

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

難治性循環器疾患を克服する超小型ナノ神経センサー兼

刺激治療装置の開発に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 神谷 厚範

平成20（2008）年 3月

目次

I. 総括研究報告書

難治性循環器疾患を克服する超小型ナノ神経センサー兼 刺激治療装置の開発に関する研究	----- 1
--	---------

国立循環器病センター研究所
神谷 厚範

II. 分担研究報告書

超小型神経センサー兼刺激治療装置の試作に関する研究	----- 14
---------------------------	----------

国立循環器病センター研究所
杉町 勝

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 30
---------------------	----------

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

平成19年度 総括研究年度終了報告書

難治性循環器疾患を克服する超小型ナノ神経センサー兼刺激治療装置の開発に関する研究

主任研究者 神谷 厚範（国立循環器病センター研究所）

研究要旨：

慢性心不全では、自律神経異常（交感神経増加・迷走神経低下）が病態を増悪させ、この神経治療が生存率を格段に改善することが実証されている。しかし現存の薬物治療ではこれを治療困難であり、一方、電気的神経医療は連続モニター時間が2-3時間に限定され、また神経束内神経線維を選択刺激できないため内臓機能を個別に治療困難な欠点を有する。

そこで本研究は、自律神経を神経線維高選択的にモニターし且つ刺激できる神経装置の開発を目的とする。ヒト心不全の克服を目指して、MEMS (micro electronics machine system) 技術を駆使して、神経よりも細いナノ超微小針電極（～100本）を絶縁性高分子と集積化した超小型神経センサー兼刺激装置を開発する。簡単な外科手術によって、上下センサチップで神経をソフトに挟んで装着し、適当な電極の組合せから意図する神経線維の活動を長期安定に高選択的にモニターでき、且つ高選択刺激できる。平成18年度に試作した装置を基に、平成19年度は、長期間使用に耐えるよう、MEMS加工によって鍼デバイス部を強固にし、さらに、身体活動等による神経・装置のズレや損傷を克服するための保護チューブ部を開発し、チューブ内腔の鍼電極アレイを末梢神経に装着してチューブで保護し、保護チューブ全体をシリコンゲルで固定する仕様とした。この装置を慢性動物実験（ウサギ等）で実際に試し、装着8週間後の自律神経モニターおよび神経刺激に成功した。また本装置を、体表刺激装置（体性自律神経反射を使用）と融合した自律神経治療システムを構築し、自律神経機能を閉ループ制御する動物治療実験にも成功した。さらに、組織生化学的解析等によって神経障害の有無などを検討し、装置の安全性を裏付けるデータを蓄積した。

主任研究者

神谷 厚範
国立循環器病センター研究所
循環動態機能部 室員

分担研究者

杉町 勝
国立循環器病センター研究所
循環動態機能部 部長

A. 研究目的

わが国は約30万人の慢性心不全患者を有する。薬物療法の進歩にも関わらず、慢性心不全の死亡率は依然として高く、5年以内に半数が死亡する。健常生体の心臓機能は、脳からの命令信号である自律神経によって適切に調節されている。しかし慢性心不全では自律神経調節が障害され、異常な交感神経増加・迷走神経抑制が生じている。これは心不全病態を増悪させる最重要因子であり、一方、研究チームは、これを是正する神経治療（迷走神経電気刺激）が、心不全死亡率を格段に低減することを小動物実験で実証した（Circulation 2004）。従って慢性心不全の制圧には、自律神経医療がその鍵を握る。しかしながら現存のヒト神経医療には多くの問題や限界があり、まず自律神経モニターは、神経束内の交感神経線維を選択困難であり2時間程度しか連続測定できない。また神経刺激は、神経束全体の刺激であるため迷走神経心臓枝以外の神経線維をも刺激してしまうため、副作用（求心性線維刺激による嘔吐等）を回避できない。心不全の克服には、自律神経を神経線維高選択的に長期安定にモニターし且つこれを制御するバイオンニック医療（生体機能の異常や喪失をテクノロジーで代替する医療）装置が必要である。

そこで本研究は、自律神経を神経線維高選択的にモニターし且つ刺激できる神経装置の開発を目的とする。MEMS (micro electronics machine system) 技術を利用して、神経よりも細い超微小針電極を絶縁性高分子とアレイ集積化した超小型ナノ神経センサー兼刺激装置を開発する。簡単な外科手術によって、上下センサ

チップで神経をソフトに挟んで装着する。針電極は極細なため神経線維を傷害せずに線維間に挿入でき低侵襲・安全であり、適当な電極の組合せから意図する神経線維の活動を高選択的に長期安定にモニターでき且つ刺激できる。交感神経は下肢浅部の腓骨・脛骨神経内の交感神経線維をモニターし、迷走神経は頸部迷走神経内の心臓枝をモニターする。さらに、モニターした神経活動値を基に、神経刺激や他自律神経治療（開発済み等）を閉ループ制御することによって、自律神経を目標値に制御できる。

また、研究チームは頸部吸引装置（国際特許）および体表刺激装置（国内特許）による自律神経の閉ループ制御治療の開発に成功しており、これを本装置と融合させると、自律神経を目標値に長期安定に制御できる、全く新しい統合的な自律神経自動治療システムを構築できると思われ、心不全克服に向けた実用化を目指す。さらに、研究チームは心不全循環管理を支援する自動薬物治療システム（国際特許）の開発に既に成功し、これは、本装置を含めた自律神経自動治療システムと融合可能であるため、血行動態と自律神経を同時に自動治療する統合的な心不全治療システムを創出できると期待される。本研究は神経機能異常を機械で代替するバイオンニック医療であり、生体機能異常を人類がテクノロジーで克服する新時代の幕開けとなる。研究終了後3年以内には、心不全治療に臨床応用する予定である。また本装置は将来的には、自律神経治療のみでなく、末梢神経障害、痒み、慢性疼痛等の難治性疾患治療にも応用できる可能性を秘める。

B. 研究方法

研究全体の計画の概要（3年間）

- ① MEMS (micro electronics machine system) 技術を駆使して、超小型ナノ神経センサー兼刺激装置を開発する。
- ② 試作装置を動物の交感神経や迷走神経に植込み、自律神経計測刺激機能を検討する急性実験を行い、治療効果と安全性を検討する。また組織生化学的解析で神経傷害・安全性等を調べる。
- ③ 試作装置を用いた、動物慢性実験を行い、治療効果と安全性を検討する。
- ④ 本装置と、既に開発済みの頸部吸引装置（国際特許）と体表刺激装置（国内特許）を統合した自律神経自動治療システムを構築し、心不全モデル動物治療実験を行う。
- ⑤ 統合的自律神経自動治療システムと、既に開発済みの心不全循環動態自動薬剤治療システム（国際特許）と融合した統合的な心不全自動治療システムを構築する。

