

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されません

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

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	137,000,000	137,000,000	0	137,000,000	136,994,307	5,693	
間接経費	41,100,000	41,100,000	0	41,100,000	41,100,000	0	
合計	178,100,000	178,100,000	0	178,100,000	178,094,307	5,693	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	0	49,237,156	26,346,713	8,091,950	83,675,819
旅費	70,560	2,473,010	1,644,689	1,391,340	5,579,599
謝金・人件費等	0	4,606,921	11,526,390	8,431,145	24,564,456
その他	0	14,807,862	5,297,208	3,069,363	23,174,433
直接経費計	70,560	71,124,949	44,815,000	20,983,798	136,994,307
間接経費計	0	21,390,000	12,155,068	7,554,932	41,100,000
合計	70,560	92,514,949	56,970,068	28,538,730	178,094,307

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
周波数特性分析器	NF回路・ FRA5022	1	977,550	977,550	2011/7/21	大阪大学, その後北海道大学
手術用顕微鏡	コーナン・メテ ^ィ カル・KOM-	1	1,222,200	1,222,200	2011/8/8	大阪大学, その後北海道大学
防音室	コマニー・音 圧40dB減衰 仕様	1	2,362,500	2,362,500	2011/8/11	大阪大学, その後北海道大学
細胞外記録用ヘッドアンプ	アルファメ ^ィ ド・サイ エンティフィック・ A64HS1	1	777,000	777,000	2011/8/31	大阪大学, その後北海道大学
細胞外記録用メインアンプ	アルファメ ^ィ ド・サイ エンティフィック・ A64H1A	1	4,620,000	4,620,000	2011/8/31	大阪大学, その後北海道大学
実験動物監視用カメラシステム	Panasonic・ BB-HCS301	1	525,000	525,000	2011/10/12	大阪大学, その後北海道大学
光計測用マクロ蛍光顕微鏡	ブレインビジョン・ THT-MOD- 112	1	1,392,930	1,392,930	2011/10/31	大阪大学, その後北海道大学
電気刺激装置	WPI・DS8000	1	744,450	744,450	2011/10/27	大阪大学, その後北海道大学
高速CMOSイメージングシステム	ブレインビジョン・ MiCAM02- CMOS	1	4,082,400	4,082,400	2011/10/31	大阪大学, その後北海道大学
脳定位固定装置中プレート, マニピュ	ナリシゲ・SR- 8Ncut	1	593,250	593,250	2011/10/27	大阪大学, その後北海道大学
4ch信号増幅LSI	ACT-LSI・ AC1072	1	9,030,000	9,030,000	2011/12/13	北海道大学
ドラフト	アス・ハイ ^ィ ・ W420MM	1	551,250	551,250	2012/3/30	北海道大学

様式20

オペラントシステム	フジオテック・OPT-1000	1	3,001,320	3,001,320	2011/12/15	北海道大学
ウォータージェット型パーソナルCO2インキュベータ	(株)アステック APC-30D	1	514,499	514,499	2012/6/1	北海道大学
マルチスパイク記録解析システム	米国フレクソン社 OmniPlex32 32ch	1	4,989,600	4,989,600	2012/6/18	北海道大学
音響センサー基板設計(工数:50)	低雑音, 可変増幅機能, 可聴域帯域通過	1	525,000	525,000	2014/1/6	北海道大学
音響センサー基板 ア트워크・製造(2枚)	低電力消費型, 低雑音・可変増幅機能	1	682,500	682,500	2014/1/9	北海道大学

5. 研究成果の概要

本研究課題では、ヒトおよび齧歯類の聴覚末梢系を代替して、聴覚中枢の機能を理解するための人工聴覚デバイス開発を目的とした。その構成要素となる音響センサ、信号処理用LSI、細胞インターフェース(多電極配列)を期間内に開発した。それらの構成要素を統合して、64チャンネルの聴覚中枢インプラント全体をシステムとして機能させることが可能になった。また、本システムを用いて、モデル動物の脳スライスおよび生体の脳から聴覚神経細胞活動を計測した。これにより、多チャンネルで電氣的刺激と神経活動計測の両者を実現するインプラント装置の基盤を構築できた。本課題で開発した小型集積化技術は、人工聴覚器のみならず脳と機械を繋ぐインターフェースとして今後に応用することができる。

課題番号	LR022
------	-------

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Establishment of the basic technology for system integration in micro implants of auditory central nervous systems
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	北海道大学・大学院情報科学研究科・教授
	Graduate School of Information Science and Technology, Hokkaido University, Professor
氏名 (下段英語表記)	舘野 高
	Takashi Tateno

研究成果の概要

(和文):

