

「第 10 章 感覚・運動・認知機能の再建」, 合原一幸, 神崎亮平編, 理工学系からの脳科学入門, 東京大学出版会, 東京, 2008, pp. 189-210 (全 219 頁)

## 第10章 感覚・運動・認知機能の再建

### 10.1 神経系機能の再建

2002 年の厚生労働省身体障害者実態調査によると, 日本の身体障害者数は, 視覚障害で約 30 万人, 聴覚・言語障害で約 35 万人, 肢体不自由で約 175 万人である. そのうち, 1・2 級の重度の障害を有する者は, 視覚障害では約 60%, 聴覚・言語障害では約 26%, 肢体不自由では約 39%を占める. 近年, 神経活動を電氣的に刺激・計測し, このような障害機能を代行・補助する手法が盛んに研究開発されている. 本章では, まず, 神経細胞への電気刺激の考え方を解説した後, 電気刺激で感覚・運動機能を再建する装置を紹介する. また, 脳神経活動から直接意思を抽出し, 認知機能を再建する手法を紹介する.

### 10.2 神経系の電気刺激の基礎

#### 10.2.1 細胞外刺激の定式化

細胞外の電極に電流を流すと, その周辺の神経細胞が反応することや, 刺激電流を大きくすると, 大きな神経反応を誘発できることは古くから知られている. 実際に, 様々な生理実験の結果をまとめると, 図 9.1 に示したように, 強い電流刺激は, 電極から遠い神経細胞にも活動電位を発生させられる. 同図からもわかるように, 細胞に活動電位を発生させられる電流の閾値は, 細胞と電極の距離の 2 乗に比例することが生理実験から経験的に知られている. なお, 電気刺激を定量的に記述する場合, 組織ごとにインピーダンスが異なることを考慮して, 電流値を用いることに注意されたい.

細胞外からの電気刺激がどのように神経細胞に作用するかを, 図 9.2 に示した等価電気回路モデルを用いて定式化する<sup>1</sup>. なお, ここでは, 簡単のために無髄軸索を定式化する. 電気刺激を与えたとき, 第  $n$  要素の細胞内, 細胞外の電位をそれぞれ,  $V_{i,n}$ ,  $V_{e,n}$  [V], 膜電流を  $I_{m,n}$  [A], 軸索内のコンダクタンスを  $G_a$  [S], 膜容量を  $C_m$  [F]とすると, 電流の保存則から,

---

<sup>1</sup> Rattay F (1989). “Analysis of models for extracellular fiber stimulation.” *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **36**: pp. 676-682.

$$C_m \frac{d(V_{i,n} - V_{e,n})}{dt} + I_{m,n} + G_a (V_{i,n} - V_{i,n-1}) + G_a (V_{i,n} - V_{i,n+1}) = 0 \quad (1)$$

が成り立つ．ここで，軸索の直径を  $d$  [m]，要素間の距離を  $\Delta x$  [m]，軸索内の導電率を  $\sigma_a$  [S/m]，単位面積当たりの膜容量を  $c_m$  [F/m<sup>2</sup>]，膜電流密度を  $i_m$  [A/m<sup>2</sup>]とすると， $G_a$ ， $C_m$ ， $I_m$ は，それぞれ，

$$G_a = \frac{\pi d^2}{4 \Delta x} \sigma_a, \quad C_m = \pi d \Delta x c_m, \quad I_m = \pi d \Delta x i_m \quad (2)$$

で与えられる．さらに，第  $n$  要素の膜電位は，

$$V_{m,n} = V_{i,n} - V_{e,n} \quad (3)$$

で与えられることに注意して，式(1)に，式(2)，(3)を代入して整理すると，

$$\frac{dV_{m,n}}{dt} = \frac{1}{c_m} \left\{ \frac{\sigma_a d}{4} \left( \frac{V_{m,n-1} - 2V_{m,n} + V_{m,n+1}}{\Delta x^2} + \frac{V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1}}{\Delta x^2} \right) - i_{m,n} \right\}$$

となる．ここで， $\Delta x \rightarrow 0$  とすると，膜電位と細胞外電位との関係は，

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{c_m} \left\{ \frac{\sigma_a d}{4} \left( \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V_e}{\partial x^2} \right) - i_{m,n} \right\} \quad (4)$$

