



Title	High density multi-channel recording of electrocorticographic signals.
Author(s)	海住, 太郎
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69666
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

皮質脳波信号の高密度多点計測に関する研究

High density multi-channel recording of electrocorticographic signals.

海住 太郎

2018 年 3 月

1 目次

2	Abstract.....	5
3	論文要旨	6
4	略語リスト	8
5	General Introduction.....	9
5.1	はじめに.....	9
5.2	皮質脳波信号計測とは	9
5.3	脳の機能的マッピングについて.....	10
5.4	ブレインマシンインターフェース（BMI）とは	10
5.5	BMI に使用可能な信号源	11
5.6	BMI 研究における皮質脳波.....	12
5.7	まとめ	13
6	研究の背景.....	14
6.1	高密度多点皮質脳波について	14
6.1.1	BMI における高密度多点 ECoG 電極の有用性	14
6.1.2	高密度多点 ECoG の設計にあたっての留意点	15
6.1.3	高密度多点 ECoG 電極の有用性に関する実験的な検討	16
6.1.4	高密度多点 ECoG 電極に関する設計指針の検討	17
6.1.5	これまでの研究に残されている問題点	18
6.2	研究の目的と本論文の構成.....	19
7	方法.....	20
7.1	電気生理.....	20
7.1.1	高密度電極（HD array）	20

7.1.2	低密度電極 (LD array)	21
7.1.3	手術	21
7.1.4	SEP 計測	23
7.2	データ解析	24
7.2.1	前処理	24
7.2.2	SEP 解析	25
7.2.3	デコーディング解析	28
7.3	誘発電位モデル	33
8	結果	35
8.1	高密度 ECoG によって計測された体性感覚誘発電位の特徴	35
8.1.1	加算平均波形における検討	35
8.1.2	SEP 波形の時間周波数解析	36
8.1.3	誘発電位マップにおける検討	36
8.1.4	ノイズレベル	37
8.2	デコーディング解析による高密度電極の有用性の検討	38
8.2.1	被刺激指, 強度のデコーディング	38
8.2.2	刺激系列のデコーディング	40
8.2.3	チャンネル数, 密度が推定結果に及ぼす影響の検討	40
8.2.4	チャンネルサイズが誘発反応の振幅に及ぼす影響の検討	41
8.3	誘発反応モデルによる検証	42
8.3.1	チャンネル数, 密度が推定結果に及ぼす影響の検討 (モデル)	42
8.3.2	チャンネルサイズと振幅の関係	43
8.3.3	電極サイズと留置可能位置の関係	43
8.3.1	誘発反応とチャンネル配置位置の関係	44

9	考察.....	45
9.1	得られた誘発電位と既知の体性感覚領野との関連について	45
9.2	機能的マッピングにおける高密度多点 ECoG 電極の有用性.....	45
9.3	デコーディング解析における高密度 ECoG 電極の有用性	46
9.4	高密度 ECoG 電極の設計指針：チャンネルサイズの観点から.....	47
9.5	術中デコーディングによる留置位置最適化の可能性について	48
9.6	中心溝への電極留置について	48
9.7	本研究のリミテーション	49
9.8	まとめと今後の研究方略	49
10	引用文献.....	51
11	謝辞	58
12	研究業績.....	59
12.1	＜誌上発表＞	59
12.2	＜口頭発表・ポスター発表＞	59
13	図表	62
14	補足図表	91

2 ABSTRACT

Electrocorticography (ECoG) is one of the most commonly used methods for the investigation of electric activity of the brain. A widely used application of ECoG is a cortical functional mapping in clinical situations, such as localization of epileptogenic foci in neurosurgery. Recently, ECoG has received considerable interest in the study of brain-machine interface (BMI). In the face of trade-off between the risk of electrode implant and the quality of acquired neural signal, ECoG is thought to provide an ideal balance, with its moderate invasiveness and sufficiently robust and stable signal quality. In recent studies, considerable efforts have been made to increase the number and density of ECoG electrodes in BMI. As a result, submillimeter channel geometry and several hundred channels counts have been achieved. However, few studies have formally addressed the effectiveness (e.g. decoding accuracy) of such high-density ECoG arrays. In addition, consensus is yet to be reached regarding ideal designs and applications of such high-density ECoG arrays in BMI.

In this study, I first aimed to validate the effectiveness of high-density ECoG arrays in more practical situations, such as cortical functional mapping and BMI-oriented decoding. I then investigated the principles of designing and optimal utilizations of high-density arrays.

Using MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) technology, a Parylene-based flexible high-density electrode was developed in our laboratory. This novel ECoG array had 700 μm inter-channel distance and $350\text{ }\mu\text{m} \times 350\text{ }\mu\text{m}$ recording site area. Using this ECoG array, I recorded somatosensory evoked potentials (SEPs) of finger representation area in an anesthetized monkey with high spatiotemporal resolution. I assessed effectiveness of our high-density ECoG array by comparing the decoding accuracy of the high-density ECoG array with that of a commercially available low-density ECoG array. The result showed that the high-density array could decode stimulated fingers from recorded SEP signals more accurately than the low-density array. In addition, if an electrode array doesn't aim at functional mapping but BMI decoding, the empirical and simulation results suggested that smaller channel size will elicit better prediction performance when arrays have the same number of channels. The present results provide a comprehensive evaluation of high-density ECoG arrays and should promote basic research and application of high-density ECoG arrays in BMI.

3 論文要旨

皮質脳波信号計測（Electrocorticography; ECoG）は脳機能計測手法の一種である．ECoG はてんかん焦点切除や腫瘍切除等の臨床現場において、機能的マッピング法としての長い歴史をもっている．また、ECoG が有する低侵襲性、高情報量、長期安定性という特長から、ブレインマシンインターフェース（BMI）への応用が模索されている．

近年、MEMS 技術などの微細加工技術の向上に伴い、一辺 1 mm 以下の小さな計測点（チャンネル）を、電極シート上に数百以上も配置した高密度多点 ECoG 電極の作成例が報告されるようになった．一方、これら高密度多点 ECoG 電極の評価については工学的な特性評価、もしくは安全性評価に留まっているのが現状である．脳機能マッピングや、BMI で必要とされる運動・感覚情報デコーディングにおける実際の有効性を評価した報告は極めて乏しい．加えて、高密度多点 ECoG 電極についてはチャンネルサイズ、チャンネル間距離、電極の留置部位、留置方法といったポイントについて大きな自由度があるが、これらの設定方法に対する確固たる指針は形成されていない．

そこで本論文では高密度多点 ECoG 電極について、機能的マッピングやデコーディングなどの実使用を指向した評価を行ってその有用性を検討すること、およびそれを通じて高密度多点電極の設計・使用における指針を見出すことを目的として研究を行った．

最初に皮質脳波および他の脳信号計測手法についての紹介・解説を行った．続いて、現在までに示されている設計指針、および有効性についての報告とその問題点を検討した．次に、本論文で評価対象とする、生体適合性ポリマー（パリレン）を用いた新規柔軟高密度多点 ECoG 電極の設計および作成を報告した．作成した電極を 2 匹のサルに対して留置し、体性感覚野の指表現領域における体性感覚誘発電位（電流刺激および振動刺激）の測定を通じてその有効性を評価した．さらに、低密度・低チャンネル数である商用皮質脳波電極における計測も行い、今回作成した高密度電極との比較を行った．高密度多点電極を用いることにより、極めて高い時空間解像度で誘発電位を可視化することが可能であった．また、得られた誘発電位のパターンは、過去に刺入型電極を用いて検討されてきた、体性感覚野の体性感覚地図と矛盾のないものであることが確認できた．

次に、生体情報のデコーディングに関する高密度電極の有用性を検討した。デコーディング課題として、計測された体性感覚誘発電位から被刺激指を推定するタスクを設計・実施した。この結果、高密度電極を使用すると極めて高い精度での推定が可能であったことを報告した。また、計測データの再構成を行って仮想的に低密度化・低チャンネル化を図り、推定精度に及ぼす影響を定量的に検討した。この結果、高密度多点化が実際に推定精度の向上をもたらす事を確認した。加えてデコーディング用途においては、チャンネル数が同一の場合、チャンネルサイズをあえて小さく設計することで推定精度の向上がもたらされる可能性を見出した。

引き続き本論文では、実計測データを基に高密度多点計測された信号のモデル化を行い、高密度多点化やチャンネルサイズ縮小に伴う推定精度向上の効果をモデル上でも再現することに成功した。加えて、チャンネルサイズが大きくなると計測される誘発電位振幅が小さくなることや、チャンネルサイズと電極の留置可能領域の関係といった重要な性質についてモデルを通じて説明を行った。

以上、本研究では皮質脳波の高密度多点計測に関して、電極の作成から動物実験による実践的な評価までを一貫して行い、その有用性に関して包括的な検討を行った。皮質脳波の高密度多点計測については今後ますますの発展が期待されている。本研究は当該領域に対しての新たな知見と、その有効性への裏付けを与える重要な研究であると考えられる。

4 略語リスト

BMI	Brain-machine interface	ブレインマシンインターフェース
ECoG	Electrocorticography	皮質脳波計測法
EEG	Electroencephalography	頭皮脳波計測法
ERP	Event related potential	事象関連電位
FFT	Fast Fourier transform	高速フーリエ変換
fMRI	Functional MRI	機能的 MRI
HD array	High density array	高密度電極アレイ
HFO	High frequency oscillation	高周波振動
IPS	Intraparietal sulcus	頭頂間溝
LD array	Low density array	低密度電極アレイ
LMP	Local Motor Potential	局所運動電位
MEG	Magnetoencephalography	脳磁図
MEMS	Micro Electro Mechanical Systems	微小電気機械システム
MUA	Multi unit activity	マルチユニット活動
NIRS	Near infra-red spectroscopy	近赤外分光法
PCA	Principal component analysis	主成分分析
PWM	Pulse width modulation	パルス幅変調
RMS	Root mean square	二乗平均平方根
SNR	Signal to noise ratio	シグナルノイズ比
SUA	Single unit activity	単一ユニット活動
SVM	Support vector machine	サポートベクターマシン

5 GENERAL INTRODUCTION

5.1 はじめに

皮質脳波信号計測 (Electrocorticography; ECoG) は脳信号計測手法の 1 つである。低侵襲性・高情報量というバランスの取れた特性から、特に臨床現場や実生活環境における利用に関して近年ますますの注目を浴びるに至っている。加えて近年、計測点 (チャンネル) の小型化および計測点数の増加 (高密度多点化) によって、さらなる情報量の増加を図ろうとする試みが為されている。一方、高密度多点化の実際の効果については、未だ明確なエビデンスが乏しい。本研究は実応用的な側面から ECoG 電極における高密度多点化の効果を検証し、これを通じて次世代の ECoG 電極の設計指針を得ることを目的とした。

本章ではまず、ECoG およびその重要な応用先 (機能的マッピング, BMI) についての一般的な解説を行い、本論文で取り扱う ECoG の高密度多点化における諸問題についての導入を図る。

5.2 皮質脳波信号計測とは

皮質脳波信号計測は脳を電氣的に計測する手法の 1 つであり、皮質表面上ないし硬膜上にシート状の電極を直接貼付することで計測を行う。シート状の電極には金属でできた計測点が複数個配置されており、脳活動に伴って個々の計測点に生じた電位変化が生体アンプにより増幅され、アナログ - デジタル変換を経てコンピュータに入力される。種々の ECoG 電極の例を Fig.1 に示す。ECoG 計測では脳実質への刺入を伴わないため、個々のニューロンの活動それぞれを記録することはできない。その一方で EEG (Electroencephalography) と同様に、ニューロン集団としての活動を記録することが可能である。これは主に事象関連電位 (Event-related potential; ERP) や、特定の周波数帯域のオシレーションが生み出す信号パワーの増減といった形で表現される。ECoG は脳波と比べて骨、頭皮や脳脊髄液によるローパスフィルタ効果が無く、高い空間的解像度が得られるとされる (Leuthardt et al., 2004)。また fMRI (Functional magnetic resonance imaging) や NIRS (Near infra-red spectroscopy) は血流に起因したシグナルを計測するが、ECoG は神経信号の電氣的活動を計測する。このため、高い時間的解像度が得られる。

ECoG 信号については、その生理的な信号生成メカニズムが完全に明らかにされているというわけではない。一般的には、ECoG を含む細胞外電位の形成に対してはシナプス電流が最も強く関与していると考えられている (Buzsáki et al., 2012)。

ECoG 計測が特に重要視されている応用先は、(1) 臨床現場における脳の機能的マッピングと (2) ブレインマシンインターフェースの用途である。

5.3 脳の機能的マッピングについて

臨床における脳の機能的マッピングは術前・術中計画としての皮質体部位支配の確認や、てんかん焦点の検索を目的として行われる。計測された信号から切除可能な部位と不可能な部位を判断するために使用されるため、計測によって侵襲が加わることはない ECoG 計測が適している。加えて、主に発作時脳波の記録を目的とした慢性記録も行われる。てんかん発作はいつ生じるかわからないため、基本的に数時間から数日間の継続した記録が必要である。このため、大規模な装置を必要とせず、患者の日常生活とともに記録を継続することのできる ECoG が極めて有用かつ必要不可欠である。加えて、焦点がどこにあるかわからないという点で脳の広い範囲を同時に計測する必要があり、この点でも ECoG が有利であると言える。

また、体部位のマッピング法としては ECoG 電極を通じた電流刺激を行い、刺激領域に関与した体部位を探る ECS (Electrocortical stimulation) が基本的な方法である。しかし ECS は電流刺激による患者への不快侵襲を伴うため、近年では電流刺激を用いず、四肢運動や言語タスクを患者に行わせて賦活領域を計測する受動的マッピング法が注目、活用されている。

5.4 ブレインマシンインターフェース (BMI) とは

ブレインマシンインターフェース (BMI) は脳活動を計測し、計測した脳活動をもとにして外部機器の制御を行う技術である。BMI の最も重要な目的の 1 つとして、運動障害を負った人々の四肢の運動を補綴し、もって日常生活動作を補助することが挙げられる (運動型 BMI)。運動型 BMI については近年、動物実験のみならずヒトでの臨床研究としての実証例が多数報告されてきている (Collinger et al., 2013; Hochberg et al., 2012)。また視覚障害、聴覚障害を負った人々をサポートする BMI として感覚型 (入力型) BMI がある。これは外部センサで検出した音や映像につい

て、脳や末梢神経を直接刺激することにより患者に知覚させることを目的としている (Normann et al., 2009; Wilson et al., 1991).

加えて近年では、BMI の目的は機能の補綴を超えて模索され始めている。例えば 3 本目の腕をコントロールできるようにするなど、我々の身体機能を「拡張」という目標も視野にいて研究が進みつつある。

5.5 BMI に使用可能な信号源

BMI を実現しようとする時、ECoG を含む何らかの方法で神経信号計測を行う必要がある。これには刺入型電極を用いたシングルユニット/マルチユニット計測 (SUA; Single-unit activity/MUA; Multi-unit activity), 頭皮脳波 (EEG), 脳磁図 (MEG), 近赤外線分光法 (NIRS), 機能的核磁気共鳴イメージング (fMRI) などが現在使用されている。それぞれにメリットとデメリットがあり、用途に応じて選択される。Table 1 に種々の脳信号計測法と、その特徴を示す。

	空間解像度	時間解像度	侵襲性	長期安定性	計測領域	可搬性
SUA	高	高	高	低	極小	あり
MUA	高	高	高	中～高	小	あり
ECoG	高	高	中	中～高	中	あり
EEG	低	高	低	高	全脳	あり
MEG	中程度	高	低	高	全脳	なし
NIRS	低	低	低	高	全脳	あり
fMRI	中程度	低	低	高	全脳+深部	なし

Table 1 BMI に使用可能な信号計測手法

BMI における脳信号計測の歴史は、脳実質に微小ワイヤ電極束を留置することから始まり (Chapin et al., 1999), 現代ではユニット当たり 100 チャネル程度を有するマイクロ電極アレイ (いわゆる Utah electrode など) を同時に複数留置するまでに至ってい

る (Pandarinath et al.). このような刺入型電極から SUA もしくは MUA を計測し、被検者の意図を推定するという手法は BMI における State-of-the-art を常に担ってきた歴史があり、ゴールドスタンダードの手法であるといえる。しかし、脳に電極アレイを刺入することによる脳実質への侵襲、刺入部周囲のグリオシスによる信号品質の低下や、神経信号の不安定性（長期安定性）といった問題が残されている (Jorfi et al., 2015)。また、患者自身の抵抗感や、同一留置部位に対する電極の交換が困難であることも特に臨床への応用を考えた際には大きな問題となる。

5.6 BMI 研究における皮質脳波

BMI の研究は従来の基礎研究の枠を超えて、臨床現場での安全性・有効性の検証、ひいては日常生活への応用へと歩を進めつつある。このため近年、上で述べたような侵襲的計測手法の問題点がさらに顕在化している。これら侵襲的計測手法に対する代替手段として、ECoG が BMI の領域において注目を集めている (Schalk and Leuthardt, 2011)。

特に運動型 BMI への応用と関連して、80 – 200 Hz 程度の比較的高い周波数帯（ハイガンマ帯）の活動が運動に関する情報をコードしていることがこれまで明らかにされてきており (Anderson et al., 2012)、さらにハイガンマ帯はニューロンの発火や同期と密接に関連していることが報告されている (Ray et al., 2008)。ハイガンマ帯の活動は EEG では計測が難しいとされているが、ECoG では容易に計測が可能である。このような神経科学的知見に裏付けられる形で、ラット、サルやヒトにおいて ECoG を計測し、運動情報のデコーディングや運動 BMI の構築に成功した例が多数報告されている (Bundy et al., 2016; Chao et al., 2010; Leuthardt et al., 2004; Rouse et al., 2016; Schalk et al., 2008; Wang et al., 2013)。

2004 年、Leuthardt らは ECoG の留置を受けた難治性てんかん患者を対象とし、閉ループ型 BMI（1 次元カーソル制御タスク）の実装例を報告した。2008 年には Schalk らが同様の患者群において運動想起法（何らかの運動をしていることを想像させる）を使用し、2 次元のカーソル操作を実現させた。この研究によれば、12 ～ 36 分のトレーニングで、5 人の被検者それぞれが 53 - 73% の確率でカーソルをターゲットに到達させることができたとのことである（チャンスレベル 25%）。また 2013 年には Wang らが、脊髄損傷によって実際に四肢麻痺を負った患者に対して BMI のための電極留置を行い、3D 空間における 3 次元カーソル操作を実現させた。

加えて ECoG は刺入型電極の単なる代替手段に留まらず、それを凌駕する特長をも有している。例えば広い脳領域に渡って留置を行えること、これにより広範囲の脳活動を同時計測できることができるということは重要な特長である。この特長を生かして、個体が BMI へ適応してゆく過程における、脳の広範な可塑的变化についての検討が報告された (Wander et al., 2013)。この報告によれば、患者が BMI を利用した 1 次元カーソル制御タスクに習熟するにつれて、ターゲットとして設定した脳領域におけるタスク関連活動が増加した。そしてこのタスク関連活動の増加の一方で、前頭皮質、前運動皮質、後部頭頂皮質といったターゲット領域の周囲で生じていた活動の減弱が生じたことを報告した。これらの活動が減弱した領域は、従前、運動学習やタスク学習に関して影響を及ぼすと考えられていた領域である。このような広い範囲の脳活動を長期間に渡って計測する必要がある場合、ごく狭い領域を対象とする刺入型電極では実現が難しいといえる。

以上、ECoG を使用した BMI への応用・報告例は、刺入型電極の成果を追う形で、また一部では凌駕する形でますます数を増やしてきているといえる。

5.7 まとめ

ECoG は低侵襲性、高情報量、計測範囲の広さ、長期安定性といった点において利点があること、また上記の特性を活かして脳機能マッピングおよび BMI という 2 つの領域においてさらなる応用が見込まれていることを解説した。

ECoG 電極については近年、計測可能な情報量を増加させる目的で計測点のサイズを小さくすること、および計測点の数を増やすこと（高密度多点化）が図られている。引き続き研究背景の章においては、本研究が取り扱う ECoG の高密度多点化に関する一般的知識および諸問題の説明を行う。

6 研究の背景

6.1 高密度多点皮質脳波について

臨床現場において用いられてきた標準的な ECoG 電極のサイズは、チャンネル直径 4 mm, チャンネル間距離 10 mm, 数十個程度のチャンネル数と比較的大きなサイズで設計されていた。ECoG 電極はもともと臨床の現場における機能的マッピングを目的として使用され始め、BMI はそれに引き続く形で発展してきたという経緯がある。このため、ECoG-BMI 研究においても同様のサイズの電極が標準的であった。

一方最近になり、MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) 技術の発展、電極そのものへの集積回路実装による多重化やアクティブ電極化、生体適合性を備えた高性能な導電性ポリマーの登場、計測アンプの多チャンネル化などの技術発展に伴って高密度・多チャンネルの ECoG 電極の作成例が多数報告されるようになってきた

(Castagnola et al., 2015; Escabi et al., 2014; Khodagholy et al., 2015;

Ledochowitsch et al., 2011; Rubehn et al., 2009; Viventi et al., 2011a)。これらのチャンネルサイズは数十～数百 μm のサブミリスケールに及び、チャンネル数は 300 を超えるものがある。直感的には電極を高密度にすることで計測される情報量が増加し、種々の目的に良い結果をもたらすことが期待される。実際、高密度な電極を使用することにより、皮質の反応パターンを高い解像度で可視化することが可能であるという報告はこれまでにこなされてきた (Wang et al., 2017)。

6.1.1 BMI における高密度多点 ECoG 電極の有用性

機能的なマッピングにおいて有用であっても、このことが直接 BMI における高密度皮質脳波の有用性に繋がるわけではないことに留意する必要がある。ここで、BMI における有用性というのは主にデコーディング精度・性能の向上のことを示し、具体的には被検者の運動意図の推定誤差の低下や、より速やかな意図の検出を意味することとする。この有用性の差異の背景として、皮質における機能的活動の ECoG を利用した可視化と、BMI への ECoG の応用は質的に異なるものであるという点をあらかじめ明らかにしておきたい。

まず可視化用途においては、刺激・計測を複数回行うことや、データの後処理プロセスにおける加算平均処理が可能である。これに対して、BMI では基本的に一回の計測が基本となる。加えて可視化用途においては、大規模な計測装置（大型のヘッドス

テージや固定式生体アンプ)を用いることができる一方、BMI では可搬性を有する必要がある。

さらにいえば、BMI では興味のある目的変数（例えば腕の位置や速度といったキネマティクス）があらかじめ定められており、それ以外の情報は基本的には必要がない。脳から得られた信号のデコーディングにおいては、不必要な特徴をモデルから排除することにより推定精度が向上されることがよく報告されている。この背景として、脳信号のような高次元・少サンプル数のデータはデコーダの過学習を起こす可能性が高いため、特徴選択を適切に行うことにより汎化性能が高められると考えられている (Müller et al., 2004)。逆にいえば、デコードという目的においては、必ずしも入力した情報すべてが有用というわけではなく、場合によっては有害に働くことがあるということである。つまり、BMI においては、興味のある情報を判別するに足るだけの脳信号について、トライアル間のばらつきをできるだけ小さくする形で読みとることが最も重要であると考えられる。

以上の理由より、機能的マッピングと BMI において最適な電極設計指針は異なる可能性がある。

6.1.2 高密度多点 ECoG の設計にあたっての留意点

高密度電極の設計を考えるにあたって、チャンネル数とチャンネルサイズについては設計者が自由に決めることができる、重要なパラメータである。しかし、この2つのパラメータの関係は対等なものではなく、いくつか留意すべき点がある。

1 つめに、電極全体のサイズが一定という前提をおいた場合、チャンネル数とチャンネルサイズという2つの要素は完全には独立していない。チャンネル数の増加を図る場合、全てのチャンネルを電極シートに収めなければならないことから、チャンネルサイズは小さくしてゆく必要がある。その一方、チャンネル数を一定に保ったままチャンネルサイズ自体を小さくしてゆくことには、そのような電極が実際に作成可能か不可能かは別とすると、物理的な意味での制限はない。

2 つめには、チャンネルサイズを小さくすることに比べて、チャンネル数を増加させることには大きなコストがかかる点に注目したい。チャンネル数を増やすとコネクタのサイズや信号線の本数が増大し、耐久性や取り回しの点でデメリットを生む。また、チャンネル数に見合ったヘッドステージや生体アンプを使用する必要があり、装置が高価となる。また、チャンネル数が多いと転送すべきデータ量が増大し、特に帯域幅の小さい体内-対外無線通信では大きなネックになる。また、データ量の増大は計算処理にか

かる時間を増大させる．一方，チャンネルサイズを小さくすることは，現実的な範囲内であればさほど労することなく可能である．特に MEMS 技術を用いた電極の開発においては，CAD (Computer-aided design) を用いて電極をデザインし，フォトリソグラフィを用いて実際の電極を作成するため，チャンネルサイズの変更は極めて容易である．

ここまで電極設計において留意すべき点として，アプリケーションの違い（機能的マッピング／BMI）によって最適方針が異なる可能性があること，チャンネルサイズとチャンネル数という設計上の自由度が存在すること，またチャンネルサイズを小さくすることに比してチャンネル数を増大させることはコストがかかることを説明した．そして現状の問題である，高密度多点電極が本当に BMI の性能向上をもたらすのかという点，および高密度多点電極の設計（特にチャンネルサイズやチャンネル数といったパラメータ）はどのように設定すべきなのか，という点についてのエビデンスは極めて乏しいのが実情である．以降では，現在利用が可能なエビデンスについての解説を行う．

6.1.3 高密度多点 ECoG 電極の有用性に関する実験的な検討

ヒトや動物において，直接的に高密度多点電極の有用性を比較検討した研究はごく少数である．

2016 年，Wang らは高密度電極と従来型の電極について，ヒトの運動分類タスクの推定精度においての比較検討を行った (Wang et al., 2016)．この検討では高密度電極の有用性が示された一方，彼らの使用した高密度電極は直径 2 mm，64 チャンネルという比較的チャンネルサイズが大きく，チャンネル数も少ないものであった．近年，MEMS 技術等を用いて作成されるような超高密度電極はサブミリスケールの電極サイズに及んでおり，高密度多チャンネルという点では不十分さが残る．

2017 年，Xi Wang らはミニブタの SEP を用いて高密度電極の評価を行った．高密度電極（電極直径 0.87 mm，電極間距離 1.68 mm）を用いると，より細かなスケールで皮質の反応が検出できたと報告した．また，大きい電極に比して小さい電極では高周波数帯でパワーが高いものの，SNR は低くなるという報告を行っている (Wang et al., 2017)．本報告は同一個体において，サイズの異なる電極を乗せ換えることで直接的に評価しているという点で重要な実験といえる．しかし，あくまで誘発反応の特性そのものの検討に留まるものであり，デコーディング性能などには踏み込んでいない．

