu\text{m}$  を実現し、さらに多点化の目標としてサル的一次運動野腕領域をカバー可能な 1152 計測点を開発目標としたデバイスの設計開発と性能評価を行った。

### 3. 研究の方法

(1) 超高密度多点皮質脳波電極アレイの設計開発を行った。フォトリソグラフィ等の MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) 技術を用いて超高密度多点電極アレイを作成した。電極アレイの近傍に神経信号の増幅・多重化用チップを配置することにより信号線数の低減を図った。チップと電極アレイの間には汎用のコネクタを使用せず、インターポーザ基板を介して直接接続することによって装置の小型化および信頼性の向上を図った。これにより頭部の限られたスペースで運用することが可能な装置の設計開発を行った。

(2) 作成した超高密度多点皮質脳波電極アレイの性能評価を行った。手術により電極アレイをサル的一次体性感覚野に配置した。体性感覚刺激(個々の指刺激)を加えた際の脳活動を計測することによって高密度多点電極の性能検証を行った。さらに、比較のために従来水準の計測点数(128 計測点)を有する電極についても設計開発を行い、逐次的に計測を行うことによって高密度多点皮質脳波電極アレイとの性能比較を行った。加えて検証用の電極アレイ(128 計測点)を慢性留置し、経時的な計測を行うことによって安定した性能が維持可能であることを検証した。

なお本研究における動物実験は、大阪大学大学院生命機能研究科ならびに大阪大学大学院医学研究科の動物実験委員会の承認を受け、関係規定ならびにガイドラインを遵守して大阪大学にて実施された。

### 4. 研究成果

#### (1) 皮質脳波の超高密度多点計測システムの開発

柔軟な生体適合性ポリマーであるパリレンを基材として、厚さ 20  $\mu\text{m}$  の高密度多点プローブを作成した。計測点サイズは 50  $\mu\text{m}$   $\times$  50  $\mu\text{m}$ 、計測点間隔は 295  $\mu\text{m}$  とした。計測点の縮小に伴うインピーダンスの増加に対しては、個々の計測点への白金黒(Pt-black)の電気めっきを行い、めっき前のインピーダンス値 約 800 k から 20-30 k に低減しシグナル-ノイズ比の向上を図った。128 個の計測点を備えたサブプローブ 9 枚を組み合わせることにより、約 14 mm  $\times$  7 mm の計測領域に、論文発表時点で皮質脳波電極として過去最多となる 1152 点の計測点を配置した皮質脳波電極アレイを作成した。

電極アレイに対して専用設計のインターポーザ基板を開発し、基板上に米国 Intan microtechnologies 社の 64 チャネル神経信号計測チップを計 18 個配置した。試作した電極アレイとインターポーザ基板をバンプボンディングによって接続し、1152 点の計測点からの信号を

約 100 本の信号線で送出することが可能な計測システムを構築した。また、電極部を除くシステムのサイズは約 3 cm×3 cm×4 cm となり、頭部への設置に適した十分な小型化を実現した（図 1）。