にしたがう．なお，膜電流密度  $i_{m,n}$  は，膜電位依存型のイオンチャンネルや受動的なイオンチャンネルの挙動に依存し，ホジキン (Hodgkin) とハクスレー (Huxley) やフランケンハウザー (Frankenhaeuser) とハクスレーが定式化した神経方程式を用いて別途考えなければならない．また，刺激電流  $I_{stim}$  [A] とそれによって生じるポテンシャル(細胞外の電位)  $V_e$  [V] との関係は，Maxwell の電磁気方程式から，

$$I_{stim} = \nabla \cdot \mathbf{J} = \nabla \cdot (\sigma (-\nabla V_e)) \quad (5)$$

で与えられる．ただし， $\nabla$  は発散， $\mathbf{J}$  は電流密度 [A/m<sup>2</sup>]， $\sigma$  は導電率 [S/m] である．簡単のために，電極を点電流源と考え，便宜上，導電率を等方的とし，基準を無限遠方にとると， $I_{stim}$  を発生したときに計測される  $V_e$  は，

$$V_e = \frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \frac{\nabla \cdot \mathbf{J}}{r} d^3x = \frac{I_m}{4\pi\sigma} \frac{1}{r} \quad (6)$$

となる．

式(4)で，細胞外電位の軸索方向の空間的な 2 次微分，すなわち， $\partial^2 V_e / \partial x^2$  は，活性化関数 (activating function) と呼ばれ，これが正になると軸索を脱分極

させ ( $dV_m/dt > 0$ ), 負になると過分極させる ( $dV_m/dt < 0$ ) ことから, 細胞外刺激に対する軸索の反応を定性的に説明できる. 直径  $500 \mu\text{m}$  の電極に  $-100 \mu\text{A}$  の定電流を与えたときに, 電極から  $200 \mu\text{m}$  離れた軸索に沿った細胞外電位と活性化関数は, 図 9.3 に示したように計算できる. 同図からわかるように, 陰極 (cathode) 直下の部位は, 正の活性化関数を有し, 脱分極する. この部位が閾値よりも大きく脱分極すると, 活動電位を発生する. 一方, 陰極の中心から軸索方向に  $300 \mu\text{m}$  程度離れた部位では, 活性化関数は負の値を示す. この部位は, 陰極刺激に対して過分極することから, 仮想陽極 (virtual anode) と呼ばれる. 刺激電流を大きくしすぎると, 陰極直下の部位から活動電位は発生するが, 仮想陽極での過分極の影響で活動電位の伝播は阻止される. 逆に, 陽極 (anode) 刺激は, 電極直下の部位を過分極させるが, そこから離れた場所に仮想陰極を形成し, その部位を脱分極させる. したがって, 弱い陽極刺激は活動電位を発生させないが, 強い陽極刺激は, 仮想陰極の部位から活動電位を発生させる.

ところで, 活性化関数は, 単位時間あたりに流出する電荷量に比例することから, 図 9.4 (a) に示すように, 細胞外刺激がどのように神経細胞に作用するかを定性的に説明できる. すなわち, 陰極および陽極の電気刺激は, それぞれ, 細胞周辺に陽イオンを流出, 流入させるが, 細胞膜はコンデンサになっているため, 陰極と陽極の刺激は, それぞれ, 細胞膜を脱分極, 過分極させる. ただし, 細胞外刺激による膜電位の変化は, これまでに議論してきた軸索のように, 非対称な形をした部位では, 刺激電流の方向に大きく依存する. 例えば, 図 9.4 (b) に示したように, 軸索を刺激するとき, 軸索に対して平行に刺激電流を与えると膜電位は大きく変化するが, 垂直に刺激電流を与えても膜電位は変化しない. また, 図 9.4 (c) に示したように, 新皮質の錐体細胞は深さ方向に軸索を伸ばしているため, 表面から深部に向かう刺激電流に最も敏感に反応する. したがって, 皮質表面からの刺激では, 陽極は陰極よりも弱い電流値で活動電位を発生できる.

細胞外刺激で膜電位が変化すると, 細胞膜のコンダクタンス  $G_m$  が変化するため, 膜電流が発生する. コンダクタンスは, 様々な特徴をもつイオンチャンネルの分布に依存し, 細胞の部位ごとに異なるため, 膜電流も部位ごとに

異なる。例えば、有髄軸索では、ミエリン鞘で覆われた部位ではほとんど膜電流は発生しないが、ランビエ絞輪では大きな膜電流が局所的に発生するため、膜電流の軸索方向の分布は離散的になる。

