

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6821797号
(P6821797)

(45) 発行日 令和3年1月27日(2021.1.27)

(24) 登録日 令和3年1月8日(2021.1.8)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 M 21/02 (2006.01)	A 6 1 M 21/02	G
A 6 1 N 1/36 (2006.01)	A 6 1 N 1/36	
A 6 1 N 2/04 (2006.01)	A 6 1 N 2/04	
A 6 1 N 7/00 (2006.01)	A 6 1 N 7/00	
A 6 1 N 5/06 (2006.01)	A 6 1 N 5/06	Z
請求項の数 18 (全 31 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-516141 (P2019-516141)	(73) 特許権者	515312760
(86) (22) 出願日	平成29年9月22日 (2017. 9. 22)		インスティテュート フォー ベーシック サイエンス
(65) 公表番号	特表2020-500567 (P2020-500567A)		INSTITUTE FOR BASIC SCIENCE
(43) 公表日	令和2年1月16日 (2020. 1. 16)		大韓民国 テジョン 34047 ユソン -グ ユソン-デロ 1689ボン-ギル 70
(86) 国際出願番号	PCT/KR2017/010431	(74) 代理人	100139594
(87) 国際公開番号	W02018/056733		弁理士 山口 健次郎
(87) 国際公開日	平成30年3月29日 (2018. 3. 29)	(74) 代理人	100185915
審査請求日	令和1年5月23日 (2019. 5. 23)		弁理士 長山 弘典
(31) 優先権主張番号	10-2016-0122501	(74) 代理人	100090251
(32) 優先日	平成28年9月23日 (2016. 9. 23)		弁理士 森田 憲一
(33) 優先権主張国・地域又は機関	韓国 (KR)		
(31) 優先権主張番号	10-2017-0085097		
(32) 優先日	平成29年7月4日 (2017. 7. 4)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	韓国 (KR)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 脳刺激装置およびその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 脳波信号を測定する脳波測定部と、
 (b) 前記脳波信号に含まれた、1 Hz 未満の周波数を有するゆっくりとした振動 (s l o w o s c i l l a t i o n) の発生に応じて、スピンドル成分およびゆっくりとした振動成分を含むスピンドル類似刺激 (s p i n d l e l i k e s t i m u l a t i o n) を前記脳に印加する刺激部と、を含む脳刺激装置であって、前記スピンドル類似刺激のゆっくりとした振動成分は、前記脳波のゆっくりとした振動と実質的に同位相であり、前記スピンドル類似刺激のスピンドル成分の周波数は、前記脳波のスピンドル周波数の範囲内に位置し、そして前記刺激部は、前記脳波信号の入力を受け、前記ゆっくりとした振動の周波数帯域に相当する信号を通過させるフィルタと、前記フィルタの出力から前記ゆっくりとした振動の発生を検知し、ゆっくりとした振動の検知信号を出力するゆっくりとした振動検知部と、前記ゆっくりとした振動の検知信号に応じて、前記ゆっくりとした振動のアップ状態に対応するアップ状態信号を出力するアップ状態検知部と、前記アップ状態信号が出力される間に刺激制御信号を生成する刺激制御信号生成部と、前記刺激制御信号に応じて前記脳に前記スピンドル類似刺激を印加する刺激素子と、

10

20

を含む、脳刺激装置。

【請求項 2】

前記スピンドル類似刺激のスピンドル成分の周波数は、11～16 Hz の範囲内に位置することを特徴とする請求項 1 に記載の脳刺激装置。

【請求項 3】

前記スピンドル類似刺激のスピンドル成分は、前記脳波のスピンドルと実質的に同位相であることを特徴とする請求項 2 に記載の脳刺激装置。

【請求項 4】

前記スピンドル類似刺激は、徐波睡眠 (slow wave sleep) 状態である時に脳に印加されることを特徴とする請求項 1～3 のいずれか一項に記載の脳刺激装置。

【請求項 5】

前記脳波測定部は、測定電極を含み、前記測定電極は、前前頭葉 (prefrontal lobe) の頭皮 (scalp) に配置されるように設計されたことを特徴とする請求項 1～4 のいずれか一項に記載の脳刺激装置。

【請求項 6】

前記脳波測定部は、基準電極をさらに含み、前記基準電極は、後頭葉 (occipital lobe) の頭皮、左側耳、および右側耳で構成された群から選択されるいずれか 1 箇所に配置されるように設計されたことを特徴とする請求項 5 に記載の脳刺激装置。

【請求項 7】

前記刺激部は、集束超音波 (focused ultrasound) 素子を含むことを特徴とする請求項 1～6 のいずれか一項に記載の脳刺激装置。

【請求項 8】

前記スピンドル類似刺激は、振動刺激、電氣的刺激、磁氣的刺激、電磁波的刺激、音波的刺激、超音波的刺激、および光遺伝学的刺激 (optogenetic stimulation) で構成された群から選択されることを特徴とする請求項 1～7 のいずれか一項に記載の脳刺激装置。

【請求項 9】

前記刺激部は、前記脳の視床網様核 (thalamic reticular nucleus) に前記スピンドル類似刺激を印加することを特徴とする請求項 1～8 のいずれか一項に記載の脳刺激装置。

【請求項 10】

前記ゆっくりとした振動のアップ状態である期間に脳に印加されるスピンドル類似刺激の強度は、前記アップ状態の期間以外の期間に脳に印加されるスピンドル類似刺激の強度の 2 倍以上であることを特徴とする請求項 1～9 のいずれか一項に記載の脳刺激装置。

【請求項 11】

前記刺激部は、前記脳波信号またはそれから誘導された信号から睡眠状態を判断する睡眠状態判断部をさらに含み、前記睡眠状態判断部は前記判断された睡眠状態が徐波睡眠状態であると、刺激部の一部を動作させることを特徴とする請求項 1～10 のいずれか一項に記載の脳刺激装置。

【請求項 12】

前記刺激部は、11～16 Hz の範囲内に位置するスピンドル周波数を有するスピンドル類似信号を出力するスピンドル類似信号生成部をさらに含み、前記刺激制御信号生成部は、前記アップ状態信号が出力される間に前記スピンドル周波数を有する前記刺激制御信号を生成することを特徴とする請求項 1～11 のいずれか一項に記載の脳刺激装置。

【請求項 13】

前記スピンドル類似信号生成部は、前記脳波信号に対応する信号に基づいて前記スピンドル類似信号のスピンドル成分の位相を決定することを特徴とする請求項 12 に記載の脳刺激装置。

10

20

30

40

50

【請求項 14】

前記刺激部は、前記脳波信号に含まれたスピンドルを検知するスピンドル検知部をさらに含むことを特徴とする請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の脳刺激装置。

【請求項 15】

前記刺激部の動作を制御する制御部をさらに含み、
前記制御部は、

前記スピンドル類似刺激の強度；

前記スピンドル類似刺激のゆっくりとした振動成分と、前記脳波信号に含まれたゆっくりとした振動との間の位相差；および

前記刺激部のオン/オフ動作で構成された群から選択されるいずれか一つを制御することを特徴とする請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の脳刺激装置。

10

【請求項 16】

脳または頭の位置を認識する位置認識部をさらに含み、

前記刺激部は、認識された前記位置に応じて刺激位置を変更することを特徴とする請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の脳刺激装置。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の脳刺激装置と連動する携帯用装置であって、

前記携帯用装置は、前記脳刺激装置との通信を行う通信部と、タッチ表示装置と、を含み、

前記タッチ表示装置は、スピンドル類似刺激の強度を制御するための画像；前記スピンドル類似刺激のゆっくりとした振動成分と、脳波信号に含まれたゆっくりとした振動との間の位相差を制御するための画像；および前記脳刺激装置のオン/オフ動作を制御するための画像で構成された群から選択される何れか一つを表示することを特徴とする携帯用装置。

20

【請求項 18】

請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の脳刺激装置と連動する携帯用装置であって、

前記携帯用装置は、前記脳刺激装置との通信を行う通信部と、表示装置と、を含み、前記表示装置は、スピンドル類似刺激が印加された程度；スピンドル類似刺激によって脳にスピンドルが誘導された程度；および前記脳刺激装置の動作程度で構成された群から選択される何れか一つを表示することを特徴とする携帯用装置。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、脳刺激装置およびその用途に関し、具体的には、脳波信号を出力する脳波測定部と、前記脳波信号に含まれたゆっくりとした振動 (slow oscillation) の発生に応じて、スピンドル類似刺激 (spindle like stimulation) を前記脳に印加する刺激部と、を含む脳刺激装置、およびそれを用いた記憶力向上方法に関する。

【背景技術】

【0002】

頭脳活動を評価するための客観的な指標として、下記のような脳波と心電図の特性が活用されている。一般に、脳波とは、頭皮電極で捕捉された頭皮脳波 (scalp EEG) のことである。脳波脳電図 (electroencephalogram、EEG) は、客観的、非侵襲的、連続的に、且つ簡単に大脳の機能を評価することができる検査法である。脳波から分かることは、簡単には、脳の機能、特に、脳の活動性が弱くなっているか、若しくは逆に高くなっているかということである。すなわち、脳の活動水準を示す客観的指標である。したがって、時々刻々変化する脳活動の変動を、空間的、時間的に把握可能な方法として、脳波 (EEG) 検査の価値が認められている。韓国特許登録第 10145613 号 (2014 年 1 月 20 日登録) には、頭 (経頭蓋) に着用し、脳の特定領域に電気刺激を与えると同時に脳波測定が可能な頭着用装置が記載されている。

40

50

【 0 0 0 3 】

脳波に反映される脳の電氣的活動は、神経細胞 (neurons)、膠細胞 (glia cells)、血液脳関門 (blood brain barrier) によって決定されるが、主に、神経細胞によって発生する。脳重量の半分を占める膠細胞は、神経細胞が接続している部位であるシナプスでイオン、分子の流れを調整し、神経細胞間の構造の維持、保持、補修の役割などをする。血液脳関門は、脳血管中に存在する各種物質のうち、必要な物質のみを選別して通過させる役割をする。膠細胞と血液脳関門による脳波の変化は少しずつゆっくりと起こるが、これに比べ、神経細胞の活動による脳波の変化は大きく、且つ速く、多様に発生する。

【 0 0 0 4 】

通常、脳波は、振動する周波数の範囲によって、人為的にデルタ波 (0.2 ~ 3.99 Hz)、シータ波 (4 ~ 7.99 Hz)、アルファ波 (8 ~ 12.99 Hz)、ベータ波 (13 ~ 29.99 Hz)、ガンマ波 (30 ~ 50 Hz) と区分して呼ばれている。シータ波は低周波領域であって、記憶力、創意力、学習能力の発揮と、ヒトの潜在的能力を発現させる領域であると立証されている (米国公開特許第 2016-0220783 号、米国公開特許第 2011-0015469 号、及び PCT 国際公開特許第 2016-005870 号)。

【 0 0 0 5 】

したがって、頭脳の情報処理量と記憶力、集中力などを最大に発揮できる適正水準の覚醒状態は、アルファ波とシータ波のような相対的に低い周波数の脳波が発散される状態である。シータ波の領域には、ヒトの無意識的な反応と心理的原因、性格形成、習慣固着などの種々の潜在プログラムが記録されている。シータ波領域の開発は、ヒトが活用している 30 (%) 以内のベータ波およびアルファ波の領域を越え、残りの 70 (%) の潜在能力の発現と相関関係がある。

【 0 0 0 6 】

互いに異なる周波数の神経ネットワーク振動は、このリズムの間の相互作用により覚醒されている脳の広範囲なネットワーク情報交換の基礎メカニズムと定義され、ガンマ (gamma)、ベータ (beta)、シータ (theta) リズム間の交差周波数結合が、遠距離の脳領域間の attention、encoding、および情報の統合を調節するように、神経発火活動 (neural firing activity) を活性化させる。しかしながら、睡眠状態の脳の情報プロセスが、覚醒状態の脳と同一の原理に従うかは、明らかではない。

【 0 0 0 7 】

睡眠は、記憶を統合すると知られている。1 < Hz の大脳皮質のゆっくりとした振動、視床大脳スピンドル (thalamo cortical spindles) (7 ~ 15 Hz)、海馬のシャープウェーブリップル (sharp wave ripples、100 ~ 250 Hz) は、徐波睡眠状態の基本的なリズムを示し、このような全てのリズムは、睡眠中における海馬依存的記憶の統合と関連する。位相固定 (phase locking) は、海馬において、神経メモリーの再活性化を伴うリップル (ripples) がアップ状態 (up state) のスピンドルの振動によって起こる。位相固定 (phase locking) は、長期貯蔵サイトである腎皮質ネットワークに近い海馬と関連すると推測される。これまでは、位相が固定されたこのリズムが、スピンドルと関連して記憶を形成させるという実験的な証拠はなく、ヒトの夜間睡眠過程で現れるスピンドルは、睡眠中に記憶を形成するにおいて重要な役割をすると推測される (Gabrielle Girardeau et al., 2009, Nature Neuroscience; Til O. Bergmann et al., 2011, NeuroImage; Kim et al., 2012, PNAS; Erin J. Wamsley et al., 2012, BIOL PSYCHIATRY.; Sonja Binder et al., 2014, Brain Stimulation; Robert Goder et al., 2015, Sleep Medicine)。

【 0 0 0 8 】

このような背景下で、本特許の発明者らは、効果的な脳刺激による記憶力向上方法を開

10

20

30

40

50

発するために鋭意努力した結果、人工的なスピンドル 類似信号を脳に印加する場合、脳で実質的なスピンドルが誘導され、誘導された実質的なスピンドルが、記憶（例えば、海馬 依存性記憶（hippocampus dependent memory））を強化させることを確認し、本発明を完成した。

