

2007/2015B

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

微小流路を備えた柔軟神経電極の開発

課題番号 : H17-ナノ-若手-010

総合研究報告書

平成17～19年度

主任研究者 鈴木 隆文

平成20(2008)年 4月

別添1

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

微小流路を備えた柔軟神経電極の開発

平成17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 鈴木 隆文

平成20(2008)年 4月

総合研究報告書目次

目 次	
I. 総合研究報告	
微小流路を備えた柔軟神経電極の開発 鈴木隆文 (資料1)	----- 1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 17
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 21

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
（総合）研究報告書

研究課題名：微小流路を備えた柔軟神経電極の開発

課題番号：H17-ナノ-若手-010
平成17年度～19年度

主任研究者 鈴木隆文 東京大学大学院情報理工学系研究科 講師

研究要旨

本研究は、柔軟なフィルム基板上に流路と電極とを配置した微小多点多機能神経プローブの開発とそれを用いた神経インタフェースシステムの試作を目的としている。これにより薬液投与と神経信号計測の統合など、次世代神経プローブに求められる様々な機能が実現可能になると考えられる。

期間内に、(1)電極の作成方法の確立、(2)流路による薬液注入・吸引の確認、(3)流路内外の電極による神経信号計測、(4)流路へのポリエチレングリコール(PEG)等の導入による刺入時の硬化と刺入後の溶解の確認、(5)微小流路構造の神経再生型電極への応用について研究を進めた。特に(5)に関連して、各流路内への薬液注入機能を備えた新しい再生型電極について検討し、神経細胞等を使用した評価実験を行なった。（再生型電極とは末梢神経の切断後の再生能力を利用した電極である。）また、(2)に関連して、流路構造と半透膜の統合によるマイクロダイアリスプローブへの応用について研究を進めた。さらにこれらのプローブの応用先として(6)神経インタフェース試作システムの構築についても研究を進めた。具体的な課題内容は下記の通りである。

- (1) 電極の作成方法の確立 各種の仕様の電極を再現性良く作成するための電極作成方法について条件出しを行った。特に流路構造の強化に関して検討を行い、下層のパリレンの表面を荒らす処理を行うことによる流路構造の強化に成功した。また、熱的に接着強化を図る方法も開発した。
- (2) 流路による薬液注入・吸引の確認 流路のサイズや計上を変更し、薬液の注入吸引能力について確認を行った。流路構造と半透膜の統合によるマイクロダイアリスプローブへの応用について研究を進めた。
- (3) 流路内外の電極による神経信号計測 流路内の電極による神経電位計測と、流路外の基板上に配置した電極による神経電位計測を比較することにより、信号計測特性についての検討を行った。
- (4) 流路へのPEG等の導入による刺入時の硬化と刺入後の溶解の確認 流路内に生体内で溶解する物質を注入することを検討した。ポリエチレングリコール(PEG)による検討を行い、神経組織への刺入時にのみ必要な硬さが得られることを確認した。
- (5) 神経再生型電極への応用 流路に再生軸索を誘導することによる、神経再生型電極の検討を行った。微小流路を並行に100本ほど並べ、各流路内部には複数の計測・刺激用電極を並べた。従来の平面構造の神経再生型電極と比較して、計測信号のSN比、電極間の絶縁性などの点

において原理的に有望であると考えられるが、これらに加えて、流路各流路に薬液を注入する機能を提案・実装して、新しい概念の再生型電極の提案、設計、試作に成功した。

(6)多機能プローブの評価システムとして、ラット運動野の神経情報により車両を制御するシステムを構築した。

分担研究者 1名

氏名：竹内昌治

所属機関：東京大学生産技術研究所マイクロメカトロニクス国際研究センター

職名：准教授

A. 研究目的

A-1 背景

生体の神経系に対する情報入出力を自在に行うことができるようになれば、従来小説の中で語られてきたような様々な応用の実現が可能となる。感覚神経に情報を入力することによって、視覚、聴覚、触覚などの人工感覚を生成することが可能となり、また逆に、生体の運動神経の情報を利用して、まるで自分の手のように動かすことのできる義手や、自律神経系の情報によって制御される人工臓器が実現できると考えられる。このような、生体の神経系と人工機器との間の直接的な情報入出力を実現するための技術・概念は神経インタフェースと呼ばれる。神経インタフェース技術は、上記のような補綴的な応用に留まらず、脳機能の解明、さらには拡張に利用することも考えられる。

神経インタフェースの実現のためには大きく分けて二つの課題がある。それは、いかにして生体の神経系と人工機器とを接続するかというデバイス面での課題と、神経系の信号をいかに解釈し、逆に神経系に情報を入力するかというコーディング面での課題である。

本研究は、前者のデバイス面での課題に関わるものである。従来の神経電極はシリコンをベースとした固い構造で、機械的侵襲に弱い神経細胞を痛めるだけでなく、神経組織の柔軟な動きに追従できずに、「ずれる」原因となっていた。さらに神経修飾物質などの液

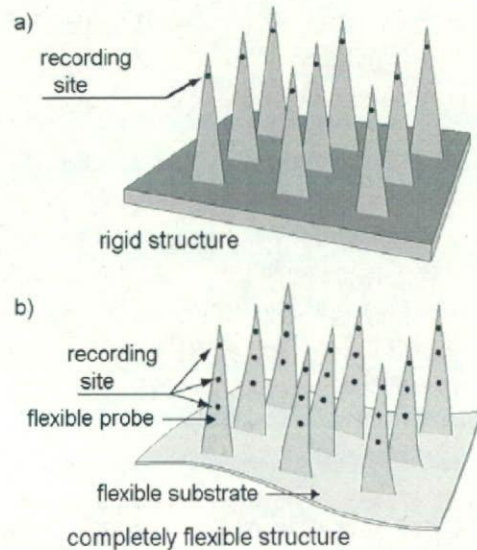


図1: 従来型の「固い」神経電極と、提案する「柔軟で」かつ計測刺激点が3次元に配置された神経電極。本研究課題ではこの柔軟という特色に加えて、流路構造を利用した多機能化を目指す。

性系の情報にも近年注目が集まっているが、電極と統合されたシステムは皆無であった。

近年、神経電極の将来性及び重要性が認識され、特に国外において微小神経電極の開発研究が盛んであるが、いずれも装着(刺入)の容易さや材料面での制約からシリコンなどを電極基板とした「固い」構造を有するものである(図1)。神経電極から体外へのケーブル

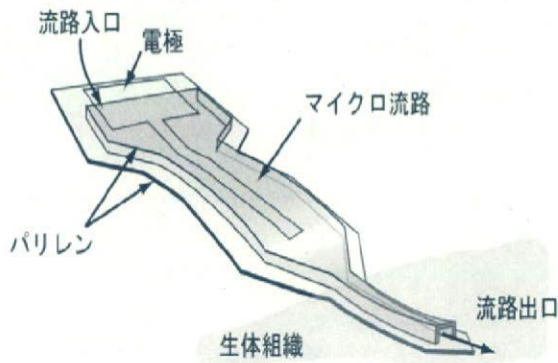


図2: 微小流路を備えた柔軟神経電極。薬液入出力機能と神経信号入出力機能を兼ね備える。神経電極は流路内外の任意の位置に配置可能である。

ル部を柔軟な構造にする研究や、表面電極をフィルム基板によって構成する試みはいくつか見られるが、本研究が提案するように剣山型神経電極の基板や剣山型の針状電極部自体が柔軟な構造を有することで侵襲や「ずれ」を防止し、さらに流路によって薬液の多点局所注入まで目指すものは、いまだ報告されていない。しかしながら、神経電極の開発は欧米諸国における国家プロジェクトなどによって、ここ数年非常に加速されているため、本研究課題も一刻も早く遂行する必要があると考えられる。

