

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03983

研究課題名（和文）ブレイン・マシン・インターフェースの背後で駆動する生物学的可塑性基盤に関する検討

研究課題名（英文）A study of biological plasticity behind brain-machine interface learning

研究代表者

牛場 潤一（USHIBA, JUNICHI）

慶應義塾大学・理工学部（矢上）・教授

研究者番号：00383985

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,710,000円

研究成果の概要（和文）：マーモセット一次運動野および体性感覚野の皮質脳波を硬膜上電極によって慢性的に記録できる無線計測系を確立し、2個体作出してその再現性を確保した。また皮質電極とは別に、一次運動野第5層および外側線条体の神経活動をカルシウムイメージング法により記録する系を確立および改良し、高い信号ノイズ比での数十個単位での神経細胞活動を可視化することを実現した。検証のため、硬膜上電極から微弱な定電流を流し続けた時の神経細胞カルシウムイメージングを実施したところ、電流の印加や極性変更にともなう神経細胞活動の変動が確認された。ラットに系を変更後、脊髄損傷後の訓練後に神経細胞の形態学的変化があることを確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現象論が先行してきたBMIリハの背後にある生物学的可塑性メカニズムを明らかにするための科学技術的方法論を開拓することが一定程度でき、世界的に実用化が進むBMIリハに対して、医学・生理学グレードの解釈と科学的根拠を与えるための分野開拓が進められた点に意義があると考えている。

研究成果の概要（英文）：We established a wireless measurement system that can chronically record cortical electroencephalograms of the primary motor and somatosensory cortices of the marmoset using epidural electrodes, and produced two individuals to ensure its reproducibility. In addition to the cortical electrodes, we established and improved a system to record neuronal activity in layer 5 of the primary motor cortex and the lateral striatum using a calcium imaging method, and realized the visualization of tens of neurons with a high signal-to-noise ratio. For verification, neuronal calcium imaging was performed by applying a weak constant current from a supratentorial electrode, and fluctuations in neuronal activity were observed with the application of the current and changes in polarity. After changing the system to rats, we were able to confirm that there are morphological changes in neurons after training following spinal cord injury.

研究分野：ブレイン・マシン・インターフェースによる神経医療研究

キーワード：ブレイン・マシン・インターフェース 運動学習 可塑性 カルシウムイメージング 運動皮質

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

2008年、応募者やドイツ Tübingen 大学のグループは、頭皮脳波を計測して運動関連電位を検出し、電動装具や機能的電気刺激を駆動する BMI 技術を開発、治療が困難とされていた慢性期重度片麻痺の機能回復訓練を実施した (*Ann Neurol* 74(1):100-8, 2013; *J Rehabil Med* 43(10):951-7, 2011)。その結果、継続的な訓練によってユーザーが BMI の使い方を学習し、運動関連電位の発生が顕著になるほか、手指の随意的な離把握動作が回復するなど、臨床的な有効性も認められた。近年では、シンガポール (2011年)、米国 (2013年)、イタリア (2013年)らのグループが相次いで参入し、BMI は「脳の可塑性原理に働きかけて神経機能をリモデリングする工学技術」として精力的に研究が進められている。各国の BMI 研究動向はその後、大きく 2つの潮流に別れていく。一つは製品化の流れで、オーストリア g.tec 社による研究用製品 g.RECOVERIX の販売 (2016年～) を皮切りに、シンガポール NeuroStyle 社やシンガポール Synphne 社が大型資金調達に成功して、治療装置 nBETTER Stroke Rehabilitation System (2015年～) や治療装置 Synphne (2016年～) の医療機器としての承認取得と製品化を加速させている。もう一つの流れは基礎研究への回帰であり、主としてラットを対象として一次運動野単一ニューロンの活動を詳細に分析し、BMI による神経機能修飾効果の有無やその特徴を一般化する試みが精力的におこなわれている (*Nature* 512:423-6, 2014; *Nat. Neurosci* 17(6):807-9, 2014)。ただしその全てが単一ニューロンの活動特性を調べる基礎研究の範疇にとどまっており、標的脳領域に回路レベルで目的の神経機能を創出することを前提としたトランスレーショナルな医科学的視点は無い。また、研究のほとんどは針電極を用いた数個単位の神経活動記録であり、標的脳領域の活動全体を特徴付けるような大規模数の神経細胞活動ではない。記録した神経細胞の形態や空間配置といった神経解剖学的分析も、原理的に実施不可能である。

以上のことから、現在の BMI 研究における中核な問いは、こうした「実用化研究」と「基礎研究」を有機的に橋渡しする「トランスレーショナル生物学研究」にあると言える。すなわち、BMI リハの背後で駆動する生物学的可塑性の実体を明らかにし、現象論としての理解や応用が先行する BMI の中枢神経作用性を、医学・生理学グレードで理解する研究が今まさに求められている。本研究課題ではこの点を核心に据え、モデル動物コモン・マーモセットでの BMI リハの確立、BMI 関連細胞活動の 100 個超オーダーでの観察と特徴付け、および細胞体と樹状突起に生じる可塑的形態変化の同定に挑戦することを考えた。

