

「中枢神経刺激型人工感覚デバイスの基礎研究 —ロングライフタイム神経電極の開発」研究経過報告

平成 28 年 4 月 21 日受付

赤 崎 孝 文*

目 次

はじめに

1. 多次元生体情報データベースのシステムの開発
 - (1) システム開発のポリシー
 - (2) システムの概要
 - (3) システムの検討
2. 神経科学分野実験動物としての霊長類実験動物コモンマーモセットの導入について
 - (1) 実験動物の導入
 - (2) 導入方法
 - (3) 神経科学分野での応用検討

キーワード：コモンマーモセット，高次脳機能解析システム，生体情報，データベース，科学データ共有

はじめに

本研究課題は、ヒトと機械をつなぐ技術である Brain Machine Interface を応用した日常生活動作 (ADL:Activity of Daily Living) 補助デバイス開発の基礎研究として、日常活動中の生体信号計測および有効な刺激デバイスの開発を目指している。本年度は解析に必要なシステムであるデータサーバ・アプリケーションサーバの開発を実用レベルに押し上げること、および実験動物の日常動作の観察環境の構築を行った経過を報告する。

1. 多次元生体情報データベースのシステムの開発

(1) システム開発のポリシー

近年のビッグデータブームに見られる様に、様々な分野で多種多様なデータが収集されて活用されている。しかし、多種多様な収集目的と収集方法で取得されたデータには互換性がなく、データを横断的に応用するためにはデータフォーマットの統一および解析手法の一般化が鍵となる。本研究課題

* 京都産業大学コンピュータ理工学部

では、神経科学分野で収集されることが多い「脳波」「筋電位」「脳活動に依存した脳血流量」「精神活動に依存した皮膚抵抗」などの生理指標データ、および現実空間上の「物体の位置情報（測定対象の位置情報を含む）」「気温」「室温」などの観測データなどを一元的に管理するデータベースシステム（以下データストアサーバ）の構築を目指した。あわせて、データ取得および解析を行う研究者とデータ利用者のインターフェースとしてアプリケーションサーバ（以下データ解析サーバ）を構築した。今回収集するデータは個人情報を含むため、個人情報保護に関する仕組みに重点を置き、システムの実装を行った。また、データを取得者の権利（研究者の権利）およびデータ提供者の権利等も考慮し、データベースの利用者、データの提供者（被験者）、データの取得並びに解析を行った者の3者がWin-Win-Winとなるシステムデザインを行った。

(2) 構築システムの概要

今回構築したシステムの概要を図1に示す。システムは機能を分散した2つの柱からなる。一般的にデータを取得してシステムに提供する者（多くの場合、研究者）は、それぞれの持つ測定装置を使い、それぞれの研究目的に沿った測定プロトコルでデータを取得する。データストアサーバ（図1、左下）は、取得されたデータ（Raw Data）に加えてデータの構造や実験条件、個人情報保護に関する制限などを記載したデータ（Format File）とともにサーバに送信する。個人情報保護に関する制限は、基本的に研究者が指定するが、被験者からデータ取得に関する同意を得る際に指定された希望を元に設定することも可能などところが本システムの特徴である。データストアサーバはFormat Fileを元にRaw Dataを解析し、画一化されたデータ形式（Neuroshare形式:科学研究費特定領域研究「統合脳」の研究リソース「マルチニューロンデータの解析支援環境の整備」、株式会社 国際電気通信基礎技術研究所（ATR）神経情報学研究室「脳・行動データ共有のためのツール」、G-node neuroshare tools等で利用されている）に変換して保存する。ファイル形式が画一化されることにより、以後のデータ解析に共通の手順や手続きで解析処理が可能となる。

一方、データ解析サーバ（図1、右下）は、利用者からの対象データの絞り込みや解析方法などの要求を受け付け、対象となるデータの特定を行い、解析の方法などを決定する。この情報は利用者から見えない形でデータストアサーバへ送信される。データストアサーバは受け取った情報を元に登録データへアクセスし、決められた手順で解析を行った結果を出力する。この際、研究者および被験者が指定する個人情報保護要件に沿って適宜データが削除されて提供される。また、研究者および被験者による提供データであることを示す情報が暗号化されて埋め込まれることで、解析データを利用した研究への寄与を明確にできる。

