

[論文の内容の要旨]

ブレイン・マシン・インタフェースのための 神経電極・計測技術に関する研究

指導教員 満洲邦彦教授
東京大学大学院医学系研究科
平成 17 年 4 月進学
医学博士課程
生体物理医学専攻
谷口徳恭

1. はじめに

筋電や脳波などのような手足を動かす際に生体が発生する電氣的信号から、手足の動きの意図情報を取得し、意図する手足の動きと、義手義足の動作とを繋ぐ技術の開発が行われてきた。このようなインタフェース技術を総じてブレイン・マシン・インタフェース (BMI) と呼ぶ。

我々は、歩行の代替を目的とした BMI システムの開発を行っている。そこで、動物実験としてラットの大脳皮質一次運動野 (M1) の神経発火を計測し、歩行動作に関連する神経細胞の発火頻度情報に基づき、ラット搭載車 (RatCar) の車両動作を制御するシステムの研究・開発を行っている。

このような、BMI の研究では、脳から神経細胞の活動情報を取得する必要がある。動物種や計測目的に応じた電極が必要となるが、その電極を自作するにあたり、目的に応じた配置変更が困難であったり、正確な電極の配置が困難であったり、つけ加えて製作に多くの時間と煩雑な作業があることが課題としてあげられる。そこで、本研究では実験目的に応じた配置変更が容易で、正確な電極の配置を可能とし、さらに短時間で製作可能で安価な神経電極の開発を試みた。

2. 多チャンネル電極アレイの設計と製作

2.1. 多チャンネル電極の設計

運動に関連する信号の取得に適した電極の開発のために、3種類の電極の設計を行う。

- ① 大脳皮質の広範囲を対象とする
- ② M1 の前肢・後肢・体幹を対象とする
- ③ M1 の前肢・後肢を対象とする

それぞれの目的で設計された電極アレイは、

- ① 広範囲型アレイ
 - ② 3列型アレイ
 - ③ 分離型アレイ
- と呼ぶこととする。なお、電極配置を容易にするため、透過型電子顕微鏡用グリッド (TEM グリッド) を利用する。

2.1.1. 広範囲型アレイ

TEM グリッドのできる限り広範囲から信号の計測を行うために、全ての領域に均等に配置することが必要となる。そこで、TEM グリッドの全体に2本1組として11カ所に配置を行った(図2.1-1)。それぞれの電極間隔は $680\mu\text{m}$ となるよう設計を行った。

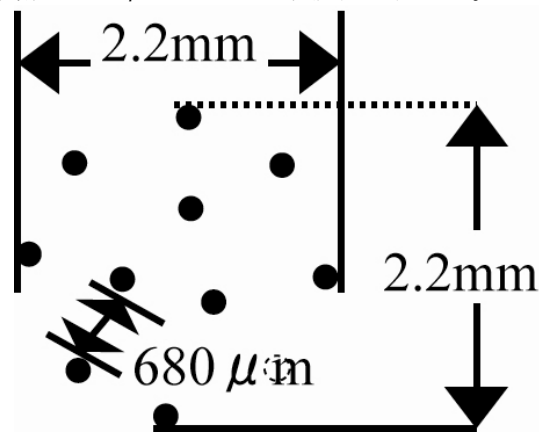


図 2.1-1 広範囲型アレイの電極配置設計図

●は各電極配置点を示す。1カ所の配置点につき2本の電極を配置した。
電極間隔は $680\mu\text{m}$ となり、縦横の幅は2.2mmとなった。

2.1.2. 3列型アレイ

電極は前肢・後肢を含むM1の領域に広範囲に配置する必要がある。そこで電極間隔を $120\mu\text{m}$ とし、頭側尾側方向の長さが2mmであり、内側外側方向の幅を $400\mu\text{m}$ とする設計を行った(図2.1-2)。

