

神経工学

高橋宏知（東京大学大学院情報理工学系研究科）

1. 神経インターフェースの分類.....	2
2. 感覚の再建	3
2.1. 人工聴覚 (auditory prosthesis).....	3
2.1.1. 人工内耳 (cochlear implant)	3
2.1.2. 聴性脳幹インプラント (ABI; auditory brainstem implant).....	4
2.2. 人工視覚 (visual prosthesis)	4
2.2.1. 大脳インプラント (cortical implant).....	4
2.2.2. 人工網膜 (retinal implant; artificial retina).....	5
2.3. 人工前庭感覚 (vestibular implant).....	5
2.4. 脊髄刺激療法 (SCS; spinal cord stimulation) による慢性疼痛の緩和	6
3. 運動の再建	6
3.1. 機能的電気刺激 (FES; functional electrical stimulation)	6
3.2. 脊髄硬膜外電気刺激.....	7
3.3. パワードスーツ (powered exoskeleton)	7
4. 脳情報の抽出	8
4.1. 脳-コンピュータインターフェース (BCI)/脳-機械インターフェース (BMI).....	8
4.1.1. 脳波 BCI (非侵襲型)	8
4.1.2. 運動出力型 BMI (侵襲型)	9
4.1.3. 機能的 MRI (fMRI; functional MRI).....	10
4.1.4. 頭蓋内電極 BCI.....	10
4.1.5. クローズドループ BCI/BMI	11
4.2. 疾患バイオマーカー	11
4.2.1. 安静時 fMRI (rs-fMRI; resting state fMRI).....	11
4.2.2. TMS-EEG	11
5. 脳活動の調整	12
5.1. ニューロフィードバック (neurofeedback).....	12
5.2. 経頭蓋磁気刺激 (TMS; transcranial magnetic stimulation).....	12
5.3. 脳深部刺激療法 (DBS; deep brain stimulation).....	13
5.4. 迷走神経刺激療法 (VNS; vagus nerve stimulation).....	13
参考文献	13

本稿では、神経工学の代表例として、脳・神経系を計測・刺激する神経インターフェースを取り上げ、その臨床応用を概説する。まず神経インターフェースを機能ごとに分類した後、その具体例として、感覚の再建、運動の再建、脳情報の抽出、脳活動の調整に関する神経インターフェースを取り上げ、最近の動向を紹介する。

1. 神経インターフェースの分類

神経インターフェースの開発は、神経科学の発展を支え、新たな診断や治療を実現してきた。神経科学の実験手法も、臨床的な診断・治療手法も、機能ごとには、脳や神経回路を「壊す」、「見る」、「測る」、「刺激する」という4種類に大別できると筆者は考えている¹。

(i) 壊す： 難治性てんかん、難治性疼痛、パーキンソン病、ジストニアなどの外科的治療として、脳の一部や病変部を切除または熱凝固する施術が確立されている。これらの施術は、十分なエビデンスと正確な手術を可能にするナビゲーションシステムに支えられている。

なお脳の切除術の教訓として、1930年代から試みられた精神外科がある。これらの治療では、うつ病や統合失調症の患者に対し、長いメスやアイスピックのような手術器具で前頭葉の神経線維を破壊した。この前頭葉白質切截術（ロボトミー）を考案したエガス・モニスには、1949年にノーベル生理学・医学賞も授与された。しかしその後、前頭葉白質切截術はエビデンス不足のため禁忌・廃止となった。

(ii) 見る： 脳や神経の構造を外部から観察する手法として、レントゲン X 線写真、コンピュータ断層撮像 (CT; computed tomography), 核磁気共鳴画像法 (MRI; magnetic resonance imaging)などが日常的な検査に用いられている。

(iii) 測る： 脳活動の計測手法は、脳の電気的な神経信号を計測する手法と脳活動に伴う代謝を計測する手法に大別できる。前者は、微小電極法、脳波 (EEG; electroencephalography), 脳磁図 (MEG; magnetoencephalography) などが挙げられる。後者は、機能的 MRI (fMRI; functional MRI), 陽電子放射断層撮影 (PET; positron emission tomography), 近赤外線分光法 (NIRS; near-infrared spectroscopy; 「光トポグラフィ」は日立製作所の NIRS の商標登録だったが、現在では NIRS の別名として定着) などが挙げられる。これらの手法は、脳機能イメージングと総称されており、脳の機能解明や精神・神経系疾患の診断を目指す研究には欠かせない。

(iv) 刺激する： 脳や神経に電流を印加すると、神経活動を誘発できる。微小電極による神経活動計測や局所的な電気刺激は動物実験ではしばしば用いられるが、当然のことながら侵襲的な開頭・刺入手術を伴うため、その臨床的な適応範囲は限られる。電気刺激は神経活動の局所的な興奮を誘発するだけでなく、刺激方法に応じて、さまざまな影響を脳活動に及ぼす。たとえば、微小電極による 100 Hz くらいの高頻度の電気刺激は、主に抑制性細胞

を賦活し、刺激部位周辺の機能を低下させる。パーキンソン病の治療では、高頻度刺激を与える深部脳刺激療法 (DBS; deep brain stimulation) が、熱凝固術と同等の効果を有するとして普及している (5.3 節参照)。

