

(第39回未来医学研究会大会より<特集I>)招待講演体内埋込型ブレイン・マシン・インターフェースの開発

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-11-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 平田, 雅之 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00031719

招待講演

体内埋込型ブレイン・マシン・
インターフェースの開発

大阪大学国際医工情報センター 臨床神経医工学寄附研究部門

平田 雅之

Masayuki Hirata



1. はじめに

ブレイン・マシン・インターフェース (brain-machine interface ; BMI) とは脳と機械のあいだで直接信号をやり取りして神経機能を代替・回復・改善する技術である¹⁾。BMIはやり取りされる信号の方向性により、出力型BMIと入力型BMIに大きく二分される。出力型BMIは脳信号を計測してこれをコンピュータで解読(デコーディング)して、脳信号の意味するところ、すなわち脳機能の内容を推定し、外部機器を操作することにより、失われた神経機能を代行する。いっぽう入力型BMIではセンサで取得した外界の情報をコンピュータで適切な信号に変換(コーディング)して脳を刺激することにより、感覚情報をえる。脳幹を刺激して聴覚を得る聴性脳幹インプラントや、大脳の視覚野を刺激して視覚を得る人工視覚がこれにあたる。出力型BMIは、神経難病や脊髄損傷、脳卒中等による重症身体障害者の運動・意思疎通障害を補助・代行するために、臨床応用を目指して世界中で研究開発、臨床研究が

行われている。頭蓋内電極を用いる体内埋込型BMIは埋込手術を必要とするが、高い性能を達成できる。本報では出力型の体内埋込型BMIについて概説するとともに、国内外の研究開発動向を紹介し、臨床応用に向けた今後を展望する。

2. 刺入針電極型と脳表電極型

体内埋込型BMIは用いられる電極により、刺入針電極型と脳表電極型に分けられる。刺入針電極型では微小な針電極のアレイを刺入する。刺入針電極からは個々の神経細胞のスパイク活動や複数個の神経細胞の集合電位である局所集合電位が計測される。上肢の運動野の神経細胞は特定の運動方向で特異的に発火頻度が高まるdirectional tuningという特性があり、これを利用すると比較的少数のスパイク活動を計測するだけで、運動方向を推定できる²⁾。刺入針電極を利用してピッチバグ大やブラウン大のグループでは、ロボットアームの3次元制御、カーソル制御を用いた文章作成ができることが発表されている^{3,4)}。しか