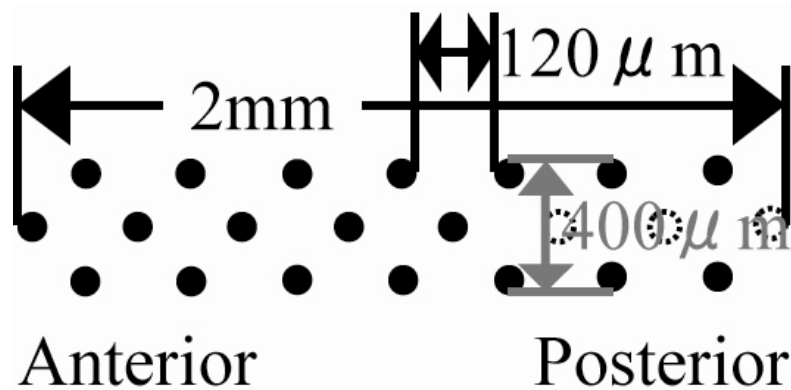


図 2.1-2 3 列型アレイの電極配置図

●は各電極配置点となる。1カ所の配置点につき1本の電極を配置する。
電極間隔は $120\ \mu\text{m}$ となり、横幅は 2mm 、縦幅は $400\ \mu\text{m}$ となった。

2.1.3. 分離型アレイ

M1 の前肢と後肢に対応する領域に集中して電極を配置する必要がある。電極配置は3列型アレイを基本として設計を行った。3列型アレイを基本とした設計であるため、電極間隔 ($120\ \mu\text{m}$) 及び全長 (2mm) は変わらない。しかし、アレイの中央部分 (体幹に相当する領域) に一部電極の存在しない領域を $500\ \mu\text{m}$ にわたり設けた。幅は3列型アレイの2倍程度の $770\ \mu\text{m}$ となった (図 2.1-3)。

