

2008(2003)A

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20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 神谷 厚範

平成21(2009)年 3月

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20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 神谷 厚範

平成21（2009）年 3月

# 目次

## I. 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	1
--	---

国立循環器病センター研究所  
神谷 厚範

## II. 分担研究年度終了報告書

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	16
---------------------------	----

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	27
---------------------	----

厚生労働科学研究費補助金（萌芽の先端医療技術推進研究事業）

平成20年度 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

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・19年度に試作した装置を基に、平成20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改良し、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、保護チューブ内面に2基の針デバイス（針電極アレイ）を互い違いの方向に固着装填させた新しい神経装置を開発した。これにより、動物の体動が大きくても（非拘束）長期間安定に作動するように、神経機械インターフェースの耐用性と機能性を改善した。この装置を慢性動物実験（ウサギ等）で実際に試し、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、循環管理治療と融合した自律神経治療システムを試作構築した。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。

分担研究者

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

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。健全生体の心臓機能は、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

## 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兼刺激装置用の針（直径100nm、長さ100 $\mu$ 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、先ず、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 $\mu$ 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 $\mu$ mと決定した。

このW針を電極間隔100 $\mu$ 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。

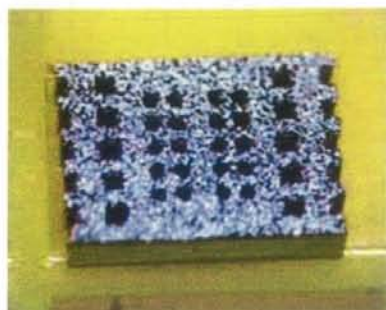
<鍼電極>



<鍼電極>



<台座>



<電極アレイ>



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（ $\phi 800 \mu\text{m}$ 、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>





<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>

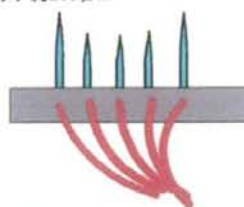


A. スペーサーの検討

そこでまず、保護チューブ内にスペーサーを挿入する方法を考案した。保護チューブに適当な切り込みを入れて、そこから神経に鍼電極アレイを装着し、神経表面（電極アレイと対面）にスペーサーを入れて、保護チューブを手術糸（予め装置に付着）で閉じる仕様である。

<鍼電極アレイ>

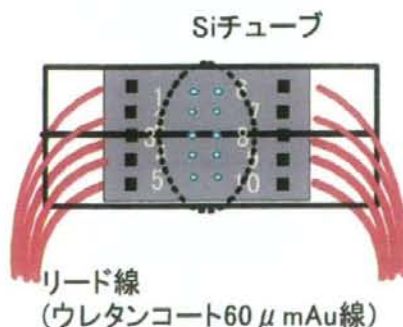
鍼(50  $\mu\text{m}$   $\phi$  W線材、バリレン5  $\mu\text{m}$ 厚コート )  
 高さ450~ $\mu\text{m}$  2列 6ピン+サイド4ピン ~700  $\mu\text{m}$   
 鍼ピッチ約200  $\mu\text{m}$

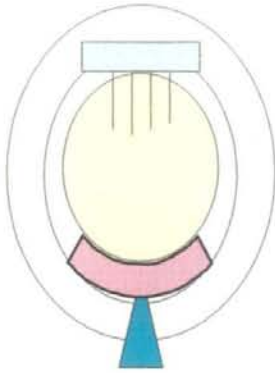


平成20年度は、身体活動に伴う体動によって起こり得る、電極アレイの破損、神経からの電極アレイの離脱などを防止するため、神経装置の構造を発展改良した。

まず、保護チューブは神経径よりも太く、神経径の個体差や部位差によっては、チューブ内の電極アレイを神経に装着した際に、あそびが出来てしまう。このあそびが大きいと、身体活動によって電極アレイが神経から離脱する原因となり得る。