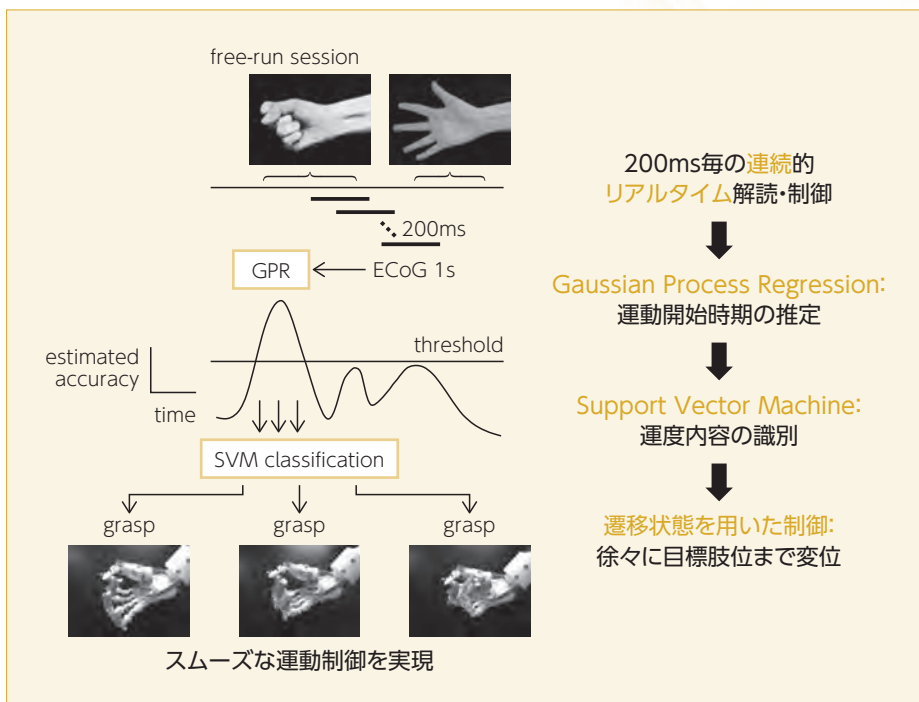


図1 手の運動の脳信号解読とリアルタイムロボット制御のアルゴリズム

し、刺入針電極は脳実質に対して侵襲性があり、電極の刺入により惹起される炎症反応により年単位で計測効率が低下するため⁵⁾、臨床応用では問題となる。

脳表電極型では脳表面にグリッド状の皿状電極を留置する。脳表電極から計測される脳波を皮質脳波と呼ばれ、頭皮脳波に比較してノイズが少なく、高周波帯域まで計測できるという特徴がある。皮質脳波を用いた研究により、high γ 活動と呼ばれる60-200Hzの高周波帯域の脳波が脳機能局在を正確に反映することが明らかになってきた⁶⁾。また脳実質への侵襲が比較的少なく、年単位の長期間にわたる信号安定性に優れていることがサルの実験で示されている⁷⁾。これは臨床応用の上では最も重要な要素の一つであり、手術が必要な点を除けばバランスのとれた計測方法である。また通常の臨床で用いられる硬膜下電極は電極間隔

が約1cmであるが、BMIの精度向上のためにこれを数mm程度に高密度化したmicroECoG電極が報告されている^{8,9)}。

3. 皮質脳波を用いた運動内容の解読と制御

脳表電極型BMIの研究は、難治性てんかんのてんかん焦点同定目的で留置された硬膜下電極を利用できるため、動物実験よりもむしろヒトでの臨床研究が進み、カーソル制御ができることが示された。

我々も難治性疼痛、難治性てんかん患者で臨床研究を進めてきた。まず、運動内容解読に有用な皮質脳波の生理学的特徴量を調べた。その結果、場所としては一次運動野、特に中心溝内の一次運動野の脳信号が有用であること¹⁰⁾、また脳信号の

周波数帯域としてはhigh γ 帯域の皮質脳波が運動内容推定に有用であること¹¹⁾、を明らかにした。さらにこれらを応用して、 γ 帯域活動を用いたロボットハンドのリアルタイム制御¹²⁾、上肢の3次元位置推定¹³⁾、指のレベルでの判別ができること¹⁴⁾、を報告した。

我々が開発した解釈・制御アルゴリズムを図1に示す¹²⁾。最初に、運動時の皮質脳波を計測し、大脳の一次運動野に留置した脳表電極から皮質脳波を計測し、0.2秒毎に解釈・制御をリアルタイムに繰り返す。まずガウス過程回帰という方法により、新たに計測した脳信号があらかじめ学習しておいた脳信号のパターンとどれくらい似通っているかを相互情報量という指標で評価する。ガウス過程回帰の相互情報量が閾値を超えた場合のみ、その脳信号は運動時の脳信号であると判定して、サポートベクターマシンというパターン認識の方法を用いて、運動内容を推定する。ガウス過程回帰を用いることにより、運動時以外の脳活動や外乱ノイズを排除することができ、サポートベクターマシンに運動時の脳信号のみを入力することにより、全体として運動内容推定精度を高めることができる。最後に、推定した運動内容にもとづいてロボットアームを動かすが、遷移状態という概念を用いる。つまり、「握る」という動きであれば、「握る」という解釈結果がなんども連続して続いた時のみ、ロボットアームに「開く」の姿勢から、「握る」の姿勢に段階的に徐々に姿勢を変えるように設定されている。

今後の研究課題としては、ロボットアーム操作に関しては現在、手関節に関して握る・開く・つまむ3種の動き、肘関節に関して曲げる・伸ばすの2種の動きを同時独立に解釈・制御できるが、今後は肩関節の動きも加えて、腕を伸ばして物体を掴み、口元まで持って行く動作の実現など、より解釈・制御の実用性を向上させる必要がある。

4. 重症ALS患者に対する皮質脳波を用いたBMIの臨床研究

我々は、施設内倫理委員会の承認を得て、重症ALS患者を対象として、独自に開発した患者個々人の脳の表面形状にフィットする3次元高密度電極シートを3週間留置し、脳表電極型BMIの臨床研究を行い、ロボットハンド制御、脳信号スイッチによる文章作成に成功した(<http://www.nhk.or.jp/ohayou/marugoto/2013/04/0411.html>)。

