

聴覚中枢神経マイクロインプラントに応用する 音情報神経符号化の基礎技術開発

Development of auditory cortex microimplants to restore auditory neural information processing

2031011



研究代表者

北海道大学
大学院情報科学研究科

准教授 西川 淳
(受領時の職名：特任講師)

共同研究者

北海道大学
大学院情報科学研究科

教授 館野 高

[研究の目的]

近年、人間と機械を直接繋ぐ brain-machine interface が注目されている。その先駆けとなる体内埋め込み型機器である人工内耳は、1980年代から実用化されている。既に30年以上の聴覚機能補償機器としての実績があり、世界で約40万人が利用するとの推定もあることから、一般的には確立された医療技術との認識があり、現代の最先端技術を利用した改良が進んでいない。また、人工内耳では蝸牛に電極を留置して電気刺激を行うため、内耳よりも中枢側に難聴の原因がある場合には機能補償を実現できない。さらに、言語獲得前から装用することができれば自然な言語獲得を促すことも可能となるため、幼児にも装用可能な人工聴覚器の小型集積化技術が望まれている。

本研究では、上記の諸問題を解決することのできる次世代人工聴覚器の構成要素として、音響センサ部、信号処理部、細胞インターフェースを試作し、その機能を評価した。また、人工聴覚器を用いて適切な電気刺激を行うために、大脳皮質聴覚野における音の神経情報表現を調べる基礎研究も同時に行った。

[研究の内容、成果]

① 音響センサの開発

ヒトの聴覚情報処理は、内耳にある蝸牛において音を各周波数成分に分けて多数の内有毛細胞における電位変動へ変換するところから始まる。その機能をハードウェアとして実現する音響センサを圧電素子である PVDF を用いて試作した。図 1A に全体図、図 1B に断面図を示した。PVDF フィルムに 64 チャンネルの電極パターンを形成し、裏面にはグランド電極を形成した。その下に音の共鳴条件を位置によって変えるための金属フレームを設置した。図 1C は、今回試作した音響センサを直上から撮影し

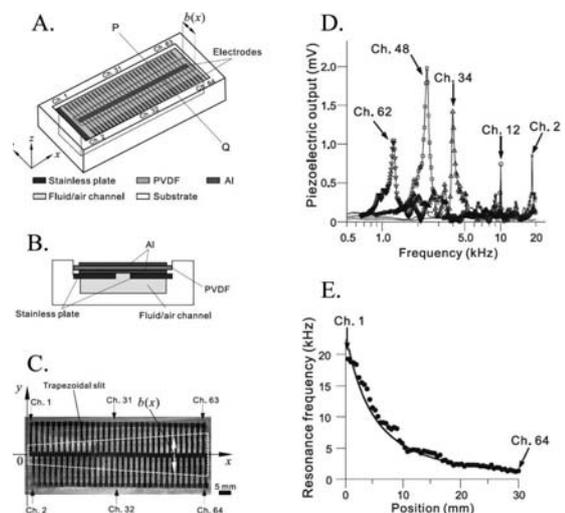


図1 圧電効果を用いて蝸牛の機能をハードウェアとして実装した音響センサ

た写真である。図 1D は、各周波数の音を呈示した際の出力電位であり、電極番号（位置）に応じて異なる周波数に特異的に応答しているのが分かる。また、その共鳴周波数は、位置に応じて連続的に変化し、共鳴条件から算出される理論曲線とよく一致していた（図 1E）。以上のように、蝸牛機能を代替することのできるハードウェアとしての音響センサを作成することができた。同様の構造を微細加工技術で形成することで、新しい人工聴覚器のフロントエンドとなる小型音響センサを開発することができる。

② 多点刺激/計測 LSI のインプラント開発

本研究では、従来の人工内耳と異なり、聴覚神経系の最も高次に位置する大脳皮質聴覚野を直接電気刺激することを試みる。蝸牛と同様に、一次聴覚野には周波数マップが存在するが、その対応関係は状況依存的にダイナミックに変化することが知られている。したがって、人工聴覚器の信号処理部としては、神経活動計測の結果に応じてリアルタイムに電気刺激パターンを自己調節するような機構を持たせる必要がある。しかしながら、こうした多点刺激/計測がほぼ同時に行えるような埋め込み機器（インプラント）は現在のところ報告されていない。そこで本研究では、電気刺激回路と信号増幅回路を高速にスイッチングする機構を組み込んだ 5 mm 角の CMOS-LSI チップを開発した（図 2A）。評価基板（図 2B）を作成して機能評価を行ったところ、ほぼ設計通りの動作を確認することができた。また、実際に動物（齧歯類）に埋め込むための 25 mm×35 mm のインプラント基板（図 2C）を試作した。こちらも動作テストを行ったところ、ほぼ設計どおりの動作を確認することができた。以上のように、本 LSI チップ及びインプラント基板は、聴覚皮質に直接電気刺激する新しい人工聴覚器の信号処理部として十分な機能を有していることが分かる。

