

4 いつまでも健康で幸せな生活のために：ヒトの脳機能を補助・拡張するための研究・技術開発

4 *Research and Development to Assist and Expand Human Brain Functions for a Sustainable Healthy and Happy Life*

4-1 次世代ブレインマシンインタフェースの基盤技術研究開発

4-1 *Research and Development of Core echnology for Next-generation Brain-Machine Interface*

海住 太郎 鈴木 隆文

KAIJU Taro and SUZUKI Takafumi

CiNet では、高齢者や障がい者を含む全ての人の健康で幸せな生活の実現に向け、ヒトの脳機能を補助・拡張するための研究開発を行っており、その一環として我々はブレインマシンインタフェース (BMI) の実用化を目指した研究開発を行っている。本稿では、我々が大阪大学と連携して実施している基盤技術開発の例として、完全埋込型皮質脳波 BMI システム、高密度多点柔軟神経電極、体内外脳信号無線通信技術の研究開発の概要について紹介する。当面の対象は侵襲型 BMI ではあるものの、最終的には社会に広く普及可能な非侵襲 BMI の高性能化に寄与することを目指している。

Here at CiNet, we are conducting several research projects not only to better understand human brain function but also to assist and expand brain function in order to achieve healthy and happy lives for all people, including the elderly and handicapped. As part of these projects, we are developing brain-machine interface (BMI) technologies for next generation applications. Here, we highlight the following three examples of our R & D projects with Osaka University related to BMI core technology development: a fully implantable electrocortigraphy device for clinical application, high-density multichannel intracranial electrodes, and technologies for high-speed wireless communication from inside to outside the body. Although our BMI technology is currently invasive, we aim to improve the performance of noninvasive BMI to make it suitable for the general population.

1 まえがき

脳をはじめとした生体の神経系と外部の機械との間で直接の情報入出力を行うことによって、様々な応用の実現を目指す技術あるいは概念をブレインマシンインタフェース (BMI) と呼ぶ。BMI は信号計測 (あるいは入力) を行う神経系の種類 (脳、脊髄、末梢神経) や情報の方向 (神経信号を計測するか、あるいは電気刺激等の方法によって信号を入力するか) そして、信号入出力の方法が侵襲的 (埋込み手術などによる生体への負担が必要な場合は侵襲的。不必要なら非侵襲的) であるかどうかによって大きく分類することができるが、我々は、生体の運動系の神経信号を計測して解読

し、義手などの機器の制御に利用するタイプの BMI (運動出力型 BMI) を主な研究開発対象としている。後述するように現段階では脳表面から直接計測する皮質脳波を用いた侵襲 BMI を主な対象としており、こうした技術は病気や怪我などで手足を失った人や運動麻痺のある患者さんが思い通りに義手や車椅子などの装置を動かすことができるようになる技術に応用することが可能であるが、最終的には皮質脳波 BMI の研究開発で得た知見を利用して、社会に広く普及可能な次世代 ICT として期待される非侵襲 BMI を高性能化することを目指している。

我々は、大阪大学大学院医学系研究科脳機能診断再建学共同研究講座、医学部脳神経外科、医療機器メー

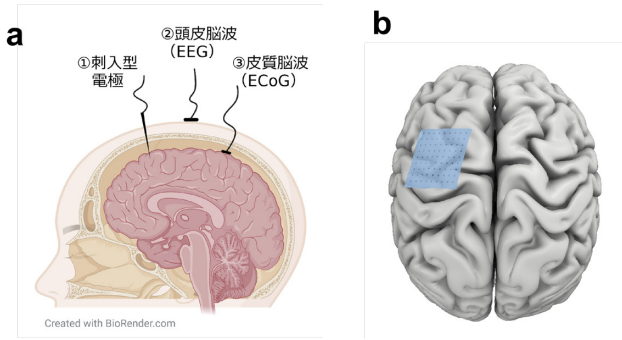


図1 脳情報計測手法としての皮質脳波

a: 刺入型電極、頭皮脳波、皮質脳波の計測箇所の違い。b: 脳表に置かれた皮質脳波電極のイメージ

カ、電子システムメーカーや他の大学の研究グループと連携して、こうしたBMIシステムの研究開発を行っている。本稿では、まず運動出力型BMIと神経信号計測手法との関係、特に皮質脳波の特長について説明した後に、①完全埋込型皮質脳波計測システム、②多点高密度柔軟神経電極、③次世代大容量脳信号体内外無線通信技術について紹介する。