患者は61歳の男性で6年前にALSを発症し、1年後には完全四肢麻痺となった。その後、気管切開、人工呼吸管理となった。臨床研究参加時点では僅かな口の動きでスイッチを動作させ市販の意思伝達装置を操作していた。ALSFRS-Rは0点と最重症だった。この患者に対して、書面、口頭およびビデオを用いて臨床研究の説明を行い、インフォームドコンセントを得た。臨床研究で定められた適応基準をすべて満たし、除外基準に該当しなかったため、患者に臨床研究に参加いただいた。スクリーニング入院時に大脳皮質運動野の残存機能を評価するため脳磁図検査を行った。手、肘の運動想起により、中心溝付近に明瞭な脳活動(α , β 帯域の信号強度減弱)を認め、完全四肢麻痺ではあるが、大脳運動野の機能は比較的良好に残存しているものと考えられた。

そこで、患者の脳の表面形状にフィットする3次元高密度電極シートを作成した⁸⁾(図2)。まず患者のMRI thin slice画像から3次元CADを用いて、電極留置部位の脳表面形状データを抽出、それをもとに電極シートを成形する型を設計、3次元プリンタを用いて型を作成した。型を用いて電極シートを成形し、手の運動野付近に電極を特に高密度に配置した。

この電極を開頭手術にて3週間留置し、有線に

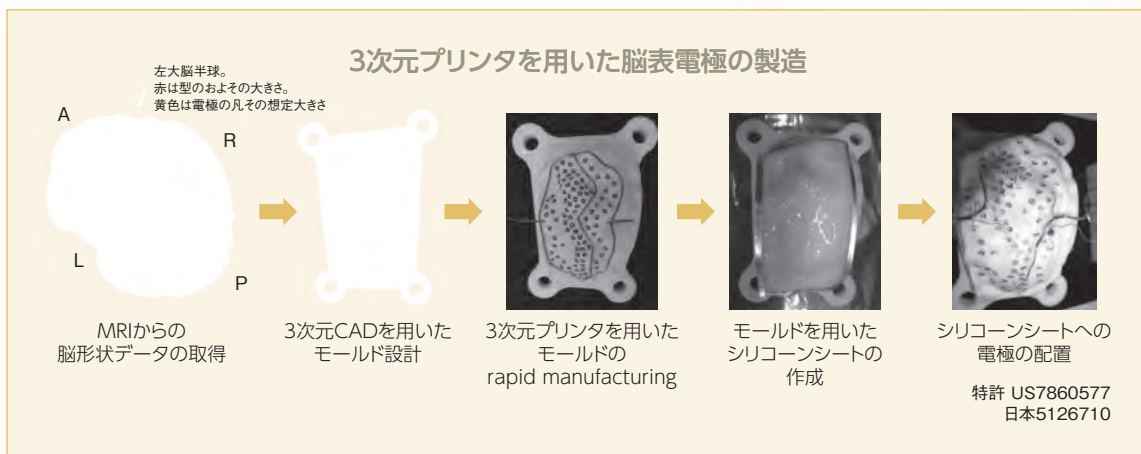


図2 3次元プリンタを用いた3次元電極の製造

て体外の脳波計に接続してBMIの評価をおこなった。その結果、上肢の運動想起にて中心前回の上肢の領域に明瞭な high γ 活動が計測され、手を握る／開く、肘を曲げる／伸ばすという2択の運動想起課題に対して、78.8%と有意に偶然の一致より高い運動内容推定正解率を得た。またロボットアームの操作では、ボールを握ったり、離したりする動作を指示に応じて行うことに成功した(図3)。さらに患者が日頃利用している意思伝達装置をBMIで操作して、「こんにちは」、「さようなら」といった5文字の言葉を1分程度と、患者が普段口の動きで行う意思伝達の色度を同じ速さで作成することができた。

5. 体内埋込装置

頭蓋内電極を用いて皮質脳波や神経発火活動等の頭蓋内脳信号を計測すると、正確で詳細な脳情報得られるため、高性能の脳信号解読・制御が可能になる。しかし、感染のリスクを低減するためには脳信号計測機能を体内埋込化する必要がある。逆にいったん体内に埋め込むといちいち装置