本研究課題では、ヒトおよび齧歯類の聴覚末梢系を代替して、聴覚中枢の機能を理解するための人工聴覚デバイス開発を目的とした。その構成要素となる音響センサ、信号処理用 LSI、細胞インターフェース(多電極配列)を期間内に開発した。それらの構成要素を統合して、多チャンネルの聴覚中枢インプラント全体をシステムとして機能させることが可能になった。また、本システムを用いて、モデル動物の脳スライスおよび生体の脳から聴覚神経細胞活動を計測した。これにより、多チャンネルで電氣的刺激と神経活動計測の両者を実現するインプラント装置の基盤を構築できた。本課題で開発した小型集積化技術は、人工聴覚器のみならず脳と機械を繋ぐインターフェースとして応用することができる。

(英文):

In this project, we aim to produce microdevices compensating for hearing problems in the peripheral auditory systems and early central nervous systems (CNSs) of mammals including human and rodents. This research is also expected to be as new technologies providing basic insights into

system integration with microdevices to understand neural mechanisms in the auditory CNSs. We have developed the microsystems consisting of acoustic sensors, signal processing circuits, and cellular/tissue interfaces (microelectrode arrays). After the integration of the three components, the developed device was successfully able to be functioned as a whole system. Using the system, we could record neural activity at multiple sites both from in vitro brain-slice preparations and from the auditory cortex in vivo. Hence, we could build the foundation to perform recording and stimulation at multiple sites for the implant devices. We especially expect that these techniques will help young people who are born hard-of-hearing develop better communication skills in the near future. In addition, the techniques developed in this project can provide a new tool for small and integrated brain machine interfaces.

1. 執行金額 178,094,307 円
 (うち、直接経費 136,994,307 円、 間接経費 41,100,000 円)

2. 研究実施期間 平成 23 年 2 月 10 日～平成 26 年 3 月 31 日

3. 研究目的

現在の先端的微細加工や集積回路の技術を用いて、従来の埋め込み型装置の機能を実現すれば、小型集積化された構造をもつ、新たな装置を作成することが可能である。本研究課題では、ヒト、および、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器の基盤技術を構築することを目的とした。本研究課題で開発する装置は、音響センサ、信号処理用集積回路、および、細胞インターフェースの 3 部分から構成される。また、上記の各部分を統合して小型集積化を図り、全体システムとして動作することを目指した。さらに、装置の動作特性について実験動物の生体脳を試料として評価を行った。以下に、具体的な研究課題を述べる。

[課題(1) 音響センサ製作] 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する。特に、微細加工技術を用いて圧電材料の薄膜を製作し、低電力消費型の音響センサを多チャンネルで実現する。

[課題(2) 中枢神経用電極開発] 主な実験対象である齧歯類動物の聴皮質は、凡そ 3 mm 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。具体的には、単層構造の多電極配列基板を積層化して、聴皮質領域全体に信号を伝達できる構造を実現する。

[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]

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。また、各種の回路および刺激波形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多点(64 チャンネル)で計測し、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する。次に、その実験系において、動物脳の神経活動によ

って生じる信号を記録する。また、その LSI システムを用いて、電気刺激を神経組織に与え、その応答を記録し、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] 齧歯類動物の聴覚末梢系(内耳)と中枢系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]

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における電気生理学的計測系において、LSI システムにおける効果的な電気刺激方法について検討する。

4. 研究計画・方法

本研究課題では、開始後の2年間に構成要素である音響センサ、LSI システム、細胞インターフェース(多電極配列)を製作し、残る1年間で、主に構成要素の統合を行う計画とした。各課題の具体的な方法について以下に述べる。

[課題(1) 音響センサ製作] 微細加工技術を利用して、上下に金属電極を蒸着させた圧電材料(ポリフッ化ビニリデン(PVDF)およびそれと三フッ化エチレンのコポリマーP(VDF/TrFE))の薄膜を、開口幅が連続的に変化する支持基板上に配置し、ヒトの内耳の機能(周波数選択性)を模した音響センサを試作する。次に、外来音を電気的信号に変換する特性をヒトの可聴周波数域において評価する。また、音響センサの出力に応じて、LSI システムの電氣的刺激を開始するシステムを構築する。

[課題(2) 中枢神経用電極開発] 聴皮質領域の神経活動を多点で計測する細胞インターフェースとして、微細加工技術を応用し、楕形の構造をもち、その先端部分に数10 μm 角の電極を複数個配列したプローブ(単層型多電極配列基板)を製作する。そして、そのプローブの電氣的特性を評価する。また、その単層構造の多電極配列基板を積層化して、聴皮質領域全体に信号を伝達できる構造を実現する。

[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]