2 運動出力型 BMI と神経信号計測手法

運動出力型BMIにおいて脳から計測して解読する神経信号あるいはその計測手法としては様々な種類のものが考えられる。まずMEG(脳磁図)やfMRI(機能的磁気共鳴イメージング)のような大型装置を用いたものは、研究目的あるいはBMI適用前の検査等のためには有効であるが、装置が大型であるため、日常生活の中で用いることは現状では困難である。一方、小型のセンサ(神経電極等)を使用して計測する神経信号として、刺入型電極で計測する皮質内神経信号(スパイク信号や局所電場電位)、皮質脳波、頭皮脳波、がある(図1)。米国では剣山型や糸型の電極を脳に刺入・留置して計測したスパイク信号等を用いたBMIシステムが報告されているが、安全性や長期安定計測の面での議論が続いている。皮質脳波(Electro-Corticogram: ECoG)は、脳の表面に直接留置した電極から計測を行うことにより皮質で生じる電気的活動を読み取る手法である。刺入型電極に比して侵襲性が抑えられており長期間にわたって安定した信号計測が期待できること、頭皮脳波(Electro-Encephalogram: EEG)などの非侵襲手法に比して時空間解像度の高い信号を計測できること、などの利点がある。特にハイガンマ帯と呼ばれる帯域(約60~200Hz)の、運動時に活動が大きくなる脳波信号が、頭皮脳波とは異なり減衰せずに残っているため、信号から運動意図を読み取る点で優位性があるとされている。皮質脳波計測はてんかんの発作焦

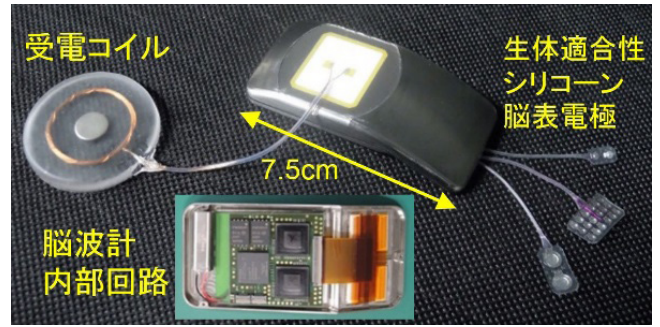


図2 大阪大学ほかと連携して開発した完全埋込型BMIシステム

点の検索、開頭手術における中心溝の同定などの目的で長く臨床現場で用いられてきた手法であるが、近年ではそのバランスのとれた特性からBMIのための脳情報読み取り手法として期待を集めている[1]。

3 完全埋込型皮質脳波 BMI システムの開発

皮質脳波を利用したBMIシステムを長期間にわたって用いるためには、感染を防ぐために装置全体を小型化して体内に完全に埋め込み、計測した信号を無線通信にて体外に送信するようなシステムの構築が必要である。我々は装置の小型化に向けてまず64個の皮質脳波電極からの神経信号を増幅してAD変換するLSIを広島大学、大阪大学ほかのグループと共同で新規に開発[2]した上で、システム全体の開発を大阪大学、医療機器メーカーほかとの連携プロジェクトとして開発を進め[3]、体内外無線通信ユニット、給電ユニット、防水ケーシングを備えたシステムとして完成させた。体内外無線通信は、2.4GHzのISM帯を利用している。128chの完全埋込型皮質脳波BMIシステムの全体写真を図2に示す。現在は大阪大学ほかを中心となり、さらに改良を加えた上で、治験に向けた準備を進めている。