【0009】

本背景技術の部分に記載された前記情報は、ただ本発明の背景に対する理解を向上させるためのものであり、本発明が属する技術分野で通常の知識を有する者に既知の先行技術を形成する情報を含まないことがある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0010】

本発明の目的は、記憶を強化させたり、痴呆症による記憶低下を低減することが可能である脳刺激装置を提供するところにある。

【0011】

本発明の他の目的は、前記脳刺激装置を制御およびモニタリングすることができる携帯用装置を提供するところにある。

【0012】

本発明のさらに他の目的は、脳刺激装置の性能を評価することができる方法を提供するところにある。

【0013】

20

本発明のさらに他の目的は、脳刺激装置を用いた記憶力向上方法を提供するところにある。

【課題を解決するための手段】

【0014】

前記目的を達成するために、本発明は、脳波信号を測定する脳波測定部と、前記脳波信号に含まれたゆっくりとした振動（slow oscillation）の発生に応じて、スピンドル類似刺激（spindle like stimulation）を前記脳に印加する刺激部と、を含む脳刺激装置を提供する。

【0015】

また、本発明は、前記脳刺激装置と連動する携帯用装置であって、前記携帯用装置は、前記脳刺激装置との通信を行う通信部と、タッチ表示装置と、を含み、前記タッチ表示装置は、スピンドル類似刺激の強度を制御するための画像；前記スピンドル類似刺激のゆっくりとした振動成分と、脳波信号に含まれたゆっくりとした振動との間の位相差を制御するための画像；および前記脳刺激装置のオン/オフ動作を制御するための画像で構成された群から選択される何れか1つを表示する、携帯用装置を提供する。

30

【0016】

また、本発明は、前記脳刺激装置と連動する携帯用装置であって、前記携帯用装置は、前記脳刺激装置との通信を行う通信部と、表示装置と、を含み、前記表示装置は、スピンドル類似刺激が印加された程度；スピンドル類似刺激によって脳にスピンドルが誘導された程度；および前記脳刺激装置の動作程度で構成された群から選択される何れか1つを表示する、携帯用装置を提供する。

40

【0017】

また、本発明は、（a）睡眠前に、ユーザの暗記対象を請求項21または請求項22に記載の携帯用装置のタッチ表示装置に提供するステップと、（b）睡眠中に、前記脳刺激装置を動作させるか動作させないステップと、（c）睡眠後に、前記ユーザの前記暗記対象の暗記程度をテストする画面を提供するステップを複数回行った後、前記脳刺激装置の動作有無による暗記程度の差を表示するステップ、を含む、脳刺激装置の性能評価方法を提供する。

【0018】

また、本発明は、（a）睡眠前に、ユーザに暗記対象を提供するステップと、（b）睡

50

眠中に、前記脳刺激装置を用いて脳を刺激するステップと、を含む、記憶力向上方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】本発明の実施例による脳刺激装置を示す図である。

【図2】ゆっくりとした振動と、スピンドル 類似刺激との関係を説明するための図であって、(a)は、ゆっくりとした振動の一例を図式化したものであり、(b)は、スピンドル 類似刺激のスピンドル成分の一例を図式化したものであり、(c)は、スピンドル 類似刺激のゆっくりとした振動成分の一例を図式化したものであり、(d)は、スピンドル 類似刺激のスピンドル成分が一定間隔を置いて印加される一例を図式化したものである。

10

【図3】図1に示された刺激部120の一例を示す図である。

【図4】図3に含まれた信号の一例を示す図であって、(a)は、脳波測定部で測定した信号がフィルタを通過した後の状態を示した一例であり、(b)は、(a)の脳波信号において、ゆっくりとした振動の検知信号を示したものであり、(c)は、ゆっくりとした振動のアップ状態に対応するアップ 状態信号を示した図であり、(d)は、アップ 状態信号が出力される間に刺激制御信号生成部で生成される刺激制御信号を示したものであり、(e)は、刺激制御信号に応じて頭脳に印加されるスピンドル類似刺激を示したものである。

【図5】図1に示された脳刺激装置100をヘッドバンド(headband)形で実現した例を示す図である。

20

【図6】図1に示された脳刺激装置100を帽子形で実現した例を示す図である。

【図7】図1に示された脳刺激装置100を接着形で実現した例を示す図である。

【図8】図1に示された脳刺激装置100をシステム形で実現した例を示す図である。

【図9】図1に示された脳刺激装置と連動する携帯用装置900の一例を示す図である。

【図10】図9に示された表示装置930に表示される画面の例を示す図である。

【図11】本発明による脳刺激装置の性能を評価するための方法を示す図である。

【図12】実験において、マウスの脳に電極および光繊維カニューレが配置された位置を示す図である。

【図13】信号/状況毎の恐怖条件化実験の手順を説明するための図である。

30

【図14】マウスの脳に加えられる同位相刺激、逆位相刺激、および無刺激を説明するための図である。

【図15】記憶回収ステップにおける状況毎の記憶および信号記憶の回収程度を示す図である。

【図16】(a)、(d)、および(g)は同位相刺激、(b)、(e)、および(h)は無刺激、(c)、(f)、および(i)は逆位相刺激でスピンドル類似刺激を加えた場合に現れる、代表的な前頭前野脳波(PFC EEG)の測定結果である。

【図17】刺激開始に合わせて測定された脳波を示した図である。

【図18】光遺伝学的刺激が始まってから750msの時間間隔内で発生するスピンドルの比を示す図であって、(a)は、スピンドル類似刺激の印加後750msの時間間隔内で測定した前頭前野(FRO)脳波を示したものであり、(b)は、スピンドル類似刺激の印加後750msの時間間隔内で測定した海馬(CA1)における脳波を示したものである。

40

【図19】(a)は、全睡眠時間中における、全ゆっくりとした振動数に対する全スピンドルの数の割合を示す図であり、(b)は、ゆっくりとした振動 スピンドルの連関を示す図である。

【図20】光遺伝学的刺激を受けている間に、スピンドル変調が光遺伝学的刺激のスピンドル周期から誘導されることを示す図である。

【図21】光遺伝学的刺激中に、または相応する無刺激間隔中に発生したスピンドルの谷におけるリップル活動が強く発生することを示す図である。

50

【図22】(a)は、リップル発生率、(b)は、スピンドルに重なったリップルの割合、(c)は、リップルと重なったスピンドルと重なったゆっくりとした振動の割合をそれぞれ示す図である。

【図23】ゆっくりとした振動およびリップルとともに発生するFRO PAR、FRO CA1、PAR CA1、およびFRO PAR CA1交差地域スピンドルを示す図である。

【図24】スピンドル類似刺激を超音波で印加する方法に関する図であって、(a)は、超音波刺激およびEEG測定のための電極を示した模式図であり、(b)は、マウスの脳で実際に超音波刺激実験を行う様子を撮った写真であり、(c)は、刺激方法を示したものであって、150kHzで5万回繰り返して刺激を与えたことを示す模式図であり、(d)は、刺激を加える間に発生する脳波を測定したEEGグラフである。

10

【発明を実施するための形態】

【0020】

以下で説明する技術は多様な変更を加えることができ、様々な実施例を有することができる。特定実施例を図面に例示して詳細に説明する。しかし、これは以下で説明する技術を特定の実施形態に限定しようとするものではなく、以下で説明する技術の思想および技術範囲に含まれるすべての変更、均等物ないしは代替物を含むものと理解されるべきである。

【0021】

第1、第2、A、Bなどの用語は多様な構成要素の説明に用いられ得るが、該当構成要素は前記用語によって限定されず、単に一つの構成要素を他の構成要素から区別する目的でのみ用いられる。例えば、以下で説明する技術の権利範囲を逸脱することなく第1構成要素は第2構成要素と命名され得、同様に第2構成要素も第1構成要素と命名され得る。および/またはという用語は、複数の関連した記載された項目の組み合わせまたは複数の関連した記載された項目のうちいずれかの項目を含む。

20

【0022】

本明細書で用いられる用語において、単数の表現は文脈上明白に異なることを意味しない限り、複数の表現を含むものと理解されるべきであり、「含む」などの用語は説示された特徴、個数、段階、動作、構成要素、部分品またはこれらを組み合わせたものが存在することを意味するものであり、一つまたはそれ以上の他の特徴や個数、段階、動作、構成要素、部分品またはこれらを組み合わせたものの存在または付加可能性を排除しないものと理解されるべきである。

30

【0023】

図面の詳細な説明に先立って、本明細書での各構成部に対する区分は各構成部が担当する主の機能別に区分したものに過ぎないことを明確に言っておきたい。すなわち、以下で説明する2個以上の構成部が一つの構成部に合わせられたりまたは一つの構成部がより細分化された機能別に2個以上に分化して具備されることもある。そして、以下で説明する構成部のそれぞれは、自らが担当する主機能の他にも他の構成部が担当する機能のうち一部又は全部の機能を追加的に遂行することもでき、構成部のそれぞれが担当する主機能のうち一部の機能が他の構成部によって専担されて遂行され得ることもあることは言うまでもない。

40

【0024】

また、方法または動作方法を遂行するにおいて、前記方法をなす各過程は文脈上明白に特定順序を記載しない限り、明記された順序と異なって起きることもあり得る。すなわち、各過程は明記された順序で起きることもあれば、実質的に同時に遂行されることもあり、反対の順に遂行されることもある。

【0025】

本発明において、用語「スピンドル(spindle)」は、脳波の測定時に現れるスピンドル状の脳波を意味し、脳波の測定時に、約11~16Hzの範囲内で現れ得るが、これに限定されるものではない。

50

【0026】

本発明において、用語「ゆっくりとした振動 (Slow oscillation)」は、徐波睡眠 (slow wave sleep) 中に発生する脳波であって、腎皮質ネットワーク (neocortical networks) で主に発生し、脳波の測定時に、約 1 Hz 以下の周波数を示し得るが、これに限定されるものではない。

【0027】

本発明において、用語「スピンドル 類似刺激 (spindle like stimulation)」は、スピンドル成分およびゆっくりとした振動成分で構成され、頭脳でスピンドル状の脳波を誘導するために生成させる信号として、スピンドル類似刺激のスピンドル成分は、ヒト脳波のスピンドルと類似の周波数を有し、ゆっくりとした振動成分は、ヒト脳波のゆっくりとした振動と類似の周波数を有することを特徴とする。

10

【0028】

本発明において、用語「リップル (ripple)」は、脳波の測定時に海馬 (hippocampus) で現れる脳波であって、ヒトの場合、140 ~ 220 Hz の周波数で測定され得るが、これに限定されるものではない。

【0029】

本発明において、用語「同位相」は、脳波の波長、振幅、振動数、および波形が全て一致し、同一の形態を示すことを意味する。

【0030】

本発明では、睡眠時に繰り返されたスピンドル 類似刺激が、徐波睡眠状態で大脳皮質のゆっくりとした振動 (the cortical slow oscillation)、皮質視床スピンドル (the cortico thalamic spindle)、海馬リップル振動 (hippocampal ripple oscillation) による記憶処理と同様の効果を示すことを確認した。

20

【0031】

特に、視床スピンドル (thalamic spindle) は、アップ状態 (up state) の大脳皮質のゆっくりとした振動 (cortical slow oscillation) を誘発し、睡眠状態で、海馬に依存的な記憶 (hippocampus dependent memory) の統合を促進させることが示された。また、スピンドル (spindle) 間の海馬のリップル (hippocampal ripples) と大脳皮質のゆっくりとした振動 (cortical slow oscillation) のリズムを連結する重要な役割をすることが示された。これにより、スピンドルが、腎皮質 (neocortical) 領域の長期貯蔵サイトに刺激が伝達 (ripple) される間に、海馬と腎皮質間の効率的なメモリー情報の統合を支援することを確認した。

30

【0032】

本発明の一樣態において、徐波睡眠 (slow wave sleep) 状態のマウスに、4 光パルス (light pulses)、62.5 ms on/off の期間のスピンドル類似刺激を印加する場合、スピンドル (spindle) 刺激と同様の効果を奏することが示され、TRN 抑制に敏感な状態のマウスに、ゆっくりとした振動 (slow oscillation) を 500 ms で持続的に加える場合、恐怖記憶が画期的に消えることが示された。また、徐波睡眠状態でゆっくりとした振動 (slow oscillation) 刺激を受けたマウスは、場所記憶力が向上することを確認した。

40

【0033】

したがって、本発明は、一観点において、(a) 脳波信号を測定する脳波測定部と、(b) 前記脳波信号に含まれたゆっくりとした振動 (slow oscillation) の発生に応じて、スピンドル類似刺激 (spindle like stimulation) を前記脳に印加する刺激部と、を含む脳刺激装置に関する。

【0034】

図 1 は本発明の実施例による脳刺激装置を示す図である。図 2 はゆっくりとした振動と

50

、スピンドル 類似刺激との関係を説明するための図である。以下、図 1 および図 2 を参照して脳刺激装置を説明する。

【 0 0 3 5 】

図 1 を参照すると、脳刺激装置 1 0 0 は、脳波測定部 1 1 0 と、刺激部 1 2 0 と、を含む。脳刺激装置 1 0 0 は、制御部 1 3 0 と、通信部 1 4 0 と、をさらに含んでもよい。

【 0 0 3 6 】

脳波測定部 1 1 0 は、脳の脳波 (E E G) に対応する脳波信号を出力する。脳波測定部 1 1 0 は、例えば、頭皮脳波 (s c a l p E E G) を測定する。脳波測定部 1 1 0 は、例えば、前前頭葉 (p r e f r o n t a l l o b e) の脳波を測定する。そのために、脳波測定部 1 1 0 は、前前頭葉の頭皮に配置された少なくとも 1 つの測定電極 (不図示) を備える。測定電極は、前前頭葉の頭皮の左側、中央、および右側の少なくとも 1 箇所に配置されてもよい。追加の測定電極が、前頭葉 (f r o n t a l l o b e) または頭頂葉 (p a r i e t a l l o b e) の頭皮に配置されてもよい。脳波測定部 1 1 0 は、基準電極 (不図示) をさらに含む。基準電極は、例えば、後頭葉 (o c c i p i t a l l o b e) の頭皮、左側耳、および右側耳の少なくとも 1 箇所に配置されてもよい。