<鍼電極アレイと保護チューブ>





青：鍼電極アレイ

白：保護チューブ（S i）

黄：神経

赤：スペーサー（S i）

緑：保護チューブ切り込み



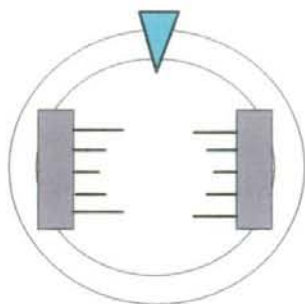
保護チューブは内径1.5mm、外径2.5mm



これを実際に小動物の頸部迷走神経および下肢脛骨神経・腓骨神経に装着を試みた。しかしながら、保護チューブ内のあそびをなくし空間的に充填するように、スペーサーの大きさを調節するのが困難なために、強固に且つ神経に無理な力がかからない程度に神経を電極アレイを圧着できた例もあった。しかし一方、スペーサーが過少なためにあそびが残り装着後に装置が神経から外れる例や、逆にスペーサーが過大なために神経に損傷をきたす例もあった。本装置は外科的手技によって神経へ装着するが、保護チューブの切り込み部分からしか神経を観察できないために術野が狭く、目視下によってもスペーサーの大きさを調整するのは困難であった。体重2.5Kg程度のウサギ(Japanese white rabbit)の場合、頸部迷走神経の直径は1・2mm $\varnothing$  下肢脛骨神経は1・2mm $\varnothing$  腓骨神経はそれよりの細く0.5-1mm $\varnothing$ 程度であるが、個体差も大きい。したがって、保護チューブの大きさを十分な種類（例えば、0.1mm毎など）、揃える必要があるが、その入手は困難であると思われた。

B. マルチ電極アレイの検討 (対面型)

そこで次に、2基の電極アレイを対面させて保護チューブ内に装填し、これらで神経を左右 (神経軸索方向と直交する方向) から挟むような仕様を考案した。保護チューブの切り込みを手術糸で閉じる



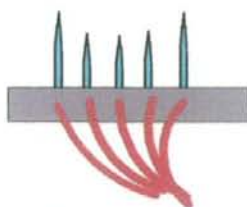
灰: 電極アレイ

白: 保護チューブ (Si)

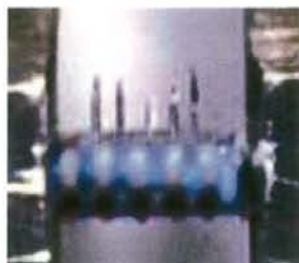
青: 保護チューブ切り込み

<電極アレイ>

電極(50 $\mu$ m $\phi$ W線材、バリレン5 $\mu$ m厚コート)  
高さ200 $\sim$ 450 $\mu$ m 2列 6ピン/サイド4ピン  $\sim$ 450 $\mu$ m  
電極ピッチ約200 $\mu$ m



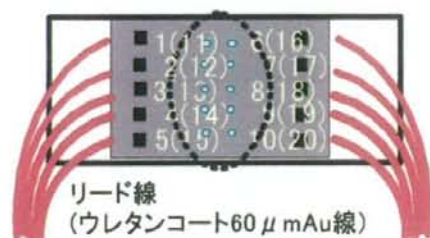
<電極アレイ 1 (10本)>



<電極アレイ 2 (10本)>



<対面した電極アレイと保護チューブ>



No.MCSK0805\_28AC

段差なし電極・2列 2台並列配置タイプ。  
電極高さ平均 200 $\sim$ 450 $\mu$ m サイドのみ450 $\sim$ 450 $\mu$ m  
0.5 $\times$ 1.0Siチューブをリード線と一体化しています。  
また電極部のSiカバーは内径1.5 $\phi$ のものになっています。  
電極端子は新構造のものにしました。