4 高密度多点皮質脳波電極の開発

4.1 皮質脳波を用いた脳情報計測

前述のように皮質脳波はセンサの脳実質への刺入を伴うことなく、脳の表面から計測を行うことにより皮質で生じる電気的活動を読み取る手法である。臨床で使用されるECoG電極アレイはシリコンでできた柔軟なシートに8個から64個程度の計測点が基盤目状に埋め込まれた構造となっている。計測点下の皮質には1mm³あたり約50万個のニューロンが存在し[4]、神経活動に伴い個々のニューロンの細胞膜に存在するイオンチャネルを介してイオンの流入が生じる。流入するイオンによりニューロンの近傍に電場が発生し、多数のニューロンそれぞれが生み出した電場の重ね合

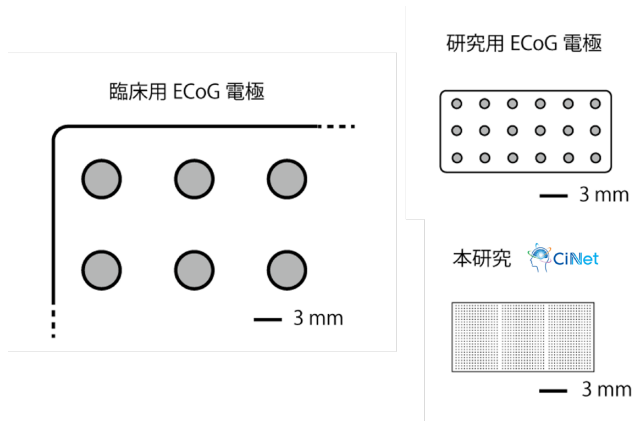


図3 高密度多点皮質脳波電極と既存電極のサイズ比較

わせによって細胞外電場電位が生じる。さらに、生じた細胞外電場電位は体積伝導によって計測点が配置された皮質表面まで伝わる[5]。個々の計測点は薄い白金円板などの導体とそれに続く配線で構成されており、導体に生じた数十～数百 μV オーダの電位変化が増幅器を通して皮質脳波信号として計測される。

以上の生理学的背景から示されるように、皮質脳波電極で計測される信号は多数のニューロンの活動が空間的に平均化されたものである。このため一定の限界は存在すると想定されるものの[6][7]、個々の計測点を小さくして高密度に配置することで脳活動読み取りにおける空間解像度を高めることができると考えられる。

現在、臨床検査用としての皮質脳波電極アレイ、あるいは臨床BMI研究で用いられている皮質脳波電極アレイは計測点の直径が1～4 mm、計測点の間隔は4～10 mm程度であり、比較的大きな計測点が疎に配置された構造となっている(図3)。例として脳の機能単位の1つである皮質コラムの大きさは直径300～600 μm と言われており、既存の皮質脳波電極のスケールでは十分なサンプリング密度が達成されているとは言いがたい状況である。このような問題意識を背景として、我々はBMIへの応用に向けて皮質脳波電極アレイの更なる性能向上を図るべく研究開発を行っている。

4.2 高密度多点皮質脳波電極の開発

我々はMEMS (Micro Electro Mechanical Systems) 技術を用いた高密度な皮質脳波電極アレイの開発を継続して進めており、2021年には皮質コラムのスケールに迫る計測点サイズ0.05 mm四方、計測点間隔0.3 mmのレベルまで電極アレイの微細化に成功している。

電極アレイがカバーできる脳表の領域を保ちつつ高密度化を図る場合、計測点の多点化が同時に必要となる。この際、多数の計測点から伸びる信号線をどのように配線し増幅器に接続するかという点が大きな課題となり、これまで大幅な多点化が進んでこなかった。