### 10.2.2 電極アレイによる刺激

神経束の電気刺激で発生した活動電位は、一般的に、軸索に沿って両方向に伝播するが、刺激方法を工夫すれば、任意の一方向にだけ活動電位を伝播させる一方向性刺激を実現できる<sup>2</sup>。図 9.5 (a)に示したように、近接した陰極と陽極を用いた細胞外刺激を双極 (bipolar) 刺激と呼ぶ。同図には電流の向きを模式的に示したが、内向きの電流は神経細胞を過分極させ、外向きの電流は脱分極させる。双極刺激で刺激電流を徐々に強くしていくと、はじめは、活動電位は陰極付近から発生し、両方向に伝播するが、それよりも刺激電流を強くすると、陽極付近の過分極は活動電位の伝播を阻止するため、活動電位は陰極側にだけ伝播する。しかし、刺激を強くしすぎると、仮想陰極部 (図の右端) の脱分極が大きくなり、この部位から活動電位が発生し、再び両方向に伝播する。さらに、刺激を強くすると、活動電位は、仮想陽極部 (図の左端) の過分極で伝播できなくなり、陽極側にだけ伝播する。このように活動電位の伝播の方向性は、陰極・陽極・仮想陰極・仮想陽極での電流の大小関係で決まる。これらの電流の大きさを適当に調節すれば、任意の刺激強度で一方向性刺激を実現できる。例えば、図 9.5 (a, ii)に示したように、双極刺激用電極アレイの陽極を神経から少し離して設置し、陽極・仮想陰極の影響を小さくすれば、通常の日極刺激よりも強い刺激電流で、陰極側への一方向性刺激を実現できる。また、図 9.5 (b, i)に示したように、1つの陰極と2つの陽極を用いる3極 (tripolar) 刺激法では、各陽極に与える電流を任意に調節して一方向性刺激を実現する。3極刺激法は、双極刺激法よりも、陰極の影響を相対的に大きくし、仮想陰極の影響を小さくできるため、刺激の方向性を制御しやすい。2つの陽極に与える電流を調節する代わりに、図 9.5 (b, ii)に示したように、陰極と各陽極の距離を調節することも、刺激の方向性の制

<sup>2</sup> Van den Honert C, Mortimer JT (1979). "Generation of unidirectionally propagated action potentials in a peripheral nerve by brief stimuli." *Science* **206**: pp. 1311-1312.

御には有効である。

電極の配置に関わらず，所望の神経を選択的に刺激できる方法は，臨床での治療や生理実験の手法として有用である．電極間の神経だけ選択的に刺激できる手法として，著者らは，複数の陽極・陰極刺激を組み合わせた多点ゲート刺激が提案している．多点ゲート刺激法では，図 9.6 (a) に示したように，陰極刺激で電極周辺の神経を幅広く発火させ，不必要な活動電位の伝播を陽極刺激で阻止する．なお，陰極刺激と陽極刺激を，それぞれ，ソース刺激とゲート刺激，それらに用いる電極を，それぞれ，ソース電極とゲート電極と呼ぶ．図 9.6 (b) に示したように，神経束上にソース・ゲート電極を配置し，多点ゲート刺激を与えると，電極から 200  $\mu\text{m}$  の深さにある神経の挙動は，等価電気回路モデルを用いて，図 9.6 (c) に示すように計算できる．ソース電極付近では，電極直下の神経も電極間の神経も，発火できる程度に十分に脱分極している(A, A')．一方，ゲート電極付近では，電極間の神経は，それほど過分極しないため(B)，活動電位を下流に伝えられるが(C)，電極直下の神経は，大きく過分極しており(B')，活動電位を下流に伝えられない(C')．シミュレーションでは，ソース・ゲートの各電流値を適当に制御すれば，任意の部位で活動電位を発生できることが示されている．動物実験では，図 9.6 (d)に示したように，上記の計算と同様な配置で，直径 0.5 mm のソース・ゲート電極をラット脊髄の両端に設置し，多点ゲート刺激に対する両足と尾部の動きを調べた．比較的強いソース刺激は，両脚・尾部の動きを誘発するが，左右のゲート刺激は，それぞれ，左右の脚の動きを徐々に抑制し，最適値で完全に止められた．その結果，ソース刺激と両側のゲート刺激は，尾部だけの動きを誘発できた．これは，脊髄の両端に設置した電極で脊髄の中心の神経を選択的に刺激できたことを示している．

## 10.3 感覚・運動機能の再建

### 10.3.1 聴覚

哺乳類の聴覚系では，音の情報は，蝸牛 (cochlea) に至るまでは機械的な振動として伝播し，蝸牛で電気的な信号に変換される．蝸牛は音の情報を周波数ごとに分解し，それを 30,000 本の聴神経が脳幹 (brainstem) の聴覚伝導