課題(3)-① 微小信号増幅および電気刺激用集積回路製作: 神経活動の細胞外記録では、計測雑音レベルを低減して100 μV 以下の微小信号(スパイク波形)の検出を実現する増幅器を製作する必要がある。本研究課題では、最終的に、その特性をもつ増幅器を64個有し、同時に、電気刺激を細胞に与えることが可能な5mm 角の大きさのLSI チップを試作する。また、信号の特定の周波数帯域のみを通過させるフィルタを回路内に実装し、対象とする神経活動成分のみを記録するためにフィルタの設定を外部制御できる構成(LSI システム)とする。さらに、刺激電極の選択と印加する刺激波形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: 本研究課題は、上記のLSI システムをin vitro 実験系で評価することを目的とする。計画当初は、聴覚経路神経回路網の培養系を実験室内に構築し、その系を用いて、本課題を実施する予定であった。しかし、課題の開始後に、現地調査の評価委員の意見等も考慮し、より実際の聴覚神経系に近い急性脳切片を主に用いた実験系で本課題内容を行うことが適切であると判断した。したがって、課題内容の実験対象に一部変更がある。具体的には、マウス聴覚経路である視床および聴皮質を含む脳切片を主な実験対象とし、一部の実験に、ラット聴皮質領域の分散培養神経細胞を用いた。これらの実験系を対象として、神経活動信号検出の特性と開発した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: 麻酔下の齧歯類動物の聴皮質神経活動を対象として、開発したLSI システムを応用する計測系を構築する。次に、その実験系において、LSI システムを用いて動物脳の神経活動によって生じる微小信号を記録する。また、そのLSI システムを用いて、電気刺激を神経組織に与え、その応答を記録し、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] 齧歯類動物の聴覚末梢系(内耳)と中枢系に電極を埋め込むための治具を試作し, 多電極配列基板を留置する技法の開発を試みる. 次に, 電気生理学的計測法を用いて音刺激, および, 電気刺激を神経組織に直接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] 聴覚中枢インプラントの実現には, 音刺激がもたらす誘発応答と同様の神経活動を時空間的に引き起こす電気刺激の時空間パターンを探索する必要がある. 本研究課題では, その時空間パターンを見出す基礎的知見を得るために, 次の2つの計測法を用いて, 神経活動伝搬の詳細を計測する.

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における電気生理学的計測系において, LSIシステムにおける効果的な電気刺激方法について検討する.

5. 研究成果・波及効果

[課題(1) 音響センサの製作] 本課題では, 平成 23 年度に, 音を電気的信号に変換する装置として, 圧電材料(PVDF)を利用した音響センサを試作した結果, ヒトの内耳基底膜を模したセンサ(サイズ 30 mm × 15 mm)が実施期間内に完成した(Tateno et al., 2013). また, 平成 24 年度から, 小型集積化を目指してシリコン基板上に微細加工技術を用い, 圧電薄膜(400 nm 厚)及び金属電極パターン作成を試みた. その結果, 平成 25 年度には, シリコン基板上に圧電材料薄膜と 64 ch の電極パターンの製作が可能となった(図 1Aa). そのセンサの特性評価を行った結果, 共振周波数がヒトの可聴周波数域(20~20 kHz)に存在し, 音響センサとして検出可能な電圧(数 100 μ V~数 mV 程度)を得ることができた. さらに, その積層型センサで音響信号を受信して, LSIシステムに送信する音響センサ基板を試作し, 本課題は目標を達成した(図 1Ab,c).

[課題(2) 中枢神経用電極開発] 平成 23 年度に神経細胞および組織のインターフェースとして, 64 個の記録・刺激点をもつフレキシブルな平面型電極配列基板を試作した. また, 平成 24 年度には, 楕円構造をもつ多電極配列基板を作製した(図 1Ba,b). その電極の特性を計測し, 神経活動が計測できる特性を有していることを確認した. 平成 25 年度には, 齧歯類の聴皮質の大きさに適した構造で, 神経細胞を電気的に刺激し, 神経活動を計測するための積載型多電極配列基板の開発を行った. その結果, 積層型の電極構造が作成できた(図 1Bc). また, 信号処理部である LSI チップを使ったインプラント基板(サイズ 25 mm × 30 mm)に, 本課題で試作した多電極配列基板を接続して, 電気刺激を神経組織に与える事が可能になったために, 本課題は目標を達成した(図 1Cc).