臨床的には、電極の埋植を伴わない非侵襲的な刺激手法が、しばしば利用される²。

- (a) 経頭蓋磁気刺激法 (TMS; transcranial magnetic stimulation)： 頭蓋外で強い磁場を発生し、脳内に渦電流を誘導することで、神経活動を誘発する。TMS の空間分解能は 1 cm 程度と考えられている。反復的に磁気刺激を与える反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS; repetitive TMS) は、脳活動へさまざまな影響を及ぼす。たとえば、1 Hz 以下の低頻度な rTMS は脳活動を抑制し、5 Hz 以上の高頻度な rTMS は脳活動を興奮させることが知られている。また、50 Hz の 3 連発刺激を 1 秒間に 5 回の頻度で与えるシータバースト刺激も、興奮性の TMS 刺激法として確立されている。このほか、ペア刺激も脳の興奮・抑制状態を調べるために用いられる (5.2 節参照)。
- (b) 経頭蓋電気刺激 (tDCS/ tACS)： 頭皮上に数 cm 角の電極を貼り付け、電流の印加により、マクロスコピックに脳活動を調整する。経頭蓋直流電気刺激 (tDCS; transcranial direct current stimulation) は、1 mA 程度の直流電流を印加する。直流電流は電極付近の膜電位を変え、陽極下では神経細胞の興奮性を増加させ、逆に陰極下では減少させると考えられている。交流電流を印加する経頭蓋交流電気刺激 (tACS; transcranial alternate current stimulation) も、さまざまな影響を脳活動や認知に及ぼすことが報告されている。
- (c) 経頭蓋収束超音波刺激 (tFUS; transcranial focused ultrasound stimulation)： 脳活動は、超音波の影響も受ける。tFUS では、24 W/cm² 程度 (画像診断に用いる超音波の 1/8 程度) の超音波を直接的に脳組織に照射することで、脳活動を調整する。てんかんの発作抑制への適応が期待されている。

2. 感覚の再建

2.1. 人工聴覚 (auditory prosthesis)

2.1.1. 人工内耳 (cochlear implant)

機械的な振動としての音情報は、蝸牛で電気的な神経信号に変換され、聴神経を介して脳内の聴覚伝導路に伝わる。人工内耳は、聴神経を直接電気刺激して、聴覚機能を再建する神経デバイスである。

蝸牛は 2.75 回転するらせん状の管構造で、全長は約 35 mm である。蝸牛の基底部 (手前側) と頂部 (奥側) では、それぞれ、高い周波数と低い周波数の振動が神経信号に変換される。人工内耳では、長さが約 30 mm、直径が約 1 mm の電極アレイを蝸牛に挿入する。アレイ上の電極数は 12~24 個であり、メーカーごとに異なる³。現在のところ、オーストラリアの Cochlear、米国の Advanced Bionics、オーストラリアの MED-EL の三社が米国 FDA (米国食品

医薬品局; Food and Drug Administration) の承認を得ている。欧州やアジアでは、デンマークの Oticon 社の人工内耳も承認されている。さらに一部の地域では、中国の Nurotron 社の人工内耳も普及しつつある。

人工内耳の初めての症例は 1957 年に報告されて以来⁴、ハードウェアや刺激アルゴリズムが改良され、人工内耳による言語聴取能は 1980 年代に飛躍的に向上した。英国 Ear foundation によると、全世界での人工内耳の装用者数の推定値は、2016 年で 600,000 件である⁵。わが国では 1994 年から保険適用が認められている。

人工内耳は、しばしば日常的な言語コミュニケーションを不自由なくとれるほど聴覚機能を再建でき、神経工学分野では 20 世紀の奇跡と評される。なお聴覚再建には、脳の高次領野の情報処理が重要な役割を担っている。実際に脳機能イメージングでは、人工内耳装用後の脳の可塑性が多数報告されている。人工内耳は中途失聴者には非常に有効であるが、先天性難聴者の成人後の装用では、その効果は限定的である。また、人工内耳による言語獲得のためには、早期装用の重要性が指摘されている。

現在のデバイスでは、蝸牛頂部（低周波数領域）は狭いため、人工内耳の電極アレイを挿入できない。そこで近年では、低周波数領域では残存聴力を活用する残存聴力活用型人工内耳 EAS (electric acoustic stimulation) も開発され、わが国でも 2014 年に保険適用となっている。また、人工内耳の両耳装用の有効性も報告されている。

2.1.2. 聴性脳幹インプラント (ABI; auditory brainstem implant)

聴神経摘出後の聴覚再建のために、聴性脳幹インプラント (ABI) が開発されている^{6,7}。その主な適応対象は、神経線維腫症 II 型 (NF2) である。NF2 は、常染色体優性の遺伝性疾患であり、聴神経鞘腫を両側性に発生することを主徴とする。

ABI では、脳幹部の蝸牛神経核を電気刺激する。1979 年に初めての症例が報告され、2000 年には米国 FDA が NF2 患者への適応を承認している。これまでに全世界で 1000 症例以上の報告がある。わが国では 2001 年に初めての症例が報告されたが、その後の報告はほとんどない。

現在の ABI の電極アレイは、8.5 mm×3 mm に 21 個の刺激電極が配置されている。2010 年代には、平面的な電極アレイの ABI だけでなく、剣山状 ABI (PABI; penetrating electrode ABI) も開発され、臨床治験も進められた。しかし、性能面の問題と副作用のため、PABI 開発は中止されている。

人工内耳に比べると、ABI の聴覚再建能は劣る。ほとんどの ABI 装用者は、何らかの音素や環境音を知覚できるが、オープンセット検査では言語識別には至らない。したがって、ABI 装用者は、通常のコミュニケーションには読唇術や手話を用いることが多い。

2.2. 人工視覚 (visual prosthesis)

2.2.1. 大脳インプラント (cortical implant)

