

文部科学大臣賞

地磁気を利用した神経補綴

～脳チップ移植で新感覚を創る～

東京大学大学院 薬学系研究科 薬科学専攻 博士課程二年

のりもと
乗本 裕明

1. 緒言

渡り鳥は地磁気を知覚することによって、遠く離れた目的地に迷うことなく辿り着くことができる。ヘビは赤外線を知覚することにより暗闇においても獲物の正確な位置を把握できる。最近ではネズミが50kHzの超音波を出して「笑い」、他のネズミとコミュニケーションをとることも報告されている。このように動物は種特有の知覚世界をもって生きており、それは特有の「感覚器」を用いて外界情報を検知し、脳内で再構成することによって達成される。しかし、脳が生得的に与えられていない感覚情報を理解する能力があるかは証明されていない。たとえば、地磁気や赤外線などの我々哺乳類が感知できない情報を脳に直接送る方法が開発されたとき、被験体は、その新奇な情報をすみやかに受け入れ、自己の感覚や定位を再定義できるだろうか。本研究では、人工センサーを脳に移植し、受容する感覚を拡張できるかどうかを検証した。つまり、**新奇な感覚器を脳に接続する**という発想である。これは「神経補綴 (neural prosthetics)」として知られる近年開発された手法の発展的応用である。従来の方法はあくまでも生得的な感覚・運動への適用に限定されたが、**本研究では非生得的な環境情報の感知へと拡張する**。このセンサーを盲目の成体ラットの脳に埋め込むことによって、失われた空間把握能力を回復できることを見出した[1]。

2. 脳の柔軟性を利用した感覚拡張デバイスの提案

哺乳類の脳には視覚野、聴覚野など、感覚の名が与えられている領野が存在するが、それらの領野は必ずしも感覚器官と一対一の関係ではない。例えば、点字の知覚的処理には体性感覚系が関与していると考えられるが、視覚障害者が点字判読や、その他の触覚弁別課題を遂行する際には一次視覚野 (V1) が活動することが確認されている [2]。また、視覚障害者と健常者とは、触覚弁別課題を実施する際に異なる感覚器に関与した神経回路が活性化することが示されている [3]。

Surらは、フェレットの網膜神経細胞の軸索を外科手術により再配置することで、聴覚皮質において視覚情報の方位選択性を観察することに成功した [4]。このことから、人工的に神経回路を再配線することで、各々の領野が一度も処理したことのない環境情報でさえも処理することが可能であることが示唆された。

では、その新たな環境情報が、生物が生来感知することのできない、未知のものであったとしたらどうであろうか。哺乳類をはじめとする多くの生物は、目や耳といった感覚器を用いて光や音など様々な環境情報を電気シグナルに変換し、それらを知覚して生きている。しかし、考え方を換えれば、自然界に数多く存在する環境情報の内のごく限られたものだけを感じとっているにすぎないともいえる。たとえばヒトは磁気や紫外線、放射能などを感知することはできず、それらの存在や強さが自身の意識にのぼることはない。

このような背景を受けて、私は人工感覚器を脳に直接埋め込むことで、生来保有する感覚器だけでは感じとれない情報を理解できるようになるのではないかと考えた。それを検証するために、磁界の向きを感知し、脳へ電気シグナルを送る「地磁気センサー脳チップ」を開発した。新奇感覚として地磁気を用いた理由は、地磁気が安定した環境情報であり、かつシンプルな行動実験系を用いて検証することに最も適した媒体の一つであるためである。また、感覚器の定義が「物理的・化学的刺激を受容し、その刺激を中枢に伝える器官 [5]」であるこ

とからも、本センサーは感覚器であるとみなすことができる。本研究は、このセンサーを目を縫合したラット(以下盲目ラット)の脳に刺激電極を介して接続することにより、ラットが生来感知することのできない地磁気情報を知覚し、活用することができるようになるか確かめることを目的とした。