また、神経インタフェースシステムの実現例としては、すでに人工内耳が臨床応用されているが、やはり神経電極の技術的制約から、電極数が約20個と、聴覚を再建するためには余りに少ないため、生成された音質に大きな問題がある。近年、我が国も含めた多くの国で進められている人工視覚研究でも、神経電極が開発上の大きな壁となっている。

A-2 研究目的

そこで本研究では、神経への侵襲や「ずれ」を防止する柔軟性を備え、さらに液性系の情報の入出力を可能とする流路を備えた多点微小神経プローブ（図2）を開発し、それを用いた神経インタフェースシステムによって評価を行うことを目的とする。

主任研究者（鈴木）と分担研究者（竹内）

は、これまでに基板もプローブ部分も柔軟なフィルム（パリレンC）で構成した柔軟神経電極を開発してきたが（図3）、今回の提案する流路を備えた神経電極の開発研究は、この柔軟電極をベースとした上で、パリレンと厚膜レジストによって実現する微小流路構造を活かした新しい神経プローブの実現とその効果の実証を図るものである。

具体的には以下の課題を遂行する。個々の課題は *in vitro* 系による評価から動物の神経を対象とした評価実験まで行う。

- A) 流路による薬液注入・吸引（サンプリング）技術の確立
- B) 流路内外に配置した電極による神経信号計測技術の確立
- C) 流路を利用した刺入時硬化と刺入後の柔軟化方法の検討
- D) 流路への再生神経軸索の誘導の検討
- E) 神経インタフェース試作システムによる評価（計測した多点の神経信号によって、人工機械を制御するシステムの試作を行う。）

平成17年度には主に上記課題のA, B, Cを中心に検討を行うと共にD, Eの検討も開始することとした。平成18年度においては、これ

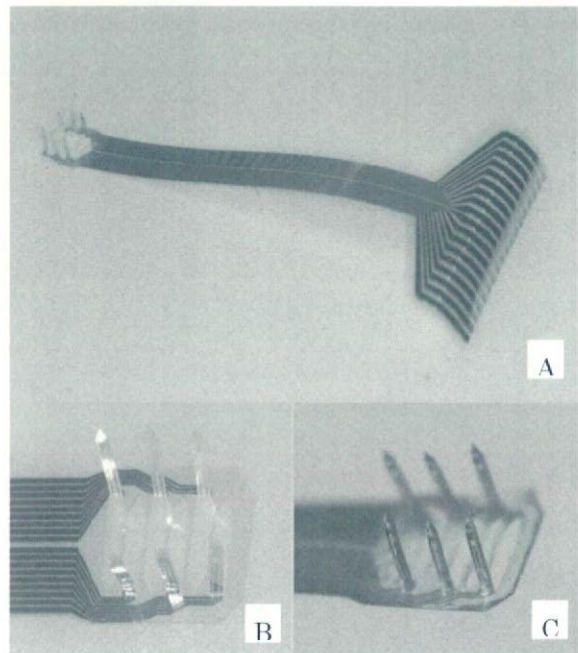


図3: 基板もプローブ部分もパリレンで構成した柔軟神経電極

らの課題の遂行を継続するとともに、主に課題Dの微小流路の神経再生型電極への応用について検討を行うこととした。平成19年度においては、これらの研究を引き続きより発展させるとともに、課題Aに関連して、流路構造と半透膜の統合によるマイクロダイアリスプローブへの応用について研究を進めることを目的とした。さらにこれらのプローブの応用先としての課題E 神経インタフェース試作システムの構築についても研究を進めることを目的とした。申請研究期間を超えた長期的な目標としては、柔軟な生体神経システムとの真に融合した神経インタフェースシステムの実現を考えている。このためには、例えば新たに接続した義手をすみやかに違和感なく制御するために必要な適切なフィードバック信号の性質などに関して研究を行う必要がある。

A-3 意義

本研究の成果は、次世代の人工肢・人工臓器および人工感覚生成システムの実現に必要な不可欠の技術であり、福祉社会実現の要求が増大しつつある現在社会の要望と合致するものであると同時に、究極的なヒューマンインタフェースとしても利用し得るものである。また、補綴的な医学領域での応用に留まらず、非常に広範囲な応用が可能であり、社会的・産業的にも非常に大きな意義があると考えられる。

装着後に柔軟化するなどの新しい装着方法を提案することで柔軟な神経電極を実現するという点と、電極と流路とを多点で統合する点は大きな特色であり、神経電極分野だけでなく、マイクロマシン分野においても従来なかった新しいアイデアである。実現の暁には人工視覚などの神経インタフェース技術に大きく寄与するだけでなく、機械的な侵襲度の低減が求められる医療マイクロデバイス技術全体への寄与も非常に大きいと考えられる。

A-3 研究組織構成

本研究は鈴木と竹内の2名で遂行した。2名のこれまで行ってきた研究と本研究との関連について述べる。神経電極に関しては、神

経再生型電極の開発を鈴木が行ってきた。これは、一度切断した神経を多数の微小電極孔を通して再生させ、再生軸索に対する計測・刺激を行うものである。（原理については、資料1にて詳述する。）また、竹内との共同研究によって、前述の3次元柔軟神経電極の開発、さらに、神経細胞を対象とした電極表面の生体適合性に関する研究を行ってきた。

また竹内自身は、形状記憶合金を利用したクリップ型の微小神経電極を作成し、昆虫の神経からの信号計測を行ってきた。またその他にも最先端の微細加工技術を駆使して、マイクロデバイスへの電力駆動、磁場を利用した微小三次元構造体の構築などを手がけてきた。

神経インタフェースシステムに関しては、鈴木は、覚醒状態でのヒトを被験者とし、マイクロニューログラム法（極細径の針電極を経皮的に神経束に刺入し、単一神経線維の計測・刺激を行う方法）を用いて、感覚神経への刺激波形と生成感覚との関係を求め、これを用いて、ロボットハンドの表面に装着した触覚センサからの情報を感覚神経への刺激波形へと変換・入力し、被験者に人工的触圧感覚を呈示するシステムを試作している。また、鈴木は、人工心臓の神経情報による制御に関する研究も行っている。

神経インタフェースの研究は、最先端の微細加工技術と生体神経での評価の両体制が密な連携をもって推し進めることが必要不可欠であり、本研究組織は上記の研究状況からも、本課題を遂行するのに十分な能力を有していると言える。

研究準備状況としての代表者の鈴木の研究歴を示す。平成5年度から平成9年度までは、東京大学大学院工学系研究科修士・博士課程（指導教官：館暲教授(H4-8)、井街宏教授(H8)、藤正巖教授(H6,7))人工現実感と医用生体工学の両方の研究室に所属し、神経電極、特に神経の再生能力を利用した神経再生型電極の開発研究に携わった。マイクロマシニング技術、動物実験技術を習得し、自ら、神経電極の作成及び生体への埋め込みによる評価実験の両者を行なった。