平成18年度計画

上記全体計画の①と②を行う。超小型ナノ神経センサー兼刺激装置のセンサチップは、SOI基板の片面に神経センサー兼刺激装置用の針（直径100nm、長さ100 μ mの超微小針電極100本）を形成し、反対面に神経信号計測用アンプと刺激装置用電圧刺激回路を設け、両面をMEMS貫通配線技術によって金貫通配線で接続する。簡単な外科手術によって神経を上下からソフトに挟んで装着する。針はMEMS Boschプロセス技術を用いたDRIE法で形成し、針先端は単結晶Si基板の異方性ウェットエッチング特性を使い鋭角加工を行うため、神経線維を傷害せずに神経線維

間に挿入できる。また針表面は先端部分を除いてSi酸化膜で絶縁し、先端のみで神経電位を計測できる。装置の回路モジュールは、貫通配線を用いて装置の針形成面の裏面に形成するため、外部ノイズの影響を受けにくくS/N比の高い測定が可能である。アナログスイッチを用い、神経信号測定・刺激する針を選択でき、検体外への接続ケーブル本数を低減して装置を小型化できる。装置の電源は、現在のペースメーカー電池を軽量化したものを使用する。以上の装置製作はMEMS技術を専門とする（株）メムスコアと共に推進する。次に、試作装置を、急性動物実験（ウサギ、イヌ等）で、皮膚切開下に、頸部迷走神経および、下肢の腓骨神経の枝に装着して植込み、迷走神経心臓枝および交感神経の活動の計測と、迷走神経心臓枝の刺激の可否を検討し、装置を改良する。また、組織生化学的解析等によって神経障害の有無を検討し、装置の安全性を確認する。

平成19年度計画

上記全体計画の③および④を行う。上記全体計画の③および④を行う。試作装置を用いた慢性動物実験を行い、長期間（数週間）継続して神経モニターおよび神経刺激が出来るかどうかを試し、MEMS技術を専門とする（株）メムスコアと共に、装置の改良を続ける。特に長期使用へ向け、針電極アレイのW線とAu線の接続・固定を、配線パターン形成済み電極付フィードスルー基板によって、強固にする。そのMEMS加工プロセスとして、まず、Si製装置台座の裏面に針電極受部を形成し（ウェットエッチング）、台座表面から針穴を貫通させ（ドライエ

ッチング)、Si全面を絶縁化し(熱酸化法)、酸化膜上にTi/Au等をスパッタ成膜しフォトリソで配線パターンを形成する。次に、針電極を裏面側から挿入し導電性樹脂等で配線と導通させ、硬化型樹脂で電極固定し、配線引き出しパッドからAu細線等を接続し、最後に底板とSi台座をSi接着剤等で接着して、裏面配線・電極部分を完全にシール保護する。

装置改良に平行して、本装置を、開発済みの頸部吸引装置(圧反射を使用)や体表刺激装置(体性自律神経反射を使用)による自律神経の閉ループ制御治療と融合して、統合的な自律神経自動治療システムを構築する。これを用いて、心不全モデル動物(心筋梗塞・心筋症様等)を対象に治療実験を行い、治療効果(自律神経活動・循環動態・心臓ポンプ機能等)を検証する。また組織生化学的解析等によって神経障害の有無を検討し、装置の安全性を検討する。

平成20年度計画

上記全体計画の⑤を行う。④で開発した統合的な自律神経自動治療システムを、既に開発済みの心不全循環動態自動薬剤治療システムと融合して、循環動態(心拍出量・心臓充満圧・血圧)から循環特性(ポンプ機能・有効循環血液量・血管抵抗)を連続診断し、同時に自律神経を連続モニター(診断)すると共に、循環動態と自律神経を自動的に最適化するような、包括的な心不全自動治療システムを構築する。この治療効果を、心不全モデル動物実験で検証する。また、組織生化学的解析等によって神経障害の有無を検討し、装置の安全性を確認する。

C. 研究結果

C-1. 神経装置の開発

平成18年度(初年度)は、(株)メムス・コアと共に本装置を試作開発した。装置開発には、神経膜をソフトに貫き且つ十分な機械的強度を持つ微小針電極の開発が重要である。有限要素法応力シミュレーション等によって針材を検討し、MEMS加工性(針状構造形成・導通配線)に優れるシリコン(Si)は機械的強度が弱く(針基部へ応力集中)神経内で破損する危険があり、一方、タングステン(W)はSiの10倍以上に機械的強度に優れ(針全体に応力分散)、高い耐剪断応力性のため自由な針長の微細電極アレイを製作可能であると判明した。

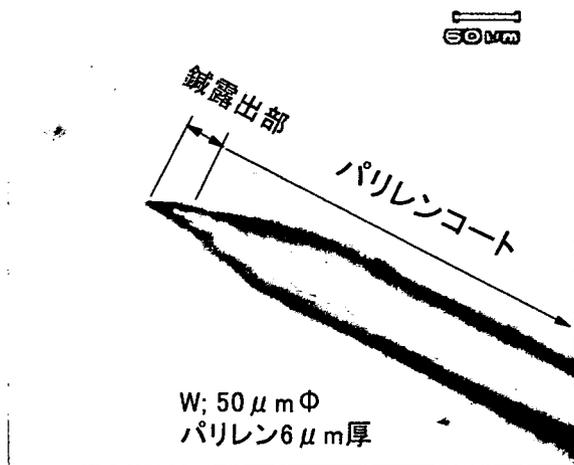
そこで針材をタングステンに決定し、安全生体材料(パリレン)を薄膜コート(2 μ m)し、電解エッチングで先端ナノ先鋭化処理し、ウサギ腓骨・脛骨神経への刺入テストによって、神経膜貫通性や強度の点から針シャフト径を50 μ mと決定した。

このW針を電極間隔100 μ mに2列12ピン集積化し、世界最小レベル電極アレイの神経装置を開発した。ヒト自律神経モニターに用いる神経は直径0.5-1.5cmであり、この仕様で50-150本の針電極を1本の神経に挿入できるため、この電極アレイは、実用に十分な空間分解能(神経線維選択能)であると考えられる。

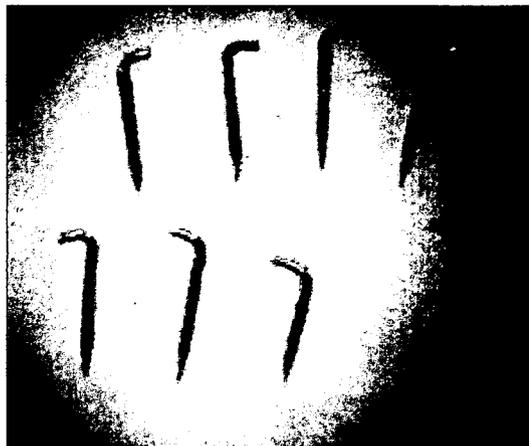
平成19年度は、長期間使用に耐えるようMEMS加工によって神経装置を改良した。針デバイス部はまず、Si製装置台座の裏面に針電極受部を形成(ウェットエッチング)、台座表面から針穴を貫通(ドライエッチング)、Si全面を絶縁被膜(熱酸化法)、酸化膜上にAu/Pt/Tiスパッタ成膜、フォトリソで配線パターン形成したフィ

