

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K21627

研究課題名(和文)Optical Neurocommunicatorによる義体制御システムの開発

研究課題名(英文)Development of the artificial body control system using the optical neurocommunicator

研究代表者

小林 琢磨 (KOBAYASHI, Takuma)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員

研究者番号：80582288

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：一連の研究は知覚・肢体能力の減損者のための新しい補綴技術の礎となることをめざし、2009年の構想により開始された。光によって脳神経細胞と会話できる双方向光情報伝達技術の創成と、その後、当該技術を生体脳において運用するための各種デバイスを試作して実証実験を繰り返すことで推進されてきた。結果、低侵襲的に適用できるウェアラブルデバイスを用いて光学的に脳と情報交換することが可能であることが実証された。

研究成果の概要(英文)：Even if it is difficult to acquire the comprehensions from the acquaintances of scientist, the neuroprosthetics for the challenged should be studied. Unfortunately there is almost no neurological engineering department in our country, and the interdisciplinary neuroprosthetics is unfamiliar academic disciplines. However, since 2009, research on the optical neurocommunicator has been intermittently continued with the sympathetic and visionary supporters and the Grants-in-Aid for Scientific Research (KAKENHI). Thanks to that, the several types of wearable instruments for neuroimaging and optogenetics were newly invented, and the artificial body control system was structured using the optical neurocommunicator which applied to the brain less-invasively in combination. And actually, that system was demonstrated to work by using the animals basically. Although there is room for improvement unsurprisingly, the technology will contribute as a new prosthetic method for human in the future.

研究分野：脳科学

キーワード：脳内埋植型デバイス Optic Neurocommunicator 三次元培養 光プローブ artificial body 脳機能
光計測 脳機能光制御 光双方向神経活動伝達

1. 研究開始当初の背景

現在国内外では、肢体能力の減損者のための精巧な義手、義足の開発が進められているが、応答精度、随意性などに課題がある。本研究では、これらの課題の克服を目指して、光で非破壊的に脳と通信することによって、考えた通りに自由に機械を動かすという新しい brain machine interface(BMI)技術を提案する。本研究は、これまでの研究で開発してきた脳内埋植型の双方向光情報伝達デバイス (“optical neurocommunicator”) と、現在開発しつつある随意運動知覚装置 (義体) とを併用し、動物の思念によって移動できる技術を開発し、実際に試験運用できるシステムを構築することを目的とした。何らかの疾患、事故などにより体の自由を失った人々は国内の成人だけでおよそ180万人にのぼる[1]。障害を負った手足を補うために装着する義肢は古くから存在し、患者の残された体の一部から筋電位を測定することにより動きを制御する筋電義手は1964年に開発された[2]。表面筋電位が微弱であること等から、近年では残された四肢の神経電位を測定するタイプや、知覚をフィードバックする機構をも備えた義肢など、より精巧で随意的な制御を可能とする義肢が国内外を問わず開発が進められている。特にペンシルベニア大学では培養した神経線維と導電性ポリマーにより患者の神経と義手を接合するという Bionic Connection の技術により次世代型の義肢が開発されつつある[3]。しかしこれら従来型の義肢を適用するためには体躯の一部が健全に残存している必要があり、脳性の疾患・障害の場合には適用が難しいという課題がある。より広範な患者への適用を考えれば脳を測定対象とするのが好ましく、例えば脳波により車イスを動かすというシステムが開発されている[4]。これは非侵襲的であるという点で優れているが、取得シグナルの時空間分解能には限界がある。このため本研究では広範な適用と高い測定精度を両立するため、直接脳の運動野の神経活動を計測して義体を動かすという技術の確立を試みた。従来、電極を用いて電気生理学的に脳へ信号を出力する方法は複数存在する。例えば平面型多点電極アレイは脳組織を損傷せず大脳皮質に貼り付けて使用できる。神経の活動位置を計算で推定できるが、通常得られたデータの解析に時間を要し、電極を小さく高密度に配置しても限度があり弁別能は上がらない。また、耐久性を考慮した電極サイズと電荷注入量がトレードオフとなるため、刺激・計測ともに空間分解能に課題がある。一方、ニードル電極を多数もつ剣山型電極は刺激・計測ともに空間分解能が高いが、刺入で脳組織を損傷するというジレンマがある。またいずれも金属電極を露出して用いるため短期間でデバイスが機能不全となり、患者は定期的にデバイス交換の手術を受ける必要がある。なお金属アレルギーの患者への適用は注意を