路へ伝達する。この聴覚性信号は、脳幹の様々な神経核 (nucleus) で中継・処理され、聴皮質 (auditory cortex) を経て、連合野 (association cortex) に至る。聴覚伝導路上では、すべての情報処理は、蝸牛で周波数別に分解された情報に基づいていると考えられている。

蝸牛に至るまでの振動の伝播経路 (conduction system) に障害があると伝音性難聴 (conductive deafness) を患い、聴覚を補助するために補聴器 (hearing aid) が主に用いられる。一方、補聴器が有効ではない重度の伝音性難聴、または、蝸牛やそれより中枢の聴覚神経系に障害がある感音性難聴 (perceptive deafness) では、聴覚を再生するために、神経系を直接電気刺激しなければならない。現在、そのような治療法に、人工内耳 (cochlear implant) と聴性人工脳幹インプラント (auditory brainstem implant; ABI) が臨床で用いられている。

人工内耳は、図 9.7 (a) に示したように、蝸牛に電極アレイを挿入し、そこから脳幹へと伸びる聴神経を直接電気刺激する装置である。人工内耳の装置の構成は、生体内の電極アレイと経皮的送受信器 (transcutaneous transmitter/receiver)、生体外のスピーチプロセッサとマイクロフォンからなる。刺激用電流パルスは、スピーチプロセッサで生成され、経皮的送受信器を介して、電極アレイに送られる。人工内耳は、蝸牛に損傷がある患者に対して、1970年に初めて臨床的に適用され、それから約20年間に渡る研究開発を経て、1990年代には感音性難聴の最も有効な治療法として確立された。これまでに、全世界で5万人以上の難聴者が、日常で会話を不自由なくできる程度の聴力を取り戻している。電極アレイは、先端部の約20mmに白金の刺激用電極を約20個有する。また、アレイ全体はシリコンゴムで覆われており、耐久性と柔軟性に優れる。スピーチプロセッサでは、音声信号を20個の周波数帯に分解し、その情報に基づいて特定の電極に電流パルスを与える。なお、蝸牛の基底部 (手前側) は高音域、先端部は低音域の情報を主に担う。電気刺激のパルス電流は0.1 mA - 1.5 mA、刺激の頻度は最大で毎秒15,000パルス程度である。

ABIは、図 9.7 (b) に示したように、聴神経よりも中枢の脳幹の蝸牛神経核 (cochlear nucleus) を電気刺激し、人工内耳では聴力の回復を見込めない

聴神経摘出者を対象とする。ABIの主な適用対象は、神経線維腫症2型(neurofibromatosis type 2; NF2)の発症者である。NF2は、4万人に1人の確率で罹患する遺伝病で、多くの場合、10代後半から20代に発症し、両側聴神経鞘腫(bilateral acoustic neuroma)を患う。その救命治療として腫瘍を切除するが、そのときに聴神経も同時に摘出することが多い。ABIは、1979年に初めて試みられて以来、これまでに全世界で約450症例に適用されている。電極アレイは、直径1 mm以下の白金円盤電極を約1 mmの間隔でシリコンゴム基板上に有し、脳組織に安定に固定できるように、ダクロン(dacron)と呼ばれるポリエステル系合成繊維のメッシュ生地で覆われている。電極アレイを除けば、ABIの装置の構成や刺激方法は、人工内耳と基本的に同様である。現在のABIは、有用な聴覚性の感覚を誘発するものの、聴取能では人工内耳に劣り、これからの研究開発に多くの余地を残している。特に、今後の主な課題として、刺激に最適な蝸牛神経核の部位を同定すること、所望の部位を選択的に刺激できる電極アレイを開発すること、最適なABI用刺激アルゴリズムを開発することなどが挙げられる。

### 10.3.2 視覚

視覚情報となる外界からの光は、眼球で光学的に調節された後に、網膜(retina)の最奥部の視細胞(photoreceptor cell)で電気信号に変換される。網膜内の神経回路は、 $1.3 \times 10^8$ 個の視細胞からの入力情報を処理し、網膜の眼球側の $1.2 \times 10^6$ 個の神経節細胞(ganglion cell)に信号を出力する。この視覚性信号は、視神経(神経節細胞の軸索)を経て、脳幹の外側膝状体(lateral geniculate body)で中継・処理された後、大脳の視覚野(visual cortex)に至る。外側膝状体では、両眼からの信号が統合され、右視野の情報は左視覚野へ、左視野の情報は右視覚野へ送られる。