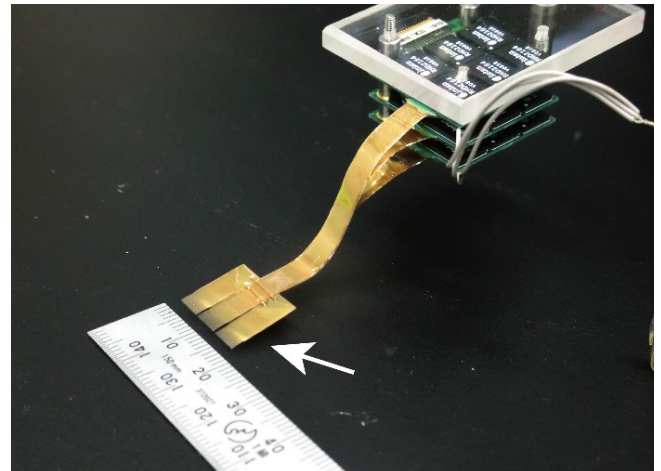


図4 開発した高密度多点皮質脳波電極アレイ矢印部の下面に、1,152個の計測点が配置されている。

例えば32計測点あたり1組の接続ケーブルとコネクタが必要であるとすれば、1,024計測点では32組ものケーブルとコネクタを使用する必要がある。この問題に対し、我々はごく薄く(20 μm)柔軟な皮質脳波電極を重ね合わせ、コネクタやケーブル無しにインターポーザ基板を用いて神経信号増幅多重化チップと統合することにより解決を図った。これにより、論文発表時点で世界最多となる1,152個の計測点を備えた電極アレイを作成した[8]。この電極アレイでは12.2計測点/ mm^2 の高い計測点密度を備えつつ、14×7 mmの計測エリアを確保することでサル運動野手指領域をカバーするのに十分な広さを両立することが可能となった(図4)。既報の情報通信研究機構研究報告(2018年)[9]で示した皮質脳波電極アレイ(計測点サイズ0.3 mm四方、計測点間隔0.7 mm、計測点数96点)と比較して密度が約4倍、計測点数が10倍以上と大幅な高密度多点化が進んだ。

4.3 高密度多点皮質脳波電極の機能的評価

連携研究先の大阪大学において、我々が開発した高密度多点皮質脳波電極アレイの性能評価実験が行われた。全身麻酔下のニホンザル1頭に対して、右脳の一次体性感覚野の手指領域(ブロードマン3b野及び1野)に電極アレイが設置された。左手の親指～小指に対して体性感覚刺激(2 mA, 0.2 mAの矩形波電流パルス)を個別に加えた際の皮質脳波が計測された(図5a)。

指を刺激してから約20 msの潜時ののち、1,152個の計測点のうち一部の計測点で数百 μV 程度の一過性の電位及びパワー変動が生じた(図5b)。感覚刺激を加えた際の、脳におけるこのような一過性の電位変化は体性感覚誘発電位(Somatosensory evoked potential: SEP)として知られており、ヒトやサル脳における感覚情報処理の過程を反映したものであると考えられてい

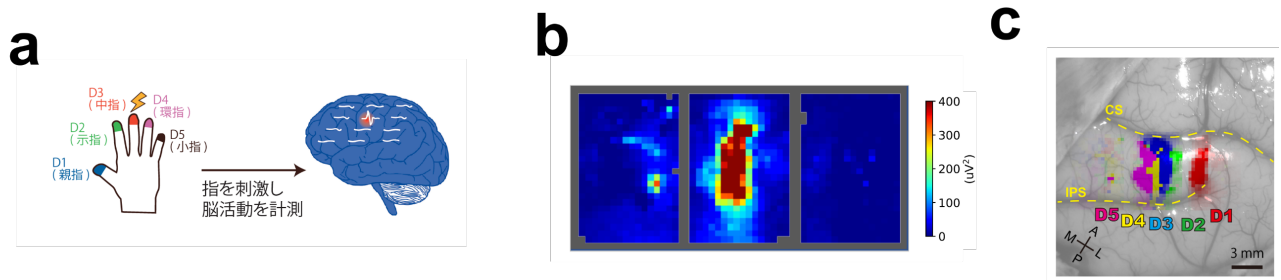


図5 高密度多点皮質脳波電極で計測された体性感覚情報
a: 評価の方法、b: 薬指の刺激後に得られた反応(加算平均)、c: 5指を刺激して得られた活動領域をマッピングした。