上記2つの報告は実際にヒトや動物において高密度電極の有用性を評価した検討であるが、いずれもまだ検討・改善の余地を残す内容であるといえる。

6.1.4 高密度多点 ECoG 電極に関する設計指針の検討

いくつかの研究では主に理論的、信号特性的な観点から、皮質脳波の計測に関しての最適な電極サイズが議論されている。(Freeman et al., 2000; Muller et al., 2016; Slutzky et al., 2010; Wodlinger et al., 2011). 電極密度は高ければ高いほど良いのであろうか？ECoGの電極密度やチャネル配置を考えるにあたっては、以下に挙げるような要素を考慮する必要がある。

第一に、マルチチャネルの ECoG 信号は時系列信号であると同時に、空間的な信号でもある。この時、空間的領域においてもサンプリング定理のことを考慮する必要がある。最大空間周波数 f の信号を計測する場合、センサの密度は $2f$ 以上とする必要がある。さもないと、エイリアシングによって計測された信号に歪みが生じてしまう (Wolpaw and Wolpaw, 2012)。

しかし重要な事として、電極密度の増加に伴って電極サイズを小さくした場合、電極接触インピーダンスは増加する。接触インピーダンスが高くなるとノイズの影響を受けやすくなり、シグナルノイズ比は一般的に低下してしまうことが知られている。

また、チャネルを小さくするとチャネル間の信号相関は一般的に増加する。さらにこの現象は、計測対象信号の時間周波数が低いほど強いことが知られている (Muller et al., 2016)。つまり、興味のある信号の時間周波数が低い場合は、当該帯域における皮質活動パターンの空間周波数も低いため、電極密度を上げて細かいサンプリングを行う意義が薄れるといえる。さらに一部のシミュレーション研究においては、電極サイズを小さくした場合、皮質の深い層にあるニューロンの活動を感知することが難しくなるであろうと指摘されている (Wodlinger et al., 2011)。

では具体的に、どの程度のサイズとすることが望ましいのであろうか？いくつかの研究では具体的な数値が示されている。Freeman らは 2000 年に、ヒトてんかん患者に対し、直線的に配置された ECoG 電極を用いた空間的スペクトル分析を行った。これによれば空間周波数が上がるにつれて信号パワーの減少が認められ、0.40 count/mm 以上ではノイズとの区別がつかなくなった。このことから、1.25 mm を最適な電極間隔であると推定した (Freeman et al., 2000)。また Slutzky らはラットについて同様のスペクトル解析を行い、0.6 mm が最適な電極間隔であると結論付けた。また彼らは加えて、有限要素法を使用したダイポール電流のシミュレーションでも検討

を行っている．単一のダイポールによって生じた表面電位を 2 箇所のチャンネルで計測することを考え，一方のチャンネルをピーク電圧位置に配置したとする．この時，他方のチャンネルがピークチャンネルの 10% 以下の電圧値となるようなチャンネル間距離は 0.6 mm であることを示した．また，ヒトの頭部モデルを作成して同様のシミュレーションを行い，1.7 - 1.8 mm が必要であることを示した (Slutzky et al., 2010)．

6.1.5 これまでの研究に残されている問題点

上で挙げた Freeman ら，Slutzky らの検討は具体的な数値目標を示しているという点で重要な研究である一方，問題点が残されている．まず両研究で行われているスペクトル解析については，電極を留置した解剖学的な脳領域，および脳の機能的な状態に対して結果が依存していることが考えられる．また，電極のサイズが同じであっても，電極自身の材質，表面状態，脳との接触状態によって電極インピーダンスは変化し，このことはノイズレベルに影響を与える．このことより，推定された結果は実験で使用された電極そのものの性質に依存している可能性が考えられる．

また Slutzky らのダイポール電流をもとにした解析についても，そもそもダイポールを仮定することが妥当かという問題がある．また，2 点間の電位が異なるものとする条件について，一方の電位値が他方の電位値の 10% であることと定義しているが，この 10% という数値については特に根拠が無い点も問題といえる．結局のところ，これらの研究で示された値は一つの目安にはなりうるものの，一般化を行う際には注意が必要であろうと考えられる．

さらに BMI の実現に向けて重要なこととして，これらの研究ではあくまで信号の空間的な特性のみを取り扱っており，推定精度は直接的な評価項目とされていない．つまり，示された結果に従って作成された電極が BMI で常に良い性能をもたらすという保証はない．繰り返しになるが，BMI では用途に応じて興味のある，デコーディングすべき状態変数が異なる．これらのデコーディングに必要な，最低限の脳信号パターンを低いトライアル間分散で読み取ること，これによってデコーディングの精度を高める事が最も重要である．

実験的研究，理論的研究のいずれにおいても，特に BMI への応用を考慮した高密度電極設計に対する指針は未だ示されていないというのが実情である．

6.2 研究の目的と本論文の構成

本論文では、ECoG が担う 2 つの重要な応用先（機能的マッピング、BMI デコーディング）において、高密度電極の有用性を検討する。機能的マッピングにおける有用性とは、既存の低密度・低チャンネル ECoG 電極もしくはイメージング等、他手法に対するトポグラフィの描写能力向上のことを示す。また BMI デコーディングにおける有用性とは、低密度・低チャンネル ECoG 電極に対する推定精度向上のことを示す。加えて本論文では、次世代の高密度電極設計における電極形状、主にはチャンネルサイズの設定における指針を示すことを目的とした。論文は以下の構成になっている。

まず初めに、本研究のため開発した高密度多点 ECoG 電極を使用し、サル の体性感覚誘発電位計測に成功したことを報告する。SEP に対してこのような高密度多点計測の報告を行った例はこれまでも例をみないため、得られた SEP 波形自身についての特性を種々の解析結果とともに報告する。次に、機能的マッピングという観点から、得られた SEP を解析して得られた指領域体性感覚野の描出およびその描出能力を報告する。次に計測したデータを使用し、シミュレーション解析を併用して高密度多点 ECoG 電極のデコーディングにおける有用性を示す。最後に誘発電位モデルをもとに、主にチャンネルサイズやレスポンスのシグナル・ノイズ比が推定精度に及ぼす影響の効果を検討する。考察では上記結果をとりまとめて、BMI に適した高密度電極の設計指針についての検討を行う。

本稿は 2017 年 4 月、著者らにより *Frontiers in Neural Circuits* 誌に発表した

“High Spatiotemporal Resolution ECoG Recording of Somatosensory Evoked Potentials with Flexible Micro-Electrode Arrays” (Kaiju et al., 2017)

の内容に追加および改定を加えて大阪大学生命機能研究科における学位請求論文としたものである。

7 方法

7.1 電気生理

7.1.1 高密度電極 (HD array)

本研究のため、パリレン C (poly(chloro-paraxylylene)) を使用した柔軟高密度電極を作成した。パリレンは樹脂の一種であり、反応性ガスの重合という操作によって対象物に薄膜を形成することができる。これにより厚さを自由に調節することができ、均一な薄膜を形成することができる。また、生成された薄膜は柔軟性、脳組織に対する生体適合性、電氣的絶縁性、耐久性といった神経電極にとって有用な性質を持っている (Schmidt et al., 1988; Takeuchi et al., 2005; Winslow et al., 2010)。

本電極の設計においては拡張性を考慮し、電極をパッチ型の構成とした (Fig. 2a)。1つの電極パッチは 8×4 の配列で計 32 チャンネルを持ち、このパッチを同時に複数個並べて留置することにより多チャンネル化と広範囲への配置が可能な構成とした。電極間距離は $700 \mu\text{m}$ であり、チャンネル形状は 1 辺 $350 \mu\text{m}$ の正方形とした (チャンネル面積 0.12 mm^2)。上記電極パッチのサイズを決めるに当たっては、アカゲザルの体性感覚野における指の表現領域の広がり大きさ (長径で約 $5 - 10 \text{ mm}$) を参考として設計した (Paul et al., 1972)。

電極の製造方法について、まずシリコンウェハに対して蒸着を行い、ベースパリレン層 ($10 \mu\text{m}$)、金パターンニングによる配線層、二次パリレン層 ($10 \mu\text{m}$) を下から順に形成した。チャンネルとして露出すべき部位に覆い被った二次パリレン層については酸素プラズマエッチング法 (Meng et al., 2008) により除去し、チャンネル部の開窓を行った。その後、シリコンウェハからの剥離を行うことで電極を完成させた (Fig. 2b)。リファレンス電極として、先端部以外が絶縁された $\phi 0.76 \text{ mm}$ の金線を電極コネクタ部に装着した。以降、本研究ではこの電極を高密度電極 (High-density array; HD array) と呼ぶ。

付録 Figure S1 に、実験で使用したものと同型の電極のインピーダンス測定結果を示す。チャンネルインピーダンスは $11 \pm 7.5 \text{ k}\Omega$ (平均 $\pm$ S.D., 1 kHz での計測値) であった。インピーダンス測定には Interface 1000 (Gamry Instruments, USA) を用いた。対極として白金電極、参照電極として Ag-AgCl 電極を用いて生食中で測定を行った。

7.1.2 低密度電極 (LD array)

上記に加えて、低密度電極として商業シリコン電極 (ユニークメディカル, 日本) についても評価を行った. 本電極はシリコンシート上に, 白金製の円形チャンネルを 3×6 の配列で計 18 個有している. チャンネル直径は 1 mm (チャンネル面積 0.78 mm^2), チャンネル間距離は 2.5 mm および 3 mm である (Fig. 2c). 本電極が 2 種類のチャンネル間距離をもつのは, 本電極が中心溝をまたいで運動野と感覚野に留置することを目的として設計されたためである. 以降, 本稿ではこの電極を低密度電極 (Low-density array; LD array) と呼ぶ.

7.1.3 手術

Monkey H に対して HD array を留置し, 急性 SEP 計測を行った. Monkey A に対しても同様に HD array を留置し, 急性 SEP 計測を行った. また異なる日に, 対側である右脳に LD array を慢性留置した. LD array を用いた SEP 計測は手術から約 1 か月後に行った.

メスのアカゲサル 1 匹 ("Monkey H", *Macaca mulatta*, 体重 4.7 kg) およびオスのニホンザル 1 匹 ("Monkey A", *Macaca fuscata*, 体重 6.1 kg) に対して実験を行った. 全ての実験プロトコルは大阪大学大学院生命機能研究科の動物実験ガイドラインを遵守して作成した. また, 本実験は大阪大学大学院生命機能研究科の動物実験委員会の承認を受けて行われた.

7.1.3.1 電極留置手術

Monkey H の HD array 急性計測実験について, 麻酔前投薬として ケタミン $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (筋注) を投与した. 鎮静および鎮痛のため, プロポフォール $4 - 9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, フェンタニル $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ の経静脈的持続投与およびイソフルラン 0% - 2% の吸入を行った. Monkey A の HD array 急性計測実験では, 麻酔前投薬として ケタミン $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (筋注), アトロピン $0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (筋注) を投与した. 鎮静および鎮痛のため, イソフルラン 1% - 3% の吸入を行った. Monkey A の LD array の留置手術について, 麻酔前投薬として ケタミン $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (筋注), 塩酸メドミジン $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (筋注), アトロピン $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ の筋注を行った. 鎮静および鎮痛のため, プロポフォール $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, フェンタニル $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ の経静脈的持続投与およびイソフルラン 0% - 2% の吸入を行った.

麻酔に際しては気管挿管を行って気道の確保を行った後、呼吸状態に応じて人工呼吸を行った。吸入気は酸素、空気、麻酔薬とし、血中酸素飽和度に応じて酸素量を調節した。手術は無菌的環境の元で行い、周術期抗菌薬としてセファゾリンナトリウムもしくはセフトリアキソンナトリウムの投与を行った。留置物についてはあらかじめエチレンオキサイドガスによる滅菌処理を行った。術中モニタリングとして心電図、血圧、血中酸素飽和度の測定を持続的にを行い、ブランケット等を使用して体温維持に努めた。

HD array の留置について、Monkey H (Fig. 4a)では右脳に、Monkey A (Fig. 4b)では左脳に留置を行った。クラニオトミーを行って一辺 3 cm 程度の骨弁を作成し、取り除いた。硬膜切開の後、脳表への電流刺激を用いて肩から手にかけての前肢領域を同定した。電極留置部位に接する中心溝上のくも膜を切開・除去した後、血管を剥離しながら中心溝を開放した。中心溝内への電極の留置は以前にも報告されており、同様の手技で行った (Matsuo et al., 2011)。Monkey H では中心溝を深さ約 3 mm、幅約 10 mm にわたり開放した。Monkey A では血管の剥離が難しく、開放は限定的に留まった。開放された中心溝の後壁から中心後回にかけて、電極の先端が中心溝内に入り込むように留置を行った。Monkey H では 3 枚、Monkey A では 4 枚のパッチの留置を行った。Monkey H について、中心溝との電極位置との関係を付録 Fig. S2 に示す。Monkey A についてはメルクマールとしての血管が見当たらず、留置位置に関する同様の画像的解析は困難であった。HD array については留置に引き続いて急性計測を行った。電極と脳表の接触状況を安定させるため、生食を浸したガーゼを電極の上から被せた。グラウンド電極については頭蓋骨上に設置されたアンカービスに接続した。リファレンス電極については、電極留置部位から離れた部位の硬膜下腔に留置した。急性実験を行った後、電極を除去した。

Monkey A の LD array の留置については中心溝の開放を行わず、中心前回から中心後回にかけて電極を留置した。生体アンプと接続するための電極コネクタを頭蓋骨上に設置し、これを保護するためのチャンバーをその周囲に設置して手術を終了した。LD array における計測は留置手術の約 1 か月後に行い、プロポフォル 11 mg·kg⁻¹·h⁻¹、フェンタニル 8 µg·kg⁻¹·h⁻¹（経静脈的持続投与）の元で計測を行った。

術後、鎮痛薬としてカルプロフェン 4.4 mg/kg の皮下投与もしくはブプレノルフィン 0.01 mg/kg の筋注を約 1 週間継続した。

7.1.4 SEP 計測

7.1.4.1 SEP 計測における電流刺激生成

指に電流刺激を与えるため、市販されている電流刺激装置 NS-101（ユニークメディカル，日本）を用いた．刺激装置は神経信号計測装置に接続されており，TTL による刺激タイミング入力を受けて刺激電流を生成する．刺激用電極としてコイル状指電極を作成し，近位指節関節と遠位指節関節の間に装着した（Fig. 3a）．電極と皮膚の間には導電性ペーストを塗布した．対極として，同じくコイル状電極を前腕に巻き付け，導電性ペーストを塗布した．刺激電流波形はカソード単相パルス（単発，パルス幅 0.2 ms）として，複数の電流値（1mA, 4mA, 6mA）で刺激を行った．6 mA 刺激は Monkey A, LD array 条件でのみ施行した．各条件（刺激指および電流値の組み合わせ）における刺激は連続して 150 から 200 回程度行い，刺激インターバルは 305 ms とした．今回の構成では刺激装置の同時出力が 1 系統に限られており，5 指分の出力をプログラムから切り替えることが困難であった．このため，刺激強度および刺激指を変えるごとに記録の開始と終了を行った．刺激の順序の詳細については 付録 Table S1 (Monkey H, HD array), 付録 Table S2 (Monkey A, HD array), 付録 Table S3 (Monkey A, LD array) に記載した．

7.1.4.2 SEP 計測における振動刺激生成

指に対してプログラム振動刺激を与えるための刺激装置を作成した．振動用モータとして円形バイブレーションモータ（東京パーツ工業，日本）を使用した．モータの制御には Arduino UNO マイコン（Arduino, Italy）を用いた．Arduino マイコンは制御用 PC に接続される．制御用 PC にインストールされた MATLAB により，あらかじめプログラムされた指種・刺激長・刺激タイミングがマイコンに対して送信されることでモータが振動する．同時に生体アンプに対しても刺激タイミングおよび刺激条件に関する情報が送信され，神経信号と同期して記録されるようにした．刺激にあたっては PWM (Pulse Width Modulation) 制御を用いて，2 種類（Strong および Weak）の刺激強度を生成可能とした．振動モータは右手掌側の指頭部にサージカルテープで貼付した（Fig. 3b）．本論文中での指の呼称を併せて Fig. 3c に示す．各条件（被刺激指および刺激強度の組み合わせ，計 10 条件）それぞれについて 100 回，計 1000 回の刺激を偽ランダム順で行った．1 回の刺激時間長は 500 ms とし，刺激イン

ターバルは 1800 – 2200 ms の範囲のランダム長とした．電流刺激と振動刺激の刺激条件についてのサマリを Table 2 に示す．

	Monkey H (HD array)	Monkey A (HD array)	Monkey A (LD array)
電流刺激	1 mA / 4mA	1 mA / 4mA	1 mA / 4mA / 6 mA
振動刺激	-	Weak / Strong	-

Table 2 刺激条件（電極，刺激方法）のサマリ

7.1.4.3 皮質脳波信号計測

皮質脳波信号計測には神経信号計測装置 RZ2 Bioamp (Tucker-Davis Technologies, Alachua FL., USA) を用いた．電流刺激実験におけるサンプリング周波数は 6103.52 Hz, 振動刺激実験におけるサンプリング周波数は 12207.03 Hz とした．

7.2 データ解析

データ処理は MATLAB (Mathworks, Natick MA, USA) , および Python (<https://www.python.org/>) を用いて行った．機械学習ライブラリとして Scikit-learn ライブラリ (<http://scikit-learn.org/>) を使用した．

7.2.1 前処理

各刺激条件における計測データは（チャンネル数）×（タイムポイント数）の 2 次元行列としてあらわされる．これとは別に，刺激トリガ情報が（タイムポイント数）の長さをもつベクトルとして保存されている．各計測において，いくつかのチャンネルは刺激の入力の有無にかかわらずノイズ様の波形を示しており，破損チャンネルとして取り扱った．また，特に記載のない限り，破損チャンネルは解析から除外した．付録 Table S4 に除外したチャンネルを示す．破損チャンネル除去後，コモンアベレージ法によりデータの再リファレンスを行った．コモンアベレージ法とは，個々のチャンネルの計測電位から全チャンネルの平均電位を差し引く操作のことである．この操作により電極

全体で生じている，主にノイズ成分からなる大域的な電位変化を除去し，局所的な計測信号のシグナル-ノイズ比を高めることができる (Ludwig et al., 2009)。

Monkey H の特定条件 (D2, 4 mA)において，記録された刺激タイミング情報に明らかなずれが生じたため，刺激アーチファクトを参考にして手動で補正を行った。

7.2.2 SEP 解析

7.2.2.1 加算平均 SEP 波形の作成 (電流刺激, Fig. 8a, Fig. 9b, Fig. 10)

まず刺激トリガタイミング (t_{trig} , Fig. 5a) から 98 ms (600 タイムポイント) を切り出した。その後，刺激条件ごとに加算平均を行って加算平均 SEP 波形を得た。各条件における加算回数を Table 3 に示す。刺激トリガ位置 (t_{trig}) から 50 サンプル目を起点として，起点から 10 サンプル区間の平均電位を求め，この平均電位がゼロとなるように波形全体のオフセットを行った。

	D1	D2	D3	D4	D5
Monkey H (HD)	221 / 247 / -	230 / 221 / -	197 / 220 / -	230 / 238 / -	230 / 226 / -
Monkey A (HD)	163 / 161 / -	159 / 163 / -	158 / 159 / -	166 / 166 / -	161 / 159 / -
Monkey A (LD)	153 / 151 / 151	151 / 151 / 151	151 / 153 / 151	151 / 151 / 153	177 / 175 / 151

Table 3 加算平均 SEP 波形における加算回数 (電流刺激)

数値は各条件における加算回数。刺激強度 1 mA / 4 mA / 6 mA の順に記載した。

7.2.2.2 加算平均 SEP 波形の作成 (振動刺激, Fig. 10)

刺激が入力されている時間長が電流刺激とは異なる (電流刺激 : 0.2 ms , 振動刺激 : 500 ms) ため，解析すべきデータ長が振動刺激では長くなる。解析に先立ち，MATLAB の decimation 関数を用いてデータのダウンサンプリングを行い，1/2 のデータ長とした。ダウンサンプリング後のサンプリング周波数は約 6103 Hz となる。次に刺激トリガ位置から 491 ms (3000 タイムポイント) を切り出した。以降の処理は電流刺激による解析と同様に行った。

7.2.2.3 ウェーブレット解析 (Fig. 9c)

単一刺激によって得られた ECoG 信号をそれぞれウェーブレット変換したのち，加算平均処理を行った。変換には MATLAB の cwtft 関数を使用し，Morlet ウェーブレ

ットを用いた．結果は刺激前 100 ms 区間の平均パワーにより正規化を行って表示した．

7.2.2.4 誘発電位マップの作成

刺激タイミング (t_{stim} , Fig. 5a) から，電流刺激では 18 ms 時点，振動刺激では 66 ms 時点での加算平均 SEP 電圧値をカラースケールに従って変換して表示した．ハイガンマ帯パワーマップ (Fig. 12) については， $t=t_{init}$ の時点から 33 ms 区間の帯域パワーを求め，得られたパワー値をカラースケールに基づいて描画した．帯域パワーは MATLAB の bandpower 関数を用いて求めた．

7.2.2.5 誘発電位マップの補間

本研究で使用した電極パッチは不連続な配置となっているため，以降の解析のために誘発電位マップの補間処理を行った．まず術中に撮影された電極写真 (Fig. 4) を参考にし，パッチに含まれる個々のチャンネル位置について， 800×513 (横 $\times$ 縦，Monkey H)， 600×476 (横 $\times$ 縦，Monkey A) の 2 次元行列の中での座標として表現した．この際，実際の電極の一部は脳表に沿ってカーブしているが，視覚的な判断に基づいて平面上の配置へと置き換えた．次に，各タイムポイントで，加算平均後の電圧値を行列上の対応する位置へ割り当てた．電極の外側や，電圧の割り当てられていない座標は NaN として表現した．

次に，離散的に電圧値が配置された上記 2 次元行列を MATLAB の scatteredInterpolant 関数を用いて補完した．この際，natural パラメータを用い，外挿は行わなかった．この操作をすべてのタイムポイントで行い，最終的に Monkey H については 10 (刺激条件) $\times 800 \times 513 \times$ (タイムポイント数)，および Monkey A については 10 (刺激条件) $\times 600 \times 400 \times$ (タイムポイント数) の大きさの 4 次元行列を得た．以下このデータを補間誘発電位マップと呼ぶ．

7.2.2.6 体性感覚地図の作成 (Fig. 11)

補間誘発電位マップ (Monkey H, 4 mA) について，刺激タイミング (t_{stim}) から 12 ms 時点でのマップに対して処理を行った．この時点は，誘発電位が生じ始めるタイミングである．

まず D1 から D5 の各刺激条件における補間後電位分布 (800×513 の二次元行列で表現される) について Z スコア化を行い，刺激条件ごとの反応強度の差異をノーマライズした．次に， 800×513 の要素それぞれについて，最も高い値を示した刺激条件を

求め、これを図示してマップを作成した。この際、Z スコア値=0.5 を閾値と定め、これ以下の点についてはマップから除外した。

7.2.2.7 誘発電位の時間的推移ビデオの作成

刺激トリガタイミング (t_{trig}) から 98 ms 区間 (600 タイムポイント) について毎タイムポイントごとに誘発電位マップを作成し、30 フレーム/秒の速度で再生される動画として再構成した。

7.2.2.8 反応重心解析

誘発反応ピークの重心軌跡 (Fig. 13b, 13c) は以下のようにして求めた。電極パッチは整列して配置されていないため、上述の如く空間的な補完を行った。

補間誘発電位マップに対して、タイムポイント t 毎に重心位置を計算した。重心の計算は Reimer らによる方法を一部改変して行った (Reimer et al., 2011)。本解析では反応ピークの重心位置を求めるという目的のため、+150 μV (Monkey H), +100 μV (Monkey A) を閾値として設定し、それ以下の電圧値は重心計算から除外した。

$$\text{COG}(t)_x = \frac{\sum_j x_j \cdot i\text{ECOG}(t)_j}{\sum_j i\text{ECOG}(t)_j},$$

$$\text{COG}(t)_y = \frac{\sum_j y_j \cdot i\text{ECOG}(t)_j}{\sum_j i\text{ECOG}(t)_j},$$

$$j = \{j \mid i\text{ECOG}(t)_j \geq 150(\mu\text{V})\}.$$

ここで、時間 t 、補完電位マップ後の位置 j における加算平均 ECoG 電圧値を $i\text{ECOG}(t)_j$ として表現した。位置 j の座標は (x_j, y_j) として表現した。軌跡マップは、 $(\text{COG}(t)_x, \text{COG}(t)_y)$ を毎タイムポイントで求め、当該位置にマーカーを描くことで作成した。

閾値については複数の条件で描画を行ったうえで、刺激条件ごとの軌跡長が極力揃う値を目視的に検討した上で定めた。

7.2.2.9 ノイズレベル解析

非誘発電位区間におけるノイズレベルの評価として、刺激トリガ位置 (t_{trig}) の 100 ms 前から 98 ms の区間の ECoG 電圧値を切り出し、この RMS (Root mean square) 値を求めた。この区間には明らかな誘発反応が認められず、休止区間 (刺激間区間) として扱うことができると考えられた。RMS 値の計算前に、切り出した区間について平均電圧値がゼロとなるようオフセット処理を行った。

7.2.3 デコーディング解析

7.2.3.1 被刺激指および刺激強度のデコーディング (電流刺激)

計測された脳信号から刺激に用いた条件 (5 指, 2 強度) がどの程度推定できるのかを調べるため、機械学習手法を用いた多クラス分類を行った。本解析においては刺激タイミングを既知のものとし、予め刺激タイミングから一定区間で切り出されたサンプルに対しての分類タスクを行うこととした。

7.2.3.1.1 特徴ベクトルの設計

機械学習による学習・推定を行う際、元データから有効な特徴量を上手く設計、抽出することが最終的な推定精度を大きく左右する。本研究のような脳波データのサンプル分類を行う場合、周波数帯域ごとに異なる情報がコードされていることを想定し、一般には帯域パワーの時系列情報 (スペクトログラム形式) の特徴量を用いることが多い。

本研究では事前にいくつかの検討を行った上、単純かつ十分な精度が得られることから特徴ベクトルとして SEP 波形 (電圧値の時系列, 帯域パワーではないことに注意) そのものを採用することとした。細胞外電場電位は一般に高帯域になるにつれ $1/f^x$ のカーブでパワーが減少していくことが知られている (Miller et al., 2009)。この点を考慮すると、SEP 波形の時系列値を直接使用することは、極めて低い帯域の活動を重視するということに等しい。つまり我々が観測している SEP 波形の形状そのものを特徴量としてデコーディングを行うことに等しいと考えられる。

近年、運動情報のデコーディングにおいても、スペクトログラム型の特徴量に加えて局所運動電位 (Local motor potential; LMP) を追加すると推定精度の向上が認められることが報告されており、こうした極めて低い帯域にも情報が担われているものと考えられる (Bundy et al., 2016)。

7.2.3.1.2 データ準備

クラス間のサンプル数バランスを保つため、各クラスに属するサンプルを各条件に所属するデータの先頭 100 サンプルに限定し、N クラス分類の場合は計 $N \times 100$ サンプルとなるようにした。

刺激後タイミング t_{init} から t_{full} (Fig. 5a) の区間 (201 タイムポイント) の波形を各チャンネルについて切り出した。破損チャンネルを排除した後、コモンアベレージ法により再リファレンスを行った。その後、 $t=0$ タイムポイント目の電圧値が $0 \mu V$ となるようにサンプルのオフセットを除去した。今回は各刺激条件のデータを一括で連続して記録しているため、経時的に DC ポテンシャルが変動することにより、条件ごとに固有の DC ポテンシャルを有してしまう可能性があるため除去を行った。これに引き続き、特徴ベクトルの Z スコア化およびサンプルのランダム化を行った。

振動刺激のデータについてはまずダウンサンプリングを行い、データ長をオリジナルの $1/16$ とした。ダウンサンプル後のサンプリング周波数は約 763 Hz となる。その後、刺激トリガタイミングから 188 サンプル (246 ms) を切り出した。以降は電流刺激データと同様の処理を行った。

7.2.3.1.3 学習と評価

準備されたサンプルについて、ロジスティック回帰 (L1 正則化)、ロジスティック回帰 (L2 正則化) および線形サポートベクターマシンを用いて 10 分割交差検定のもとで分類精度を求めた。

分類精度 (Accuracy) は以下のように定義した：

$$(\text{Accuracy}) = \frac{N_{\text{correct}}}{N_{\text{all}}}$$

ただし、 N_{all} は総推定サンプル数、 N_{correct} は実際 (真) の刺激条件と推定された刺激条件が一致したサンプル数である。

分類器のハイパーパラメータについて、いずれの分類器についても正則化パラメータ (C パラメータ) を調整対象とした。適切なパラメータはグリッドサーチによって

求めた。探索空間は $C=10^{-2}$ から 10^3 を対数スケールにおいて 10 分割した。グリッドサーチによって最も高い精度が得られたパラメータを使用した。

7.2.3.2 刺激系列のデコーディング (振動刺激)

計測された脳信号から、振動刺激が入力されているか否かを推定するタスクを行った。

振動刺激においては各条件がランダム順であり、刺激間のインターバル長もランダムである。このため、刺激の入力タイミングを既知のものとし、非同期デコーディングを試みることとした。

7.2.3.2.1 特徴ベクトルの設計

前項 (7.2.3.1 被刺激指および刺激強度のデコーディング, 電流刺激) では、0.2 ms 幅の電流刺激の後、数十 ms の時点で一過性に生じる電位変化 (短潜時 SEP) の波形それ自身を特徴ベクトルとして用いた。一方、振動刺激においては刺激が 0.5 秒間にわたって継続している。本タスクでは刺激入力の有無それ自体を推定することが目的であるため、短潜時 SEP のような一過性に生じる特徴を利用することは不適當であると考えられる。このため、特徴量としてフーリエ変換によって求められる帯域パワーを用いた。

7.2.3.2.2 データ準備

振動刺激実験で得たデータ (5 指×刺激強度 2 種 (強, 弱) = 10 条件) について、刺激条件にかかわらず刺激入力有りの場合のラベルを 1・無しの場合を 0 として教師ラベルを再割り当てした。

各チャンネルの ECoG 信号について、250 ms 幅のウィンドウで FFT 数=512 としてピリオドグラムを計算した。ウィンドウのオーバーラップは無しとして、250 ms ごとに上記の操作でスペクトルパワー密度 (PSD) を求めた。求めた PSD (チャンネル×周波数×タイムポイント) について、((チャンネル×周波数) ×タイムポイント) としてフラット化し (特徴次元数×サンプル数) の大きさをもつ特徴ベクトルセットとした。教師信号についても 250 ms ごとにサンプルし直し、特徴ベクトルとそれに対応する教師データベクトルを得た。

7.2.3.2.3 学習と評価

得られた時系列データセットについて、先頭から 2 : 1 の長さでトレーニングデータとテストデータに分割した。トレーニングデータについて、主成分分析を用いて

22,616 次元 (88 Ch×257 Hz)から 200 次元まで次元削減を行った後, L1 正則化ロジスティック回帰を使用してデコーダの訓練を行った. 得られたデコーダをテストデータに適用し, ラベル系列の推定を行った.