2. 研究の目的

BMI リハの背後で駆動する生物学的可塑性の実体を、霊長類モデル動物コモン・マーモセットを対象とした生理学研究によって明らかにすることを目的とし、そのための要素技術の確立を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

4 にまとめて記載した。

4. 研究成果

マーモセット脳は、ヒト脳と同じく一次運動野が体性感覚野と機能分離しているにも関わらず、脳回や脳溝が無いいため、シート状の硬膜上電極を適用することが容易で、これによって感覚運動機能に関連した皮質神経活動を網羅的に取得することが可能である。そこで 2019 年度には、マーモセット一次運動野および体性感覚野の皮質脳波を硬膜上電極によって慢性的に記録できる無線計測系を確立し、運動関連脳波によってコンピュータカーソルの操作を可能とする BMI を確立することとした。今年度は予定通り、(1)皮質脳波の長期安定記録手技 (~6 週)、(2)皮質脳波からの運動情報デコーディング法 (精度 80%超)、(3)BMI オペラント学習システムの構築を終え、2 個体作出してその再現性を確保し、当初予定どおりの実績を取得した。また、皮質電極とは別に、一次運動野第 5 層および外側線条体の神経活動をカルシウムイメージング法により記録する系を確立および改良し、高い信号ノイズ比での数十個単位の神経細胞活動を可視化することを実現した。以上の系は、BMI リハの背後で駆動する神経活動の変容をとらえる上で必要な基盤技術として利用できると考えており、2020 年度以降に予定している BMI 研究の進展に貢献するものと思われた。

2020 年はさらに、BMI 用硬膜上電極に作られた微小窓から光ファイバーを脳内挿入して、運動関連脳波発生中の皮質ニューロン由来のカルシウム動態信号を同時計測する系を確立し、1 個

体でその計測妥当性を検証することができた。具体的な取り組みとして次の 3 点を実施した。(1)中央部に微小窓がレイアウトされた BMI 用硬膜上電極の設計と製造。(2)硬膜上電極に干渉しない光ファイバー用マウンタの設計とマーモセット頭部への組み込み。(3)硬膜上電極から記録される運動関連皮質脳波と光ファイバーから記録される皮質ニューロン由来カルシウム動態信号の同期的記録法の確立。パイロットスタディとして 1 個体での運用を実現し、硬膜上電極からの電気信号記録と神経細胞カルシウムイメージングの併用によるデータ取得を確認した。検証のため、硬膜上電極から微弱な定電流を流し続けた時の神経細胞カルシウムイメージングを実施したところ、電流の印加や極性変更にともなう神経細胞活動の変動が確認された。2021 年度は、レバー引き課題中に BMI 用硬膜上電極から取得した運動関連脳電位を記録し、その信号強度に応じたジュース(報酬)の自動供与システムを駆動し、BMI 機構を通じた運動関連脳電位のオペラントコンディショニングを実施して、BMI 学習前後の脳内細胞の形状的、機能的変化の分析を試みた。運動野近傍からベータ帯域の信号強度増強が確認されたが、マーモセットは BMI 課題への継続的な取り組みに難があり、途中で課題に取り組まなくなる等の問題が生じた。実験動物をラットに変更し、同様に BMI 機構を通じた運動関連脳電位のオペラントコンディショニングを実施して、BMI 学習前後の脳内細胞の形状的、機能的変化の分析を試みた。運動野近傍からベータ帯域の信号強度増強が確認された。実験殺後に、各種細胞染色を施して、皮質ニューロンとアストロサイトの切片画像を取得した。現在、その形態学的変化に関して、細胞数、細胞体サイズ、樹状突起の複雑性スコア、シナプス形状、アストロサイト密度などを候補とした生物学的性状分析の定量化を進めている。一連の研究過程で得た歩行中の神経機能評価に関しては先行的に論文化した。

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 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 佐藤裕太, 近藤崇弘, 篠崎宗久, 柴田玲生, 名越慈人, 中村雅也, 牛場潤一, 岡野栄之
2. 発表標題 深層学習を用いた脊髄損傷マウスのマーカーレス歩行解析システムの開発
3. 学会等名 第20回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahiro Kondo, Yuta Sato, Tetsuo Yamamori, Akiya Watakabe, Mark J. Schnitzer, Junichi Ushiba, Hideyuki Okano
2. 発表標題 Miniture microscopes for large-scale imaging of neuronal activity in naturally behaving marmosets
3. 学会等名 Marmoset bioscience symposium (国際学会)
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	近藤 崇弘 (KONDO TAKAHIRO) (70759886)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教 (32612)	

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