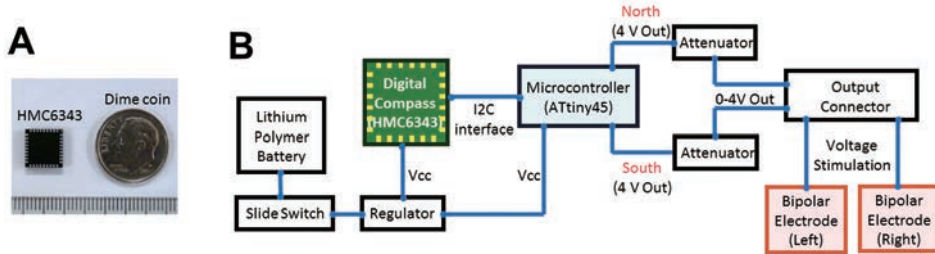


図1 本研究に用いた HMC6343 型磁気チップ (A) および回路図 (B)。真北 $\pm 20^\circ$ または真南 $\pm 20^\circ$ を向くと、刺激電極から電圧が出力されるように設計した。



図2 作成した磁気センサー脳チップの写真

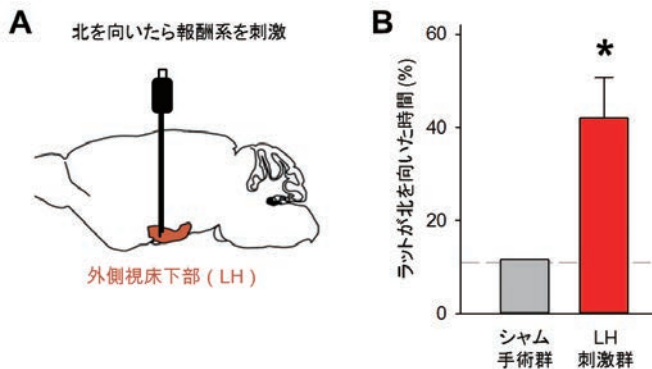


図3 (A) 刺激電極を右側の外側視床下部 (LH) に刺入し、ラットが北 (真北 $\pm 20^\circ$) を向いた時に電圧を出力した。(B) ラットにオープンフィールド上を自由に探索させ、北を向いた割合を算出した。LH を刺激した群はシャム手術群と比べ、北を向く時間が有意に長かった (LH 刺激群: $N = 4$ 、シャム手術群: $N = 3$ 、 $P < 0.05$ 、Student's t -test)。灰色の点線はチャンスレベルを表す。

3. ラットコンパスの作成

本研究を遂行するにあたり、まず磁気感覚を付与する地磁気センサーを作成した(図1、2)。地磁気センサーを刺激電極と組み合わせることにより、ある特定の方向を向いた時にだけ刺激電極から電圧が出力される。

次に、作成した脳チップがワークするかどうかを調べるために、電極を成体ラット(7-10週齢)の外側視床下部(LH)に刺入した(図3A)。LHは報酬系の一部であり、ここを電気刺激すると「気持ちよく」なることが知られている。このラットが北を向いたら刺激が送られるようにセンサーを設定した。すると、電極を他の部位に埋め込まれたラットと比べて北を向く時間が有意に長くなった(図3B)。これは、ラットが「北」と「気持ちよさ」との関連性を学習したことを意味している。本結果から、作成したセンサーが狙い通りワークすることが確認できた。

4. 付与された磁気感覚の活用

①地磁気情報を手がかりとするタスクを解くことができる

本研究の鍵は、ラットが新たに付与された感覚を用い、課題を解けるようになるかどうかにある。そこで、7-10週齢の目を縫合したラット(以下盲目ラット)の両側の一次視覚野(V1)に磁気センサーを埋め込んだ後に、方向情報を手掛かりに用いるT字型迷路課題を行った(図6A)。ラットは北向きもしくは南向きからスタートして、いずれの場合も東側のアームに進入すると成功報酬の甘いペレットを食べることができる。センサーは、ラットが北を向いたら右側のV1を、南を向いたら左側のV1を、それぞれ刺激するように設定した(図4、5)。この試行を一匹当たり一日に20回行い、成功率の推移をプロットした。すると、センサーを装着した群(以下盲目+センサー群)は曲がるべき方向をすみやかに学習した(図6B)。この成績はセンサーのスイッチ依存的で、ラットが十分に学習した後にスイッチを切って同じタスクを行かせたところ(7日目、8日目)、チャンスレベル付近まで成績が低下した。9日目に再びスイッチをオンにすると高い成功率を示したことから、ラットが地磁気情報を用いてタスクを解いたことがわかる。また、V1とは異なる脳部位にセンサーを埋め込んだ時にもタスクを解くことができるかどうかを調べるために、盲目のラットの一次体性感覚野(S1)に刺激電極を刺入し同じタスクを行った。すると、V1を刺激した群と同様にT字型迷路試験を学習することが確認できた(図7)。