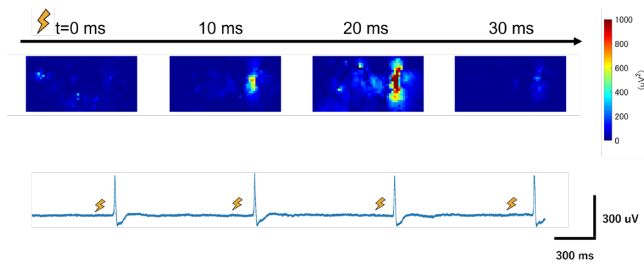


図6 高い時間解像度とシグナル・ノイズ比の実現
指刺激後に得られたパワー変化の時間的推移を示す。t=0 msは刺激タイミングを示す。
下段では1つの計測点から得られた電圧値の時間的推移を示した。黄色い印の位置で刺激が行われた。

る[10]。また、刺激する指を親指から小指へと変化させていくと、電位変動の生じる計測点が電極アレイ内の異なる部位へと移り変わってゆく現象が認められた。

このようにして得られた個々の指に対する反応領域をマッピングすると、感覚野に整然と配列した指の表現領域を精密に再構築することができた(図5c)。反応領域の配置構造は微小電極の脳内への刺入と移動を何度も繰り返して調査された既知の体性感覚地図[11]に合致していた。また、内因性光信号[12]や電位感受性色素、7テスラ fMRI[13]など種々のイメージング手法でも体性感覚地図が描出できることが知られているが、これらに匹敵あるいは凌駕する空間解像度で描出が可能であることが示された。

また、高密度多点皮質脳波は空間解像度に優れているのみならず、高いシグナル・ノイズ(S/N)比と時間的解像度を有していることはBMIへの応用において重要なポイントである。一般的に、非侵襲的手法においてはS/N比の問題から複数回の刺激や試行を行い、得られた結果を平均化してノイズを取り除くことによって結果が得られることが通常である。一方で本手法では、刺激によって生じた20ms程度の瞬時の活動変化を、平均化なしに高いS/N比で描出することが可能であった(図6)。

4.4 まとめと関連研究

以上より、高密度多点皮質脳波は光学的手法に匹敵

する空間解像度と電気的計測ならではの高い時間解像度を両立可能であることが示された。さらに、マイルドな侵襲性や小型軽量性といった特性から、高密度多点皮質脳波は次世代のBMIに必要な要素を兼ね備えた計測モダリティであるといえる。次世代BMIへの応用のためには体性感覚情報のみならず運動情報計測における性能評価を行うこと、また今回示されたような高品質な計測を長期的にわたって維持することも重要であり、更なる性能向上を目指して研究開発を継続している。

5 次世代大容量脳信号体内外無線通信技術の開発

前項で示したように、皮質脳波BMIの動作意図推定精度をより一層向上させるには、配線問題を解決しつつ計測点数を増やして、脳溝(脳^{しわ})の中を含むより広い脳表面からより多くの情報を得ることが有効であると考えられるが、完全埋込型システムとするためには、体内から体外へと大容量の神経信号を無線通信する必要が生じる。そこで我々は、前項の1,000chレベルの電極を脳表面の数か所に留置することを想定した電極数として、4,000ch以上の多点皮質脳波を体内から体外へ無線通信可能なシステムの開発を行っている。こうした大容量体内外無線通信を実現可能な通信方法として我々は超広帯域無線(Ultra-wideband、UWB)に着目している。UWBの特長の中で、大容量体内外無線通信に向けたものとしては、100Mbps以上の大容量通信が可能であるにもかかわらず広帯域通信であるために原理的に送信パワーを小さくすることが可能である点、アンテナサイズを小さく(1cm以下に)できる点などが挙げられる。我々は最大4,096chの皮質脳波計測が原理的に可能な超多点無線計測システムを開発した(図7)[14]。4,096chの皮質脳波を各chあたり1kHzでサンプリングし、12bitでAD変換した場合にデータレートは最大51.2Mbpsとなるが、開発したUWB送受信機は128Mbpsのデータレートを有しており、原理的には倍以上の電極数にも対応可能となっ