後頭葉の視覚野への電気刺激が光の点の知覚 (眼閃) を生成することは、1920 年代には報告されている。1960 年代から英国や米国では、視覚野を電気刺激し、視覚を再建する大脳インプラントの開発が進められた。1970 年代から 80 年代にかけて、英国の Brindley らは 151 個の刺激電極、米国の Dobbelle らは 64 個の刺激電極からなる大脳インプラントを開発し、視覚野に慢性的に留置した症例を報告している。Dobbelle らの大脳インプラントは、1990 年代後半までに 10 症例以上に適応された。最も成功した症例では、大脳インプラントによる視力は 20/400 という報告や、Dobbelle 研究所の駐車場で車を運転したという報告がある。2000 年 1 月には、Dobbelle らの大脳インプラントは「世界初の人工眼の成功」としてギネス世界記録に認定されている。しかし有線だったため装置の不具合や感染症が多発したことや、2004 年に Dobbelle が逝去したこともあり、普及には至っていない。それでもこれらの先駆的な研究開発は、神経工学の発展に大きく貢献した⁸。また 2019 年には、米国 Second Sight 社が大脳インプラントの新規開発 (Orion) を発表しており、今後の発展が期待できる。

2.2.2. 人工網膜 (retinal implant; artificial retina)

網膜色素変性症や黄斑変性症では、視細胞が壊死するが、網膜内層は残存する。このような失明患者の視覚再建を目的として、人工網膜の開発が 1950 年代から進められている。現在では、米国 Second Sights 社の Argus[®] II、独国の Retina Implant 社の Alpha AMS、仏国 Pixium 社の IRIS[®] II が、FDA 承認や CE マーキング適合を得ており、これまでに 500 症例以上の報告がある⁹。わが国では、2001 年から経済産業省主導の人工網膜開発プロジェクトが始まり、2020 年現在でも(株)ニデックと大阪大学が共同開発を進めている。

人工網膜は、電極の埋植場所によって、網膜上インプラント (epiretinal implant) と網膜下インプラント (subretinal implant) に大別される。

- (a) 網膜上インプラント： Argus II や IRIS II は、網膜神経回路の出口に当たる網膜神経節細胞を刺激する。Argus II と IRIS II は、それぞれ、60 個と 150 個の電極からなる。Argus II は FDA 承認と CE マーキング適合を得ており、全世界で 350 症例と最多の報告がある。最も成功した症例での視力は 20/1260 である。IRIS II は CE マーキング適合を得ている。しかし 2018 年を最後に IRIS II の適応例はなく、2019 年には Argus II の開発中止も発表された。
- (b) 網膜下インプラント： Alpha AMS は 1600 個のフォトダイオードアレイを網膜下に埋植し、視細胞の代替として網膜神経回路の入口を刺激する。フォトダイオードには外部からの電源供給不要という利点がある一方で、十分な刺激強度を確保できないことが問題点として挙げられる。Alpha AMS は CE マーキング適合を得ていたが、2019 年に開発元の Retina Implant 社は解散し、現在では Tübingen 大学などに引き継がれている。

2.3. 人工前庭感覚 (vestibular implant)

内耳の前庭系の異常は、平衡感覚を障害し、めまい、ふらつき、歩行困難などを生じる。

片側の前庭障害ならばリハビリテーションが有効であるが、両側前庭障害には、現在のところ、有効な治療手段がない。両側前庭障害の平衡機能を再建するために、前庭神経を直接的に電気刺激する人工前庭器の開発が進められている¹⁰。

前庭神経の電気刺激により眼振が生じることは、1960年代から知られていた。この知見に基づき、2000年の動物実験では、人工的な前庭動眼反射の生成が報告された。この実験では、モルモットの頭部運動を加速センサで計測し、加速度に応じた頻度で前庭神経に電気刺激パルスを与えた。さらにその後、前庭神経に電気刺激を与え続けると、眼振が徐々に収まり、入力刺激に順応することがわかった。この結果は、平衡感覚に関わる情報が電気刺激として前庭神経に入力されると、この情報が何らかの形で脳に利用されることを示唆する。

これらの知見に基づき、2007年、MED-EL社の人工内耳を利用して、人工前庭器の臨床試験が始まった。2017年までに13症例の報告があり、前庭動眼反射、動的視力、眼球運動検査 (video-head impulse test) で前庭機能の改善を認めており、今後の発展を期待させる。

2.4. 脊髄刺激療法 (SCS; spinal cord stimulation) による慢性疼痛の緩和

脳卒中後の疼痛、脊椎手術後疼痛症候群、幻肢痛、帯状疱疹後の神経痛、末梢血管障害による痛みなど、難治性慢性疼痛に対して、脊髄刺激療法 (SCS) が適応される¹¹。1960年代後半から試みられ、わが国では1992年から保険適用が認められている。これまでに全世界で25万件以上の適応例がある。SCSは、米国のAbbott, Boston Scientific, Medtronic, Nevroなど、複数企業から商用化されている。脊髄刺激療法では、直径約1mmの電極を脊椎（背骨）と脊髄の間の硬膜外腔に挿入し、脊髄後索を電気刺激する。電気刺激では、通常は1～1200 Hz (典型的には40 Hz) で電気パルスを印加する。最近では、10 kHzの超高頻度刺激 (High-frequency 10 SCS; HF10) や500 Hzで5発の電気パルス列を40 Hzの頻度で与えるバースト刺激の有効性が報告されている。HF10は2011年に欧州や豪州で承認され、2015年には米国FDAでも承認されている。

3. 運動の再建

3.1. 機能的電気刺激 (FES; functional electrical stimulation)

電気刺激による筋収縮は、18世紀のルイージ・ガルバーニの発見による。機能的電気刺激 (FES) は、電気刺激により筋を収縮させ、上下肢麻痺の運動機能の再建をする。FESの初めての成功例の一つとして、Libersonらは1961年、脳卒中片麻痺に対し、フットスイッチで遊脚期を検出し、表面電極で総腓骨神経を電気刺激して歩行補助を実現した。現在では、さまざまなFESシステムが商用化されており、脳卒中・脳外傷、脳性麻痺、脊髄損傷、多発性硬化症などによる上下肢麻痺に対して適応されている。我が国では、米国Bioness社と帝人ファーマ社のシステムが薬事承認を得ている。また、2020年には、帝人ファーマのウ

