

脳情報を解読し操作する脳—機械直結型医療システムの研究開発（152107008）

Development of medical Brain—Machine Interface system

研究代表者

高橋晋 同志社大学

Susumu Takahashi Doshisha University

研究期間 平成 27 年度～平成 29 年度

概要

本研究開発は、脳機能ネットワークの働きを解読し操作する革新的医療システムを創出する。具体的には、複数のニューロン活動を同時計測するマルチニューロン活動記録法、オプトジェネティクスによる細胞種選択的な光刺激法をリアルタイムに直結し、脳機能ネットワークの動態を解析すると同時に制御するシステムを創出する。

1. まえがき

本研究開発は、ICT により健康で自立して暮らせる社会を実現するために、脳機能ネットワークの働きを解読し操作する革新的医療システムを創出する。具体的には、研究代表者が独自開発してきた複数のニューロン活動を同時計測するマルチニューロン活動記録法、オプトジェネティクスによる細胞種選択的な光刺激法を、情報通信技術を活用することでリアルタイムに直結し、脳機能ネットワークの動態を解析すると同時に制御する脳—機械直結型医療システム(medical Brain-Machine Interface: mBMI)を創出する。そして、従来の脳深部刺激法に代わる、より優れた医療システムとして活用することで、本開発システムの有効性を定量的に評価する。

2. 研究開発内容及び成果

本研究開発において最終目標として創出する mBMI の核となる技術、すなわち脳情報解読技術と、脳活動記録・刺激技術を確立し、それらを直結させ 10ms 以下の確定性をもつリアルタイム化を達成することに成功した。そして、既存の脳深部刺激(Deep Brain Stimulation: DBS)法に対して、刺激の期間、回数、強度を減少させ、改善効果の持続時間を伸ばす mBMI 技術を創出することができた。更に、本研究で開発した mBMI を活用することで、刺激の回数を数 Hz 程度にまで減少させることに成功し、光遺伝学を活用することで、その対象を抑制性細胞である PV 陽性細胞に限定することも可能になった。130Hz の連続刺激で、改善効果の持続時間は数十秒である従来の DBS 法に比して、本手法は、刺激の期間、回数、強度を減少させることが示唆されると同時に、改善効果を 5 倍以上伸ばすことに成功した。このため、当初設定した目標を着実に達成することができた。本研究成果は、国際学術論文 7 報、国内解説論文 4 報、国際会議抄録 1 件、学会発表 12 件、報道発表 1 件、報道掲載 1 件、特許登録 1 件として報告した。詳細は以下になる。

2.1 脳情報解読技術の開発

まず、複数の神経細胞活動と局所脳波を同時に記録するオフラインシステムを確立した。そして、そこから記録されたデータから、脳機能ネットワーク動態を単一ニューロンから領野レベルまで一挙に推定する手法を確立した。そして、統計的解析法のベイズ推定を活用することによって、その計測されたデータから、脳内で表現されている情報を解読する手法を開発した。これらの開発手法の性能を評価するため、脳深部の海馬において 120Hz 周波数帯に出現する特異的な脳波—鋭波—に着目し、本研究において開発

した脳情報解読技術を活用することで、動物が特定の位置に居る時に高頻度に活動する海馬の神経細胞—場所細胞—の活動パターンを解析した。その結果、動物が歩行している際の神経細胞の活動パターンが、立ち止まっている際には約 10 倍速の早送りモードで再現されていることを解明した。そして、その早送りモードで活動する神経細胞活動から、動物が将来に移動する軌跡を、動き出す数百ミリ秒前から解読することができた (図 1)。