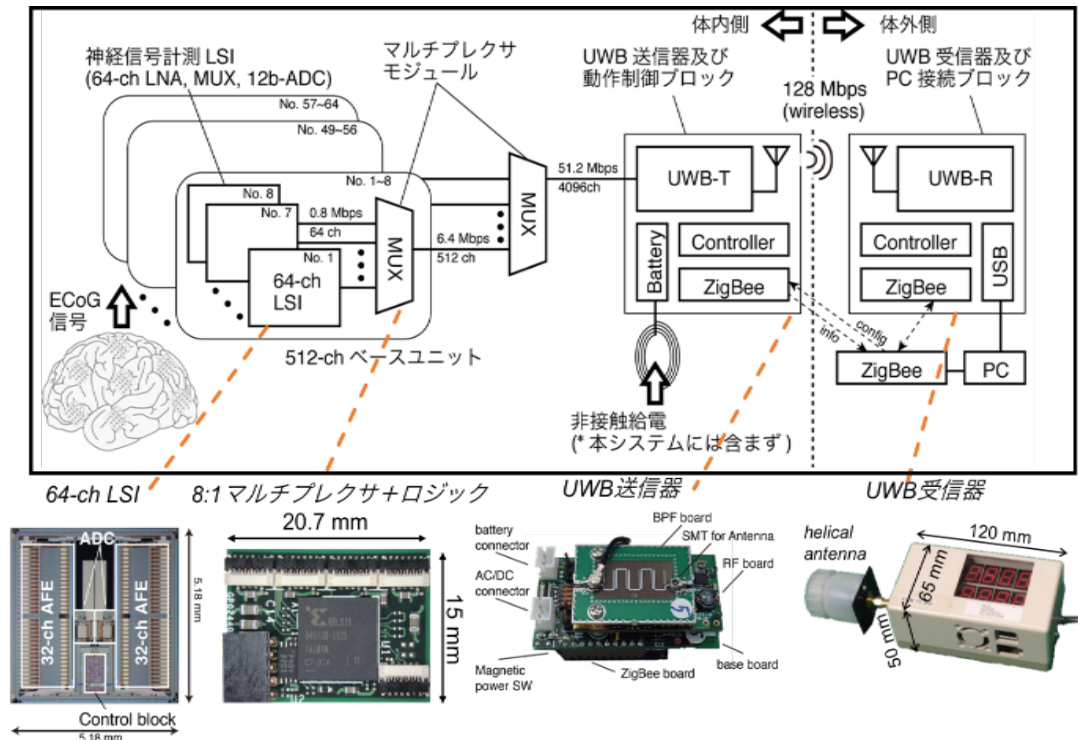


図7 開発した4,096 ch 皮質脳波無線計測システム

ている。UWB 無線通信は、人体近辺や人体内の通信をサポートする無線ボディアリアネットワーク (WBAN) として IEEE 802.15.6 において規格化されているが、さらにBMIに向けた規格となるよう改定に向けた活動も実施している。

6 おわりに

本稿では我々が大阪大学大学院医学系研究科ほかと連携して研究開発を行っている運動出力型 BMI システムに関連して、特に①完全埋込型皮質脳波計測システム、②多点高密度柔軟神経電極、③次世代大容量脳信号体内外無線通信技術について紹介した。当面の対象は侵襲型 BMI ではあるものの、得られた知見を活用することにより、最終的には社会に広く普及可能な非侵襲 BMI の高性能化を目指している。

謝辞

本稿で紹介した研究成果の一部は、大阪大学大学院医学系研究科脳機能診断再建学共同研究講座 (平田雅之特任教授ほかとの連携研究、文部科学省及びAMED 脳科学研究戦略推進プログラム (課題 A, BMI 技術) 並びに国立研究開発法人情報通信研究機構の委託研究によって得られたものである。ここに記して感謝の意を表する。