ウォークエンド[®]が下肢用 FES システムとして保険適用となっている¹²。

- (a) 下肢用 FES システム： ウォークエンド[®]は、加速度センサで遊脚期を検知し、下腿の腓骨頭付近に巻きつけた表面電極で患肢を電気刺激する。類似の FES システムは、米国 Bioness 社や英国 Odstock Medical 社からも提供されている。また、英国 Ottobock 社の下肢用 FES は、表面電極ではなく、手術により腓骨神経近傍に埋植するカフ電極を用いる。
- (b) 上肢用 FES システム： Bioness 社や英国 Finetech Medical 社の FES システムは、複数電極を用いて刺激パターンを作り、手指の屈曲伸展や握り動作など、機能的な手指運動動作を再建する。Bioness 社の NESS H200[®]は、5 チャンネルの表面電極で複数の筋を刺激する。Finetech Medical 社の STIMuGRIP[®]は、手術により 2 チャンネルの刺激用電極を筋上膜に埋植する。

3.2. 脊髄硬膜外電気刺激

脊髄損傷により、脳から身体各部への運動指令の情報伝達が断たれる。そのような下肢麻痺患者に対し、腰仙部の脊髄を直接電気刺激して、歩行を再建する試みが進められている¹³。¹⁴ 電気刺激には、脊髄刺激療法に用いる電極アレイを用いる。電極アレイは脊髄後根（脊髄の背側）に接するように留置され、硬膜外から電気刺激 (EES; epidural electrical stimulation) を与える。脊髄後根は主に感覚情報を担うが、脊髄の局所神経回路は、感覚情報と運動情報を統合して処理するため、脊髄後根の適切な部位の電気刺激により、所望の筋肉運動を誘発できる。最近の研究では、刺激の時空間的パターンを最適化することや訓練で可塑性を誘導することの有効性が報告されている¹⁵。デモンストレーションとして、下肢麻痺患者が屋外で歩行器を援用して歩行を実現できたことやサイクリングを実現できたことが報告されている。

3.3. パワードスーツ (powered exoskeleton)

身体に電動アクチュエータを装着して、運動を補助する機器は、パワードスーツ、ロボットスーツ、パワーアシストスーツ、パワードエクソスケルトン (強化外骨格) などと呼ばれている。

1996 年に山海嘉之 (筑波大学) により開発されたロボットスーツ HAL[®] (Hybrid Assistive Limb) は、着用者の皮膚表面で計測した筋電信号に基づき運動を予測し、電動アクチュエータで運動を補助する¹⁶。全身型の HAL を装着すれば、数 kg を持ち上げる感覚で 40 kg の重量物を持ち上げられると報告されている。その後、HAL はサイバーダイン社より商用化され、2008 年から HAL 下肢用タイプはダイワハウス工業よりリース販売されている。2016 年、HAL 医療用下肢タイプは、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、筋ジストロフィ、脊髄性筋萎縮症など、緩徐進行性の神経・筋疾患を対象として保険適用となった。そのほか、国内では、ATOOUN 社の人体装着型パワーアシストスーツ「パワーローダーTM」や本田技研工業の歩行

補助装置「歩行アシスト」などが開発されている。

米国では、ReWalk Robotics 社の ReWalk™, Ekso Bionics 社の Ekso® , Parker Hannifin 社の Indego™ が、下肢用パワードエクソスケルトンとして FDA 承認されている。これらの装置は、脊髄損傷に適応され、歩行補助装置としての有用性が報告されている¹⁷。欧州でも、いくつかのスタートアップ企業が開発を進めており、そのなかでもスペインの Gogoa 社は、2018 年に臨床使用の CE マーク適合を取得している。

軍用として米国国防省が、戦術的攻撃軽量オペレータースーツ (TALOS; Tactical Assault Light Operator Suit) の開発を進めている。2013 年頃の開発には、56 の企業、16 の政府系機関、13 の大学、10 の国立研究所が参画していた。2018 年までに実用開始を目指していたが、2020 年現在、そのような公式発表はない。

4. 脳情報の抽出

4.1. 脳-コンピュータインターフェース (BCI)/脳-機械インターフェース (BMI)

筋肉を用いずに、脳活動だけでコミュニケーションを実現したり、機械やロボットの制御を実現したりするシステムを脳-コンピュータインターフェース (BCI; brain-computer interface) または、脳-機械インターフェース (BMI; brain-machine interface) と呼ぶ。筋萎縮性側索硬化症や筋ジストロフィで全身の筋肉を動かさない患者や閉じ込め症候群のコミュニケーションツールとして開発が進められてきた。また、脊髄損傷による四肢麻痺患者を対象にして、脳でロボットアームを直接制御する運動出力型 BMI の開発も進められている。神経インターフェース、計算機、解析手法などの発展に伴い、BCI や BMI の性能は飛躍的に向上している。特に、脳活動から何らかの情報を抽出することをデコーディング (復号化) と呼ぶが、これまでにさまざまなデコーディング法が開発されてきた。

BCI/ BMI は、脳活動計測の侵襲度に応じて、非侵襲型、低侵襲型、侵襲型と分類されることがある。一般的には、侵襲的な手術で微小電極アレイを脳内に刺入して、神経活動を多点同時計測すれば、多くの情報を抽出できる。また、比較的 low 侵襲な手術で硬膜下電極を脳表に留置し、皮質脳波を計測すれば、頭皮脳波よりも多くの情報を抽出できる。

4.1.1. 脳波 BCI (非侵襲型)