【 0 0 3 7 】

刺激部 1 2 0 は、脳波信号に含まれたゆっくりとした振動 (s l o w o s c i l l a t i o n) の発生に応じて、スピンドル類似刺激 (s p i n d l e l i k e s t i m u l a t i o n) を脳に印加する。ゆっくりとした振動は、徐波睡眠 (s l o w w a v e s l e e p) 中に主に発生する脳波であって、1 Hz 以下の周波数を有すると知られている。ゆっくりとした振動は、主に腎皮質ネットワーク (n e o c o r t i c a l n e t w o r k s) で発生すると知られている。ゆっくりとした振動は論文 "Fast and Slow Spindles during the Sleep Slow Oscillation: Disparate Coalescence and Engagement in Memory Processing, Matthias Moelle et al., 2011, SLEEP" 及び "Auditory Closed-Loop Stimulation of the Sleep Slow Oscillation Enhances Memory, Hong-Viet V. Ngo et al., 2013, Neuron Article, Cell press" などを含む多くの文献に記載されている。ゆっくりとした振動の一例が、図 2 の (a) に示されている。図において、ゆっくりとした振動 2 1 0 は、負のピーク (n e g a t i v e p e a k) 2 1 1 を基準として示されている。ゆっくりとした振動 2 1 0 が負のピーク 2 1 1 を含み、負の電圧を有する期間をダウン 状態 (d o w n s t a t e) 2 1 2 とする。ダウン 状態 2 1 2 の次に来て、ゆっくりとした振動 2 1 0 が正の電圧を有する期間をアップ 状態 (u p s t a t e) 2 1 3 とする。

【 0 0 3 8 】

ゆっくりとした振動の発生は、種々の方法により判断可能である。例えば、フィルタ (不図示) を通過した脳波信号が閾値以下である場合に、ゆっくりとした振動が発生したと判断することができる。閾値は、固定された値であってもよく、可変する値であってもよい。可変する閾値として、ユーザによって入力される値、製造者によって入力される値、または脳波信号によって変更される値が用いられてもよい。脳波信号によって変更される値としては、フィルタを通過した脳波信号の平均または標準偏差に、所定の定数を乗じた値が用いられてもよい。図 2 の (a) には、固定された閾値 (例えば、80 μ V) に応じて、ゆっくりとした振動の発生 2 1 4 が判断される例が示されている。

【 0 0 3 9 】

スピンドル 類似刺激は、ゆっくりとした振動の発生に応じて脳に印加される。例えば、ゆっくりとした振動の発生後にスピンドル 類似刺激が出力される。スピンドル類似刺激は、ゆっくりとした振動が発生した直後に始まってもよいが、図 2 の (a) および (b) に示されたように、スピンドル類似刺激 2 2 0 は、ゆっくりとした振動の発生 2 1 4 と時間間隔を置いて始まってもよい。第 1 の例として、スピンドル類似刺激 2 2 0 は、ゆっくりとした振動の発生 2 1 4 後に、第 1 の期間が経過した後に始まってもよい。第 2 の例として、スピンドル類似刺激 2 2 0 は、ゆっくりとした振動が発生し、負のピーク 2 1 1 が発生してから第 2 の期間が経過した後に始まってもよい。第 3 の例として、スピンドル

10

20

30

40

50

類似刺激 220 は、ゆっくりとした振動が発生し、ゆっくりとした振動が負から正に変更されるイベント 215 が発生した直後に始まってよい。第 4 の例として、スピンドル類似刺激 220 は、ゆっくりとした振動が発生し、ゆっくりとした振動の正のピーク (positive peak) 217 が発生した直後に始まってよい。第 1 および第 2 の期間は、固定された値であってもよく、可変する値であってもよい。可変する値として、ユーザにより入力される値、または製造者により入力される値などが用いられてもよい。

【0040】

スピンドル 類似刺激 220 が持続する期間は、多様に決定されることができる。第 1 の例として、図 2 の (b) に示されたように、スピンドル類似刺激 220 は、開始後に第 1 の期間 (例えば、0.6 秒) が経過した後に終了されてもよい。第 2 の例として、スピンドル類似刺激は、ゆっくりとした振動 210 が正から負に変更されるイベント 216 が発生するまで持続されてもよい。第 3 の例として、図 2 の (d) に示されたように、スピンドル類似刺激 250 は、開始後に第 2 の期間 251 持続され、第 3 の期間休止してから、さらに第 4 の期間 252 持続されてもよい。第 1 ~ 第 4 の期間は、固定された値であってもよく、可変する値であってもよい。可変する値として、ユーザにより入力される値、または製造者により入力される値などが用いられてもよい。

【0041】

本発明において、前記スピンドル 類似刺激 220 は、脳波のスピンドルと類似の周波数を有するスピンドル成分 230 と、脳波のゆっくりとした振動と類似の周波数を有するゆっくりとした振動成分 240 と、を含むことを特徴とする。ゆっくりとした振動成分 240 は、スピンドル 類似刺激 220 の包絡線 (envelope) と類似の概念であって、スピンドル類似刺激 220 の高周波成分を除去した信号である。

【0042】

本発明において、前記スピンドル類似刺激 220 のゆっくりとした振動成分 240 は、前記脳波のゆっくりとした振動 210 と実質的に同位相であることを特徴とする。

【0043】

本発明において、「実質的に同位相」であるということは、ゆっくりとした振動成分 240 と、ゆっくりとした振動 210 の位相が完全に一致することより広義の概念である。すなわち、実現上のイシューまたは他の理由 (例えば、他の改善のための、本発明の効果の犠牲) などにより、ゆっくりとした振動成分 240 と、ゆっくりとした振動 210 の位相が一致しないことがあり得るが、「実質的に同位相」であるということは、このような場合も含む広義の概念である。ゆっくりとした振動 210 の発生を検知した後、ゆっくりとした振動 210 が負から正に変更されるイベント 215 の発生直後にスピンドル 類似刺激 220 の生成を開始し、ゆっくりとした振動 210 が正から負に変更されるイベント 216 の発生直後にスピンドル類似刺激 220 の生成を中断しても、ゆっくりとした振動 210 を抽出するためのフィルタ、および脳刺激装置に含まれた各種回路の遅延により、ゆっくりとした振動成分 240 と、ゆっくりとした振動 210 の位相がやや不一致することになる。実現の簡素化を考慮した第 1 の例として、ゆっくりとした振動の発生 214 後、第 1 の期間 (例えば、0.4 秒) の経過後にスピンドル類似刺激 220 の生成を開始し、スピンドル類似刺激 220 の生成を開始してから第 2 の期間 (例えば、0.5 秒) が経過した後にスピンドル 類似刺激 220 の生成を中断してもよい。実現の簡素化を考慮した第 2 の例として、負のピーク 211 が発生した後、第 3 の期間 (例えば、0.3 秒) の経過後にスピンドル類似刺激 220 の生成を開始し、スピンドル類似刺激 220 の生成を開始してから第 4 の期間 (例えば、0.5 秒) が経過した後にスピンドル 類似刺激 220 の生成を終了してもよい。第 1 ~ 第 4 の期間は、多数の人に対する測定実験により得られた値であってもよい。また、第 1 ~ 第 4 の期間は、ハードウェア的に固定された値であってもよく、ソフトウェア的に変更される値であってもよい。ゆっくりとした振動成分 240 がゆっくりとした振動 210 と実質的に同位相である例として、ゆっくりとした振動 210 が負から正に変更されるイベント 215 の発生 0.2 秒前と発生 0.2 秒後との間の期間にスピンドル類似刺激 220 が開始されてもよい。また、ゆっくりとした振動 210

10

20

30

40

50

が正から負に変更されるイベント216の発生0.2秒前と発生0.2秒後との間の期間にスピンドル類似刺激220が終了されてもよい。

【0044】

本発明において、スピンドル類似刺激は多様に変形されることができる。例えば、図2の(d)に示されたように、スピンドル類似刺激250が、互いに離隔された2つの領域251、252に分離されてもよい。この場合にも、ゆっくりとした振動210のアップ状態である期間213に印加されるスピンドル類似刺激250の量が、前記アップ状態の期間以外の期間に印加されるスピンドル類似刺激250の量より多い。例えば、ゆっくりとした振動210のアップ状態である期間213に印加されるスピンドル類似刺激250の強度は、前記アップ状態の期間以外の期間に印加されるスピンドル類似刺激250の強度の2倍以上であることを特徴とする。

10

【0045】

本発明において、前記スピンドル類似刺激のスピンドル成分230の周波数は、頭脳で発生する脳波のスピンドル周波数の範囲内に位置することを特徴とする。本発明において、前記頭脳で発生するスピンドル成分の周波数は、11~16Hzの範囲内に位置することを特徴とする。本発明において、前記スピンドル成分230の周波数が必ずしも前記範囲内ではなければならないのではない。スピンドル成分230の周波数は、ハードウェア的に固定されてもよく、ソフトウェア的に可変してもよいし、脳で測定された実際のスピンドルの周波数に応じて可変してもよい。スピンドル成分230の周波数は、固定された値であってもよく、可変する値であってもよい。可変する周波数として、ユーザによって入力される値、製造者によって入力される値、または脳波信号から測定されたスピンドル周波数によって変更される値が用いられてもよい。

20

【0046】

本発明において、前記スピンドル成分230の位相は、脳波に含まれたスピンドルと実質的に同位相であってもよい。

【0047】

本発明において、「実質的に同位相」とであるということは、スピンドル成分230とスピンドルの位相が完全に一致することより広義の概念である。すなわち、実現上のイシューまたは他の理由などにより、スピンドル成分230とスピンドルの位相が一致しないことがあり得るが、「実質的に同位相」とであるということは、このような場合も含む広義の概念である。

30

【0048】

本発明において、前記スピンドル類似刺激220は、ノンレム(NREM、non rapid eye movement)睡眠期間に印加されてもよい。例えば、スピンドル類似刺激220は、ノンレム睡眠期間の中でも、徐波睡眠(slow wave sleep)状態である時に印加されることを特徴とする。

【0049】

本発明において、前記スピンドル類似刺激は、様々な方式の刺激が用いられることができ、好ましくは、振動刺激、電氣的刺激、磁氣的刺激、電磁波的刺激、音波的刺激、超音波的刺激、および光遺伝学的刺激で構成された群から選択される少なくとも1つを含むことを特徴とする。図2の(b)において、スピンドル類似刺激220が高い値を有する時221には、刺激、例えば、超音波が印加され、低い値を有する時222には、刺激が全く印加されないか、非常に低い刺激が印加される。すなわち、超音波の振幅が0となるように制御するのである。刺激部120は、脳に直接的に刺激を加えてもよいが、間接的に刺激を加えてもよい。間接的に加える刺激の例として、視覚、聴覚、触覚、味覚、または嗅覚に刺激が加えられ、この刺激が脳に伝達される。例えば、特定の周波数の音を用いて頭脳を刺激してもよく、特定の周波数の光パルスを用いて目を刺激することで頭脳を刺激してもよく、特定の化合物を用いて嗅覚または味覚を刺激することで頭脳を刺激してもよい。

40

【0050】

50

刺激部 120 は、一例として、脳の不特定領域に、すなわち、脳の全体に刺激を加えてもよく、他の例として、脳の一部領域に刺激を加えてもよい。一部領域は、例えば、視床網様核 (thalamic reticular nucleus) であってもよい。

【0051】

本発明において、前記刺激は、振動刺激、電氣的刺激、磁氣的刺激、電磁波的刺激、音波的刺激、超音波的刺激、および光遺伝学的刺激で構成された群から選択されることを特徴とする。脳の一部領域に刺激を加えるために、集束超音波 (focused ultrasound) 装置が用いられてもよい。集束超音波装置は、刺激を加えようとする一部領域に超音波が集束されるようにする。刺激部 120 として用いられる集束超音波装置は、手術の代用として用いられる HIFU (high intensity focused ultrasound) に比べて、相対的に低いエネルギーを伝達する。集束超音波装置の例が、米国特許公開第 2016 0242648 号 (発明の名称: SYSTEMS AND METHODS FOR NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION WITH ULTRASOUND)、米国特許公開第 2015 0148710 号 (発明の名称: Ultrasound Modulation of the Brain for Treatment of Stroke, Brain Injury, and Other Neurological Disorders)、米国特許登録第 8617073 号 (発明の名称: Focusing ultrasound into the brain through the skull by utilizing both longitudinal and shear waves) および米国特許公開第 2011 0112394 号 (発明の名称: NEUROMODULATION OF DEEP-BRAIN TARGETS USING FOCUSED ULTRASOUND) などに開示されている。

【0052】

本発明において、前記刺激部 120 として振動装置を用いる場合、前記振動装置は、回路および振動用マイクロモータに電源を供給する電源部と、振動モータの振動強度を設定する振動強度設定部と、振動強度設定値の入力を受けて振動モータの回転を制御する駆動部と、マイクロコンピュータの出力信号を、マイクロモータを駆動可能な信号に増幅してマイクロモータを駆動させる増幅部と、頭脳に密着され、振動を頭脳に提供する振動発生モータ部と、を含む振動発生装置であってもよい。