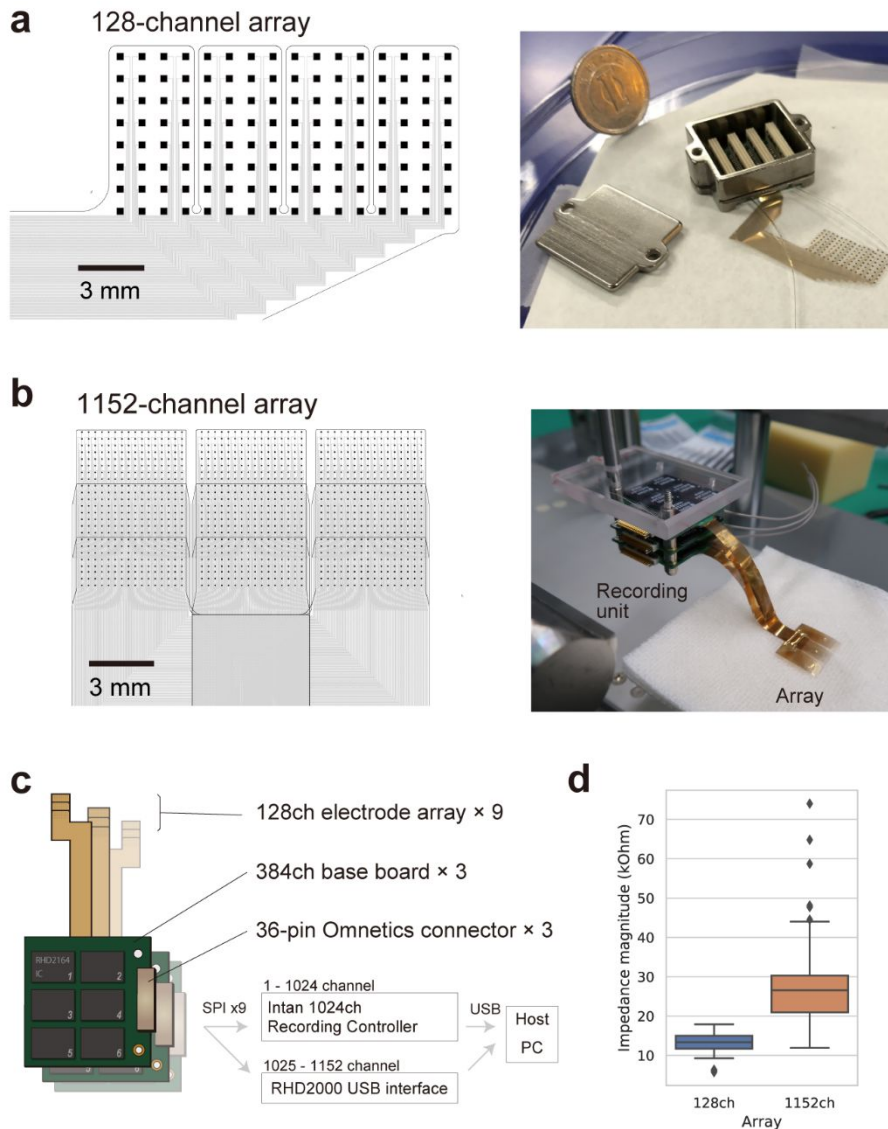


図 1 開発した超高密度多点皮質脳波電極システム

a: 比較用の 128 計測点を備えた皮質脳波電極アレイ。b: 超高密度多点皮質脳波電極アレイ。c: 超高密度多点皮質脳波電極アレイの構成図。d: 電極インピーダンス値。(Kaiju et al., J. Neural Eng. (2021)より引用)

## (2) 高密度多点皮質脳波システムの評価

開発した超高密度多点皮質脳波電極アレイの性能評価のため、全身麻酔下のニホンザル 1 匹に対して手術を行い、電極アレイを一次体性感覚野の指領域に留置した。個々の指に感覚刺激 (2 mA, 0.2 ms の矩形波パルス電流) を印加し、一次体性感覚野で生じる体性感覚誘発電位 (Somatosensory evoked potential; SEP) の急性計測実験を行った。比較のために、より低密度な皮質脳波電極 (128 計測点、計測点サイズ 300 μm×300 μm, 計測点間距離 1000 μm) を用意して逐次的に計測を行った。この結果、超高密度多点電極アレイでは 128 計測点の皮質脳波に比べて高い時空間解像度で SEP を計測することが可能であり、得られた SEP をマッピングすることによって皮質における 5 指の体部位局在を明瞭に描出できることが確認できた (図 2)。以上のデバイス開発および評価に関する成果は神経工学領域において定評のある Journal of Neural Engineering 誌に掲載された (Kaiju et al., J. Neural Eng., 2021)。