頭皮脳波から装用者の意志を抽出する脳波 BCI の開発は、1970 年代から進められている。その代表的な用途は、文字入力装置 (スペラー; speller) である。脳波は頭皮に設置した電極から導出した微弱な電気信号であり、正常脳波の振幅は 20~100 μV である。脳波 BCI では、装用者の意志や思考で変化する脳波の特徴量に注目する¹⁸。特徴量の具体例を下記に示す。

(a) 脳波律動: 脳波の律動 (リズム) は周波数ごとに分類されており、一般的にはデルタ波 (1~3 Hz), シータ波 (4~7 Hz), アルファ波 (8~13 Hz), ベータ波 (14 Hz 以上) と呼ばれている。また、頭頂部に出現するアルファ波帯域の律動をミュー波と呼ぶこともあ

る。脳波 BCI では、アルファ波、ミュー波、ベータ波が用いられることが多い。たとえば、安静時に手や脚の運動を想起すると、ミュー波の振幅が減じる。これをミュー波の事象関連非同期 (ERD) と呼ぶ。逆に運動想起を止めるとミュー波の振幅が増えるが、これは事象関連同期 (ERS) と呼ばれる。このような脳波律動の変化を定量化するために、ミュー波振幅とベータ波振幅の比を取ることが多い。ERD と ERS を随意的に制御できるように訓練すれば、BCI の入力に利用できる。脳波律動による BCI を文字入力装置として用いると、1 分間に 25 bits 程度 (アルファベットで 5 文字程度) の情報を伝達できる。

なお、脳の活動時には、各神経細胞は個別に発火するため、脳波は非同期化すると言われている。したがって脳波振幅は、神経細胞群の同期度を反映しており、その活動レベル (興奮性) を反映しているわけではない。

- (b) 頭皮上緩電位： 運動しようとするとき、0.5~10 秒間の緩やかな電位変動が計測される。これらは皮質表層の神経活動に起因し、運動準備時には負の電位変動、逆に安静状態に戻るときは正の電位変動が生じる。電位変動の振幅は 10 μ V 以下である。頭皮上緩電位による BCI により、ALS 患者から 1 分間に 0.15~3 文字の速さで情報を抽出できたと報告されており、1999 年の Nature 誌には、500 文字程度のメッセージを 16 時間かけて綴った事例が紹介されている¹⁹。
- (c) P300： 注意や認知に関連した脳波成分として、刺激提示後、約 300 ms に生じる大きな陽性波 P300 が知られている。P300 を用いた BCI では、視覚刺激や聴覚刺激で BCI 装用者に選択肢を提示し、どの選択肢に注意を向けていたかを P300 の出現により推定する。この方法は、特に訓練を要せずに、1 分間に 25 bits 程度の情報を抽出できる。
- (d) 定常状態視覚誘発電位 (SSVEP)： 格子模様の画像を 10 Hz 程度で点滅させて視覚刺激として提示すると、視覚野付近の脳波から、点滅に同期した律動成分を計測できる。この脳波律動を SSVEP と呼ぶ。SSVEP を用いた BCI では、視覚刺激を複数提示し、それぞれの刺激周波数を変えれば、脳波から被験者の注視位置を推定できる。この方法も訓練を要さない。最近の報告では、1 分間に 300 bits 以上の情報を抽出できるとされている²⁰。

さらに最近では、視覚刺激に定常的な点滅パターンではなく、複雑な点滅パターン (コード) を用いる BCI も提案されている。このコード変調視覚誘発電位 (code-modulated VEP; c-VEP) による BCI の情報伝達効率、最大で 1 分間に 1237 bits だったと報告されている²¹。なお、この BCI を文字入力装置として用いると 1 分間に 35 文字程度 (175 bits/min) の情報を抽出できたと報告されている。

4.1.2. 運動出力型 BMI (侵襲型)

運動野の活動パターンには、詳細な運動情報が含まれている。運動出力型 BMI では、運動野に微小電極アレイを外科的に刺入し、運動野の神経活動パターンから装用者の意図す

る運動情報を抽出して、パソコンやロボットアームのような外部機器を操作する。これまでの臨床報告例では、米国 Blackrock Microsystems 社の微小電極アレイが用いられており、同アレイは 4 mm 角に 10×10 の計測点を有する。

運動出力型 BMI の原理を実証した動物実験では、サル運動野に 96 本のマイクロワイヤ電極を刺入し、運動野の神経活動パターンからサルの手の運動を予測した²²。これらの実証実験を経て、2006 年には、Blackrock Microsystems 社の微小電極アレイが四肢麻痺患者の運動野に埋植された。この症例では、パソコンのマウス制御（2次元の運動制御）の成功例が報告されている²³。さらに 2012 年には、ロボットアームの 3次元の運動制御が、二つの研究グループから報告されている^{24, 25}。また、2015 年には運動野ではなく、後頭頂葉に電極アレイが埋植された侵襲型 BMI の症例が報告されており、運動野と同等の情報を抽出できたとされている²⁶。

4.1.3. 機能的 MRI (fMRI; functional MRI)

機能的 MRI は、脳の代謝活動パターンを可視化できる。この脳活動をデコーディングできれば、原理的には、被験者の意図、思考、意識的な知覚などを推定できる。MRI 装置は高価で大掛かりなため、日常生活では利用できないが、臨床的には意識の有無を診断できる可能性が示されている。たとえば、従来の診断では意識はないとされた植物状態の症例でも、テニスを想像せよとの指示に対して補足運動野が賦活し、自宅の探索を想像せよとの指示に対し海馬傍回、後頭頂葉、前運動野などが賦活したことから、意識があると結論付けられた²⁷。