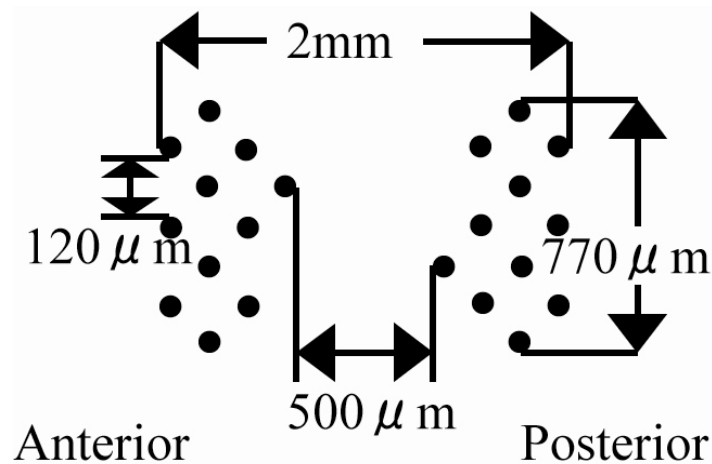


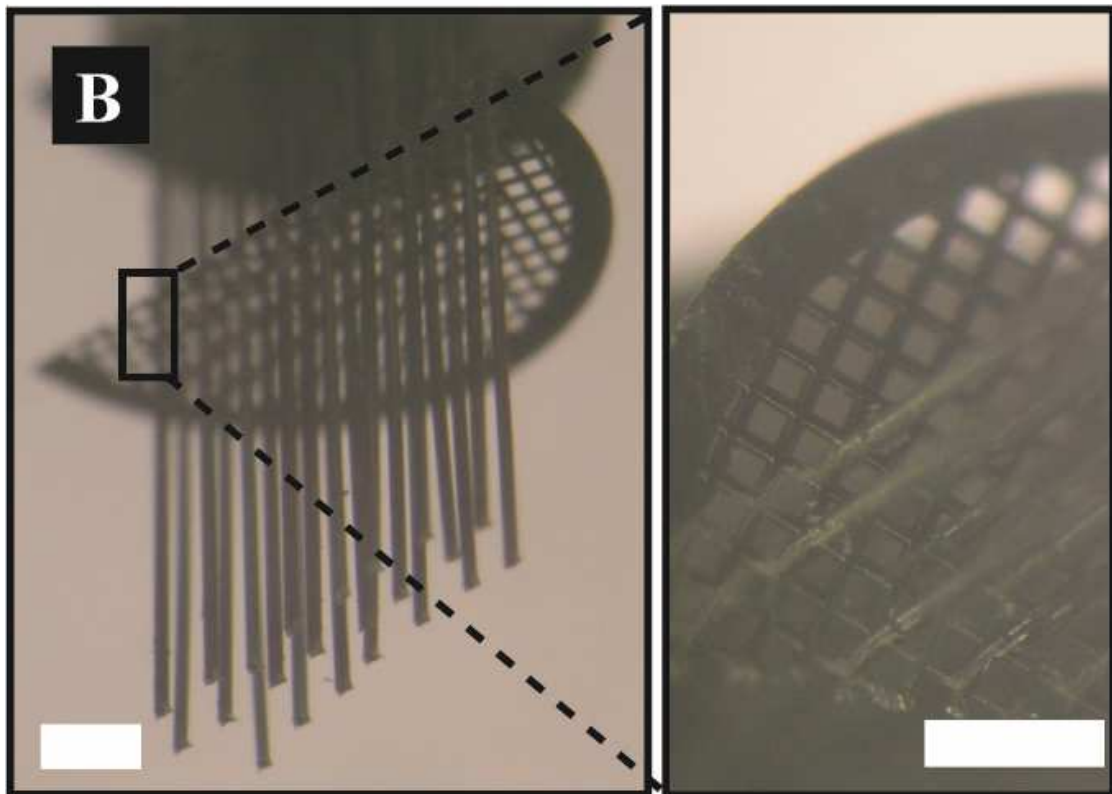
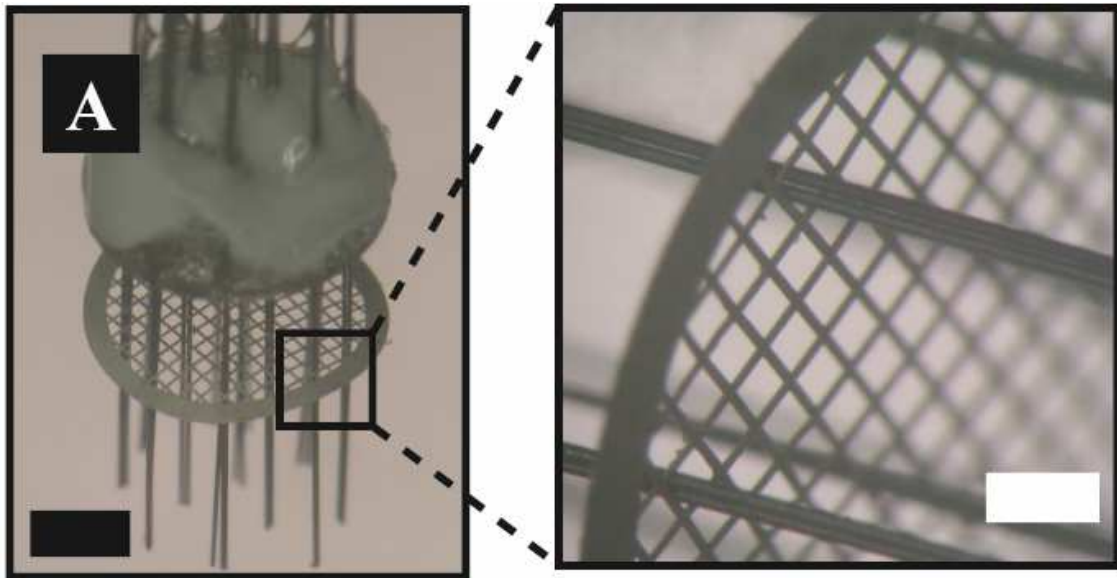
図 2.1-3 分離型アレイの配置図

●は各電極配置点を示す。1カ所の配置点につき1本の電極を配置する。
電極間隔は $120\ \mu\text{m}$ となり、横幅は 2mm 、縦幅は $770\ \mu\text{m}$ となった。
電極群の前側・後側に $500\ \mu\text{m}$ にわたり電極のない領域を設けた。