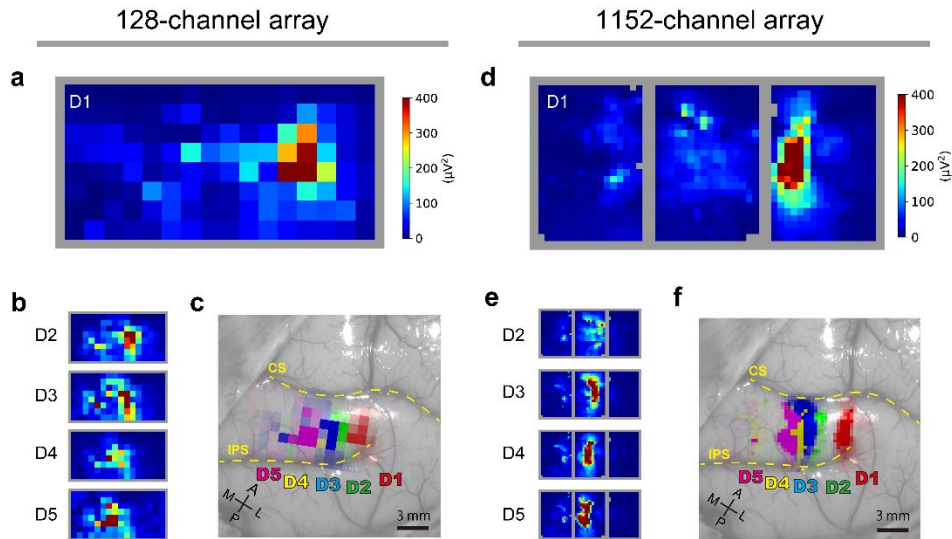


図2 128計測点アレイと1152計測点アレイにおける指刺激SEPのマッピング結果  
 a: 128計測点アレイで計測された、親指(D1)刺激に伴うSEPのパワー分布。b: 示指(D2)、中指(D3)、環指(D4)、小指(D5)のパワー分布。c: 個々の指刺激で得られたパワー分布のマッピング結果。d-f: 超高密度多点電極アレイ(1152計測点)による結果。(Kaiju et al., J. Neural Eng. (2021)より引用)

### (3) 長期留置における電極アレイ性能の経時的評価

1匹のニホンザルの体性感覚野(指領域)に、超高密度多点電極と同様の素材でできたパシリレン電極アレイ(128計測点)を慢性留置し、経時的な性能の変化に関する評価を行った。電極インピーダンス値は留置後10日程度の経過で一旦上昇したのちに再び低下傾向となり、以降は数か月に渡って安定したインピーダンス値が維持された(図3)。加えてIn vitroにおいて多数の試験サンプル片に対して環境試験を行えるシステムを構築し、電極デザインや周囲温度を変化させた際に電極プローブに生じる影響を詳細に検討した。この結果、製造段階にプロセスを追加することによりプローブ内部(配線間)でのインピーダンス値を長期間に渡って安定的に維持することに成功した。

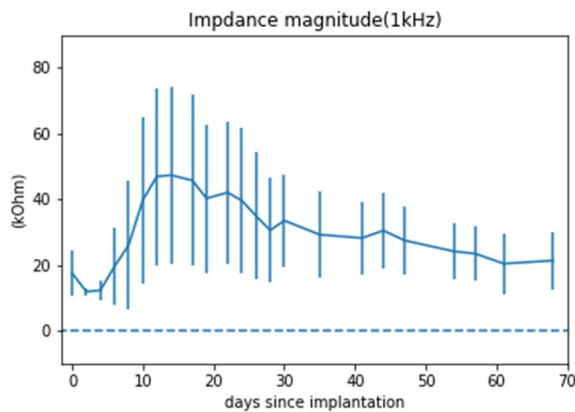


図3 慢性留置時における電極インピーダンスの推移

以上、本研究ではシート状電極により脳を表面から計測する皮質脳波計測法の大幅な性能向上を図ることによって、高性能なBMIの社会実装に向けた基盤技術の開発に貢献した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kaiju Taro, Inoue Masato, Hirata Masayuki, Suzuki Takafumi	4. 巻 18
2. 論文標題 High-density mapping of primate digit representations with a 1152-channel $\mu$ ECoG array	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neural Engineering	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1741-2552/abe245	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Taro Kaiju, Masato Inoue, Masayuki Hirata, Takafumi Suzuki
2. 発表標題 High-Density Micro-ECoG Equipped with 1,152 Electrode Contacts
3. 学会等名 10th International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 海住太郎、井上雅仁、平田雅之、鈴木隆文
2. 発表標題 1152Ch皮質脳波（ECoG）アレイによる皮質指表現領域の高解像度マッピング
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 海住太郎、井上雅仁、平田雅之、鈴木隆文
2. 発表標題 自由行動下長時間計測のためのワイヤレス脳活動計測システムの開発
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白木 晴子、海住 太郎、深山 理、鈴木 隆文
2. 発表標題 人工体性感覚評価のための体性感覚ミスマッチ反応の検討
3. 学会等名 電気学会 医用・生体工学研究会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

日刊工業新聞（26面）（2021/4/20）【科学技術・大学】情報通信研究機構NICT先端研究（172）脳活動 シートで読み取る

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	平田 雅之  (Hirata Masayuki)  (30372626)	大阪大学・医学系研究科・特任教授（常勤）    (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------