【0053】

本発明において、前記刺激部 120 として電気刺激術を用いる場合、前記電気刺激術は、深部電気刺激法 (deep electrical stimulation)、経頭蓋磁気刺激法 (TMS: transcranial magnetic stimulation)、および経頭蓋電気刺激法 (TES: transcranial electrical stimulation)、特に、経頭蓋直流刺激法 (tDCS: transcranial direct current stimulation) および経頭蓋ランダムノイズ刺激法 (tRNS: transcranial random noise stimulation) を含んでもよい。

【0054】

本発明において、前記刺激部 120 として電磁波的刺激装置を用いる場合、前記電磁波的刺激装置は、電流を生成する 1 つ以上のコイルと、前記電流が頭脳を刺激できるように皮膚等を通すようにする磁場生成装置と、を含んでもよい。または、種々のイオン形態の鉄イオンを含むナノ粒子を静脈注入した後、低いエネルギーの磁場を加えることで、前記ナノ粒子が局所的な電荷振動 (electric charge oscillation) を発生するようにして頭脳を刺激する装置を含んでもよい。

【0055】

本発明において、前記刺激部 120 として光遺伝学的刺激装置を用いる場合、前記光遺伝学的刺激装置は、光繊維カニューレ (OPT) を介して、光刺激を頭脳の特定位位に侵襲的に伝達する装置を含んでもよい。

【0056】

制御部 130 は刺激部 120 の動作を制御する。例えば、制御部 130 は、スピンドル類似刺激 220 の強度 (intensity) を制御する。ここで、「スピンドル類似刺激の強度」とは、スピンドル類似刺激の振動数、振動幅、振動周期など、頭脳に刺激を加

10

20

30

40

50

えるスピンドル 類似刺激の大きさを意味する。第1の例として、スピンドル類似刺激220の強度は、ユーザの設定に応じて制御されてもよい。第2の例として、スピンドル類似刺激220の強度は、時期に応じて制御されてもよい。制御部130は、全睡眠期間中において、初期の徐波睡眠期間には強度を弱くし、中期以後の徐波睡眠期間には強度を強くしてもよい。または、制御部130は、第1の期間(例えば、午前1~2時)には強度を弱くし、第2の期間(例えば、午前2~6時)には強度を強くし、第3の期間(例えば、午前6~8時)には強度を弱くしてもよい。第3の例として、スピンドル類似刺激の強度は、スピンドル 類似刺激によって誘導されたスピンドルの強度に応じて制御されてもよい。制御部130は、誘導されたスピンドルの強度が第1の基準値よりも高い場合に、スピンドル 類似刺激の強度を弱く調節し、誘導されたスピンドルの強度が第2の基準値(第2の基準値は第1の基準値より底さ)よりも低い場合に、スピンドル類似刺激の強度を強く調節してもよい。

10

【0057】

制御部130は、前記スピンドル類似刺激のゆっくりとした振動成分240と、前記脳波信号に含まれたゆっくりとした振動210との間の位相差を制御する。例えば、制御部130は、ゆっくりとした振動成分240の開始時点が、ゆっくりとした振動210のアップ 状態の開始時点より0.2秒遅延されるように調節してもよく、0.1秒先立つように調節してもよい。例えば、制御部130は、ゆっくりとした振動成分240の終了時点が、ゆっくりとした振動210のアップ 状態の終了時点より0.3秒遅延されるように調節してもよく、0.2秒先立つように調節してもよい。

20

【0058】

制御部130は刺激部120のオン オフ動作を制御する。例えば、制御部130は、刺激部120への電源の供給有無を制御することで、これらのオン オフを制御する。例えば、制御部130は、ユーザまたはソフトウェアプログラムによって設定されたタイマ値に応じて、オン オフを制御してもよい。タイマを用いた第1の例として、タイマ値が1時間と設定された場合に、1時間が経過する前まで刺激部120がオフ状態を維持し、1時間が経過した後から刺激部120がオン状態を維持してもよい。また、追加のタイマ値が5時間と設定された場合に、刺激部120がオン状態を維持してから5時間が経過した後から、刺激部120がオフ状態を維持してもよい。タイマを用いた第2の例として、タイマ値が午前1時と設定された場合に、午前1時前までは刺激部120がオフ状態を維持し、午前1時が経過した後から刺激部120がオン状態を維持してもよい。また、追加のタイマ値が午前5時と設定された場合に、午前5時が経過した後から刺激部120がオフ状態を維持してもよい。

30

【0059】

通信部140は、外部の装置と有線または無線で通信を行う。第1の例として、外部の装置は携帯用装置であってもよい。携帯用装置は、スマートフォン、ノート型パソコン、またはスマートパッドであってもよい。第2の例として、外部の装置は固定された装置であってもよい。固定された装置は、例えば、パソコン、サーバ、その他の脳刺激装置100を制御しモニタリングするための専用装置であってもよい。通信部140を介して、刺激部120などで獲得された各種情報が外部の装置に伝送されることができ、外部から、各種制御に関する情報が制御部130および/または刺激部120などに伝達されることができる。

40

【0060】

図3は、図1に示された刺激部120の一例を示す図である。図4は、図3に含まれた信号の一例を示す図である。図3および図4を参照すると、刺激部300は、フィルタ310と、ゆっくりとした振動検知部320と、アップ 状態検知部330と、刺激制御信号生成部340と、刺激素子350と、を含む。刺激部120は、睡眠状態判断部360と、スピンドル 類似信号生成部370と、スピンドル検知部380と、をさらに含んでもよい。

【0061】

50

フィルタ310は、脳波信号の入力を受け、ゆっくりとした振動の周波数帯域に相当する信号を通過させる。脳波信号は、図1に示された脳波測定部110から伝達される。第1の例として、フィルタ310は低域通過フィルタ(low pass filter)であってもよい。低域通過フィルタの遮断周波数は3.5Hzであってもよい。または、低域通過フィルタの遮断周波数は、2~8Hzの範囲から選択される周波数であってもよい。第2の例として、フィルタ310は帯域通過フィルタ(band pass filter)であってもよい。帯域通過フィルタの低域遮断周波数(lower cutoff frequency)の範囲は0.02~0.5Hzであり、高域遮断周波数(upper cutoff frequency)の範囲は2~8Hzであってもよい。フィルタ310を通過した脳波信号410の一例が、図4の(a)に示されている。

10

【0062】

ゆっくりとした振動検知部320は、フィルタ310の出力410からゆっくりとした振動の発生を検知し、ゆっくりとした振動の検知信号420を出力する。例えば、ゆっくりとした振動検知部320は、フィルタ310を通過した脳波信号410が閾値以下である場合には、ゆっくりとした振動が発生したと判断する。閾値は、固定された値、例えば、80 μ Vであってもよく、ユーザまたは製造者の入力によって変更されてもよく、適応的に変更されてもよい。適応閾値は、例えば、フィルタ310を通過した脳波信号410の平均またはRMS(root means square)に比例定数を乗じることで得られた値であってもよい。

【0063】

20

アップ状態検知部330は、ゆっくりとした振動の検知信号420に応じて、ゆっくりとした振動のアップ状態に対応するアップ状態信号430を出力する。第1の例として、アップ状態検知部330は、ゆっくりとした振動が検知された後、ゆっくりとした振動が負から正に変更される時413にアップ状態信号を開始し、正から負に変更される時414にアップ状態信号を終了する。第2の例として、アップ状態検知部330は、ゆっくりとした振動が検知され、ゆっくりとした振動の負のピーク412が発生してから第1の期間が経過した後に、アップ状態信号を開始し、アップ状態の開始後に第2の期間が経過した後に、アップ状態信号を終了する。第3の例として、アップ状態検知部330は、ゆっくりとした振動が検知され、第3の期間が経過した後に、アップ状態信号を開始し、アップ状態の開始後に第4の期間が経過した後に、アップ状態信号を終了する。第4の例として、アップ状態検知部330は、ゆっくりとした振動が検知された後、ゆっくりとした振動の正のピーク415が発生される時アップ状態信号を開始し、正から負に変更される時414にアップ状態信号を終了する。図4の(c)には、第3の例が示されている。第1~第4の期間は、固定された値であってもよく、可変する値であってもよい。可変する値として、ユーザまたは製造者により入力される値が用いられてもよい。

30

【0064】

刺激制御信号生成部340は、アップ状態信号430が出力される間に刺激制御信号440を生成する。図4の(d)には、矩形波である刺激制御信号440が示されているが、刺激制御信号は多様に変形されてもよい。例えば、刺激制御信号は、図面と異なって、正弦波、鋸歯状波、または三角波であってもよい。

40

【0065】

刺激素子350は、刺激制御信号440に応じて脳にスピンドル類似刺激450を印加する。

【0066】

睡眠状態判断部360は、脳波信号またはそれから誘導された信号(例えば、ゆっくりとした振動の検知信号)から睡眠状態を判断する。第1の例として、睡眠状態判断部360は、ゆっくりとした振動の発生頻度(例えば、毎分当り20回以上)から、徐波睡眠状態であるか否かを判断してもよい。そのために、睡眠状態判断部360は、ゆっくりとした振動検知部320から、ゆっくりとした振動の検知信号の伝達を受けることができる。

50

第2の例として、徐波睡眠またはノンレム睡眠状態であるか否かを、様々な従来技術を活用して判断することができ、その例として、関連論文"Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, MD: US Department of Health, Education and Welfare, 1968."がある。睡眠状態判断部360は、睡眠状態を判断するために、筋電図検査(electromyography)装置(不図示)をさらに備えてもよい。睡眠状態判断部360は、判断された睡眠状態が徐波睡眠状態であると、刺激部300の一部(例えば、アップ状態検知部330、刺激制御信号生成部340、刺激素子350、スピンドル類似信号生成部370、およびスピンドル検知部380)をオン(on)させ、そうではないと、刺激部の一部をオフ(off)させる。または、睡眠状態判断部360は、判断された睡眠状態がノンレム睡眠状態であると、刺激部300の一部をオン(on)させ、そうではないと、刺激部の一部をオフ(off)させる。

10

【0067】

スピンドル類似信号生成部370は、スピンドル周波数を有するスピンドル類似信号を出力する。スピンドル周波数は、例えば、11~16Hzの範囲内に位置する。出力されたスピンドル類似信号が刺激制御信号生成部340に伝達され、刺激制御信号生成部340は、スピンドル類似信号を用いて、スピンドル周波数を有する刺激制御信号を生成する。例えば、スピンドル類似信号の周波数は、固定された値(例えば、13.5Hz)を有してもよい。例えば、スピンドル類似信号の周波数は、脳波信号に含まれたスピンドルと同一の周波数を有するように適応的に変更されてもよい。例えば、スピンドル類似信号の位相は、脳波信号に含まれたスピンドルと同一であるように決定されてもよく、それと無関係に決定されてもよい。スピンドル類似信号の位相が、脳波信号に含まれたスピンドルと同一であるように、スピンドル類似信号生成部370は、スピンドル検知部380から伝達された前記脳波信号に対応する信号に基づいて、スピンドル類似信号のスピンドル成分の位相を決定する。

20

【0068】

スピンドル検知部380は、脳波信号に含まれたスピンドルを検知する。そのために、スピンドル検知部380は、脳波信号からスピンドル帯域に相当する信号を通過させる帯域通過フィルタを備えてもよい。例えば、帯域通過フィルタの低域遮断周波数(lower cutoff frequency)の範囲は8~11Hzである。スピンドル検知部380で検知されたスピンドルの周波数および/または位相は、スピンドル類似信号生成部370に伝達され、スピンドル類似信号の生成に活用されてもよい。スピンドル検知部380は、誘導されたスピンドルを検知することができる。例えば、誘導されたスピンドルは、スピンドル類似刺激が終了された時点から所定期間中に検知されたスピンドルであってもよい。所定期間は、例えば、0.3秒であってもよい。所定期間は、例えば、0.1~0.5秒から選択される値であってもよい。

30

【0069】

図5は、図1に示された脳刺激装置100をヘッドバンド(headband)形で実現した例を示す図である。図5を参照すると、脳刺激装置500は、ヘッドバンド510と、多数の測定電極520と、基準電極530と、超音波生成器540と、制御部550と、通信部560と、を備える。

40

【0070】

測定電極520はヘッドバンド510に配置される。測定電極520は、ヘッドバンド510が着用された時に額に電氣的に接触される。測定電極520は、額の左側、中央、および右側にそれぞれ接触される。図では3個の測定電極520が示されているが、測定電極520の一部は省略されてもよい。測定電極520は、配線521を介してプロセッサ550と電氣的に連結される。

【0071】

基準電極530はヘッドバンド510から分離されている。基準電極530は、配線531を介して物理的にヘッドバンド510と連結され、電氣的にプロセッサ550と連結

50

される。基準電極 530 は、後頭の上部または耳に接着されてもよい。基準電極 530 の表面が皮膚に容易に接着されるように処理されていてもよい。または、接着シート 532 を用いて基準電極 530 が皮膚に付着されてもよい。測定電極 520 および基準電極 530 が、図 1 の脳波測定部 110 に対応する。

【0072】

超音波生成器 540 はヘッドバンド 510 に配置される。超音波生成器 540 は、脳方向に超音波を放射する。超音波生成器 540 は、脳の左側、右側、および後側にそれぞれ配置される。図では 3 個の超音波生成器 540 が示されているが、超音波生成器 540 の一部は省略されてもよい。超音波生成器 540 は、配線 541 を介してプロセッサ 550 と電氣的に連結される。超音波生成器 540 は、例えば、 piezo (piezo) 超音波生成器であってもよい。上述のように、超音波生成器 540 に代えて、耳または脳に音響を伝達できるスピーカ、頭皮に接触して振動を提供できる振動発生器、頭皮に電氣的に接続して電氣的刺激を伝達できる刺激電極、目または脳に光を提供できる光源、脳に磁氣的刺激を印加するコイル、脳に電磁波的刺激を印加するアンテナの何れか 1 つが、ヘッドバンド 510 に配置されてもよい。超音波生成器 540 は、図 3 の刺激素子 350 に対応する。