次に、新たに6匹の成体ラットを用いて同じ試験を行い、7日目から報酬を逆側(西側)のアームに配置した。すると、はじめは間違えて東側のアームに進入したが、わずか十数試行の間に曲がる方向が西側へスイッチした(図6C)。これは、ラットが本タスクの概念を理解しており、それを瞬時に「逆」に切り替えることができたことを示唆する。

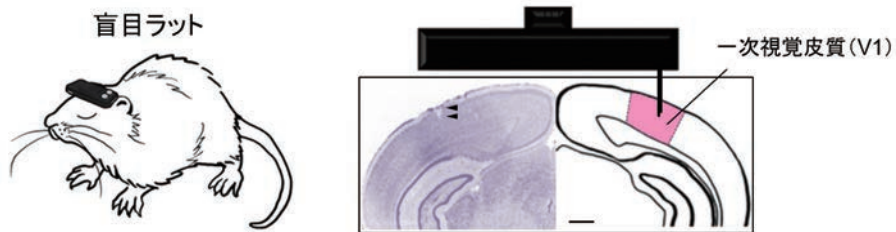


図4 盲目ラットの両側の一次視覚皮質 (V1) に刺激電極を刺入した。Scale bar = 1mm

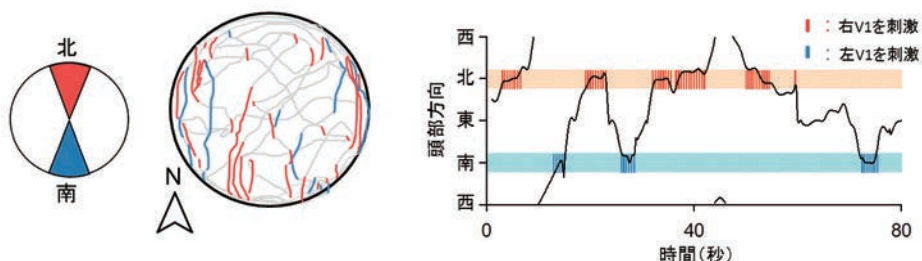


図5 (左) ラットが北 (真北 $\pm 20^\circ$) を向いた時に右側の V1 を、南 (真南 $\pm 20^\circ$) を向いた時に左側の V1 を、それぞれ刺激した。(中央) オープンフィールド上をラットが移動したトレースを灰色で表した。右側の V1 に刺激が入った位置を赤色で、左側の V1 に刺激が入った位置を青色で、それぞれ示している。(右) 刺激のタイムコース。ラットの頭部の方向と V1 への刺激がリンクしていることが確認できた。

②地磁気感覚を作業記憶として蓄えることができる

次に、ラットが V1 に送られる方角シグナルをどのように活用しているかを調べるために、次のような行動実験を行った。

- (i) 脳チップのスイッチをオンにした状態でスタートボックス内を 30 秒間自由に行動させる。
- (ii) その後スイッチをオフにし、T 字型迷路試験を開始する。

もし、ラットが分岐点において地磁気情報を集めているとすれば成功率はチャンスレベル付近を推移するはずである。しかし実際にはスタート前にセンサーのスイッチをオフにしてもラットはタスクを解くことができた (図 8B)。これは、ラットがスタートボックス内で積極的に方角情報を収集・保持し、これから始まる課題に備えていることを示唆するものである。また、報酬にたどり着くまでの時間を測定したところ、盲目+センサー群および正常群と、盲目のラットの間には有意な差を認めた (図 8C)。これは、ラットが迷路をスタートする前にすでに曲がる方向の意思決定をしているために見られた現象であると考察した。本結果から、新奇な感覚情報も既存の感覚と同様に、記憶のプロセス [6-11] を経て高次機能によって処理される可能性が示唆された。