【参考文献】

- 1 Miller, K. J., Hermes, D., and Staff, N. P., "The current state of electrocorticography-based brain-computer interfaces," *Neurosurg. Focus*, vol.49, E2, 2020.
- 2 Yoshida, T., Sueishi, K., Iwata, A., Matsushita, K., Hirata, M., and Suzuki, T., "A High-Linearity Low-Noise Amplifier with Variable Bandwidth for Neural Recoding Systems," *Japanese Journal of Applied Physics*, vol.50, 04DE07, 2011.
- 3 Hirata, M., Matsushita, K., Suzuki, T., Yoshida, T., Sato, F., Morris, S., Yanagisawa, T., Goto, T., Kawato, M., and Yoshimine, T., "A Fully-implantable Wireless System for Human Brain-Machine Interfaces using Brain Surface Electrode: W-HERBS," *IEICE Trans. Communications*, E94-B, 9, pp.2448-2453, 2011.
- 4 Pakkenberg, B. and Gundersen, H. J. G., "Neocortical neuron number in humans: Effect of sex and age," *J. Comp. Neurol.*, vol.384, issue 2, pp.312-320, 1997.
- 5 Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., and Koch, C., "The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol.13, pp.407-420, 2012.
- 6 Freeman, W. J., Rogers, L. J., Holmes, M. D., and Silbergeld, D. L., "Spatial spectral analysis of human electrocorticograms including the alpha and gamma bands," *J. Neurosci. Methods*, vol.95, pp.111-121, 2000.
- 7 Slutzky, M. W., Jordan, L. R., Krieg, T., Chen, M., Mogul, D. J., and Miller, L. E., "Optimal spacing of surface electrode arrays for brain-machine interface applications," *J. Neural Eng.*, vol.7, 026004, 2010.
- 8 Kaiju, T., Inoue, M., Hirata, M., and Suzuki, T., "High-density mapping of primate digit representations with a 1152-channel μ ECoG array," *J. Neural Eng.*, vol.18, no.3, 2021.
- 9 海住ら, "ブレインマシンインタフェース基盤技術の研究開発," *情報通信研究機構研究報告*, vol.64, no.1, 2018.
- 10 Allison, T., McCarthy, G., Wood, C. C., Williamson, P. D., and Spencer, D. D., "Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. I. Cytoarchitectonic areas generating Short-latency activity," *J. Neurophysiol.*, vol.62, pp.711-722, 1989.
- 11 Nelson, R. J., Sur, M., Felleman, D. J., and Kaas, J. H., "Representations of the body surface in postcentral parietal cortex of Macaca fascicularis," *J. Comp. Neurol.*, vol.192, pp.611-643, 1980.
- 12 Shoham, D. and Grinvald, A., "The cortical representation of the hand

- in macaque and human area S-I: high resolution optical imaging," J. Neurosci., vol.21, pp.6820–6835, 2001.
- 13 Kolasinski, J., Makin, T. R., Jbabdi, S., Clare, S., Stagg, C. J., and Johansen-Berg, H., "Investigating the Stability of Fine-Grain Digit Somatotopy in Individual Human Participants," J. Neurosci., vol.36, pp.1113–1127, 2016.
- 14 Ando, H., Takizawa, K., Yoshida, T., Matsushita, K., Hirata, M., and Suzuki, T., "Wireless Multichannel Neural Recording With a 128-Mbps UWB Transmitter for an Implantable Brain-Machine Interfaces," IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, vol.10, no.6, pp.1068–1078, 2016.



海住 太郎 (かいじゅう たろう)

未来 ICT 研究所
脳情報通信融合研究センター
脳情報通信融合研究室
研究員
博士(工学)
神経工学、ブレインマシンインターフェース
【受賞歴】
2019年 電気学会 優秀論文発表賞



鈴木 隆文 (すずき たかふみ)

未来 ICT 研究所
脳情報通信融合研究センター
脳情報通信融合研究室
主任研究員
博士(工学)
神経工学、ブレインマシンインターフェース
【受賞歴】
2005年 日本生体医工学会 荻野賞