保護チューブは内径1.5mm, 外径2.5mm



これを実際に小動物の頭部迷走神経および下肢脛骨神経・腓骨神経に装着を試みた。しかしながら、対面する鍼電極アレイと、小さな保護チューブ切り込のために空間的な余裕が小さく、鍼電極アレイ2基をうまく神経に装着するのは、技術的に困難であった。保護チューブの切り込みを大きくすると、手術は若干やり易くなるが、保護チューブを手術糸で閉じる際の張力が増すため、手術や耐久性が難しくなる。また保護チューブをSiからもっと柔らかい素材に代えれば、装着手術の操作性が増し、手術はやり易くなるが、神経保護の安定性や耐久性の低下が懸念された。

#### C. マルチ鍼電極アレイの開発（非対面型）

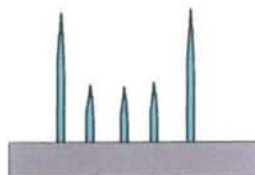
そこで次に、2基の鍼電極アレイを対面させずに、保護チューブの長軸位置をずらしてチューブ内に装填する仕様を考案した。鍼電極アレイは対面していないため、装置装着手術は鍼電極アレイ単基型と同程度であり、くみし易い筈である。また、2基の鍼電極アレイは互いに逆向きに配置されるため、神経への鍼電極の接着を相補的に高め維持し、神経からの電極離脱を防止するように期待された。

#### C-1) 装置構造の開発

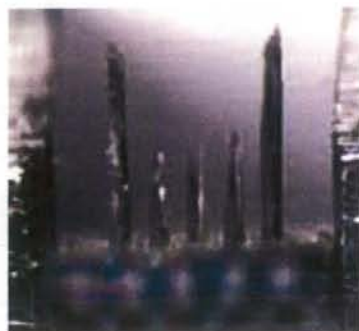
電気配線のない装置（保護チューブの糸もなし）を試作し、装置構造を検討した。

#### <鍼電極アレイ>

鍼(50 $\mu$ m $\phi$ W線材、バリレン5 $\mu$ m厚コート)  
高さ500 $\sim$ 1000 $\mu$ m 2列 6ピン+サイド4ピン $\sim$ 1000 $\mu$ m  
鍼ピッチ約200 $\mu$ m



#### <鍼電極アレイ1（10本）>

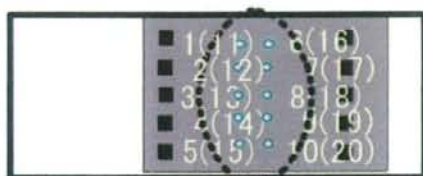


< 鍼電極アレイ 2 (10本) >



(保護チューブは内径1.5mm, 外径2.5mm)

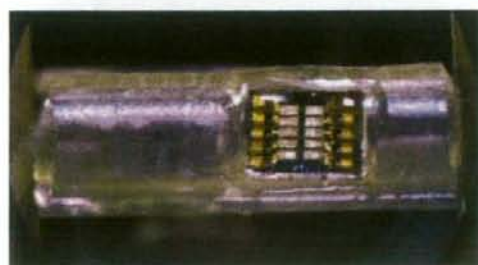
< 非対面鍼電極アレイ 2 基と保護チューブ >



これを実際に小動物の頸部迷走神経および下肢脛骨神経・腓骨神経に装着を試みた。すると、設計時の狙いの通り、装置装着手術はやり易く、鍼電極アレイを1基ずつしっかりと神経に装着することが出来た。

No.MCSK0806\_30AC

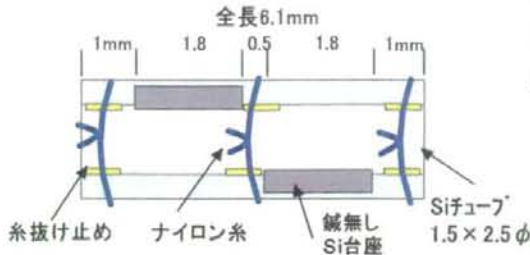
段差なし鍼・2列 2台並列配置タイプ。  
 鍼高さ平均 500 $\sim$  $\mu$ m サイドのみ1000 $\sim$  $\mu$ m  
 鍼部のSiカバーは内径1.5 $\phi$ のものになっています。  
 電気配線は施してありません。



