

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19423

研究課題名(和文) 蠕動運動により脳組織へ低侵襲で潜り込むことができる柔軟な多点神経電極の開発

研究課題名(英文) Development of flexible multi-electrode arrays that can sneak into brain tissue with minimal invasion

研究代表者

西川 淳(Nishikawa, Jun)

北海道大学・情報科学研究院・准教授

研究者番号：20392061

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、損傷を与えずに神経活動を長期に安定して計測することが困難であるという課題を解決するために、ソフトアクチュエータ技術と微細加工を活用することにより、柔らかいまま電極自身の蠕動運動によって脳組織に潜り込んでいくことができる全く新しい形式の多点神経電極を試作するとともに、齧歯類を用いた生理実験による機能評価を行った。また、柔軟電極の可能性をさらに広く追及するため、柔軟材料で構成される表面多点電極と従来の刺入多点電極の同時計測により、脳表面および脳深部の神経活動連関を探索した。こうした一連の試みを通じて、神経科学における様々なタイプの柔軟電極の可能性を多面的に検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、長期的に安定して脳活動を計測する技術を確立するための試みとして、柔らかいまま電極自身の蠕動運動によって脳組織に潜り込んでいくことができる神経電極を試作した。また、柔軟電極の可能性をさらに広く追及するため、柔軟材料で構成される表面電極と従来の刺入電極の同時計測により脳表面および脳深部の神経活動連関を探索し、将来的に脳活動から情報を読み取る技術へ繋がる成果を得た。

研究成果の概要(英文)：In this study, to overcome a difficulty in stable and long-term neural recording without brain tissue damage, we developed a new type of multi-channel microelectrode that can get into brain tissue by autonomous sinusoidal movement of the electrode itself while remaining soft, by utilizing soft material actuator and microfabrication technology. We also evaluated the function of the electrodes in physiological experiments using rodents. In addition, to further explore the potential of flexible electrodes, we explored the neural activities between the brain surface and deep brain regions by simultaneous measurement of surface flexible electrode and conventional silicon penetration electrode. Through a series of such attempts, the potential of various types of flexible electrodes in neuroscience was examined from multiple perspectives.

研究分野：神経工学

キーワード：多点神経電極 ソフトアクチュエータ CNT 表面電極 刺入電極 時間周波数解析 ブレイン・マシン・インターフェース

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

近年、脳と機械を繋ぐ技術である BMI (Brain-Machine Interface) の研究が世界中で勢力的に進められており、様々な神経疾患の治療やリハビリへ応用しようという機運が高まっている。しかしながら、こうした BMI 研究で用いられている細胞インターフェースの大部分は、硬い金属電極を基盤としたものである。硬い電極は柔らかい脳組織に刺入することができるため、脳内の任意の深さに計測点や刺激点を持つていくことができるが、刺入する過程で近傍の脳組織に大きな損傷を与えることが大きな問題となる。さらに、滑らかな形状の硬い電極と柔らかい脳組織とが接触している状況下では、個体の運動や拍動等による振動により電極と脳組織との間に容易にずれが生じ、長期に安定して神経活動を計測することが困難となってしまう。パリレン等の柔軟な材料を用いて多点電極を作成することもできるが、その場合には電極自体の柔軟性により脳組織に刺入することができないため、表面電極としての使用に限定される。従来電極では脳組織に損傷を与えずに神経活動を長期安定計測することが困難であり、これが今後克服すべき最も重要な課題となっていた。

2. 研究の目的

本研究では、損傷を与えずに神経活動を長期に安定して計測することが困難であるという課題を解決するために、ソフトアクチュエータ技術と微細加工を活用することにより、柔らかいまま電極自身の蠕動運動によって脳組織に潜り込んでいくことができる全く新しい形式の多点神経電極を試作するとともに、齧歯類を用いた生理実験による機能評価を行った。また、柔軟電極の可能性をさらに広く追及するため、柔軟材料で構成される表面多点電極と従来の刺入多点電極の同時計測により、脳表面および脳深部の神経活動連関を探索した。こうした一連の試みを通じて、神経科学における様々なタイプの柔軟電極の可能性を多面的に検討した。

