

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	聴覚中枢神経マイクロ・インプラントにおけるシステム・インテグレーションの基盤形成
研究機関・部局・職名	北海道大学・大学院情報科学研究科・教授
氏名	舘野 高

【研究目的】

本研究課題では、ヒト、及び、齧歯類の聴覚末梢系を代替し、聴覚中枢の機能を理解するための人工聴覚デバイスの開発を行う。人工聴覚デバイスは、3つの主要部分である(1)音響センサ、(2)細胞インターフェース、および、(3)信号処理回路から構成される。(1)の音響センサの製作では、音圧を電気的信号に変換するデバイスを開発する(課題1)。(2)の細胞インターフェース部では、聴覚中枢神経系の構造に適した多電極配列基板を独自に開発する(課題2)。(3)の信号処理回路部では、アナログ入力信号を増幅すると共に、細胞インターフェースに電気パルス刺激を送信するLIS回路を作成する(3-①)。その後、上記の3つの主要部分の各部分を統合して小型集積化を図る。また、機器埋め込みのin vivo(生体内の)動物実験を行うための準備段階として、実験室内にin vitro(シャーレ内の)実験系として聴覚神経細胞系を構築し、試作した構成部の検証をin vitro実験系で行う(3-②)。そして、実験動物の生体脳(聴覚系)を対象として、試作した人工聴覚デバイスを急性動物実験(3-②)、および、慢性動物実験によって評価する(3-③)。上記の課題を達成するために、下記の小課題を研究目標として設定し、動物飼育室を含む実験室の整備、および、計測装置を設置する。

【課題1：音響センサ製作、計画書(様式5)の「②マイクロ電極付き圧電素子膜開発」に対応】 ヒトの内耳の機能を模して、外来音を電気的信号に変換する、周波数選択性を有する音響センサを製作し、その音-電気変換特性を評価する。

【課題2：中枢神経用電極開発、様式5の④埋め込み電極開発】 主な実験対象である齧歯類動物の聴皮質は、凡そ3mm角程度の領域で脳活動がみられる。そこで、その3次元的な脳領域に適した多電極配列基板を製作し、電気的刺激を効率よく伝送できる細胞インターフェースを製作する。

【課題3：神経信号増幅器及び刺激用の集積回路製作とその生体実験、様式5の⑤多チャンネル電気刺激システム開発】

課題3-① 微小信号増幅および電気刺激用集積回路製作： 神経活動の多点微小信号を増幅する機能および電気刺激を発生する機能を有する集積回路(LSI)を製作し、全体の信号処理回路系(LSIシステム)の小型化を実現する。回路および刺激パラメータを制御するソフトウェアを開発する。

課題3-② In vitro 実験： 聴覚系経路の脳切片や培養細胞などのin vitro(生体外の)実験系を対象にLSIシステムを用いて神経回路網活動を計測してLSIシステムの動作特性を評価する。

課題3-③ In vivo 急性動物実験： 齧歯類動物のin vivo(生体内の)実験系において、開発したLSIシステムを応用する計測系を構築し、動物脳の神経活動信号を記録する。また、そのLSIシステムを用いて、電気刺激による誘発応答を記録し、LSI

システムの動作特性を評価する。

【課題 4：電極の埋め込み実験、様式 5 の項目⑦及び⑧に対応】 齧歯類動物の聴覚末梢系（内耳）と中枢系（聴皮質）に電極を埋め込むための治具を試作し、電極を留置する技法を開発する。次に、自発的な神経活動、および、電気刺激を神経組織に与えた際の誘発応答を記録する。

【課題 5：聴覚神経応答記録、様式 5 の③細胞蛍光電位記録システム開発と⑤の一部に対応】

課題 5-① 光計測：聴皮質における電極の刺入位置を特定するために、光計測法を用いて音刺激に対する詳細な聴皮質周波数マップ（特定周波数音にのみ強く反応する脳の部位とその配置）の計測を行う。また、in vivo 実験系で、電気刺激に対する誘発応答記録を行う。

課題 5-② 電気生理学的計測：齧歯類動物の聴皮質の電気生理学的計測系において、LSI システムを用いた効果的な電気刺激方法について検討する。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
	優れた成果が得られている
○	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

「聴覚中枢神経系マイクロ・インプラント」という社会的貢献が期待される研究課題である。平成 23 年度までの研究進捗状況は、研究代表者の異動等による遅れが進捗管理委員会によって指摘され、研究計画を整理・修正して対応している。本研究課題での主課題は 2 つで、人工聴覚デバイスのための機器開発と聴覚中枢神経系への電極埋め込み実験である。前者については 24～25 年度に相当の努力を重ねることによって目標の研究の大部分は埋め込み実験ができる程度に進捗している。後者に関しては研究実施期間中には慢性埋め込み実験による神経活動の記録はできていない。聴覚中枢神経系マイクロ・インプラントと言う課題に対しては、システムを構成する各デバイスの性能評価が行われており、研究期間終了後も全体を統合して最終的な埋め込み実験まで進められることを期待したい。

② 目的の達成状況

・ 所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

聴覚中枢系へのインプラント機器の実現を目指し音響センサ、処理回路、聴覚野の刺激-応答インターフェースのデバイス開発が目標となっている。進捗管理委員会のアドバイスに従って、課題を整理・修正等を行い、ほとんどの項目で進捗が見られる。

ただし、個別の性能の評価で断片的データを示しているに留まっており、一貫したシステムとしての評価には至っていない。また個別の性能評価でも可能になったから、目標を達成したという記述が多く、これは必要条件であって、測定を達成するための十分条件とは言えない。

例えば、中枢神経用電極は 64 チャンネルで構成されるが、音響センサ 64 チャンネルからの周波数選択された出力が、聴覚野の周波数マップに適合するように配置されているのではない。したがって、目的の 64 本の多電極の埋め込み実験による記録に成功しているわけではない。電極が作成できたことと、それが研究目的に合致するように作成されたこととは異なる。

ただし、研究であるので、必ずしも研究期間中に達成できるとは限らない。研究代表者グループの真摯な努力は評価したい。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

ラット脳の聴覚野における活動をオプティカルレコーディング可能にし、周波数マップを明らかにしたことは評価できる。ただし、前回の報告では、光計測法の計測系を設置して、音刺激に対するラット聴覚皮質の誘発応答を記録し、聴皮質領域と周波数マップの詳細を知ることが可能になったが、今回の光計測法では、膜電位感受性色素の影響により脳表面の状態が劣化（硬化）し刺激電極を用いて電氣的刺激を加えることが困難であることが判明したため、光計測法を用いずに、電氣的計測法によって聴覚野に対する電気刺激に誘発される神経応答を記録する方法に限定して実験が行われたのは残念である。本研究期間終了時では、研究代表者も認識しているように特筆すべき成果と呼べるものはまだ存在しない。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

当初の目的が達成できれば、聴覚認知機構の解明を通じて脳科学分野への貢献が期待できる。ここで開発された各種技術を地道に発展させることで、将来の人工聴覚デバイスの実用化に貢献することが期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況係

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究代表者の異動に伴う研究環境の再整備などに時間が取られ、研究の進展に大きく影響したが、進捗管理委員会での意見を参考に、研究計画を柔軟に修正して研究を進めている。その意味では助成金の有効活用がなされているものと判断される。論文発表学会発表など積極的に行われていることは評価できる。研究は計画どおりに進捗するものではないので、今後の研究ではここで得られた経験を生かして発展されることを期待する。