平成10年度から平成14年度までは、東京大学国際産学共同研究センター助手として、(平成14年7月からは同大学情報理工学系研究科特任講師として、平成19年4月からは同研究科講師として) 先端生体医用工学ラボ(満洲邦彦教授)に所属し、神経工学分野の研究に従事してきた。特に(A)自律神経系情報を利用した人工心臓制御システムの開発研究(B)感覚神経線維電気刺激による人工触圧感覚生成に関する研究(C)神経電極の開発研究の3つの研究課題に関して、学生を指導すると共に、自らも主体的に取り組んで来た。(A)は生体の心臓と同様に、人工心臓も生体の神経系によって制御させようとするものである。(B)は、微小刺激法(タングステン微小針電極を覚醒ヒト被験者の手首部正中神経内に刺入して個々の感覚神経線維を刺激する方法)を利用して、人工的な触圧感覚を生成するものであり、将来的には感覚機能を備えた義手への応用を目指している。刺激波形と生成感覚量との定量的な関係を求めるなどの成果を得るとともに、それを応用してロボットハンドに加えられた圧情報を適切に変換して、被験者にその強度変化をも呈示可能なシステムを開発することに成功している。(C)は生体の神経系と人工機器との間の情報入出力を、長期間安定して生体に非侵襲で、究極的には多数の神経線維一本一本に対して行なうことのできるような神経電極の開発を目的とするもので、(A)や(B)をはじめとした、神経工学分野の基礎技術と位置付けられるものである。

B. 研究方法

本研究は、流路を備えた微小柔軟神経プローブの開発と評価を目指すものである。以下に各年度の研究課題についての方法の詳細を記す。括弧内は主たる担当者を表す。

動物を対象とした実験については、全て東京大学動物実験実施マニュアルに基づいて行った。この中では、動物の苦痛の軽減などの原則に則って、麻酔薬の使用などについて具体的に規定されている。

平成17年度には、まず流路電極の作成にお

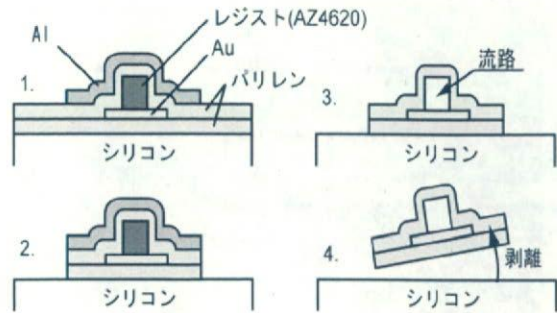


図4: 微小流路を備えた柔軟神経電極の作成方法。厚膜レジストを犠牲層としてシリコンウェハ上で作成する。最終的にはレジストをアセトンで除去し、ウェハから剥離して完成する。

ける再現性やプローブ強度の向上に向けた検討を中心に研究を開始した。平成18年度には、束状の流路を利用した神経再生型電極の試作などを中心に行った。平成19年度には、さらに、マイクロダイアリスプローブ機能を備えた神経電極の試作などを行った。いかに詳細を示す。

0) 電極の作成方法の確立(鈴木・竹内)

以下の各課題を遂行するために、各種の仕様の電極を再現性良く作成するための電極作成方法(図4, 5)について検討を行った。

A) 流路による薬液注入・吸引機能の確立(鈴木・竹内)

流路の形状を変更し、薬液の注入吸引能力について検討した。特に、吸引に際しては、流路が陰圧でつぶれてしまうことが予想されるため、流路内への「柱状構造」の構築等の構造上の工夫について検討した。

B) 流路内外の電極による神経信号計測(鈴木)

流路内の電極による神経電位計測と、流路外の基板上に配置した電極による神経電位計測に関して、計測波形、長期間での影響等について検討を行った。

C) 流路へのPEG等の導入による刺入時の硬化と刺入後の溶解の確認(鈴木・竹内)

柔軟なプローブは、そのままでは神経組織

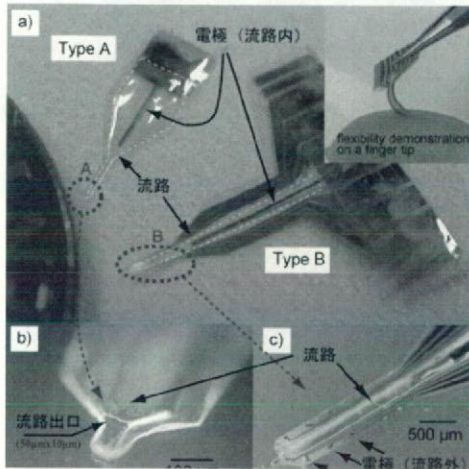


図5: 微小流路を備えた柔軟神経電極 (試作版). 流路出口のサイズは $50\mu\text{m} \times 10\mu\text{m}$. 流路内外に電極が配置してある.

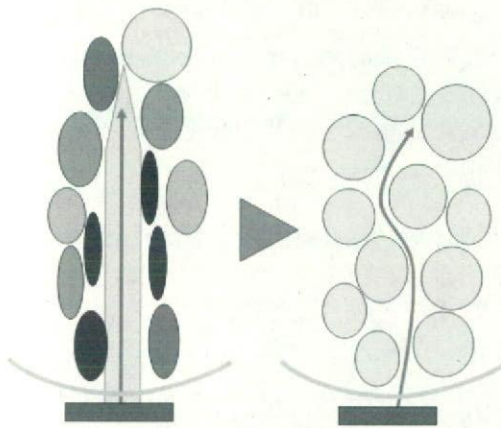


図6: 柔軟な電極を神経組織に刺入するために、電極にポリエチレングリコール(PEG)等をコーティングする。PEGは組織内で溶解し、神経組織への侵襲が抑えられる。

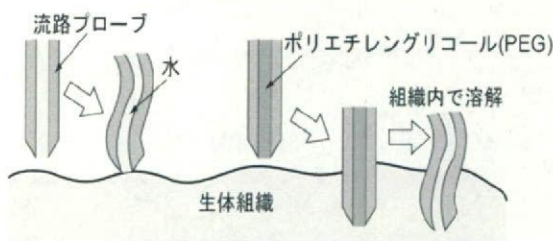


図7: 流路内にPEGを導入することによって従来PEG塗布方法におけるコーティング厚の再現性の問題が解決される。

に刺入できないことが予想される。その対策

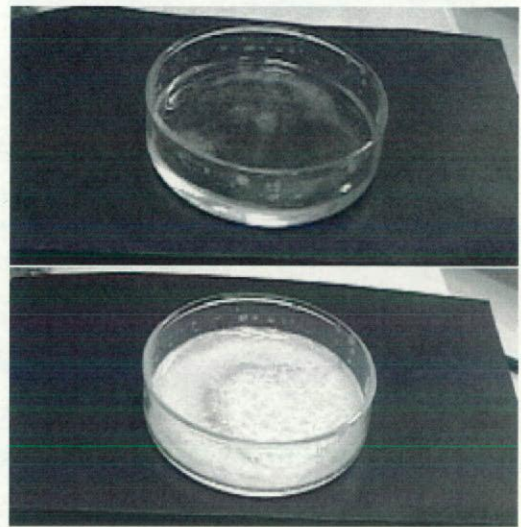


図8: ポリエチレングリコール. 約 50°C で上の写真のように液体状になりディップ等によるコーティングまたは流路への導入が可能になる. 生体の温度 (約 37°C) では固体であるが水溶性である.