要する。このため電極以外の手段の使用が求められている。

2. 研究の目的

そこで本研究では、光を用いて非破壊的に脳と双方向に real time で情報を交換することが出来る脳内埋植型デバイスを試作して使用する。これまで申請者は、知覚・肢体能力の減損者のための新しい補綴技術の礎となることをめざし、特に脳刺激型の人工視覚デバイスを開発することを目的として研究に尽瘁してきた。一連の研究は2009年の構想により開始され、光によって脳神経細胞と会話できる双方向光情報伝達技術の創成と[5, 6]、当該技術を生体脳内で運用する各種デバイスを試作して実証実験を繰り返して研究は推進されてきた[7]。今回この技術を応用し、開発中の動物用義体と合わせて運用できるシステムの開発を目指した。なお特許文献は既に特許性もなく公開されているので自由に活用、引用していただだけ、同志研究者の一助としていただけたら嬉しい。脳波や視線などにより機器を操作する BMI 技術は近年活発に研究されているが、本研究のように光でダイレクトに脳と会話できる独自技術を用いて、より高い時空間分解能で義体を制御しようとする試みは実現される価値がある。なぜならばこれは、あらゆる運動障害を克服出来る新しい技術となる可能性があるからである。さらに将来、運動機能のみならず、知覚・記憶・情動の補綴に利用でき、生来の能力を超える能力の会得手段としても応用できると考える。ツールを使役するという意味で義体の操縦は生得的行動とは異なり、適応的学習行動を含む。この際運動回路の可塑的变化をもって行動価値の選択と同時に、長期記憶の書き換え等が行われると推定される。また義体による体躯の拡大に伴い体性感覚は冗長すると考えられる。本研究の進展により、このような動物の適応メカニズムの一端が明らかになることを期待している。

3. 研究の方法

運動を惹起する神経活動によって義体を制御するには、個々の細胞応答や伝播様式を計測して評価でき、自律的に補正して適用するアルゴリズムを使役可能なシステムが理想的である。具体的にはまず、(1) デバイスを試作してマウスの両側運動野上に埋植し、神経活動を Ca^{2+} imaging で解析する。(2) このとき肢運動領域の神経活動の強度に応じて real time で信号を自動送信するプログラムを介して義体を駆動させる。(3) 最終的に、学習された活動パターンによって随意的に駆動制御できるかどうか、行動試験によって評価する。なお本研究では取扱いの利便さと解析ツールの豊富さからマウスを実験動物として使用する。なお実験手法と術式、結果の一部は T.Kobayashi, 2016 [8] および当該 sup.inf に記載しており、オープンなので参照されたい。ただし英文原著では説明省略した箇所があるため、後進のためにも以下に詳