ラベル系列については刺激オン (ラベル 1), 刺激オフ (ラベル 0), それぞれのサンプル数が 1 : 1 ではなく, チャンスレベルは 0.5 ではない. このため, Cohen's kappa を用いてクラス間の偏りを補正して評価を行った. Cohen's kappa (κ) およびその標準誤差 (S. E. of κ) は以下の式で定義される (Dornhege, 2007; McHugh, 2012) :

$$\kappa = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

$$\text{S. E. of } \kappa = \sqrt{\frac{p_o(1 - p_o)}{N_{all}(1 - p_e)^2}}$$

ただし,

$$p_o = \frac{a + d}{N_{all}}$$

$$p_e = \left(\frac{a + b}{N_{all}} \times \frac{a + c}{N_{all}} \right) + \left(\frac{b + d}{N_{all}} \times \frac{c + d}{N_{all}} \right)$$

$$N_{all} = a + b + c + d$$

	Stim. ON (Predicted)	Stim. OFF (Predicted)
Stim. ON (Actual)	a	b
Stim. OFF (Actual)	c	d

である. p_o は (真陽性 + 真陰性) / (全体数) を示しており, 見かけ上の一致度を示す. p_e はチャンスレベルに相当する値であり, 見かけ上の一致度からチャンスレベル

に相当する量を差し引くことで調整を行っている．もし完全にランダムに推定が行われるとすれば， $\kappa=0$ となる．

7.2.3.3 チャネルサイズ・密度変化のシミュレーション

7.2.3.3.1 データ作成

チャネル数の増減とチャネルサイズの変化を個別に評価するため，チャネルサイズを大きくしてチャネル数を減らす操作（Averaged grid 群）と，チャネルサイズは一定のままでチャネル数を減らす操作（Decimated grid 群）の 2 種類の操作を行って評価した（Fig. 6）．

Fig. 7 で示すように，電極アレイに含まれるチャネルについて，全てのグループが同じ形状となるように N グループに分けた．Monkey H（HD array，電流刺激）および Monkey A（HD array，電流刺激）では $N=96, 48, 24, 12, 6, 3, 1$ ，Monkey A（HD array，振動刺激）では $N=72, 36, 12, 6, 3, 1$ ，Monkey A（LD array）では $N=18, 3, 2, 1$ とした．

Averaging 群データの作成においては，各グループ内に含まれるチャネル同士を加算平均し，グループごとに 1 つの電圧値時系列を生成した．Decimation 群データの作成においては，グループの中に含まれるチャネルの 1 つを選び，選んだチャネルの時系列データをグループのデータとした．ただし，グループ内における選択位置がすべてのグループに渡って同じになるようにチャネルを選んだ．この場合，位置選択に際してはグループ内がもつチャネル数分の自由度が生じるため，すべての選択位置ごとにデータを作成した．（Fig. 6, Decimated grid）

7.2.3.3.2 学習と評価

評価は作成したデータセットについて，10 分割交差検定を用いて刺激ラベルの推定を行った．

Decimation 群についてはチャネル選択の自由度分だけ Accuracy が得られることになるため，求めた Accuracy の集合から最大 Accuracy 値と最小 Accuracy 値を求めた．

7.3 誘発電位モデル

電流刺激によって得られる表面電位の変化をモデル化して表現する.

SEP モデルは以下の式によって定義した.

$$V_{SEP}(x, y, t) = SEP_{model}(t) \cdot decay(x, y)$$

ここで, t は時刻を示すパラメータ, x, y は計測電位の空間内での位置を示すパラメータである. また, $SEP_{model}(t)$ は SEP の時間的変化を規定する項, $decay(x, y)$ は SEP の空間的変化を規定する項である.

誘発電位の時間的変化を記述するために, Väyrynen らによる誘発電位モデルを用いた (Väyrynen et al., 2016). SEP の時間的変化 SEP_{model} は以下によって規定される,

$$SEP_{model} = A(t) \cdot \cos(\phi_0 + \phi_{explin}(t))$$

ただし,

$$A(t) = \begin{cases} 0 & , t < \tau \\ (a - b) \left[\frac{e^{-\lambda_w(t-\tau)} - e^{-\lambda_w T}}{1 - e^{-\lambda_w T}} \right] + b & , t \geq \tau \end{cases}$$

$$\phi_{explin}(t) = \lambda_f \left(2\pi f_0 T \left(\frac{k^{(t-\tau)/T} - 1}{\ln k} \right) \right) + (1 - \lambda_f) \cdot \left(2\pi f_0 (t - \tau) + 2\pi \frac{(f_1 - f_0)}{2T} (t - \tau)^2 \right)$$

とする. パラメータについては, Monkey H で計測された加算平均 SEP 波形の観察に基づいて以下の表の如く定めた.

Parameter	Value	Description
T	0.098	Chirp length
τ	0.006	Chirp onset delay
a	1	Start amplitude
b	0.1	End amplitude
λ_w	200	Amplitude nonlinearity coefficient
f_0	30	Start frequency
f_1	20	End frequency
λ_f	0.1	Frequency nonlinearity coefficient
ϕ_0	$-2\pi/4$	Initial phase

上記モデルにおいては、誘発電位の空間的な変化についてはモデルされていない。
SEP の空間的变化（空間的減衰） $\text{decay}(x,y)$ については、以下の式で定められる等方性の 2 次元ガウス分布とした

$$\text{decay}(x,y) = A \cdot e^{\frac{-((x-\mu_x)^2+(y-\mu_y)^2)}{2\sigma^2}}$$

ここで、 A は振幅を規定するパラメータ、 σ は二次元ガウス分布の広がりを示すパラメータ、 μ_x 、 μ_y は二次元ガウス分布の平均、つまり反応のピーク位置を示すパラメータである。パラメータ A 、 σ は、Monkey H, 1 mA, 中指刺激の条件において、刺激トリガ (t_{trig}) から 20 ms 時点での電位分布についてフィットを行って求めた（付録 Fig. S3）。この際、本モデルでは陽性電位をモデル化することとし、負の電位を示しているチャンネルについてはフィットから除外した。

上記モデルで規定される電位の時空間的变化について、モデル化された電極チャンネルにより計測を行い、チャンネル電位を求める。チャンネル電位は、チャンネルが覆う領域の平均電位として定めた。また、各チャンネルの計測値に対して独立にノイズが重畳するものとし、ノイズの時系列を 20 次の自己回帰モデルによって生成した。

$$\text{noise}(t) = \sum_{i=1}^p a_i \cdot \text{noise}(t-i) + \varepsilon_t, \quad \varepsilon_t \sim N(0, e)$$

ここで、パラメータ a_i は i 番目の自己回帰係数、 ε_t は時刻 t における白色雑音である。白色雑音は平均 0、分散 e を持つ標準正規分布より発生させた。パラメータ a_i 、 e は、刺激前 200 ms のデータに対してバグ法をもちいてフィットを行って求めた。ノイズ分散 e については、同条件の全トライアル、全チャンネル平均によって 1.94 μV とした。また自己回帰係数 a_i については、本シミュレーションにおいてはチャンネル番号 44, 30 トライアル目のデータのフィットによって求められた値を代表値として用いた。

8 結果

8.1 高密度 ECoG によって計測された体性感覚誘発電位の特徴

本節では計測された信号に対して種々の解析を行い，高密度電極および低密度電極によって計測された体性感覚誘発電位（SEP）についての定性的な評価を行う．

8.1.1 加算平均波形における検討

使用した個体 2 種（Monkey H, Monkey A），使用した電極 2 種（HD array, LD array），刺激方法 2 種（電流刺激，振動刺激）のいずれでも，刺激によって誘発電位が認められた．

Monkey H については，1 mA, 4 mA のいずれでも良好な反応が得られた（Fig. 8a）．得られた反応の大きさを検討するため，加算平均誘発波形の振幅について，刺激から約 100 ms の区間内における Peak-to-peak 値を検討したところ，1 mA 条件で $151 \pm 48 \mu\text{V}$ ，4 mA 条件で $273 \pm 61 \mu\text{V}$ となった（被刺激指についての平均±標準偏差）．

Monkey A（HD array）でも刺激により誘発反応は得られたものの，全体的に反応の振幅が小さかった．電流刺激条件における Peak-to-peak 値は，1 mA で $22 \pm 4 \mu\text{V}$ ，4 mA で $102 \pm 31 \mu\text{V}$ となった．また，電極の破損により全 128 チャンネルのうち 3 番目のパッチの信号（patch C, 計 32 チャンネル）が記録できなかった．振動刺激条件における Peak-to-peak 値は $51 \pm 8 \mu\text{V}$ ， $97 \pm 53 \mu\text{V}$ （それぞれ Weak 条件，Strong 条件）となった．同様に振動刺激条件においては，patch C に加えて patch D の外側部の一列が記録できなかった．

また，Monkey A（LD array）では $14 \pm 3 \mu\text{V}$ ， $32 \pm 6 \mu\text{V}$ ， $41 \pm 6 \mu\text{V}$ （それぞれ 1 mA, 4 mA, 6 mA）となった．

個々の加算平均波形を詳細に観察したところ，刺激からおおよそ 10 ms 後に陽性電位，引き続いて 20 ms 前後に陰性電位を示すチャンネルを認めた（Fig. 9b 上）．また異なるいくつかのチャンネルでは，逆に刺激から 10ms 前後に小さな陰性波形を，20 ms 前後に比較的大きな陽性波形を示していた（Fig. 9b 下）．サルの中神経刺激 SEP に関しての McCarthy らの過去の報告によれば，Central sulcus（CS）の前面においては“P10–N20”，後面では“N10–P20”，および CS の近傍では“P12–N25”が認めら

れる．ここで N は陰性波，P は陽性波を示し，のちに続く数字は刺激からの遅延時間（レイテンシ）を示す．これらの波形はヒトにおける “P20–N30”, “N20–P30”, and “P25–N35” に相当すると考えられている (McCarthy et al., 1991).

本研究においてもサルにおける “P12–N25”, “N10–P20” に相当する波形が複数のチャンネルで観測された．先行研究では正中神経刺激を用いており，本研究では各指の刺激を行っているという違いはあるものの，計測された誘発電位は短潜時 SEP であると考えられる．

8.1.2 SEP 波形の時間周波数解析

得られた誘発電位についての時間周波数解析のため，計測データのウェーブレット解析を行った．解析は良好な計測が得られた Monkey H について行った．代表例として，4 mA 条件，人差し指刺激における解析結果を Fig 9c に示した．

観測された SEP は主に 3 つの周波数コンポーネントから構成されており，それぞれは (1) 40–50 Hz 周辺に生じる低周波コンポーネント，(2) 80–200 Hz (ハイガンマ帯域) 周辺に生じる高周波コンポーネント，および (3) 300–800 Hz 近辺に生じる超高周波コンポーネントであった．ただし，チャンネルによってはこの 3 つのうちのいずれかのみを示す場合もあった．低周波コンポーネントと高周波コンポーネントは刺激からおおよそ 20 ms をピークとして生じ，また空間的にも類似したパターンを共有していた．一方，超高周波成分については 2 者よりも比較的早く，刺激から 20 ms より以前に生じる傾向がみられた．これは，既知の HFO (High frequency oscillation) 成分に相当するものと考えられた (Ozaki and Hashimoto, 2011).

8.1.3 誘発電位マップにおける検討

得られた SEP の空間的分布を検討するため，誘発電位マップを作成した (Fig 10, Fig 11) . Fig. 10 では刺激 (t_{stim}) から 18 ms 後，Fig. 11 では刺激から 12 ms 後の電位分布を示した．刺激指を親指 (D1) から小指 (D5) へと変化させていったところ，脳表で得られる陽性誘発電位が外側から内側部へと変化していく現象が認められた．この関係は既知の体性感覚野に関する報告と一致していた (Fig. 11b, 11c) .

皮質脳波は頭皮脳波に比べて高い周波数帯域まで計測が可能とされており，特に γ 帯ないしハイガンマ帯と呼ばれる帯域は，これまで運動や感覚，言語といった脳の幅広い機能との関連が報告されている．加えて脳機能マッピングにおいては，ハイガンマ帯を利用することによって空間的により局所化された描出が可能であることが報告されている (Crone et al., 2006) . このことから，本研究でもハイガンマ帯における反

応についても空間的な解析を行った。ハイガンマ帯のパワーを可視化することで、既知の体性感覚野と同様の配列をとる反応を描出することができた。一方本研究においては、ERP で大きな振幅を得た領域と、ハイガンマ帯でパワーの増加が得られた領域はよく類似していた (Fig. 12)。

上記の結果は刺激からある一時点を抜き出して解析した結果である。興味深いことに、個々の誘発反応を時系列的に観察した場合、ある種のパターンに沿った空間的な伝播が認められた (Fig. 13a)。つまり誘発反応電位マップを複数のタイミングにおいて作成して誘発電位の時間的変化を検討したところ、反応ピークが前方（中心溝内）から後方（中心後回）へと伝播していく傾向が認められた。この反応ピークの移動については、反応ピークについての重心解析においても確認された (Fig. 13b, 13c)。

振動刺激においても、電流刺激と類似した領域に誘発電位が認められた。ただし全体的に振幅は小さかった。また、人差し指から中指にかけてはアレイが欠損しており、明瞭な反応としては観察できなかった。

8.1.4 ノイズレベル

非刺激状態（刺激インターバル区間）を観察したところ電位値は一定でなく、いくらかの範囲で変動していた。このような変動の要因としてハムノイズなどの外来ノイズや脳の生理的な背景活動、呼吸や心拍による変動などが考えられる。このような刺激に関連しない変動は加算平均を行うことにより減弱させることができるが、後に行う機械学習推定などでは加算平均処理を行わないデータを対象とするため、推定結果に影響を及ぼすと考えられる。

Monkey H, Monkey A の電流刺激データにおいて、この大きさを RMS 値で検討した結果を Table 4 に示す。Fig. 8 および Fig. 10 で示された通り、誘発反応は数 100 μV 程度の大きさを持ちうるものであり、これは示された電位値の変動に比して小さい。それゆえ、加算平均を行わずとも、単発の刺激によって十分に判別可能な誘発反応が得られることが示唆された。

	加算平均前	加算平均後
Monkey H (HD array)	$19 \pm 6 \mu\text{V}$	$1.9 \pm 0.5 \mu\text{V}$
Monkey A (HD array)	$28 \pm 8 \mu\text{V}$	$2.9 \pm 0.9 \mu\text{V}$
Monkey A (LD array)	$23 \pm 3 \mu\text{V}$	$2.2 \pm 0.3 \mu\text{V}$

Table 4 刺激インターバル区間における電位変動の RMS 値

8.2 デコーディング解析による高密度電極の有用性の検討

ブレインマシンインターフェースでは、加算平均を行わず、単一試行の計測結果から興味のある変数（運動のキネマティクスや感覚情報など）を推定できることが重要である。本研究では、計測した SEP から刺激条件に関する情報の推定（デコーディング）を試みた。また、デコード精度をベンチマークとした電極の評価を行った。

8.2.1 被刺激指，強度のデコーディング

刺激強度毎の推定結果を Table 5（電流刺激）および Table 6（振動刺激）に示し，このうち L1 正則化ロジスティック回帰を使用した場合の結果を Fig. 14 にまとめて示した。

電流刺激に関して，Monkey H についてはいずれの刺激強度についても 98%程度と高い推定精度が得られた（Table 5）。Monkey A (HD array) については 4 mA では 9 割近い精度が得られたものの，1 mA では 2 割であり，チャンスレベルに相当する値であった。本条件においては，麻酔の深度や刺激・計測電極の接触状況などの要因により，電流刺激が反応を引き起こす強度に至っていなかった可能性がある。Monkey A (LD array) については，1 mA < 6 mA < 4 mA の順に推定精度が高くなっており，刺激強度についても至適範囲があることが示唆された。

振動刺激については 6 割程度の精度でデコーディングが可能であった（Table 6）。

分類器ごとの違いについて，L1 ロジスティック回帰はいずれの条件においてもわずかに高い精度となる傾向があった。

	1 mA	4 mA	6mA
Monkey H (HD)	0.98 / 0.98 / 0.98	0.99 / 0.98 / 0.97	-
Monkey A (HD)	0.21 / 0.20 / 0.21	0.90 / 0.85 / 0.87	-
Monkey A (LD)	0.35 / 0.34 / 0.33	0.69 / 0.65 / 0.64	0.61 / 0.58 / 0.56

Table 5 電流刺激における推定結果 (Accuracy)

結果はロジスティック回帰 (L1 正則化) / ロジスティック回帰 (L2 正則化) / 線形 SVM の順に表記した。

	Weak	Strong
Monkey A (HD)	0.35 / 0.35 / 0.36	0.64 / 0.55 / 0.56

Table 6 振動刺激における推定結果 (Accuracy)

結果はロジスティック回帰 (L1 正則化) / ロジスティック回帰 (L2 正則化) / 線形 SVM の順に表記した。

また推定指間で生じる誤推定の関係を明らかにするため、推定結果の混同行列を作成し、Fig. 15 に示した。代表例として L1 正則化ロジスティック回帰、4mA/強振動における推定結果を示した。隣合った指同士（例えば D3 と D4）で推定エラーが増加する現象が、特に Monkey A の電流刺激 (LD array) や振動刺激 (HD array) で認められた。このことは、推定器が指毎の空間的なパターンの違いを基に推定を行っていることを裏付けていると考えられる。

上記までの結果は、すべてのチャネルを使用した場合の推定結果である。加えて、どのチャネルが推定に強く寄与しているかという点を検討するため、単一チャネルを使用した推定を行った。この検討は、皮質のどの領域にチャネルを配置すべきか、という問題に対して示唆を与える。結果 (推定精度マップ) を Fig. 16a に示す。

Monkey A の LD array 条件を除くと、大きな反応振幅が記録されたチャネルでは、Accuracy が比較的高くなる傾向がみられた (Fig. 16b)。これは、強い反応が得られる領域にチャネルを配置すると、比較的に高い推定精度を得ることができることを示

唆している。しかし一方、反応振幅が小さくとも、高い Accuracy を示すチャンネルが存在した。また、ごく自然なことではあるが、Monkey A の LD array について、運動野に配置されたチャンネルにおいてはごく低い Accuracy しか得られなかった。

8.2.2 刺激系列のデコーディング

感覚情報のデコーディングについては、刺激の種類（本研究では被刺激指）のみならず、刺激のタイミング情報を推定することも重要である。振動刺激によって得られた時系列の ECoG データ（Monkey A, HD array）について、刺激入力が ON もしくは OFF のいずれであるかを推定し、刺激情報の時系列を復元することを試みた。

推定の結果、Accuracy は 0.75、Kappa value は 0.39 となり、チャンスレベルを上回る推定が可能であった。推定された系列の一部（抜粋）を Fig. 17a に示す。学習後のデコーダのウェイトを解析したところ、特定のチャンネルおよび周波数帯域（100 Hz 近傍）で強い重みがかかっていた（Fig. 17b）。当該チャンネルを含むいくつかのチャンネルにおけるスペクトログラム解析の結果を Fig. 17c に示す。これらのチャンネルでは刺激の入力区間にロックして特定帯域のパワー増加が認められており、この情報が刺激系列のデコーディングに対して寄与していることが示唆された。また、チャンネルによっては帯域の倍音成分が伴って表れる場合もあった。

これまでも、振動刺激を加えることにより Steady-state SEP (SSSEP) と呼ばれる、特定の狭周波数帯域の定常的なパワー増加が生じることが知られている (Breitwieser et al., 2012)。本研究で得られた反応もおそらく SSSEP に相当するものと考えられた。

以上、高密度多点電極を用いて、刺激タイミング情報のデコーディングに成功した。またこの推定においては、局所的な 100Hz 程度の高周波帯域の情報が利用されていた。

8.2.3 チャンネル数、密度が推定結果に及ぼす影響の検討

チャンネル数およびチャンネルサイズが変化した場合の推定精度への影響を検討した。低密度電極と高密度電極の比較を行う場合、条件を揃えるため目的で、同一の個体・同一の計測領域に対して電極を交換して留置することが最も理想的であるといえる。しかし本研究ではそのような実験を行っていない。代わりとして、計測されたデータに対して密度やチャンネルサイズを変更するような操作を加え、シミュレーションデータを作成することで検討を行う。Figure 7 で示されるように電極アレイをグループ分

けし、データを再構成した。再構成したデータを用いて刺激条件の推定を行った。結果を Fig. 18 に示す。

- ・ Monkey H（電流刺激，HD array）ではほぼ推定結果が 100%近くに飽和しており，チャンネル数やチャンネルサイズの変化はほとんど影響しなかった。チャンネルサイズを小さくして配置位置に自由度がある場合，位置によっては推定精度が低下する現象が認められたが，精度が向上することは無かった（Fig. 18a）。

- ・ Monkey A（電流刺激，HD array）ではチャンネル数を増加させると推定精度の向上が認められた。チャンネルサイズを小さくして配置位置に自由度がある場合の結果は Monkey H と同様であり，推定精度が低下することはあったが，向上することはほぼ無かった（Fig. 18b）。

- ・ Monkey A の振動刺激（HD array）や電流刺激（LD array）では，チャンネル数を増加させると推定精度が向上した。また，チャンネルサイズを小さくした場合，チャンネルの配置位置によって推定精度が向上する場合と，低下する場合が認められた（Fig. 18c, 18d）。

まとめとして，推定精度が 100%近くに飽和している場合は，チャンネル数増減の影響がほぼ認められなかった。一方で飽和していない場合，チャンネル数が同じであっても，チャンネルサイズを変化させるだけで推定精度を向上させられる可能性があることが示唆された。

8.2.4 チャンネルサイズが誘発反応の振幅に及ぼす影響の検討

計測された誘発反応の大きさ（振幅）は，推定精度に対して強い影響を及ぼすことが予想された。チャンネルサイズの変化が推定精度に影響を及ぼす原因を探るため，チャンネルサイズの変化が誘発波形の形状（振幅）に与える影響を検討した。前項と同じようにチャンネルをグループ分けし，データを再構成した。再構成したデータから振幅の peak to peak 値を求めた。チャンネルごとに Peak to peak 値は計算されるため，最大値を示すチャンネルの値を採用した。

得られた体性感覚誘発電位の振幅 peak to peak 値の最大値は，チャンネルサイズの増大・チャンネル数の低下に従って低下した。これは被刺激指にかかわらずほぼ一定の傾向となった。（Fig. 18）。

Fig. 10 で示された実際の計測データにおいても，Monkey A（LD array，チャンネル面積 0.78 mm²）の計測された誘発電位の振幅は，Monkey H, Monkey A（HD array，

チャンネル面積 0.12 mm^2) の値よりも数倍小さかった。もちろん麻酔深度等その他の要因が計測電位の大きさに影響を与えた可能性は排除できないものの、本シミュレーションの結果と同様の傾向となっている。