基礎研究では、fMRI の脳活動パターンに基づいて、そのときに視覚刺激として用いた静止画^{28, 29}や動画³⁰、さらには被験者が見ていた夢の内容³¹などを予測できる。なお、これらの研究では、脳内情報を可視化する手法として、脳活動から刺激に用いた情報を直接的に関連付けるデコーディング法^{28, 31}と、任意の刺激に対してどのような脳活動パターンが生じるかを予測するエンコーディングモデルを活用する方法^{29, 30}が提案されている。

4.1.4. 頭蓋内電極 BCI

難治性てんかんの外科的治療では、てんかん原生部を同定し、切除部を決定するために、頭蓋内に電極を一時的に留置して脳波検査を実施する。硬膜下電極で脳表から直接導出する皮質脳波 (ECoG; electrocorticogram) は、頭皮脳波よりも高い S/N 比を特徴とする。また、脳深部の検査では、脳組織に複数の電極を刺入し、定位的深部脳波 (sEEG; stereoelectroencephalography) を調べる。これらの電極は恒久的に留置されるわけではないが、電極留置中には患者の同意を得たうえで、BCI の基礎研究として ECoG や sEEG のデコーディングが試みられている。

たとえば、ECoG では、前頭葉から側頭葉にかけて電極を留置した被験者の脳活動から、音声情報のデコーディング³²が報告されている。また、sEEG では、単一神経細胞の活動電位が計測され、高次領域における記憶や意識のメカニズムが考察されている。たとえば、内

側頭葉の神経細胞は、特定の事物や人物に選択的に反応すること³³や、その情報を意識的に想起するときに活動すること³⁴が示されている。

4.1.5. クローズドループ BCI/BMI

脳活動をモニターしながら、必要に応じて、FES やパワードスーツで運動を支援するクローズドループ BCI/BMI の開発も進められている³⁵。特に、脳卒中のリハビリテーションでは、脳からの運動指令が運動に適切に連合するように可塑性を促せることが期待されている。また、刺激にはバーチャルリアリティ技術を利用することも検討されている。

てんかん発作の治療方法として、responsive neurostimulation (RNS[®])が2013年にFDA承認され、注目されている。RNSでは、頭蓋内に留置した硬膜下電極で ECoG を計測して、てんかん発作を検出したら、リアルタイムで電気パルス列を印加して発作を抑制する³⁶。RNSの典型的な刺激では、1–12 mA の電流パルスを 200 Hz の頻度で 100 ms 程度印加する。

4.2. 疾患バイオマーカー

脳機能イメージングを利用して、疾患を診断したり、疾患の予後を予測したりする疾患バイオマーカーの開発が進められている。MRI による脳の構造画像、PET による脳のブドウ糖代謝、SPECT (single photon emission CT) による脳血流の検査などは、脳機能検査として広く普及している。また、うつ病では前頭葉機能が低下するが、うつ状態の鑑別診断補助のための NIRS は、2014年にわが国では保険適用となっている。

脳機能イメージングのデータベースの構築と新たな疾患バイオマーカーの探索は、世界各国で進められている。海外の研究プロジェクトとして、米国の Human Connectome Project (2009年から5年間)、欧州の Human Brain Project (2013年から10年間)、英国の UK Biobank (2007年～)などが挙げられる。わが国でも、2018年から日本医療研究開発機構 (AMED) 主導の「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」(国際脳)でMRIの構造・機能画像のデータベース構築と疾患バイオマーカーの開発が進められている。

4.2.1. 安静時 fMRI (rs-fMRI; resting state fMRI)

課題や刺激を与えずに、安静状態で fMRI (rs-fMRI) を撮像すると、脳の各領域の共変動パターンは被験者ごとに異なる。このような rs-fMRI の脳活動パターンの特徴に基づき、うつ病、統合失調症、発達障害など、精神疾患の診断や治療のための疾患バイオマーカーの確立が期待されている。なお、多施設が参画する研究では、検査施設や検査装置に起因するデータのばらつきが無視できなくなる。そこで同一被験者 (travelling subject) が各施設で脳機能イメージング検査を受け、多施設で取得したデータを一つのビッグデータとして統合するハーモナイゼーション法が重要な技術として開発されている³⁷。

4.2.2. TMS-EEG

TMS は特定部位の脳活動を誘発できる。また、2連発のペア刺激を与えると、刺激パル

ス間の時間間隔 (ISI; interstimulus interval) に応じて、神経活動の抑制や促進を誘導できる。たとえば、ISI が 2 ms 程度では抑制 (SICI; short interval intracortical inhibition), 10 ms 程度では促進(IFC; intracortical facilitation), 100 ms 程度では抑制 (LICI; long interval intracortical inhibition)が認められる。これらの現象を利用しながら、TMS-EEG では、TMS による誘発電位や脳波律動を指標にして、脳の興奮・抑制状態を推定できる³⁸。また、統合失調症、気分障害、発達障害など、興奮性と抑制性のバランスが崩れている疾患では、TMS-EEG によるバイオマーカの確立が期待されている。

TMS で誘発される EEG の特徴は、意識状態でも変化することが知られている。覚醒状態では、TMS で誘発された脳活動は、複雑なダイナミクスを呈しながら脳全体に伝播するが、そのような複雑な脳活動パターンは無意識状態では生じない³⁹。TMS-EEG の複雑性指標 (PCI; perturbation complex index) は、意識の判定や最小意識状態患者の予後のバイオマーカとして期待されている⁴⁰。

5. 脳活動の調整

5.1. ニューロフィードバック (neurofeedback)