細を丁寧に記して解説したい。

(1) Optical Neurocommunicator による脳活動計測

神経活動は Ca 指示蛍光タンパクで可視化できる。これを神経細胞で発現させるため、感染制御が容易でヒト遺伝子治療にも検討されている安全なアデノ随伴ウイルスを用いてマウス運動野に遺伝子導入する。次にマウス大脳皮質運動野の神経活動を Ca 指示蛍光タンパク質で imaging するために適した形状のデバイスを試作する。試作したデバイスを頭骨下、皮質上に埋植して実際に運用し、自由行動下マウスの運動する意思を real time で Decode するシステムを構築する。光計測に使用する脳内埋植型デバイスは、7.5 μ m ピッチで photodiode (PD) がアレイ状に設計された CMOS image sensor を持ち、励起用の LED bare chip と蛍光観察用の吸収フィルタとともに半導体プロセス技術により flexible polyimide 回路 (FPC) 基板上に実装されているため蛍光 imaging が可能である。センサ、デバイスは設計変更で自由な形状にできる。デバイスは約 30mg と軽く、厚さ約 250 μ m の薄膜形状であり、小型カメラというより光検出フィルムのような形状となっている。このため頭骨と脳表との間、脳溝にすべりこませて使用できる他、脳内に低侵襲的に刺入して深部を観察できる。本研究ではマウス両側運動野で運用するのに適すよう設計する。動物を拘束せず、自由行動下の自然な脳活動を計測できることに本システムの最大の advantage がある。低ノイズで安定撮像・記録する速度は現在 4800 pixel 型のセンサで最大 2ms/frame であるが、撮像速度は感度とおおよそ相反し、Ca²⁺ imaging にここまでの高速は不要のため 20ms/frame 程度で運用する。デバイスは全体をパリレン蒸着で薄膜コートし防水・耐腐食性とする。試作したデバイスは前述の遺伝子導入マウス脳内に埋植して光計測する。開頭してデバイス埋植後、脳脊髄液流出による脳圧変化とグリア瘡蓋防止のためデバイス外周を医用コラーゲンゲルで覆い、外した頭骨で被蓋して歯科用セメントで固定する。細胞移動阻害のためには Type-I コラーゲンが良い[8]。ブタ抽出コラーゲンが安価であり、酵素可溶性を用いる場合テロペプチドが除去されているため抗原性はほとんど問題とはならない。なお慢性留置時には生体に分解吸収されるので留意されたい。歯科用セメントは硬化時に発熱するので脳表に触れないようにし、開口部が大きい場合はスポンゼル小片をあてがうなど配慮する。なお歯科用セメントはアクリル粉末とメタクリレートで安価に代用できる。埋植デバイスは予め素材に適切な手段で滅菌する。慢性留置にあたり感染症が気になる場合は抗生物質入り軟膏を頭皮縫合のち塗布してもよいが、マウスはすみやかに自然治癒し長期にわたる炎症や化膿は認められないので通常は必要ないと思われる。使用するな

ら、抗生物質、特にペニシリンは発作の焦点になるので脳表に直接触れないようにし、切開した頭皮の真皮層まで軟膏を塗布すると予後がかえって悪化するので注意する。施術前に剃髪はしていないが、このために頭皮縫合が上手く出来ない場合や縫合口からの出血を防止したい場合は医用アロンアルファで被覆する。シアノアクリレート 100% であれば 100 円ショップの接着剤で良い。センサで撮像したデータは lab made オペアンプを搭載した中継基板、ADC を搭載した制御基板を介して PC へ送る。そして、C++ で lab made の imaging ソフトを用いてモニタ上に描写し、蛍光差分画像を real time で表示する。この光計測と同時に電気生理的計測を行い、肢と運動野活動が連動するか検証して評価する。

(2) 動物用義体の開発

マウス用の義体を試作し、運動野の神経活動の Decode データを基に特定部位における特定強度の活動に応じて real time でアクチュエータを制御する駆動系を構築する。(1) で表示される蛍光強度変化値 (dF/F) に応じて、義体の駆動系を制御するための信号を PC から出力するために LabView で自作したプログラムを用いる。動物による軌道制御の簡便さから義体には二輪駆動型のモビリティ (移動体) を採用している (詳細後述)。訓練は自作の義体用行動試験フィールドにおいてマウスで用いられる各種行動試験 (open field、明暗往来、物体探索、社会的相互作用 等) により評価する。つまりこれら本能的な行動試験を用いて、マウスが義体 (車) 操縦下でも生来の嗜好性を示せるようになるかどうかを検証する。車はマウスの一歩が不自然な高速移動にならないようギア比調整で低速とし、搭乗による体躯サイズの拡大に合わせてフィールド規格を拡大するなど工夫した。

(3) Optical Neurocommunicator を介した思念による行動の発露

最終的に上記 (1)、(2) を合わせて運用し、各種行動試験を実施して評価することで、光によって脳で考えた通りに義体を自由に動かすという BMI 技術を実証する。また、この行動形成過程における burst パターンや活動領域に変化が生じているか光学的、電気生理学的に解析して強化学習の成立過程を可視化できるか試みる。その際に特定した神経活動を操作、攪乱することで行動への影響を検証するには、焼灼、光遺伝学や薬理学的実験により解析する。なおデバイスに実装する LED・観察フィルタのセットを変更すれば、異なる波長の蛍光を検出できる。また、遺伝子改変マウスの使用や、in utero 電気穿孔法を併用するなどして研究の効率化を検討する。運動野と感覚野には closed loop feedback があり、義体を高い精度で自由に動かすには患者へ触覚のフィードバックが必要になると予想される。本研究で提案するシステムを使えば、義体外装に感圧素子を付けて触覚を電気信号とし、デバイスを介して感