[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]

課題(3)-① 微小信号増幅および電気刺激用集積回路製作: 平成 23 年度には, 前段階として 4 チャンネルの増幅器をもつ LSI チップを試作し, 評価実験によって設計通りの結果を得た. さらに, 平成 24 年度には, その結果に基づき, 神経信号を増幅, 及び, 細胞および組織を電

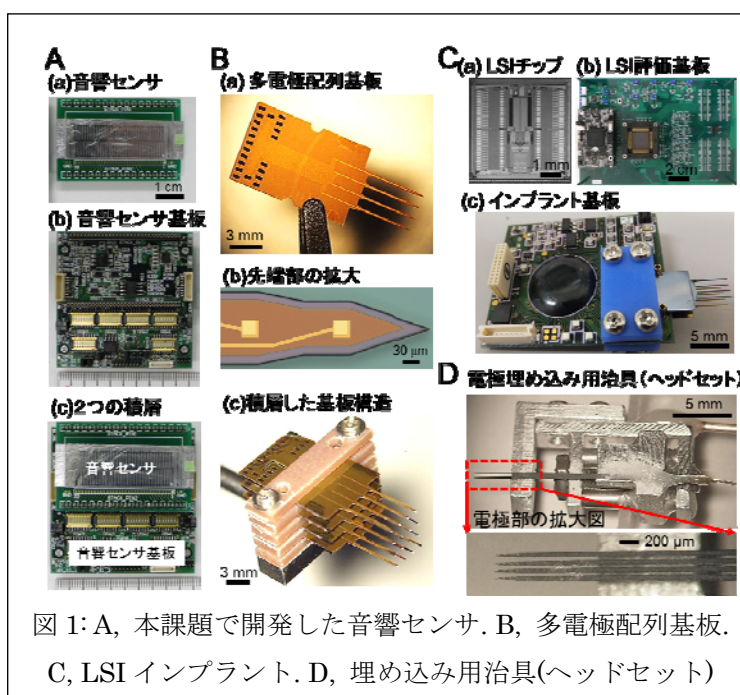


図 1: A, 本課題で開発した音響センサ. B, 多電極配列基板. C, LSI インプラント. D, 埋め込み用治具(ヘッドセット)

気刺激する LSI チップ(AUDIN64)を開発し、チャンネル数を 4 から 64 に大幅に拡張した。試作した 5 mm 角の 64 チャンネル LSI チップ(図 1Ca)では、信号増幅率 100 倍を実現し、後段の増幅器(5-10 倍)と合わせると 500-1000 倍程度の増幅が可能となった。対象の生体信号の特徴によって、帯域通過フィルタの周波数を外部制御する機能も実現し(図 1Cb の LSI 評価基板)、測定周波数帯域でチャンネル間干渉が無い結果を得た。電気刺激機能として、外部制御により刺激の振幅とパルスの時間的パターンを実験条件に応じて変更できる点を確認し、全体の LSI システムとして当初の設計仕様を達成した。

課題(3)-② In vitro 実験: 本課題の主目的としては、人工聴覚デバイスの挿入部位が聴覚末梢系ではなく、聴覚中枢神経であるために、聴覚中枢経路である視床(神経細胞軸索終末)から聴覚皮質を含む系を対象として、視床軸索部に電気信号を入力し、聴皮質で神経活動を記録する実験系の構築に平成 24 年度には取り組んだ。そして、齧歯類聴覚中枢系の脳切片を用いて LSI システムの特性評価を行うための in vitro 実験系を構築した。この実験系によって光計測(図 2A)では観測できない聴皮質深部の活動と電気刺激後に生じる神経活動伝搬を可視化することが可能となった(図 2B)。平成 25 年度には、開発した LSI システムを利用した本実験系において、電気刺激を加えた際の聴皮質切片の活動記録が多点多点で可能になった(図 2B 右)。この結果は、LSI システムの電気刺激が神経組織の応答を誘発するために十分である点、および、微小な電位応答信号を LSI システムで計測できる点を示している。また、LSI システムを用いて、海馬を含むラット脳切片を使い、100 Hz の高頻度電気パルス刺激後にシナプス増強を記録することが可能になった。上記の結果は、本課題で開発した LSI システムが in vitro 実験系で一般的な電気生理学実験を行う機能を有していることを示しており、本課題の目標を達成した。