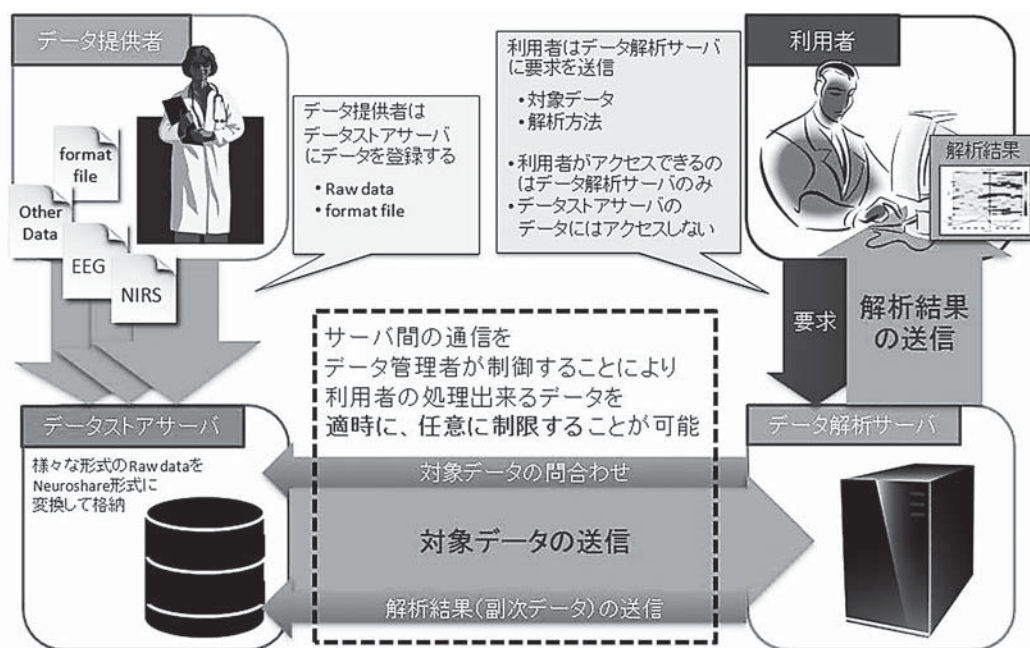


図1 構築システムとデータ提供者（研究者）・利用者の関係

(3) システムの検討

これまでに同様のデータ共有システムは幾度となく提唱されてきたが、広範な神経科学データを扱う実用的システムは運用されていない。その理由は、データを提供する側に何らメリットがない上に、利用してもらうための工夫が論文作成以上に必要だからである。

一方、遺伝子探索分野では複数のデータベースシステムが稼働して有効活用されており、有効なツールであるとともに多大な成果も上がっている。これは遺伝子配列の登録者の権利が保護されているからである。

本システムでは提供データを利用して成果を上げようとする利用者側に、データ提供者の権利・利益を保護することを明確に意識してもらうための仕組みを組み込んだ。また、データの正当性を示すための仕組みも組み込んだ点が有益であると思われる。

2. 神経科学分野実験動物としてのコモンマーモセットの導入について

(1) 霊長類実験動物を導入する目的

2014年度に科学技術振興機構（JST）が開始した「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」では、ヒトを見据えた霊長類の高次脳機能に関する研究を推進するため、コモンマーモセット（学名：*Callithrix jacchus*、霊長目オマキザル科マーモセット属）を対象動物として神経細胞レベルでの神経回路網活動様式の解明を開始した。2014年には雌のマーモセットの全ゲノム配

列が解明された。また霊長類で唯一遺伝子改変（トランスジェニック）動物が作成されたこともあり、神経科学のみならず実験動物として期待されている。本研究課題では、個体の行動観察と、様々なタスクや自由行動を行っているときの神経活動記録を行い、神経細胞レベルの活動様式との関係を調べることを目的として、コモンマーモセットの導入を行った。