ードスルー基板を製作した。次に、裏面側から針電極を挿入、導電性樹脂でAu配線と導通、硬化型樹脂で電極固定、配線引き出しパッドからAu細線を接続、底板とSi台座をSi接着剤で接着し、裏面配線・電極部を完全シール保護した。この工程により電極・配線の接続・固定を格段に強固にできた。

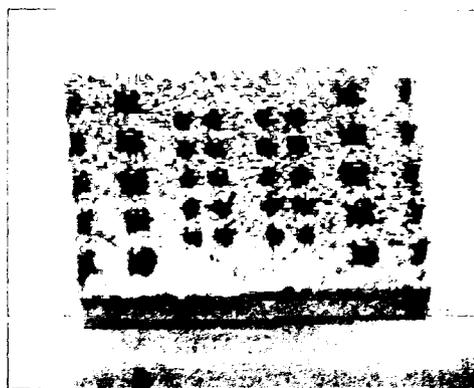
<鍼電極>



<鍼電極>



<台座>



<電極アレイ>



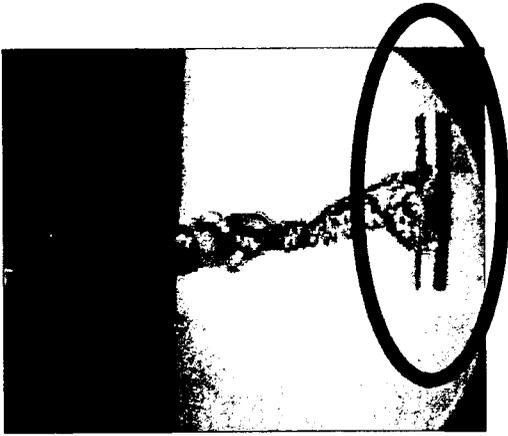
<電極アレイ (配線したもの)>



さらに、身体活動等による神経・装置のズレや損傷を克服するため、保護チューブ部を開発した。Siチューブ（φ800 μm, 長さ1.5mm）の曲面を開孔、針デバイス部を内部に固着し、対極曲面に切込みを入れた。この工程により、チューブ内腔の鍼電極アレイを末梢神経に装着し、

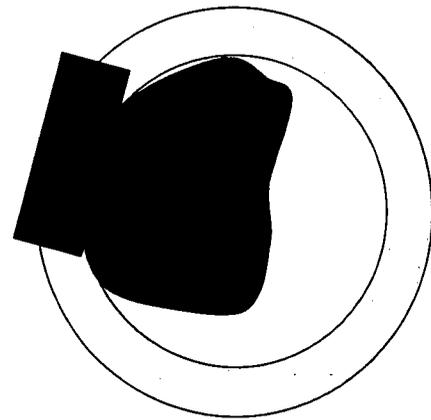
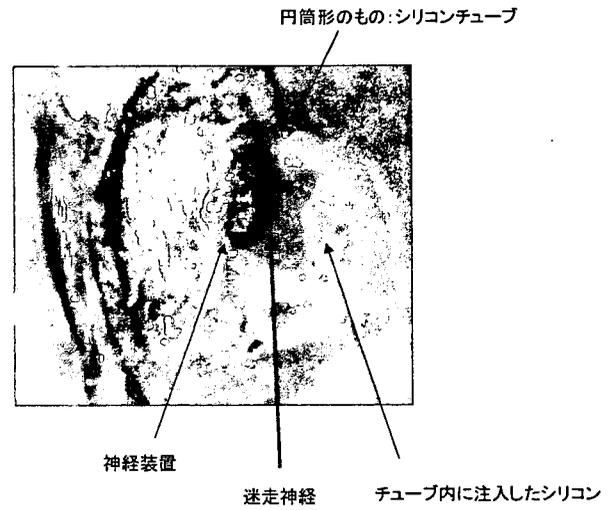
チューブで保護できる構造とした。さらに神経装着の際に、保護チューブ全体をシリコンゲルで固定した。

<装置と保護チューブ>



この神経装置を、麻酔下外科手術によって、ウサギの頸部迷走神経および脛骨（腓骨）神経に装着し、体内へ植え込んだ。その後、動物を麻酔から覚醒させ、4週間程度観察して、再度、麻酔下外科手術によって装置を体内から取り出した。神経装置は、ゲルと保護チューブによってしっかりと神経に装着されており、神経機械インターフェイスは、安定であることが判明した。

<保護チューブ（内部に鍼デバイス）>



<保護チューブと鍼デバイス>



C-2. 自律神経活動の測定

当装置を用いて、急性動物実験（ウサギ）を行った。麻酔は、ウレタンと α -クロラロースで行い、呼吸は、人工呼吸器で管理した。下肢皮膚を切開して、腓骨・脛骨神経を剖出し、この神経装置をソフトに装着して、植え込んだ。このウサギ腓骨・脛骨神経はヒトよりも10倍細い（径1-1.5 mm）ため、電極アレイの神経線維選択能はヒト神経の場合よりも小さいが（約10%）。しかし、12本の電極からの、適当な2電極の組合せから、循環調節（血管収縮）性交感神経活動を選択的にモニター（安静時活動および低酸素ストレス負荷による増加反応）することに成功した。この2電極の組合せ（電極ペア）は、66通りある。慢性使用時など、身体動による電極ずれが起こり得る状況では、複数の電極ペアが自律神経活動をキャッチしていると、モニターの安全性が高まる。本装置では、複数の電極ペアで、循環調節（血管収縮）性交感神経活動を選択的にモニターすることに成功した。また、頸部皮膚を切開して、頸部迷走神経を剖出し、この神経装置を装着し、植え込んだ。これによって、また、頸部迷走神経心臓枝を選択モニター（安静時活動、昇圧剤投与による抑制反応、低酸素ストレス負荷による増加反応）することにも成功した。さらに、自発性神経活動が、血圧および心拍数の生体リズムと同期する現象を、実測した。従来、心拍数のゆらぎは、自律神経活動、とりわけ心臓迷走神経活動に起因すると考えられてきたが、この研究結果はそれを実証するものである。これら神経は、内在する神経線維の殆どが運動線維や求心性線維であり、自律神経線維は極一部に過ぎない。従って、神経束全体の測定では、これらの神経