として、流路内に生体内で溶解する物質を注入することを検討した。ポリエチレングリコール(PEG 図8)をはじめ、スクロース(ショ糖)など他の物質についても検討した。

この方法は、流路のない柔軟電極においても提案してきたものである(図6)が、表面をコーティングする方法では、コーティング厚の再現性に課題があった。今回の流路を備えた柔軟電極においては、流路を利用することによって、この再現性の問題が解決されることが期待される(図7)。

A2) 課題Aの発展 (鈴木・竹内)

流路からの薬液注入に対する神経細胞の応答を、流路出口周辺に配置した神経電極で確認することを通じて、流路機能と神経電極機能の統合を確認する。特に流路構造と半透膜との統合によるマイクロダイアリス機能の付与について検討した。

D) 流路への再生神経軸索の誘導 (鈴木)

流路内に再生神経軸索を誘導し、神経再生型電極としての可能性について検討した。作成方法のさらなる改良に加え、各流路内への薬液注入機能を備えた新しい再生型電極を提案するとともに、神経細胞を使用した評価実

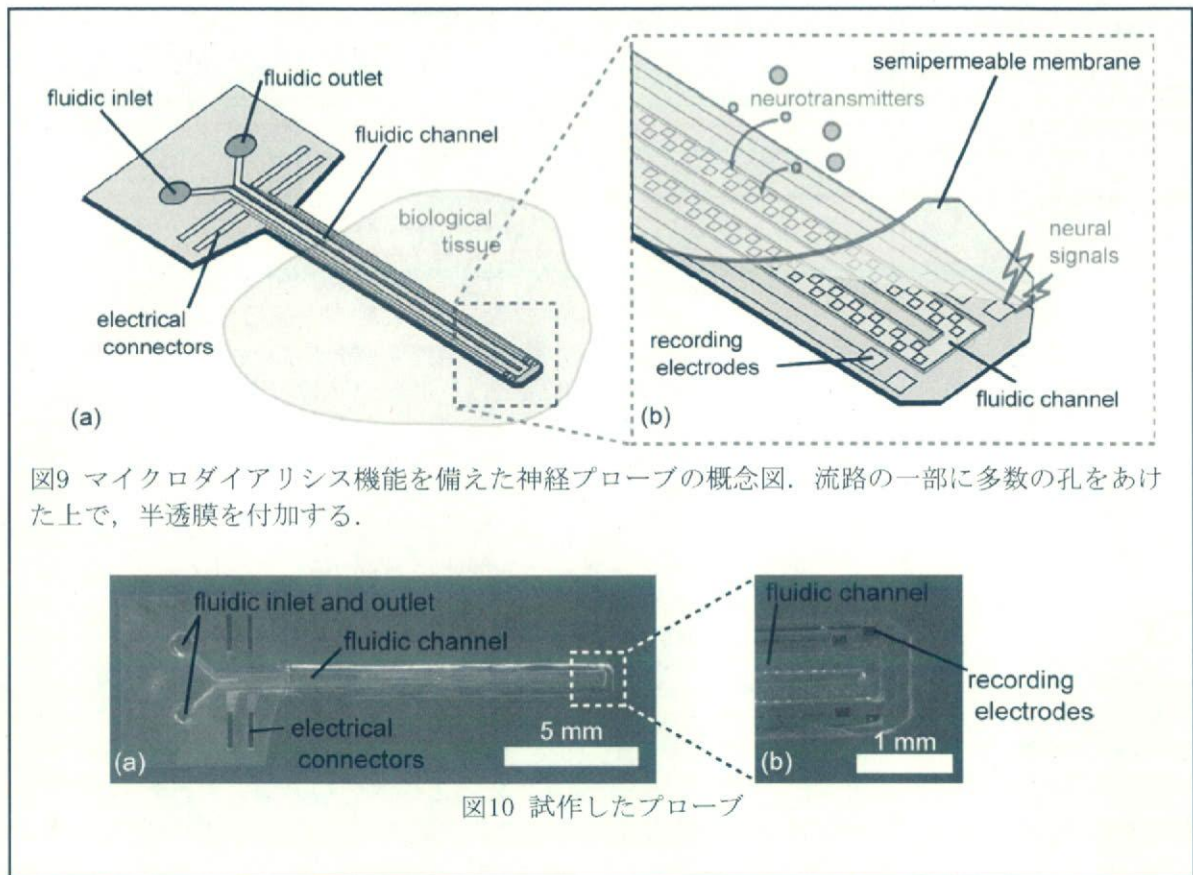


図9 マイクロダイアリシス機能を備えた神経プローブの概念図。流路の一部に多数の孔をあけた上で、半透膜を付加する。

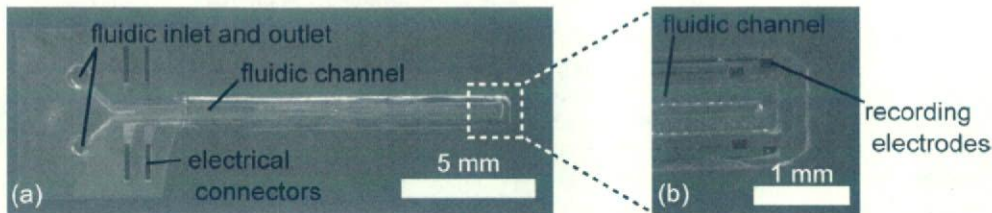


図10 試作したプローブ

験を行なった。

再生型電極とは末梢神経の切断後の再生能力を利用した電極である。(詳細については、添付資料1を参照。)

E) 評価用神経インタフェースシステムの試作

電極性能の評価・実証実験を行うため、ラット神経系と多機能電極による神経インタフェースシステムを試作した。

C. 研究結果

0) 電極の作成方法の確立 (鈴木・竹内)

前年度に引き続いて流路構造の強化に関して検討を行った。上層のパリレンの形成の前に、下層のパリレンの表面を荒らす処理を行うことによって、流路を強化する方法の改良に成功した。

A・A2) 流路による薬液注入・吸引の確認と発展 (鈴木・竹内)

流路構造と半透膜を統合することによって、マイクロダイアリシス機能を有する神経プローブの試作に成功した。概念図と試作したプローブの写真を図9と図10に示す。作成方法等の詳細については、分担研究報告書に示す。

B) 流路内外の電極による神経信号計測 (鈴木)

流路内の電極による神経電位計測能力を確認した。ラット大脳皮質への刺入実験によって、流路内の電極によっても神経信号が計測可能であることが示された。

C) 流路へのPEG等の導入による刺入時の硬化と刺入後の溶解の確認 (鈴木・竹内)

柔軟なプローブは、そのままでは神経組織に刺入できないことが予想されるため、対策として、流路内に生体内で溶解する物質を注入することを検討した。まず、ポリエチレングリコール(PEG)による検討を行い、生理食塩水への浸水の数分後にPEGが溶解していることを、連続計測した電極インピーダンスが