(2) 実験動物飼育施設

2014年度より継続的にコモンマーモセットを導入し、飼育環境への馴化と、実験者への馴化を行った。飼育に先立ち、実験動物の繁殖および配給を行っている日本クレア（本社：東京都目黒区、繁殖供給所：岐阜県加茂郡八百津町）へ出向き、飼育環境の調査を行い、学内に同等以上の環境を整えた。飼育室環境は室温 25℃、湿度 55 ± 10% で通年制御した。室内の明暗環境は、自動制御により 7:00 から 19:00 の間を明環境（蛍光灯）とし、19:00 から 7:00 間では完全暗環境とした。実験動物の観察は、基本的には午前中に観察、給餌および室内清掃、午後に馴化作業を行い、嗜好品（カステラ）を与え、夕方消灯前に観察および給餌を行い、これを平日サイクルとした。平日の月曜から金曜日まで平日サイクルとし、土曜日は夕方までに馴化作業以外の作業を終え、多めに給餌した。日曜日は基本的にはすべての作業を行わなかった。2014年度に試験的に2頭（1歳令：自然保育♂1、人工保育♀1）を、2015年度に2頭（9～10ヶ月令：自然保育♀2）を導入した。

(3) 神経科学分野での応用検討

学内飼育飼育施設に内在する問題点を検証した結果、2014年度に試験導入した2頭は、学内飼育飼育施設の不具合により体調を崩したり死亡することはなかった。事前の繁殖供給所の訪問時に、ヒト由来の感冒感染や環境変化ストレスによる下痢および脱水を引き起こし、治療困難なまま死亡することがまれにあるという報告を受けていたが、先行導入検証では報告されている不具合は生じなかった。しかし2015年に導入した2頭のうち1頭は、飼育開始後7ヶ月目（1歳5ヶ月令時）の日曜日～月曜早朝の間に突然死した。死因究明のための解剖は行わなかったが、外部観察により、腹部に内容物がほとんど無いことがわかった。便の状態は確認できなかったが、水様便の可能性がある。この時間帯は24時間以上、実験動物を観察できなかった時間帯であり、このようなトラブルを回避するために、通常の直接観察による状態確認のほか、カメラによる遠隔観察や、行動解析実験を兼ねた24時間行動解析と行動異常の検知・通知システムの導入などを検討する必要がある。

コモンマーモセットは、本章第1節で触れたJSTによる「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」や国内研究機関での応用促進が進んでおり、高次脳機能解明のモデル実験動物としての利用が促進されると思われる。その中で、動物の特性を考慮した神経活動および日常生活動作の収集／解析プラットフォームを提供することは有意義と思われる。

謝辞

本研究課題は、京都産業大学第3次総合研究支援制度「新規研究課題挑戦支援プログラム」課題名：中枢神経刺激型人工感覚デバイスの基礎研究—ロングライフタイム神経電極の開発（課題番号：E1506）の支援を受けて実施した。また、データベースシステムの構築では本学大学院 先端情報学研究科 川崎雅央くんの研究協力が重要な役割を担った。この研究に協力いただいたことに感謝する。

参考文献およびリソース

「マルチニューロンデータの解析支援環境の整備」科学研究費特定領域研究「統合脳」研究リソース（2016年3月時点のデータを参照）<http://www2.bpe.es.osaka-u.ac.jp/multineuron/POMU-Lab/index.html>

「脳・行動データ共有のためのツール」株式会社 国際電気通信基礎技術研究所（ATR）神経情報学研究室（2016年3月時点のデータを参照）<http://www.cns.atr.jp/dni/download/data-sharing-tool>

G-node neuroshare tools, (2016年3月時点のデータを参照) <http://www.g-node.org/projects/neuroshare-tools>

Neuroshare - Open data specifications and software for neurophysiology -

Neuroshare project Working Group (Tim Bergel et al.). API (2016年3月時点のデータを参照) <http://neuroshare.sourceforge.net/>

The common marmoset genome provides insight into primate biology and evolution. The Marmoset Genome Sequencing and Analysis Consortium (Kim C Worley et al.). (2014) *Nature Genetics* 46, 850-857

Generation of transgenic non-human primates with germline transmission. Sasaki et al. (2009). *Nature* 459, 523-527

Progress report: Basic research for Brain Machine Interface device by electrical stimulation of central nervous system – developing of Long Life Time neural stimulating electrode

Takafumi AKASAKI

Contents

Introduction

1. Development of Multi-dimensional database system for Biological Information
 - (1) System development policy
 - (2) System overview
 - (3) Discussion
2. Using non-human primate in laboratory experiment for neuroscience research
 - (1) Purpose of using non-human primate in laboratory experiment
 - (2) Apparatus and method for Laboratory animal breeding facilities
 - (3) Discussion

Keywords : common marmoset, high-order brain function analysis system, biological information, database, scientific data sharing