の装脱着・調整の必要がなく、いつでもどこでも使えるようになり利便性に優れるという面もある。そこで、脳信号を解読して外部機器を制御することにならんで、体内埋込型BMIの臨床応用では体内埋込装置の実用化がもう一つの鍵となる。

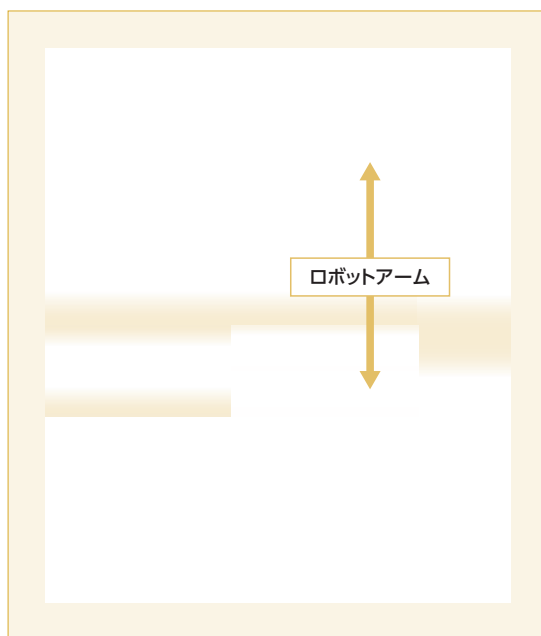


図3 完全四肢麻痺ALS患者を対象としたBMIの臨床研究の

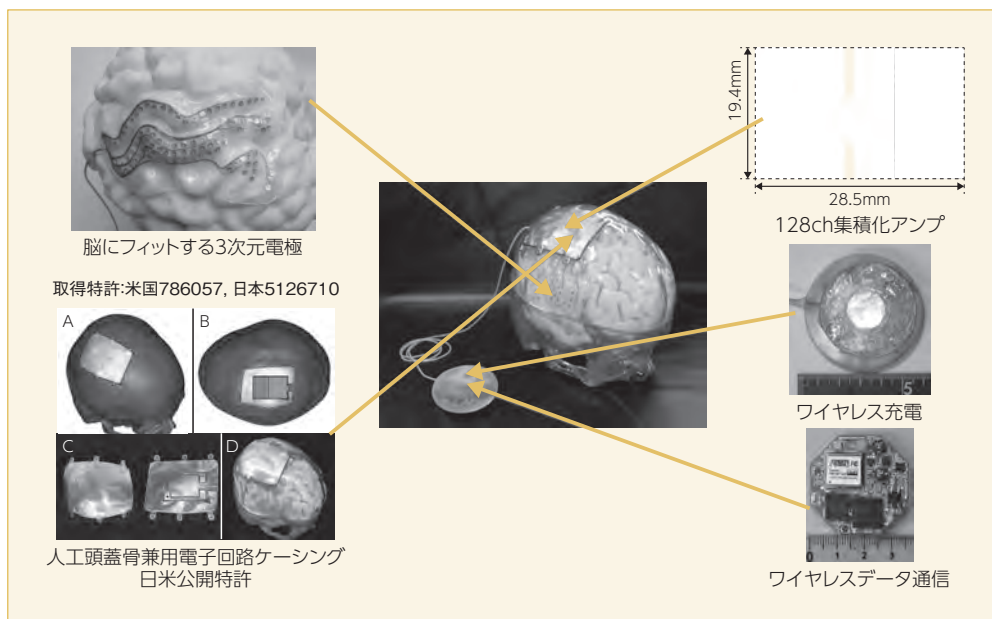


図4 皮質脳波BMIのためのワイヤレス体内埋込装置

現在、国内外でBMI用の体内埋込装置の開発が臨床応用を目指して行われている。我々は数年後の臨床研究での利用を目指して、脳形状にフィットする脳表電極を用いた128チャンネル硬膜下皮質脳波BMI用の体内埋込装置を開発している(図4)。6か月の長期埋込動物実験で装置の安全性、耐久性に問題がないことを確認した。長期留置後も電極留置直下には炎症を認めず、米国で主流の刺入針電極型に比較して長期安定性に優れていると考えられる¹⁵⁾。当初は頭部に装置が収まりきらないため、頭部皮下と腹部皮下の2か所に分割配置していたが、改良を重ねて小型化し、現在は頭部に一体化が可能となった(図5)。頭部皮下で頭蓋骨の上に留置すると、埋込装置により頭部の隆起が問題となるが、開頭して頭蓋骨を外したスペースに人工頭蓋骨を兼ねて留置することにより、頭部の隆起を少なくし、整容的な面で優れたものとしている。