覚野へと光遺伝学的手法で伝達できる。本研究は上記(1)～(3)で義体の運動系の開発を優先するが、将来、体性感覚系を実装すれば、より義体の完成度が高くなると思われる。

4. 研究成果

(1) Optical Neurocommunicator による脳活動計測

試作デバイスは耐水試験後に蛍光ビーズを用いて蛍光撮像の基礎試験を行った。素子配置やFPC基板設計変更、フィルタ実装工程改良等でプロセスの条件検討が繰り返し行われ、仕様変更の都度上記の基礎試験を繰り返した。次に培養細胞を対象として評価試験を行った。青光感受性遺伝子 ChR2 と、細胞内 Ca^{2+} 濃度に応じて蛍光強度変化する赤蛍光指示タンパク遺伝子 R-GECO1 とを、培養神経系株細胞 Neuro2a あるいは PC12 に共導入した。神経細胞は活動に応じて細胞内 Ca^{2+} 濃度を変化させるため、青光刺激時に緑励起光を照射しながら赤蛍光強度変化として神経活動を real time 計測出来る。incoherent な LED 光は光毒性無く ChR2 刺激に最適である。また緑光は ChR2 の脱感作を戻す。故に緑を励起光として恒常使用し、波長が生体窓に近い赤蛍光は脳内で良く検出でき、高感度ハイパスフィルタも使える。全て好都合であるため本システムは巧くワークする[5]。分解能は緑>赤だが蛍光検出能は緑<赤となる。なお近年優れた変異体開発が進み、適宜波長域を変えて応用できる。赤蛍光には Ca 指示薬もあり適用が簡便なため使用比較したが、いずれも細胞外に排出されるため長時間計測にはリロードを要す。赤蛍光の電位感受性色素は細胞膜に留まり保持性が高く(cohen の報告では数年)、これまで使用してきたが dF/F が微小である。故に生体脳で安定計測するには genetically encoded Ca^{2+} indicator が将来 AAV 臨床適用への期待からも好ましいと考えた。脳組織を模すため遺伝子共導入細胞を細胞外基質ゲル包埋しセンサ上で 3D 培養し、光刺激と蛍光計測を行った。至適培養条件はゲル内で細胞を分化、突起伸長させて検証した。また、センサに実装した LED による光刺激範囲を定量した。結果、実際に ChR2 と R-GECO1 を共導入した細胞をセンサ上に播種して 3D 培養できた。細胞位置はセンサで撮像した蛍光イメージと、蛍光実体顕微鏡下で撮像した蛍光イメージと比較し同位置の蛍光が検出されている事で確認した。培養中は蛍光灯などで光刺激されないよう取扱い時は常に遮光に配慮されたい。そして実際にデバイスを用いて赤蛍光撮像をしながら青光刺激を与え、細胞の蛍光強度が上下する様態を imaging できた。この時、実験者が蛍光強度の変化を real time で PC モニタで確認しながら、応答に応じて刺激強度を加減し、応答後に蛍光強度が下降してきたら再度繰り返して刺激を与えることができた。このことはすなわち細胞と光で会話するデバイスができたことを意味する。上記の疑似脳組織