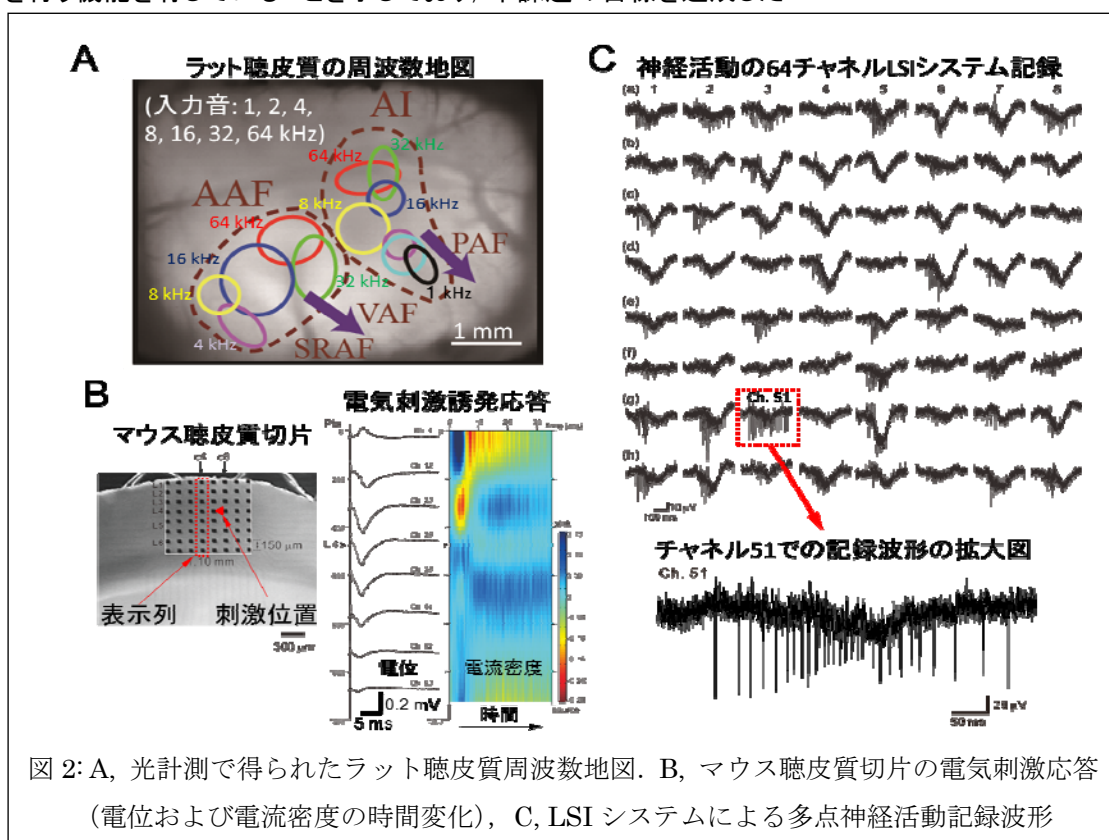


図 2: A, 光計測で得られたラット聴皮質周波数地図. B, マウス聴皮質切片の電気刺激応答(電位および電流密度の時間変化), C, LSI システムによる多点神経活動記録波形

課題(3)-③ In vivo 急性動物実験: 平成 24 年度には、聴皮質に刺激電極を刺入する際の脳部位に関する基礎データの収集を目的として、齧歯類動物の聴皮質表面の時空間的な音刺激誘発神経応答を光計測系で記録する実験を行った(図 2A)。その結果、個体毎に聴覚情報(周波数選択)を処理する脳部位(周波数地図, tonotopic map)を脳表面から計測することが可能となった。

齧歯類聴皮質の周波数マップの知見が蓄積してきたために、平成25年度には、開発したLSIシステムを応用する電気生理学の計測系を構築し、その評価実験を行った。その結果、聴皮質における自発的神経スパイクを計測することが可能になった(図 3Aa)。また、LSIシステムから電気刺激を聴皮質組織に与えたところ、その刺激に応答する神経スパイクを計測することができた(図 3B)。これらの結果から、in vivo 急性動物実験において、設計時の目標であったLSIシステムによる電気的刺激に対する誘発応答を計測することが可能になり、課題の目的を達成した。

[課題(4) 電極の埋め込み実験] 平成 24 年度には、モルモットの聴覚末梢系である内耳(蝸牛)に電極を埋め込み、その後 2 か月程度の間、電気刺激及び神経活動記録が可能になった。内耳での神経活動記録及び刺激実験の成果は既に国際誌で発表している (Tateno et al., 2013)。また、平成 25 年度には、聴覚中枢神経系への電極埋め込み実験に向けて、電極固定具を動物種(ラットとマウス)の聴皮質に合わせて繰り返し試作した。特に、マイクロドライブとよばれる電極位置を数 10 μm 程度毎に刺入させる治具(ヘッドセット)の改良を行い(図 1D)、その治具を齧歯類動物の聴皮質上の頭部に固定する実験を行った。その結果、齧歯類動物の脳に電極を留置する事が可能になったが、現時点で長期間に渡る神経活動記録を得るには至っておらず、本課題は最終目標の達成には到っていない。

[課題(5) 聴覚神経応答記録]

課題(5)-① 光計測: 平成 24 年度には、光計測実験によって詳細なラット聴皮質周波数マップが得られた(図 2A)。さらに、特定の周波数表現部位に対して、刺激電極を刺入し、その刺激に対する膜電位感受性色素の蛍光強度変化が記録可能になった(Nishikawa et al., SfN2013 で報告)。しかし、平成 25 年度上半期で実施した実験結果では、膜電位感受性色素の影響(毒性)により、脳表面とその下の組織の状態が劣化(硬化)し、刺激電極を用いて長時間に渡って電気的刺激を加える実験は困難であることが判明した。したがって、平成 25 年度下半期では、次の電気生理学的手法を用いて実験を行った。

