

令和 6 年度研究開発成果概要書

採 択 番 号 22102
 研究開発課題名 国際共同研究プログラムに基づく日米連携による脳情報通信研究（第 4 回）
 副 題 霊長類の手を用いた物体操作に必要な大脳皮質・脊髄神経回路：生理学的
 実験・脳型コンピューター・ロボットハンド研究の融合による構成論的検証

(1) 研究開発の目的

実験動物を対象とした生理学的研究手法およびロボットを対象とした構成論的手法の融合により運動制御における脊髄神経回路の機能を検証する

(2) 研究開発期間

令和 3 年度から令和 6 年度（36 か月間）

(3) 受託者

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター＜代表研究者＞

(4) 研究開発予算（契約額）

令和 3 年度から令和 6 年度までの総額 75 百万円（令和 6 年度 13 百万円）

※百万円未満切り上げ

(5) 研究開発項目と担当

研究開発項目 1 サル脊髄神経細胞の多チャンネル活動記録方法の開発

1-1 ミニチュアマニピュレーターの開発（国立精神・神経医療研究センター）

1-2 脊髄用柔軟多極電極プローブの開発（国立精神・神経医療研究センター）

1-3 非侵襲的電極位置ナビゲーションシステム開発（国立精神・神経医療研究センター）

1-4 新規システムの機能検証実験（国立精神・神経医療研究センター）

研究開発項目 2 3 つの把握運動課題中の脊髄細胞活動の記録と分類

2-1 シミュレーション設計のための生理学的データの抽出

（国立精神・神経医療研究センター）

2-2 神経細胞活動記録実験（国立精神・神経医療研究センター）

2-3 記録された細胞活動の解析と分類（国立精神・神経医療研究センター）

研究開発項目 3 ヒトの把握運動中における外乱反応の検証

3-1 ヒトを対象とした生理学的実験（国立精神・神経医療研究センター）

(6) 特許出願、外部発表等

		累計（件）	当該年度（件）
特許出願	国内出願	0	0
	外国出願	0	0
外部発表等	研究論文	2	0
	その他研究発表	9	3
	標準化提案・採択	0	0
	プレスリリース・報道	1	0
	展示会	0	0
	受賞・表彰	0	0

(7) 具体的な実施内容と最終成果

研究開発項目 1 サル脊髄神経細胞の多チャンネル活動記録方法の開発：本項目では、サル頸椎用の新規ミニチュア電極とそれを駆動するマニピュレーターを開発し、さらに外科手術方法や長期安定性評価方法を開発する事を目的としていた。そのため、まず令和 3-4 年度はマカクサル頸髄の神経細胞活動を多数同時に記録するために必要なデバイスの試作品を完成させ、機能検証方法を確立した。第一に、ミニチュアマニピュレーターを開発した。ここでは、MacMahon らによって報告されたプロトタイプをベースに、マカクサルの下部頸髄の椎体にフィットするような小型化ができるように設計した。具体的にはサルの CT 画像から当該椎骨を 3 次元的に再構築し、CAD ソフトを用いて横突起の形状に即したサイズと先端形状になるように設計した。それらをベースに、3D プリンタによって出力し、試作品が完成した。スクリーンドライバで上下動させるパーツの製作に試行錯誤があったが、無事に試作品が完成した。この試作品は標的とする頸髄椎弓にフィットする形状であった。次にマカクサル頸髄の脊髄細胞活動を多数同時に記録するための柔軟多極ワイヤー電極の試作品を完成させるのが当初の計画であった。しかしながら、Covid19 の感染蔓延、またロシア・ウクライナ情勢の影響で、本項目の進捗が当初遅延した。つまり、本項目は極細のワイヤーに微細な加工を加える必要があり、当初からその技術を有する米国 Microprobe 社の技術者の協力を得て行う予定であった。しかし、Covid19 感染蔓延の影響で先方の開発ペースが大幅に制限され、さらに流通の遅延により資材の先方への到着が遅延した。さらにロシア・ウクライナ情勢が加わり、さらなる遅延が生じた。さらに、イーロンマスク氏が率いる「ニューラルink」社の大量受注を先方が受けたため、本研究のような少量の受注生産は優先順位を低くされたことなどがさらなる遅延を加速させた。このような状況下で電極の基本的設計は完了し、プロトタイプの検証は終了したが、このようなペースでは本研究期間内に目的達成できない可能性が高いと判断し、柔軟多極ワイヤー電極を用いる計画から、ニューロピクセル(NI)電極を使用する計画に切り替えた。そして、まず、NP 電極用の埋め込み用マニピュレーターを開発し、マニピュレーターと電極埋め込みの物理的安定性を検証するためのイメージング技術の開発を完了し、麻酔下のサルを対象に、頸髄から多数細胞活動の同時記録を可能にすることを証明した。