C-2) 保護チューブの開発

次に、この非対面型マルチ鍼電極アレイに適した保護チューブの開発に取り組んだ。保護チューブの切り込み角度、切り込みを閉じるための手術糸の付け方を含めた構造を様々に試した。その結果、保護チューブの切り込みは90 $^{\circ}$ 、手術糸は保護チューブ長軸方向に3セット(6本)が最適であると判明した。

実際に小動物の頸部迷走神経に保護チューブをはめて、手術糸（上図の青糸）で切り込みを閉じた所、手術糸が切れないように適切な張力で閉じることが出来る構造だと判明した。



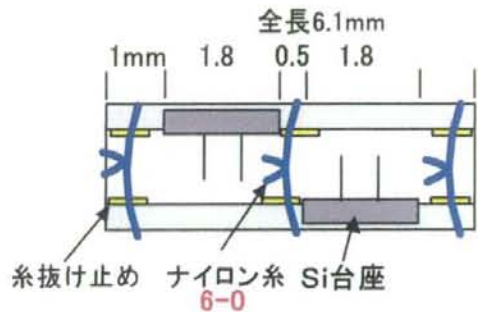
No.MSKS0807\_8ZY.WD\_33

2台座ずらし横置きタイプ。  
鍍台座部のSiカバーは内径1.5φのものです。  
今回はW鍍無し・Si台座のみ。  
上部の切り込みをナイロン糸で縛って閉じるようになってます。  
電気配線は施してありません。



### C-3) 全体の開発

上記開発要素を統合して、非対面型のマルチ鍍電極アレイを開発した。



No.MSKS0808\_13ZY.WD\_38

2台座ずらし横置きタイプ。  
鍍台座部のSiカバーは内径1.5φのものです。  
鍍高さ平均400μm サイドのみ700μm  
バリレコートなし  
ナイロン糸の長さは約6cmです。  
電気配線は施してありません。  
Si台座は500μm厚となっております。

### <鍍電極アレイ1 (10本)>



< 鍼電極アレイ 2 (10本) >



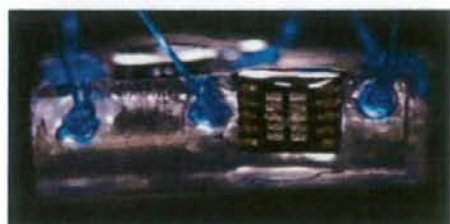
< 非対面鍼電極アレイ 2 基と保護チューブ >

90度チューブ切れ込み

Siチューブ  
1.5 × 2.5 φ



開発した装置を、実際に小動物の頸部迷走神経および下肢脛骨神経・腓骨神経に装着を試みた。2基を装着し、手術糸で保護チューブの切り込みを閉じると、互いに逆向きに配置された鍼電極アレイが相補的に神経接着を高め、非常に安定していた。神経機械インターフェイスとして、優れた装置構造であると考えられた。



#### D. 自律神経活動の測定

麻酔下（ネブタール）下に、動物（ウサギ）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66通りから、循環調節（血管収縮）性交感神経活動を選択的にモニターできた。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。この後、麻酔から覚醒させた。