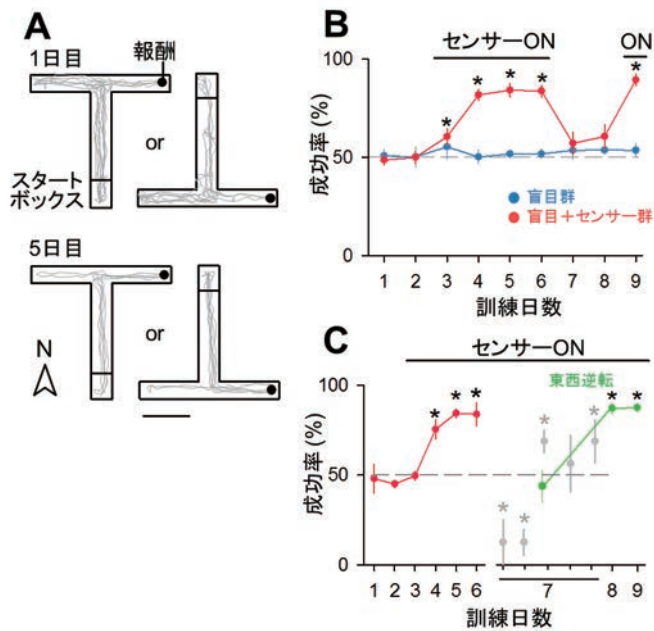


図6 方角情報を手がかりとするT字型迷路試験

迷路上の照明は一様にし、65dBのホワイトノイズ存在下でタスクを行った。また、迷路全体をペレットの匂いのする液体で拭くことにより報酬の匂いをマスクした。(A) ラットは北向きまたは南向きからスタートし、東側のアームに曲がれば報酬を食べることができる。灰色の線は1匹のラットが1日目および2日目に実際に移動したトレースを20試行分重ね合わせたもの。(B) 成功率の推移。センサーのスイッチをONにしている間、盲目+センサー群は成功率が有意に上昇した(盲目+センサー群: N = 11、盲目群: N = 10、* $P < 0.01$ Z-test for a proportion)。灰色の線はチャンスレベル。(C) 7日目に報酬の位置を西側のアームに切り替えた。一日の間に報酬の置かれているアームを学習した(N = 6、* $P < 0.01$ 、Z-test for a proportion)。

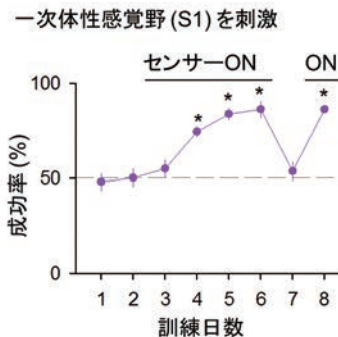


図7 一次体性感覚野を刺激した時のT字型迷路試験の成功率の推移

V1を刺激した群と同様、センサーがONの時のみ、報酬のあるアームを学習することができた(N=4、* $P < 0.01$ Z-test for a proportion)。

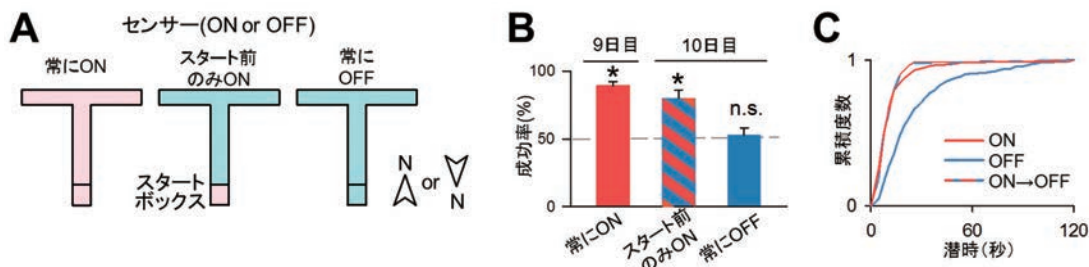


図8 ラットは新奇感覚を作業記憶として蓄え、その後のタスクに活用することができる

(A) スタート直前の30秒間のみスイッチをONにする群(中央)を設けた。(B) スタート前のみON群も、チャンスレベルより有意に成績が高かった(N = 6, * $P < 0.01$ Z-test for a proportion)。(C) 報酬にたどり着くまでの潜時を累積度数分布で表し比較した。スタート前のみONの群は、常にOFFの群より有意に早く報酬に辿り着いた(* $P < 0.001$, Kolmogorov-Smirnov test)。

