

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09452

研究課題名（和文）マルチスケール侵襲型BMIによる発声のニューロフィードバック

研究課題名（英文）Neurofeedback based on invasive BMI using multiscale neural information in vocalization

研究代表者

國井 尚人（Kunii, Naoto）

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80713940

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）：我々が独自に開発した、復号化において相補的な情報源となり得る微小電極と表面留置型電極からなる頭蓋内ハイブリッド電極を用いて、ヒトの発声に関わる感覚/運動野における単一ニューロン活動と高周波律動活動を計測した。覚醒時にベッドサイドで読字課題を行い、計測した脳活動をリアルタイムに復号化するシステムの構築に成功した。全4例で復号化した情報のリアルタイムフィードバックを施行した。しかし、復号化精度の経時的改善は見られなかった。単一ニューロンの収率を改善すること、より長期のフィードバック期間を設けることが、リアルタイムフィードバック成功に必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医療の発達により、発声機能を失った患者の長期生存が可能となってきている。発声機能を補う手段のひとつとして、侵襲的ブレインマシンインターフェイス（BMI）の利用が期待される。マルチスケールな神経活動に基づいたフィードバックにより機能的再組織化を促すコンセプトは新規性が高く、本システム構築の意義は大きい。臨床的制約により、現状では長期間のフィードバックを行うことは困難であるが、将来的には長期植込型の頭蓋内脳波計測システムの臨床使用も見込まれており、本研究の成果は有望なBMI技術につながり得る。メタバースの普及に伴うコミュニケーションBMIの需要の高まりに備える意味でも、本研究の社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：Using our self-developed intracranial hybrid electrode consisting of microelectrodes and macro-grid electrodes that can be complementary sources of information for decoding, we recorded and analyzed the single unit activity and high frequency oscillatory activity in the vocalization-related sensorimotor cortex while participants performed letter-reading task. We succeeded in constructing a real-time decoding system that classify the brain activity. Real-time feedback of the decoded information was performed in 4 cases. However, no improvement in decoding accuracy was observed over time. Increasing the number of single units and providing a longer feedback period were considered necessary for successful real-time feedback.

研究分野：脳神経外科

キーワード：ニューロフィードバック 単一ニューロン活動 皮質脳波 ブレインマシンインターフェイス

1. 研究開始当初の背景

電極製造技術の発達、シグナルプロセッサの高集積化、デジタル信号処理技術の進歩は、安全に脳にアプローチする脳外科手術技術の進化と相まって、侵襲的ブレインマシンインターフェイス (BMI) 技術はこの 20 年で飛躍的に進歩した。しかし、侵襲的 BMI の臨床応用は行き詰まりを見せている。最も大きな要因は、微小電極周囲の癒痕形成により長期安定性が得られないことである (Front Neuroeng.21;7:24:2014)。欧米における侵襲的 BMI 開発に対して、国内では非侵襲的 BMI 研究が長足の進歩を遂げている。中でも、神経活動を記録して視覚や聴覚、触覚等の入力を通じて被検者の神経活動を修飾する技術はニューロフィードバックと呼ばれる。脳波をリアルタイムでフィードバックすることによるマインドフルネスの研究や注意欠陥多動性障害の患者に対して脳波フィードバックを行うことで症状を改善する研究は広く注目され、一部臨床応用されている (Front Hum Neurosci.18;12:3:2018)。侵襲的に計測した脳信号に対してニューロフィードバックを行うことでより効率的な神経活動の修飾を引き起こすことができることが期待される (Brain.139(Pt 12):3084-3091:2016)。

我々は侵襲的 BMI の課題を克服するためには、微小電極により計測される微視的神経ネットワークと、表面留置型電極で計測される巨視的神経ネットワークの関係を明らかにし、両者を組み合わせたハイブリッド電極を用いて得られる計測情報を統合する手法が有用であると考えた。すなわち、微小電極の計測効率が低下する前に効率のよいニューロフィードバックを行い、局所の脳組織とハイブリッド電極の最適化を図り、微小電極の計測効率が落ちる慢性期においても表面留置型電極を中心とした有効なインターフェースが保たればよいという考え方である。我々はすでに、このハイブリッド電極を用いて微小電極で記録される単一ニューロン活動と表面留置型電極で記録される高周波律動活動が、復号化において相補的な情報源となることを示した (Front Neurosci.12:221:2018)。本研究は、そのような相補的な関係を有する二つの情報を同時に取得し、これを用いてニューロフィードバックを行うことにより、微小電極の長期安定性に関する弱点を表面留置型電極で補うことを目指す新しい試みである。

2. 研究の目的

本研究では、ヒトの発声に関わる感覚/運動野に微小電極と表面留置型電極からなるハイブリッド電極を慢性留置し、得られた脳活動をリアルタイムで復号化するシステムを構築し、復号化した情報をフィードバックすることにより復号化の精度が経時的に改善することを示すことを目的とした。