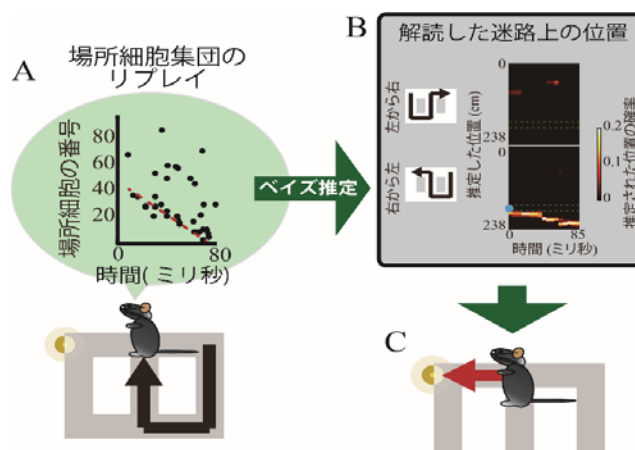


図 1. 本研究で開発した脳情報解読技術を活用し、海馬の場所細胞の再活性化(リプレイ)から移動軌跡を解読

2.2 脳活動記録・刺激技術の開発

運動に関与する脳領域にアクセスするため、電極留置装置を独自に設計・開発した。3D CAD による設計と 3D プリントによりプロトタイプを迅速に作成し、動物でのテスト実験を繰り返すことで、8 本(総計 32 チャンネル: 4 チャンネル(Tetrode)×8)の脳深部マルチニューロン活動・局所脳波記録用電極、2 本の刺激用光ファイバを頭部固定し、それぞれを独立に可動できるマイクロドライブを開発することができた。

2.3 リアルタイム化

複数の神経細胞活動と局所脳波を同時に記録するオフラインシステムをリアルタイム化した。具体的には、PD モデル動物において顕著に増加するベータ波と呼ばれる 10Hz から 30Hz 周波数帯の脳波のパワーをリアルタイムに検出し、その周波数帯に特異的に活動する神経細胞活動を収集する計測システムを開発した。

2.4 mBMI を活用した脳情報フィードバック刺激

mBMI を活用することで、特定の脳波位相に合わせて特定の神経細胞を光刺激する、脳情報フィードバック刺激システムを構築することに成功し、その評価実験を行った。まず、脳情報フィードバック刺激として、健常側半球のベータ波位相に合わせ、PD 側半球の運動野にある PV 陽性細胞を興奮させる実験を行った。その結果、図 2A に例示したようにどの位相で刺激した場合においても、最初の無刺激期間に対して、最大移動距離に統計的な有意差があり、短くなっていた、すなわち PD 症状が悪化した。また、ベータ波の位相に合わせ、健常側半球の運動野にある PV 陽性細胞を興奮させる実験を行った。健常側半球のベータ波に合わせて刺激した場合は、先の実験と同様に PD 症状が悪化した。これに対して、PD 側半球のベータ波に合わせて刺激した場合は、図 2B に例示したように、peak 以外の位相では、最初の無刺激期間に対して最大移動距離に統計的な有意差が認められ長くなっていた、すなわち PD 症状が改善した。従来の DBS 法では、刺激の改善効果はほとんど持続しないが、本実験では、5 分間の無刺激期間においても改善効果が持続的に認められた。

次に、シータ波の位相に合わせ、PV 陽性細胞を興奮させる実験を実施した。まず、PD 側半球のシータ波の位相に合わせ、PD 側半球の運動野にある PV 陽性細胞を興奮させる実験を行った。その結果、図 2C に例示するように、PD 側のシータ波の Falling 位相で刺激した場合においてだけ、最大移動距離に統計的な有意差が認められ、大きくなっていると考えられた。すなわち特定のシータ波位相でフィードバック制御すると PD 症状が改善されることを示唆している。そして、5 分間の無刺激期間においても改善効果が持続した。

また、PD 側のシータ波の位相に合わせ、健常側半球の運動野にある PV 陽性細胞を興奮させる実験を行った。結果として、図 2D に例示したように最大移動距離に有意な差が認められなかった。この結果は、健常側のベータ波に合わせて刺激した場合においても同様であったため、運動野でのシータ波刺激自体には、運動機能への影響が少ないことを示唆しているとともに、先のベータ波に合わせた刺激の結果を合わせて考慮すると、ベータ波と PD 症状との因果関係があることを強く支持している。