課題(5)-② 電気生理学的計測: 平成 25 年度の下半期には、主に、電気生理学的方法を用いた聴覚の電気刺激応答記録を行い、本 LSI システムを利用して誘発応答が可能であることを確認した(図 3B)。上記の一連の実験結果から、in vivo 聴皮質実験系で開発した LSI システムの有効性が確認された。また、自然な音刺激に対応する応答を得るには、皮質層構造の第 4 層を局所的に 10ms 程度間隔で電気刺激する方法(図 2D)が適している事が示唆され、本課題も目標を達成した。

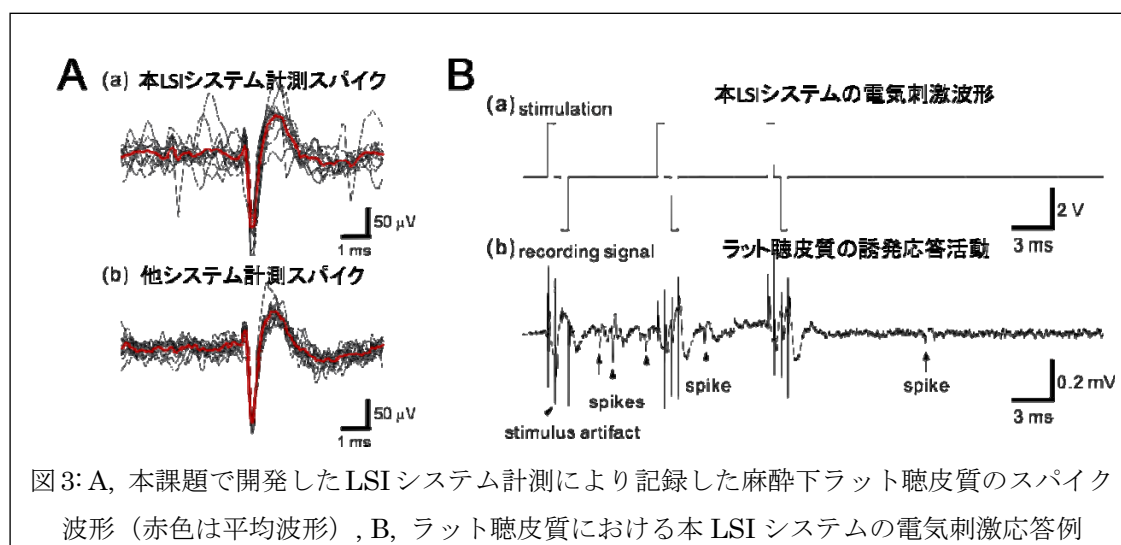


図3: A, 本課題で開発したLSIシステム計測により記録した麻酔下ラット聴皮質のスパイク波形(赤色は平均波形), B, ラット聴皮質における本LSIシステムの電気刺激応答例

[研究の目的に対する全体の達成度]

本研究における5つの課題の中で、4つの課題はほぼ計画通りに達成することができた。課題の

1 つである電極の慢性埋め込み実験(課題(4))については、齧歯類動物に電極を埋め込むために利用できる治具が現在一般には市販されておらず、平成 25 年度に埋め込み治具を様々に改良製作して、齧歯類動物(ラットおよびマウス)に適合するサイズで繰り返し実験を実施した。しかし、本研究課題の実施期間内では、電極埋め込み動物が短期間で死亡する問題の克服が困難であった。現在ではこの問題点の主要原因は判明しており、早期に解決できると考えている。また、研究課題実施者が 2 度所属を異動して装置を移設したために、電極埋め込みの慢性動物実験に取り組む時間が十分でなかった点も課題(4)が達成できなかった要因であると考えている。

本研究課題を通じて、人工聴覚器の製作における多くの問題点を見出し、それらの解決法を検討することができた。得られた結果から、特に、同一電極における刺激および記録機能を有する多点計測機器の開発を今後は加速することが可能である。先行研究における少数チャンネルの同種の LSI 装置では計測されていない生体脳の実験対象について、本研究課題で開発した 64 チャンネル LSI システムを利用した計測結果を蓄積できた点も本研究課題の成果と言える。

さらに、本研究課題で得た基礎技術を中枢神経系への埋め込み機器の医療・臨床応用に繋げるために、より一層の小型集積化を図り、今後は慢性埋め込み動物実験の結果を積み上げる予定である。今後の新たな取り組みとしては、本研究で開発した LSI システムにワイヤレスの信号伝送と電力供給技術を加える方法を順次検討する。

[判明した事実の先進性および開発した技術の効果・優位性]