海外では米、独、仏のグループが50~100電極

レベルの埋込装置を開発している。フランスから64チャンネル硬膜外皮質脳波BMI装置¹⁶⁾、ドイツから48チャンネル装置が発表され、米国からは100チャンネルの刺入電極用埋込装置を動物に

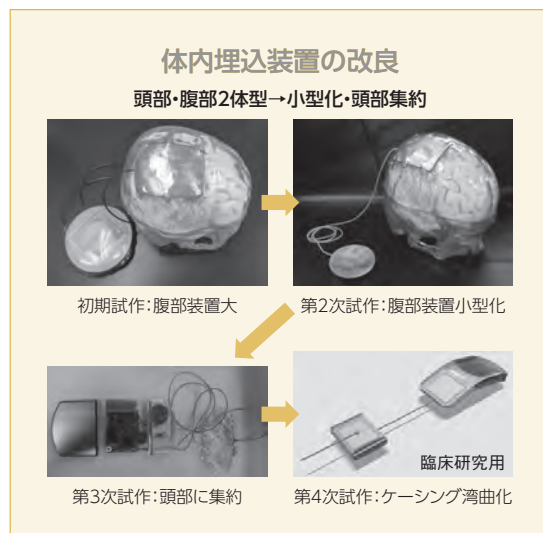


図5 ワイヤレス体内埋込装置の改良

長期埋込した報告が発表されているが¹⁷⁾、臨床利用例はまだ報告されておらず、今後の動向が注目される。我々は情報通信研究機構との共同研究にて、4096chという超多チャンネルの体内埋込装置を開発しており¹⁸⁾、今後小型化が必要であるが、高性能化が期待される。

6. 臨床応用に向けて

6-1. 皮質脳波BMIの適応疾患と応用性

皮質脳波BMIはまず身体障害者の機能代替装置としての用途が考えられる。対象疾患としては、筋萎縮性側索硬化症、筋ジストロフィー等の神経難病、脊髄損傷、特に頸髄損傷、切断肢、脳卒中後遺症等が挙げられる。後述するようにBMI技術の進歩により、対象疾患は指数級数的に増大すると期待される。身体障害者は運動、意思伝達だけでなく嚥下機能にも障害を抱えている場合が多く、将来的には嚥下機能もBMIにより代替・支援することにより、より総合的に身体障害者のQOL向上に貢献できると考えられる。皮質脳波BMIは手術を必要とするため身体障害者が主な対象となるが、高齢者についても将来的には対象となる可能性がある。認知症はないが、四肢の機能の衰えにより移動等が困難になっている要介護の高齢者が対象となろう。

ワイヤレス体内埋込装置の応用展開として、難治性てんかん患者のてんかん焦点同定を目的とした埋込型ないし携帯型脳波計への応用が考えられる。さらに電気刺激機能を付加するとてんかん発作を皮質脳波計測により検知して、電気刺激により発作を停止する埋込型てんかん発作制御装置として応用展開が可能となる。薬剤の効果がない難治性てんかんの治療に有効な手段となる可能性がある。