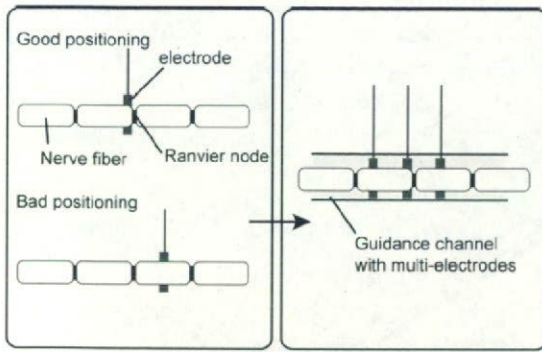


図11: 従来の再生型電極の計測上の問題点。従来提案されてきた再生型神経電極はいずれも平面状の構造であり電極と神経線維とは1点でのみ接触するため、電極がランビエノードから遠い場合に計測できないことが考えられる。今回提案する再生型電極では、流路内に複数の電極を配置することによって、この問題の解決を図る。

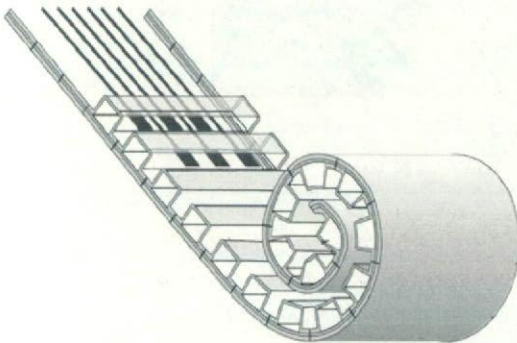


図12: 今回提案する再生型電極。フィルム上に多数の流路構造を並べ、巻いて固定してから流路内の厚膜レジストを除去する。各流路内には複数の電極を配置可能である。

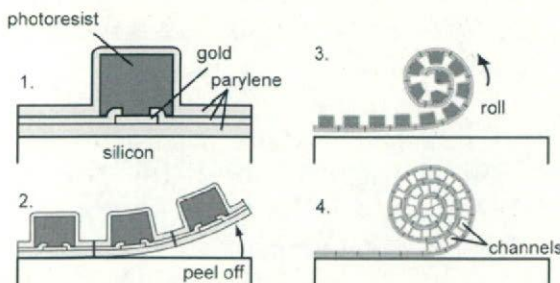


図13: 提案する再生型電極の作成方法。フィルム上に多数の流路構造を並べ、巻いて固定してから流路内の厚膜レジストを除去する。

急激に低下することによって確認した。さら

に、神経組織への刺入に必要な硬さが得られていることも確認した。PEG以外の物質として、スクロースなど他の物質についても前年度に引き続いて検討したが、流路への導入（および再現性等）がPEGに比較して困難であった。

D) 神経再生型電極への応用の検討開始

流路に再生軸索を誘導することによる、再生型電極の作成方法の検討、in vitroでの評価を行った。（図11, 12, 13）

E) 評価用神経インタフェースシステムの試作

電極性能の評価・実証実験を行うため、ラット神経系と多機能電極による神経インタフェースシステムを試作した。

D. 考察

0) 電極の作成方法の確立（鈴木・竹内）

この課題については、分担研究報告書において記す。

A) 流路による薬液注入・吸引の確認と発展（鈴木・竹内）

マイクロダイアリシス機能を備えた柔軟な神経プローブを提案し試作することができた。この課題についても、分担研究報告書において記す。

B) 流路内外の電極による神経信号計測（鈴木）

特に流路内の電極による神経電位計測機能について、in vitroの系やラットを用いた実験によって評価を行った。流路内の電解液を安定させることによる、より安定した計測の実現を検討中である。

C) 流路へのPEG等の導入による刺入時の硬化と刺入後の溶解の確認（鈴木・竹内）

ポリエチレングリコールによる実験においてはこれまでに数分後に流路内のPEGが溶解することが確認されているが、この「数分間の溶解」が神経組織への侵襲の低減に与える

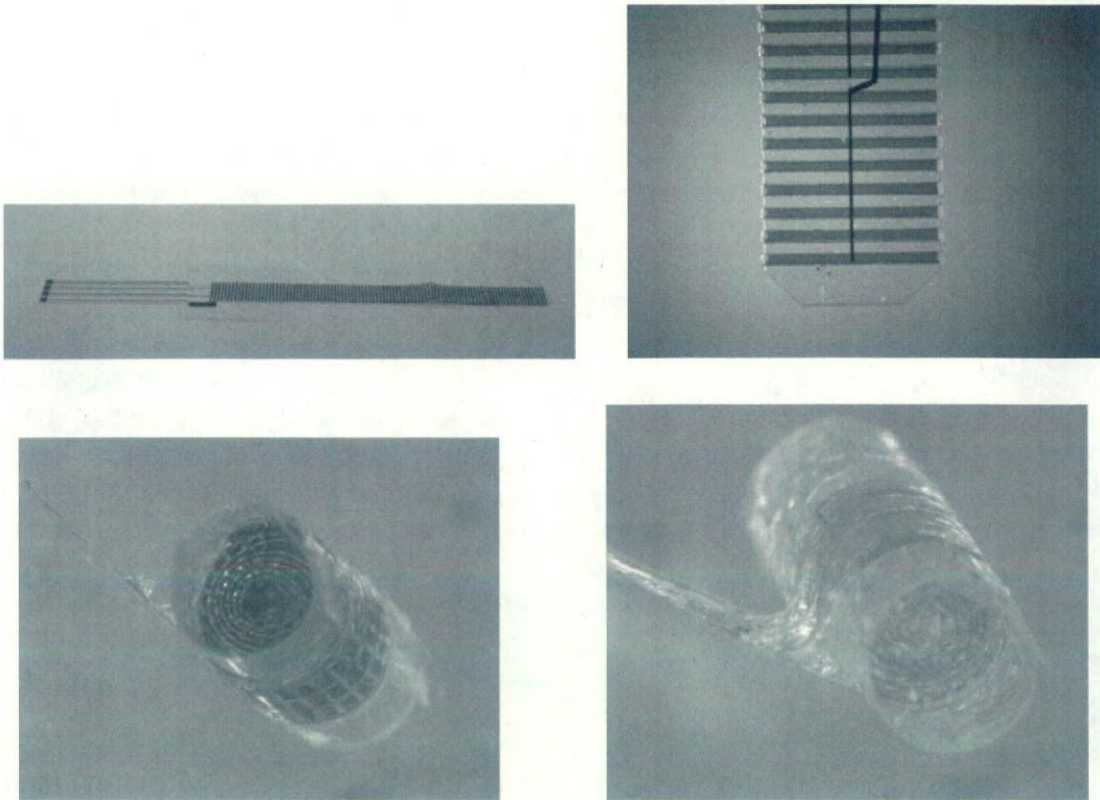


図14: 試作した再生型電極の写真 (左上: 巻き上げる前の全体図, 右上: 先端部分, 左下: 巻き上げた直後, 右下: さらにレジストを除去した状態)

影響について、より詳細な検討が必要である。PEG以外の物質として、スクロース等の他の物質も検討したが、現段階では、PEG以上の特性は得られていない。

D) 神経再生型電極への応用の検討開始

流路に再生軸索を誘導することによる、再生型電極の作成方法の検討を行った。流路構造の強化のために、流路形成のためのアルミマスクの蒸着角度などのパラメータについて検討を行った。

E) 評価用神経インタフェースシステムの試作

電極性能の評価・実証実験を行うため、ラット神経系と多機能電極による神経インタフェースシステムを試作した。ラット運動野等の情報によりラット自身が載った車両を制御するシステムをベースとした。