3. 研究の方法

診療目的で頭蓋内電極留置を行った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。5 人の研究参加者を得た。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。本研究は特定臨床研究として、認定診療研究審査委員会の承認を受けている (「皮質脳波・単一ニューロン発射同時計測による脳機能およびてんかん原性の研究」実施計画番号 jRCTs032190062)。

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 (図 1)。

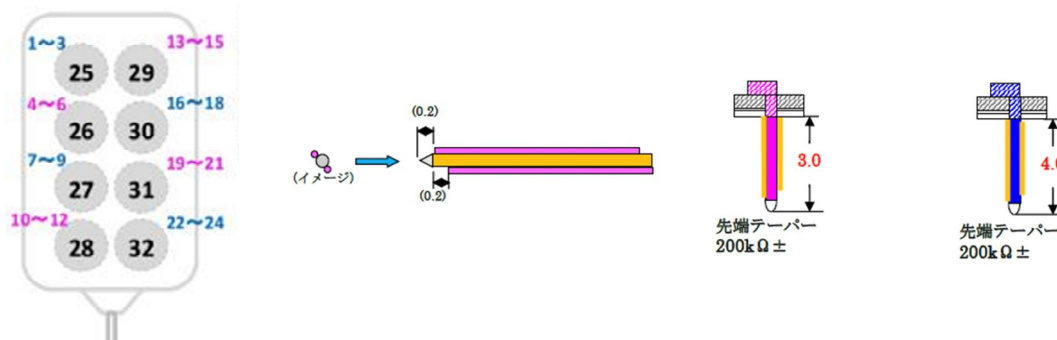


図 1 . ハイブリッド電極の構成

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。技術的な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、通常は中心前回の下部が留置対象として適切と考えられた。

Blackrock 社製の高性能シグナルプロセッサである Cerebus を用いて、皮質脳波は 2000Hz、単一ニューロン活動は 30kHz で記録した。

研究参加者は 3 秒毎に視覚提示された文字 (5 種類の母音をランダムに提示) を音読する発声

課題を行った。学習用のデータとして各母音 24 回の計 120 回を計測した。被験者の音声トリガーとして発声に関連した脳信号を含むデータを抽出し、解析を行った。高周波脳律動活動の信号強度、単一ニューロンの発火頻度、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判別器を作成した。続いてテストデータとして学習の際と同様の発声課題を各母音 24 回の計 120 回について計測を行った。試行毎に特徴量をリアルタイムで算出し、作成した判別器に入力し復号化を行った。アルゴリズムとシステムの詳細については、開発そのものが成果であるため、結果に記載した。復号化された母音と提示した母音の一致/不一致を正解音/不正解音で聴覚フィードバックした。電極留置期間中にテストデータを用いた復号化とフィードバックを繰り返し、復号化精度が経時的に改善するかどうかを検証した。

1 名では電極留置部位として hand motor area を選択した。生来より右中心後回の低形成があり、運動感覚機能が軽度低下しており、同部位のてんかん原性が疑われる症例であった。この研究参加者に対しては、ニューロフィードバック課題として、画像提示された手の形（グー、チョキ、パー）を左手で模倣する hand motor 課題を行った。画像提示をトリガーとした。音読課題と同様に音による一致/不一致のフィードバックを行った。

4. 研究成果

全 5 名の研究参加者に対する治療経過の中でハイブリッド電極の留置、ニューロフィードバック課題の施行、電極抜去を行い、有害事象は発生しなかった。研究期間全体を通して、COVID-19 禍による臨床的制約により、患者のリクルートが進みにくい上に、電極留置期間中の研究目的の課題実施が制限され、十分なニューロフィードバック回数・期間が確保されなかった。その中で、本研究においてはハイブリッド電極によるリアルタイムニューロフィードバックシステムの確立とフィードバックによる効果の可及的検証を行った。

まず、Cerebus を用いて 30kHz で記録した単一ニューロン活動および 2000Hz で記録した皮質脳波を Matlab に取り込み、リアルタイム解析を行う系を確立した（図 2）。単一ニューロン活動は、チャンネル毎に閾値を設定し、検出された波形に振幅条件を別途設定して可及的にソーティングを行ったため、純粋な単一ニューロン活動ではなく、マルチユニット活動が記録された可能性がある。試行毎に発火頻度のヒストグラムを作成し、一定潜時当たりの発火頻度を特徴量として抽出した。皮質脳波は時間周波数解析を行い、70-150Hz の high gamma 帯の信号強度の上昇を一定潜時毎に算出し、特徴量とした。このようにして集積した特徴量データを用いて、SLR による学習を行い、重みづけ係数を算出した。SLR によるオフライン学習は我々の先行研究（Front Neurosci. 12:221. 2018）と同様の方法を用いたが、ベッドサイドでトレーニングデータとテストデータの取得という一連の作業を短時間で達成するために、学習のための作業時間をできるだけ短縮すべく、改良を重ねた（オフライン・オンライン解析環境の統合、データ取り回しに関する Matlab コードの見直し等）。これにより、当初 30 分以上かかっていた学習プロセスは 5 分程度に短縮された。テストデータの取得を前述のリアルタイム解析と同様に行い、学習した重みづけ係数を用いてリアルタイムデコーディングとその結果のフィードバックを行った。リアルタイム解析では、100msec 毎にデータパケットを集積し Matlab で統合したが、この過程でデータの損失や遅延がなく上述のデータ処理が適切に行われたことをオフライン解析により確認した。