線維を取り出すことが出来ないため、自律神経をモニター出来ない。従って、当電極アレイは、神経線維高選択性の点で優れており、その有用性が示された。

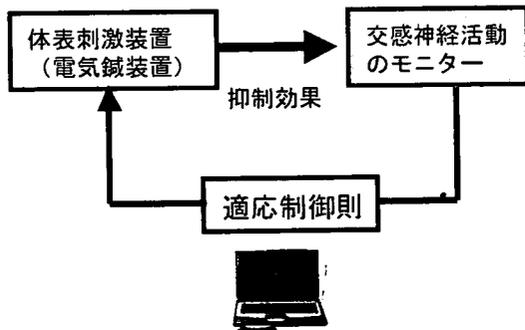
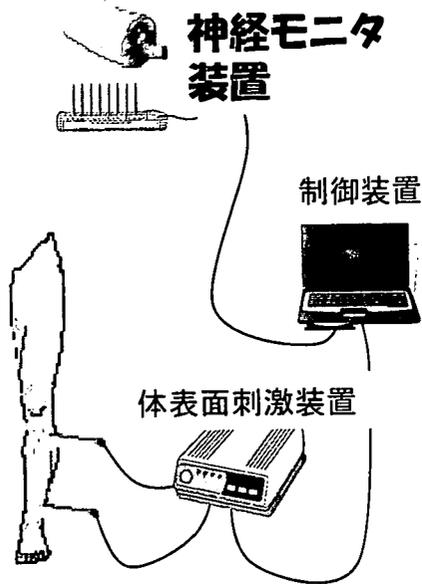
また、装置を上記手順で動物神経に装着した後、動物を麻酔から覚醒させ、意識下の動物において神経活動を測定したり迷走神経を刺激したりすることにも成功した。

C-3. 自律神経自動治療システムに関する検討

東洋医学電気鍼は、循環調節に関わる自律神経機能を修飾する力を持つ。しかし、電気鍼医療の治療効果は曖昧であり、循環器疾患の治療には本格的に応用されてはいない。電気鍼医療が曖昧である理由として、電気鍼の刺激様式（刺激電流電圧・周波数・持続時間など）を、術者が主観で決定していることが挙げられる。電気鍼に対する生体自律神経の応答には、個体差があり、また時変性もある（時間経過によって、応答特性が変化する）。従って、刺激様式（条件）を単に術者主観に委ねていては、確実な治療効果を期待しにくいと考えられる。

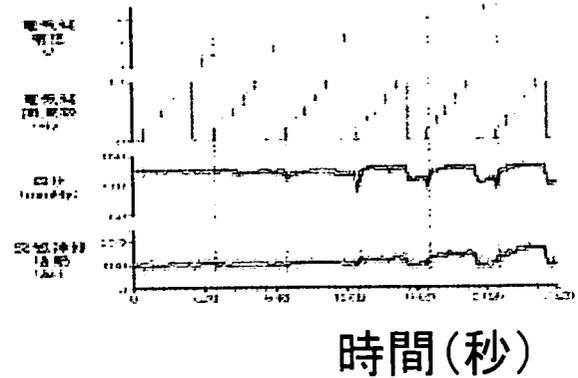
そこで本研究では、神経モニター装置からの生体情報を電気鍼の刺激様式に負帰還することによって、電気鍼刺激を自動調節し、自律神経を治療目標状態（交感神経抑制迷走神経緊張）とするような、閉ループ自律神経システムを試作開発する。神経モニター情報は、パソコンに送信され、パソコンでは、自律神経状態を診断し、治療命令信号を計算する。この信号を、電気鍼装置に送信して、電気鍼装置を外部制御して、

鍼刺激様式を自動調節する。鍼刺激に対して、生体自律神経は応答するが、その応答をモニターして再度パソコンに送信し、診断と治療命令信号を更新することによって、連続的に電気鍼刺激を自動調節する。この結果、自律神経は目標状態に制御され、その状態を維持できる。下図に、その概要を示す。



この制御系を設計するには、電気鍼に対する自律神経応答をシステム同定する必要がある。特に、弱刺激から強刺激に至る、広範囲の刺激に対する応答の全貌を捉えておくことが重要である。そこで、矩形波電気信号の電流電圧・周波数・持続時間（幅）を様々に変えた様式で、電気鍼刺激を行い、動物自律神経の反応を測定した（ウサギ・ラ

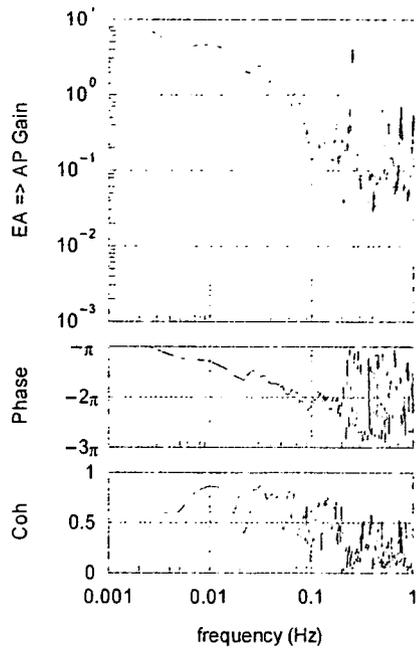
ットなど）。



この結果、電気鍼の弱刺激に対しては、自律神経は交感神経抑制迷走神経緊張に変化すること、一方、強刺激に対しては、交感神経緊張迷走神経抑制に変化することが判明した。

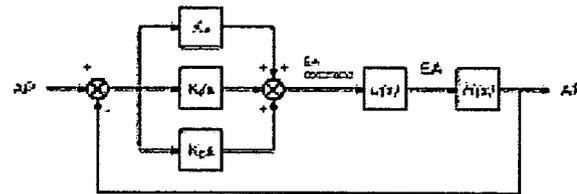
そこで、交感神経抑制を引き起こすような弱刺激条件で動物に電気鍼を行い、電気鍼から交感神経活動（血圧）への伝達関数を求めた。

<電気鍼から血圧へのシステム伝達関数>



るのに若干の扱い難さがある。そこで、この伝達関数に交感神経から血圧への伝達関数（2次の低周波数帯域通過フィルタ特性，交感神経に対して心循環末梢臓器の機能が変化して血圧が変化する応答）を掛けて、全体として低周波数帯域通過特性を持たせ、その上で、比例積分（微分）制御を利用して、制御系を設計開発した。