視覚は、主に網膜や視神経の障害で失われる。障害部位よりも中枢の視覚神経系が正常な失明者を対象にして、電気刺激で視覚機能の代行する手段として、大脳インプラント(cortical implant)や人工網膜(retinal prosthesis)が研究開発されている。

視覚野は、大脳の新皮質の表面に露出しているために、最も容易に電極ア

レイを設置できる．視覚野の電気刺激が，光の点（眼閃；phosphene）を知覚させることは，1929年に手術中に確かめられた．1968年には，慢性的に電極アレイを視覚野に埋め込む大脳インプラントが初めて試みられ，現在までに約10症例の臨床報告がある．図9.8に，大脳インプラントシステムの概要を示す．同システムでは，CCDカメラで得た視覚情報をコンピュータで解析し，電極アレイから視覚野に電流パルスを与える．なお，最近のシステムでは，CCDカメラのほかに，テレビ，コンピュータ，インターネットなどからも情報を得て，それらを電気刺激で認識させることも試みられている．電極アレイは，直径1mmの白金電極を約3mmの間隔で64個有し，それらに4秒ごとに1画像分のデータを電流パルスとして送る．このシステムを用いて得られる視力は，20/1200程度だった．また，電気刺激の強度を変化させれば，眼閃の明るさを調節できる．しかし，電気刺激で得られる眼閃の空間分解能が限られているため，その明るさが有用な情報であるかは未だ明確ではない．

これまでの臨床治験や動物実験から，視野の異なる位置に眼閃を知覚させるためには，電極の間隔は，250  $\mu\text{m}$  から 500  $\mu\text{m}$  程度離さなければならないことや，視覚野の刺激位置と知覚される眼閃の視野内の位置は必ずしも対応していないことが明らかになっている．このような知見に基づいて，次世代の大脳インプラントとして，500個以上の刺激電極を有する電極アレイや刺激アルゴリズムの研究開発が進められている．

網膜色素変性症や黄斑変性症では，視細胞の壊死で失明に至るが，視細胞以外の網膜の神経回路に障害は少ない．このような疾病を対象に，人工網膜の研究が1990年代から盛んになってきた．人工網膜は，図9.9(a)に示したように，網膜下(subretinal)刺激と網膜上(epiretinal)刺激に大別できる．網膜下刺激では，視細胞の代わりに，フォトダイオードアレイで網膜の神経回路に刺激を与える．網膜下刺激は，既存の網膜の神経回路をそのまま利用できる利点を有するが，フォトダイオードの出力を大きくするとき電源の供給方法に難点を有する．一方，網膜上刺激では，外部のカメラで得た視覚情報に基づいて，網膜の神経回路から外側膝状体へ出力を出す神経節細胞に刺激を与える．網膜上刺激は，外部装置から比較的容易に電源や信号を供給できるが，網膜の神経回路での処理を考慮して刺激しなければならない．

図 9.9 (b) に、網膜下刺激で用いる人工網膜を示す。この人工網膜は、直径 2 mm に 25  $\mu$ m 角のフォトダイオードを 5000 個有する。この人工網膜は、2000 年から 2001 年の臨床治験で 6 症例に試みられている。その結果、すべての症例で、視野・視力の改善が見られた。また予想に反して、人工網膜を設置した場所とは離れた部位でも視野の改善が見られた。これは、人工網膜による電気刺激が、神経栄養因子の活性化を促したものと考えられる。

網膜上刺激の有用性も、手術中の実験や動物実験では裏付けられている。手術中の実験では、約 20 個の電極アレイを用いて網膜上から刺激したところ、それで得られた視覚で、被写体の外形、40 – 50 Hz の光の点滅、色などを認識できたと報告されている。

このように、失った視覚機能を電気刺激である程度は代行できる。人工眼の研究では、上記のような医学・工学の技術的なアプローチのほかに、心理学的なアプローチから、閃光で有用な視覚情報を得るためには、最低でも約 500 個の電極が必要であると推定されている。技術的には 500 個程度の電極は十分に開発できるし、その開発費用も盲導犬の費用に見合うという試算もある。

### 10.3.3 運動

脳卒中、頭部損傷、脊髄損傷などで、上位運動神経損傷を生じると、末梢神経や筋肉は正常でも、そこに神経信号を伝えられなくなり、運動障害を患う。特に、脳卒中と頭部損傷による上位運動神経損傷の罹患率は、それぞれ、100 万人に 1 万 2000 人、2 万人と比較的高い。このような運動障害を緩和するために、末梢神経や筋肉を電気刺激する手法は、機能的電気刺激 (functional electric stimulation; FES) と呼ばれ、古くから研究開発されている。