2.2. 多チャンネル電極の製作

2.2.1. 製作結果

TEM グリッドを 2 枚配置し、設計された 3 種類の電極の配置に基づいた格子穴に電極を通した。その 2 枚の TEM グリッドを互いに引き離し、電極アレイの製作を行った (図 2.2-1)。



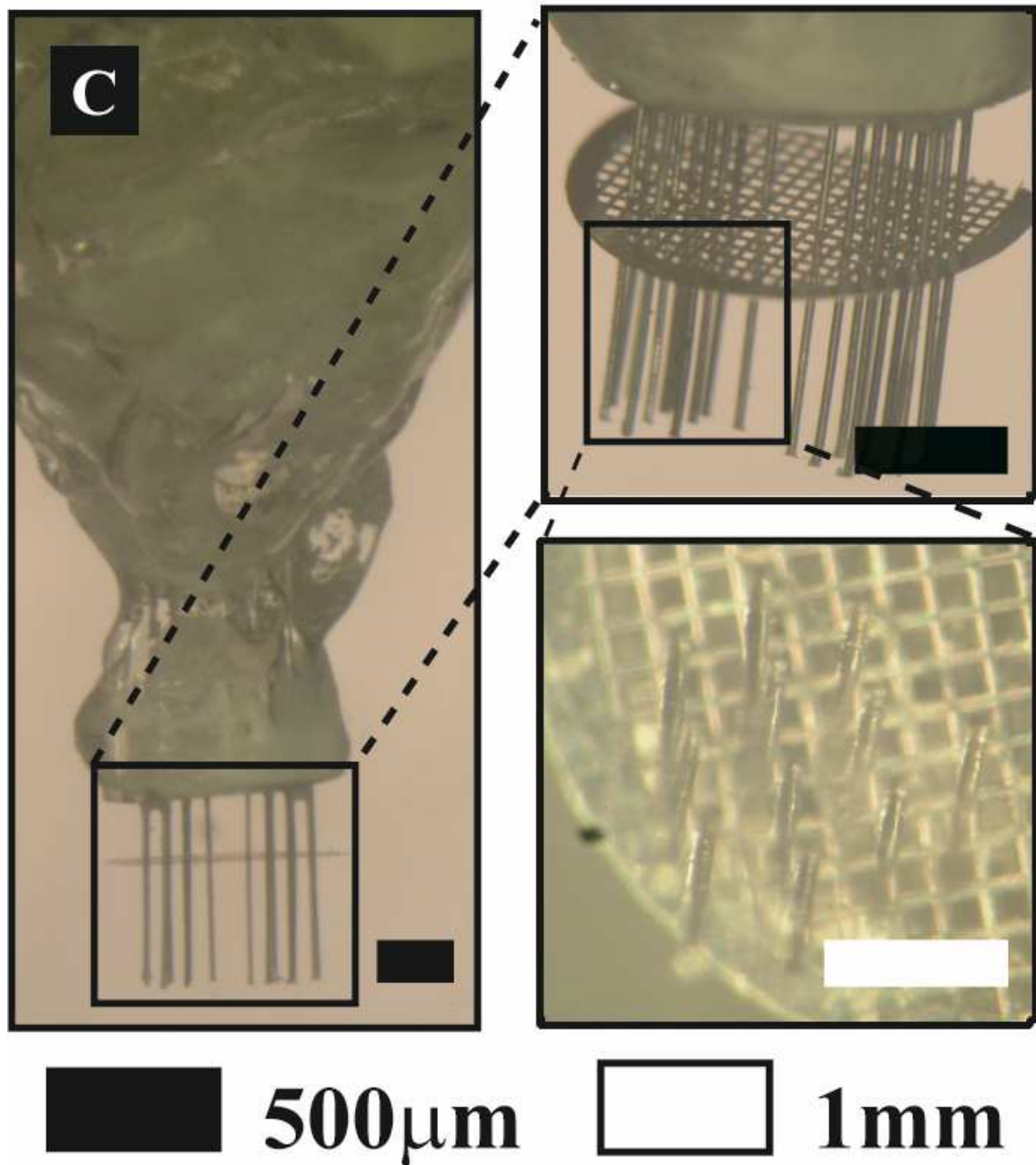


図 2.2-1 TEM グリッドを用いた電極アレイ
A:広範囲型アレイ B:3列型アレイ C:分離型アレイ

2.2.2. 製作精度

製作された電極アレイの配置設計値との誤差については、光学顕微鏡を用い定量化を行った。3種類の電極アレイのうちそれぞれ7個につきその精度について評価を行った。光学顕微鏡によりグリッド穴の本来の水平方向位置と電極先端の水平方向の位置関係についての誤差を求めたところ、広範囲型： $95.2 \pm 58.5 \mu\text{m}$ 、3列型： $34.6 \pm 24.36 \mu\text{m}$ 、分離型： $38.3 \pm 25.6 \mu\text{m}$ であった

[論文の要旨]

(それぞれ $n=7$, 平均±標準偏差を示す)。また、電極の先端位置の垂直方向の標準偏差の平均値は、広範囲型：103.8 μm 、3列型：21.5 μm 、分離型：112.7 μm であった。

2.2.3. 製作に要する時間

22本のワイヤ電極を TEM グリッドの格子穴に通し、2枚の TEM グリッドを分離させ上部の TEM グリッドを接着剤で固定するまでに要した時間は、広範囲型アレイが 13分±2分、3列型アレイが 15分±2分、分離型アレイが 14分±3分であった(それぞれ平均±標準偏差を示す。 $n=6$)。また、ワイヤをコネクタにハンダ付けし、電極アレイの整形を行うのに要した時間は広範囲型アレイが 18分±4分、3列型アレイが 20分±5分、分離型アレイが 20分±2分であった。各アレイの設計については、約1日であった。

2.2.4. 製作に要する費用

また、本アレイを組み上げるために必要な材料費は電極ワイヤから自作を行う場合では、1000円以内であった。(参考価格：グリッド：100円、タングステンワイヤ：400円、パリレン：100円、接着剤：100円、コネクタ：100円)