10

【0073】

プロセッサ 550 は、測定電極 520、基準電極 530、超音波生成器 540、および通信部 560 と電氣的に連結される。プロセッサ 550 は、図 1 の刺激部 120 の一部の機能（または、図 3 の刺激部 300 において、刺激素子 350 を除いた残りの構成要素の機能）および制御部 130 の機能を果たすことができる。例えば、プロセッサ 550 は、1 つのハードウェアで実現されるが、論理的に刺激部 120 および制御部 130 と区別され得る。例えば、プロセッサ 550 は、刺激部 120 用ハードウェア（例えば、DSP (digital signal processor)）と、制御部 130 用ハードウェア（例えば、CPU (central processing unit) またはマイクロプロセッサ）と、を備えてもよい。プロセッサ 550 は、アナログチップをさらに備えてもよい。アナログチップは、増幅、フィルタリング、アナログ デジタル変換 (ADC、analog to digital conversion) などを行うことができる。

20

【0074】

通信部 560 は、外部に位置した携帯用装置、および/または固定された装置と通信を行う。通信は、Wi-Fi、LTE、および ZigBee などの種々の通信方式の 1 つの方式により行われてもよい。通信部 560 は、配線 561 を介してプロセッサ 550 と電氣的に連結される。図と異なり、通信部 560 は省略されてもよい。

30

【0075】

図 6 は、図 1 に示された脳刺激装置 100 を帽子形で実現した例を示す図である。図 6 を参照すると、脳刺激装置 600 は、帽子 610 と、電極アレイ 620 と、超音波生成器アレイ 630 と、プロセッサ 640 と、通信部 650 と、を備える。

【0076】

電極アレイ 620 は、帽子 610 に配置される。電極アレイ 620 は、国際 1020 法の電極配置法に従って配置されてもよく、より簡略な方式で配置されてもよい。電極アレイ 620 は、頭皮 (scalp) と電氣的に連結される。電極アレイ 620 が直接頭皮と接触して頭皮と電氣的に連結されてもよく、導電ゲルまたは髪の毛などを介して間接的に頭皮と電氣的に連結されてもよい。電極アレイ 620 は、配線 (不図示) を介してプロセッサ 640 と電氣的に連結される。電極アレイ 620 が、図 1 の脳波測定部 110 に対応する。

40

【0077】

超音波生成器アレイ 630 は帽子 610 に配置される。超音波生成器アレイ 630 は、脳方向に超音波を放射する。超音波生成器アレイ 630 は、配線 (不図示) を介してプロセッサ 640 と電氣的に連結される。超音波生成器アレイ 630 は、例えば、piezo (p

50

iezo)超音波生成器であってもよい。上述のように、超音波生成器アレイ630に代えて、耳または脳に音響を伝達できるスピーカ、頭皮に接触して振動を提供できる振動発生器、頭皮に電氣的に接続して電氣的刺激を伝達できる刺激電極、目または脳に光を提供できる光源、脳に磁氣的刺激を印加するコイル、脳に電磁波的刺激を印加するアンテナの何れか1つが、帽子610に配置されてもよい。超音波生成器アレイ630は、図3の刺激素子350に対応する。

【0078】

プロセッサ640は、電極アレイ620と、超音波生成器アレイ630と、および通信部650と電氣的に連結される。プロセッサ640は、図1の刺激部120の一部の機能(または、図3の刺激部300において、刺激素子350を除いた残りの構成要素の機能)および制御部130の機能を果たすことができる。例えば、プロセッサ640は、1つのハードウェアで実現されるが、論理的に刺激部120および制御部130と区分され得る。例えば、プロセッサ640は、刺激部120用ハードウェア(例えば、DSP(digital signal processor))と、制御部130用ハードウェア(例えば、CPU(central processing unit)またはマイクロプロセッサ)と、を備えてもよい。プロセッサ640は、アナログチップをさらに備えてもよい。アナログチップは、増幅、フィルタリング、アナログ デジタル変換(ADC、analog to digital conversion)などを行うことができる。

【0079】

通信部650は、外部に位置した携帯用装置、および/または固定された装置と通信を行う。通信は、Wi-Fi、LTE、およびZigBeeなどの種々の通信方式の1つの方式により行われてもよい。通信部650は、配線651を介してプロセッサ640と電氣的に連結される。図と異なり、通信部650は省略されてもよい。

【0080】

図7は、図1に示された脳刺激装置100を接着形で実現した例を示す図である。図7を参照すると、脳刺激装置700は、測定電極710と、基準電極720と、刺激素子730と、プロセッサ740と、通信部750と、を備える。

【0081】

測定電極710は頭皮に付着されてもよい。第1の例として、図に示されたように、接着シート712を用いて測定電極710が頭皮に接着されてもよい。第2の例として、図と異なり、測定電極710の表面が皮膚に容易に接着されるように処理されていてもよい。測定電極710は配線711を介してプロセッサ740と電氣的に連結される。

【0082】

基準電極720は、頭皮、後頭の上部、または耳に付着されてもよい。第1の例として、図に示されたように、接着シート722を用いて基準電極720が接着されてもよい。第2の例として、図と異なり、基準電極720の表面が皮膚に容易に接着されるように処理されていてもよい。基準電極720は配線721を介してプロセッサ740と電氣的に連結される。測定電極710および基準電極720が、図1の脳波測定部110に対応する。

【0083】

刺激素子730は、配線731を介してプロセッサ740に電氣的に連結される。図のように、刺激素子730が測定電極用接着シート712に配置されてもよい。また、図と異なり、刺激素子730は、基準電極用接着シート722または別の接着シートに配置されてもよい。刺激素子730は、図1の刺激素子350に対応する。

【0084】

プロセッサ740は、測定電極710、基準電極720、刺激素子730、および通信部750と電氣的に連結される。図のように、プロセッサ740が測定電極用接着シート712に配置されてもよい。また、図と異なり、プロセッサ740は、基準電極用接着シート722または別の接着シートに配置されてもよい。プロセッサ740は、図1の刺激部120の一部の機能(または、図3の刺激部300において、刺激素子350を除いた

10

20

30

40

50

残りの構成要素の機能)および制御部130の機能を果たすことができる。例えば、例えば、プロセッサ740は、1つのハードウェアで実現されるが、論理的に刺激部120および制御部130と区分され得る。例えば、プロセッサ740は、刺激部120用ハードウェア(例えば、DSP(digital signal processor))と、制御部130用ハードウェア(例えば、CPU(central processing unit)またはマイクロプロセッサ)と、を備えてもよい。プロセッサ550は、アナログチップをさらに備えてもよい。プロセッサ740は、アナログチップをさらに備えてもよい。アナログチップは、増幅、フィルタリング、アナログ デジタル変換(ADC、analog to digital conversion)などを行うことができる。

10

【0085】

通信部750は、外部に位置した携帯用装置、および/または固定された装置と通信を行う。通信は、Wi-Fi、LTE、およびZigBeeなどの種々の通信方式の1つの方式により行われてもよい。通信部750は、配線751を介してプロセッサ740と電氣的に連結される。図と異なり、図のように、通信部750が測定電極用接着シート712に配置されてもよい。また、図と異なり、通信部750は、基準電極用接着シート722または別の接着シートに配置されてもよい。図と異なり、通信部750は省略されてもよい。

【0086】

図8は、図1に示された脳刺激装置100をシステム形で実現した例を示す図である。図8を参照すると、脳刺激装置800は、脳波測定モジュール810と、信号処理モジュール820と、刺激モジュール830と、を含む。

20

【0087】

脳波測定モジュール810は、帽子811と、少なくとも1つの電極812と、アナログ信号処理部813と、通信部814と、を備える。帽子811に配置された電極812から測定された脳波信号が、アナログ信号処理部813および通信部814を経て信号処理モジュール820に伝達される。アナログ信号処理部813は、増幅、フィルタリング、およびアナログ デジタル変換などを行う。通信部814は、デジタル変換された脳波信号を信号処理モジュール820に伝達する。図では無線で脳波信号が伝達される例が示されているが、図と異なり、脳波信号は有線で伝達されてもよい。帽子811に代えて、ヘッドバンドまたはその他のものが用いられてもよい。アナログ信号処理部813と通信部814との間に、デジタル信号処理部(不図示)が電氣的に連結されてもよい。

30

【0088】

信号処理モジュール820は、CPU(central processing unit、不図示)と、表示装置821と、入力装置822と、通信部(不図示)と、を備える。CPUは、図1の刺激部120の機能の一部を果たす。図1の刺激部120のその他の機能は、脳波測定モジュール810および刺激モジュール830により果たされることができる。CPUは、さらに、図1の制御部130の機能も果たすことができ、図9のプロセッサ920の機能も果たすことができる。表示装置821は、デジタル変換された脳波信号、測定されたゆっくりとした振動、測定されたスピンドル、脳に印加されるスピンドル 類似信号、睡眠ステージ(レム睡眠、ノンレム睡眠stage 1、ノンレム睡眠stage 2、ノンレム睡眠stage 3、ノンレム睡眠stage 4、徐波睡眠など)、ノンレム睡眠有無、ノンレム睡眠期間、徐波睡眠有無、徐波睡眠期間、ゆっくりとした振動の発生頻度、スピンドル 類似信号の強度、スピンドル類似刺激が印加された程度、およびスピンドル類似刺激によって脳にスピンドルが誘導された程度の1つまたはそれ以上を表示してもよい。入力装置822は、スピンドル類似刺激の強度を制御するための入力手段、スピンドル類似刺激のゆっくりとした振動成分と、脳波信号に含まれたゆっくりとした振動との間の位相差を制御するための入力手段、脳波測定モジュール810のオン/オフを制御するための入力手段、および刺激モジュール830のオン/オフを制御するための入力手段のうち1つ、またはそれ以上を備えてもよい。入力装置822は、

40

50

例えば、タッチ入力装置であってもよい。CPUは、表示装置821および入力装置822と連動して、図11に示された脳刺激装置の性能評価を行うことができる。通信部は、信号処理モジュール820と脳波測定モジュール810、および信号処理モジュール820と刺激モジュール830との間の通信を行う。例えば、信号処理モジュール820と脳波測定モジュール810は互いに無線で通信を行い、信号処理モジュール820と刺激モジュール830は互いに有線で通信を行ってもよい。

【0089】

刺激モジュール830は、通信部831と、位置認識部832と、1つ以上の刺激素子833と、を備える。通信部831は、信号処理モジュール820との通信を行う。位置認識部832は、脳の位置または頭の位置を認識する。第1の例として、位置認識部832は、赤外線発光素子（IR LED）および赤外線カメラを備え、撮影された映像に対するイメージプロセッシングにより、脳の位置を認識する。第2の例として、位置認識部832は、熱画像カメラを備え、撮影された映像に対するイメージプロセッシングにより、脳の位置を認識する。第3の例として、位置認識部832は、脳波測定モジュール810から伝達される信号（例えば、赤外線信号、超音波信号など）を1つ以上の受信機を介して受信し、受信された信号を用いて、脳または脳波測定モジュール810の位置を認識する。そのために、脳波測定モジュール810は、1つ以上の送信機（不図示）を備える。刺激素子833は、信号処理モジュール820から通信部831を経て伝達された刺激制御信号に応じて刺激を印加する。刺激素子833は、1つ以上の刺激源、例えば、左側、右側、および上部刺激源834、835、および836を備える。刺激素子833は、認識された脳の位置に応じて刺激位置を変更する。刺激位置を変更する第1の例として、刺激源834、835、および836が指向性を有し、認識された脳の位置に応じて、刺激源834、835、および836の刺激方向が変更される。指向性を有する刺激源834、835、および836は、例えば、集束超音波（focused ultrasound）装置であってもよい。刺激位置を変更する第2の例として、刺激源834、835、および836は無指向性（omnidirectional）の刺激源であって、脳の位置が左側刺激源834に隣接すると、左側刺激源834の刺激の強度が強化され、右側刺激源835の刺激の強度が弱体化されてもよい。

【0090】

本発明は、他の観点において、前記脳刺激装置と連動する携帯用装置であって、前記携帯用装置は、前記脳刺激装置との通信を行う通信部と、タッチ表示装置と、を含み、前記タッチ表示装置は、スピンドル類似刺激の強度を制御するための画像；前記スピンドル類似刺激のゆっくりとした振動成分と、脳波信号に含まれたゆっくりとした振動との間の位相差を制御するための画像；および前記脳刺激装置のオン/オフ動作を制御するための画像で構成された群から選択される何れか1つを表示する、携帯用装置に関する。

【0091】

また、本発明は、前記脳刺激装置と連動する携帯用装置であって、前記携帯用装置は、前記脳刺激装置との通信を行う通信部と、表示装置と、を含み、前記表示装置は、スピンドル類似刺激が印加された程度；スピンドル類似刺激によって脳にスピンドルが誘導された程度；および前記脳刺激装置の動作程度で構成された群から選択される何れか1つを表示する、携帯用装置に関する。

【0092】

図9は、図1に示された脳刺激装置と連動する携帯用装置900の一例を示す図である。図9を参照すると、携帯用装置900は、通信部910と、プロセッサ920と、表示装置930と、入力装置940と、を備える。通信部910は、図1の脳刺激装置100との通信を行う。プロセッサ920は、通信部910および表示装置930を制御し、且つ通信部910を介して脳刺激装置100を制御する。プロセッサ920は、入力装置940および脳刺激装置100から伝達された情報に基づいて各種演算を行う。表示装置930は、プロセッサ920の制御に応じて画像を表示する。入力装置940は、ユーザの入力をプロセッサ920に伝達する。入力装置940は、一例として、タッチ入力装置で