3. 研究の方法

蠕動運動により脳組織に潜り込むことができるデバイスを実現するために、まず、ソフトアクチュエータによる蠕動運動の実現を目指したデバイスの試作を実施した。ソフトアクチュエータに用いる材料を選定するとともに、レーザードップラー変位計を用いて、その駆動特性に関する評価実験を実施した。低電圧にて、空気中でも、脳を模したゲル中でも、脳組織中でも動作するソフトアクチュエータの材料を選定した。さらに、生体内での機能評価のため、ラットの聴覚皮質で刺入実験を行った。特に、振動電圧を印可した際の駆動状況や脳内への刺入可能性を検討した。

柔軟な表面電極の可能性を探索するための試みとして、刺入多点電極と表面多点電極の両方を用いた多点同時神経活動計測をラット聴覚皮質において実施し、時間周波数解析を用いることで、両電極の計測データ間の対応関係を解析した。特に、脳表面における神経活動から脳深部の神経活動を推定するために、どのような周波数帯の神経応答成分に注目すればよいのかを検討した。これが明らかとなれば、侵襲性の低い表面電極から得られる神経応答から、脳深部の神経活動に表現されている情報をデコードする基盤技術の開発へ役立つ可能性がある。

4. 研究成果

脳組織に潜り込むことができるデバイスを実現するためのソフトアクチュエータとして、検討段階において様々な材料 (PPy, PEDOT-PSS, CNT 等) を試したが、その中でも最も有望なものとして、CNT を電極部に用いたソフトアクチュエータを試作した。構造としては、図 1 のようにバイモルフ型のアクチュエータとして試作した。出来上がったデバイスの両電極間に電圧を印可したところ、アクチュエータ先端部において最大 5 mm 程度の変位 (運動) を引き起こすことに成功した (図 1)。さらに、複数の電極パターンに位相の異なる電圧を印可したところ、蠕動運動に類似の運動を生成することができた。そこで、当デバイスの先端を針状に尖らせ、ラットを用いた生理実験により、聴覚皮質の表面から蠕動運動により刺入できるかどうかを試みた。

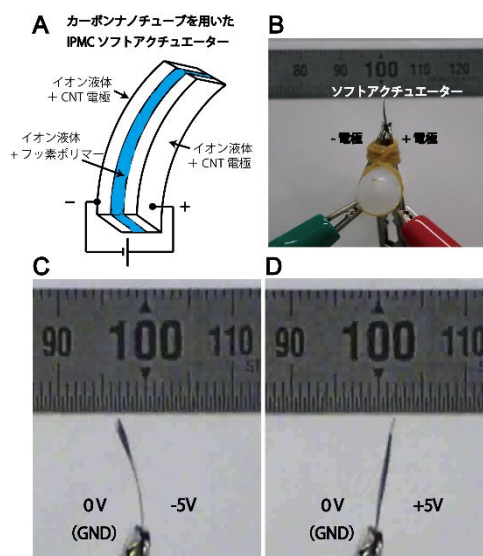


図 1: ソフトアクチュエータ駆動実験

しかしながら、様々な電圧印可パラメータを探索したにも関わらず、電極自身の蠕動運動により脳組織に潜り込む状況を作り出すことは出来なかった。

次に、柔軟な表面電極の可能性を探るための試みとして、ラット聴覚皮質において刺入多点電極と表面多点電極による神経活動計測実験を実施した。その結果、両電極からの同時計測に成功した。LFP (Local Field Potential) およびスパイク応答が得られたが、以下では LFP 波形についての解析結果を示す。LFP 波形に短時間フーリエ変換 (Short-Time Fourier Transform, STFT) を適用し、時間周波数解析を実施した。各周波数帯に対して、音刺激前 (100 ms) と音刺激後 (100 ~ 200 ms) の区間内の平均強度 \bar{x} と標準偏差 σ から 5 ms ごとの z-score を算出した。各刺激音圧に対する z-score を算出した。表面電極と刺入電極のそれぞれについて、応答が確認できる刺激後 25 ~ 50 ms の時間窓における LFP 強度の平均 z-score を各周波数帯で計算したところ、低周波数帯と高周波数帯に 2 つの成分が見られたため、以下では低周波数帯 (0 ~ 40 Hz) と H 帯 (70 ~ 170 Hz) に分けて解析結果について示す。

