

# 研究報告書

## 「意図した方向を解読し移動車を操作する BMI の開発」

研究期間：平成 20 年 10 月～平成 24 年 3 月

研究者：高橋 晋

### 1. 研究のねらい

本研究は、独自に開発するマルチニューロン活動の長期間記録法と、マルチニューロン活動を正確かつリアルタイムに分離する手法を統合することで、行動している動物の神経回路網が表現する情報を正確にオンラインで解読する方法を確立します。そして、意図した移動方向という高次な脳情報を海馬神経回路網の活動から解読することで、動物が自ら全方向移動車を操作し目標点へ到達する BMI を開発し、更に海馬の機能的役割を解明します。

### 2. 研究成果

本研究は BMI の核となるデバイスを独自に開発し、そのデバイスを活用することで意図した方向に関する情報を脳から解読し、その脳情報に基づいて移動車を操作する脳-機械直結型インタフェース(BMI: Brain-Machine Interface)を開発することを目的としました。BMI の核となるデバイスについては、長期間安定的にマルチニューロン活動を記録するデバイス、及びその周辺デバイスを開発することに成功しました。更に、そこから記録されるマルチニューロン活動をリアルタイムに分離し、分析する装置の開発にも成功しました。これらに加えて、新皮質と脳深部から脳波を安定的かつ広範囲に記録するための全脳記録法についての開発も試みしました。

また、独自に考案した複数の行動課題をラットに訓練することに成功し、それらの課題を遂行しているラットの海馬から数百個のニューロン活動を計測しました。それら数百個のニューロンで構成されるニューロン集団の活動(ニューラルアンサンブル活動)から、機械学習法のサポートベクターマシンを活用することにより、本研究で解読対象としている意図した方向(行きたい方向)を高精度に解読することに成功しました。

この解読した「意図した方向」をもとに目標点へ到達するためには、特殊移動車が必要になります。また、動物の自然な動きを移動車で再現するには、静止位置からあらゆる方向に移動・回転を行なえる車が必要になります。そこで本研究では、ラット専用全方向移動車を設計し開発することに成功しました。更に BMI に活用するために、その全方向移動車にはラットの行動のモニタリング装置と、その無線制御装置も搭載しました。

以下では、それらの開発した BMI 専用デバイス群、意図した方向を定量的に評価するためのラットの行動課題、解読した「意図した方向」について、その詳細を説明します。

#### 1). 前置増幅器、小型マイクロドライブの開発

より多くのニューロン活動を海馬の広範な領域から計測するため、最大 10 本の Dodecatrode(12 連)電極をそれぞれ独立稼動可能な小型マイクロドライブをプリント基板技術(図1)と 3 次元造

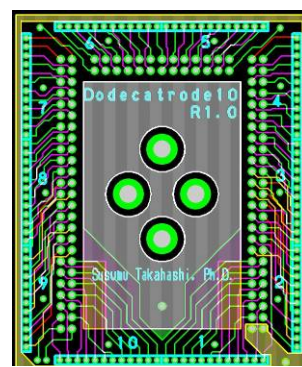


図1. 独自に開発した電極接点ボード

形技術(図2)を活用することで開発しました。更に、122チャンネルの前置増幅器(図3)を開発しました。具体的には、6層プリント基板を用いて可能な限りコンパクトな設計を行うことで、5cm×5cm基板上に高密度にICと電極接点を実装することに成功しました。

## 2). リアルタイム神経活動分析装置の開発

リアルタイムに複数のニューロン活動を分離する方法は、最新の信号分離技術である独立成分分析を応用したシステムがすでに完成しており、論文、特許としても発表していました。しかし、このシステムは汎用コンピュータ上に実装しているため、実行時間(データ収録、Spike Sorting 処理、神経活動解析及び出力処理に要する合計時間)が