<比例積分微分制御>



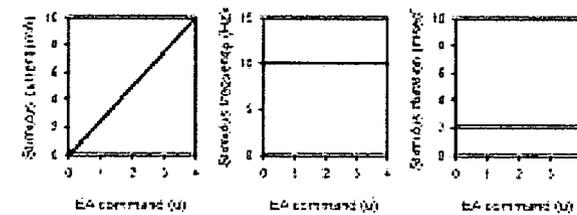
K_p : 比例制御係数, K_i : 積分制御係数

K_d : 微分制御係数

H : 電気鍼に対する生体自律神経および血圧反応

U : 治療命令信号から刺激様式への変換関数

例 1

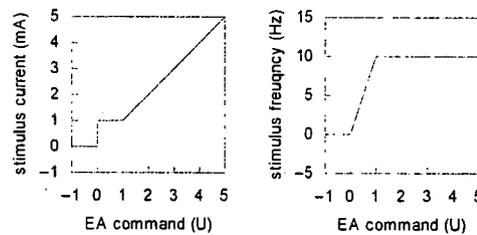


左 : 治療命令信号—刺激電流の関係

中 : 治療命令信号—刺激周波数の関係

右 : 治療命令信号—刺激持続時間の関係

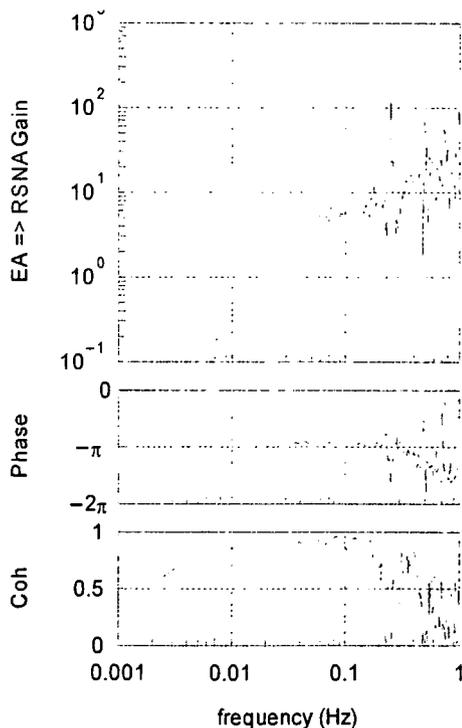
例 2



左 : 治療命令信号—刺激電流の関係

右 : 治療命令信号—刺激周波数の関係

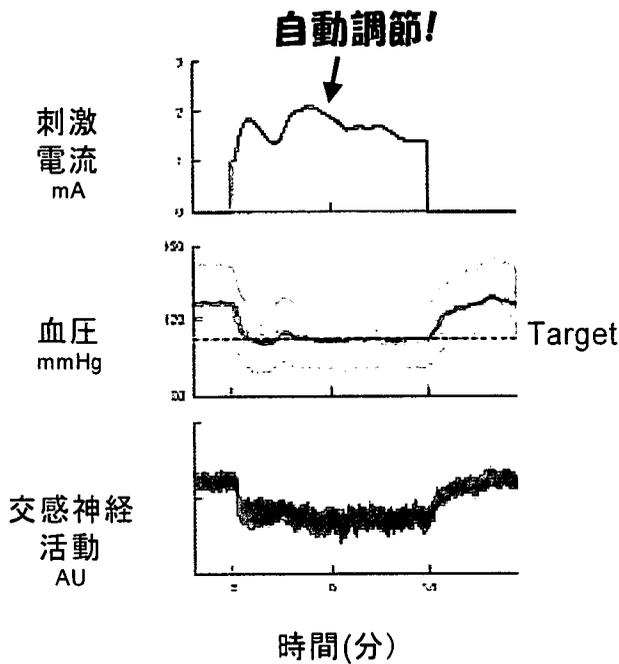
<電気鍼から交感神経へのシステム伝達関数>



電気鍼刺激から交感神経への伝達関数は、高周波数帯域通過フィルタ特性であり、制御系を設計す

この制御系を用いて、実際に動物自律神経を制御し、交感神経抑制迷走神経緊張治療を行う実験を行った（ウサギ・ネコ）。刺激条件は弱刺激であるが、その個体において弱から強刺激の電気鍼への血圧自律神経応答から、刺激条件の範囲を求め、それを用いて、制御治療を行った。治療開始後、刺激電流は自動的に調節され、交感

神経は目標通りに抑制され、血圧も低下した。この、交感神経抑制迷走神経緊張状態を、治療中ずっと安定に維持できた（下図）。以上より、神経モニタ情報を電気鍼刺激にfeed-backする閉ループ制御によって、電気鍼刺激を自動調節し、自律神経を自動治療（交感神経抑制迷走神経緊張）するシステムを試作開発できた。



C-4. 神経装置の安全性に関する検討

開発する神経装置は、神経を損傷することなく、安全である必要があるため、研究期間を通じて、その安全性を生体組織生化学的に検討する。検討方法として、生体組織をすり潰して、その組成を調べる従来の生化学的方法がある。しかしながら、出来る限り生体の構造や機能を保持したままで、その構造や機能を調べられることが望ましい。そこで、麻酔下マウス・ラットを対象に、1ヶ月間の装置装着後の末梢神経（迷走

神経・腓骨神経）を摘出し、組織解析した。





その組織染色の結果、鍼電極アレイは神経線維を押しよける形で刺入され、神経線維を損傷していなかった。これは神経装置の安全性を示すデータである。

<倫理面への配慮>

本研究の動物実験は、国立循環器病センター研究所および日本生理学学会の動物実験の指針に沿い、実験動物の数と侵襲を最小にするよう、また、動物愛護上においても、十分配慮して行われた。また、国立循環器病センター研究所実験動物委員会に承認のもとに、行われた。

D. 健康危険情報

健康危険情報は特になし。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, Inagaki M, Sunagawa K, Sugimachi M. Efferent

vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Oct;293(4):H2254-61. PMID: 17693545

- 2) Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Sugimachi M. Muscarinic potassium channels augment dynamic and static heart rate Responses to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Sep;293(3):H1564-70. PMID: 17526651

- 3) Nakaoka Y, Nishida K, Narimatsu M, Kamiya A, Minami T, Sawa H, Maeda M, Fujio Y, Koyama T, Yamasaki S, Sone M, Arai Y, Koh GY, Kodama T, Hirota H, Otsu K, Hirano T, Mochizuki N. Gab family scaffolding adaptor proteins are essential for the signal circuit between myocardium and endothelium. *J Clin Invest* 2007 Jul 2;117(7):1771-1781.

- 4) Kawada T, Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Uemura K, Mori H, Sugimachi M. Hypothermia reduces ischemia- and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases. *J Appl Physiol.* 2007 Feb;102(2):622-7. PMID: 17082372

- 5) Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Li M, Zheng C, Sunagawa K. Electrical Acupuncture Modifies Autonomic Balance by Resetting the Neural Arc of Arterial Baroreflex System. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*; 1: 5334-5337, 2007.

