

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)
実施状況報告書(平成 25 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

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. 当該年度の研究目的

<p>本研究課題では、計画全体として、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の開発を目指している。前年度末までに、聴覚中枢インプラントの3つの構成要素となる音響センサ、信号処理用LSI(以下では「LSIシステム」と記載)、細胞インターフェース(多電極配列基板)の各々を開発してきた。本年度は、本プログラムの最終年度にあたり、上記の構成要素を利用して <i>in vitro</i> (生体外の) および <i>in vivo</i> (生体内の) 実験系で神経活動を計測すると共に、全体を統合して聴覚中枢インプラントを一つのシステムとして機能させることを目的とした。特に、前年度までに明らかになったLSIシステムを用いた神経活動の記録と電気的刺激を加える際の問題点、および、その実験動物への応用に関する問題点を解決する課題に重点的に取り組んだ。具体的に取り組んだ本年度の5課題を以下に記す。</p> <p>[課題1: シリコン基板上での音響センサ製作] シリコン基板上に圧電材料の薄膜と64チャンネルの電極を配置した音響センサを製作し、その音響・電気変換の特性を評価する(課題1-①)。次に、その音響センサ出力をLSIシステムに入力し、神経組織に電気的刺激を加える実験系(音響センサとLSIシステムの連携系)を構築する(課題1-②)。</p> <p>[課題2: 中枢神経用埋め込み電極開発] 前年度に開発した単層構造の多電極配列基板の製作プロセスを再度検討して、計測時に最適な特性が得られる電極となる条件の見直しを行い、その方法で再度試作および特性評価を行う(課題2-①)。また、平面電極配列を積層するユニットを試作し、多電極配列の多層化を実現する(課題2-②)。</p> <p>[課題3-1: 神経信号増幅器及び刺激用LSIシステムの <i>in vitro</i> 実験評価] LSIシステムの各種パラメータを設定する制御ソフトウェアを開発する(課題3-1-①)。次に、神経組織を模したモデル回路を用いて、チャンネル間相互干渉と信号増幅及び刺激強度等の特性を評価する(課題3-1-②)。そして、実際の <i>in vitro</i> 実験系の神経回路網を対象にして、多点信号記録における信号対雑音比等の計測時の特性を評価する(課題3-1-③)。</p> <p>[課題3-2: 神経信号増幅器及び刺激用LSIシステムの <i>in vivo</i> 動物実験評価] LSIシステムを齧歯類動物の <i>in vivo</i> 実験系に応用する計測系を構築する。次に、実際にその実験系において、動物の脳活動における自発的な神経信号を記録する。また、電気的刺激を神経組織に与えた際の神経細胞の応答を解析して、信号対雑音比等の結果から本課題で開発したLSIシステムを評価する。</p> <p>[課題4: 埋め込み実験] 前年度までに齧歯類動物の聴覚末梢系(内耳)への電極の埋め込み実験を行い、電気刺激強度と誘発応答振幅との関係について実験結果を得る事ができ、既にその結果を論文発表している。本年度は、電極埋め込み用治具を試作し、それをを用いて齧歯類動物の聴皮質に電極を刺入して留置する方法を検討する。</p> <p>[課題5: 聴覚神経応答記録] 前年度には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</p>

反応する脳の部位とその配置)の記録が可能になった。本年度は、試作したLSIシステムを用いて、齧歯類動物の聴皮質における光計測および電氣的計測系の *in vivo* 実験系で、電気刺激に対する誘発応答記録を行う。その結果に基づき、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。

2. 研究の実施状況

[課題1: シリコン基板上での音響センサ製作]

課題1-①: 北海道大学オープンファシリティおよび京都大学ナノハブ拠点の微細加工装置群を利用して、シリコン基板上に圧電材料の薄膜と64チャンネルの電極を配置した音響センサデバイスを試作した。その結果、特性評価を行える音響センサデバイスの作製が可能となった。また、試作した音響センサデバイスの入力音に対する増幅特性を計測し結果、共振周波数がヒトの可聴周波数域内に存在し、音響センサとして機能する事が確認できた。

課題1-②: 入力音響信号を上記の音響センサで電気信号に変換して、その出力を増幅する回路基板を作製した。また、入力音の周波数構造に応じてLSIシステムに開始信号を送る回路基板を作製し、上記の音響センサとLSIシステムを一体化する実験系を構築した。その結果、音響信号によってLSIシステムの電気刺激出力と記録が可能になった。