2.3. 考察

本研究では、電極のアレイ化に TEM グリッドを利用したことで、多点化が容易であり、容易に正確な電極の配置を行うことができる点で優れている。しかし、配置できる電極アレイの大きさは、直径 2.6mm の TEM グリッド内の格子穴の範囲に限られてしまう点が課題として残る。本研究で用いた電極アレイでは M1 の全ての領域から計測はできないが、束型の電極アレイよりも広範囲の領域からの計測が可能となる。

電極のアレイ化にかかる時間は、15分以内であり、素早く製作が可能であった。電極の固定にはエポキシ系接着剤がよく用いられるが、確実に接着するまでに1時間以上かかってしまう。そこで、本研究では接着剤としてアロンアルファスーパーゼリー(#30533, 東亜合成)を利用した。2液式であり硬化促進剤(スーパー液)を数滴滴下することで瞬間的に硬化がおこる。この接着剤の選択が、アレイ化をすばやく行うために必須である。

ハンダ付けに関しては20分程度で完了し、1時間以内で全ての工程が終わるために頻回の実験を行う際に有用である。

価格は、通常の MEMS 技術を利用した電極では 22ch あたり約 8 万円である。これに対し、本研究で使用した材料費は 1000 円以下であり、この点からも頻回の実験を行う際に適した電極であると考えられる。

3. 多チャンネル電極アレイの評価

電極アレイはインピーダンスの計測を行った後、ラットの脳へ埋め込まれ、ラットが麻酔から回復した後に自由行動中のラットから神経信号の取得を行った。また、計測された信号が神経信号であることを確かめるため、死亡したラットからの計測も行い、それぞれの信号について比較を行った。

3.1. 電極インピーダンスの計測

タングステンワイヤ電極を電極アレイに組み上げた後に、各々の電極についてのインピーダンスの計測を行ったところ、 $102 \pm 51 \text{ k}\Omega$ (平均±標準偏差, n=834), 位相遅れ -69.3 ± 11 度 (平均±標準偏差, n=834) であった。