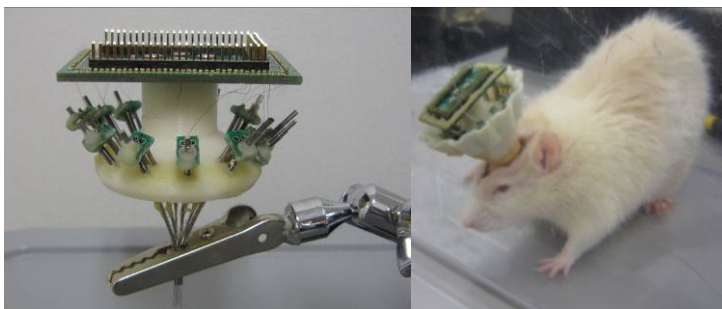


図2. 独自設計のマイクロドライブ(左)と装着したラット(右) マイクロドライブは独自設計のコーンで防御されている。

最長で40ミリ秒となっていました。神経活動解析の時間を十分にとり、なおかつ多様な神経情報を検出するためには、遅延を小さくし実行時間をできるだけ短縮する必要があります。そこで本研究では、神経活動計測・分離システムを、リアルタイムOSを組み込んだコントローラ上に実装することで、この最悪実行時間を10ミリ秒以下まで短縮することに取り組みました。プログラム言語Labviewを用いてプログラムを設計し、16bit A/Dコンバータを32チャンネル搭載するボード4枚とリアルタイムOS(Phar Lap ETS)を組み込んだコントローラを組み合わせることで、当初の目標通りに最悪実行時間を10ミリ秒以下とすることに成功しました。本システムは、12本のマイクロワイヤを一束にしたDodecatrode電極を10本同時に使用することが可能であり、リアルタイム処理だけに留まらず、計測した生データはすべてHDDへ保存可能です。

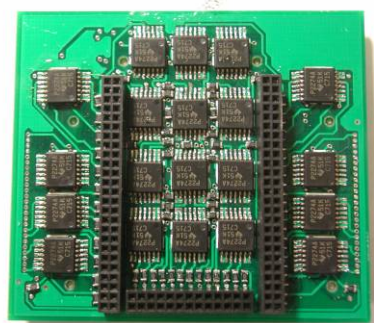


図3. 独自に開発した122チャンネル前置増幅器

## 3). 全脳記録法の開発

海馬からマルチニューロン活動を計測することに加え、新皮質から神経活動を計測するために、硬膜外電極の開発を行いました。具体的には、広範囲な脳部位での複数の神経活動を同時に記録するため、フレキシブルプリント基板を用いて可能な限りコンパクトな設計を行いました。プリント基板は、CAD(Computer Aided Design)ソフト上で設計・製作し、頭頂葉用に18点、前頭葉用に12点の計測点を1mm間隔で設けました。頭頂葉、前頭葉に関しては、留置部位により欠損があるものの、全体で20点以上の計測点で安定した記録を実現できました。この硬膜外電極については、平成23年度に特許出願を行いました。

更に、局所脳波と硬膜外脳波を同時記録可能なマイクロドライブと、ワイヤー電極に適合する

独立可動のマイクロドライブを組み合わせ、皮質から脳深部に跨る脳波とマルチニューロン活動を同時記録するための全脳記録ドライブの試作品(図4)を、3次元造形技術を活用することで開発することに成功しました。