10

20

30

40

50

あってもよい。携帯用装置 900 は、例えば、スマートフォン、スマートパッド、またはノート型パソコンであってもよい。

【0093】

図10は、図9に示された表示装置930に表示される画面の例を示す図である。図10の(a)は、スピンドル類似刺激の強度を制御するための画面を示す。図10の(a)において、図面符号1011、1012、および1013は、睡眠期間の初期、中期、および後期に加えられるスピンドル類似刺激の強度を調節するための画面をそれぞれ示す。画面において、+領域1014または-領域1015をタッチすることで、スピンドル類似刺激の強度を制御することができる。図面符号1016は、バー(bar)の個数を用いてスピンドル類似刺激の強度を表示する領域である。図では、睡眠期間を3つの期間に分けてスピンドル類似刺激の強度を制御する例が示されているが、図と異なり、睡眠期間が1つ、2つ、または3つ以上の期間に分けられてもよい。

10

【0094】

図10の(b)は、スピンドル類似刺激のゆっくりとした振動成分と、脳波信号に含まれたゆっくりとした振動との間の位相差を制御するための画面を示す。図において、図面符号1021および1022は、ゆっくりとした振動成分の開始および終了時点を調節するための画面をそれぞれ示す。画面において、+領域1023をタッチすると、開始時点または終了時点が増加する方向に変更され、-領域1024をタッチすると、開始時点または終了時点が減少する方向に変更される。

【0095】

図10の(c)は、脳刺激装置100のオン/オフを制御するための画面を示す。図において、図面符号1031および1032は、脳刺激装置100のオン時間およびオフ時間を制御するための画面をそれぞれ示す。図に示された例によると、脳刺激装置100の一部または全部が23時にオンされ、05時にオフされる。

20

【0096】

図10の(a)~(c)の画面から決定されたスピンドル類似刺激の強度、スピンドル類似刺激のゆっくりとした振動成分と、脳波信号に含まれたゆっくりとした振動との間の位相差、および脳刺激装置のオン/オフ時間は、プロセッサ920および通信部910を経て脳刺激装置100に伝達される。

【0097】

図10の(d)は、スピンドル類似刺激が印加された程度を示す図である。図において、図面符号1041および1042は、昨夜および一週間にスピンドル類似刺激が印加された程度をそれぞれ示す。例えば、印加された程度は、スピンドル類似刺激のゆっくりとした振動成分が生成された回数であってもよい。例えば、印加された程度は、ゆっくりとした振動成分の生成回数、スピンドル類似刺激の強度、およびゆっくりとした振動成分の維持期間の少なくとも何れか1つによって決定されてもよい。

30

【0098】

図10の(e)は、スピンドル類似刺激によって脳にスピンドルが誘導された程度を示す図である。図を参照すると、図面符号1051および1052は、昨夜および一週間にスピンドルが誘導された程度をそれぞれ示す。例えば、スピンドルが誘導された程度は、誘導されたスピンドルの個数、誘導されたスピンドルの強度、およびスピンドルが誘導される期間の少なくとも何れか1つによって決定されてもよい。

40

【0099】

図10の(f)は、徐波睡眠期間を示す図である。図を参照すると、図面符号1061および1062は、昨夜および一週間に行われた徐波睡眠期間をそれぞれ示す。

【0100】

図10の(d)~(f)のように、各種情報が画面に表示されるためには、そのような情報が脳刺激装置100から通信部910およびプロセッサ920を経て表示装置930に伝達されなければならない。

【0101】

50

図10の(g)は、脳刺激装置の動作有無による暗記程度の差を示す図である。本図についての説明は、図11を参照して後述する。

【0102】

本発明は、さらに他の観点において、(a)睡眠前に、ユーザの暗記対象を請求項21または請求項22に記載の携帯用装置のタッチ表示装置に提供するステップと、(b)睡眠中に、前記脳刺激装置を動作させるか動作させないステップと、(c)睡眠後に、前記ユーザの前記暗記対象の暗記程度をテストする画面を提供するステップを複数回行った後、前記脳刺激装置の動作有無による暗記程度の差を表示するステップ、を含む、脳刺激装置の性能評価方法に関する。

【0103】

図11は、脳刺激装置の性能を評価するための方法を示す図である。図11を参照すると、携帯用装置は、脳刺激装置を動作させた時の暗記テスト結果を格納する(1110)。そのために、携帯用装置は、睡眠前に、暗記対象を表示装置に表示し(1111)、睡眠中に、脳刺激装置を動作させ(1112)、睡眠後に、テスト画像を表示装置に表示し(1113)、テスト後にテスト結果を格納する(1114)。

【0104】

携帯用装置は、脳刺激装置を動作させなかった時の暗記テスト結果を格納する(1120)。そのために、携帯用装置は、睡眠前に、暗記対象を表示装置に表示し(1121)、睡眠中に、脳刺激装置を動作させず(1122)、睡眠後に、テスト画像を表示装置に表示し(1123)、テスト後にテスト結果を格納する(1124)。

【0105】

携帯用装置は、図面符号1110および1120に相当するステップを複数回行った後、脳刺激装置の動作有無による暗記程度の差を表示装置に表示する(1130)。脳刺激装置の動作有無による暗記程度の差を表示する画面が、図10の(g)に示されている。図10の(g)を参照すると、図面符号1071および1072は、脳刺激装置を動作させた時、および動作させなかった時の点数をそれぞれ示す。

【0106】

本発明は、さらに他の観点において、(a)睡眠前に、ユーザに暗記対象を提供するステップと、(b)睡眠中に、前記脳刺激装置を用いて脳を刺激するステップと、を含む、記憶力向上方法に関する。

【0107】

上述のように、本特許の発明者らは、実験により、人工的なスピンドル 類似信号を脳に印加すると、脳に実質的なスピンドルが誘導されるということと、誘導された実質的なスピンドルが、記憶(例えば、海馬 依存性記憶(hippocampus dependent memory))を強化させるということを立証し、このような立証に基づいて研究と開発を行った結果、本発明になすに至った。以下では、本発明の発明者が行った実験を参照して開示する。

【0108】

実施例1：状況に応じた恐怖調節および位置認識評価によるスピンドル刺激効果の確認

アップ状態のゆっくりとした振動と同位相であるスピンドル類似刺激は、記憶を向上させる。

【0109】

本発明者らは、視床核の周囲の視床網様核(TRN)に少なく存在するパルブアルブミン(Prv) 発現抑制ニューロンでチャンネルロドプシン(channelrhodopsin 2)を発現する形質転換マウスを用いて、信号/状況毎の恐怖条件化実験を行った。

【0110】

光遺伝学的刺激を印加し、脳波などを測定するために、図12に示されたように、マウスの脳に4個の電極(FRO、PAR、CA1、EMG)および光繊維カニューレ(OPT)を配置した。4個の電極(FRO、PAR、CA1、EMG)は、前前頭葉(pre

10

20

30

40

50

frontal lobe)の脳波を測定するための電極(FRO)、頭頂葉(parietal lobe)の脳波を測定するための電極(PAR)、局所フィールド電位(local field potential)を測定するための電極(CA1)、および筋電図検査(electromyography)のための電極(EMG)を含む。光繊維力ニューレ(OPT)を介して、光遺伝学的刺激が視床網様核(thalamic reticular nucleus; TRN)に印加される。

【0111】

図13に示されたように、恐怖条件化は、状況Aで、マウスに信号として音(tone)を与え、引き続き衝撃を与える方法により行った(1310)。条件化の実験後、マウスに対して、図14に示された3種類の刺激プロトコルのうち1つを6時間行った(1320)。24時間後、記憶回収ステップでは、(i)状況に応じた恐怖記憶を読み取るために、海馬の記録のような、状況Aでマウスが竦んでいる行動を観察して評価し(1330)、(ii)海馬に依存的ではない信号による恐怖記憶を読み取るために、他の状況Bで、信号として音(tone)を与え、マウスの竦んでいる行動を観察して評価した(1340)。

10

【0112】

説明の便宜のために、図14において、ゆっくりとした振動のアップ状態に加えられた光遺伝学的刺激を同位相刺激といい、同位相刺激を受けたマウスを同位相マウスという。また、ゆっくりとした振動のピークから0.6~1.1秒遅延された光遺伝学的刺激を逆位相刺激といい、逆位相刺激を受けたマウスを逆位相マウスという。同位相マウス(IN)には、NREM睡眠中に、視床網様核にスピンドル類似光遺伝学的刺激を与え、これは、オンラインで(脳からリアルタイムで)検出されたゆっくりとした振動のアップ状態に合わせて発生するようにした。逆位相マウス(OUT)にも同様に、NREM睡眠中に刺激を与えたが、ゆっくりとした振動の発生を確認した後、0.6~1.1秒の間の任意に遅延された刺激を与えた。光遺伝学的刺激として、図に示されたように、スピンドルと類似の周波数を有する4つの光パルス(8Hz、62.5ms on/off)が用いられた。対照群マウス(NoSTIM IN、NoSTIM OUT)には、何ら刺激も与えなかった。実験結果、回収ステップにおいて、同位相マウス(IN)では、無刺激対照群(NoSTIM)に比べて状況毎の恐怖記憶が向上したが、逆位相マウス(OUT)では、無刺激対照群(NoSTIM)に比べて状況毎の恐怖記憶が改善されないことを確認した(図15)。まとめると、上記の結果は、スピンドル自体が効果的ではないが、アップ状態のゆっくりとした振動とともに起こる場合には、海馬依存的に記憶を向上させるということを意味する。また、信号による恐怖記憶は、同位相と逆位相刺激(IN、OUT)の何れでも、無刺激(NoSTIM)対照群マウスに比べて変化がなく、このことから、NREM睡眠中同位相である刺激が海馬依存性記憶に寄与することが分かった。

20

30

【0113】

実施例2：刺激に応じた睡眠ステップ毎のスピンドルの強度確認

ゆっくりとした振動とスピンドルとの連関の増加は、睡眠構造の変化なく、状況毎の記憶の増加を引き起こす。

【0114】

記憶の形成において、同位相刺激の効果は、睡眠構造の全体的な変化を意味しない。睡眠が始まって6時間間隔で、互いに異なる睡眠ステップで消費した時間を確認した結果、3種類の刺激条件間で非常に類似に現れることを確認した(表1)。また、ゆっくりとした振動、スピンドル、およびリップル(ripple)の全体的な密度は、条件間において差がなく、何れも同一に現れた(表2)。

40

【0115】

【表 1】

	同位相	逆位相	無刺激	One-way ANOVA	
				$F_{2,26}$	P
入眠(分)	18.4 ± 3.4	13.6 ± 2.1	25.3 ± 5.4	$U_2 = 0.705$	0.703
起きる(分)	116.5 ± 9.4	126.7 ± 7.1	133.2 ± 5.6	0.156	0.857
NREM(分)	169.1 ± 11.3	189.1 ± 5.7	179.1 ± 5.4	$U_2 = 0.560$	0.756
レム(分)	23.2 ± 1.7	24.5 ± 0.9	24.5 ± 1.1	$U_2 = 4.319$	0.115

10

【 0 1 1 6 】

【表 2】

		同位相	逆位相	無刺激	One-way ANOVA	
					$F_{2,26}$	P
ゆっくりとした振動	FRO	37.82 ± 0.86	39.64 ± 0.52	37.88 ± 0.79	1.8404	0.185
	PAR	38.58 ± 0.87	39.76 ± 0.78	38.92 ± 0.69	0.580	0.567
スピンドル	FRO	5.42 ± 0.13	5.33 ± 0.08	5.11 ± 0.10	2.567	0.096
	PAR	6.83 ± 0.22	6.96 ± 0.21	6.65 ± 0.23	0.513	0.605
	CA1	5.25 ± 0.35	5.11 ± 0.20	5.25 ± 0.35	0.058	0.944
リップル	CA1	22.18 ± 1.50	19.56 ± 1.20	23.01 ± 1.26	3.397*	0.183

20

【 0 1 1 7 】

30

しかし、光遺伝学的スピンドル刺激は、3種類のリズム間の微細調整された相互作用を変形させた(図16)。図16は、3種類の実験プロトコル(同位相((a)、(d)、(g))、逆位相((b)、(e)、(h))、および無刺激((c)、(f)、(i)))のそれぞれに対する、3つの代表的な前頭前野脳波(PFC EEG)結果を示す。上側の2つの結果((a)~(f))は、スピンドル誘導が成功的事であることを示し、下側の結果((g)~(i))は、スピンドル誘導が失敗した場合を示す。図16の(a)~(i)のそれぞれは、3秒間の原始信号と、7~10Hzのスピンドルバンドでフィルタリングされた信号を示している。オンラインで探知された刺激を誘発するゆっくりとした振動は、濃い線1610で表示した。光刺激に相当する間隔は、バー1620で表示されている。同位相および逆位相プロトコルに相応する無刺激条件(No STIM IN、No STIM OUT)に対する間隔の開始は、それぞれ黒塗り三角形1630と白抜き三角形1640で表示した。確認されたスピンドルの発生は、点線のボックス1650で表示した。

40

【 0 1 1 8 】

図17には、刺激開始に合わせて記録された脳波が示されている。図17を参照すると、同位相刺激中に、アップ状態のゆっくりとした振動とともに、スピンドルと類似の活動が発生することを確認した。これに対し、逆位相刺激中には、アップ状態のゆっくりとした振動が現れなかった。図面は、前側の視床網様核の光遺伝学的スピンドル類似刺激の殆どが、前頭前野皮質(FRO)スピンドルを誘導するというを示し、これは、平均的に刺激と同時に発生した。驚くべきことに、光遺伝学的刺激により発生したスピ