脳卒中の 10 – 20% では、回復しても、背屈筋の麻痺や脱力で歩行時に足を引きずる下垂足を患う。このような下垂足の歩行を補助するために、図 10 (a) に示すような FES が、1961 年からすでに臨床で用いられている。この装置は、ヒール・スイッチ (K) で遊脚相 (脚を蹴り出してから、踵で着地するまでの期間) を検知し、二つの電極 (E1, E2) を用いて背屈筋を刺激する。現在では、さらに自然な歩行動作を実現するために、複数の電極による刺激方法、歩行

動作の検知方法，それに基づいた刺激アルゴリズムなどが研究開発されている．

複雑な運動を FES で実現するために，複数の神経や筋肉を同時に制御できる装置が，1990 年代後半から米国で商品化されている (NeuroControl Corp., Freehand<sup>TM</sup>)．例えば，図 10 (b) に示したように，握り動作を実現するために，上腕の複数の筋肉に電極を埋め込み，それらの適当な刺激パターンをコントローラに記憶させる．さらに，使用者の意思を抽出するために，任意に動かせる部位にセンサを設置し，それに基づいて刺激を制御する．センサとしては，肩や手首の変位センサや任意の筋肉の筋電センサなどが用いられている．

任意の複数の筋肉を刺激するために，図 11 に示すような小形刺激装置も開発されている (BIOnc Neuron; BION<sup>TM</sup>)．BION は，12 ゲージの注射針から任意の複数の筋肉内に挿入され，外部から無線で電力と刺激用信号を得て，それぞれの筋肉を独立に制御する．同装置の有効性と寿命は，臨床治験でも確認されており，今後，様々な FES への応用が期待される．

#### 10.3.4 深部脳刺激療法

大脳深部の大脳基底核 (basal ganglia) は，運動制御の中核の一つで，図 12 (a) に示すように，新線状体 (neostriatum)，淡蒼球 (globus pallidus)，視床下核 (subthalamic nucleus)，黒質 (substantia nigra) からなり，大脳皮質 (cortex)・視床 (thalamus) と複雑なフィードバック回路を形成する．大脳基底核の一部の神経活動に異常があると運動障害が生じる．例えば，パーキンソン病 (Parkinson's disease) では，黒質の神経細胞が壊死する．正常な場合，黒質は，ドーパミン (dopamine) を新線状体へ興奮性入力として供給しているが，パーキンソン病になると，新線状体への入力が減少するために，淡蒼球が過剰に活動し，視床の活動を低下させる．その結果，運動野への入力が減少し，運動低下症 (hypokinesia) が発症する．同病の典型的な症状として，手足の震え (振戦)，筋肉のこわばり (筋固縮)，動作の鈍化 (無動)，姿勢保持障害などが挙げられる．パーキンソン病のほかにも，ハンチントン舞踏病 (Huntington's chorea)，本態性振戦 (essential tremor)，ジストニア (dystonia)，

多発性硬化症 (multiple sclerosis) などは、大脳基底核の神経活動に異常を示し、不随意運動の増加 (例えば、振戦) や随意運動の低下 (例えば、無動) といった様々な運動障害を生じる。

このような運動障害を緩和するために、図 12 (b), (c) に示したように、大脳基底核を電気刺激する治療方法が、1980 年代末から研究開発されており、深部脳電気刺激療法 (deep brain stimulation; DBS) と呼ばれている。DBS では、過剰な神経活動が見られる部位に、パルス幅が 60 – 200  $\mu$ s、電圧が 1-5 V の電気パルスを 120 – 180 Hz と高頻度で与える。このような高頻度刺激を特定の部位に与えると、正確な原理はわかっていないが、結果的に神経活動を抑制できる。例えば、パーキンソン病の DBS では、淡蒼球や視床下核に高頻度刺激を与え、そこでの活動を抑制し、視床への抑制性入力を抑える。パーキンソン病の罹患率は、約 1000 人に 1 人と比較的高い。その治療には、従来から、新線条体にドーパミンを供給するための薬物療法と、淡蒼球や視床下核を切除する手術療法が用いられてきた。DBS は、従来の手術療法と同様の効果をもたらすことから、現在では、それに代わる治療方法として確立され、これまでに欧米を中心に 30,000 症例以上に適用されている。