を用いた定量実験において、光刺激範囲の最小値は実装された LED chip サイズに依存する。つまり個別の LED が光子放出する最低電流負荷時に chip に接する細胞が応答するという意味において刺激分解能は chip サイズとその配置で決まる。また最大値は、LED の個別出力性能に依存し、chip 実装位置はセンサ表面 plane 下であり直線距離算出ではないが、当該 LED においてはセンサと約 0.5mm 隔てて実装された位置から 1×2 mm のセンサ PD アレイ対角まで刺激応答を検出したため、少なくとも半径約 3mm 以上と考えられる。推奨電流以上を LED に負荷すれば半径 1cm に達すると推定される。神経細胞刺激に用いる高周波 pulse 点灯の場合、高出力使用でも LED は破損せず、また培養液中のデバイス LED 上部に熱電対を当て計測したが温度上昇は計測誤差下であった。特に生体脳内では血液や脳脊髄液が循環して水冷ラジエータのようになっているためデバイスによる局所温度上昇は影響が無いと考えられる。引き続き生体脳環境で検証するため、遺伝子共導入細胞をシート組織様あるいは塊としてマウス大脳皮質に生体移植して検証した。移植前にレシピエントには免疫抑制剤シクロスポリンを腹腔内投与した。細胞シートは ChR2 と R-GECO1 の共導入 Neuro2a を細胞外基質ゲルに包埋し dish 上で成形し、これを切り取り用いた。細胞塊は同様に下記の様にした。Agarose ゲルの上に細胞播種して培養すると、ゲルには接着しないが近傍の細胞と接着するため浮遊細胞塊を得られる。なお Agarose に FBS 添加すると濃度依存的に足場として接着性を得て fibro 系細胞は特に細胞塊がブロッコリ様に植生するので収穫しやすくなる。これを蛍光実体顕微鏡下で遺伝子共導入細胞塊を蛍光確認しながら選別し、キャピラリで開頭手術後のマウス大脳皮質上に移し、小孔切開した硬膜を通してタングステンニードルで目標の皮質内に顕微移植した。単一細胞であっても上記方法で容易に随意箇所へ移植できる。最後にデバイスを移植部位上で用いて蛍光撮像と光刺激を行った。結果、移植細胞、移植組織の光刺激に応じた蛍光強度上昇を検出でき、生体脳環境下においても細胞と光会話できることが実証された。最後に実際に生体脳神経細胞において当該方法論を迅速に実行するため、in utero 電気穿孔法で遺伝子共導入したマウス大脳皮質で検証したが、 dF/F が低くセンサで検出困難だった。このため dF/F のより高い CAR-GECO1、R-GECO1.2、O-GECO1 を新たに入手し、これらを HeLa 細胞に導入し、histamine 刺激で生じる Ca^{2+} oscillation を利用して比較検討した。HeLa 細胞は histamine 1c 受容体を持つため刺激に応じて細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇する。蛍光倒立顕微鏡を用いて dF/F を定量比較検討し、次にデバイスを用いて計測した。センサ上で培養した HeLa へ静粛に薬液被曝するためには微小還流装置を作製し、培地表面波面

の照り返しによる計測ノイズを無くした。結果、histamine 溶液添加で蛍光上昇し、EGTA 溶液添加で蛍光下降を検出でき、当該デバイスの蛍光 imaging のためには R-GEC01.2 と O-GEC01 が好ましかった。両者の差を端的に述べると、O-GEC01 は basal 蛍光が微弱のため導入細胞の弁別が難しいが、dF/F が高い。一方 R-GEC01.2 は basal 蛍光が明るいいためセンサで導入細胞位置を特定しやすいが dF/F は O-GEC01 より劣る。それぞれ mApple、mOrange 変異体であるため励起蛍光波長特性が異なり一長一短があるため、各々前述と同様に in utero 電気穿孔で比較検証した。だが dF/F はまだ微弱であり、明瞭な変化をセンサで検出困難だった。導入効率や実験手技、myelination による減光、Ca²⁺ indicator によるキレータ効果の影響や ChR2 による異常神経活動細胞の刈込等の原因を疑い、EGFP or DsRed2、EGFP と R-GEC01.2 or O-GEC01、ChR2-Venus と DsRed2 の共導入をそれぞれ in utero 電気穿孔で比較検証した。結果、P0~P14 の経時観察や長期飼育した半年~1 年齢マウスにおいてもマーカー遺伝子蛍光はいずれも切片、蛍光実体顕微鏡下でも検出された。また同時に初期発生への影響を考慮し、Cre/loxP 系を用いて薬剤応答的に Ca²⁺ indicator を遅延発現して比較したが、同一発現 vector 間で顕著な違いは認められなかった。故にセンサ計測には Ca²⁺ indicator 発現量が少ない事が主要因と懸念された。plasmid 導入効率を高める技術には限度があり生細胞を痛める可能性も高くなる。このため遺伝子発現量を上げ、維持を長期とするため、発現 vector を pCAGGS に組換えて比較した。まずは前述した方法で培養細胞を用いて蛍光倒立顕微鏡下で比較すると、dF/F が顕著に上昇した。特に O-GEC01 の変化は肉眼で明瞭に確認でき、ルーチン倒立顕微鏡と市販デジカメを用いた蛍光 imaging 下で dF/F は 1000% に達した。次にセンサ上培養した細胞で再度確認し、最終的にそれぞれ in utero 電気穿孔で導入して生体脳で検証した。この結果、デバイスからの光刺激に応答した蛍光強度の上昇を確認することが出来た。この際、実験者は蛍光強度の変化を real time で PC モニタで確認しながら、応答に応じて刺激強度と頻度を加減し、応答後に蛍光強度が下降してきたら再度繰り返して刺激を与えることができた。以上の結果から、ChR2 と O-GEC01 によりマウス大脳皮質の神経細胞において光刺激と蛍光計測が当該脳内埋植型デバイスで実施可能と実証された。以上の結果は [8] として報告した。なお現在当該デバイスの光計測能と光刺激能を高機能化するため、wearable imager、wearable 光 probe としてプロトタイプを試行錯誤しながら開発と試験運用を始めており、本研究は次の科研課題内において継続進行される。一部経過は学会、特許文献として報告して公知とした。