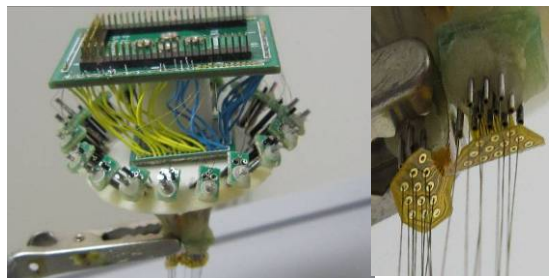


図4. 皮質脳波と局所脳波を同時計測するマイクロドライブの試作品

左:全体図、右:電極先端拡大図、皮質電極アレイの記録点に設けた貫通孔から局所脳波電極が貫通することで、深部脳波を記録可能にしている。

#### 4). 海馬ニューロン群のアンサンブル活動の解析(予備実験)

海馬ニューロン群の活動から意図した方向を解読するための予備的な研究を行いました。本研究課題の採択前に記録した遅延非見本合わせ課題遂行中のラット海馬マルチニューロン活動を解析しました。解読器としてサポートベクターマシン(SVM)を活用し、海馬ニューロン群のアンサンブル活動が持つ情報量を評価したところ、ラット海馬は呈示された刺激の比較情報を抱負に持っていることを明らかにすることができ、その成果は *BMC Neuroscience* 誌に掲載しました。また、海馬の近接したニューロンの1ミリ秒以下の精度での同時発火が、単一ニューロンの発火頻度に匹敵する情報を持っていることも解明することができました。この結果は、同期発火が意図した方向を解読するための情報源に成り得ることを示唆しています。この成果は、*Frontiers in Neural Circuits* 誌に掲載しました。

#### 5). 意図した方向の解読

脳内報酬刺激を活用することで、視覚弁別課題と交代反応課題をラットに学習させることに成功し、海馬ニューロン群のアンサンブル活動を独自に開発したマルチニューロン活動記録法により長時間にわたり記録しました。そして、本研究計画の最終目標である「意図した方向」(行きたい方向)を表現するニューロンが海馬に多数存在することを明らかにすることができました。この海馬CA1野にある単一ニューロンの発火パターンから、視覚弁別課題と交代反応課題のどちらにおいても行きたい方向を解読できることがわかりました。更に、サポートベクターマシンを活用することで、海馬から同時記録された200個以上のニューロンのアンサンブル活動から、最高90%以上の精度で行きたい方向を解読できることがわかりました。

## 6). 全方向移動車の開発と実験

ラットの自然な動きを移動車で再現するために、静止位置からあらゆる方向に移動・回転を行なえるラット専用の全方向移動車を開発しました(図 5)。更に視覚弁別課題、交代反応課題を、移動車内のラットに訓練するため、移動車の筐体にノーズポークセンサと LED ランプを設置し、遅延期間をラットへ明示的に知らせる機能を全方向移動車に付加しました。更に、複数の課題を制御するため、全方向移動車にマイコンを組み込むとともに、多入力の無線コントローラを搭載しました。

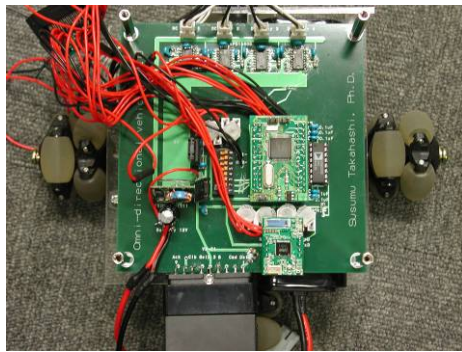


図 5. 独自開発のラット専用全方向移動車

車輪が前後左右にあることにより、静止位置からあらゆる方向へ移動ができ、回転も可能。中央に搭載されているマイクロコントローラにより、複数の行動課題を制御し、無線でメインコンピュータとの通信も可能。

## 3. 今後の展開

本研究から、海馬 CA1 野から数百個の錐体細胞の活動を計測することで、行きたい方向、すなわち意図した方向を解読できることがわかりました。海馬 CA1 野の数百のニューロン活動をリアルタイムに計測し解析することは従来手法では困難でしたが、本研究課題ではそれを可能にするリアルタイム神経活動分析装置を開発しました。更に、そのニューロン活動を安定的に長期間計測する電極留置技術や、ノイズ低減用の多チャンネルヘッドアンプなども独自技術により開発しています。本研究で開発したこれらのデバイス群を結集し、海馬 CA1 野から数百のニューロン活動をリアルタイムに計測・分析すれば「意図した方向」をリアルタイムに解読することが可能です。その解読した「意図した方向」を、やはり本研究で開発した全方向移動車の動作命令とすれば、四肢を動かすことなく脳から直接的に解読しなければならない意図に基づき、行きたい方向へ移動することが可能な高度な脳-機械直結型インタフェース (BMI: Brain-Machine Interface) を完成させることが可能となります。