過去の実験動物における電気刺激による聴覚誘発実験では、自然な音に対する誘発応答とは大きく異なり、聴皮質全体を同時に活動させてしまう技術的な難点があった。本研究課題で開発した多電極配列と LSI インプラントでは、自然な音入力と同様に、聴皮質第 4 層を局所的に電気刺激し、周波数地図の異なる周波数部位(コラム)を短い時間遅れで順次刺激することができる。したがって、複雑な音声入力に相当する聴皮質神経活動を効果的に誘起することが可能である。また、同一実験試行時に、誘発された神経活動を記録することも可能になった。この点は本研究課題で得られた技術開発結果の一つである。今後、聴覚を確認する動物行動実験を実施する上で、本研究課題で開発した一連の装置群によって基礎的な神経科学の新たな知見が得られると思われる。

[波及効果, および, ライフインベションの推進への寄与]

本研究課題は、聴覚補償デバイスを開発することを主な目的としており、難聴者の社会生活の質を将来的に向上させる事が期待できる。産業的な観点からは、国内で利用される人工内耳がほぼ全て輸入品である現状を鑑みれば、その分野における我が国独自の装置開発技術基盤を持つことに繋がり、神経の電気刺激装置を利用した新たな医療産業分野を今後に開拓できる可能性がある。

また、言語発達の臨界期以前に難聴を発見できれば、その原因を早期に診断することで人工内耳や聴覚中枢インプラントの装用により、難聴性小児は健聴者と同様な発話が可能となり、電気刺激に加えて記録機能を持つ本装置の医療応用は、神経科学的な基礎データの収集と人工内耳等の適応過程を知る上で役立つと考えられる。

本研究は、Brain Machine Interface (BMI)とよばれる脳活動からヒトの意思を読み解く研究分野に侵襲型インターフェースとして、応用技術をハードウェアの観点から提供することができる。また、神経科学的分野の応用例として、本装置は音情報の伝送機能のみでなく、知覚機能一般における脳内表現を読み解く装置に将来的に利用できる。

さらに、近年、病気や事故で損傷を受けた末梢および中枢神経系に対して、電気刺激によって直接働きかけ、それらの神経系の機能を向上させようとする治療が注目されている。本研究課題で開発した装置群は、こうした治療用装置の基盤技術として将来応用することが可能である。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 4 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 4 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <i>Frontier In Neuroengineering</i>, 6:12. (2013). doi: 10.3389/fneng.2013.00012 , http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fneng.2013.00012/abstract 2. R. Iwahashi and T. Tateno, Statistical inference for ratiometric imaging of excitable cells — A self-organizing state-space model —, <i>IEEJ Transactions on Electronics, Information and Systems</i>, Vol. 7, No. S1, Nov. (2012). 3. T. Tateno, The hyperpolarization-activated current regulates synchronization of gap-junction coupled dopaminergic neurons in the midbrain, <i>IEEJ Transactions on Electronics, Information and Systems</i>, Vol. 7, No. 3, 20 March (2012). 4. T. Tateno and H.P.C. Robinson, The mechanism of ethanol action on mesencephalic dopaminergic neuron firing: the roles of hyperpolarization-activated inward current and GABAergic synaptic integration, <i>Journal of Neurophysiology</i>, 106 (4), 1 October, 1901-1922, (2011). <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 15 件</p>	<p>専門家向け 計 15 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. J. Nishikawa, M. Noto, H. Kitamura, 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; Program No. 354.05. 2013 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2013. Online. 2. H. Kitamura, J. Nishikawa, 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; Program No. 548.10. 2013 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2013. Online. 3. 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; 演題番号: P1-1-119, The JNS Meeting Planner, 京都, 日本神経科学学会, 2013, Online. 4. 北村宏幸, 館野高, 「老化促進マウス (SAM) 海馬 CA1 における時間的・空間的シグナル伝達異常—多電極アレイ計測」, 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; 演題番号: P1-1-198, The JNS Meeting Planner, 京都, 日本神経科学学会, 2013, Online. 5. 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」, 平成 25 年度 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; 講演論文集, pp. 70-74, (2013). 6. 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」, 日本音響学会 聴覚研究会, 豊橋市, 愛知県, 2013 年 11 月 28～29 日; 日本音響学会聴覚研究会資料, Vol. 43, No.8, H-2013-112, pp. 651-656, (2013). 7. T. Tateno and H. Kitamura, Integration of a piezoelectric acoustic sensor and an inner-hair-cell and auditory-nerve-fiber complex model as a front-end transducer for sound processing, the 35th