3.2. 神経信号の記録

作製された電極アレイからの神経信号の計測は、埋め込み手術から2日後または、1週間経過した後に自発行動中のラットから行われた(広範囲型: 5匹、3列型: 6匹、分離型: 5匹)。それぞれの電極アレイを埋め込んだラットから得られた信号のうち代表的な一匹の例を示す(図 3.2-1 A, C, E)。また、計測された信号が神経活動を反映したものであることを確認するために、それぞれ計測されたラットに対し過剰量の麻酔をかけ、死亡後のラットからも同様に計測を行った(図 3.2-1 B, D, F)。計測結果は、電極により振幅は大きく異なり、 $100 \mu\text{V}$ を超える波形が観察される例や $30 \mu\text{V}$ 程度の小さなピークをもつ波形などが観察された。

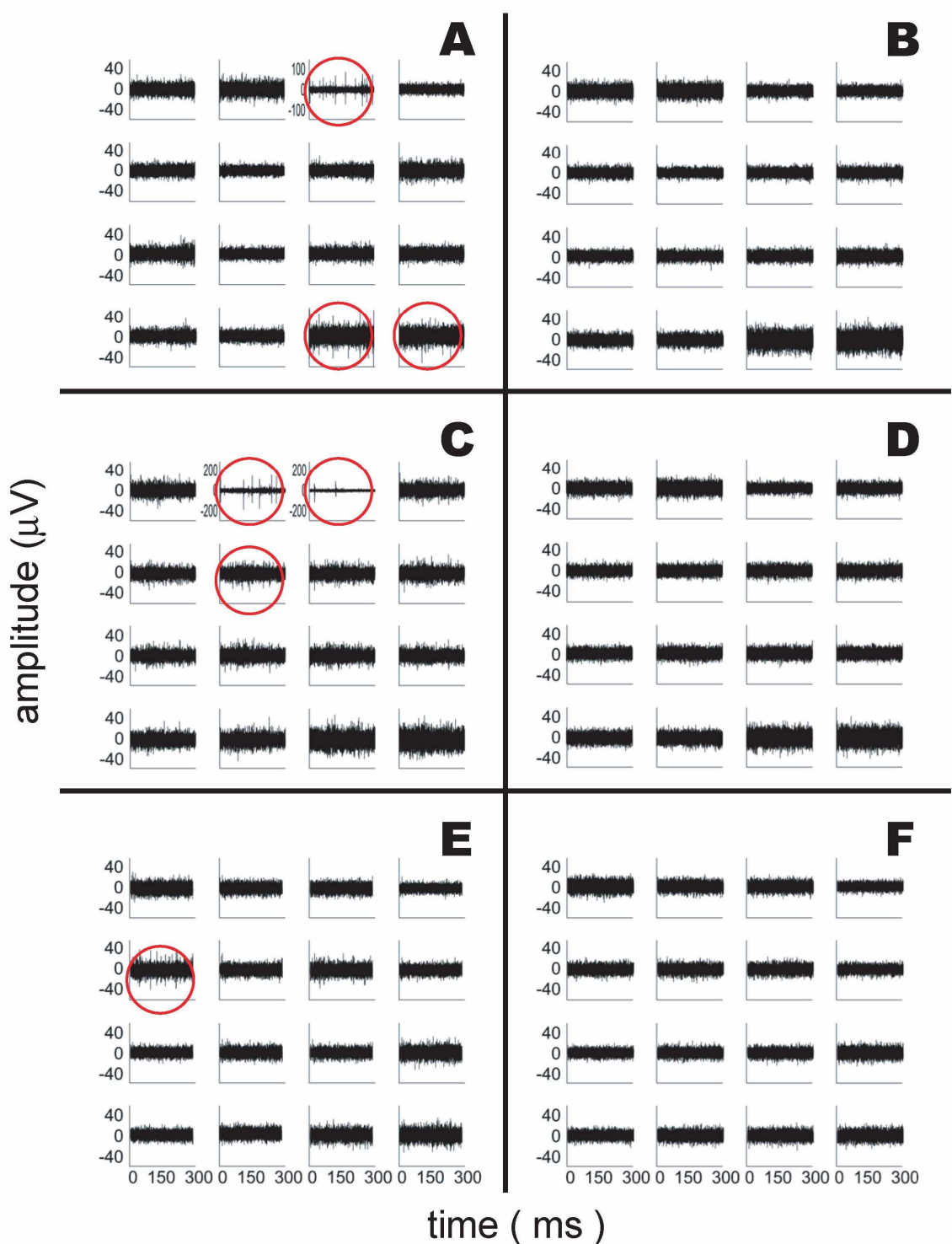


図 3.2-1 各種電極アレイから得られた神経信号の例

明らかなスパイク波形が存在するチャンネルに関しては○で示した。

A: 広範囲型アレイの埋め込まれた5匹のラットのうち、代表的な1匹の神経波形を示す。自由行動中のラットから計測を行った。スパイク状の波形が多くのチャンネルから計測された。1つのチャンネルについては、 $50\mu\text{V}$ を超える大きな振幅が計測されたため、グラフ中の振幅軸の値が異なる。

B: A で示したラットを過剰量の麻酔により死亡させた直後の計測波形を示す。A で示され

たスパイク状の波形はほとんど計測されていない。

C: 3列型アレイの埋め込まれた6匹のラットのうち、代表的な1匹の神経波形を示す。自由行動中のラットから計測を行った。スパイク状の波形が多くのチャンネルから計測された。2つのチャンネルについては、 $100\mu\text{V}$ を超える大きな振幅が計測されたため、グラフ中の振幅軸の値が異なる。

D: Cで示したラットを過剰量の麻酔により死亡させた直後の計測波形を示す。Cで示されたスパイク状の波形はほとんど計測されていない。