E. 結論

流路電極自体については、ほぼ当初計画通りの成果が得られた。さらに流路構造の再生型電極への応用については、当初計画以上の成果を得ることができた。また、流路による薬液入出力機能の検討に関しては、マイクロダイアリシスプローブ機能の付与という形で、当初計画以上の成果を得ることができた。次世代の神経電極の実現に向けて、大きな2つの方向を提示することができた。

F. 健康危険情報

(研究の結果、得られた成果の中で健康危険情報(国民の生命、健康に重大な影響を及ぼ

す情報として厚生労働省に報告すべきものがある場合や、研究過程において健康危険情報を把握した場合には、国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる内容と理由を簡潔に記入するとともに、その情報源（研究成果、研究者名、学会発表名、雑誌等の詳細）について記述する。）

特にありません。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

Takashi Sato, Takafumi Suzuki, Kunihiro Mabuchi: A new multi-electrode array design for chronic neural recording, with independent and automatic hydraulic positioning, *Journal of Neuroscience Methods*, 160, 45-51 (2007)

G-2. 学会発表

1) 小竹直樹, 鈴木隆文, 満洲邦彦, 竹内昌治: 神経電極へのマイクロダイアリシス機能付加の試み, 電気学会研究会資料(医用・生体工学研究会), 19-20 (2008)

2) 深山理, 谷口徳恭, 鈴木隆文, 満洲邦彦: ラット搭載車体型BMI「ラットカー」の開発: 広域多点神経電極による歩行関連情報の抽出, 電気学会研究会資料(医用・生体工学研究会), 21-24 (2008)

3) 鈴木隆文: 神経プローブ研究の現状と未来, 電気学会全国大会講演論文集, 3-S24, 16-17 (2008)

4) 深山理, 谷口徳恭, 鈴木隆文, 満洲邦彦: 線形相関モデルを用いた運動野神経信号によるラット歩行状態推定, 電気学会論文誌C, 127(10), 1686-1691 (2007)

5) 小竹直樹, 鈴木隆文, 竹内昌治, 満洲邦彦: 流路を備えた神経電極のマイクロダイアリシスへの応用, 電気学会 電子・情報・システム部門大会, 229-230 (2007)

6) 鈴木隆文, 小竹直樹, 満洲邦彦, 竹内昌治: 束状微小流路を利用した神経再生型電極の開発, 電気学会論文誌C, 127(10), 1544-1548 (2007)

7) Takafumi Suzuki, Naoki Kotake, Kunihi-

ko Mabuchi, Shoji Takeuchi: Bundled Microfluidic Channels for Nerve Regeneration Electrodes, *Proc of the 3rd International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering*, 17-18 (2007)

8) 鈴木隆文, 小竹直樹, 満洲邦彦, 竹内昌治, 微小流路を利用した神経再生型電極の開発, 第21回生体・生理工学シンポジウム論文集, 155-158 (2006)

9) 加藤康広, 鈴木隆文, 満洲邦彦, 生分解性ポリマーを用いた薬剤徐放型柔軟神経プローブの開発, 電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会, MBE-06, 85-90 (2006)

10) Takafumi Suzuki, Naoki Kotake, Kunihiro Mabuchi, Shoji Takeuchi, Flexible regeneration-type nerve electrode with integrated micro fluidic channels, *Proceeding of International Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology*, 303-305 (2006)

11) Yasuhiro Kato, Miharuru Nishino, Itsuro Saito, Takafumi Suzuki, Kunihiro Mabuchi, Flexible intracortical neural probe with biodegradable polymer for delivering bioactive components, *Proceeding of International Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology*, 143-146 (2006)

12) Yasuhiro Kato, Takafumi Suzuki, Kunihiro Mabuchi, Development of mesh-structure multichannel flexible neural probe, *Proceedings of the 19th International Microprocesses and Nanotechnology Conference*, 370-371 (2006)

13) Yasuhiro Kato, Itsuro Saito, Takayuki Hoshino, Takafumi Suzuki, Kunihiro Mabuchi, Preliminary Study of Multichannel Flexible Neural Probes Coated with Hybrid Biodegradable Polymer, *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference*, 660-663 (2006)

14) 加藤康広, 西野美晴, 鈴木隆文, 満洲邦彦, 生分解性ポリマーによるドラッグデリバリーシステムを用いた 薬剤徐放型神経インタフェースの試作, 第20回生体・生理工学シンポジウム論文集, 17-18 (2005)

H. 知的財産権の出願・登録状況
無し

1. 資料1 神経再生型電極

従来の針型の電極を刺入する方式の神経電極では、どうしても長期間にわたる安定した刺激を行うことが原理的に困難である。これは主に「ずれ」が原因であると考えられる。神経再生型電極は、このような問題に対応できるものと期待されている。

末梢神経系を構成する神経細胞の軸索(神経線維)は切断されると中枢側から末梢側に向けて再生軸索を伸ばして行くことが知られている。(末梢側の神経細胞は変性していくが、残ったシュワン細胞から何らかの再生誘引物質が放出されると考えられている。)

そこで、切断した神経束の断端間に多数の電極孔の開いた薄膜状の電極を置くと、孔を通過した再生軸索の活動電位を計測することができる(図15)。これが神経再生型電極の原理であり、

①電極と軸索とが物理的電氣的にしっかりと固定される

②電極孔の径を調整することによって、1～数本の軸索を対象とすることも可能である

③多チャンネル化が容易であるなどの利点を有している。

神経束の一部または全部を切断する必要があるため、応用が限定されるが、人工心臓制御や、義肢の制御、人工感覚生成といった、すでに神経を切断されている症例への応用が期待されている。

近年、こうした神経再生型電極の研究は、主にシリコンを基板として開発されてきたが、生体内に埋め込む際に電極の脆弱性が問題となってきた。主任研究者らのグループは、神経再生型電極を、柔軟なポリイミドフィルムをベースとして開発してきたが、本文中で記述したような2次元構造に由来する課題は解決されなかった。

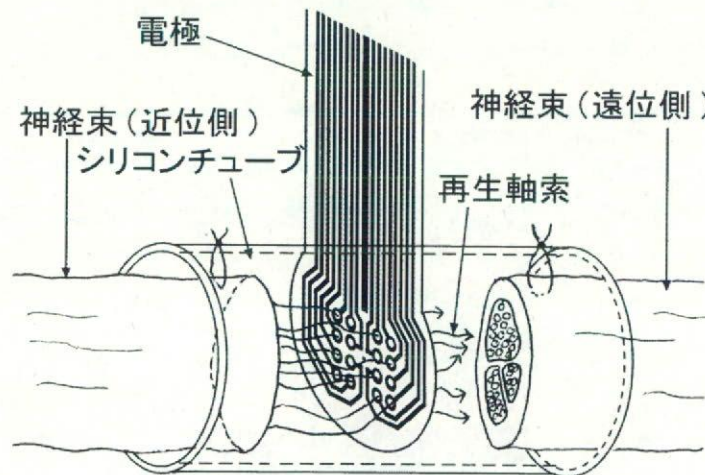


図15：従来型の神経再生型電極の原理図

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

研究課題名：微小流路を備えた柔軟神経電極の開発

課題番号：H17-ナノ-若手-010
平成17年度～19年度

分担研究者 竹内昌治

東京大学生産技術研究所マイクロメカトロニクス国際研究センター 准教授

研究要旨

本研究課題は、柔軟なフィルム基板に流路と電極とを配置した微小多点多機能神経プローブの開発とそれを用いた神経インタフェースシステムの試作を目的としている。これにより薬液投与と神経信号計測の統合など、次世代神経プローブに求められる様々な機能が実現可能になると考えられる。研究課題の全体については総合研究報告書に詳しいが、本分担研究報告書においては、竹内の担当した課題の期間全体について報告する。