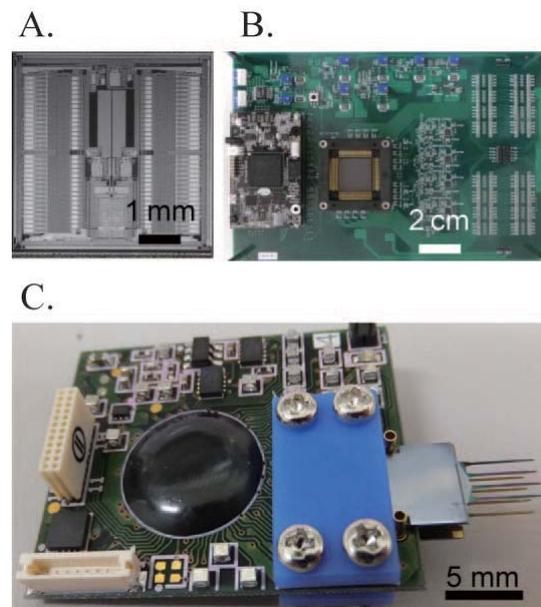


図 2 64 チャンネルで刺激と計測をミリ秒精度で切り換えることができる LSI チップ及びインプラント基板

③ 多点櫛形積層電極の開発

脳から神経活動を計測したり、電気刺激を印加したりするためには、用途に応じた多点電極の開発が不可欠である。また、大脳皮質には、表面に対して水平な方向に周波数マップや領域分けがあるばかりでなく、垂直方向には明確な 6 層構造があるため、効果的に電気刺激を行うためには、3 次元的に刺激/計測点を配置した多点電極を用いる必要がある。そこで微細加工技術を用いて、シリコン基板（SOI 基板）をベースにして成膜とエッチングを施し、図 3A のような 4×4=16-ch の多点櫛形電極を作成した。図 3B は、そのうちの 1 本のシャンクの先端を拡大したものであり、30 μm 角の電極が露出しているのが分かる。これを図 3C のように 4 段に積層する機構を作り、4×4×4=64-ch の積層型多点電極を作成した。これにより、一次聴覚野だけでなく、その周りに存在する複数の高次聴覚野を 3 次元的にカバーすることのできる神経細胞インターフェースとなる。

④ 聴覚皮質における神経応答ダイナミクス解析 聴覚皮質に直接電気刺激を印加することで聴

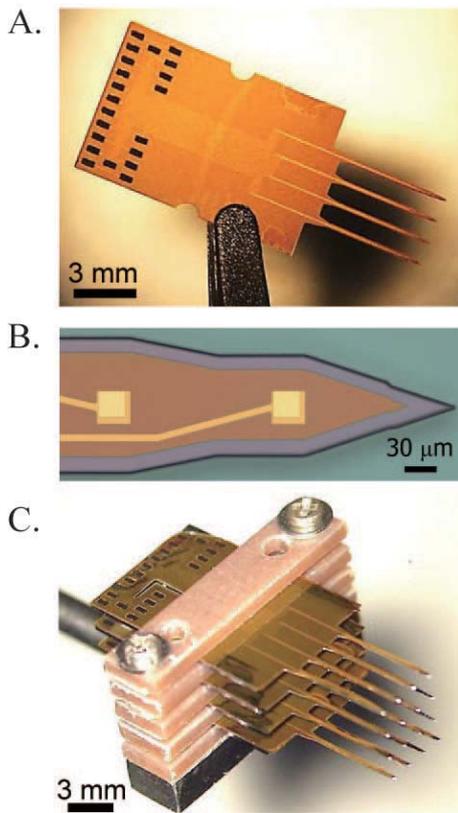


図3 開発した積層型多点電極

知覚を補償するためには、音の情報が聴覚皮質における多数の神経細胞の電気的活動のパターンとしてどのように表現されているかを知る必要がある。本研究では、その時空間的な神経活動パターンを調べるために、電位感受性色素を用いた光イメージングという手法を用いた。ラットに麻酔を施し、手術台に固定して頭蓋骨及び硬膜に穴をあけて脳表を露出させた。露出した脳表を膜電位感受性色素 RH-1691 で浸して染色し、脳表に近赤外光を照射すると、神経活動に応じて蛍光強度に変化が生じる。蛍光変化の測定は、高速 CMOS カメラを用いて 2 ms に 1 枚の高速イメージングを行った。これにより、聴覚野全域の神経活動の時空間ダイナミクスを可視化することができる。図 4 では、1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 kHz の純音を呈示した際に神経活動が最初に生じるスポットをそれぞれ楕円で示しており、AI 野では腹尾側から背吻側へ、AAF 野では腹吻側から背尾側へ、低い周波数