③ 盲目ラットの空間把握能力の補完を実現した

これらのラットが、より複雑な環境下でもセンサーを活用できるかどうかを調べるために、五本腕迷路試験を行った(図9A)。ラットを3つのスタートボックスのうちどれか一つに入れ、30秒間待機させた。その後スタートさせ、2つのエサ(報酬 A、B)を食べるまでにかかった時間および間違えてエサのないアームに進入した回数を測定した。すると、どちらのパラメータも、盲目+センサー群は正常群(目の見える無処置のラット)と非常に類似した学習曲線を描くようになった(図9B、C)。盲目群の成績は低い水準を推移していたが、5本のアームへの総進入回数を比較したところ、盲目群のアームへの進入回数が他の2グループよりも有意に多かったため、この結果は盲目ラットのモチベーションが低下したことによるものではないことがわかった(図10)。

さらに、センサーを装着したラットが本タスクを戦略にもとづいて解いているかどうかを調べるために、スタート後のはじめの分岐点で曲がる確率を算出した(図4D)。すると、盲目群がすべての場合において直進する傾向にある一方で、正常群および盲目+センサー群はスタートボックス1および2からスタートした時は曲がり、3からスタートした時は直進する傾向にあった。つまり、盲目+センサー群ははじめの分岐点ですでに最適な選択肢を選ぶことができていた。

これらの結果は、盲目+センサー群は、視覚皮質に送られる人工シグナルを視覚と同じように使いこなし、自身が置かれた位置を把握していることを意味している。これは、脳が経験したことのない、全くの新奇な感覚でさえも他の感覚と同じように柔軟に活用できることを示唆するものである。

④ 認知地図の形成

さらに、迷路試験を終えた翌日、センサーのスイッチをオフにして同じタスクを解かせた(図11)。すると驚くべきことに、はじめこそ成績は大きく低下したが、ラットはその日のうちに学習し、課題を解けるようになった。これは、迷路の空間を事前に経験しておく、磁気感覚が失われた状態でもタスクを解けるようになることを意味する。既存の感覚が失われたときにも同様の現象が観察されるかどうかを検討するために、迷路試験を終えた正常群

のラットに、照明をオフにした状態で再度同じタスクを解かせた(図12)。すると、はじめこそ成績は低下するがその日のうちに学習するという、盲目+センサー群と非常に類似した挙動を示した。このことから、空間を事前に経験しておく、手がかりとして用いていた感覚が失われた状態でもタスクを解けるようになることが明らかになった。本結果は、先行研究の、いったん空間の構造を把握した後であれば視覚などの感覚を遮断しても、場所細胞や頭部方向細胞などの脳内空間表象は維持されるという報告と一致する[12]。以上の結果から、本研究で用いたセンサーが、少なくともこの迷路課題を解く上では視覚系と同等の情報源として機能していることが示された。