[課題2: 中枢神経埋め込み電極開発]

課題2-①: 単層構造の多電極配列基板を製作するプロセスを再度検討して、最適な神経信号記録および刺激特性が得られるように変更を行った。次に、電極としての特性を知るため、電気化学的計測法を用いて抵抗値および周波数応答特性を計測した。その結果、記録および刺激電極として、試作した電極は十分な電氣的特性を有していた。

課題2-②: 平面電極配列を積層する治具を作製することにより、電極配列4層の積層化が可能となった。

[課題3-1: 神経信号増幅器及び刺激用LSIシステムの *in vitro* 実験評価]

課題3-1-①: 昨年度に開発したLSIチップの評価基板上でLSIシステムのパラメータを設定する制御用ソフトウェアを開発し、実際にその設定によってLSIシステムが正確に動作する事を確認した。

課題3-1-②: 神経細胞及び組織のモデル回路を接続して、LSIシステムにおけるチャンネル間相互干渉と信号増幅及び刺激強度等を評価した。その結果、チャンネル間の相互干渉の大きさは設計基準値の範囲内であり、同様に、増幅率と刺激強度も設計基準の範囲を満たしていた。

課題3-1-③: *In vitro* 実験系を用いて、実際の神経信号を記録したところ、計測時の雑音レベルが設計値通りに低く抑えられ、神経細胞の活動電位および集合電位の計測および検出が可能となった。また、この実験系を用いて、音響センサ出力を刺激開始信号とし、電氣的信号をLSIシステムに加えて、電気刺激出力後の神経活動の誘発応答伝搬の記録が可能となった。

[課題3-2: 神経信号増幅器及び刺激用LSIシステムの *in vivo* 動物実験評価]

LSIシステムを齧歯類動物の *in vivo* 実験系に応用する計測系を構築した。また、市販の電気神経生理学装置で計測した結果と比較するために、両者を同時に使用可能な実験系への拡張を行った。その結果、動物脳の自発的神経スパイク様の信号が2つの実験装置で計測可能となった。

[課題4: 埋め込み実験]

本課題については、前年度に埋め込み用電極をモルモットの内耳へ挿入し、急性・慢性的記録及び刺激実験に成功した結果を既に論文として発表している(Tateno et al., 2013)。本年度は、埋め込み用の固定具等を動物種(ラットとマウス)の聴皮質に合わせて改良した。また、実験動物の聴皮質に電極埋め込みを行った。その結果、動物脳に電極を留置する事が可能になったが、長期間に渡る神経活動記録は現時点で実現に至っていない。

[課題5: 聴覚神経応答記録]

前年度に光計測法を用いて、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。本年度は、上記の知見に基づき、LSIシステムを用いて、ラット聴覚皮質神経細胞の電気刺激誘発応答の記録を試みた。その結果、本課題で開発したLSIシステムを用いて、ラット脳表面から電氣的刺激が可能になった。一方、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事が判明した。したがって、本年度の下半期以降は、主に、本LSIシステムを利用した電気生理学的方法を用いて、聴皮質の誘発応答記録が可能である点を確認した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 1 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 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 <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 6 件</p>	<p>専門家向け 計 6 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, 舘野高, 「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, 舘野高, 「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, 舘野高, 「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, 舘野高, 「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). <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書 計 0 件</p>	<p>なし</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</p> <p>(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・舘野 高</p> <p>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</p>

様式19 別紙1

	http://tt-lab.ist.hokudai.ac.jp/www/next/index.html
国民との科学・技術対話の実施状況	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。
新聞・一般雑誌等掲載計0件	なし。
その他	なし。

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されません

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	137,000,000	116,100,000	20,900,000	0	0
間接経費	41,100,000	34,830,000	6,270,000	0	0
合計	178,100,000	150,930,000	27,170,000	0	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	89,491	20,900,000	0	20,989,491	20,983,798	5,693	
間接経費	1,284,932	6,270,000	0	7,554,932	7,554,932	0	
合計	1,374,423	27,170,000	0	28,544,423	28,538,730	5,693	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	8,091,950	音響センサー基盤, TSMC試作追加チップ等
旅費	1,391,340	Society for Neuroscience, 電気学会, 日本神経科学学会
謝金・人件費等	8,431,145	技術補佐員人件費
その他	3,069,363	レーザー描画加工, 英文添削等
直接経費計	20,983,798	
間接経費計	7,554,932	
合計	28,538,730	

4. 当該年度の主な購入物品(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
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