2. 学会発表

- 1) 川田 徹、山崎 登自、秋山 剛、宍戸 稔、神谷 厚範、水野 正樹、杉町 勝 アンジオテンシンⅡは迷走神経刺激時の心筋間質におけるアセチルコリン放出を抑制する 第 84 回日本生理学会大会 Program2007
- 2) 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 K_{ACh} チャンネルは迷走神経性心拍反応を高速化し倍化する 第 84 回日本生理学会大会 Program2007
- 3) 神谷 厚範、上村 和紀、水野 正樹、清水 秀二、杉町 勝 閉胸下臨床医学現場で非代償性重症心不全の血行動態を管理する、新しい自動薬物治療装置 第 84 回日本生理学会大会 Program2007
- 4) 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 ムスカリン性 K⁺チャンネルは迷走神経刺激に対する心拍応答を高速化し倍化する 第 4 6 回日本生体工学会大会
- 5) 清水 秀二、宍戸 稔、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 Norwood 手術のシャント術式が心臓エナジェティクスに与える影響 第 4 6 回日本生体工学会大会
- 6) 宮本 忠吉、稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、宍戸 稔、神谷 厚範、杉町 勝 ヒト呼吸化学調節系の動特性の定量評価 第 4 6 回日本生体工学会大会
- 7) 上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝、砂川 賢二 血行動態自動制御システムによる心臓酸素効率最適化 第 4 6 回日本生体工学会大会
- 8) 神谷 厚範、上村 和紀、水野 正樹、清水 秀二、砂川 賢二 閉胸下臨床医学現場で、非代償性重症心不全の血行動態を管理する、自動薬物治療装置 第 4 6 回日本生体工学会大会
- 9) 杉町 勝、李 梅花、鄭 燦、神谷 厚範、川田 徹 電気鍼による動脈圧反射系の修飾とその循環器疾患治療への応用 第 4 6 回日本生体工学会大会
- 10) 上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝、砂川 賢二 包括的循環平衡モデルの開発とその有用性 第 2 8 回日本循環制御医学会総会
- 11) 杉町 勝、上村 和紀、神谷 厚範、清水 秀二、宍戸 稔、砂川 賢二 包括循環平衡モデルに基づくバイオニック循環管理 第 2 8 回日本循環制御医学会総会
- 12) T. Kawada, T.Miyamoto, M.Li, A.Kamiya and M.Sugimachi Dynamic characteristics of sympathetic nerve activity response to Electroacupuncture at Zusanli in anesthetized cat. EXPERIMENTAL BIOLOGY 2007
- 13) M Sugimachi, T Kawada, A Kamiya, M Li, C Zheng, K Sunagawa Electrical Acupuncture Modifies Autonomic Balance by Resetting the Neural Arc of Arterial Baroreflex System. pp.5334-5337 IEEE EMB 2007
- 14) S Shimizu, T Shishido, K Uemura, A Kamiya, T Kawada, S Sano, M Sugimachi Right ventricle-pulmonary artery shunt for Norwood procedure is beneficial in reducing pressure-volume area and myocardial oxygen consumption compared to Blalock-Taussing Shunt: an in-silico analysis. European Society of Cardiology 2007
- 15) 水野正樹、神谷厚範、川田徹、宍戸稔、杉町勝 ムスカリン性 K⁺チャンネルは交感神経緊張の有無に関わらず迷走神経刺激に対する動的及び静的な心拍応答に貢献している 第 85 回日本生理学会総会

- 16) 川田徹、水野正樹、神谷厚範、宍戸稔聡、
杉町勝 血圧フィードバックによる電気鍼
を用いた交感神経抑制システムの開発 第
85 回日本生理学会総会

3. マスコミなどへの発表

日経ネットのニュース

神経刺激で心不全治療・国立循環器病センター
研などが装置試作(2007/12/25)

[http://health.nikkei.co.jp/news/med/index
.cfm?i=2007122400667hb](http://health.nikkei.co.jp/news/med/index.cfm?i=2007122400667hb)

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

【発明の名称】神経信号用プローバ、神経信号
出力装置、神経信号記録装置、神経刺激装
置及び神経信号入出力装置

【名称】神経信号用プローバ、神経信号出力装
置、神経信号記録装置、神経刺激装
置及び神経信号入出力装置

【発明者】神谷厚範、杉町 勝、桜井史敏、慶光
院利映

【出願日】平成 19 年 2 月 1 日

【出願番号】特願 2007-023501

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし

超小型神経センサー兼刺激治療装置の試作に関する研究

分担研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所）

研究要旨：

わが国は約30万人の慢性心不全患者を有し、各種薬物療法の進歩にも関わらず死亡率は依然として高い。慢性心不全では自律神経異常（交感神経増加・迷走神経低下）が病態を増悪させ、この神経治療が生存率を格段に改善することが動物実験で実証されている。しかし現存の薬物治療ではこれを治療困難であり、一方、電気的神経医療は連続モニター時間が2-3時間に限定され、また神経束内神経線維を選択刺激できないため臓器機能を個別に治療困難な欠点を有する。

そこで本研究は、自律神経を神経線維高選択的にモニターし且つ刺激できる神経装置の開発を目的とする。ヒト心不全の克服を目指して、MEMS (micro electronics machine system) 技術を駆使して、神経よりも細いナノ超微小針電極（～100本）を絶縁性高分子と集積化した超小型神経センサー兼刺激装置を開発する。簡単な外科手術によって、上下センサチップで神経をソフトに挟んで装着する。針電極は極めて細いため、神経線維を傷害せずに神経線維間に挿入でき低侵襲的で安全である。適当な電極の組合せから意図する神経線維の活動を長期安定に高選択的にモニターでき、且つ高選択刺激できる。さらにモニターした神経活動値を元に、神経刺激や他自律神経治療を閉ループ制御することにより、長期安定に自律神経を目標値に制御できる。

平成18年度（初年度）に試作した装置を基に、平成19年度は、長期間使用に耐えるようMEMS加工によって神経装置を改良した。針デバイス部はまず、Si製装置台座の裏面に針電極受部を形成（ウェットエッチング）、台座表面から針穴を貫通（ドライエッチング）、Si全面を絶縁被膜（熱酸化法）、酸化膜上にAu/Pt/Tiスパッタ成膜、フォトリソで配線パターン形成したフィードスルー基板を製作した。次に、裏面側から針電極を挿入、導電性樹脂でAu配線と導通、硬化型樹脂で電極固定、配線引き出しパッドからAu細線を接続、底板とSi台座をSi接着剤で接着し、裏面配線・電極部を完全シール保護した。この工程により電極・配線の接続・固定を格段に強固にできた。さらに、身体活動等による神経・装置のズレや損傷を克服するため、保護チューブ部を開発した。Siチューブ（φ800μm、長さ1.5mm）の曲面を開孔、針デバイス部を内部に固着し、対極曲面に切込みを入れた。この工程により、チューブ内腔の鍼電極アレイを末梢神経に装着し、チューブで保護できる構造とした。さらに保護チューブ全体をシリコンゲルで固定した。この神経装置は、世界最小レベルの電極アレイである。ヒト自律神経モニターに用いる神経は直径0.5-1.5cmであり、この仕様で50-150本の針電極を1本の神経に挿入できるため、実用に十分な空間分解能（神経線維選択能）であると考えられた。