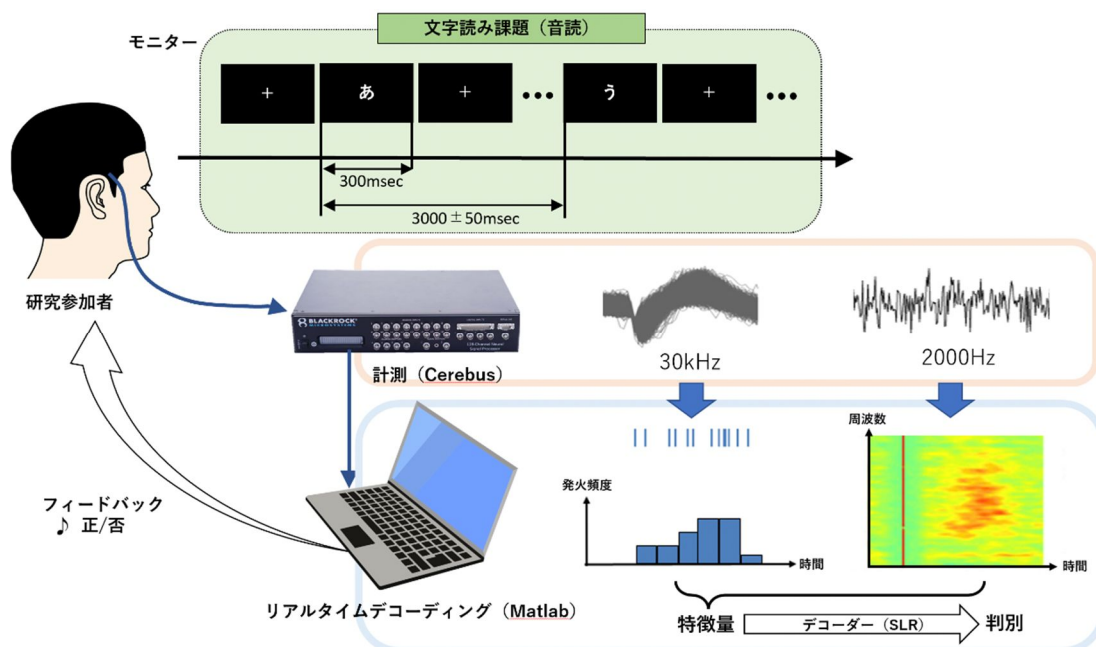


図 2. リアルタイムニューロフィードバックシステムの構成

音読課題下のリアルタイムデコーディングを全 4 例で実施したが、復号化精度がいずれも有意レベルを超えなかった。ニューロフィードバックを日付をまたいで施行できたのは 2 例であ

ったが、経時的な復号化精度の改善は見られなかった。

hand motor area にハイブリッド電極を留置した 1 例において、hand motor 課題によるリアルタイムデコーディング+フィードバックを行ったところ、64%の正解率が得られ、有意レベルを大幅に上回ることに成功した。2 回目のデコーディング+フィードバックでは、67.5%の正解率が得られ、ニューロフィードバックによるデコーディング成績の改善の可能性が示唆された。

音読課題によるデコーディング精度が低下した理由として、並行して改良を進めていたハイブリッド電極の仕様変更がむしろ単一ニューロンの収率を下げていた可能性が検討された。hand motor area を対象とした例では、従来仕様のハイブリッド電極を使用しており、復号化精度が有意レベルを大幅に上回ったことから、音読課題における復号化精度の低下は単一ニューロンの収率の低下によるものであり、デコーディングシステム自体は有効に機能していると考えられた。

COVID-19 禍の影響で研究の遅滞はあったがフィードバックシステムの開発に成功した意義は大きく今後の発展につながる研究成果が得られたと考える。今後は、計測対象領域の絞り込み、電極仕様およびニューロフィードバック課題の最適化、フィードバック期間をどのように確保するかが課題となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高島和彦
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第21回日本ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國井尚人
2. 発表標題 脳神経外科BMI研究のハード・プロブレム
3. 学会等名 第6回脳神経外科BMI研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	川合 謙介 (Kawai Kensuke) (70260924)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	

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
---------	---------