チャンネルサイズを小さくすると、計測される反応振幅が大きくなることが示唆された。

8.3 誘発反応モデルによる検証

上記の実データから得られた結果をさらに解釈・検討するため、モデルによる確認を行った。

刺激後の表面電位変化について観察を行うと、多くのチャンネルで陽性の電位変化が生じており、この陽性電位は平面中のピークから周囲へ減衰していく様子が読み取れる。このことから、等方性の2次元ガウス分布を用いて陽性電位をモデル化することとした。モデルのフィットは Monkey H, 1 mA のデータに対して行った。

フィットの結果を付録 Fig. S3 に示す。D1 から D5 のデータにおいて、パラメータ A (振幅) = 133 ± 61 , $\sigma = 58 \pm 6.4$ (平均 $\pm$ 標準偏差) であった。振幅パラメータ A の分散は比較的大きい一方、分布の広がりを示すパラメータ σ の分散は小さい。これ被刺激指毎に反応の振幅が異なっても、空間的な広がりはおおむね一定していることを示している。以下では、このうち中指 (D3) のパラメータを使用して解析を行った。

8.3.1 チャンネル数、密度が推定結果に及ぼす影響の検討 (モデル)

8.2.3 節 では、同じチャンネル数であっても、チャンネルサイズを小さくすることが推定精度を向上させることが実データの解析によって示された。その一方、Monkey H のような一部のデータでは同現象が認められなかった。この差異を生み出す要因について、誘発反応モデルを用いて検討を行った。

反応振幅を 100% (モデルにおける Peak to peak 値 $113 \mu\text{V}$) とした時、推定精度が 100% 近くに飽和しており、チャンネル数やチャンネルサイズの変化は推定精度にほとんど影響しなかった (Fig. 20c)。ところが反応振幅を小さくしてゆくと、チャンネル数の増加に伴って推定精度が向上した。またチャンネル数が同じであっても、チャンネルサイズを小さくして配置位置に自由度がある場合、配置位置を動かすことにより推定精度が向上する場合と、低下する場合が認められた。

本シミュレーションでは、反応振幅パラメータの操作によって、実データで認められたものと同様の傾向を生じさせることができた。実際、実データでも反応振幅はデータ毎に大きく異なっている。以上より、チャンネル数、チャンネルサイズの増減による推定精度への影響について、誘発反応の振幅が規定要因の1つであることが示唆された。

8.3.2 チャンネルサイズと振幅の関係

8.2.4 節では、チャンネルサイズが小さくなると計測された反応振幅が大きくなることを実データの解析から示した。本節ではさらに、モデルを用いて同現象を再現することを試みた。

電極サイズが一辺 10 mm の時、一辺 2 mm の時に比べて誘発振幅の Peak to peak 値は 9%まで低下し、電極サイズが大きくなると得られる誘発反応の振幅が小さくなるという現象が再現された (Fig 21)。これは主に、チャンネルが大きいほど空間的な平均が強くなるため、局所のピークが見えにくくなるためであると考えられた。さらにこの現象はチャンネルがピークに近いほど、またチャンネルが大きくなればなるほど顕著になると予想された。

モデルを用いた検討においても、チャンネルサイズを小さくすると、計測される反応振幅が大きくなることが示された。

8.3.3 電極サイズと留置可能位置の関係

チャンネルのサイズを小さくした場合、反応が検出可能な電極留置領域については狭くなってしまうことが予想される。このため、モデルを利用してチャンネルサイズと電極の留置可能領域の関係についての検討を行った (Fig. 22)。異なる2種類の反応 A と反応 B を識別する状況を想定し、大チャンネルと小チャンネルでの留置可能位置の大きさの違いを検討する。大チャンネルは直径 10 mm の円形チャンネルとし、小チャンネルは直径 2 mm の円形チャンネルとした (Fig. 22a)。簡単のためノイズレベルについては両電極で一定であるとし、3 μ V を閾値としてそれ以下の電位差は検出できないものとした。また、反応 A は反応 B の 1/2 の振幅をもつものとした。

上記の想定において、大チャンネルと小チャンネルのそれぞれにおいて留置可能な領域は Fig. 22b で示されるような範囲となった。大チャンネルについて留置可能な領域が広く、これはチャンネルの留置位置の変動に対してロバストであることを示している。

本シミュレーションにおける制約として、ノイズレベルをチャンネルサイズに依存しない一定のものとして取り扱っている。一般にノイズレベルはチャンネルが小さいほど大きくなる。このため、ノイズレベルがチャンネルに依存するとした場合は、さらに留置可能領域の差は広がるものと考えられる。

チャンネルサイズを大きくすると、電極留置位置について、許容される領域が広がるという良い効果がもたらされることが示唆された。

8.3.1 誘発反応とチャンネル配置位置の関係

最後に、どのような位置にチャンネルを留置することが望ましいのかをモデルを用いて検討した。本検討では簡単のため、チャンネルが面積をもたないと仮定し、推定に用いるチャンネルは1つのみである状況を仮定した。

1 反応の有無を識別する場合は、反応のピークに一致させてチャンネルを配置することが良いと考えられた (Fig. 23, Single response)。一方、2 反応を識別する際は、2 反応間の電位差によって至適な配置位置が決まり、これは必ずしも2 反応の midpoint ではなかった (Fig. 23, Two responses)。

以上より電極の配置については、既知の体性感覚トポグラフィに則るのみならず、反応同士の強度差や位置関係に応じて調整すべきであることが示唆された。

9 考察

9.1 得られた誘発電位と既知の体性感覚領野との関連について

本研究で得られた指刺激による SEP は、刺激指を親指から小指へと変化させるのに従って反応部位が外側から内側へと移動していた。指領域の体性感覚野配置については、刺入型微小電極によるサルのマルチユニット計測を基にした検討 (Nelson et al., 1980; Pons et al., 1987) がよく知られている。また近年では、ヒト fMRI (Kolasinski et al., 2016)における検討や、サルにおける内因性光信号計測 (Chen et al., 2001; Shoham and Grinvald, 2001)を用いても検討されており、同様の結果が得られている。本研究において得られた結果は先行研究と矛盾のないものであった。

9.2 機能的マッピングにおける高密度多点 ECoG 電極の有用性

近年、ヒトに対するてんかん焦点切除や腫瘍摘出術に伴う術前計画への応用の一貫として、比較的高密度な ECoG を用いた指表現領域の描出の報告が行われている (Prueckl et al., 2015; Wahnoun et al., 2015)。今回の結果はこれらの先行研究と矛盾がないものである。加えて、本研究については先行研究に比してさらに高密度多チャンネルである上に、高性能な生体信号計測装置を使用することで高いサンプリング周波数を実現した。このため時空間的に極めて詳細な反応を記録することができた。

生理学研究領域で長らく用いられてきた、刺入型電極を少しずつ移動させながら記録するという従来の方法は高い解像度が得られる一方、計測時間がかかる。これに対し、高密度多点 ECoG 電極では多チャンネルの同時記録が可能であるため、計測時間が短くて済む。さらに脳実質を傷つけることがない。また、fMRI 等のイメージング手法と比較した場合は、空間的にも時間的にも高い解像度が得られる。

さらにいえば、高密度多点計測を行うことは空間的解像度を高めるのみならず、実質的に時間解像度を向上させることに繋がる場合がある。例として Fig. 13a で示したような、反応ピークの移動を計測する場合を考える。大きな単一チャンネルの中でピークが移動しているような状況、もしくは小さなチャンネル間の隙間でピークが動くような状況ではピークが動いていることを検出できない。このことから、高密度化・多点化を進めることによって、測定対象の時間的な変化をより鋭敏に検出することができると考えられる。

高密度多点 ECoG 電極は臨床・研究目的におけるトポグラフィの描出に対して極めて大きなアドバンテージを持つと考えられる。

9.3 デコーディング解析における高密度 ECoG 電極の有用性

デコーディング解析において、高密度多チャンネル化を進めると基本的には推定精度が向上してゆくという結果が得られた。しかし、例えば **Monkey H** での結果のように、場合によっては単一チャンネルでも全チャンネルに匹敵するほどの十分なデコーディング成績が得られた。ある意味では今回のタスクにとって **HD array** は過剰に高密度であったとも言える。

この理由の 1 つに、用いた刺激方法が電流刺激という非生理的な、強い刺激であったことが挙げられる。感覚のデコーディングや感覚 BMI は日常生活で加わるような刺激を読み取り、意思疎通や機器制御につなげることを目標とする。このため、さらなる検討のためにはより生理的な刺激を用意して検討を行う必要があると考えられた。実際、**Fig. 18d** で示されるように、振動刺激を用いた場合は高密度多チャンネル化の効果が明瞭に表れる結果となった。

もう一つの理由として、デコーディングにおいて事象関連電位 (**Event-related potential; ERP**. 本研究では **SEP** に相当する。) の波形そのものを特徴量として利用したことが挙げられる。**ERP** は低周波領域の反応であり、空間的な広がり大きい。このため、特に **Monkey H** では高密度電極の有用性が必ずしも現れなかったと考えられる。

しかし一方 **Monkey A** では **Monkey H** と異なり、チャンネル数・密度を増やすと推定精度が向上する傾向がみられた。もちろんパッチが欠損していたことや、刺激強度の調整が十分でないなど考慮すべき要素は多々残っている。しかし、同一の刺激を加えてもこのように大きな差が認められるという点を考えると、高密度化の有用性は画一的に定まるものではなく、電流もしくは振動といった刺激方法の違い、計測の状況（麻酔深度や環境ノイズの大きさの違いなど）、電極を留置する部位、特徴量の生成方法などに極めて強く依存していることが強く示唆される。

9.4 高密度 ECoG 電極の設計指針：チャンネルサイズの観点から

本研究では ECoG 電極の高密度多点化について、機能的マッピングおよび BMI デコーディングにおける有用性を示した。しかし序説 6.1.2 で述べたように、多点化については設計・運用上のコストが大きく、さまざまな困難を伴う。一方、チャンネル数を一定とした場合のチャンネルサイズの設定については、下で示すような明確な方針が本研究を通じて得られた (Fig. 24)。

まず機能的マッピングにおけるトポグラフィの描出については、与えられた電極全体のサイズに対して、チャンネルサイズを可能な限り大きくすることが望ましいと考えられる。本研究ではこの方針についての実データを通じたエビデンスは提示していないものの、カバーした領域全体での反応の概形を把握することが可能になるとともに、マッピングにおいてノイズとなり得る、ごく局所的な電位変化の影響を低減させることができると考えられる。

一方、BMI の用途においては、相対的にチャンネルサイズを小さくすることで推定精度が向上する可能性がある。チャンネルサイズを小さくすることで得られる反応の振幅、ないしは 2 反応間の振幅差を増加させられうるものがデータおよびシミュレーションから示された (Fig. 21a, Fig. 23)。このことは、2 種の異なる反応をデコードで識別するという目的に対しては有利に働く可能性があり、実際、チャンネルサイズを小さくすることによる推定精度の向上が実データおよびシミュレーションから示された (Fig. 18, Fig 20)。しかし一方で、電極を留置する位置に関しての自由度が生じ、留置位置に依存して推定精度が上昇、ないしは低下しうる可能性が示唆された。また、そもそも誘発反応の振幅が大きい (S/N 比が高い) 場合は、チャンネルサイズ縮小による推定精度向上が認められないことも併せて示唆された。

一般に、チャンネルサイズを小さくした際のデメリットとしてインピーダンスが増加し、計測ノイズが増加することはよく知られている。しかし本研究では小さなチャンネルの電極を使用したにも関わらず、インピーダンスおよびノイズレベルは十分に小さく、実用的な範囲に抑えられていた。また、電極インピーダンスについては、導電性ポリマーのコーティングなど電極表面の改変によっても低下させることができるため、本研究の主張はやはり一般性を失わないものと考えられた。

9.5 術中デコーディングによる留置位置最適化の可能性について

前節で述べたチャンネルサイズの縮小の方策は、トレードオフとして留置位置に対するロバスト性を弱める。このため、理想的には個々の患者に対して、電極を留置する際に適切な留置位置の検討ができれば理想的であると考えられる。

最近、Xie らは覚醒下手術における手運動タスク ECoG 記録が報告された。患者に対して手を握る、親指と人差し指を動かす等の動きを指示して皮質脳波を記録する。後に記録された皮質脳波から、動きが何であったのかを推定するタスクを行った。この報告では、術中計測データと、別患者における慢性留置期間中の記録データ間でデコード成績を比較している。報告によれば、術中計測されたデータは慢性計測データに匹敵する成績を示した (Xie et al., 2015)。

術中のデコーディングは未だ一般的ではない。しかしこのような方法が発展すれば、シート状電極のもつ位置調整の容易さと合わせて、術中に電極留置位置の最適化を行うことが可能であると考えられる。また例えば術中に超高密度多チャンネル電極を使用してデコーディングを行い、重要な領域に選択的にチャンネルを配置するといった次世代型テラレーメード ECoG 電極実現の可能性もありうると考えられた。

9.6 中心溝への電極留置について

本研究では電極の一部を中心溝内へ留置した。我々の知るところによれば、中心溝内への電極留置が明らかにデコーディング推定精度を向上させるというエビデンスは報告されていない。しかし、Fig. 16a で示されたように、Monkey H では最大精度を示すチャンネルは中心溝内に認められており、中心溝内への電極留置は推定精度向上に寄与する可能性がある。

また、Fig. 13 で示されたように誘発電位は中心溝内から中心後回へと伝播する傾向があった。実際に Primary sensory cortex の感覚情報処理においては、視床から投射された線維からの情報はまず中心溝の後面を構成する Area 3b に入力し、その後中心後回上の Area 1, Area 2 へと進んでいくことが知られている (Felleman and Van Essen, 1991; McCarthy et al., 1991)。このことより、中心溝内への電極の留置は、感覚器に入力された刺激をより速やかに識別する効果をもたらす可能性がある。このような特性は特に、システムに対して短いレイテンシが必要とされる感覚情報デコー

ディングや感覚 BMI にとって有用であると考えられ、さらなる検討の価値があると考えられた。

9.7 本研究のリミテーション

本研究で考慮すべきリミテーションとして、以下の事柄が挙げられる。

- ・本研究では電極の破損、刺激強度設定が固定されていること、個体ごとの麻酔条件の違い、個体間での留置部位の違うことなどの理由により、必ずしも個体間・条件間で定量的な比較検討を行うことは可能ではないと考えられた。

- ・HD array, LD array とともにチャンネルサイズはアレイ全体に対する最大サイズではなく、電極パッチ内での信号線配置等の理由により小さめに設計されている。このため、チャンネル間にいくらかの隙間が生じている。Fig. 7 で示したようにチャンネル同士の加算平均を行う際、チャンネルの隙間に生じる電位は考慮できていない。このことがシミュレーションした電位値にずれを与えている可能性がありうる。ただし十分に高密度な電極を用いていることと、誘発電位という空間的周波数が比較的低い反応を対象としていること、誘発反応に対する二次元ガウス分布によるフィッティングが良好に行えていることなどを考慮すると、その影響は十分に小さいものと考えられた。

- ・アベレージング解析 (Fig. 18) においてチャンネル同士の加算を行った。この操作によってチャンネル毎に独立して存在するノイズ成分までもが加算平均され、合成されたチャンネルにおけるノイズレベルが小さく見積もられてしまう可能性がある。加えて、この効果は加算平均するチャンネルが多いほど強くなると考えられる。一方この効果は、Fig 18 で示されたチャンネル数低下に伴う推定精度の低下量を過少評価はするものの、過大評価するものではなく、今回の主張に対して大きな影響を与えるものではないと考えられた。

9.8 まとめと今後の研究方略

本研究では MEMS 技術を用いて新規高密度柔軟皮質脳波電極を作成し、体性感覚誘発電位の計測を行った。この結果、極めて高い時空間解像度での体性感覚誘発電位の描出に成功した。また既存の皮質脳波電極との比較を行って、脳の機能的マッピングおよび感覚情報のデコーディングにおいて高密度多点皮質脳波電極の有用性の検討を行った。体性感覚情報の描出については高密度多チャンネル電極を用いた場合、高い

空間的解像度で反応を描出でき、その優位性が明確に示された。デコーディング解析においても同様に高密度皮質脳波電極の有用性が示された一方、一部の結果においては効果がやや限定的（少数のチャンネルでも極めて高い推定精度を示す場合があった）であり、適応する個体やタスク内容、解析手法に結果が強く依存することが示唆された。さらに、BMI デコーディングではチャンネルサイズを小さくすることが推定精度向上に繋がり得るという、新たな電極設計上の指針を示した。

今後はより多数の個体で、評価条件をより精密に制御した評価を行うことが必要である。また、臨床応用に向けて実際の BMI の運用に近い状況で評価を行いたい。例えば、刺激をより生理的のものに変更することが考えられる。例えば刺激指のみならず、刺激位置や連続的な刺激強度変化、テクスチャのデコーディングなどといったより実際の感覚に近い状況での評価を行いたいと考える。加えて、高密度多点計測を通じて、指の一本一本まで制御できるような多自由度制御 BMI の実現を図ってゆきたい。

10 引用文献

- Anderson, N. R., Blakely, T., Schalk, G., Leuthardt, E. C., and Moran, D. W. (2012). Electrocorticographic (ECoG) correlates of human arm movements. *Exp. Brain Res.* 223, 1–10. doi:10.1007/s00221-012-3226-1.
- Bensmaia, S. J. (2015). Biological and bionic hands: natural neural coding and artificial perception. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 370, 20140209. doi:10.1098/rstb.2014.0209.
- Breitwieser, C., Kaiser, V., Neuper, C., and Müller-Putz, G. R. (2012). Stability and distribution of steady-state somatosensory evoked potentials elicited by vibro-tactile stimulation. *Med. Biol. Eng. Comput.* 50, 347–357. doi:10.1007/s11517-012-0877-9.
- Bundy, D. T., Pahwa, M., Szrama, N., and Leuthardt, E. C. (2016). Decoding three-dimensional reaching movements using electrocorticographic signals in humans. *J. Neural Eng.* 13, 26021. doi:10.1088/1741-2560/13/2/026021.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., and Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 407–420. doi:10.1038/nrn3241.
- Castagnola, E., Maiolo, L., Maggiolini, E., Minotti, A., Marrani, M., Maita, F., et al. (2015). PEDOT-CNT-Coated Low-Impedance, Ultra-Flexible, and Brain-Conformable Micro-ECoG Arrays. *IEEE Trans. NEURAL Syst. Rehabil. Eng.* 23, 342–350. doi:10.1109/TNSRE.2014.2342880.
- Chao, Z. C., Nagasaka, Y., and Fujii, N. (2010). Long-term asynchronous decoding of arm motion using electrocorticographic signals in monkey. *Front. Neuroeng.* 3, 3. doi:10.3389/fneng.2010.00003.
- Chapin, J. K., Moxon, K. A., Markowitz, R. S., and Nicolelis, M. A. L. (1999). Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex. *Nat. Neurosci.* 2, 664–670. doi:10.1038/10223.
- Chen, L. M., Friedman, R. M., Ramsden, B. M., LaMotte, R. H., and Roe, A. W. (2001). Fine-scale organization of SI (area 3b) in the squirrel monkey revealed with intrinsic optical imaging. *J. Neurophysiol.* 86, 3011–29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731557> [Accessed April 1, 2017].

- Collinger, J. L., Wodlinger, B., Downey, J. E., Wang, W., Tyler-Kabara, E. C., Weber, D. J., et al. (2013). High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *Lancet* 381, 557–564. doi:10.1016/S0140-6736(12)61816-9.
- Crone, N. E., Sinai, A., and Korzeniewska, A. (2006). High-frequency gamma oscillations and human brain mapping with electrocorticography. 159, 275–295. doi:10.1016/S0079-6123(06)59019-3.
- Dornhege, G. (2007). *Toward brain-computer interfacing*. MIT Press Available at: <https://mitpress.mit.edu/books/toward-brain-computer-interfacing> [Accessed January 1, 2018].
- Escabí, M. A., Read, H. L., Viventi, J., Kim, D.-H., Higgins, N. C., Storace, D. A., et al. (2014). A high-density, high-channel count, multiplexed μ ECoG array for auditory-cortex recordings. *J. Neurophysiol.* 112. Available at: <http://jn.physiology.org/content/112/6/1566> [Accessed April 1, 2017].
- Felleman, D. J., and Van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb. Cortex* 1, 1–47. doi:10.1093/cercor/1.1.1-a.
- Freeman, W. J., Rogers, L. J., Holmes, M. D., and Silbergeld, D. L. (2000). Spatial spectral analysis of human electrocorticograms including the alpha and gamma bands. *J. Neurosci. Methods*. doi:10.1016/S0165-0270(99)00160-0.
- Hochberg, L. R., Bacher, D., Jarosiewicz, B., Masse, N. Y., Simeral, J. D., Vogel, J., et al. (2012). Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature* 485, 372–5. doi:10.1038/nature11076.
- Jorfi, M., Skousen, J. L., Weder, C., and Capadona, J. R. (2015). Progress towards biocompatible intracortical microelectrodes for neural interfacing applications. *J. Neural Eng.* 12, 11001. doi:10.1088/1741-2560/12/1/011001.
- Kaiju, T., Doi, K., Yokota, M., Watanabe, K., Inoue, M., Ando, H., et al. (2017). High Spatiotemporal Resolution ECoG Recording of Somatosensory Evoked Potentials with Flexible Micro-Electrode Arrays. *Front. Neural Circuits* 11, 20. doi:10.3389/fncir.2017.00020.
- Khodagholy, D., Gelinas, J. N., Thesen, T., Doyle, W., Devinsky, O., Malliaras, G. G., et al. (2015). NeuroGrid: recording action potentials from the surface of the brain. *Nat Neurosci.* doi:10.1038/nn.3905.

- Kolasinski, J., Makin, T. R., Jbabdi, S., Clare, S., Stagg, C. J., and Johansen-Berg, H. (2016). Investigating the Stability of Fine-Grain Digit Somatotopy in Individual Human Participants. *J. Neurosci.* 36, 1113–1127. doi:10.1523/JNEUROSCI.1742-15.2016.
- Ledochowitsch, P., Félus, R. J., Gibboni, R. R., Miyakawa, A., Bao, A., and Maharbiz, M. M. (2011). Fabrication and Testing of a Large Area, High Density Parylene MEMS μ ECoG Array. *Micro Electro Mech. Syst. (MEMS), 2011 IEEE 24th Int. Conf.*, 1031–1034. doi:10.1109/MEMSYS.2011.5734604.
- Leuthardt, E. C., Schalk, G., Wolpaw, J. R., Ojemann, J. G., and Moran, D. W. (2004). A brain–computer interface using electrocorticographic signals in humans. *J. Neural Eng.* 1, 63–71. doi:10.1088/1741-2560/1/2/001.
- Ludwig, K. A., Miriani, R. M., Langhals, N. B., Joseph, M. D., Anderson, D. J., and Kipke, D. R. (2009). Using a common average reference to improve cortical neuron recordings from microelectrode arrays. *J. Neurophysiol.* 101, 1679–89. doi:10.1152/jn.90989.2008.
- Matsuo, T., Kawasaki, K., Osada, T., Sawahata, H., Suzuki, T., Shibata, M., et al. (2011). Intracal electrocorticography in macaque monkeys with minimally invasive neurosurgical protocols. *Front. Syst. Neurosci.* 5, 34. doi:10.3389/fnsys.2011.00034.
- McCarthy, G., Wood, C. C., and Allison, T. (1991). Cortical somatosensory evoked potentials. I. Recordings in the monkey *Macaca fascicularis*. *J. Neurophysiol.* 66, 53–63. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1919676.
- McHugh, M. L. (2012). Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem. medica* 22, 276–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092060> [Accessed February 13, 2018].
- Meng, E., Li, P.-Y., and Tai, Y.-C. (2008). Plasma removal of Parylene C. *J. Micromechanics Microengineering* 18, 45004. doi:10.1088/0960-1317/18/4/045004.
- Miller, K. J., Sorensen, L. B., Ojemann, J. G., and den Nijs, M. (2009). Power-Law Scaling in the Brain Surface Electric Potential. *PLoS Comput. Biol.* 5, e1000609. doi:10.1371/journal.pcbi.1000609.
- Müller, K.-R., Krauledat, M., Dornhege, G., Curio, G., and Blankertz, B. (2004). Machine learning techniques for brain–computer interfaces. *Biomed. Eng. (NY)*, 11–22.

- Muller, L., Hamilton, L. S., Edwards, E., Bouchard, K. E., and Chang, E. F. (2016). Spatial resolution dependence on spectral frequency in human speech cortex electrocorticography. *J. Neural Eng.* 13. doi:10.1088/1741-2560/13/5/056013.
- Nelson, R. J., Sur, M., Felleman, D. J., and Kaas, J. H. (1980). Representations of the body surface in postcentral parietal cortex of *Macaca fascicularis*. *J. Comp. Neurol.* 192, 611–43. doi:10.1002/cne.901920402.
- Normann, R. A., Greger, B. A., House, P., Romero, S. F., Pelayo, F., and Fernandez, E. (2009). Toward the development of a cortically based visual neuroprosthesis. *J. Neural Eng.* 6, 35001. doi:10.1088/1741-2560/6/3/035001.
- Ozaki, I., and Hashimoto, I. (2011). Exploring the physiology and function of high-frequency oscillations (HFOs) from the somatosensory cortex. *Clin. Neurophysiol.* 122, 1908–1923. doi:10.1016/j.clinph.2011.05.023.
- Pandarinath, C., Nuyujukian, P., Blabe, C. H., and Henderson, J. M. High performance communication by people with paralysis using an intracortical brain-computer interface. doi:10.7554/eLife.18554.
- Paul, R. L., Merzenich, M., and Goodman, H. (1972). Representation of slowly and rapidly adapting cutaneous mechanoreceptors of the hand in brodmann's areas 3 and 1 of *Macaca Mulatta*. *Brain Res.* 36, 229–249. doi:10.1016/0006-8993(72)90732-9.
- Pons, T. P., Wall, J. T., Garraghty, P. E., Cusick, C. G., and Kaas, J. H. (1987). Consistent features of the representation of the hand in area 3b of macaque monkeys. *Somatosens. Res.* 4, 309–331. doi:10.3109/07367228709144612.
- Prueckl, R., Kapeller, C., Kamada, K., Takeuchi, F., Ogawa, H., Scharinger, J., et al. (2015). Distinction of individual finger responses in somatosensory cortex using ECoG high-gamma activation mapping. *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS* 2015–Novem, 5760–5763. doi:10.1109/EMBC.2015.7319701.
- Ray, S., Crone, N. E., Niebur, E., Franaszczuk, P. J., and Hsiao, S. S. (2008). Neural correlates of high-gamma oscillations (60-200 Hz) in macaque local field potentials and their potential implications in electrocorticography. *J. Neurosci.* 28, 11526–11536. doi:10.1523/JNEUROSCI.2848-08.2008.
- Reimer, A., Hubka, P., Engel, A. K., and Kral, A. (2011). Fast propagating waves within the rodent auditory cortex. *Cereb. Cortex* 21, 166–177. doi:10.1093/cercor/bhq073.