主任研究者
神谷 厚範
国立循環器病センター研究所
循環動態機能部 室員

分担研究者
杉町 勝
国立循環器病センター研究所
循環動態機能部 部長

A. 研究目的

わが国は約30万人の慢性心不全患者を有する。薬物療法の進歩にも関わらず、慢性心不全の死亡率は依然として高く、5年以内に半数が死亡する。健常生体の心臓機能は、脳からの命令信号である自律神経によって適切に調節されている。しかし慢性心不全では自律神経調節が障害され、異常な交感神経増加・迷走神経抑制が生じている。これは心不全病態を増悪させる最重要因子であり、一方、研究チームは、これを是正する神経治療（迷走神経電気刺激）が、心不全死亡率を格段に低減することを小動物実験で実証した（*Circulation* 2004）。従って慢性心不全の制圧には、自律神経医療がその鍵を握る。しかしながら現存のヒト神経医療には多くの問題や限界があり、まず自律神経モニターは、神経束内の交感神経線維を選択困難であり2時間程度しか連続測定できない。また神経刺激は、神経束全体の刺激であるため迷走神経心臓枝以外の神経線維をも刺激してしまうため、副作用（求心性線維刺激による嘔吐等）を回避できない。心不全の克服には、自律神経を神経線維高選択的に長期安定にモニターし且つこれを制御するバイオニック医療（生体機能の異常や喪失をテクノロジーで代替する医療）装置が必要である。

そこで本研究は、自律神経を神経線維高選択的にモニターし且つ刺激できる神経装置の開発を目的とする。MEMS (micro electronics machine system) 技術を利用して、神経よりも細い超微小針電極を絶縁性高分子とアレイ集積化した超小型ナノ神経センサー兼刺激装置を開発する。簡単な外科手術によって、上下センサ

チップで神経をソフトに挟んで装着する。針電極は極細なため神経線維を傷害せずに線維間に挿入でき低侵襲・安全であり、適当な電極の組合せから意図する神経線維の活動を高選択的に長期安定にモニターでき且つ刺激できる。交感神経は下肢浅部の腓骨・脛骨神経内の交感神経線維をモニターし、迷走神経は頸部迷走神経内の心臓枝をモニターする。さらに、モニターした神経活動値を基に、神経刺激や他自律神経治療（開発済み等）を閉ループ制御することによって、自律神経を目標値に制御できる。

また、研究チームは頸部吸引装置（国際特許）および体表刺激装置（国内特許）による自律神経の閉ループ制御治療の開発に成功しており、これを本装置と融合させると、自律神経を目標値に長期安定に制御できる、全く新しい統合的な自律神経自動治療システムを構築できると思われ、心不全克服に向けた実用化を目指す。さらに、研究チームは心不全循環管理を支援する自動薬物治療システム（国際特許）の開発に既に成功し、これは、本装置を含めた自律神経自動治療システムと融合可能であるため、血行動態と自律神経を同時に自動治療する統合的な心不全治療システムを創出できると期待される。本研究は神経機能異常を機械で代替するバイオニック医療であり、生体機能異常を人類がテクノロジーで克服する新時代の幕開けとなる。研究終了後3年以内には、心不全治療に臨床応用する予定である。また本装置は将来的には、自律神経治療のみでなく、末梢神経障害、痒み、慢性疼痛等の難治性疾患治療にも応用できる可能性を秘める。

B. 研究方法および結果

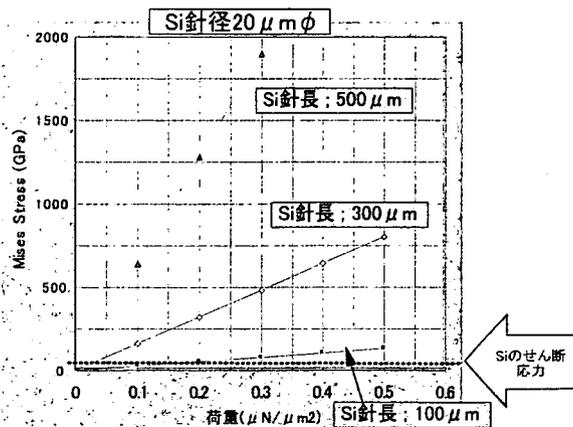
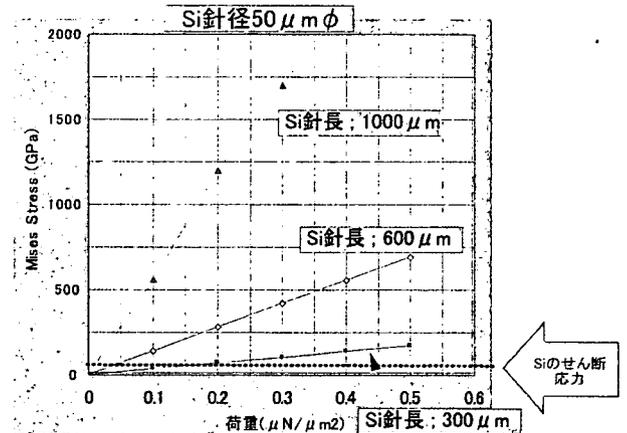
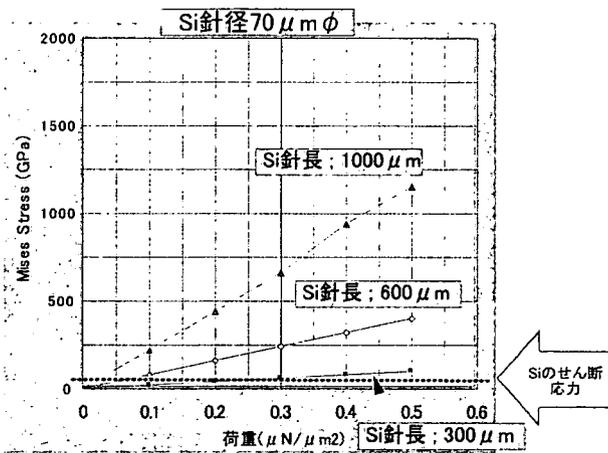
MEMS (micro electronics machine system) 技術を駆使して、超小型ナノ神経センサー兼刺激装置を開発する。

1. 針剤の検討

神経活動を記録するためのマイクロサイズの鍼状神経電極の試作を行う上で、まず鍼材として、MEMS加工技術により針状の構造形成および導通配線などの形成が可能なシリコン (Si) と、 $100\mu\text{m}\phi$ 未満の細い線材が使用可能で樹脂コー

トなども問題がなく、弾力性も富むタングステンを鍼の構成材とした場合の、夫々の機械的強度を有限要素法を用いた応力シミュレーションにより検討した。これは、自律神経活動長期記録装置を検体に装着するときに装置の針部分にかかる力、装置装着後の検体の運動により装置の針部分にかかる力を計算し、装置の機械強度設計の基礎データと用いられる。有限要素法応力シミュレーションには、CoventorWare 2005を使用した。せん断応力の針長さと、印加荷重依存性のシミュレーション結果を示す。