50

ドルは、海馬（C A 1）領域でも観察されたが、頭頂葉（P A R）では観察されなかった。これは、視床網様核刺激が、短い遅延内で海馬の局所フィールド電位に影響を与え得ることを示す。

【 0 1 1 9 】

光遺伝学的刺激が始まってから750msの時間間隔内で、スピンドルは、逆位相刺激条件に比べて同位相刺激条件で著しく高いスピンドルの発生を示した（図18の（a））。また、光遺伝学的刺激が始まってから750msの時間間隔内で、スピンドルは、相応する無刺激条件に比べて、明らかな上昇を示すことを確認した。無刺激条件（N o S T I M O U T）において、同位相プロトコルに対応する間隔のスピンドル密度（N o S T I M I N）は、逆位相プロトコルに対応する間隔のスピンドル密度に比べて有意に高かった。また、刺激やゆっくりとした振動の検知後、C A 1スピンドルの発生において、主な効果の差は発見されなかった（図18の（b））。

10

【 0 1 2 0 】

重要なことは、全睡眠時間中における、全ゆっくりとした振動数に対する全スピンドルの数の割合が、3つの条件の何れでも類似であり（図19の（a））、その結果、ゆっくりとした振動 スピンドルの連関（すなわち、ゆっくりとした振動の検出から750ms以内に発生したスピンドルと重なる、ゆっくりとした振動の割合）は、逆位相および無刺激条件の両方に比べて、同位相条件で明らかに増加することが示された（図19の（b））。

【 0 1 2 1 】

また、時間 イベントの関連ヒストグラムから、大脳皮質の脳波記録だけでなく、C A 1の局所フィールド電位（L F P）記録で観察されたように、光遺伝学的刺激を受けている中に、スピンドル変調が、光遺伝学的刺激のスピンドル周期から誘導されることを確認した。このような現象は、無刺激条件では示されなかった（図20）。次に、本発明者らは、刺激の1.5～2秒間の時間範囲におけるスピンドルの発生程度を確認することで、T R N刺激が、イベント間（i n t e r e v e n t）の間隔に影響を与えるかを試験した。その結果、T R N刺激が、イベント間（i n t e r e v e n t）の間隔中に、スピンドルの発生に影響を与えないことを確認した。

20

【 0 1 2 2 】

実施例3：海馬リップル（h i p p o c a m p a l r i p p l e s）における光遺伝学的に誘導されたスピンドルの記憶向上効果の確認

30

光遺伝学的に誘導されたスピンドルは、自然的な海馬の重畳を保存し、ゆっくりとした振動、スピンドル、およびリップルの3中結合により記憶を向上させる。

【 0 1 2 3 】

次に、本発明者らは、本発明によるプロトコルを用いて、光遺伝学的に誘導されたスピンドルが海馬リップル振動に与える影響について、自発的に誘導されるスピンドルと類似であるかを確認しようとした。ヒトとげっ歯類に対する以前の研究では、睡眠スピンドルが、海馬のリップルをスピンドルの谷と一致させる傾向が高いことが明らかになった。光遺伝学的刺激中に、または相応する無刺激間隔中に発生したスピンドルの谷における時間周波数の分析結果、スピンドル周期の谷で、リップル活動の強い重畳を確認した（図21）。

40

【 0 1 2 4 】

本発明者らは、光遺伝学的刺激が何れの条件下でもリップル発生率に影響しないことを見出した（図22の（a））。しかし、光遺伝学的刺激中にスピンドルに重なった海馬リップルの割合は、無刺激条件に比べて同位相刺激条件で増加した（図22の（b））。リップルと重なったスピンドル（ゆっくりとした振動の検知から750ms範囲内のスピンドル）と重なったゆっくりとした振動の割合も、逆位相グループと無刺激グループに比べて同位相グループで増加した（図22の（c））。ゆっくりとした振動 スピンドルの連関からみられるように、ゆっくりとした振動、スピンドル、およびリップルの3中連関の程度は、同位相マウスで回収された状況毎の記憶の強度と正（p o s i t i v e）の相関

50

関係を有することが分かる。

【0125】

睡眠スピンドルは、空間的に分散された振動と知られているため、本発明者らは、刺激時におけるスピンドルの交差地域の発生をさらに調べた。同位相刺激は、逆位相と無刺激に比べてFROとPARの交差発生、FROとCA1の交差発生、および3つの位置(FRO、PAR、CA1)の交差発生が大きく増加した。発明者らは、スピンドルが海馬リップルを含むかを調べた。図23に示されたように、ゆっくりとした振動およびリップルとともに発生するFRO PAR、FRO CA1、およびFRO PAR CA1の交差地域スピンドルは、逆位相と無刺激に比べて同位相刺激で大きく増加した。

【0126】

まとめると、このような結果は、同位相刺激が、ゆっくりとした振動、スピンドル、およびリップルの独特の時空間的パターンを形成することを表す。すなわち、同位相刺激は、ゆっくりとした振動、スピンドル、およびリップルの重畳を増加させた。また、同位相刺激は、FROとPARのスピンドル交差発生、FROとCA1のスピンドル交差発生、および3つの位置(FRO、PAR、CA1)のスピンドル交差発生を増加させた。

【0127】

実施例4：超音波刺激装置を用いた脳波の測定

図24に開示されたように、32個のチャンネルを有する集束超音波装置をマウスの頭脳に付着し、図24の(c)のような方式によりスピンドル類似刺激を加えた結果、図24の(d)に示されたように、超音波刺激を加える場合、脳波の変化が観察されることを確認することができた。

【0128】

本実施例および本明細書に添付の図面は、上述の技術に含まれる技術的思想の一部を明確に示すものに過ぎず、上述の技術の明細書および図面に含まれた技術的思想の範囲内で当業者が容易に類推できる変形例と具体的な実施例は、何れも上述の技術の権利範囲に含まれることが明らかである。

【産業上の利用可能性】

【0129】

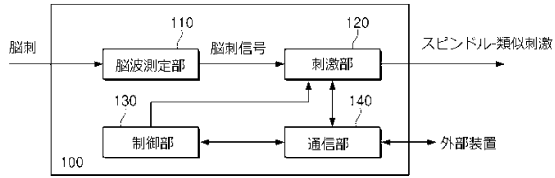
本発明による脳刺激装置は、記憶を強化させたり、痴呆症による記憶低下を低減することが可能であるという利点がある。また、本発明による脳刺激装置は、海馬依存性記憶(hippocampus dependent memory)を強化させることができるという利点がある。さらに、本発明による携帯用装置は、前記脳刺激装置を制御およびモニタリングすることができるという利点がある。また、本発明による前記脳刺激装置の性能評価方法は、脳刺激装置の性能を評価することができるという利点がある。