	<p>Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuroscience2012), Nagoya, Japan, 18-21, September, 2012, p. 281 in the abstract book.</p> <p>8. H. Kitamura and T. Tateno, Recording and evaluating electrically evoked responses in hippocampal slices using a planar multielectrode array and standard and inverse current-source destiny analysis, Abstracts of the 42st Annual Meeting of Society of Neuroscience, New Orleans, LA, US, October. 12-17, 2012.</p> <p>9. T. Tateno, Hybrid-type computational modeling of the peripheral auditory system using a piezoelectric acoustic sensor as a front-end transducer for sound processing, 8th Forum of Neuroscience (FNES), July 14-18, 2012, Barcelona, Spain.</p> <p>10. H. Kitamura, J. Nishikawa, and T. Tateno, Developing a thin-film electrode system to record in-vivo cortical responses evoke by an artificial peripheral auditory device, MEA Meeting 2012, Reutlingen, Germany, 10-13, July, 2012, pp. 364-365 in Conference Proceedings of the 8th International Meeting on Substrate-Integrated Microelectrode Arrays.</p> <p>11. 北村宏幸, 紺野雄輝, 西川淳, 館野高, "急性海馬スライスにおける局所電気刺激に対する誘発応答の多点記録—標準及び逆電流源密度解析法の評価—," 電気学会 電子・情報・システム部門大会, 弘前大学, 青森県, 2012年9月5日~7日</p> <p>12. T. Tateno and H.P.C. Robinson, The mechanism of ethanol action on midbrain dopaminergic neuron firing: A dynamic-clamp study of the role of Ih and GABAergic synaptic integration, Abstracts of the 41th Annual Meeting of Society of Neuroscience, Washington DC, USA, 15 November, 2011.</p> <p>13. T. Tateno, The mechanism of ethanol action on mesencephalic dopaminergic neuron firing: the roles of hyperpolarization-activated inward current and GABAergic synaptic integration, the 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuroscience2011), Yokohama, Kanagawa, Japan, 14-17, September, 2011, p. 267 in the abstract book.</p> <p>14. T. Tateno, Modeling of peripheral auditory systems using a piezoelectric acoustic sensor, 2011 Annual Conference of Electronics, Information and Systems Society, IEE of Japan, Toyama, Japan, 7-9, September, 2011, p. 51 in the abstract book.</p> <p>15. T. Tateno, Simple dynamical models to understand the mechanisms of drug addiction, The 3rd International Conference on Cognitive Neurodynamics, Niseko, Hokkaido, Japan, June. 9-13, 2011, pp. 202-203 in ICCN2011 Abstract Book.</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書 計2件</p>	<p>1. T. Tateno, "Simple Dynamical Models to Understand the Mechanisms of Drug Addiction" in <i>Advances in Cognitive Neurodynamics (III)</i>, pp. 699-709 (2013).</p> <p>2. P. Zeberg, N. W. Gouwens, K. Tsumoto, T. Tateno, K. Aihara and H. P. C. Robinson, "Phase-resetting analysis of gamma-frequency synchronization of cortical fast-spiking interneurons using synaptic-like conductance injection", Chap. 20, pp. 489-510 (21 ページ), in <i>Phase response curves in neuroscience: theory, experiment and analysis</i>, Eds. Schultheiss, Prinz, and Butera, 22 December, 2011. ISBN-10=1461407389, ISBN-13=978-1461407386.</p>
<p>産業財産権 出願・取得 状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>タイトル:最先端・次世代研究開発支援プログラム・館野 高 ウェブサイトの名称:北海道大学大学院情報科学研究科バイオエンジニアリング講座神経制御工学(旧:生体計測工学)研究室内ページ http://tt-lab.ist.hokudai.ac.jp/www/next/index.html</p>

様式21

<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平成 25 年度：公開講座「情報科学から知る医療応用—大学研究の最前線—」(北海道大学学術交流会館, 2013 年 6 月 8 日)を実施した。対象者は高校生を中心とした学外の一般参加者であり, 人数は約 30 人が参加した。「耳の不思議と代替機械」と題して, 講演は本プログラムで実施している内容をやさしく解説した。 2. 平成24年度：公開講座「やさしい情報科学とライフィノベーション—体験しながら学ぶ理科・科学入門教室—」(北海道大学学術交流会館, 2012 年 10 月 27 日)を実施した。対象者は高校生を中心とした一般参加者であり, 人数は約 20 人が参加した。内容は本プログラムで実施している内容をやさしく解説した。 3. 平成23年度：大阪府茨木市立彩都西中学校の3クラス約100人の生徒に「音の不思議・耳の不思議」と題した公開体験授業を実施した(2011年11月8日開催)。その様子が複数の地元情報誌に記事として掲載された。
<p>新聞・一般雑誌等掲載計2件</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 北海道大学全学ニュース「やさしい情報科学とライフィノベーション公開講座—体験しながら学ぶ理科・科学入門教室」, 北大時報, No. 705 (平成 24 年, 12 月号, p. 26) 2. 大阪吹田市情報誌「彩都 Seeing」, Vol. 50, 2012 年 2 月掲載, p. 3, 「彩エンスゼミナール, 彩都科学体験教室 2012, 音と耳のふしぎ」
<p>その他</p>	<p>特になし。</p>

7. その他特記事項

特になし。