(2) 動物用義体の開発

仮説を実証するため試作装置で試行錯誤を速やかに実施するため、我々ヒトを含む動物の中で小型で handling が容易なマウスを用いる。故にマウス用の義体の開発を試みた。要件は、特定の体躯と運動して稼働する外部装置である。このため移動用の随意運動装置として移動体(車)を用いた。まず車を操縦させ、次に操縦時の神経活動を imaging し、最後に抽出した神経活動時に車を実運動と運動無しに稼働させるという手順で実施した。つまりマウスは運動想起の思念で車を操縦することになる。この場合の想起とは実運動をもたらす神経活動を指し、実運動もたらさない運動イメージ想起とは異なる。4 輪型では前後進と同時に左右舵操作を要するため操縦が複雑となる。このため生来的所作に合う 2 輪型とした。まず駆動系を首と運動させ、head direction cell を検出して左右移動させる機構としたが、マウスは周囲を伺う際にも移動意思とは無関係に首運動するため、2 週間訓練したが動きを推測、制御できなかった。次に前肢に環状の導電帯を付け、左右に動かしボタンを押して車を左右移動する機構とした。2 週間訓練したがマウスはこれを学習しなかった。そこで両前肢にギプスをはめてレバー操作と運動する機構としたが、前肢は運動軌道が複雑の上、拘束を嫌がり訓練が困難であった。最後に両後肢にレバーを並装し、ギプス状であるが骨格を考慮してある程度自由度の高い機構を検証した。後肢は前肢と比較し運動軌道が単純、反復的であり、これと共にレバーが前後運動することで車の左右輪を運動させた。結果、マウスは訓練 3-5 日程度でヒトから逃避するなど随意操縦している気配を感じさせた。自由に動くことが報酬(強化子)であるとみなすと、これは発育期の運動野臨界期以降の強化学習の成立を意味する。しかしそもそもネズミが本当に車を操縦(tool use)できるのかという懸念を抱いた。先行知見も無い。そこで、この行動を客観的に定量化するため、open field で空腹マウスがゴール地点のエサを採りに行くのに要する時間、移動軌跡、移動距離、エサ取得回数などを計測した。自由行動マウス、車搭乗マウス、運動野を外科的に除去した車搭乗マウスを用いて、エサ有/無条件下でそれぞれ検証した。結果、車搭乗マウスは自由行動マウスに次いでスコアが高かった。マウスは操縦ルールを速やかに会得していると推察され、マウス車は実験系として完成した。Moser がラットトロッコなるものを SfN@ Chicago, 2015 で発表する約 1 年前である。なお当該装置と制御システムは特許文献として報告して公知とした。

(3) Optical Neurocommunicator を介した思念による行動の発露

特定神経細胞種で Ca²⁺ indicator を発現する Tg マウスで車操縦を訓練し、これまでに開発した装置を運動するシステムを構築し実際に運用した。今後さらに改良して、より

高精度で実用性を高めた運用を実施することで研究を発展させていく。よき理解者達に巡り合え、共同研究としても遂行していく。

本研究が知覚・肢体能力の減損者のための補綴技術の礎として活用、応用され、貢献できることを願っている。

【参考文献】

[1]平成 18 年度身体障害児・者実態調査結果(厚生労働省発表)

[2] Sherman E.D. (1964) *Can Med Assoc J.* 91(24), 1268-1270.