< Si 製鍼の機械強度シミュレーション >



針径に対する許容針高さの推測

Si 針径 $70\mu\text{m}\phi$ の場合 : 高さ $300\mu\text{m}$ 程度

Si 針径 $50\mu\text{m}\phi$ の場合 : 高さ $300\mu\text{m}$ 未満

Si 針径 $20\mu\text{m}\phi$ の場合 : 高さ $200\mu\text{m}$ 以下

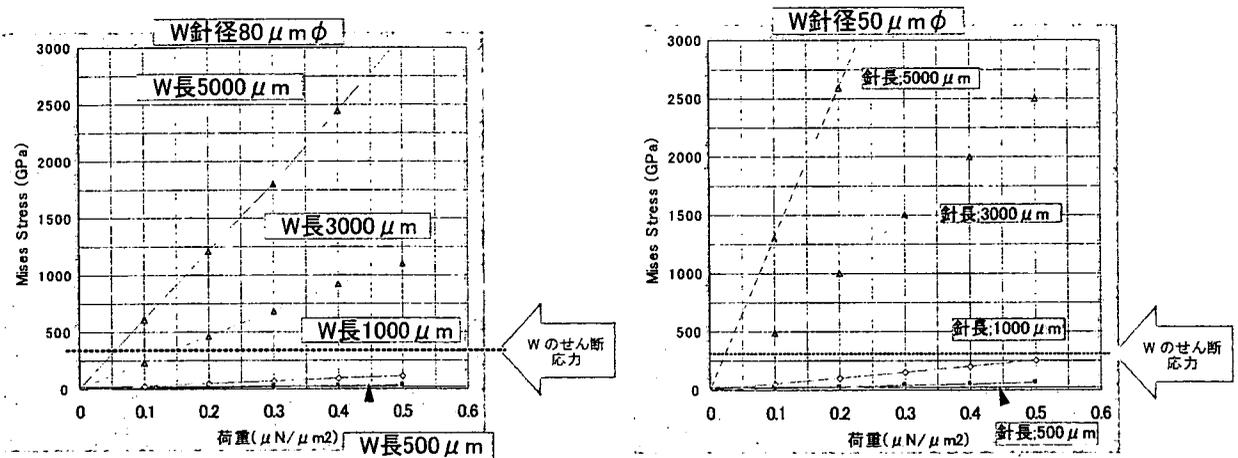
以上のシミュレーション結果から、次のように考察された。

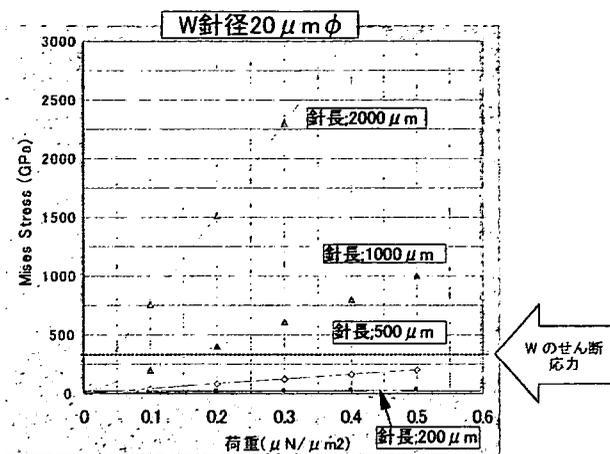
- 1) 針部分に発生する応力は針底部（Box-SiO₂膜と接着している面）に最大応力が発生する。
- 2) 応力は針長さの増加に比例しているため、神経記録装置の機械強度を保つには針の長さを適切に設定して折れにくい構造にする必要がある。
- 3) しかしながら、単結晶Siのせん断応力（～

20 GPa) を考慮すると、今回のシミュレーションから得られる装置寸法仕様は、針長さ300 μm程度、最大印加荷重0.2 μN/μm²以下と思われる。ヒト自律神経モニターに用いる神経は直径0.5-1.5 cmであり、針長は、少なくとも1mm程度の長さが必要である。従って、Si針は、実用化に不向きであると考えられた。

<タングステン製鍼の機械強度シミュレーション>

タングステン（W）製自律神経活動記録装置の断面形状シミュレーションし、針にかかる応力を計算した。シミュレーションには、下記のような3次元ソリッドモデルと、メッシュを用いた。せん断応力の針長さ、印加荷重依存性のシミュレーション結果を示す。





針径に対する許容針高さの推測

W針径 80 μ φ の場合 : 高さ 3mm 程度まで

W針径 50 μ φ の場合 : 高さ 2mm 程度まで

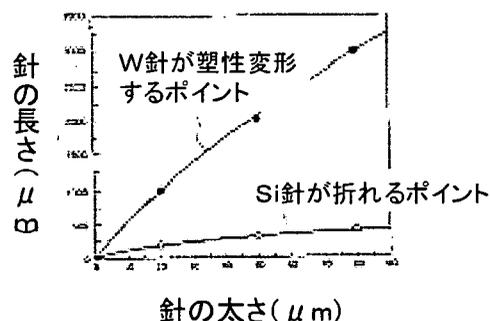
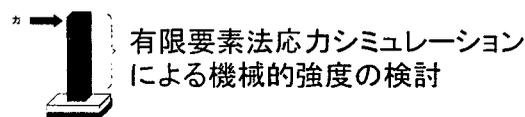
W針径 20 μ φ の場合 : 高さ 1mm 程度まで

以上のシミュレーションから、次のように考察された。

- 1) 針部分に発生する応力は針の基板出口部分を支点にしているが、出口付近から根元上まで応力が分散し、Siよりも弾性があることが分かる。
- 2) 応力は針の長さが増加するに従い増加するため、神経記録装置の機械強度を保つためには極力針の長さを短くするべきであるが、Si針よりは弾性力も大きく、耐せん断応力値も高いので、針の長さを長く設定できる。
- 3) Wのせん断応力 (~300 GPa) を考慮すると、今回のシミュレーションから得られる装置寸法仕様は、針長さ1~3mm (針径20~80 μ m) / 最大印加荷重 0.2 μ N / μ m² であると考えられる。

上記の、SiとWを材質とした針の、シミュレーション結果から、Siのストレート鍼とWストレート鍼では、同じ太さで約1桁の耐応力性の差があることが分かった。Siは加工しやすくより小型化したデバイス製作には有効であると考えられるが、Si鍼を使用する場合はストレート構造では折れやすく、神経束中で折れた場合には神経障害へ発展する危険性も想定される。従って、神経活動を安

全かつ的確に記録し、且つ刺激する実用型デバイスとして、W鍼を針材とするのが望ましいと考えられた。



- ・Si針は、機械的強度が弱く、実用に不向き
- ・W針は、機械的強度・耐剪断応力性に優れ (針全体に応力分散) 自由な針長の微細電極アレイを製作可能

2. W針電極アレイの1次試作

針材をタングステンに決定し、安全生体材料 (パリレン) を薄膜コート (2 μ m) し、電解エッチングで先端ナノ先鋭化処理し、ウサギ腓骨・脛骨神経への刺入テストによって、神経膜貫通性や強度の点から針シャフト径を50 μ mと決定した。