異常な神経活動は、運動障害だけでなく、比較的頻繁に精神障害を引き起こす。例えば、100 人に 2 – 3 人は、強迫観念や強迫行為 (強迫観念に駆り立てられた反復性の行動) に苦悩し、強迫性障害 (obsessive compulsive disorder; OCD) と診断される。また、約 100 人に 1 人は躁うつ病を患い、ストレスが多いと誰でもうつ病になり得る。20 世紀前半から中盤にかけて、精神障害の外科的な治療が盛んに試みられてきた。例えば、1950 年以前に米国では、精神障害を緩和するために、20,000 症例以上で大脳皮質の前頭葉の切除術が適用されている。また、電気刺激で精神障害を緩和する治療も、1950 年頃から試みられており、1970 年代には、脳の電気刺激は、ある程度、感情や行動を調節できると、一部では考えられるようになった。しかし、当時は、脳の画像化技術や臨床結果の検証方法が十分に発達していなかったため、その頃の報告から精神障害の外科的な治療の有用性は十分には認められない。最近になって、DBS が運動障害の治療方法として確立されたことから、精神障害の治療方法としても注目されている。例えば、OCD の治療として、大脳

基底核の内包 (internal capsule) の DBS が少数ながら用いられており、その有効性も報告されている。また、パーキンソン病や本態性振戦に DBS を適用すると、術後、OCD・うつ・不安障害などの精神症状に影響を及ぼす。これらも、DBS が精神障害の治療方法として用いられる可能性を示唆している。ただし、精神障害は、複数の複雑な要因によると考えられているため、これらの結果の解釈には注意が必要である。精神障害の DBS は、最近研究され始めたばかりで、今後の発展が期待される。

#### 10.3.5 その他の機能の代行・補助

これまでに述べてきたように、電気刺激による生体機能の代行は、1960 年頃から様々な器官で実用化されており、現在でも盛んに研究開発されている。上記の応用例以外にも、心臓ペースメーカ、膀胱の制御、疼痛の緩和などで、電気刺激は治療方法として確立されている。特に、心臓ペースメーカは、1958 年に開発されて以来、全世界で 100 万症例以上に適用されており、これまでに最も利用されている電気刺激装置である。同装置は、心臓の脈拍が少なく、日常生活に支障をきたす徐脈性不整脈者に適用され、心臓に直接電氣的刺激を与えて、使用者の活動状態に合わせて心臓を拍動させる。また、脊髄損傷者にとって、膀胱の機能不全は、運動の障害よりも深刻な問題で、膀胱を制御する手法として、脊髄の電気刺激が有望である。また、脊髄の FES は、安全性を確立できれば、歩行運動の補助としても将来期待される。疼痛を緩和する手法として、経皮的電気刺激装置は古くから広く普及しているし、1970 年代から脊髄の電気刺激の有用性が報告されている。さらに、最近では、DBS による疼痛の緩和も少数ながら報告されている。

#### 10.4 神経信号からの意思の抽出 – Brain-computer Interface –

脳萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS)、脳幹梗塞、脊髄損傷などの重篤な運動障害は、脳と筋肉との伝達経路を完全に断ち、意思を外界に全く表出できなくさせる。このような身体障害者のコミュニケーション手段として、筋肉を用いずに、脳の神経信号から直接意思を抽出するシステムが研究開発されており、それらは総称して、ブレイン-コンピュータ・イ

ンターフェース (brain-computer interface; BCI) と呼ばれる。また、脳の神経信号を用いて機械を動かすシステムを、特に、ブレイン-マシン・インターフェース (brain-machine interface; BMI) と呼ぶこともある。現在、BCIに用いられる神経信号として、図 9.13 に示したように、頭皮上緩電位 (slow cortical potential; SCP), 事象関連電位 (P300), 感覚野・運動野上の脳波 (electroencephalograph; EEG) の律動, 皮質内の神経活動などが主に挙げられる。頭蓋外の電極から信号を得る非侵襲な BCI は、最大で一分間に 25 bit (25 個の二択の質問に対する回答に相当する) 程度の情報量を抽出できる。なお、25 bit の情報量は、文字にするとアルファベットで 5 文字程度に相当する。

SCP は、皮質表層の神経活動に起因し、0.5 – 10 秒間の緩やかな電位変動として頭皮上から計測される。視床から皮質表層にシナプス入力が生じると、非常に遅いシナプス電流が樹状突起で生成され、SCP として計測される。SCP の負方向の電位変動は、皮質表層への同期したシナプス入力を反映し、正方向の変動は、神経細胞の活動が安静状態に戻ることを反映している。一般的に、負の SCP は、何かをしようとして準備しているときに現れ、正の SCP は、それを成し遂げたときに現れる。訓練すれば、任意の SCP を生成できるようになり、二択の質問に答えられるようになる。ALS 患者の意思を抽出する BCI として、SCP で操作できる特殊なキーボードを開発したところ、ALS 患者から、1 分間に 0.15 – 3 文字の速さで意思を抽出できた。