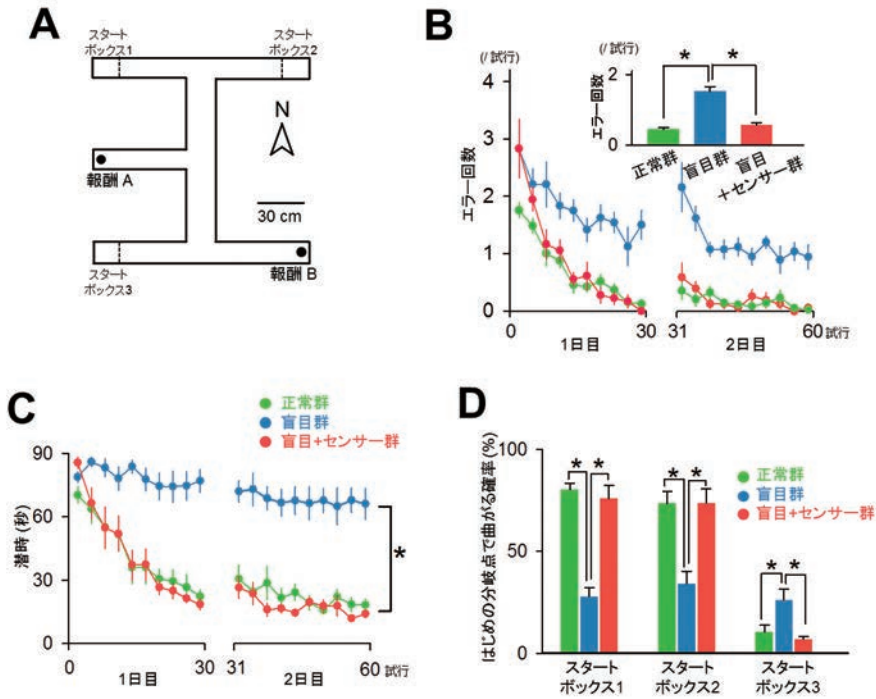


図9 五本腕迷路試験

(A) ラットは30秒間の待機後、1、2、3どれかのスタートボックスからスタートし、90秒以内に2つの報酬 (A、B) を食べなければならない。(B) 2つの報酬を食べる前に他のアームに間違えて進入した回数。盲目群と比べ、正常群および盲目+センサー群は間違えた回数が有意に少なかった((正常群: N = 11、盲目群: N = 8、盲目+センサー群: N = 6、 $P < 0.01$ 、Bonferroni test after one-way ANOVA)。(C) 2つの報酬に辿りつくまでかかった時間。盲目群と正常群および盲目+センサー群の間に有意な差を認めた($P < 0.01$ 、two-way ANOVA)。(D) スタートした直後、はじめの分岐点で曲がる確率を算出した。正常群および盲目+センサー群はスタートボックス1および2からスタートした時は曲がり、3からスタートした時は直進する、すなわちはじめの分岐点で進むべき方向を理解している。

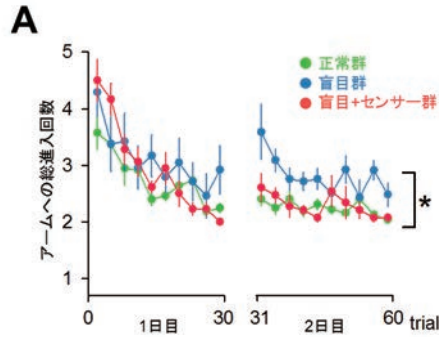


図10 アームへの総進入回数の比較

アームへの総進入回数は他の二群に比べ、盲目群が有意に高かった(* $P < 0.01$, two-way ANOVA)。

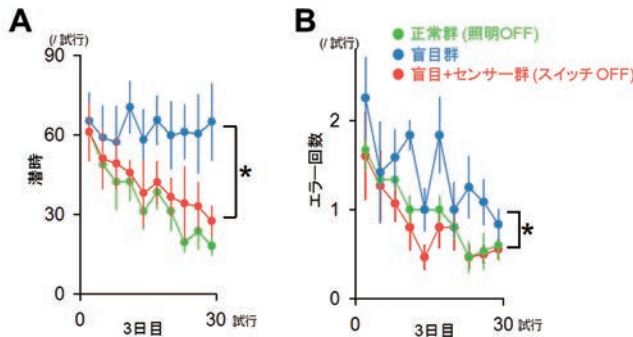


図11 五本腕試験をすでに学習したラットは、センサーを OFF にしても学習できる

(A、B) 2日間五本腕試験を学習させたラットに、3日目に同じ試験を解かせた。その際に、正常群は暗闇下で行い、盲目+センサー群はセンサーのスイッチを OFF にした。手がかりがないにもかかわらず、30試行内で学習できた(盲目群: $N = 4$ 、正常群: $N = 5$ 、盲目+センサー群: $N = 5$ 、潜時: * $P < 0.001$, two-way ANOVA、エラー回数: * $P < 0.01$, two-way ANOVA)。

5. 考察と今後の展望

成体脳の可塑性

本研究では、全く経験したことのない新奇な感覚を与えられても成体脳はその概念を把握し、行動としてアウトプットできることを、ラットを用いた行動試験により明らかにした。本研究において最も特筆すべきことの一つは、本研究で用いた動物がすべて「成体(大人)」のラットであるということである。一般的に、加齢とともに脳の可塑性は低下すると考えられているが、成体においてどの程度可塑性が維持されているか調べた知見は驚くほど少ない。薬理的な処置を行わずに成体の脳がこれほどまでに柔軟に適応できることを明らかにした本研究は、基礎神経科学分野全体に一石を投じる知見になるものと推察される。今後はこの柔軟性を活用して、「北 or 南」というシンプルな情報だけではなく、より細かな方角情報や磁