- Roland, J. L., Hacker, C. D., Breshears, J. D., Gaona, C. M., Hogan, R. E., Burton, H., et al. (2013). Brain Mapping in a Patient with Congenital Blindness – A Case for Multimodal Approaches. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 1–10. doi:10.3389/fnhum.2013.00431.
- Rouse, A. G., Williams, J. J., Wheeler, J. J., and Moran, D. W. (2016). Spatial co-adaptation of cortical control columns in a micro-ECoG brain–computer interface. *J. Neural Eng.* 13, 56018. doi:10.1088/1741-2560/13/5/056018.
- Rubehn, B., Bosman, C., Oostenveld, R., Fries, P., and Stieglitz, T. (2009). A MEMS-based flexible multichannel ECoG-electrode array. *J. Neural Eng.* 6, 36003–10. doi:10.1088/1741-2560/6/3/036003.
- Schalk, G., and Leuthardt, E. C. (2011). Brain-computer interfaces using electrocorticographic signals. *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 4, 140–154. doi:10.1109/RBME.2011.2172408.
- Schalk, G., Miller, K. J., Anderson, N. R., Wilson, J. A., Smyth, M. D., Ojemann, J. G., et al. (2008). Two-dimensional movement control using electrocorticographic signals in humans. *J. Neural Eng.* 5, 75–84. doi:10.1088/1741-2560/5/1/008.
- Schmidt, E. M., McIntosh, J. S., and Bak, M. J. (1988). Long-term implants of Parylene-C coated microelectrodes. *Med. Biol. Eng. Comput.* doi:10.1007/BF02441836.
- Shoham, D., and Grinvald, A. (2001). The cortical representation of the hand in macaque and human area S-I: high resolution optical imaging. *J. Neurosci.* 21, 6820–6835. doi:10.1523/JNEUROSCI.2117-01.2001 [pii].
- Slutzky, M. W., Jordan, L. R., Krieg, T., Chen, M., Mogul, D. J., and Miller, L. E. (2010). Optimal spacing of surface electrode arrays for brain-machine interface applications. *J. Neural Eng.* 7, 26004. doi:10.1088/1741-2560/7/2/026004.
- Takeuchi, S., Ziegler, D., Yoshida, Y., Mabuchi, K., and Suzuki, T. (2005). Parylene flexible neural probes integrated with microfluidic channels. *Lab Chip* 5, 519–523. doi:10.1039/b417497f.
- Vayrynen, E., Noponen, K., Vipin, A., Thow, X. Y., Al-Nashash, H., Kortelainen, J., et al. (2016). Automatic Parametrization of Somatosensory Evoked Potentials With Chirp Modeling. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 24, 981–992. doi:10.1109/TNSRE.2016.2525829.

- Viventi, J., Kim, D.-H., Vigeland, L., Frechette, E. S., Blanco, J. A., Kim, Y.-S., et al. (2011a). Flexible, foldable, actively multiplexed, high-density electrode array for mapping brain activity in vivo. *Nat. Neurosci.* 14, 1599–1605. doi:10.1038/nn.2973.
- Viventi, J., Kim, D.-H., Vigeland, L., Frechette, E. S., Blanco, J. A., Kim, Y.-S., et al. (2011b). Flexible, foldable, actively multiplexed, high-density electrode array for mapping brain activity in vivo. *Nat. Neurosci.* 14, 1599–605. doi:10.1038/nn.2973.
- Wahnoun, R., Benson, M., Helms-Tillery, S., and Adelson, P. D. (2015). Delineation of somatosensory finger areas using vibrotactile stimulation, an ECoG study. *Brain Behav.* 5, 1–10. doi:10.1002/brb3.369.
- Wander, J. D., Blakely, T., Miller, K. J., Weaver, K. E., Johnson, L. A., Olson, J. D., et al. (2013). Distributed cortical adaptation during learning of a brain-computer interface task. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 10818–23. doi:10.1073/pnas.1221127110.
- Wang, P. T., King, C. E., McCrimmon, C. M., Lin, J. J., Sazgar, M., Hsu, F. P. K., et al. (2016). Comparison of decoding resolution of standard and high-density electrocorticogram electrodes. *J. Neural Eng.* 13, 26016. doi:10.1088/1741-2560/13/2/026016.
- Wang, W., Collinger, J. L., Degenhart, A. D., Tyler-Kabara, E. C., Schwartz, A. B., Moran, D. W., et al. (2013). An Electrocorticographic Brain Interface in an Individual with Tetraplegia. *PLoS One* 8, e55344. doi:10.1371/journal.pone.0055344.
- Wang, X., Gkogkidis, C. A., and Iljina, O. (2017). Mapping the fine structure of cortical activity with different micro-ECoG electrode array geometries.
- Wilson, B. S., Finley, C. C., Lawson, D. T., Wolford, R. D., Eddington, D. K., and Rabinowitz, W. M. (1991). Better speech recognition with cochlear implants. *Nature* 352, 236–238. doi:10.1038/352236a0.
- Winslow, B. D., Christensen, M. B., Yang, W.-K., Solzbacher, F., and Tresco, P. A. (2010). A comparison of the tissue response to chronically implanted Parylene-C-coated and uncoated planar silicon microelectrode arrays in rat cortex. *Biomaterials* 31, 9163–9172. doi:10.1016/J.BIOMATERIALS.2010.05.050.
- Wodlinger, B., Degenhart, A. D., Collinger, J. L., Tyler-Kabara, E. C., and Wang, W. (2011). The impact of electrode characteristics on electrocorticography (ECoG). *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, 3083–3086. doi:10.1109/IEMBS.2011.6090842.

- Wolpaw, J., and Wolpaw, E. (2012). *Brain-Computer Interfaces: Principles and Practice*. 1st Editio. Oxford University Press.
- Xie, T., Zhang, D., Wu, Z., Chen, L., and Zhu, X. (2015). Classifying multiple types of hand motions using electrocorticography during intraoperative awake craniotomy and seizure monitoring processes-case studies. *Front. Neurosci.* 9, 1–10. doi:10.3389/fnins.2015.00353.

11 謝辞

本研究は大阪大学大学院生命機能研究科教授の柳田敏雄先生のご指導のもとに行われたものであり、研究内容に対する深い示唆のみならず、常日頃より暖かいお言葉をかけ、励ましてくださいましたことに心から感謝を申し上げます。

また、研究グループの主宰者であり、指導教員である鈴木隆文招へい教授には研究の方向性のご相談にはじまり、実験、個々のデータの議論、私生活に関することに至るまで、まさに私の大学院生活の全てにおいて助言、ご指導、励まし、サポートを頂きました。ここに、深く感謝をいたします。

大阪大学脳神経外科学教室の平田雅之先生（現：大阪大学国際医工情報センター臨床神経医工学寄附講座部門寄附研究部門教授）、吉田史章先生（現：九州大学大学院医学研究院神経解剖学分野准教授）には本研究の要であります手術をはじめ、さまざまなご指導・ご助言をいただきましたこと、ここに深く感謝を申し上げます。

シカゴ大学有機体生物学解剖学科の高橋和貴先生には、特に本研究のデータ解析につき幾度とないメールでのご指導、および時差のある中でのテレビ電話によるディスカッションを何度も賜りました。ここに、深い感謝を申し上げます。

実験・解析・ディスカッションにおいて大小さまざまに援助を賜りました研究グループの安藤博士さん、朴成哲さん、井上雅仁さん、渡邊慶さん、大学院生の横田将志さん、土居慶市さん、技術員の高橋めぐみさんに深く感謝致します。

最後に、私の研究生生活を暖かい目で見守ってくださいました両親、家族に深く感謝をいたします。

12研究業績

12.1＜誌上発表＞

- 学術論文（国際・査読あり）

- Kaiju, T., Doi, K., Yokota, M., Watanabe, K., Inoue, M., Ando, H., Takahashi, K., Yoshida, F., Hirata, M. and Suzuki, T. (2017) "High spatiotemporal resolution ECoG recording of somatosensory evoked potentials with flexible micro-electrode arrays." Front. Neural Circuits 11:20. doi: 10.3389/fncir.2017.00020

- 学術論文（国内・査読あり）

- 1)松尾康平*, 海住太郎*, 中園智晶, 渡邊慶, 鈴木隆文. 「モーショントラッキング機能を備えたラット二重課題実験系の構築」電気学会論文誌 C（電子・情報・システム部門誌） Vol.136 No.9 pp.1324-1334 （*：共同筆頭著者）

12.2＜口頭発表・ポスター発表＞

- 国際学会

- Kaiju, T., Yokota, M., Inoue, M., Hirata, M. and Suzuki, T. Induction of electrocorticography patterns via operant conditioning using a BMI self-feeding task. Real-Time Functional Imaging and Neurofeedback 2017 (Nara, Japan) 2017/12/1
- Kaiju, T., Yokota, M., Inoue, M., Hirata, M. and Suzuki, T. Cortical plasticity observed in an electrocorticography-based motor brain-machine interface task. Neuroscience 2017 (Washington, USA) 2017/11/12
- Kaiju, T., Doi, K., Yokota, M., Watanabe, K., Inoue, M., Ando, H., Takahashi, K., Yoshida, F., Hirata, M. and Suzuki, T. Analysis of SEP data recorded with flexible electrode arrays in the somatosensory area of a monkey. The 6th MEI3 Center International Symposium (Osaka, Japan) 2017/1/19

- Kaiju, T., Doi, K., Yokota, M., Watanabe, K., Inoue, M., Ando, H., Takahashi, K., Yoshida, F., Hirata, M. and Suzuki, T. Validation of high density flexible ECoG arrays: monkey somatosensory evoked potential analysis. Neuroscience 2016 (San diego, USA) 2016/11/14
- Yoshida, F., Araki, T., Yoshimoto, S., Uemura, T., Kaiju, T., Suzuki, T., Sekitani, T. and Hirata, M. Potential of optogenetic neuromodulation and cog electrodes for bi-directional brain machine interface. Neuroscience 2016 (San diego, USA) 2016/11/14 <神経信号の記録・解析に従事>
- Araki, T., Yoshida, F., Yoshimoto, S., Uemura, T., Kaiju, T., Suzuki, T., Hirata, M. and Sekitani, T. Long-term implantable interface of high flexible multi-channel electrodes monitoring with wireless recording system. Neuroscience 2016 (San diego, USA) 2016/11/14 <神経信号の記録・解析に従事>

● 国内学会・研究会

- 久野みゆき, 海住太郎, 森浦芳枝, 日野佳子, 川脇順子, 酒井啓. RAW264 および RAW264 由来破骨細胞における phagosomal pH のオシレーション. 生理学研究所研究会「シグナル動態の可視化と操作に基づく多階層機能解析の新展開」(名古屋) 2017/9/14 <実験系の開発検討および準備データ取得・解析に従事>
- 海住太郎, 井上雅仁, 横田将志, 平田雅之, 鈴木隆文. 皮質脳波制御ロボットアームを用いた自己給餌課題系の構築. 第40回日本神経科学大会(幕張メッセ, 千葉) 2017/7/22
- Kaiju, T., Doi, K., Yokota, M., Watanabe, K., Inoue, M., Ando, H., Takahashi, K., Yoshida, F., Hirata, M. and Suzuki, T. Effectiveness of micro electrocorticogram (μ ECoG) on brain-machine interface. 計測自動制御学会 ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2016 (大阪) 2016/11/3
- 海住太郎, 土居慶市, 横田将志, 渡邊慶, 井上雅仁, 安藤博士, 高橋和貴, 吉田史章, 平田雅之, 鈴木隆文. アカゲザル体性感覚野における高密度柔軟電極を用いた SEP 計測. 第55回日本生体医工学会大会(富山) 2016/4/28
- 海住太郎, 國松淳和, 荒井三記子, 佐藤達哉, 前田淳子, 金久恵理子, 加藤 温, 新井憲俊, 竹内壯介. 左眼瞼下垂を主徴とした左中脳ラクナ梗塞の一例. 第9回日本病院総合診療医学会学術総会(群馬) 2014/9/20

- 久野みゆき, 海住太郎. 酸性環境に暴露される細胞膜および lysosome 膜のプロトン flux 機構. 2013 年度生理学研究所研究会 「膜機能分子の機能・構造ゆらぎの時空間スペクトル解析」 (名古屋) 2013/9/5 <実験系の開発検討, データ取得および解析ソフトウェア作成に従事>
- 海住太郎, 久野みゆき. Zymosan を投与した RAW264 細胞におけるファゴゾームの pH 変動. 第 89 回日本生理学会大会 (長野) 2012/3 ポスターアワード受賞.
- 海住太郎, 久野みゆき. Zymosan を投与した RAW-264 細胞および RAW 由来破骨細胞における電位依存性プロトンチャネルの活性化およびファゴゾームの pH 変動. 第 88 回日本生理学会大会 (神奈川) 2011/3/28 (東北地方太平洋沖地震のため誌上開催)

13図表

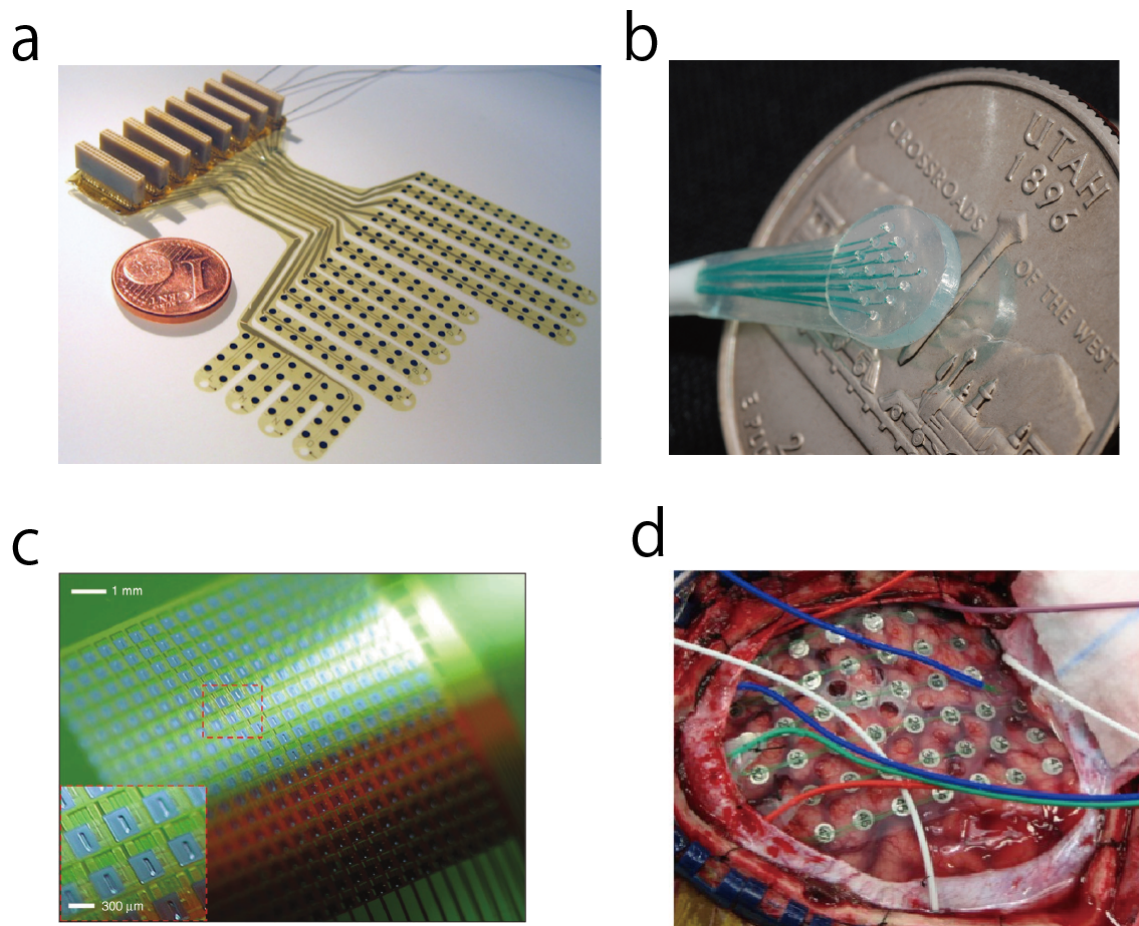
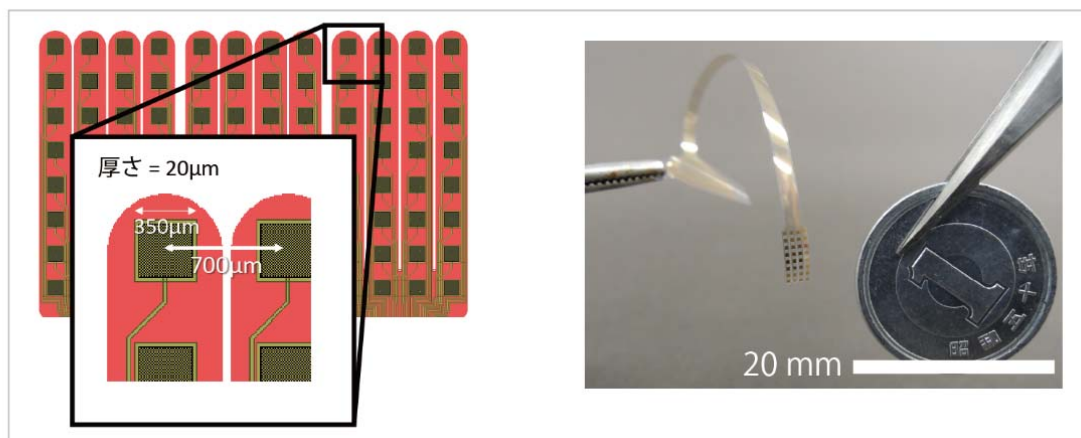


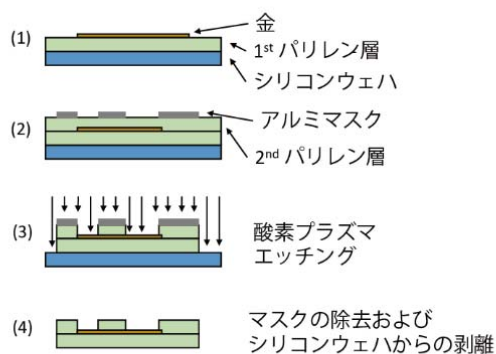
Figure 1 様々な種類の ECoG 電極

a: ポリイミドフィルムで作成された 252 チャンネル ECoG アレイ (Rubehn et al. 2009) b:ワイヤ型 ECoG アレイ (PMT Corporation, USA) c: アクティブ型 ECoG アレイ. マルチプレクサ機能を備え, 信号線の本数を通常の 1/9 まで減らした. (Viventi et al., 2011b) d:従来型の ECoG アレイ(Roland et al., 2013)

a 柔軟高密度多点ECoG電極アレイ (HD array)



b 電極作成プロセス



c 商業低密度ECoGアレイ (LD array)

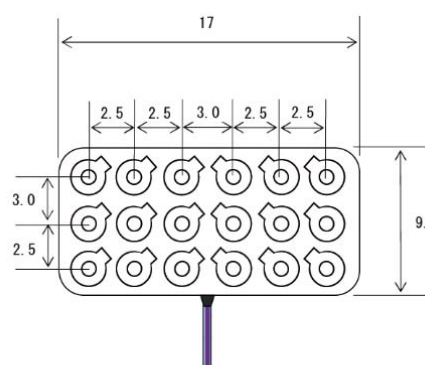


Figure 2 本研究で使用した電極

a: 作成した高密度多点 ECoG 電極 (HD array) の模式図. 3つのパッチを並べて示している. ベース素材はパリレンであり, 柔軟性と生体適合性を備える. 脳表への密着度を高めるため, 各電極パッチの先端はくし形の切れ込みを持っている. 右の写真では, 1つのパッチのコネクタ部が撮子により把持されている. **b:** HD array の作成工程. (3)中の矢印は酸素プラズマエッチングの方向を示す. アルミマスクにより保護した領域は酸素プラズマによるエッチングが生じず, パリレンが保持される. **c:** 18 チャネル商用 ECoG 電極 (LD array) の模式図. 図中の数値の単位は mm である.

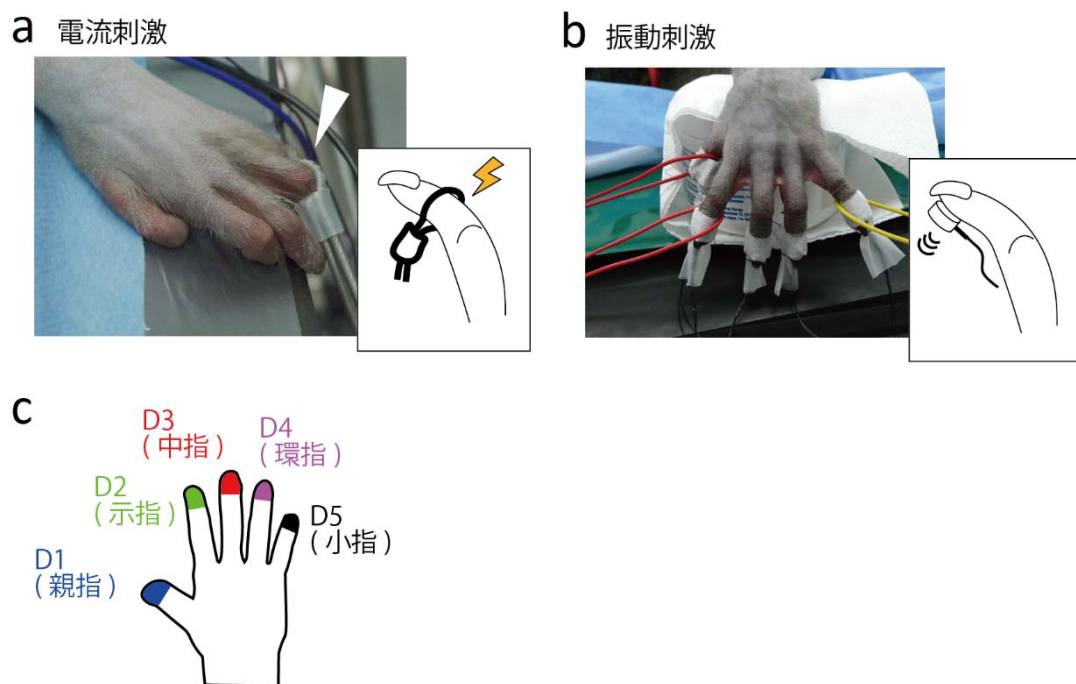
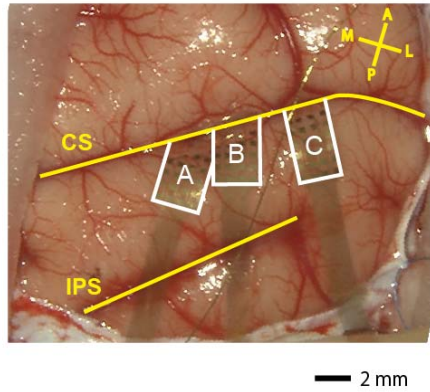


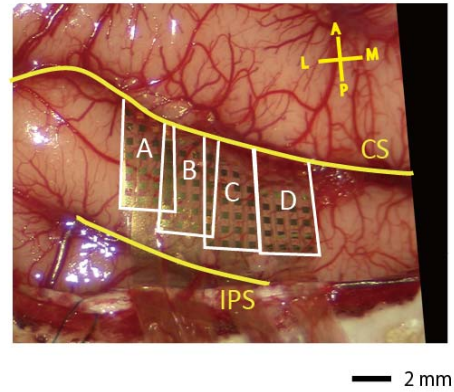
Figure 3 本研究で使用した体性感覚刺激装置

a: 指電流刺激のためのコイル型電極. コイルは指に対してループ（白三角で示す）形成したのち，短いシリコンチューブで束ねて保持されている. b: 振動刺激用デバイス. 各指に円形バイブレーションモータをテープで貼付した. 異なる指間での刺激の伝播を防ぐため，ビニールのケーブルを用いて指間の接触を防いでいる. c: 本文中での指の呼称の定義. D1 が親指，D2 が示指，D3 が中指，D4 が環指，D5 が小指である.

a Monkey H (HD array)



b Monkey A (HD array)



c Monkey A (LD array)

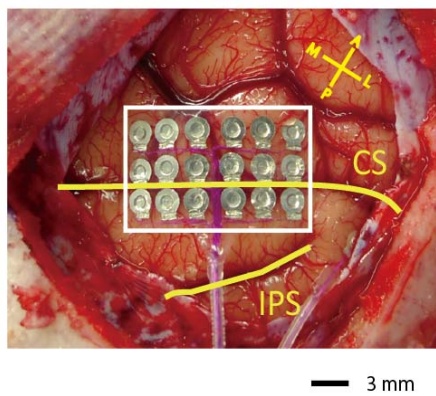
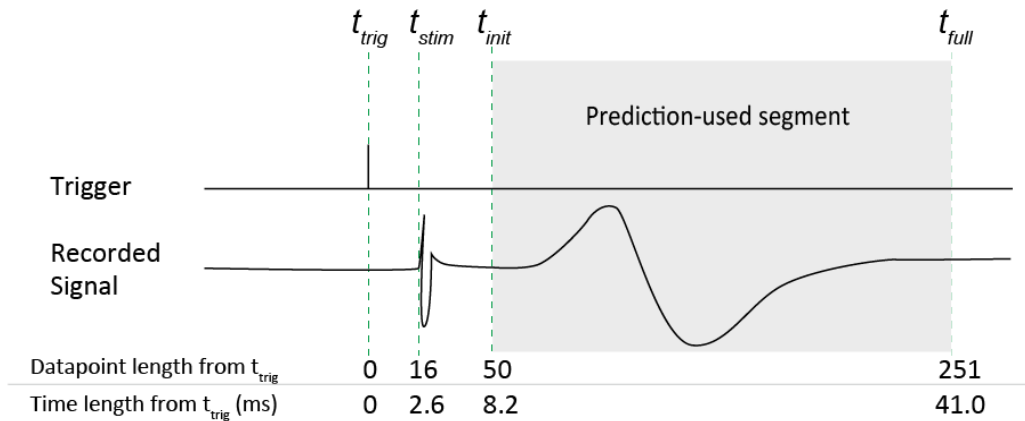


Figure 4 留置電極の術中写真

a: Monkey H における HD array の留置. 電極は左中心後回および中心溝内に留置した. b: Monkey A における HD array の留置. 電極は右中心後回および中心溝内に留置した. c: Monkey A における LD array の留置. 電極は左中心前回から左中心後回に留置した. CS: Central sulcus. IPS: Intraparietal sulcus.