10

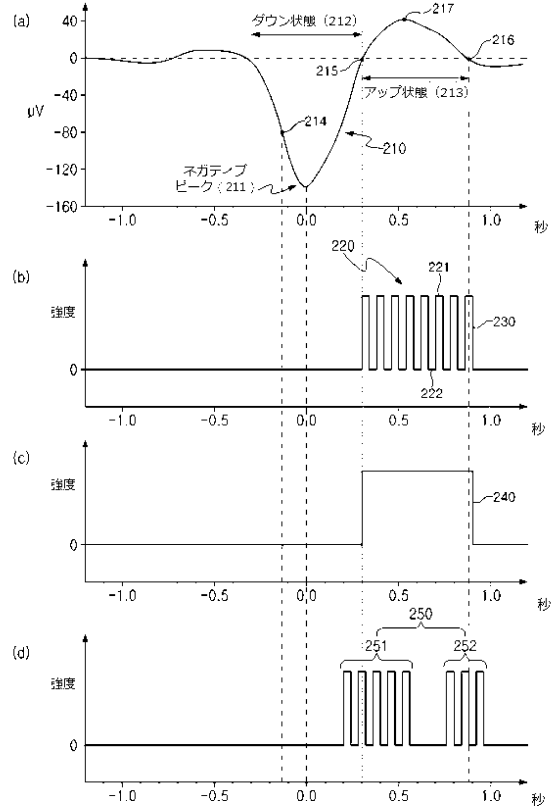
20

30

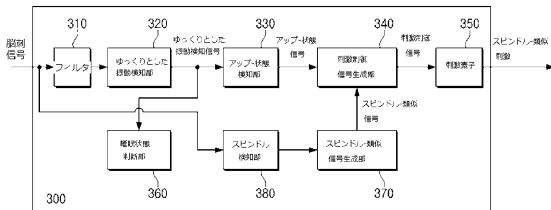
【図1】



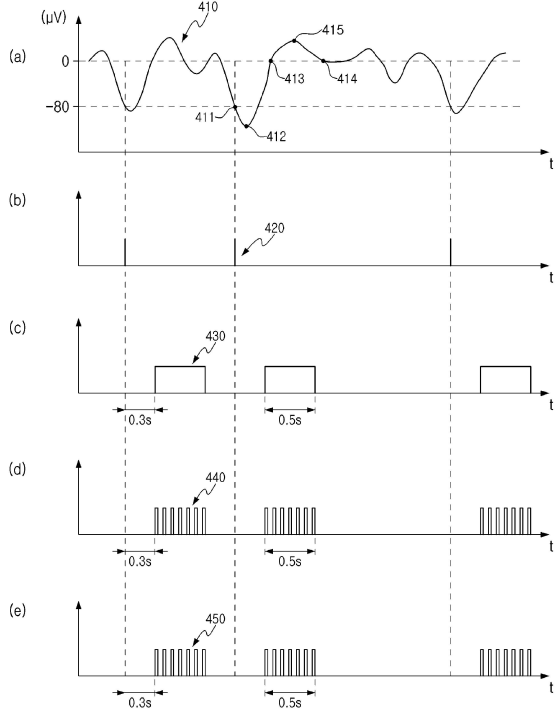
【図2】



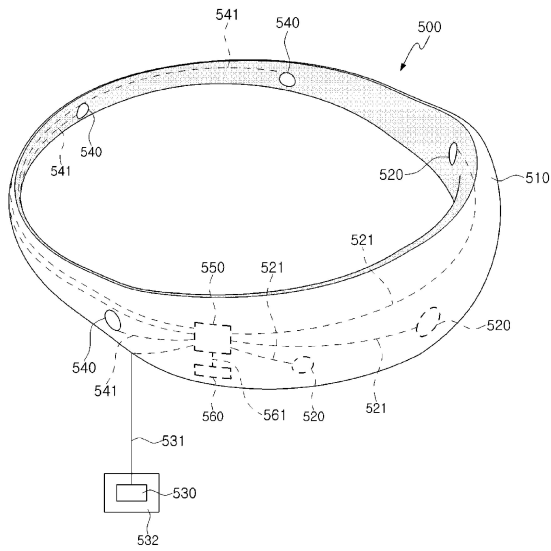
【図3】



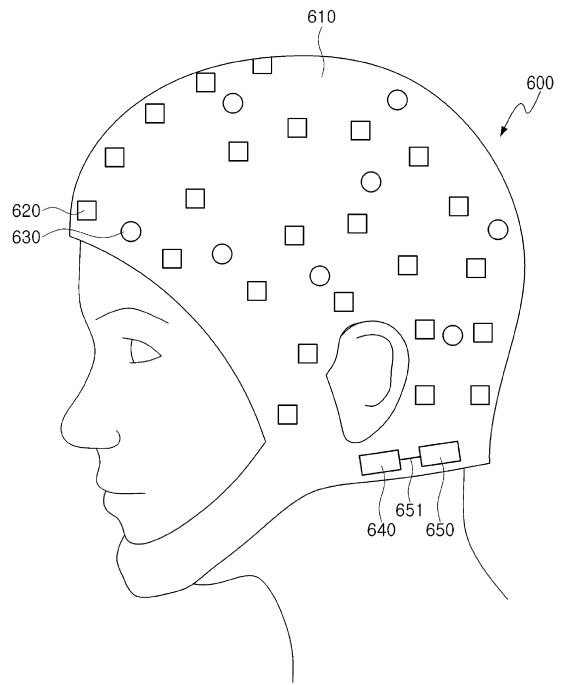
【図4】



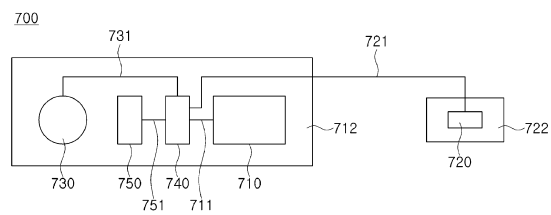
【図5】



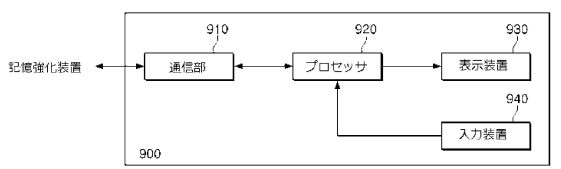
【図6】



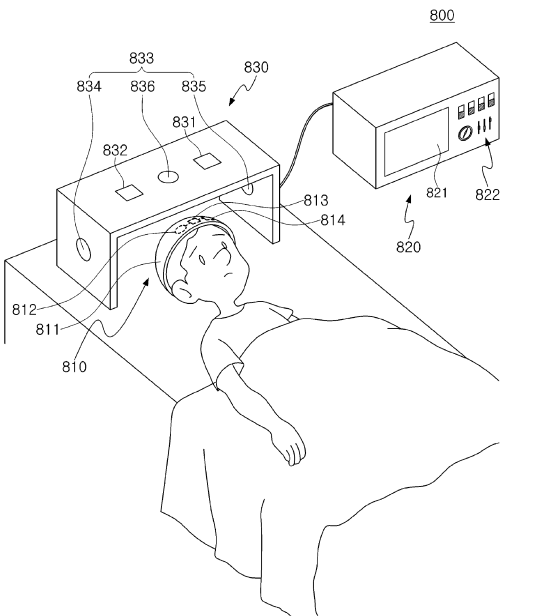
【図7】



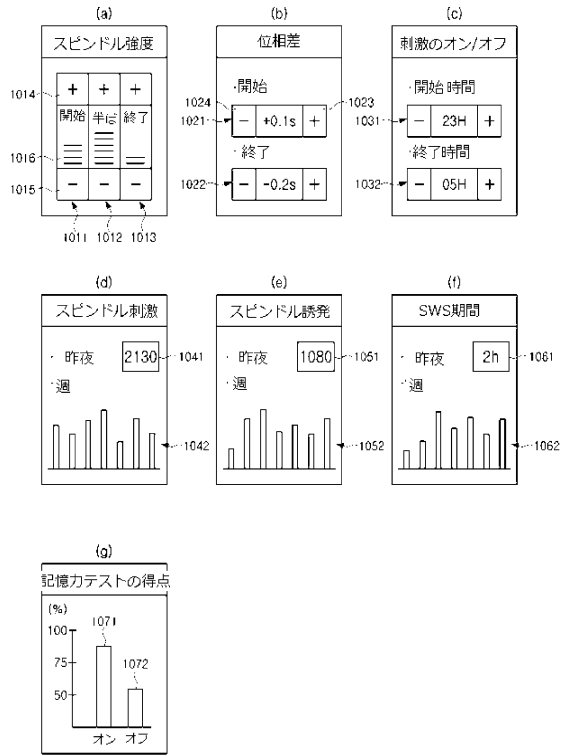
【図9】



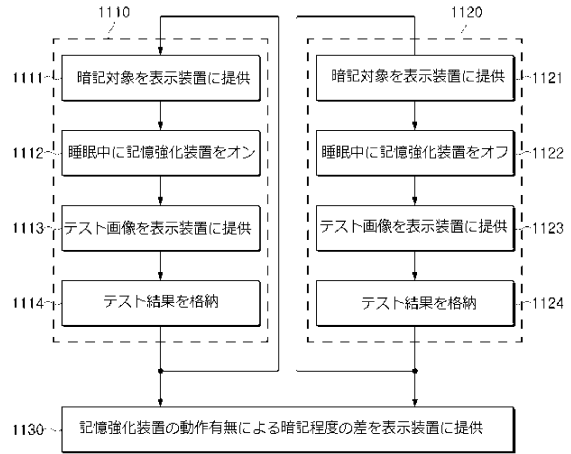
【図8】



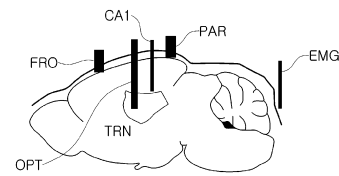
【図10】



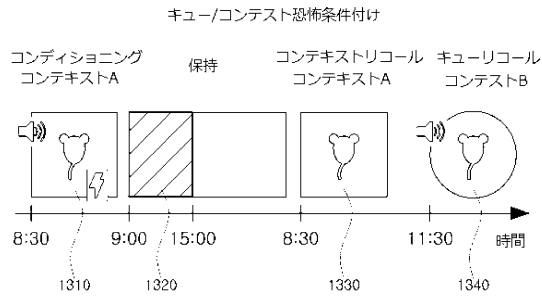
【図11】



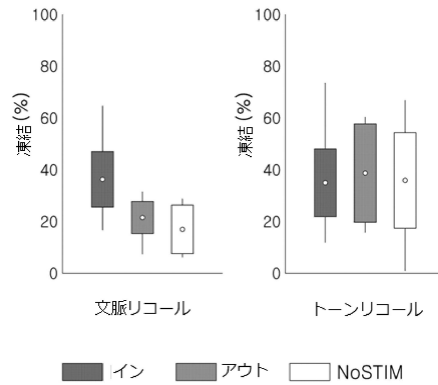
【図12】



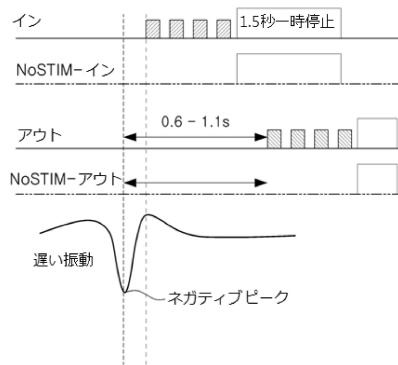
【図13】



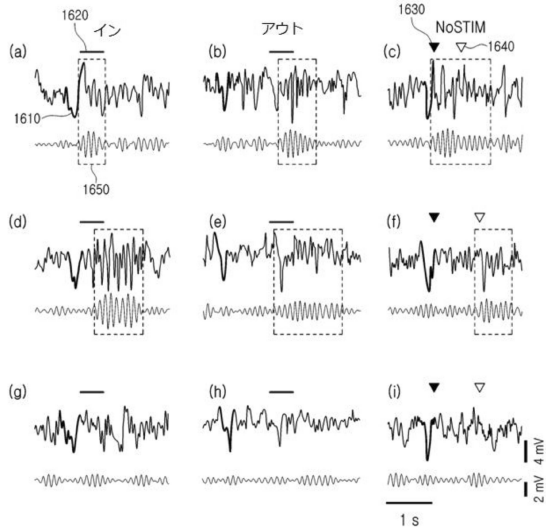
【図15】



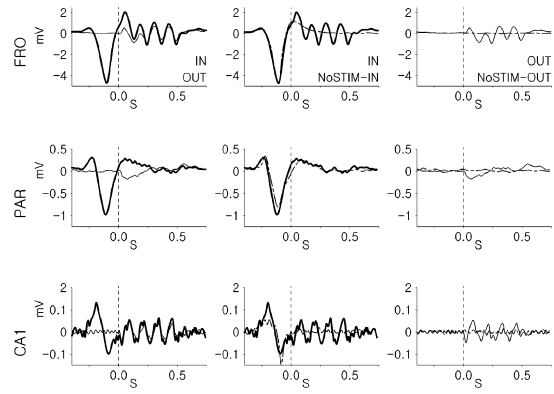
【図14】



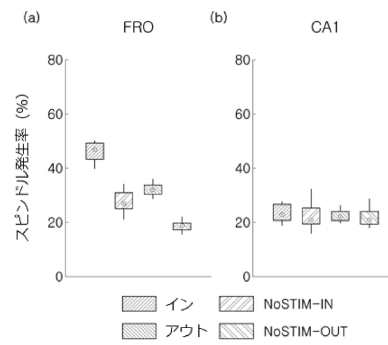
【図16】



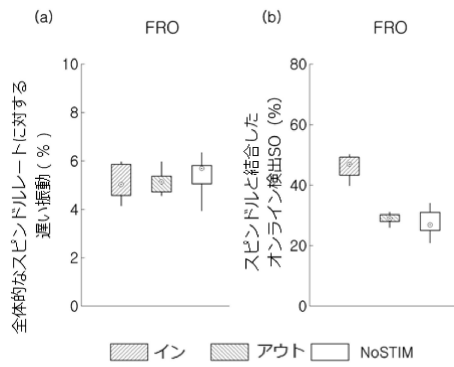
【図17】



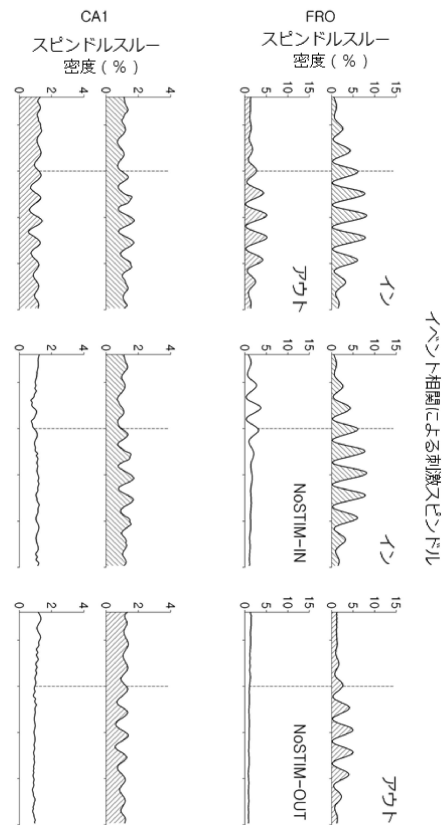
【図18】



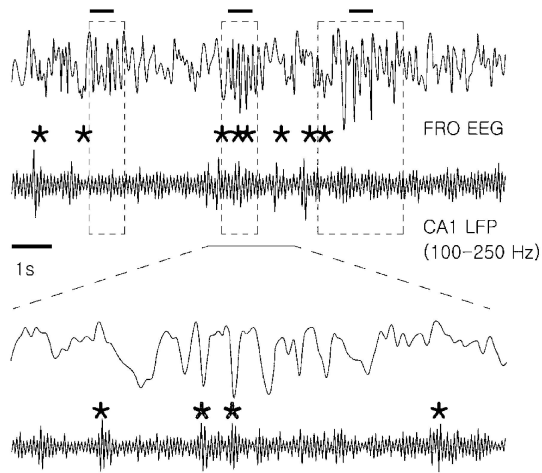
【図19】



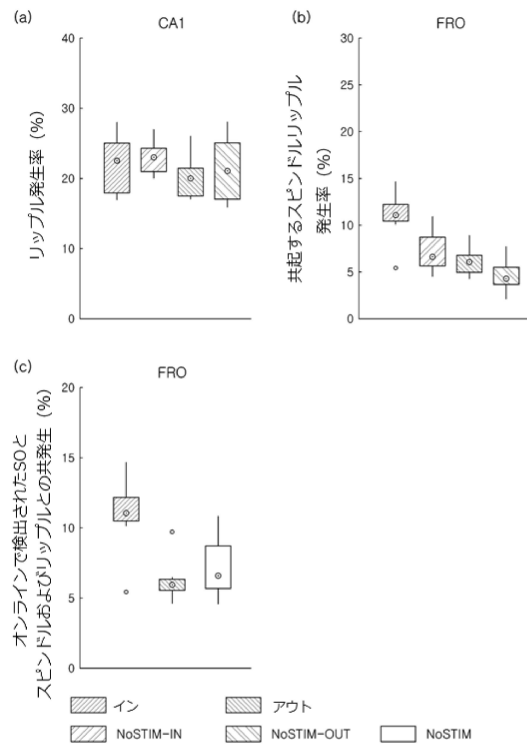
【図20】



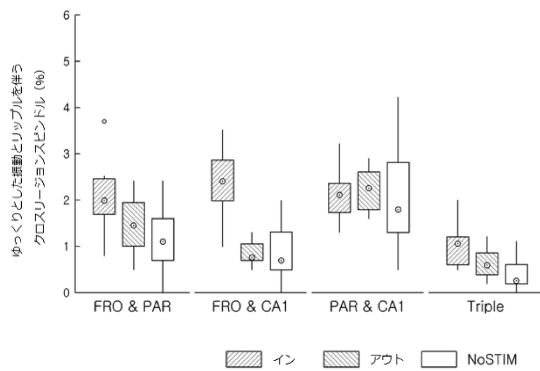
【図 2 1】



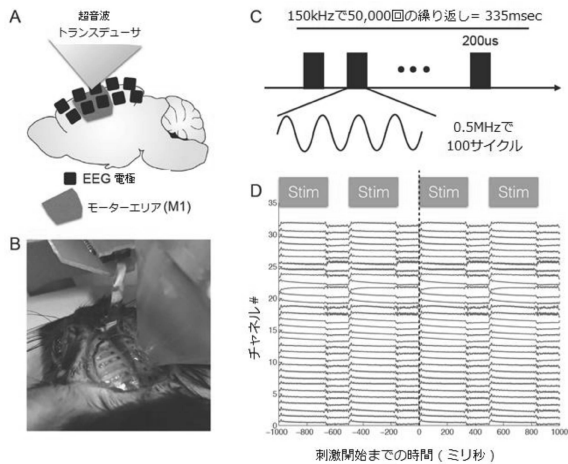
【図 2 2】



【図 2 3】



【図 2 4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 B 5/369 (2021.01) A 6 1 B 5/04 3 2 0 A

- (31)優先権主張番号 10-2017-0121854
 (32)優先日 平成29年9月21日(2017.9.21)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 韓国(KR)
 (31)優先権主張番号 10-2017-0121855
 (32)優先日 平成29年9月21日(2017.9.21)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 韓国(KR)

- (72)発明者 シン ヒソブ
 大韓民国, 3 4 0 4 7 テジョン, ユソン - グ ユソン - デロ 1 6 8 9 ボン - ギル 7 0
 (72)発明者 ラシュマーヌ, シャルル フランソワ ヴァンサン
 大韓民国, 3 4 0 4 7 テジョン, ユソン - グ ユソン - デロ 1 6 8 9 ボン - ギル 7 0
 (72)発明者 ボルン, ヤン
 ドイツ連邦共和国, 7 2 0 7 6 テューピングエン, オトフリート = ミュラー = シュトラーセ 2 5
 , ウニヴェルジテート テューピングエン インスティトゥート フュア メディツィーニシェ プ
 スュヒョロギー ウント フェアハルテンノイロピオロギー

審査官 小野田 達志

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 6 / 1 0 2 6 0 2 (W O , A 1)
 特開昭 6 2 - 1 5 5 8 6 3 (J P , A)
 特開 2 0 1 2 - 2 3 9 6 9 6 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 A 6 1 M 2 1 / 0 2
 A 6 1 B 5 / 0 4 7 6
 A 6 1 N 1 / 3 6
 A 6 1 N 2 / 0 4
 A 6 1 N 5 / 0 6
 A 6 1 N 7 / 0 0