P300 は、注意や認知といった心理的な活動を反映し、特定の刺激に対して、刺激提示後、約 300 ms に大きな陽性波として頭蓋上から計測される。P300 を用いた BCI では、視覚刺激や音刺激で選択肢を提示し、所望の刺激のときに P300 が現れることを利用して意思を抽出する。この方法は、特に訓練を要さず、1 分間に約 5 文字の速さで意思を抽出できる。

脳波は頭蓋上の電極から容易に計測できるが、その律動の変化は、大脳皮質の活動状態を反映する。大脳皮質は、覚醒時に信号処理に参加していないと、9 – 12 Hz の同期した電位変動を自発的に発生する。このような脳波のなかで、特に、体性感覚野・運動野から得られる律動を  $\mu$  波 ( $\mu$  rhythm), 視覚野から得られる律動を  $\alpha$  波 ( $\alpha$  rhythm) と呼ぶ。これらの律動は、その部位が活動を始めると減少する。例えば、図 9.13 (c) に示したように、 $\mu$  波は、運

動を想像するだけで減少する。BCI に用いる神経信号として、これらの現象を利用すると、1 分間に 5 文字程度の情報を抽出できる。最近では、多くの情報量を迅速に抽出するために、被験者に様々な動作を想像させ、そのときの信号の特徴から、想像した動作を同定できる BCI が研究開発されている。また、頭蓋上で計測する脳波は空間的な分解能に劣るため、頭蓋内に表面電極アレイを埋め込み、皮質の活動を硬膜上から計測する皮質脳波 (electrocorticograph; ECoG) を BCI に利用することも試みられている。

図 9.14 (a), (b) に示した微小電極アレイを一次運動野 (primary motor cortex) に埋め込み、神経細胞の発火電位を直接計測し、それを BCI に利用する試みも最近報告されている。この BCI では、皮質内に電極を埋め込まなければならないが、非侵襲的な BCI よりも非常に多くの情報を抽出できる。例えば、約 50 - 100 個の細胞から神経活動を同時計測すれば、画面上のカーソルを思い通りに操作できる。さらに、最近の BCI の開発では、直接的な運動情報を出力する一次運動野ではなく、実際の運動に先立って運動計画を担当する前運動野 (pre-motor cortex) の神経活動を利用することも試みられている。図 9.15 に示した動物実験では、サルの背側前運動野に 96 本の電極アレイを刺入し、そこから得られた神経活動パターンから、手の目標位置を予測する。この目標位置予測 (direct end-point control strategy) では、1 秒当たり最大 6.5 ビットの情報量を抽出できている。これは、1 分当たり、約 80 文字、または、約 15 個の英単語に相当する。

## 10.5 今後の課題

電極を用いて神経系に刺激を与える、または、神経活動パターンを計測する手法には長い歴史がある。最近では、微細加工技術や計算機の能力の向上に伴い、脳と外部装置とをつなぐインターフェース技術も飛躍的な発展を遂げている。これらの技術を用いれば、これまで見てきたように喪失した感覚・運動・認知機能のある程度まで再建できるようになってきた。今後のさらなる発展のためには、第一に、次世代のインターフェース技術の開発が期待される。例えば、これまでのような電氣的な計測や刺激だけでなく、化学的な計測や刺激も新しいインターフェース技術として有用である。第二に、どこ

をどのように刺激すれば良いかといった刺激アルゴリズムや神経活動パターンの翻訳アルゴリズムの改良が期待される。この近道は、おそらく、脳の情報処理機構の脳科学分野での最新の知見に立脚することである。第三に、脳の可塑性を考慮する必要がある。例えば、電気刺激による人為的な入力情報は、脳によって適切に解釈されなければならないが、そのためには、脳が新しい情報処理方法を獲得しなければならない。実際に、会話中の脳の賦活を調べると、健常者では言語野に局限した賦活が認められるが、人工内耳の埋め込み手術の直後、脳の賦活部位は言語野に局限しない。ところが、術後 1 年以上のリハビリテーションを経て、人工内耳からの入力情報を適切に解釈できるようになると、健常者と同様に、言語野に局限した賦活パターンが認められるようになる。リハビリテーションでは、このような脳の可塑性を考慮すべきであり、そのようなリハビリテーションプログラムの開発でも、今後、ますます、脳科学分野との連携が重要になることは言うまでもない。