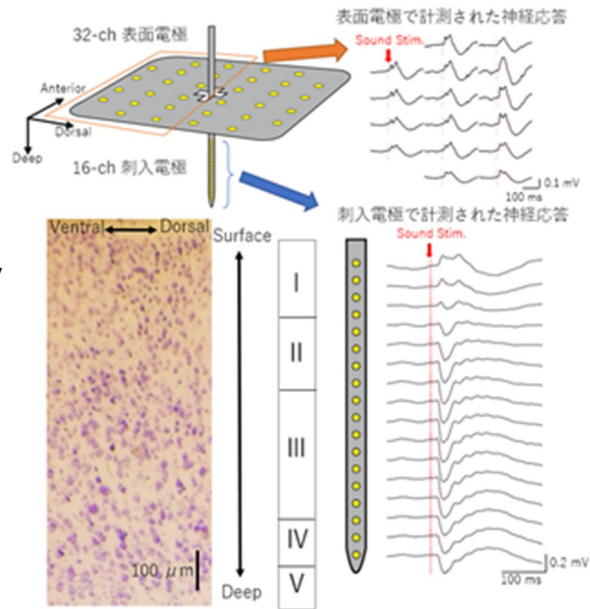


図 2: 表面及び刺入電極からの同時計測

低周波数帯と H 帯のそれぞれにおいて表面と深部の神経応答連関を定量的に評価するために、表面電極と刺入電極における LFP 強度の z-score の散布図をそれぞれの帯域で、刺激音圧ごとに作成したところ、有意な相関が見られた ($p < 0.001$)。また、それは特に H 帯において顕著であった。次に、低周波数帯と H 帯のそれぞれにおいて各刺激音圧における平均 z-score の箱ひげ図を描画し、Tukey の多重比較法によって検定した (図 3)。低周波数帯では音圧に対する有意な差は 30 と 80 (dB SPL) のペアのみであり、その他のペアは有意では無かった。これに対して H 帯では 10 ~ 30 (dB SPL) の差があれば有意な差がみられた。一方、刺入電極では低周波数帯と H 帯で大きな違いはなく、20 ~ 30 (dB SPL) の差があれば有意な差がみられた。これは、深部の神経活動にコードされている音圧情報が、表面では主に H 帯に反映されていることを示唆している。

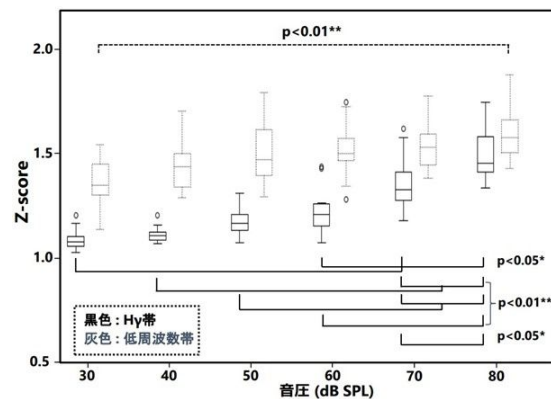


図 3: H 帯と低周波数成分の刺激音圧依存性

以上のように、電極自身の蠕動運動により脳組織に潜り込むことができる多点神経電極は実現できなかったが、CNT を用いたソフトアクチュエータにより電圧印可による蠕動運動様の運動を実現できた等、今後の新規神経電極開発に繋がる知見を蓄積できたことは収穫であった。また、柔軟な表面電極の可能性を探るための試みとして実施した刺入電極と表面電極による多点同時神経活動計測実験では、表面電極から脳深部の神経活動を推定する場合には特に H 帯成分を用いるのが有効であることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 Hayato Ishizaka, Takashi Tateno, and Jun Nishikawa
2. 発表標題 Evaluation of hearing loss and temporal processing deficits in senescence-accelerated mice: a study using auditory brainstem response and gap pre-pulse inhibition of acoustic startle reflex
3. 学会等名 Neuroscience 2021 (日本神経科学学会, the 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石坂 駿人, 館野 高, 西川 淳
2. 発表標題 老化促進モデルマウスにおける難聴および時間処理障害の評価: 聴性脳幹反応および音響驚愕反射ギャッププレパルス抑制を用いた研究
3. 学会等名 第36回老化促進モデルマウス(SAM)学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jun Nishikawa
2. 発表標題 Neural Correlates of Gap Detection Deficits Related to Tinnitus in the Mouse Auditory Cortex
3. 学会等名 The 25th Seoul National University - Hokkaido University Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤僚介, 館野高, 西川淳
2. 発表標題 ラット聴覚皮質における脳表面と深部の神経応答連関に関する時間周波数解析
3. 学会等名 電気情報通信学会 ニューロコンピューティング研究会(NC)
4. 発表年 2023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
--	---------------------------	-----------------------	----

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