研究開発項目 2 把握運動課題中の脊髄細胞活動の記録：本項目では、まず申請者が本研究開始以前の実験で保有していた実験データの中から、Ib 介在細胞の入出力パターンを有するものを解析によって選別し、それらの、単純な手首屈曲伸展運動時の活動を抽出し、筋電図活動、手首張力とともに米国側と共有した。これを元に米国側では Loeb 型モデルのアップデートを行った。そのシミュレーションの結果、米国側より「Ib 介在ニューロンの一部は興奮性で、正の帰還回路を形成している」可能性が改めて指摘された。これは我々も想定していた結果であった。そこで、既存のデータを用いて、decoding 解析、convolution 解析を行った結果、その仮説が証明された。次に、この期間 4 頭のサルに対して複数の把握オブジェクトに対する把握運動（precision grip と power grip）を訓練した。その後筋電図を記録し、多数の筋肉が二つの把握で異なった活動を示していることを確認した。さらに、筋シナジー解析をすると、筋電図が主として 3 つの筋シナジーによって構成させていることがわかった。しかし、研究開発項目 1 が Covid19 などの影響によって遅延したため、研究終了時点でまた脊髄細胞活動の記録は開始されていない。しかし、2024 年度 10 月には開始が予定されている。

研究開発項目 3 ヒトの把握運動中における外乱反応の検証：本項目では、米国側の屍体の手を用いたシミュレーションから、外部からの感覚刺激に対する手指筋の反射応答パターンをヒトで生理的に検証することによって、米国側モデルの妥当性を証明する目的であった。そのためにも、ヒト被験者の手指筋、最大 16 種類からの筋活動を複数の異なる把握運動遂行時に記録できるセットアップを確立した。筋電図測定系は、被検者に負担をかけず、より自由な環境で把握運動を行わせることができるよう、測定は無線筋電図を用いたまた、把握動作を定量的に測定するために、VICON システムを用いた計測を同時に行うシステムを追加した。被検者の手の周囲に 12 台の赤外線カメラを設置し、指の主要関節に光反射マーカを取り付け、指の動きを筋電図記録と同時にモニタできるシステムを構築した。そしてこれらのシステムを用いて、把握

運動時の筋電図活動を実際に記録し、同条件では 3 つの筋シナジーが抽出された。このように外乱反応の検証準備は完了したが、研究期間終了時点で、米国側からのシミュレーション結果の提示がなく待機状態である。

(8) 研究開発成果の展開・普及等に向けた計画・展望

まず、この 3 年間で確立した技術基盤を用いて、随意運動中のサルからの神経細胞活動記録を継続して行う。研究期間内には Covid19 の影響で当初予定していた数の細胞数を確保することができなかった。今後、数を増やし、それを米国側と継続して共有することにより、脊髄神経回路を構成論的に理解するための連携研究を進化させたい。次に、米国側モデルから提案される把握運動時の外乱反応のヒトでの検証を進めてゆきたい。サルとヒトは同じ霊長類であるが、大脳皮質や手指筋の構造機能など相違点がある。これが検証でできれば、我々のサルを対象とした研究成果がヒトの運動制御機構にも有効であることが証明できる。また、日本側では、今回開発した脊髄ニューロンの多数同時記録方法を利用して、脊髄生理学で従来未解決であった問題解決を次々と行ってゆきたい。つまり、脊髄介在ニューロンの機能はこれまで反射は歩行運動の観点からのみ理解されてきた一方、随意運動における知見は少ない。まず、最終評価会での評価者からの助言に基づき、運動制御の中間層としての脊髄神経回路の役割を、末梢神経種選択的な反射評価、また大脳皮質との比較などによって解明してゆく予定である。米国側研究者とは共同研究を継続しており、今後は特に脊髄上行路における感覚情報処理にも視点を広げて、新たな展開を共同で目指している。現在、そのための研究費の枠組みを求めている。アカデミアや産業界へのアウトリーチとして、北米神経科学学会のシンポジウムで研究成果を紹介し、また運動制御系の国際学会である Neural Control of Movement 学会（2025 年パナマ）で共同シンポジウムを主催する計画である。

(9) 外国の実施機関

南カリフォルニア大学（アメリカ）