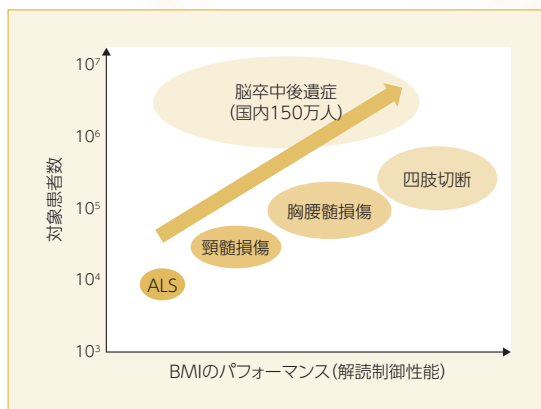


図6 BMIの性能と対象疾患の関係

6-2. BMIの性能と対象患者の関係

臨床応用を実現するためには、企業への橋渡しが必要であり、そのためにはビジネスモデルの構築とそれに沿った薬事戦略がキーポイントとなる。皮質脳波BMIの技術レベルが進歩して、思い通りの外部機器制御が可能になれば、適応疾患が拡大し、市場も拡大する(図6)。ALSは進行性の疾患で最終的に全身の筋肉が完全に麻痺するため最重症であり、現状ではALS患者に対する運動・意思伝達支援としての実用化が最も近いと考えられる。しかし患者は国内8000人、世界35万人にとどまり、市場規模は小さい。BMIによるロボットアーム操作の性能が向上して思い通りにロボットアームを制御できるようになれば、上肢の麻痺した頸髄損傷患者や半身麻痺の脳卒中後遺症患者に適用範囲が拡大していくと考えられる。脊髄損傷は国内10万人、脳卒中後遺症患者は国内150万人と、患者数は非常に多く、この段階では国内だけで市場規模は十分となる。

6-3. 臨床応用に向けてのポイント

皮質脳波BMIの臨床応用が成功するために最も重要なポイントは長期的に安定した企業化ができるかどうかにかかっている。装置の製造・販売、

メンテナンス、サポートサービスを行う企業がいなければ、この技術を継続的に提供・サポートすることはできない。体内埋込医療機器は薬事認可においてClass3もしくはClass 4というハードルの高い分野であり、またトラブルが発生したときの企業のイメージダウンが大きく、賠償責任も重いため、これまでは企業は参入を躊躇するケースが多かった。但しその分いったん参入すると価格競争などが少なく、付加価値も大きい。最近では医療・健康産業は数少ない成長分野・長期安定収益分野であるとの認識が進んでおり、体内埋込医療機器はその最たる例と言え、埋込医療機器を敬遠する風潮も変わりつつある。

本邦の薬機承認プロセスが遅いことは周知の事実であり、処理の迅速化が実現時期に大きく影響を与えると考えられる。また本邦では国産の体内埋込装置の開発・実用化の経験がほとんどないため、薬機承認を行うこと自体にも大きな困難を伴うと考えられる。そこでこれらを少しでも軽減するため、我々は皮質脳波BMIの審査に関するガイドラインの策定を行った¹⁹⁾。こうしたガイドラインも技術の進歩に合わせて今後、改訂を行うとともに、開発に関するガイドライン策定も要望されるところである。

装置開発には多額の開発費がかかるが、最新の脳科学・工学を取り入れた技術であるため未知の部分も多く、企業サイドからはビジネスモデルが立てにくく、投資が難しい。そこで長期的展望に立った国の大型プロジェクトによる支援が必要となる。研究開発者は長期的展望にたって開発段階・目的に応じて、こうした大型プロジェクトを計画的に獲得していくことが必要であり、これが円滑に進まないと開発も停滞することとなる。また初期のALS患者に対するBMI装置の実用化段

階では、依然BMI装置のコストが高いため、ALS患者がBMI装置を導入するには国による導入資金援助が必要となろう。

7. おわりに

国内外の研究開発動向からは体内埋込型BMIは技術的には今後5~10年で臨床応用が期待され、神経疾患の新規治療としてその応用を検討する時期に来ていると考えられる。ただし、この技術を医療として定着させるためには当面は公的な援助が必要となると考えられる。その壁を乗り越えることができれば、潜在的に大きなポテンシャルが活かされ、革新的治療として発展が期待されよう。

謝辞

本項で紹介した研究の一部は文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム「日本の特長を活かしたBMIの統合的研究開発」、日本医療研究開発機構 脳科学研究戦略推進プログラム「BMIを用いた運動・コミュニケーション機能の代替」、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業23100101「ブレイン・マシン・インターフェースによる運動・コミュニケーション機能支援装置の臨床研究」、文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム、日本学術振興会 科学研究費補助金26282165、脳情報通信研究機構委託研究「大容量無線通信および大規模脳情報解析を用いた体内埋込型ブレインマシンインターフェース装置の開発と応用」により行われている。

略 歴

学歴・職歴

- 1985年3月 東京大学工学部精密機械工学科卒業
1987年3月 東京大学大学院工学系研究科修了(精密機械工学専攻) 工学修士
2001年3月 大阪大学医学部医学科卒業
2003年3月 大阪大学大学院医学系研究科修了(脳神経外科学専攻) 医学博士
2003年9月～ 大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学 助教
2009年10月～ 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学 特任准教授
2016年4月～ 大阪大学国際医工情報センター寄附研究部門臨床神経工学 寄附研究部門教授