ニューロフィードバックとは、脳活動を視覚・聴覚刺激に変換・提示し、リアルタイムにモニターしながら、被験者が脳活動を自己制御する手法である⁴¹。1960 年代後半、訓練により脳波のアルファ波を随意的に制御できることが示されると、1970 年代には、ベータ波のニューロフィードバックがてんかんの治療に利用されるようになった。その後、自閉症、注意欠陥・多動性障害 (ADHD)、うつ病などの治療や脳卒中のリハビリにも利用されている。ただし既に 3000 報以上の関連論文が発表されているものの、その臨床的な効果に関して統一的なコンセンサスが得られているわけではない。これまでにストレス緩和や ADHD 治療のためのニューロフィードバックが米国 FDA では承認されている。

最近では、fMRI もニューロフィードバックに利用されるようになり、さまざまな可能性が議論されている⁴²。さらに fMRI の脳活動データをデコーディングし、その情報をリアルタイムで被験者に提示するデコーデット・ニューロフィードバック (DecNef; decoded neurofeedback) 法が開発されている。DecNef 法は、脳を望ましい状態へ導く方法として注目されており、知覚の制御や恐怖記憶の緩和への応用が期待されている⁴³。

5.2. 経頭蓋磁気刺激 (TMS; transcranial magnetic stimulation)

前述のように TMS は、脳表の特定部位を賦活したり、抑制したり、また、可塑性の誘導を亢進したりできる。TMS による治療は、米国では 2008 年にうつ病で FDA から承認されて以来、その後、片頭痛を伴う疼痛や強迫性障害への適応でも承認されている。わが国では 2019 年から、うつ病治療の rTMS に保険適用が認められている。今後、統合失調症、発達障

害、耳鳴など、さまざまな疾患への適応が期待される。TMSと同様に、tDCSやtACSの利用も検討されているが、その臨床的な効果に関して、統一的なコンセンサスは得られていない。

5.3. 脳深部刺激療法 (DBS; deep brain stimulation)

難治性の運動疾患の治療方法として、脳深部の特定部位に電極を刺入し、電気刺激パルスを加える脳深部刺激療法 (DBS) が確立されている⁴⁴。通常は 100 Hz 以上の高頻度で刺激パルスを与え、刺激周辺部位の神経活動を抑制する。米国 FDA は、1997 年に本態性振戦の DBS、2002 年にパーキンソン病の DBS、2003 年にジストニアの DBS を承認している。わが国では 2000 年にパーキンソン病と本態性振戦の DBS に保険適用が認められている。

最近では DBS の精神疾患や記憶障害への適応も試みられている。たとえば、重度のうつ病患者を対象にして、過活動が認められる帯状回の一部を DBS で抑制すると、うつ症状を緩和させられるという症例が報告されている⁴⁵。また、てんかんやアルツハイマー型認知症の記憶障害を緩和するために、海馬や嗅内野への DBS も試みられている⁴⁶。

5.4. 迷走神経刺激療法 (VNS; vagus nerve stimulation)

迷走神経刺激療法 (VNS) は、難治性てんかん発作に対する緩和的治療の一つで、頸動脈に並走する左迷走神経にラセン電極を留置し、間歇的かつ慢性的に刺激する^{47,48}。VNS は、セロトニン系、ノルアドレナリン系、アセチルコリン系を賦活する。また迷走神経は、内臓知覚・運動機能や心肺・発汗機能など、自律神経系にも関わっている。したがって VNS は、脳活動と生体に対して非常に広範な調整作用を及ぼしている。実際に VNS は、てんかんだけでなく、うつ病にも効果的であることが示されている。また、統合失調症、強迫性障害、PTSD、アルツハイマー型認知症などへの適応も検討されている⁴⁹。さらに、VNS は脳の可塑性を亢進することも動物実験で示されており、耳鳴治療や脳卒中のリハビリテーションにおいて、その臨床応用が期待されている⁵⁰。

てんかんに対する VNS は、1997 年に米国 FDA に承認されており、わが国でも 2010 年に保険適用となった。また、うつ病に対する VNS は、2005 年に FDA 承認を得ている。さらに 2017 年から米国では、精神疾患の治療や認知機能の最適化などを VNS で実現すべく、国防省主導で Targeted Neuroplasticity Training (TNT) Program が推進されている。

参考文献

1. 高橋宏知 続・メカ屋のための脳科学入門 [記憶・学習/意識編]. (日刊工業新聞社, 東京; 2017).
2. 高橋宏知 メカ屋のための脳科学入門 -脳をリバースエンジニアリングする-. (日刊工業新聞社, 東京; 2016).