E: 分離型アレイの埋め込まれた5匹のラットのうち、代表的な1匹の神経波形を示す。自由行動中のラットから計測を行った。スパイク状の波形が多くのチャンネルから計測された。

F: Eで示したラットを過剰量の麻酔により死亡させた直後の計測波形を示す。Eで示されたスパイク状の波形はほとんど計測されていない。

3.3. 考察

交流での抵抗値であるインピーダンスは約 $100\text{k}\Omega$ であったが、このように $50\text{-}500\text{k}\Omega$ 程度の低いインピーダンスを持つ電極は、広範囲の信号を取得できるが、計測される振幅は低い値となる。本電極アレイで計測された信号は、振幅が $100\mu\text{V}$ を超えることはまれであり、多くが $20\mu\text{V}$ 程度の振幅をもつマルチユニット性の信号であった。なお、我々の計測でシングルユニット性の信号が得られた例があることは、電極の先端が神経細胞のごく近傍に存在していた可能性が高いと考えられる。このようなマルチユニット性の信号が、多数の神経活動を反映しているものと考えられるため、低インピーダンスの電極を使用した本アレイが RatCar システムに利用する場合、適していると考えられる。実際に歩行速度の推定を行うと、振幅が大きく単一の神経細胞由来と考えられる信号よりも、多数の神経ユニットを含む振幅の小さい信号の方が、高い推定精度となることが多かった。

おわりに

BMI 研究では、動物種や計測目的に応じた電極が必要となるが、その電極を自作するにあたり、目的に応じた配置変更が困難であったり、正確な電極の配置が困難であったり、つけ加えて製作に多くの時間と煩雑な作業があることが課題としてあげられる。そこで、本研究では実験目的に応じた配置変更が容易で、正確な電極の配置を可能とし、さらに短時間で製作可能で安価な神経電極の開発を行った。

本論文では第2章で、課題として挙げられた実験目的に応じて配置変更が容易にでき、正確な電極の配置が可能であり、短時間で製作可能で安価な神経電極アレイの設計、製作について述べ、第3章では作製された神経電極アレイをラットの脳に埋め込み、それらの電極からの信号の取得が可能であったことについて述べた。