界の強弱といった、複雑な情報を適切に脳にインストールする方法を考案することが求められるだろう。

視覚障がい者の治療に向けて

本研究は臨床応用も視野に入れている。視覚障がい者の QOL の回復は急務である。しかし現実をみると、日常生活の細部にまで機械化が進んでいる日本国内でさえも、白杖や点字ブロックなどの原始的なツールを利用している患者がほとんどである。研究が進んでいないわけではない。数年前に人工網膜の開発が世間を大きく驚かせた [13]。また、iPS 細胞を用いて網膜を再生することにも成功している。しかし、これらはあくまでも網膜に異常がみられる患者にしか適用できない。加えて人工網膜ではその先に位置する視神経や、大脳の一次視覚皮質に異常がある患者の視力を回復することは非常に困難である。本研究は、大脳皮質に直接方角情報を入力するため、ほとんどの視覚障がい者に適用可能になるものと考えられる。侵襲性という克服しなければならない点はあるものの、たった二点の電気刺激によって視覚障がい者にとってとても重要な情報源である「方角情報」をインストールできることが明らかになった点は非常に大きな意義を持つ。

6. おわりに

医療も変革の時代へと突入している。中でも一際目立った変化がある。それは、「快適な生活のための医療」のニーズが増えているという点だ。今までは「命を救うための医療」が主流であったが、現在では世界中で平均寿命が伸びたため、生き永らえるためではなく、利便性の高い生活を選ぶ患者が増えている。実際に、脳に外科的手術を施してまでブレイン・マシン・インターフェースを手に入れようとする患者は増えつづけている。QOL 向上を目指した新たな手法を世に提案し、人々の選択肢を増やせるよう努めることが、今後の科学に一層求められるようになると私は考える。

本研究は間違いなくこうした要請に答えうる知見の一つである。人間の知識や心は感覚から生まれる。もし受容できる感覚が拡張され、脳に送られる情報が増えれば、新たな知識が生まれ、より豊かな心が育まれることは想像に難くない。将来、地磁気のみならず赤外線や紫外線、超音波など、自然界に存在するあらゆる自然情報を、新たな人工センサーを通して「感じる」時代が訪れるのではないだろうか。

本研究が、生き生きとした社会を築くための礎となることを願う。

参考文献

- [1] **Norimoto H** and Ikegaya Y., *Curr. Biol.*, *in press*
- [2] Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Ibanez V, Deiber M-P, Dold G, Hallett M. 1996. *Nature* 380:526-8.
- [3] Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Deiber MP, Ibanez V, Hallett M. 1998. *Brain* 121:1213-29.
- [4] Sharma J, Angelucci A, Sur M. *Nature*; 404(6780):841-7.
- [5] 新村出編(1991)『広辞苑(第四版)』岩波書店、569pp

- [6] Mizunuma M, **Norimoto H**, Tao K, Egawa T, Hanaoka K, Sakaguchi T, Hioki H, Kaneko T, Yamaguchi S, Nagano T, Matsuki N, Ikegaya Y., *Nat. Neurosci.*, 17 :503-505, 2014
- [7] **Norimoto H**, Mizunuma M, Ishikawa D, Matsuki N, Ikegaya Y, *Brain Res.*, 1461: 1-9
- [8] **Norimoto H**, Matsumoto N, Miyawaki T, Matsuki N, Ikegaya Y, *Sci. Rep.*, 3 2696, 2013
- [9] Namiki S, **Norimoto H**, Kobayashi C, Nakatani K, Matsuki N, Ikegaya Y, *J. Neurosci.*, 33:987-1001, 2013
- [10] Miyawaki T, **Norimoto H**, Ishikawa T, Watanabe Y, Matsuki N, Ikegaya Y, *PLoS One*, 9:e104438, 2014.
- [11] **乗本裕明**、日本薬学会年会3年連続優秀発表賞受賞(第132回～第134回)
- [12] Quirk J., Muller U, and Kubie L, *J. Neurosci* 10: 2008-2017., 2013
- [13] Zrenner E, *Science* 295 (5557):1022-1025., 2002