研究課題全体としては、(1)電極の作成方法の確立、(2)流路による薬液注入・吸引の確認、(3)流路内外の電極による神経信号計測、(4)流路へのポリエチレングリコール(PEG)等の導入による刺入時の硬化と刺入後の溶解の確認、(5)再生型電極への応用、(6)神経インタフェース試作システムの構築、について研究を進めてきたが、特に(2)の流路による薬液注入・吸引の確認は、流路構造の第一の特長であるため、本研究の遂行の基盤技術となる重要なものである。これに関して、流路構造と半透膜とを統合することによって、マイクロダイアリシスプローブ機能を付与した神経プローブの試作に成功したので報告する。

研究目的などは、総合研究報告書と重複する部分が多いので簡潔に述べる。

A. 研究目的

A-1 背景

従来の神経電極は金属ワイヤやシリコンをベースとした固い構造であり、機械的侵襲に弱い神経細胞を痛めるだけでなく、脳や神経束などの神経組織の柔軟な動きに追従できずに、「ずれる」原因となっていた。さらに神経修飾物質などの液性系の情報にも近年注目が集まっているが、電極と統合されたシステ

ムは皆無であった。

近年、脳科学や補綴システム開発の基盤技術としての神経電極の将来性及び重要性が認識されるようになり、特に国外において微小神経電極の開発研究が盛んであるが、いずれも装着(刺入)の容易さや材料面での制約からシリコンなどを電極基板とした「固い」構造を有するものである。神経電極から体外へのケーブル部を柔軟な構造にする研究や、表面電極をフィルム基板によって構成する試みはいくつか見られるが、本研究が提案するように剣山型神経電極の基板や剣山型の針状電極

部自体が柔軟な構造を有することで侵襲や「ずれ」を防止し、さらに電極に統合された流路によって薬液の多点局所注入まで目指すものは、いまだ報告されていない。しかしながら、神経電極の開発は欧米諸国における国家プロジェクトなどによって、ここ数年非常に加速されているため、本研究課題も一刻も早く遂行する必要があると考えられる。

A-2 研究目的

そこで本研究では、神経への侵襲や「ずれ」を防止する柔軟性を備え、さらに液性系の情報の入出力を可能とする流路を備えた多点微小神経プローブを開発し、それを用いた神経インタフェースシステムによって評価を行うことを目的とする。

具体的には以下の課題を遂行する。個々の課題はin vitro系による評価から動物の神経を対象とした評価実験まで行う。

- A) 流路による薬液注入・吸引（サンプリング）技術の確立
- B) 流路内外に配置した電極による神経信号計測技術の確立
- C) 流路を利用した刺入時硬化と刺入後の柔軟化方法の検討
- D) 流路への再生神経軸索の誘導の検討
- E) 神経インタフェース試作システムによる評価（計測した多点の神経信号によって、人工機械を制御するシステムの試作を行う。）

上記の課題A, B, C, Dを中心に、課題Eの検討も行う。申請研究期間を超えた長期的な目標としては、柔軟な生体神経システムとの真に融合した神経インタフェースシステムの実現を考えている。このためには、例えば新たに接続した義手をすみやかに違和感なく制御するために必要な適切なフィードバック信号の性質などに関して研究を行う必要がある。

本分担研究報告書においては、特に全課題の前提となる作成方法自体に関する改良、課題Aの中での薬液注入機能の確認、さらにの応用として、マイクロダイアリシスプローブ機能を備えた神経プローブの開発に焦点を当てる。

近年神経電極は、生体の神経系と外部機器を直接繋ぐための情報入出力デバイスとしても用いられるようになり、それぞれの用途に

合わせた様々な神経電極が開発されている。特に神経電極の開発におけるMEMS技術の応用が提案されたことによってその開発の余地は広がり、電極のさらなる微小化や多機能化が進んでいる。一方で、神経細胞から放出される神経伝達物質等を定量的に測定するマイクロダイアリシス法も神経科学分野における有用な実験手法として広く用いられている。主に神経活動の観察に用いられる神経電極とマイクロダイアリシスプローブの統合は、神経活動をより詳細に観察するための有効なデバイスになりうると考えられる。本課題では単一のプローブによって脳内の電気生理学的応答と生化学的応答をとともに計測することを目指し、神経電極へのマイクロダイアリシス機能の付加を試みた。

A-3 意義

本研究の成果は、次世代の人工肢・人工臓器および人工感覚生成システムの実現に必要不可欠の技術であり、福祉社会実現の要求が増大しつつある現在社会の要望と合致するものであると同時に、究極的なヒューマンインタフェースとしても利用し得るものである。また、補綴的な医学領域での応用に留まらず、非常に広範囲な応用が可能であり、社会的・産業的にも非常に大きな意義があると考えられる。

B. 研究方法と結果

本研究は、流路を備えた微小柔軟神経プローブの開発と評価を目指すものである。以下に期間全体の研究についての方法の詳細を記す。括弧内は主なる担当者を表す。

動物を対象とした実験については、全て東京大学動物実験実施マニュアルに基づいて行う予定である。この中では、動物の苦痛の軽減などの原則に則って、麻酔薬の使用などについて具体的に規定されている。

B-1. 電極作成方法

以降の各課題を遂行するために、各種の様子の電極を再現性良く作成するための電極作成方法について条件出しを行った。特に流路構造を強化する方法の検討に重点を置いた。

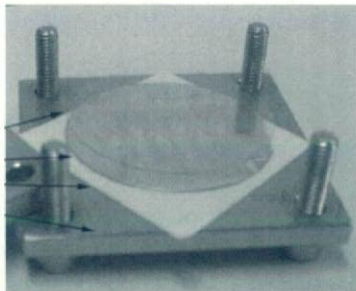
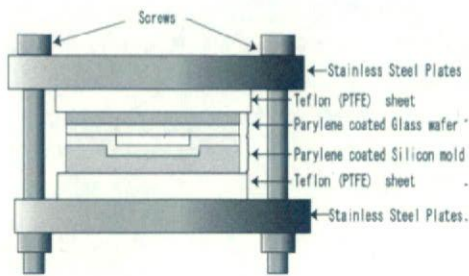


図16 貼り合わせ法において使用する器具。2枚のステンレス板で2枚のパリレンを強力に挟みこみ、そのまま約150℃の炉で熱する。

結果として下層のパリレンの表面を荒らす処理による方法と、熱的に接着強化を図る方法の2方法について検討を行い(図16, 17), 必要強度に適した方法を得た。

B-2. 薬液入出力

流路による薬液の注入吸引能力について確認した(図18)。流路内に構造を設けて「柱」とすることによって、陰圧でつぶれにくい構造となることを示した。

B-3. マイクロダイアリスプローブ

パリレンC (ポリクロロパラキシリレン) の流路と酢酸セルロースの半透膜を統合して、マイクロダイアリスプローブ機能を備えた神経プローブの試作を行った。プローブは1つの流路とその近傍に配された4つの電極から構成される。流路の一部には酢酸セルロースを材料とした半透膜が製膜され、この半透膜を介した神経伝達物質の回収を可能とする。流路はマイクロダイアリスプローブとして機能し、それとともに流路近傍の電極によ