a Timing definition



b Decoder training and prediction

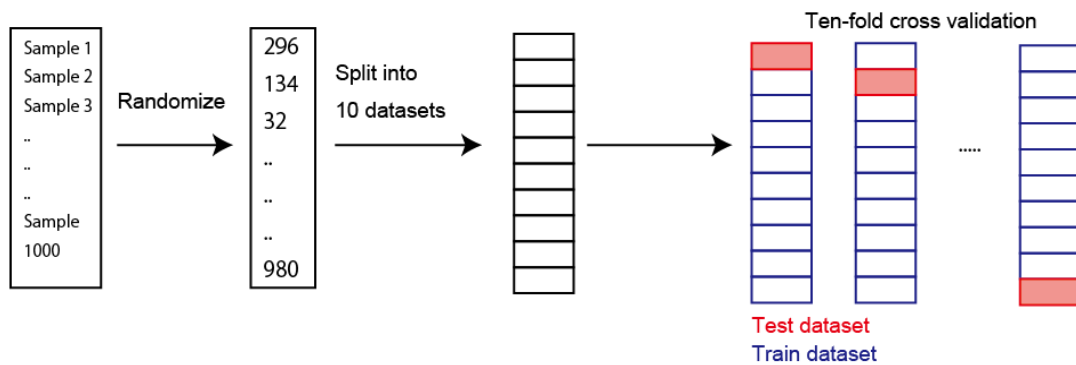


Figure 5 機械学習推定のためのデータ準備

a: 推定サンプルにおける各タイムポイントの定義（電流刺激）。1回の刺激あたり1つのサンプルを作成する。 t_{trig} : 刺激装置の出力した刺激タイミングトリガ。 t_{stim} : 刺激アーチファクトが観測されるタイミング。刺激トリガと実際の刺激は小さなディレイを伴っており、実質的な刺激このタイミングで行われたと考えられる。 t_{init} : t_{trig} から 50 タイムポイント (8.2 ms) が経過した時点。刺激指の推定解析では、刺激アーチファクトが特徴ベクトルへ混入することを防ぐため、この時点までのサンプルは破棄する。 t_{full} : t_{trig} から 250 タイムポイント (41 ms) が経過した時点。この t_{init} - t_{full} を特徴ベクトルに使用した。）

b: デコーダのトレーニングと推定。全サンプルはシャッフルし、10 個のデータセットに分割した。推定精度は 10 分割交差検証を用いて、平均の Accuracy として求め

た．この時，分割されたデータセットのそれぞれについて，残り 9 個のデータセットを用いてトレーニングされたデコーダにより推定されることになる．

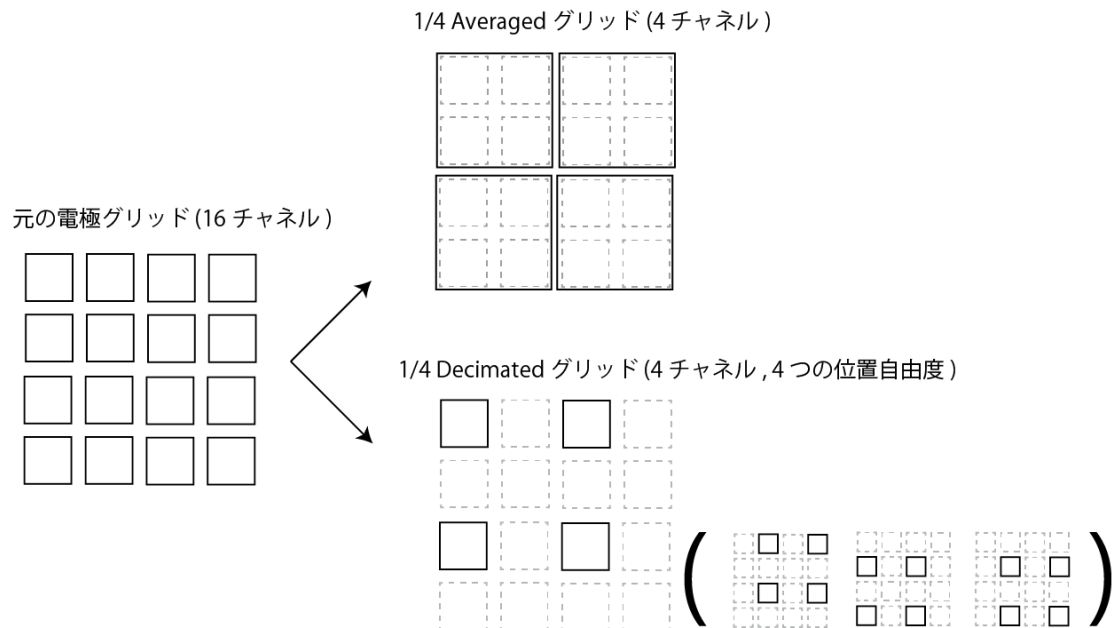


Figure 6 チャンネル密度変化のシミュレーションの模式図

16 チャンネルの電極を 4 グループ ($N=4$) に分ける場合の手順を示した. 1 つの四角形は 1 つのチャンネルを示す. 矢印上が Averaged grid を示す. 実線で示された仮想チャンネルの電位は, 破線で示された実際のチャンネル電位の加算平均として求めた. 矢印下は Decimated grid を示す. 実線で示されたチャンネルが選択されたチャンネル. チャンネルの選び方によって, 残り 3 つのパターンがあることをカッコ中に示した.

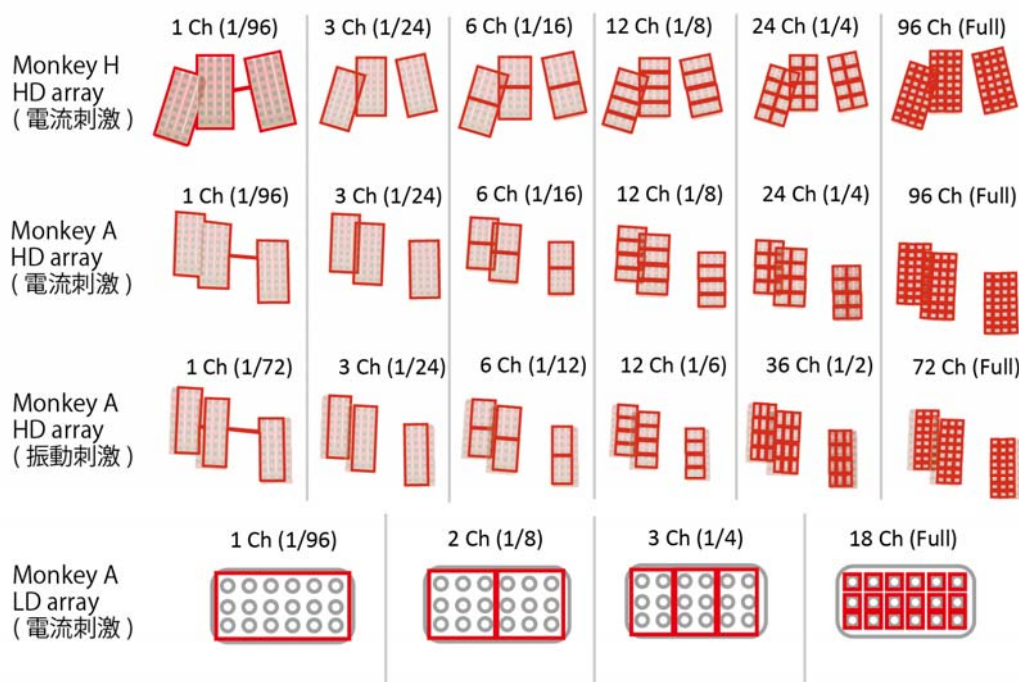


Figure 7 チャンネル密度変化のシミュレーション：チャンネルグループの定義

赤線で囲まれた領域は個々のチャンネルグループを示す。破損しておりデータが得られないチャンネルについては、隣接するチャンネルのデータで置き換えた。Monkey A の HD array (1Ch) におけるパッチ間の赤線は、接続された両者が同じグループに属することを表す。

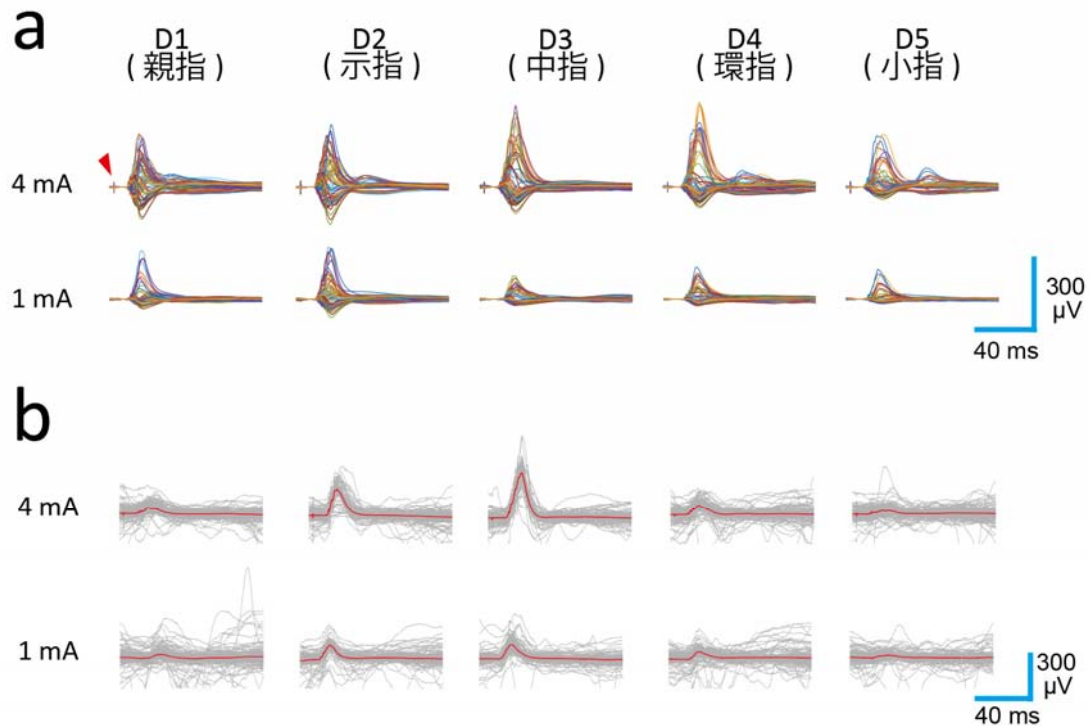


Figure 8 計測された SEP 波形 (Monkey H, 電流刺激)

a: 加算平均 SEP 波形を示す. 1 mA と 4 mA, それぞれの行は刺激に用いた電流強度を示す. それぞれの列は刺激を行った指を示す. 色付きの各トレースは, アレイに含まれる各チャンネルの時系列データを示す. 各トレースにおいて, 先頭 3 ms 付近にみえる二相性の鋭い波は電流刺激によるアーチファクトを示す (赤矢印, D1, 4 mA). 刺激から 20 ms 付近にみえるゆっくりとした陽性/陰性の波は短潜時の体性感覚誘発電位と考えられる. b: 加算平均していない, 単一刺激によって得られた誘発電位. 刺激毎の反応のばらつきが示されている. グレーの各トレースは毎回の刺激で得られた誘発波形を示す. 赤色のトレースはそれらの平均を示した. 代表チャンネルとして Ch40 を選んで示した.

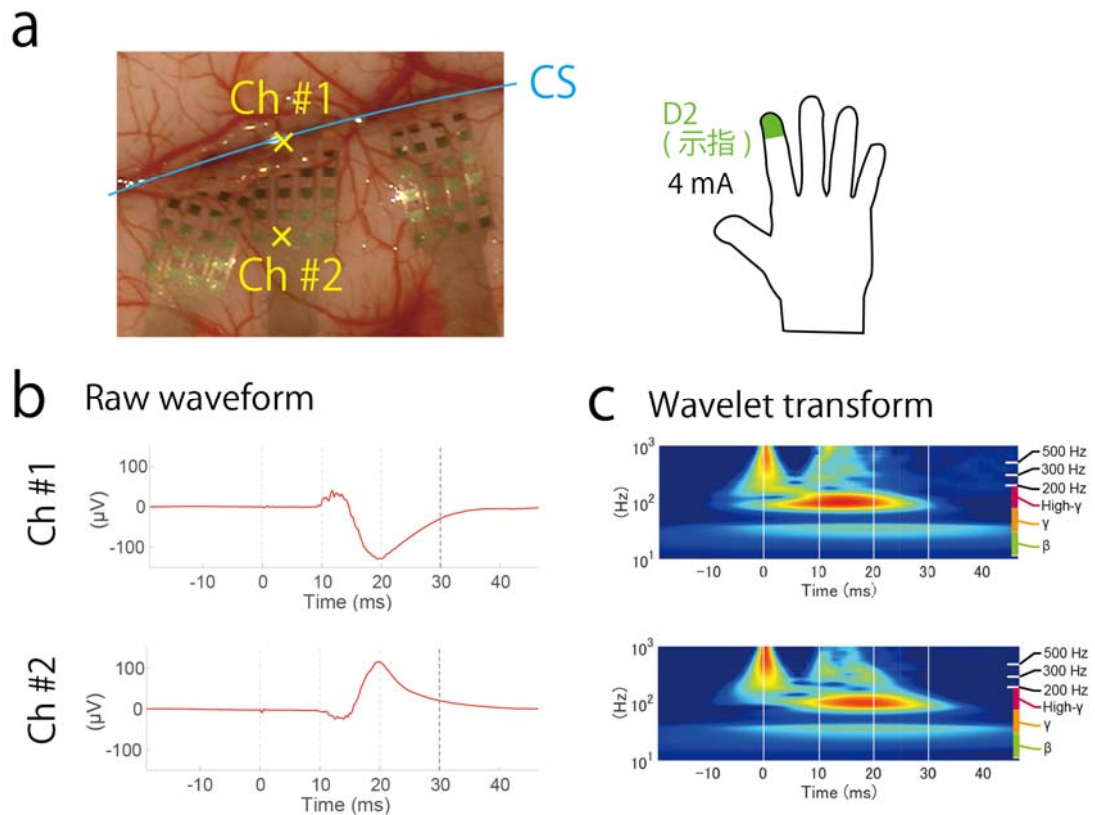
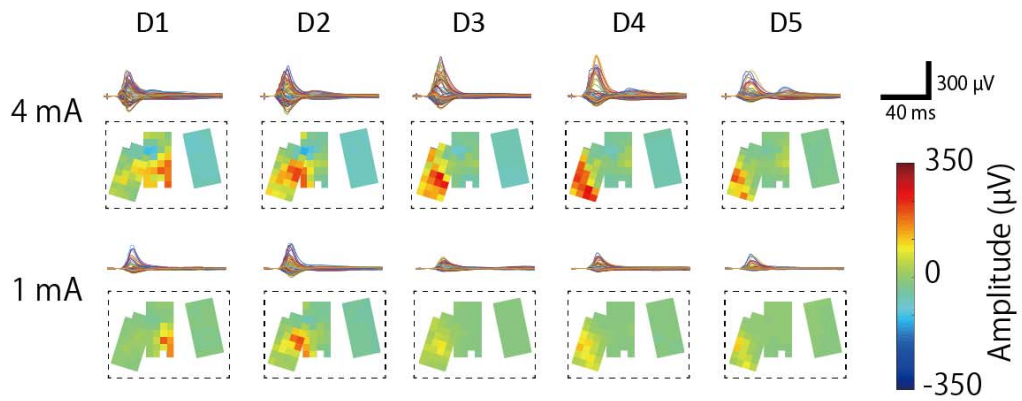


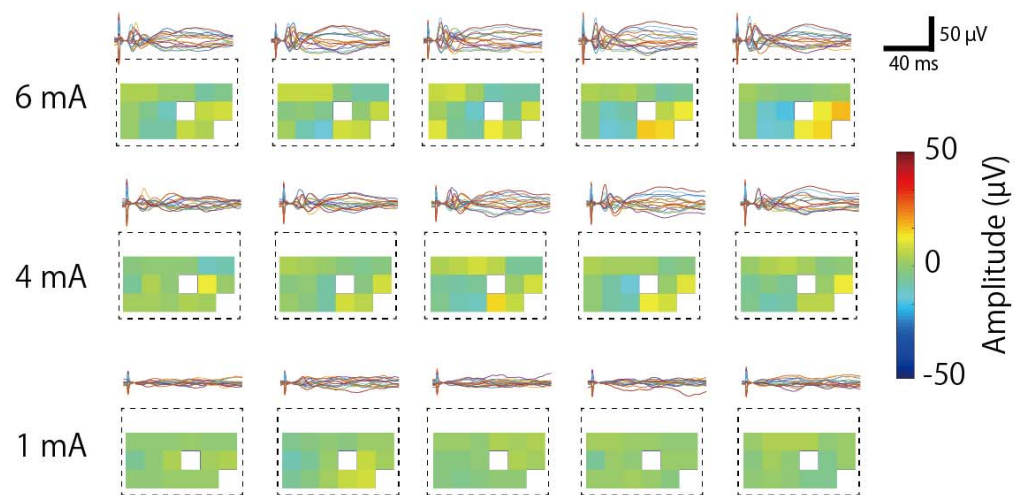
Figure 9 陽性／陰性複合波形の観測

a: 代表チャンネル Ch#1, Ch#2 の電極上での位置を×印で示す．CS と描かれた線は中心溝を示す．計測データは Monkey H, 示指, 4 mA の条件から得た．b: (左) Ch#1, Ch#2 における加算平均された誘発波形．横軸が時間を, 縦軸が電圧値を示す．Ch#1 では P12-N25 相当の波形が, Ch#2 では P20 に相当する波形が認められた．(右) 加算平均波形に対応するウェーブレット解析結果を示す．縦軸は周波数, 横軸は時間を示す．

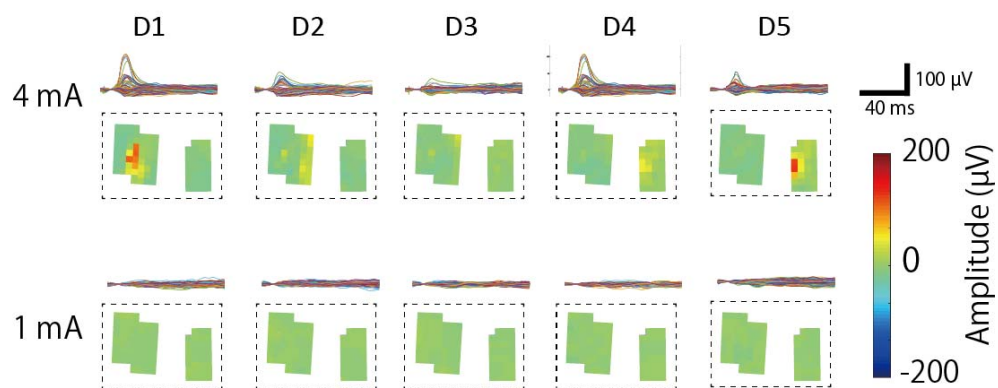
Monkey H (HD array, 電流刺激)



Monkey A (LD array, 電流刺激)



Monkey A (HD array, 電流刺激)



Monkey A (HD array, 振動刺激)

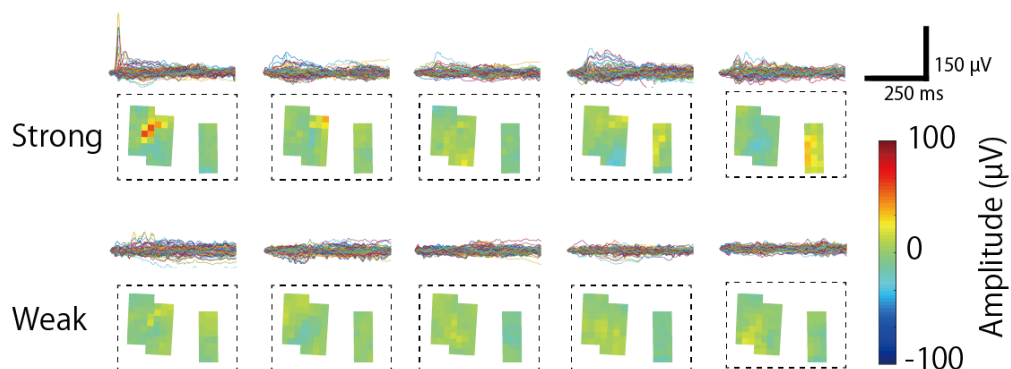


Figure 10 体性感覚誘発電位および反応マップ（全動物，全条件）

各マップは刺激によって誘発された電位の分布を示す．マップ上部に配置されたトレースは加算平均誘発電位波形を示す．データごとにスケールを変更して示していることに留意すること．

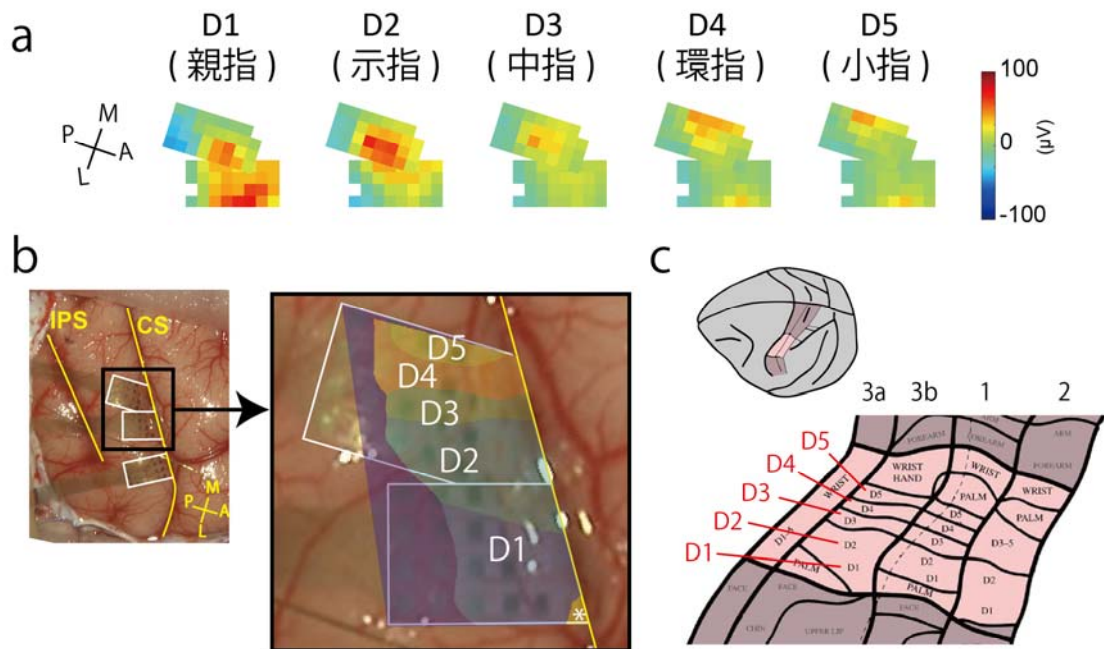


Figure 11 得られた誘発反応と、既知の体性感覚領野との比較.

Monkey H, 4mA のデータを示す. a: 計測された電位マップ. 刺激タイミング

(t_{stim}) から 12 ms の時点での電位を示した. b: 電位マップから作成された, 各指における反応領域. 1 つの色で示された領域が 1 つの指の領域を示す. D1→D5 (親指→小指) と刺激指を変化させると, 反応位置が外側→内側へと変化する. この関係は既知の体性感覚の配置と一致している. *で示された領域は, D4 や D5 でみられる 2 つ目のピークを反映している. c: 既知のサル指領域体性感覚野の配置を示す.

Bensmaia らの図を改変して作成した (Bensmaia, 2015).

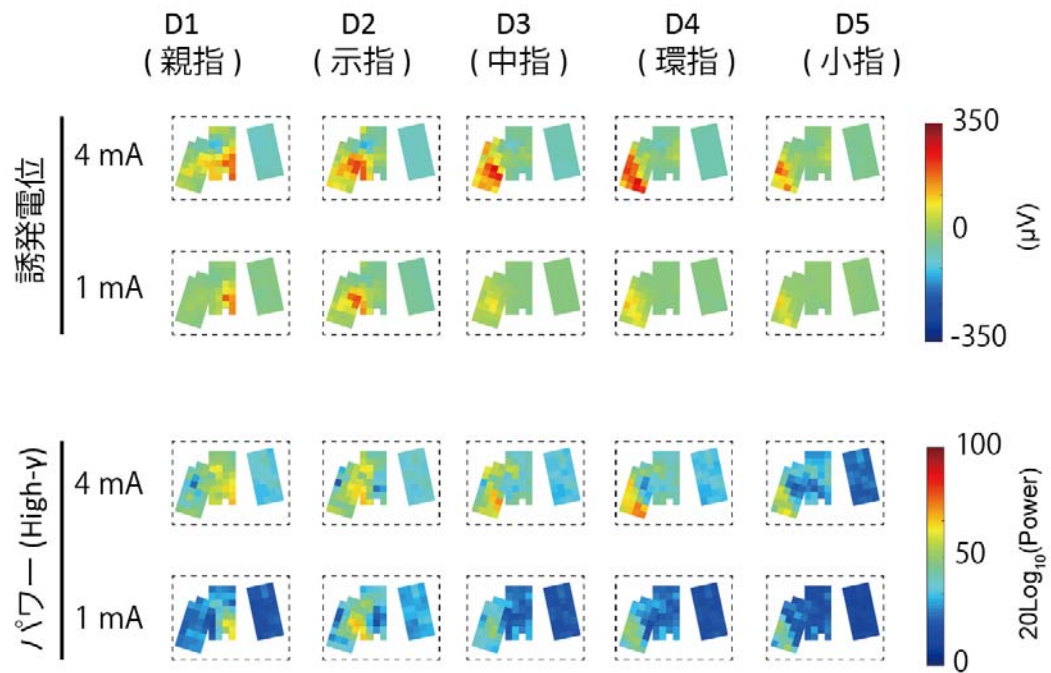


Figure 12 誘発電位 (SEP) とハイガンマ帯パワーの空間的な比較

Monkey H (HD array, 電流刺激) における, 表面電位およびハイガンマ帯パワーの分布を示す. 刺激 (t_{stim}) から 18 ms 後の分布を示した. 両者はほぼ同様の分布をもっていた.