しかしながら、この新規な BMI を人間に応用するためには様々な技術的課題があります。まず、より安定した解読性能を発揮するために、更なる計測信号数の増加が必要となります。また、これと同時に、装着するデバイスを意識させないための高密度・軽量化が必要となります。また、海馬 CA1 野は脳の深部にあり、侵襲性が非常に高い電極を刺し入れる必要があるため、その装着は現状の技術では危険を伴います。そこで、本研究で着手した非侵襲性を高めるとともに脳全体から神経活動を記録することができる全脳記録法の開発を更に推し進めることで、大脳新皮質から意図した方向を解読する試みを続ける必要があります。

本研究を更に進展させることで、これらの技術的課題を着実に解決していくことにより、医療技術のみではなく、健常者にも応用可能な BMI の基盤技術として本研究の成果を展開していきたいと考えています。

## 4. 自己評価

本研究の目標は、BMI の核となるデバイスを新規に開発し、そのデバイスを活用することで、意

図した方向を解釈し、それらのデバイスと解釈法を結集することで革新的な BMI を開発することでした。この目標に従い、BMI の核となるデバイスについては、当初の目標通りに長期間安定的にマルチニューロン活動を記録するデバイス、及びその周辺デバイスを開発することに成功しました。更に、そこから記録されるマルチニューロン活動をリアルタイムに分離し、分析する装置の開発にも成功しました。これらに加えて、新皮質から脳波を安定的かつ広範囲に記録するための全脳記録法についての開発にも取り組みました。これら開発したデバイス群は、本研究のみならず、今後開発されるあらゆる侵襲型 BMI の基盤技術となりえます。

また、独自に考案した複数の行動課題を同一のラットに連続的に行なうように訓練することに成功し、それらの課題を遂行しているラットの海馬から数百個のニューロン活動を計測しました。それら数百個のニューロンで構成させるニューロン集団の活動(ニューラルアンサンブル活動)から、機械学習法のサポートベクターマシンを活用することにより、本研究で解釈対象としている意図した方向(行きたい方向)を高精度に解釈することに成功しました。この発見した海馬で表現される「意図した方向」は、外部刺激や記憶などに左右されない頑健さをもっているため、運動に至る前に脳内から検出することができる意図に関連する有用な情報だと考えられました。そのため、将来開発される高度な BMI の基盤情報となることが十分に期待できます。

当初の目標通りに、解釈した「意図した方向」をもとに目標点へ到達するためのラット専用全方向移動車の開発に成功しました。この移動車は、動物の自然な動きを再現できるばかりではなく、脳内情報を適切に検証するための様々な工夫が施されているため、そのノウハウは将来に開発されるリハビリテーションをはじめとする医療用 BMI に十分に活用できると期待されます。

当初の目標では、意図した方向を解釈する BMI の開発を研究期間中に完了する予定でしたが、開発したデバイス群を BMI として統合する段階には至っておりません。今後の研究では、本研究で開発したデバイス群と、発見した海馬ニューラルアンサンブル活動で表現される意図した方向、および開発した全方向移動車を組み合わせることにより、意図した方向を解釈し移動車を操作する BMI を完成させたいと考えています。

## 5. 研究総括の見解

従来から蓄積された独自開発のマルチニューロン活動の記録および分離技術等を活用し、動物の活動意図をオンラインで解釈する実験系を構築した。この実験系は海馬からの神経活動記録を分析し、動物の行動意図を推測し、独自に開発した全方向移動車を駆動することにより、その推測を検証した。これらの結果は、脳情報解釈型 BMI 開発に重要な基礎を与えたと考えられる。

## 6. 主な研究成果リスト

### (1) 論文(原著論文)発表

1. Y. Sakurai and S. Takahashi, Dynamic synchrony of local cell assembly, *Reviews in the Neurosciences*, Vol. 19, No.6, pp. 425-440, 2008.
2. S. Takahashi and Y. Sakurai, Sub-millisecond firing synchrony of closely neighboring pyramidal neurons in hippocampal CA1 of rats during delayed non-matching to sample task, *Frontiers in Neural Circuits*, 3:9, 2009.