3. 今後の研究開発成果の展開及び波及効果創出への取り組み

今後は、mBMI を活用し PD 症状を改善方向へ導く刺激パラメータを更に探索することで、頑健性を高めたい。それには、マウス・ラットだけではなく、霊長類に属するマーモセットなども対象とした実証実験が不可欠だと考えている。そのためには、そのような実証実験を通して、本開発技術システムの汎用性を高める必要があると考えている。本研究開発を通して得られた知見は、パーキンソン病などの神経変性疾患を改善するために臨床活用されている DBS や、経頭蓋磁気刺激法などにも転用できるため、今後は、慢性疼痛、強迫性障害などの症状改善法への波及効果も視野に入れ研究を進展させたい。

4. むすび

従来の DBS 法では、症状改善効果は数十秒間、あるいはほとんどないと考えられており、刺激を停止するとその改善効果はただちに失われる。また、刺激回数は、約 130Hz と高頻度であり、電気刺激であるため、神経組織を損傷してしまうほど強度が高い。これに対して、本研究で開発した mBMI による PD 症状の改善効果は、5 分間以上持続

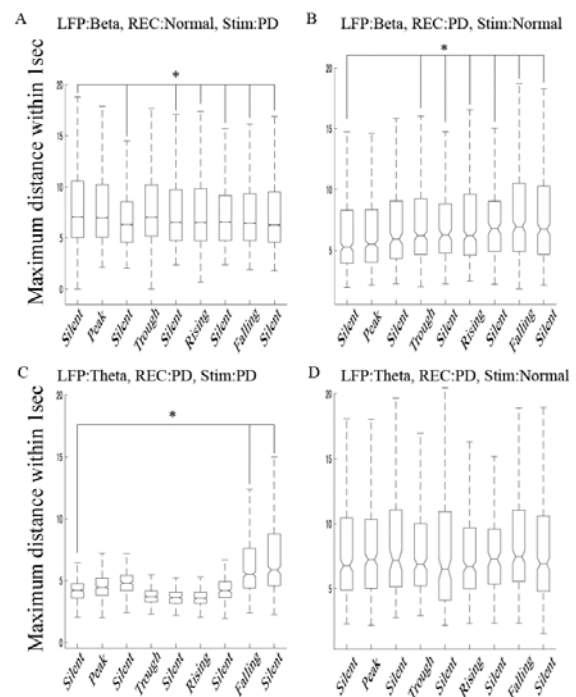


図 2. 本システムを活用することで得られた PD 症状の改善効果の例

することが確認できたため、DBS の改善効果を最大 1 分間と考えたとしても、5 倍以上伸ばすことができた。また、刺激の期間や回数については、昼夜を問わず連続的に刺激する DBS に比して、本手法は、少なくとも 5 分間の刺激停止期間を置くことができた。そして、刺激の回数については、シータ波(4-12Hz 帯)やベータ波 (13-30Hz 帯)に合わせて刺激するため、130Hz の DBS に対して、25%以下の刺激回数で効果を得ることができた。強度については、光遺伝学を活用することで、神経細胞種特異的に刺激をすることができるため、刺激そのものや光感受性タンパク質の発現による影響で細胞が死滅する可能性があるが、無差別に神経組織を壊す DBS に比して強度が低いと考えられた。したがって、本研究の当初目標とはすべて達成することができた。

【誌上発表リスト】

- [1] Takahashi, S., “Episodic-like memory trace in awake replay of hippocampal place cell activity sequences”, *eLife* Vol. 4 e08105 (2015 年 10 月 20 日)
- [2] Mizutani, K., Takahashi, S., Okamoto, S., Karube, Y., Fujiyama, F., “Substance P effects exclusively on prototypic neurons in mouse globus pallidus”, *Brain Structure and Function*, Vol.222,pp.4089-4110, (2017 年 6 月 17 日)
- [3] Ishino, S., Takahashi, S., Ogawa, M., Sakurai, Y., “Hippocampal-prefrontal theta phase synchrony in planning of multi-step actions based on memory retrieval”, *European Journal of Neuroscience*, (2017 年 2 月 23 日)

【報道掲載リスト】

- [1] “記憶を司る海馬が特定の出来事（エピソード）を思い出す仕組みを解明”、2015 年 10 月 14 日

【本研究開発課題を掲載したホームページ】

<https://www.takahashilab.com/research-blog>