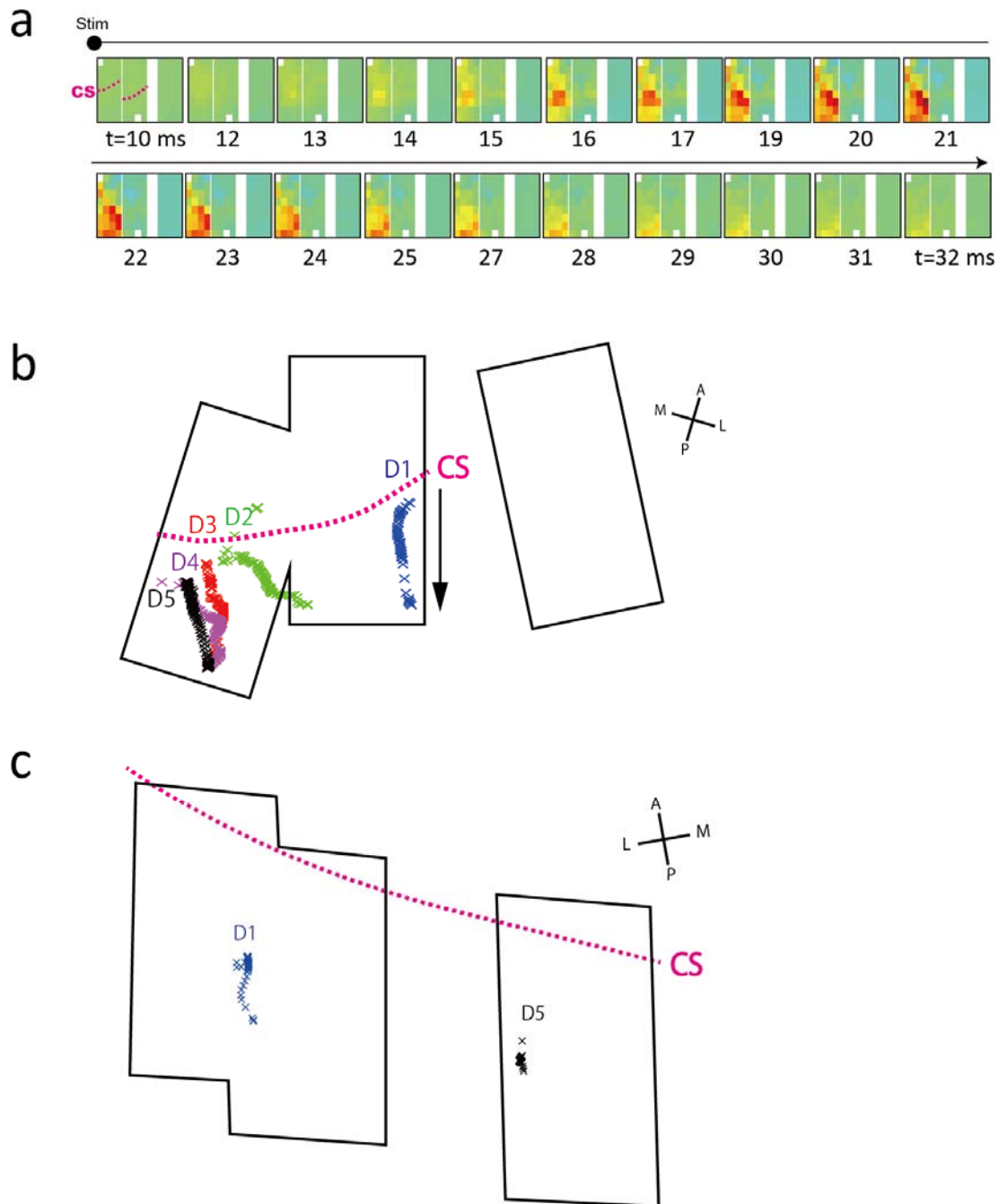


Figure 13 表面誘発電位の時間的变化

a: 表面電位の時間的变化を示すコマ送り画像. Monkey H, 4mA, 中指のデータを代表例として示した. 刺激アーチファクトがみられたタイミング(t_{stim})を $t=0$ として, t_{stim} より 10 ms 後から画像を表示した. 上記画像においては, 電極 (左からパッチ A, B,

C) について，整列させた状態で示していることに留意すること．表示した時刻は整数で丸めた．CS と描かれたピンクの破線は中心溝の位置を示す．

b: **Monkey H**, 4 mA のデータにおける，反応領域の重心の時間的变化．各タイムポイントにおいて計算された重心位置を×マークで示した．矢印で示されるように，反応領域の重心は前方から後方（中心溝側から中心後回側）へと移動する傾向を認めた．

c: **Monkey A**, 4 mA のデータから得られた反応領域の重心の時間的变化を示す．本データについては誘発電位の振幅が小さく，同様の解析を行っても一部の指を除き描出は困難であった．

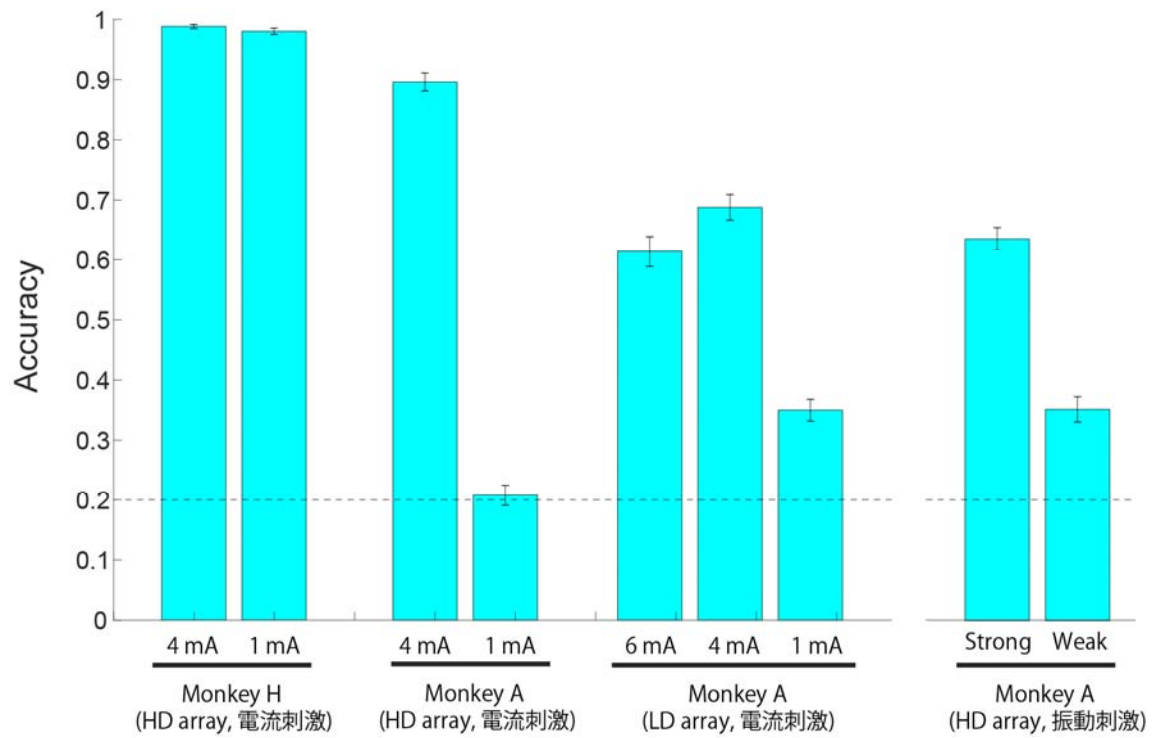


Figure 14 被刺激指のデコーディング結果

縦軸が得られた **Accuracy** を示し、横軸は異なる個体，電極条件，刺激強度を示す．
 チャンスレベルを破線で示した．エラーバーは交差検定についての平均±標準誤差として示した．L1 正則化ロジスティック回帰による結果．

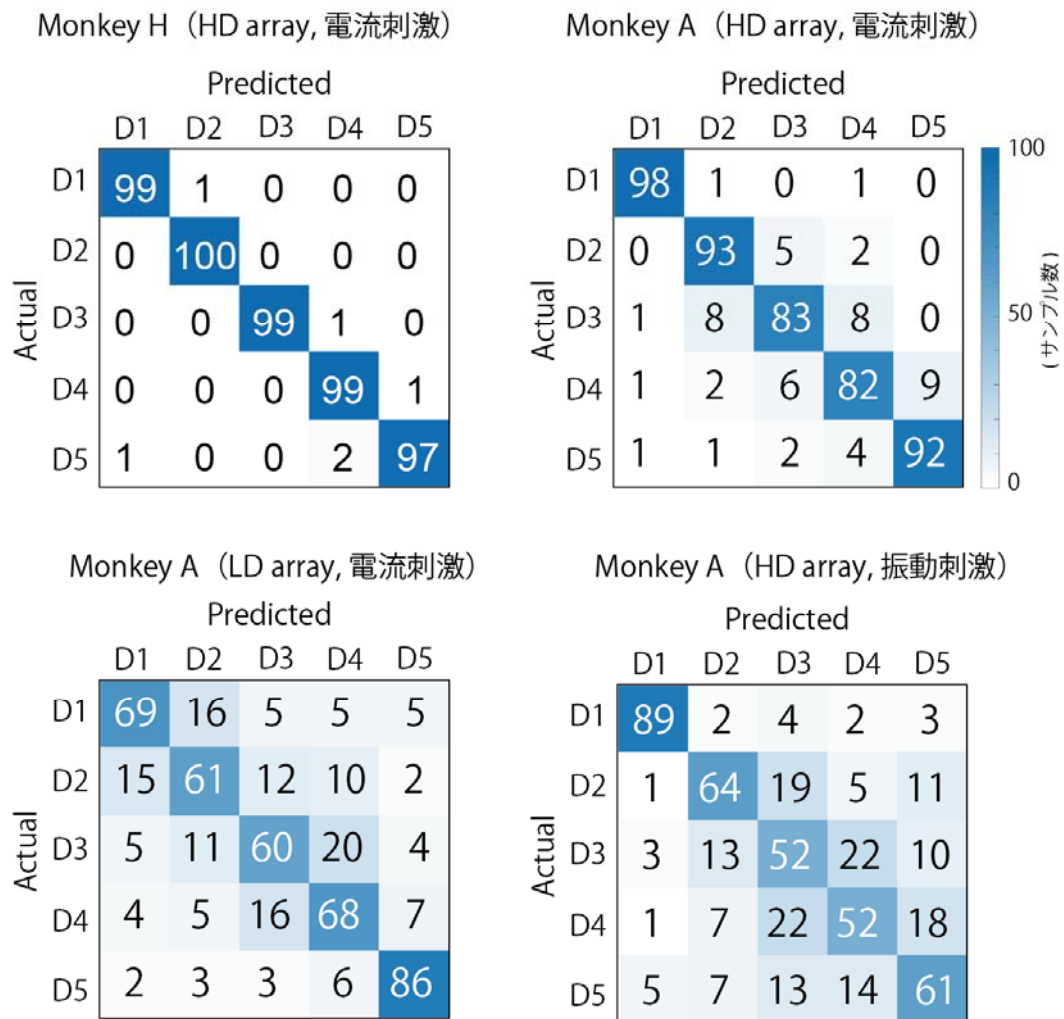


Figure 15 被刺激指のデコーディング結果（混同行列）

混同行列の行は実際の（真の）刺激条件を示し、列は推定された条件を示す。各セル内の数値は、該当する条件に割り当てられたサンプル数を示す。セルの色は、セル内の数値をカラースケールに従って変換して示した。L1 正則化ロジスティック回帰による結果。電流刺激については 4 mA 条件を、振動刺激については強振動条件のデータを使用した。

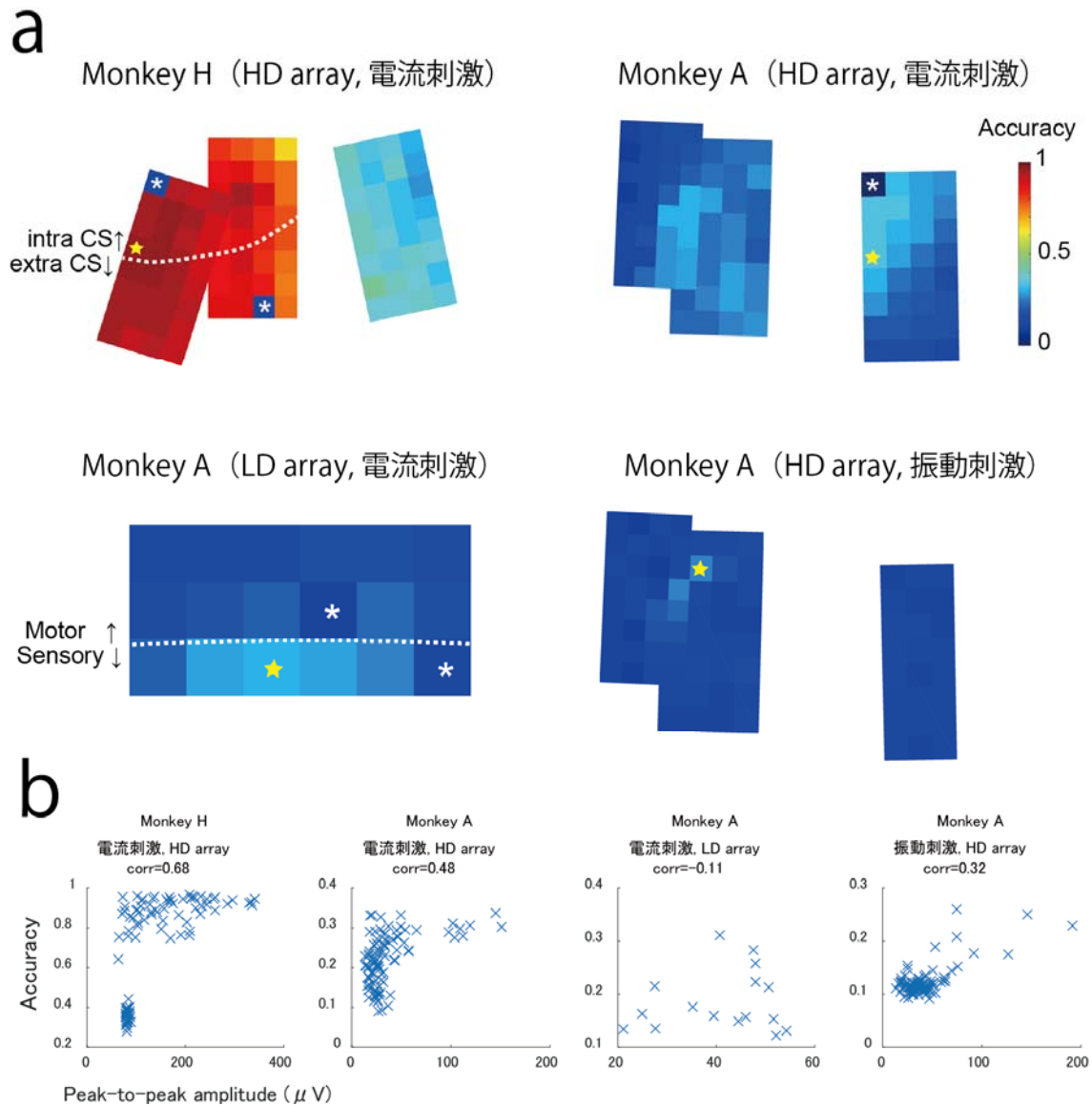


Figure 16 刺激指および刺激強度のデコーディング結果（推定精度マップ）

a: 単一チャネルのみを使用して推定した場合の **Accuracy** をカラースケールに従って示す。Accuracy が高いチャネルほど推定に有用な情報を保持しており、重要なチャネルであると考えられる。☆マークは最も Accuracy が高かったチャネルを示す。アスタリスク (*) は破損しているチャネルを示す。これらの破損チャネルはチャンスレベルを示した。b: 単一チャネルにおける、反応振幅（Peak-to-peak amplitude）と推定精度の関係を示す。縦軸が Accuracy を、横軸が反応振幅を示す。各チャネルの推定精度と反応振幅の組を×印として示した。タイトル部の数値（corr）は Spearman の相関係数を示す。

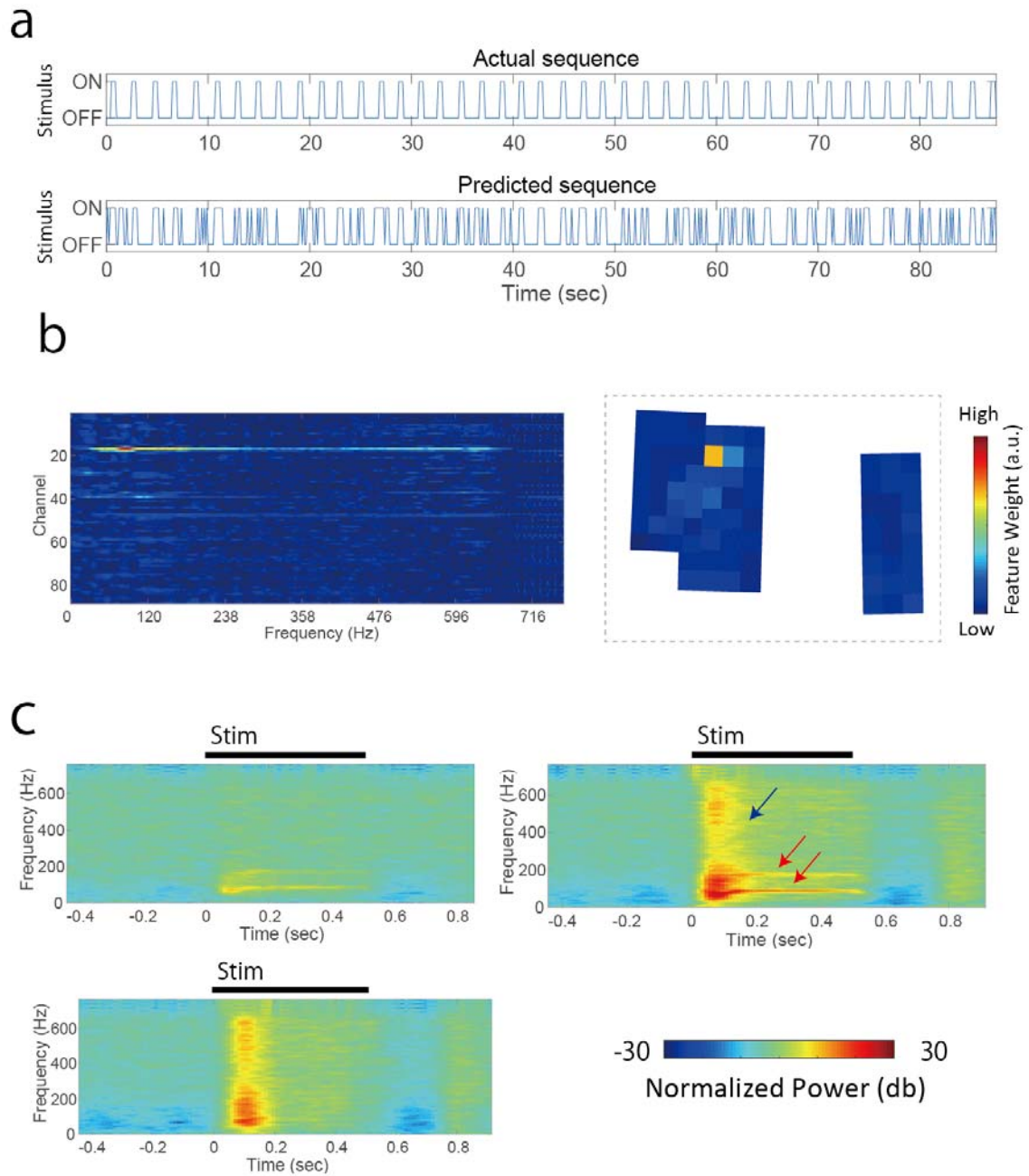


Figure 17 振動刺激における刺激系列のデコーディング (Monkey A)

a: 実際の（真の）刺激系列と、デコードされた系列を示す（抜粋）．横軸は時間を示し、縦軸は刺激入力の有無を示す．

b: デコーダの重みベクトルの可視化. デコードは主成分分析 (PCA) 後のデータに対して行われるため, PCA 空間から元の特徴空間へ変換して表示した. 縦軸はチャンネルを, 横軸は周波数を示す. 右は周波数 0-120 Hz におけるウェイトの平均を表示した. 中央のパッチの, 上部のチャンネルに強いウェイトがかかっている. L1 ロジスティック回帰による結果.

c: 刺激入力前 0.5 秒から刺激入力後 0.5 秒までの区間のスペクトログラム (時間周波数解析). 示指, **Strong** 条件における 100 回の刺激を加算平均して作成した. 刺激の開始後, 一過性の広帯域のパワー増加が生じている (青矢印). これに引き続き, 刺激入力区間に一致した狭帯域のパワー増加が認められる (赤矢印). この反応は特定のチャンネルで特に強く認められる一方, 認められないチャンネルもあった.

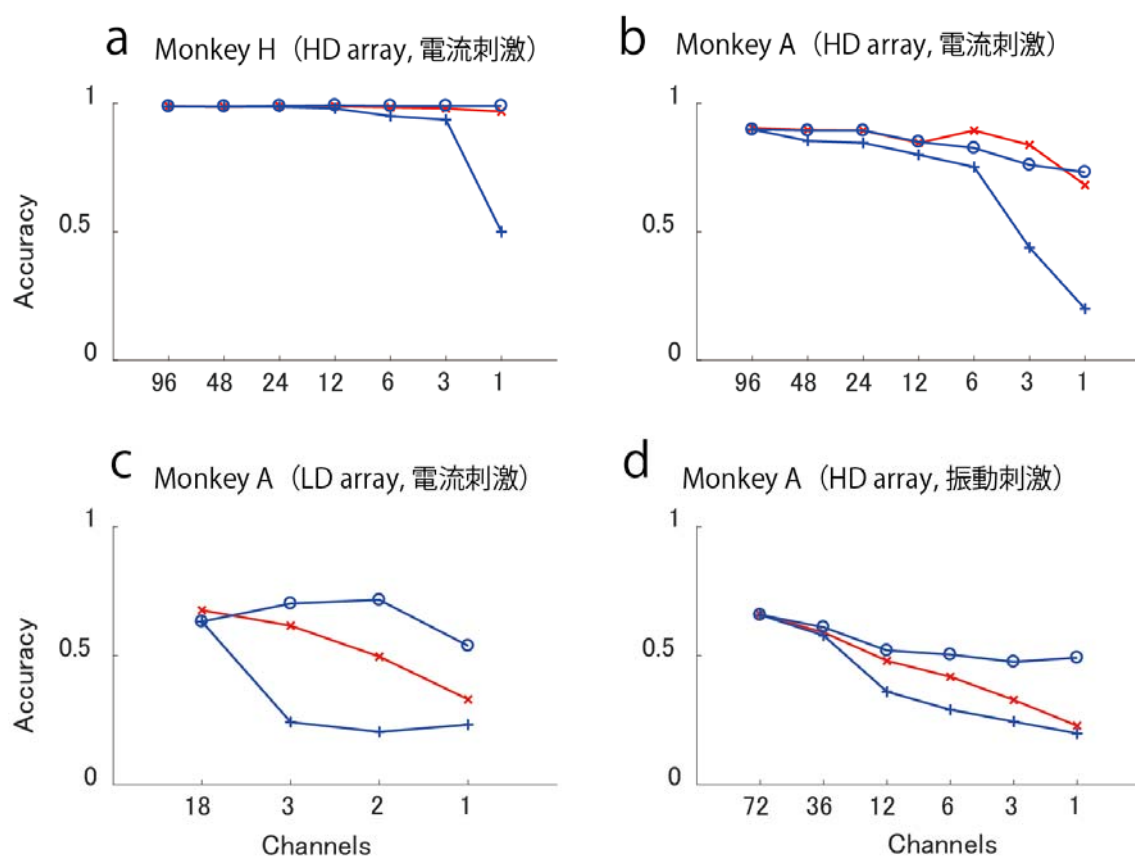


Figure 18 チャンネルサイズ・チャンネル数変化のシミュレーション結果

Monkey H (電流刺激), Monkey A (電流刺激) では 4 mA 条件を, Monkey A (振動刺激) では Strong 条件のデータを使用して解析を行った. 縦軸は Accuracy を示す, 横軸は Decimation もしくは Averaging 後のチャンネル数を示す. 赤線は Averaging 操作の結果得られた Accuracy を示す. ○付きの青線は, Decimation で得られた複数の Accuracy のうちで最も高い値を示す. +付きの青線は, 同様に最も低かった Accuracy の値を示す. Decimation 操作では, チャンネルの選択位置に対する複数の自由度が生じることに留意すること.

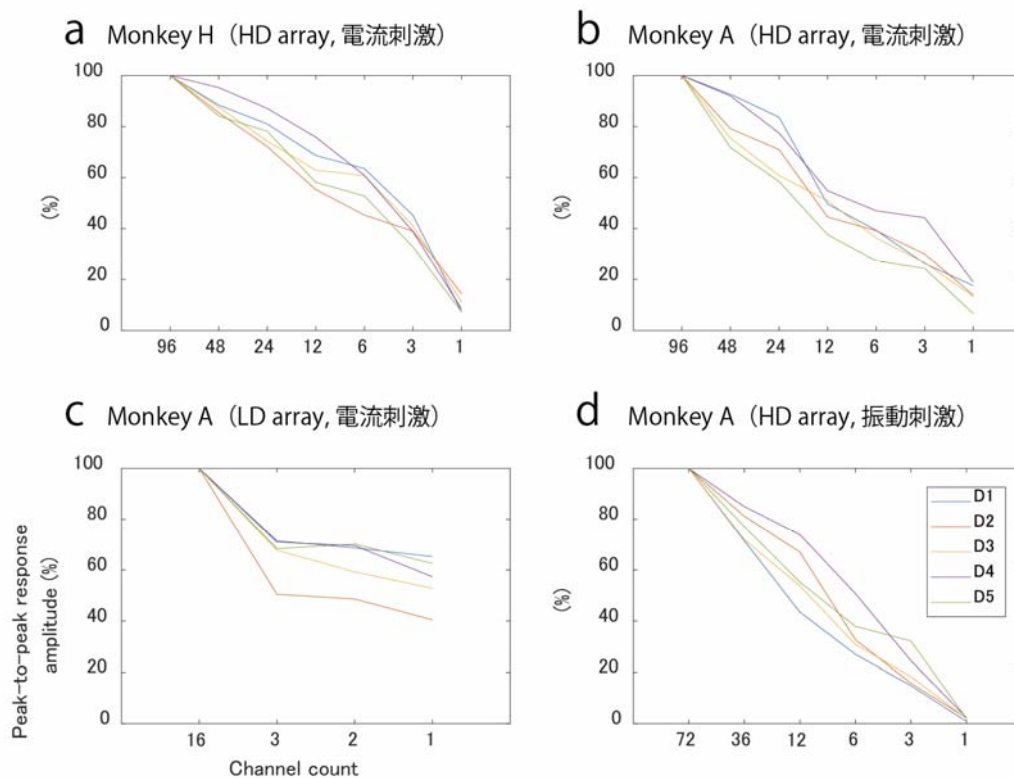


Figure 19 チャンネルサイズが誘発反応の振幅に及ぼす影響の検討

Averaging 操作を加えた際の誘発電位振幅（Peak-to-peak 値）の変化を示す．X 軸は Averaging 操作後のチャンネル数を示す．Y 軸は誘発反応の振幅を示し，最大チャンネル数（=最小チャンネルサイズ）に対するパーセンテージとして示した．色付きの各線は異なる刺激指に対応している．

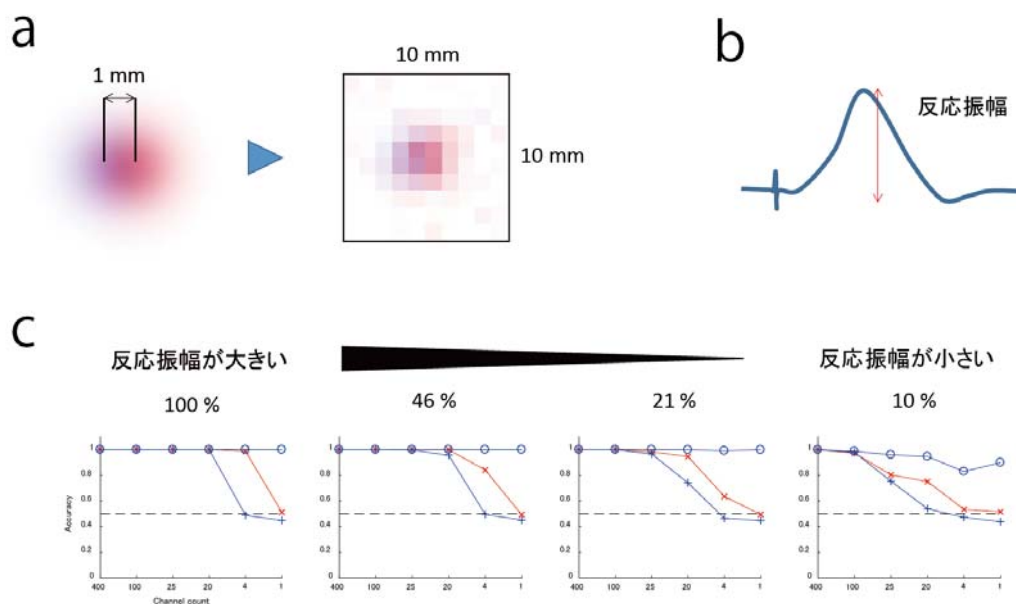


Figure 20 反応振幅と推定精度の関係（シミュレーション）

a: 誘発反応モデル. 2つの誘発反応を重ねて描画しており, 青が反応1, 赤が反応2を示す. 反応の中心間距離は1 mmとした. 右に, 一辺2 mm(電極全体のサイズ10 mm×10 mm)のモデル電極での計測結果を示す. b: 反応振幅の図示. 時系列信号において, 最大値と最小値の差(Peak to peak 値)を反応振幅と定めた. c: 反応振幅を変化させた際の, 電極数-推定精度プロット. プロット上の%値は, 反応振幅の大きさ(最大値を100%とした)を示す. 横軸が電極数を, 縦軸が推定精度を示した. ×付きの赤線が Averaging 操作による Accuracy, ○付きの青線が Decimation 操作による Accuracy 最高値, +付きの青線が Decimation 操作による Accuracy 最低値を示す. 破線はチャンスレベル(50%)を示す.