3. Dhanasingh, A. & Jolly, C. An overview of cochlear implant electrode array designs. *Hearing Res* **356**, 93-103 (2017).
4. Djourno, A. & Eyries, C. Auditory prosthesis by means of a distant electrical stimulation of the sensory nerve with the use of an indwelt coiling. *La Presse Médicale* **65**, 1417-1417 (1957).
5. Foundation, T.E. Cochlear Implant Information Sheet. <https://www.hearstogether.org.uk/> (2016).
6. 高橋宏知 脳幹の電気刺激による聴覚機能代行 -聴性人工脳幹インプラント. *BME* **18**, 48-54 (2004).
7. Wong, K. et al. Auditory Brainstem Implants: Recent Progress and Future Perspectives. *Frontiers in Neuroscience* **13** (2019).
8. Lewis, P.M. & Rosenfeld, J.V. Electrical stimulation of the brain and the development of cortical visual prostheses: An historical perspective. *Brain Res* **1630**, 208-224 (2016).
9. Ayton, L.N. et al. An update on retinal prostheses. *Clin Neurophysiol* **131**, 1383-1398 (2020).
10. Guyot, J.-P. & Perez Fornos, A. Milestones in the development of a vestibular implant. *Curr Opin Neurol* **32** (2019).
11. Verrills, P., Sinclair, C. & Barnard, A. A review of spinal cord stimulation systems for chronic pain. *J Pain Res* **9**, 481-492 (2016).
12. 島田, 洋., 松永, 俊., 工藤, 大. & 斉藤, 公. 機能的電気刺激装置の最近の動向. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* **54**, 564-569 (2017).
13. Gill, M.L. et al. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia. *Nature medicine* **24**, 1677-1682 (2018).
14. Angeli, C.A. et al. Recovery of Over-Ground Walking after Chronic Motor Complete Spinal Cord Injury. *New Engl J Med* **379**, 1244-1250 (2018).
15. Wagner, F.B. et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature* **563**, 65-71 (2018).
16. Sankai, Y. in *Robotics research* 25-34 (Springer, 2010).
17. Miller, L.E., Zimmermann, A.K. & Herbert, W.G. Clinical effectiveness and safety of powered exoskeleton-assisted walking in patients with spinal cord injury: systematic review with meta-analysis. *Med Devices (Auckl)* **9**, 455-466 (2016).
18. Abiri, R., Borhani, S., Sellers, E.W., Jiang, Y. & Zhao, X. A comprehensive review of EEG-based brain-computer interface paradigms. *J Neural Eng* **16**, 011001 (2019).
19. Birbaumer, N. et al. A spelling device for the paralysed. *Nature* **398**, 297-298 (1999).
20. Chen, X. et al. High-speed spelling with a noninvasive brain-computer interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **112**, E6058-E6067 (2015).
21. Nagel, S. & Spüler, M. World's fastest brain-computer interface: Combining EEG2Code with deep learning. *Plos One* **14**, e0221909 (2019).
22. Wessberg, J. et al. Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in

- primates. *Nature* **408**, 361-365 (2000).
23. Hochberg, L.R. et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* **442**, 164-171 (2006).
 24. Hochberg, L.R. et al. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature* **485**, 372-375 (2012).
 25. Collinger, J.L. et al. High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *The Lancet* **381**, 557-564 (2013).
 26. Aflalo, T. et al. Decoding motor imagery from the posterior parietal cortex of a tetraplegic human. *Science* **348**, 906-910 (2015).
 27. Owen, A.M. et al. Detecting Awareness in the Vegetative State. *Science* **313**, 1402-1402 (2006).
 28. Miyawaki, Y. et al. Visual image reconstruction from human brain activity using a combination of multiscale local image decoders. *Neuron* **60**, 915-929 (2008).
 29. Kay, K.N., Naselaris, T., Prenger, R.J. & Gallant, J.L. Identifying natural images from human brain activity. *Nature* **452**, 352-355 (2008).
 30. Nishimoto, S. et al. Reconstructing visual experiences from brain activity evoked by natural movies. *Curr Biol* **21**, 1641-1646 (2011).
 31. Horikawa, T., Tamaki, M., Miyawaki, Y. & Kamitani, Y. Neural Decoding of Visual Imagery During Sleep. *Science* **340**, 639-642 (2013).
 32. Anumanchipalli, G.K., Chartier, J. & Chang, E.F. Speech synthesis from neural decoding of spoken sentences. *Nature* **568**, 493-498 (2019).
 33. Quiroga, R.Q., Reddy, L., Kreiman, G., Koch, C. & Fried, I. Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature* **435**, 1102-1107 (2005).
 34. Gelbard-Sagiv, H., Mukamel, R., Harel, M., Malach, R. & Fried, I. Internally generated reactivation of single neurons in human hippocampus during free recall. *Science* **322**, 96-101 (2008).
 35. Broccard, F.D. et al. Closed-Loop Brain–Machine–Body Interfaces for Noninvasive Rehabilitation of Movement Disorders. *Annals of Biomedical Engineering* **42**, 1573-1593 (2014).
 36. Sun, F.T. & Morrell, M.J. The RNS System: responsive cortical stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy. *Expert Review of Medical Devices* **11**, 563-572 (2014).
 37. Yamashita, A. et al. Harmonization of resting-state functional MRI data across multiple imaging sites via the separation of site differences into sampling bias and measurement bias. *Plos Biol* **17**, e3000042 (2019).
 38. Tremblay, S. et al. Clinical utility and prospective of TMS–EEG. *Clin Neurophysiol* **130**, 802-844 (2019).
 39. Massimini, M. et al. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* **309**, 2228-2232 (2005).

40. Casarotto, S. et al. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann Neurol* **80**, 718-729 (2016).
41. Hammond, D.C. What is neurofeedback: An update. *Journal of Neurotherapy* **15**, 305-336 (2011).
42. Sulzer, J. et al. Real-time fMRI neurofeedback: Progress and challenges. *Neuroimage* **76**, 386-399 (2013).
43. Shibata, K. et al. Toward a comprehensive understanding of the neural mechanisms of decoded neurofeedback. *Neuroimage* **188**, 539-556 (2019).
44. Kringelbach, M.L., Jenkinson, N., Owen, S.L.F. & Aziz, T.Z. Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci* **8**, 623-635 (2007).
45. Mayberg, H.S. et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* **45**, 651-660 (2005).
46. Mankin, E.A. & Fried, I. Modulation of Human Memory by Deep Brain Stimulation of the Entorhinal-Hippocampal Circuitry. *Neuron* **106**, 218-235 (2020).
47. Theodore, W.H. & Fisher, R.S. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* **3**, 111-118 (2004).
48. 川合謙介 てんかんに対する迷走神経刺激療法. *Brain and Nerve* **63**, 331-346 (2011).
49. Cimpianu, C.-L., Strube, W., Falkai, P., Palm, U. & Hasan, A. Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. *J Neural Transm* **124**, 145-158 (2017).
50. Kilgard, M.P. Harnessing plasticity to understand learning and treat disease. *Trends Neurosci* **35**, 715-722 (2012).