[3] Cullen D.K. and Smith D.H. (2013) *Sci Am.* 308(1), 52-57.

[4] <http://www.riken.jp/pr/press/2009/20090629/>

[5] 小林琢磨, 他, 特願 2010-245186, 特開 2012-95803

[6] 科研 22800044「人工視覚への応用を目指した光による双方向情報伝達技術の創成」

[7] 科研 24700411「人工視覚を目指した双方向光情報伝達デバイスによる脳機能解析」

[8] T. Kobayashi, et al., (2016) *Sci Rep.* 6, 21247. 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 2 件)

Jun Ohta, Yasumi Ohta, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Makito Haruta, Takuma Kobayashi, (他 2 名) “Implantable microimaging device for observing brain activities of rodents”, *Proceedings of the IEEE*, 105(1), pp. 158-166, 2017 年, 査読有, doi: 10.1109/JPROC.2016.2585585

Takuma Kobayashi, (他 12 名, 1 番目, corresponding author) “Optical communication with brain cells by means of an implanted duplex micro-device with optogenetics and Ca²⁺ fluoroimaging”, *Scientific Reports*, 6, 21247, 2016 年, 査読有, doi:10.1038/srep21247

[学会発表](計 2 件)

松股 美穂, 小林 琢磨, (他 7 名) “社会的闘争の勝敗は手綱核によって決定される”, 第 39 回 日本分子生物学会年会, 2016.12.1, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Miho Matsumata, Takuma Kobayashi, (他 6 名) “The optogenetic activation of the ventral medial habenula to interpeduncular nucleus pathway makes mice timid in social conflicts”, 第 39 回 日本神経科学大会, 2016.7.20, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

[産業財産権]

出願状況(計 6 件)

名称: 撮像装置、及び、生体情報取得装置

発明者: 小林琢磨、岡本仁、(他 2 名)

権利者:(同上)

種類: 特許

番号: PCT/JP2017/008620

出願年月日: 2017 年 3 月 3 日

国内外の別: 外国

名称: 発光装置、発光システム、及び、発光装置の製造方法

発明者: 小林琢磨、松股美穂、岡本仁

権利者:(同上)

種類: 特許

番号: PCT/JP2016/072090

出願年月日: 2016 年 7 月 27 日

国内外の別: 外国

名称: 撮像装置、及び、生体情報取得装置

発明者: 小林琢磨、岡本仁、(他 2 名)

権利者:(同上)

種類: 特許

番号: 特願 2016-42550

出願年月日: 2016 年 3 月 4 日

国内外の別: 国内

名称: 制御装置、制御システム、操縦装置及び移動体

発明者: 小林琢磨、岡本仁

権利者:(同上)

種類: 特許

番号: 特願 2015-178940

出願年月日: 2015 年 9 月 10 日

国内外の別: 国内

名称: 撮像装置、及び、生体情報取得装置

発明者: 小林琢磨、岡本仁

権利者:(同上)

種類: 特許

番号: 特願 2015-171391

出願年月日: 2015 年 8 月 31 日

国内外の別: 国内

名称: 発光装置、発光システム、及び、発光装置の製造方法

発明者: 小林琢磨、松股美穂、岡本仁

権利者:(同上)

種類: 特許

番号: 特願 2015-148172

出願年月日: 2015 年 7 月 27 日

国内外の別: 国内

[その他]

広報: 「生体内の細胞の活動によって操縦できる外部装置およびその制御システム」(2016 年 10 月 25 日)

<http://www.riken.jp/outreach/ip/08438/>

広報: 「生体内に埋植可能なウェアラブル光プローブ」(2016 年 10 月 17 日)

<http://www.riken.jp/outreach/ip/08413/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 琢磨 (KOBAYASHI, Takuma)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員

研究者番号: 80582288