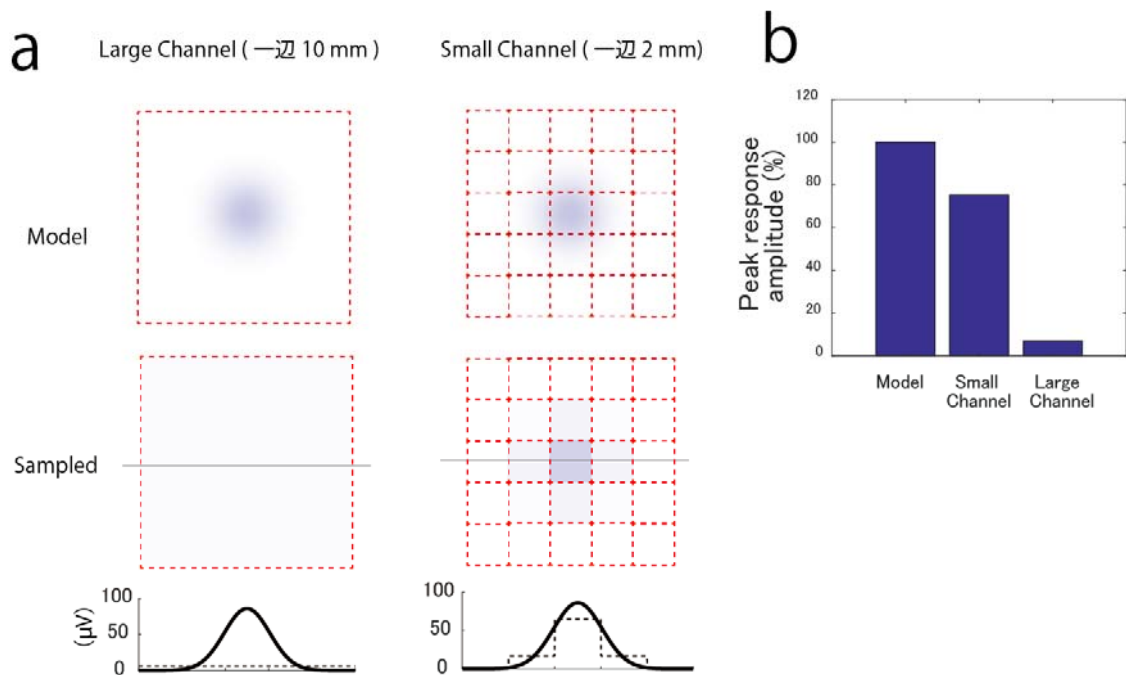


Figure 21 チャンネルサイズと反応振幅の関係 (シミュレーション)

平面上において、1種類の誘発反応が生じた状況を想定した。a: 左が大きいチャンネル (一辺 10 mm)，右が小さいチャンネル (一辺 2 mm)，それぞれのシミュレーション結果を示す。上段 (Model) は、モデルによって示される電位分布を示す。赤い破線は想定するチャンネルを示す。下段 (Sampled) は、想定したチャンネル上での電位分布を示す。さらに、下段 (Sampled) 中に黒実線で示される位置について、1次元電位分布を最下段のプロットに示した。実線がモデル電位分布を、破線が想定チャンネル上での電位分布を示す。

b: モデル電位，大チャンネルでの計測電位，小チャンネルでの計測電位それぞれについての最大反応振幅を示す。モデル電位における値を 100% として示した。

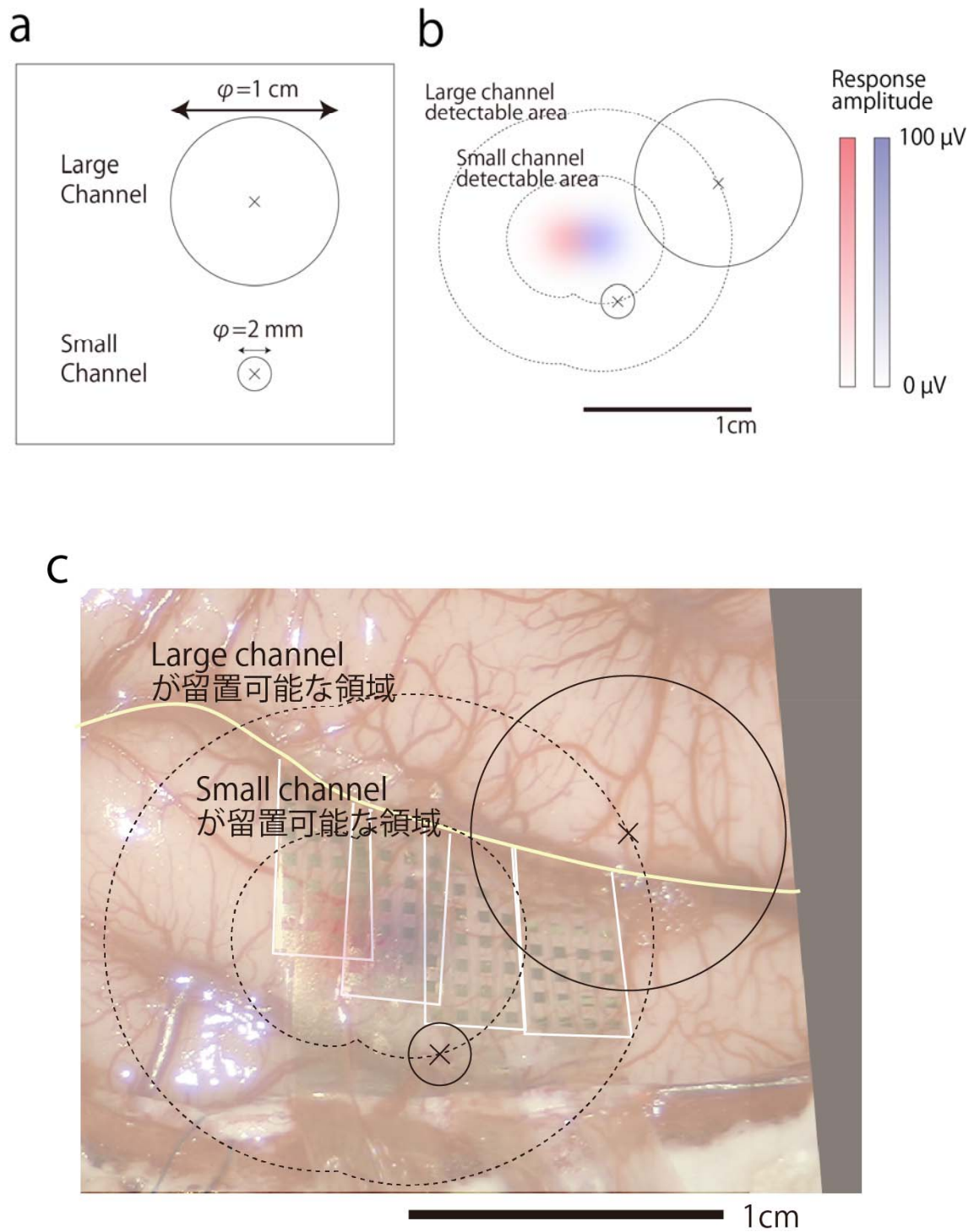


Fig. 22 チャンネルサイズと識別可能留置位置の関係 (シミュレーション)

a, b: 直径 10 mm と 2 mm の円形チャンネルを想定した。×印はチャンネルの中心を示す。誘発反応の中心間距離は 2 mm, 識別可能な最小電位差を 3 μ V とした。反応 A (赤色) の反応振幅は反応 B (青色) の振幅の 1/2 とした。破線で囲まれた領域は、各サイズのチャンネルの中心部 (×) を留置可能な領域を示す。内側の領域は ϕ 2 mm チャンネルの留置可能領域, 外側の領域は ϕ 10 mm チャンネルの留置可能領域を示す。

c: Monkey A の術中写真に結果を重ねて表示した。

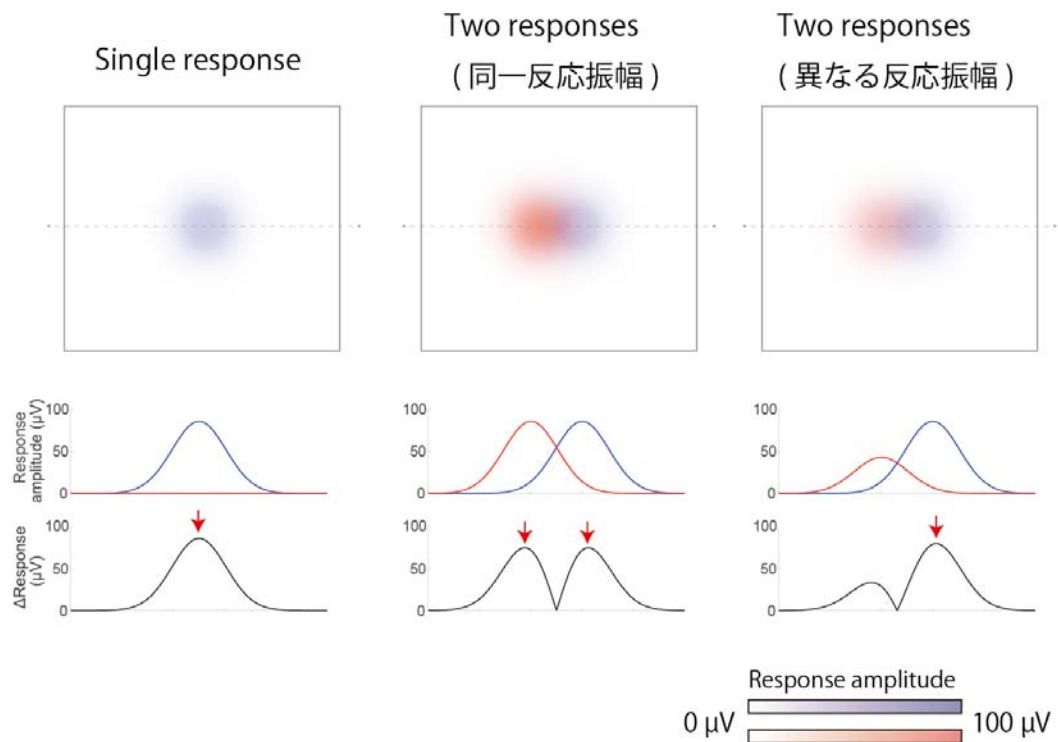


Figure 23 誘発反応の種類と至適センシング位置の関係（シミュレーション）

左から順に（１）単一の反応の有無を識別する状況，（２）２種類の反応（反応間距離 1 mm，反応強度は等しい）が生じ，いずれであるかを識別する状況，（３）２種類の反応（反応間距離 1 mm，一方の反応強度が他方の反応強度の 1/2）が生じ，いずれであるかを識別する状況を想定した．赤色が反応 A を，青色が反応 B を示す．上段の図は平面上での電位分布を示した．下段上（Response amplitude）のプロットは破線の位置における一次元電位分布を示す．下段下（ Δ Response）のプロットは，反応 A と反応 B の電位差の絶対値の分布を示す． Δ Response が最も大きくなる点が，最も良好な識別を行える点であると考えられる（赤矢印）

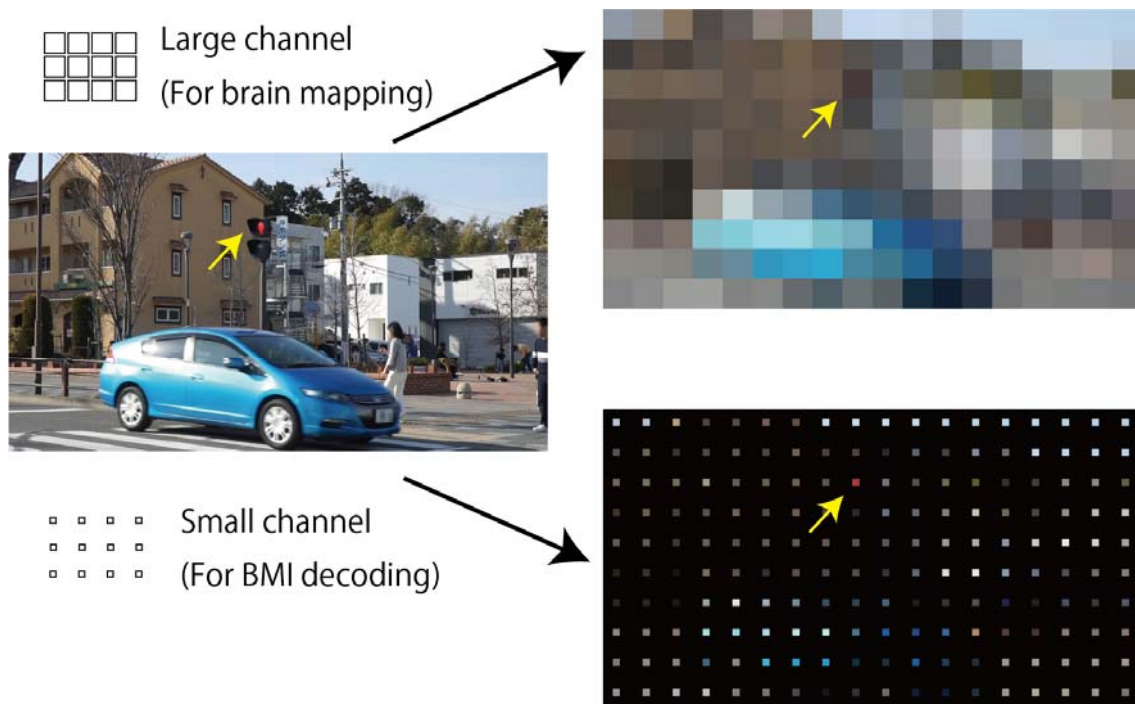


Figure 24 用途に応じた電極設計指針

機能的マッピングおよびデコーディングそれぞれにおいて、チャンネルサイズが計測信号に及ぼす影響を模式的に表した。左の元画像（1800 ピクセル×1000 ピクセル）に対して、一辺 100 ピクセルの大きさで再サンプリングを行った場合（右上）と、一辺 12 ピクセルの大きさで再サンプリングを行った場合（右下）における結果。右上では信号機の赤色が不明瞭であるのに対して（上，黄矢印），右下では明瞭に赤色が描出されている（下，黄矢印）。チャンネルサイズを小さくした場合，画像全体の概形はとらえづらくなるが，局所的な変化は検出しやすくなる。脳機能マッピングやイメージングにおいてはチャンネルを大きくすることが望ましいが，BMI におけるデコーディング用途では，チャンネルを小さくすることによって推定精度向上に繋がる可能性がある。

14補足図表

記録ファイル名	刺激指	刺激強度	解析対象	タイミング補正	データ除外理由
Block 01					*2
Block 02					*2
Block 03					*2
Block 04					*2
Block 05	D2	4 mA			*3
Block 06	D1	4 mA			*3
Block 07	D1	4 mA			*3
Block 08	D1	2 mA			*4
Block 09	D1	4 mA			Block-18 と条件重複
Block 10	D1	0.5mA			*4
Block 11	D3	2 mA		*1	*4
Block 12	D3	4 mA		*1	Block-26 と条件重複
Block 13	D3	1 mA			*4
Block 14	D4	1 mA	○		
Block 15	D4	4 mA	○		
Block 16	D5	4 mA	○		
Block 17	D5	1 mA	○		
Block 18	D1	1 mA	○		
Block 19	D1	4 mA	○		
Block 20	D2	4 mA	○	*1	
Block 21	D2	1 mA	○		
Block 22	D3	1 mA			*5
Block 23	D3	4 mA			Block-26 と条件重複
Block 24	D3	1 mA			*5
Block 25	D3	1 mA	○		
Block 26	D3	4 mA	○		

*1:これらのデータでは刺激トリガが誤ったタイミングで記録されていたため、刺激アーチファクトを参考にして補正を行った。

*2: 計測機器セットアップのためのテスト記録

*3: 刺激インターバルが 300 ms に設定されていたため、加算平均においてもハムノイズが除去不能であった

*4: 刺激強度調節のためのテスト記録

*5: これらのデータでは誘発波形が認められなかった。刺激アーチファクトも認められておらず、機器トラブルが示唆されるが詳細は不明。

付録 Table S1 計測データファイルの詳細 (Monkey H, HD array, 電流刺激)

条件の重複したブロックでは最後に記録したデータを使用した.

記録ファイル名	刺激指	刺激強度	解析対象	データ除外理由
Block 01	D3	4 mA		*1
Block 02	D4	4 mA	○	
Block 03	D5	4 mA	○	
Block 04	D1	4 mA	○	
Block 05	D2	4 mA	○	
Block 06	D3	4 mA	○	
Block 07	D3	1 mA	○	
Block 08	D4	1 mA	○	
Block 09	D5	1 mA	○	
Block 10	D1	1 mA	○	
Block 11	D2	1 mA	○	
Block 12	D3	1 mA	○	

*1: 計測機器セットアップのためのテスト記録. Block-06 と同一条件であり, 一致したデータが得られた.

付録 Table S2 計測データファイルの詳細 (Monkey A, HD array, 電流刺激)

記録ファイル名	刺激指	刺激強度	解析対象	データ除外理由
Block 01 - 15	D1-5	1, 4, 6 mA		*1
Block 16	D5	6 mA	○	
Block 17	D5	4 mA	○	
Block 18	D5	1 mA	○	
Block 19	D4	6 mA	○	
Block 20	D4	4 mA	○	
Block 21	D4	1 mA	○	
Block 22	D3	6 mA	○	
Block 23	D3	4 mA	○	
Block 24	D3	1 mA	○	
Block 25	D2	6 mA	○	
Block 26	D2	4 mA	○	
Block 27	D2	1 mA	○	
Block 28	D1	6 mA	○	
Block 29	D1	4 mA	○	
Block 30	D1	1 mA	○	

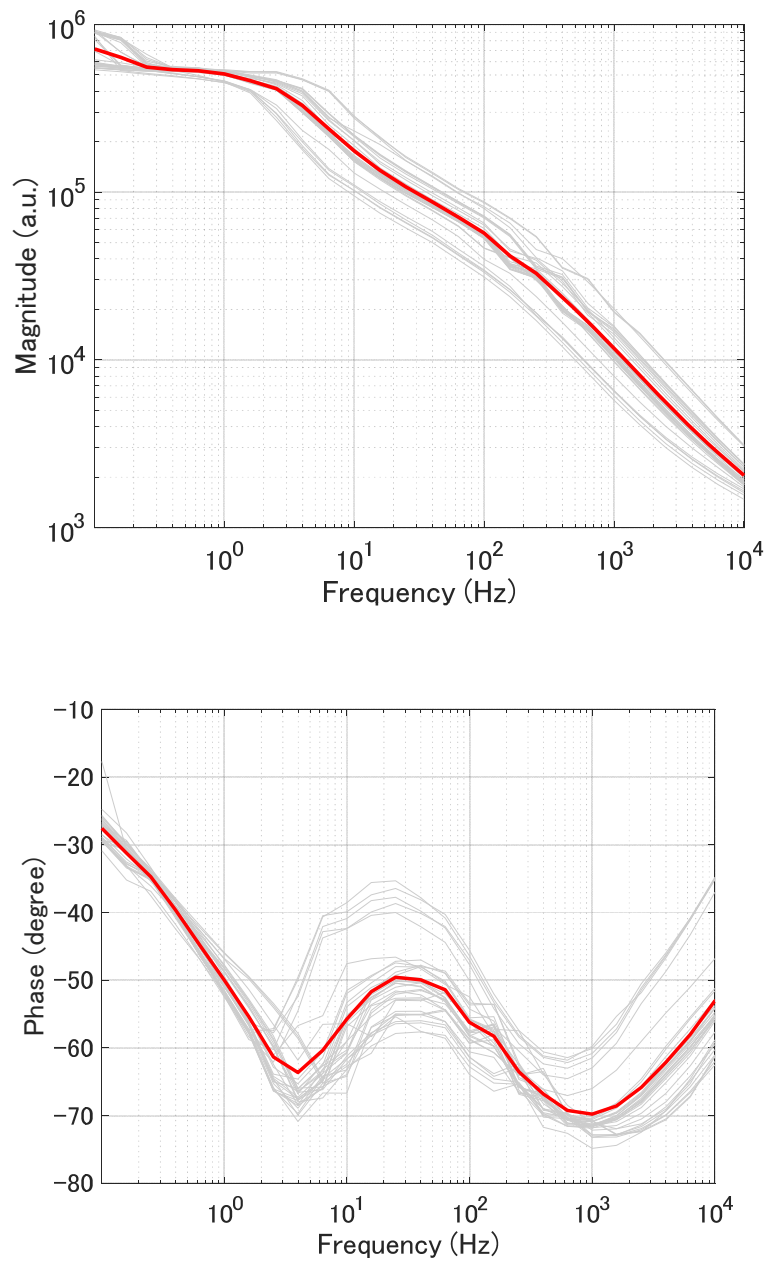
*1: 指電流刺激において、遠位側の電極をアノードとして刺激を行っていたため除外した。

付録 Table S3 計測データファイルの詳細 (Monkey A, LD array, 電流刺激)

データファイル	除外チャンネル
Monkey H (HD array)	Ch 63, 76
Monkey A (HD array, 電流刺激)	Ch 135 (+ patch 3)
Monkey A (HD array, 振動刺激)	(patch 3 + patch 4 の外側 1 列)
Monkey H (LD array)	Ch 10, 18

付録 Table S4 破損もしくは計測されなかったため解析除外したチャンネル

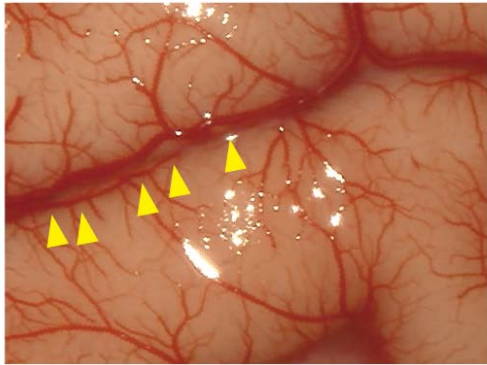
チャンネル番号は内部仕様に基づくものであり，アレイ上での位置を意味しないことに留意すること．



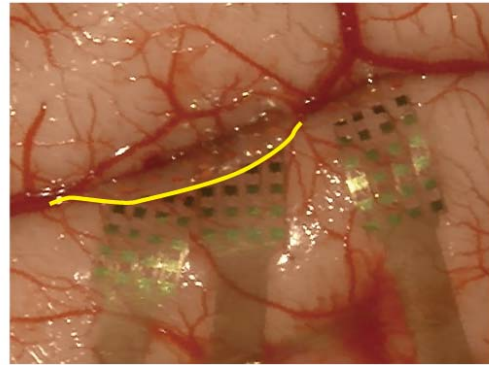
付録 Figure S1 HD array のインピーダンス測定結果

電極パッチ 1 枚を測定対象とし、パッチ内に含まれる全 32 チャンネルを個別に測定した。灰色のトレースがそれぞれのチャンネルの測定結果を示す。赤いトレースは全チャンネル平均を示す ($n=32$)。測定に使用した電極は本文中で測定に使用したものとは異なるが、同じ設計・製造工程を経て作成されたものである。

a Before placement

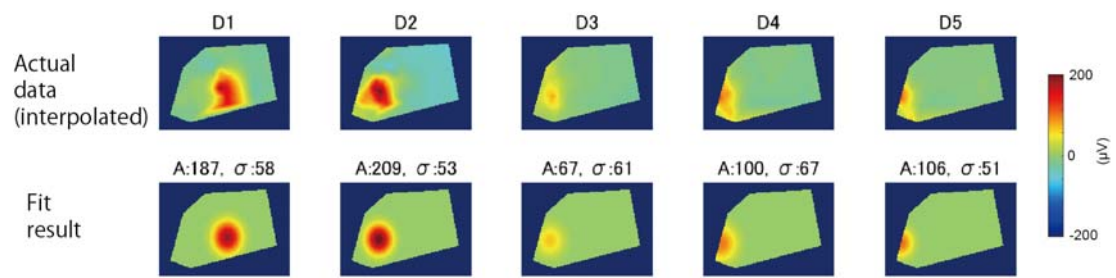


b After placement



付録 Figure S2 電極の中心溝内への留置 (Monkey H)

a: 電極留置前の皮質写真を示す。写真上方が前方，右方が外側である。黄色い矢印で示されているのは中心溝に沿って走行する小血管である。この血管の走行ラインを中心溝後面と中心後回間の境界線と定めた。b: 電極留置後の皮質写真を示す。電極を通じてメルクマールたる小血管を透見することができる。電極留置後の小血管の位置を黄実線で示す。この実線より前方は中心溝内，後方は中心後回と定義した。



付録 Figure S3 SEP 反応のガウスモデルフィット

Monkey H, 1 mA のデータからフィットを行った．上段は実際のデータ（補完後）における電位分布，下段はフィットによって得られたパラメータに基づき描画した電位分布を示す．下段上の A, σ は対応するフィットパラメータを示す．