学会役員等

- 日本生体磁気学会 理事
日本生体医工学会 代議員
日本脳神経外科学会近畿支部 学術評議委員

資格

- 日本脳神経外科学会専門医・指導医
日本てんかん学会専門医・指導医
日本脳神経血管内治療学会専門医
日本臨床神経生理学会専門医

研究歴

- 1984年～1986年 遠隔臨場感、知能移動ロボットの研究
1997年～ 脳磁図、皮質脳波、TMSを用いた脳機能解析とその臨床応用
2000年～ ブレイン・マシン・インターフェースによる脳機能再建

受賞等

- 2014年度 大阪大学総長顕彰
2013年度 大阪大学総長顕彰
2012年度 Mimics Innovation Awards 2012
2011年度 ブレインサイエンス振興財団 第25回海外研究者招聘助成

■参考文献

- 1) 吉峰俊樹. Brain-machine interface (BMI) 概観. 医学のあゆみ 245 (4):318-25, 2013.
- 2) Velliste M, Perel S, Spalding MC, et al. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature* 453 (7198):1098-101, 2008.
- 3) Collinger JL, Wodlinger B, Downey JE, et al. High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *Lancet* 381 (9866):557-64, 2013.
- 4) Hochberg LR, Bacher D, Jarosiewicz B, et al. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature* 485 (7398):372-5, 2012.
- 5) Fernandez E, Greger B, House PA, et al. Acute human brain responses to intracortical microelectrode arrays: challenges and future prospects. *Frontiers in neuroengineering* 7:24, 2014.
- 6) Crone NE, Sinai A and Korzeniewska A. High-frequency gamma oscillations and human brain mapping with electrocorticography. *Prog Brain Res* 159:275-95, 2006.
- 7) Chao ZC, Nagasaka Y and Fujii N. Long-term asynchronous decoding of arm motion using electrocorticographic signals in monkeys. *Front Neuroengineering* 3:3, 2010.
- 8) Morris S, Hirata M, Sugata H, et al. Patient-specific cortical electrodes for sulcal and gyral implantation. *IEEE Trans Biomed Eng* 62 (4):1034-41, 2015.
- 9) Kellis SS, House PA, Thomson KE, et al. Human neocortical electrical activity recorded on nonpenetrating microwire arrays: applicability for neuroprostheses. *Neurosurg Focus* 27 (1):E9, 2009.
- 10) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, et al. Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. *Neuroimage* 45 (4):1099-106, 2009.
- 11) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, et al. Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticography signals. *J Neurosurg* 114 (6):1715-22, 2011.
- 12) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, et al. Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Ann Neurol* 71 (3):353-61, 2012.
- 13) Nakanishi Y, Yanagisawa T, Shin D, et al. Prediction of Three-Dimensional Arm Trajectories Based on ECoG Signals Recorded from Human Sensorimotor Cortex. *PLoS One* 8 (8):e72085, 2013.
- 14) Nakanishi Y, Yanagisawa T, Shin D, et al. Decoding fingertip trajectory from electrocorticographic signals in humans. *Neurosci Res* 85:20-7, 2014.
- 15) Hirata M, Matsushita K, Suzuki T, et al. A fully-implantable wireless system for human brain-machine interfaces using brain surface electrodes: W-HERBS. *IEICE Trans Commun* E94-B:2448-53, 2011.
- 16) Mestais CS, Charvet G, Sauter-Starace F, et al. WIMAGINE: Wireless 64-Channel ECoG Recording Implant for Long Term Clinical Applications. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 23 (1):10-21, 2015.
- 17) Borton DA, Yin M, Aceros J, et al. An implantable wireless neural interface for recording cortical circuit dynamics in moving primates. *J Neural Eng* 10 (2):026010, 2013.
- 18) Ando H, Takizawa K, Yoshida T, et al. Wireless multichannel neural recording with a 128 Mbps UWB transmitter for implantable brain-machine interfaces. *IEEE transactions on biomedical circuits and systems*, in press.
- 19) 厚生労働省医薬食品局・医療機器審査管理室. 次世代医療機器評価指標の公表について(平成22年12月15日薬食機発1215第1号). 2010