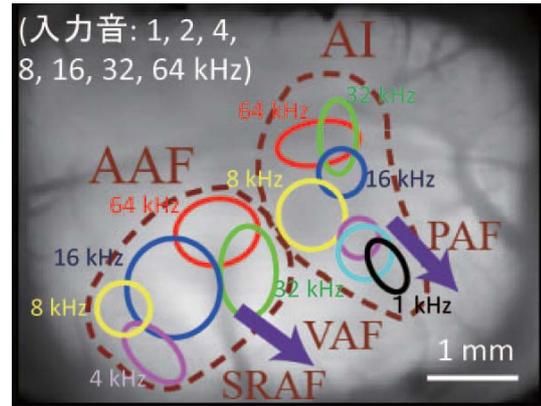


図4 ラット聴覚皮質のトノトピーマップと神経活動伝搬の様子

で応答が始まる領域から高い周波数で応答が始まる場所へと順序良く並んでいる。これはトノトピーマップと呼ばれており、大脳皮質聴覚野の低次領野に共通する特徴である。本研究では、神経活動がトノトピーマップ上をどのような時空間ダイナミクスで伝搬していくか可視化することができ、AI 野ではトノトピーの軸に沿って周波数が高い領域から低い領域へと伝搬し、高次領野である PAF 野へと伝搬していくことを明らかにした。また、AAF 野ではトノトピーの軸とは垂直に伝搬し、同じく高次領野である SRAF 野や VAF 野へと伝搬することが明らかとなった（図 4 の紫色の矢印）。

聴覚皮質神経活動に関するこうした基礎的な知見は、聴覚皮質に直接埋め込む電気刺激型インプラントを開発する上で非常に重要である。例えば、特定の音に対して聴覚皮質全体がどのような時空間ダイナミクスを起こすか分かれば、インプラントからもそれと同様な時空間パターンを持った電気刺激パターンを印加することで、所望の音を感じることができるよう聴覚皮質神経活動を人工的に引き起こすことができる。

[今後の研究の方向性、課題]

本研究では、次世代人工聴覚器を実現するための構成要素となる、自動的に周波数分解して

多チャンネルの電気信号に変換する音響センサ、計測と刺激をほぼ同時に実現できる LSI チップ、聴覚皮質全域を 3 次元的にカバーする積層型楕円多電極を試作した。また、聴覚皮質における音の神経情報表現を明らかにするために、ラット聴覚皮質において電位感受性色素を用いた光イメージングを行い、次世代人工聴覚器を開発するための技術的基盤を確立することに成功した。

今後は、開発した 3 次元電極を用いて、脳表面とは垂直に形成されている層ごとに聴覚応答を解析し、より機能的な電気刺激パターンを見出したいと考えている。また、ラットで実験を行う場合、神経活動としては実際の音を聞いていると同じものを生じさせていても、その個体が本当にその音を知覚しているかどうか分からないため、オペラント条件付けを用いてラットに音弁別訓練を行い、各個体が音刺激をどのような音として知覚しているのかをレバー押し行動計測によって間接的に推定する実験系を立ち上げる予定である。これらの道具立てを総動員して、従来の人工内耳を遥かに越える聴覚補償能を持つ人工聴覚器を実現したい。また、本技術は聴覚に限らず、視覚、触覚、運動、さらには前頭前野などの高次連合皮質などにもそのまま適用できるため、様々な脳機能を補償する汎用 brain-machine interface 機器の基盤技術としても大きな応用可能性を秘めている。

[成果の発表, 論文等]

投稿論文 (1 報)

1. T. Tateno, J. Nishikawa, N. Tsuchioka, H. Shintaku, and S. Kawano, "A hardware model of the auditory periphery to transduce acoustic signals into neural activity," *Frontiers in Neuroengineering*, 6: 12. doi: 10.3389/fneng.2013.00012, (2013).

学会発表 (5 件)

1. 能登将成, 西川 淳, 館野 高, "ラット聴覚野における聴覚誘導に関連した神経活動: 膜電位感受性色素を用いた光計測による検討," 社団法人 日本音響学会 聴覚研究会, 豊橋市, 愛知県, 2013 年 11 月 28~29 日.
2. J. Nishikawa, M. Noto, H. Kitamura, and T. Tateno, "Unidirectional dual-component propagation of neural activity evoked by sound and electrical stimulation in rat multiple auditory cortical fields revealed by optical imaging with voltage-sensitive dye," *The 43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2013)*, San Diego, California, USA, November. 9-13, 2013.
3. H. Kitamura, J. Nishikawa, and T. Tateno, "Multielectrode array recording of propagation of activity evoked by electrical micro-stimulation in horizontal and coronal slices of the mouse auditory cortex," *The 43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2013)*, San Diego, California, USA, November. 9-13, 2013.
4. 西川 淳, 能登将成, 北村宏幸, 館野 高, "ラット聴覚皮質における機能的な異方性: 音及び電気刺激に対する神経活動伝搬方向の解析," 電気学会 電子・情報・システム部門大会, 北見市, 北海道, 2013 年 9 月 4~7 日.
5. 西川 淳, 能登将成, 館野 高, "音及び電気刺激が誘発するラット聴覚皮質の神経活動伝搬特性——膜電位感受性色素による光計測," 第 36 回 日本神経科学大会 (*Neuro 2013*), 京都市, 京都府, 2013 年 6 月 20 日~23 日.