3. S. Takahashi and Y. Sakurai, Information in small neuronal ensemble activity in the hippocampal CA1 during delayed non-matching to sample performance in rats, 10:115, 2009

(2)特許出願

無し

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物等)

**国際招待講演**

Takahashi, S (2010). Can spikes originated from soma and dendrite be extracted from extracellular recordings?, Janelia Workshop on Challenges in Extracellular Electrophysiology: Data Extraction, USA (May 17, 2010) (Invited).

Takahashi, S (2009). Toward a BMI for controlling an omni-directional vehicle using intended movement directions estimated from hippocampal neuronal ensemble of rats, Second bilateral German-Japanese Workshop -Computational Neuroscience-, Germany (May 27, 2009) (Invited).

**国際会議**

Ishino, S., Takahashi, S. and Sakurai, Y., (2011). Behaviors and hippocampal neuronal activity in a serial reaction time task in rats, Society for Neuroscience meeting, USA, (November 15, 2011).

Sakurai Y. and Takahashi, S (2011). Brain Freedom from Body : Neuronal Activity during Goal-Approach by Behavior and Goal-Operation by BMI in the Rat, International Symposium on Adaptive Motion in Animals and Machines, Hyogo (October 11, 2011).

Nakazono, T, Takahashi, S. and Sakurai, Y., (2010). A new behavioral task to detect cell assembly dynamics caused by internal information types, Society for Neuroscience meeting, USA, (November 17, 2010).

Ishino, S., Takahashi, S. and Sakurai, Y., (2010). Neuronal mechanisms of sequential information processing in rats , Society for Neuroscience meeting, USA, (November 14, 2010).

Takahashi, S. and Sakurai, Y., (2008). Hippocampal neuronal ensembles act as comparator during delayed non-matching to sample performance in rats, Society for Neuroscience meeting, USA, (November 16, 2008).

**国内招待講演**

高橋晋 (2009). 意図した方向を解読し全方向移動車を操作する BMI の開発. ニューロコンピューティング研究会. 奈良. (2009年7月13日)(招待講演).

高橋晋、櫻井芳雄 (2008). 意図した方向を解読し全方向移動車を操作する BMI の開発. 第18回日本神経回路学会. 筑波. (2008年9月24日)(招待講演).

## 国内会議

- 高橋晋(2011). 全脳記録法: マルチユニット、局所脳波、皮質脳波の同期記録. 第34回日本神経科学大会. 横浜.(2011年9月17日).
- 中園智晶、高橋晋、櫻井芳雄 (2011). 異なる内的認知におけるラット海馬ニューロン活動の解析. 第34回日本神経科学大会. 横浜.(2011年9月17日).
- 石野誠也、高橋晋、櫻井芳雄 (2011). 系列行動における反応方略の神経メカニズム. 第34回日本神経科学大会. 横浜.(2011年9月16日).
- 櫻井芳雄、高橋晋(2011). ニューラルオペラントはラット海馬ニューロンの発火頻度と同期発火を変化させる. 第34回日本神経科学大会. 横浜.(2011年9月15日).
- 高橋晋 (2010). スパイクソーティング手法の理論と実際. 第33回日本神経科学大会. 神戸.(2010年9月4日)(シンポジウム).
- 中園智晶、高橋晋、櫻井芳雄 (2010). 異なる内的認知プロセスを担うセル・アセンブリ・ダイナミクスを解析するための行動課題. 第33回日本神経科学大会. 神戸.(2010年9月3日).
- 石野誠也、高橋晋、櫻井芳雄 (2010). ラットの系列反応時間課題における順序情報処理. 第33回日本神経科学大会. 神戸.(2010年9月3日).
- 高橋晋 (2010). 行動中のラット海馬における錐体細胞の細胞体と樹状突起が表現する場所情報とサブミリ秒の同期現象. 第87回日本生理学会大会. 盛岡.(2010年5月21日)(シンポジウム).
- 高橋晋 (2009). 大規模マルチニューロン活動記録と無線制御の全方向移動車を備えた BMI の試み. 第32回日本神経科学学会大会. 名古屋.(2009年9月16日).