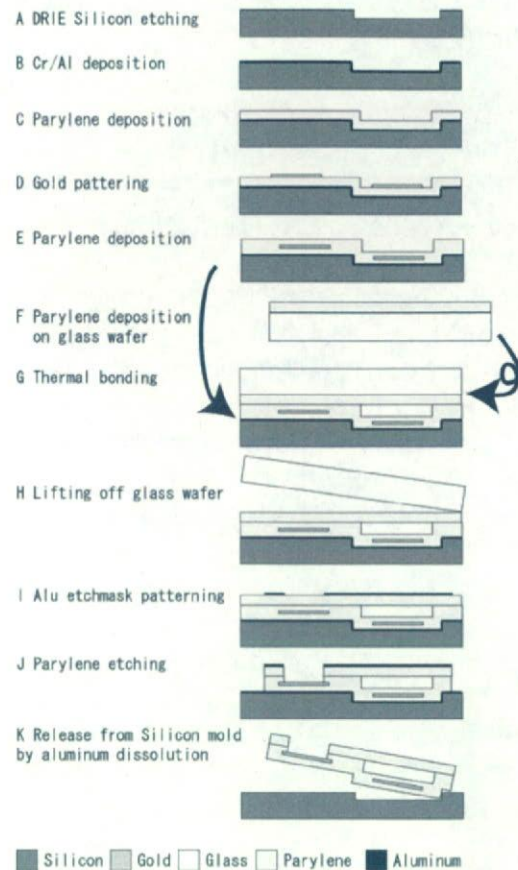


図17 貼り合わせ法の詳細プロセス。溝型構造を作成するために、まずDeepRIEによってシリコンウェハに溝を掘る。

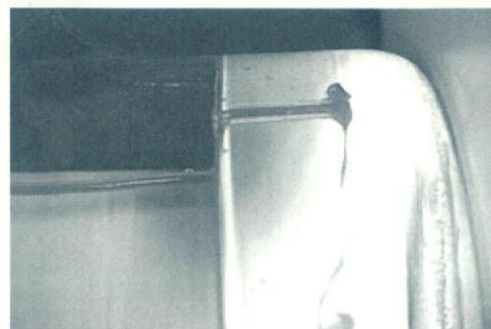


図18 薬液注入能力の実証のために、インクを放出させる実験。

て神経信号の計測が行えるように本プローブは設計された。

作成方法：本プローブの作成はシリコンウェハ上で行なった。

(1) 紫外線硬化型エポキシ樹脂であるSU-

8を用いてシリコンウエハ上に流路形成のための型を作成し、その上にパリレンCを厚さ15ミクロン蒸着する。

(2) 電極および配線用に金を厚さ約300nm蒸着し、パターンニングを行なう。

(3) 厚膜レジストをコートしてパターンニングを行なう。これは流路を形成するための犠牲層となる。

(4) 第二層目のパリレンCを厚さ10ミクロン蒸着した上で、酸素プラズマエッチングにより流路の一部を開口、同時に電極部、コネクタ部の金も露出させる。

(5) アセトンに浸漬し、犠牲層となる厚膜レジストを除去する。

(6) 酢酸セルロース、アセトンおよびホルムアミドを重量比17:60:23の割合で混合し、別のウエハ上へスピンコートする。

(7) (6)にてフィルム状に成形された酢酸セルロース膜を流路の上へ貼る。

(8) 約4℃の冷水に2時間浸漬した後、約90℃の熱湯に10分間浸漬する。

(9) プローブ外形を成形してシリコンウエハから剥離する。

試作した神経プローブの写真を図9, 10 (総合研究報告書) に示す。パリレンCを用いて形成したプローブの外形は幅1.2mm, 長さ12mmであった (コネクタ部を除く)。その中に往路, 復路の2本の流路と4つの電極が配置されている。流路のサイズは幅170ミクロン, 高さ30-40ミクロン, 総延長はおよそ15mmであった。回転数3000rpmで30秒間スピンコートすることにより成形した半透膜の膜厚を触針式表面形状測定装置 (Dektak 6M, ULVAC社) にて計測したところ, その膜厚はおよそ15ミクロンであった。

D. 考察

試作の結果, 提案した神経プローブがおよそこのような作成方法により実現できることが示された。特に半透膜部を含む流路構造形成の再現性を向上させるための方策として, 今回は先ずシリコンウエハ上にSU-8で型を作り, その上にパリレンCを蒸着することで流路構造を形成した。この作成方法では流路構造は型の凹部分に形成されるため, その後の作成工程において流路に対する物理的な刺激

が軽減できたと考えられる。また, 型を利用したことで表面の凹凸を減らすことができ, 流路上へ半透膜を製膜し易くもなった。作成工程におけるこれらの改善により流路構造形成の再現性を向上させることができた。

E. 結論

流路構造の強化は, 以降の課題の基盤技術として貢献した。薬液入出力の確認に加えて, 流路構造と半透膜の統合によるマイクロダイアリシスプローブ機能の付与したことにより, 当初計画以上に研究を推進することができた。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

無し。

G-2. 学会発表

1) 小竹直樹, 鈴木隆文, 満洲邦彦, 竹内昌治: 神経電極へのマイクロダイアリシス機能付加の試み, 電気学会研究会資料(医用・生体工学研究会), 19-20 (2008)

2) 小竹直樹, 鈴木隆文, 竹内昌治, 満洲邦彦: 流路を備えた神経電極のマイクロダイアリシスへの応用, 電気学会 電子・情報・システム部門大会, 229-230 (2007)

3) 鈴木隆文, 小竹直樹, 満洲邦彦, 竹内昌治: 束状微小流路を利用した神経再生型電極の開発, 電気学会論文誌C, 127(10), 1544-1548 (2007)

4) Takafumi Suzuki, Naoki Kotake, Kunihiro Mabuchi, Shoji Takeuchi: Bundled Microfluidic Channels for Nerve Regeneration Electrodes, Proc of the 3rd International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, 17-18 (2007)

5) Takafumi Suzuki, Naoki Kotake, Kunihiro Mabuchi, Shoji Takeuchi, Flexible regeneration-type nerve electrode with integrated micro fluidic channels, Proceedings of International Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology, 303-305 (2006)

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

別添4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 該当なし

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小竹直樹, 鈴木隆文, 満洲邦彦, 竹内昌治	神経電極へのマイクロダイアリス機能付加の試み	電気学会研究会資料(医用・生体工学研究会)		19-20	2008
深山理, 谷口徳恭, 鈴木隆文, 満洲邦彦	ラット搭載車体型BMI「ラットカー」の開発: 広域多点神経電極による歩行関連情報の抽出	電気学会研究会資料(医用・生体工学研究会)		21-24	2008
鈴木隆文	神経プローブ研究の現状と未来	電気学会全国大会講演論文集	3-S24	16-17	2008
深山理, 谷口徳恭, 鈴木隆文, 満洲邦彦	線形相関モデルを用いた運動野神経信号によるラット歩行状態推定	電気学会論文誌C	127(10)	1686-1691	2007
小竹直樹, 鈴木隆文, 竹内昌治, 満洲邦彦	流路を備えた神経電極のマイクロダイアリスへの応用	電気学会 電子・情報・システム部門大会		229-230	2007