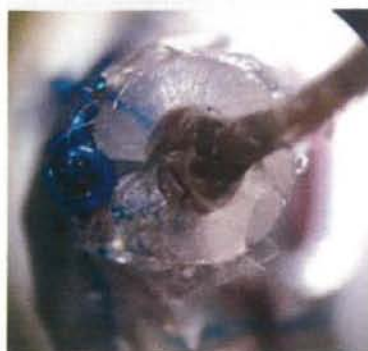
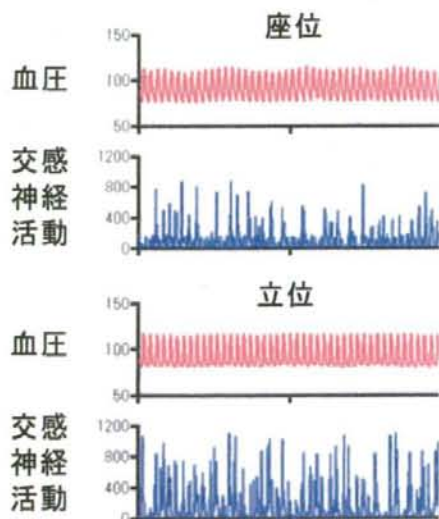
数週間後（1-8W）、浅麻酔下に動脈から血圧を測定し、麻酔から覚醒させた。意識化自由

行動下において、上記ウサギ腓骨・脛骨神経から交感神経活動を測定し、同時に血圧を測定したところ、座位と立位においてこれらを測定できた。立位血圧は座位と同様（93 mmHg）であったが、交感神経活動は座位の150%に増加していた。これは、意識化の四足動物に、起立性の交感神経緊張が起こることを示す興味深いデータである。また、他状況下の意識下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。

#### E. 実験後の装置観察

開発した装置を、小動物（ウサギ）の頸部迷走神経および下肢脛骨神経・腓骨神経に装着して体内へ挿込み、2ヶ月くらい後に、装置状態を観察した。この長期間、動物は拘束されずに活動するため、相当程度の体動による装置の損傷が懸念された。しかし、実際には装置の損傷はなく、また神経への装置装着は良好に保持されていた。したがって、開発したマルチ鍼電極アレイ（非対面型）は耐久性の優れた神経機械インターフェイスであると考えられた。

### 意識化ウサギの 起立性交感神経緊張





#### <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

Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. Servo-Controlled Hind-Limb Electrical Stimulation for Short-Term Arterial Pressure Control. *Circ J* 2008 (in press)

Yamamoto H, Kawada T, Kamiya A, Kita T, Sugimachi M. Electroacupuncture changes the relationship between cardiac and renal sympathetic nerve activities in anesthetized cats. *Auton Neurosci*. 2008 Dec 15;144(1-2):43-9. PMID: 18990613

Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M. Accentuated antagonism in vagal heart rate control mediated through muscarinic potassium channels. *J Physiol Sci*. 2008 Dec;58(6):381-8. PMID: 18842163

Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Akiyama T, Kamiya A, Mizuno M, Takaki H, Sunagawa K,

Sugimachi M. Contrasting effects of intrinsic operation and extrinsic activation of presynaptic  $\alpha$ 2-adrenergic inhibition on sympathetic heart rate control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Nov;295(5):H1855-66. PMID: 18757478

Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Sep;295(3):H1081-H1089. PMID: 18586892

Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M. Upright tilt resets dynamic transfer function of baroreflex neural arc to minimize the pressure disturbance in total baroreflex control. *J Physiol Sci*. 2008 Jun;58(3):189-98. PMID: 18471343

Kamiya A, Michikami D, Iwase S, Mano T. Decoding rule from vasoconstrictor skin sympathetic nerve activity to nonglabrous skin blood flow in humans at normothermic rest. *Neurosci Lett*. 2008 Jul 4;439(1):13-7. PMID: 18502048

##### 2. 学会発表

M. Mizuno, A. Kamiya, T. Kawada and M. Sugimachi Muscarinic potassium channels play a significant role in the negative chronotropic response with or without background sympathetic tone. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2008

神谷 厚範、杉町 勝 自律神経活動をモニター且つ刺激するマルチ電極MEMS神経装置の開発 第47回日本生体医工学会大会

水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、穴戸 稔聡、杉町 勝 交感神経緊張はムスカリンK+チャンネルによる徐脈作用の迅速性に影響を及ぼさない 第47回日本生体医工学会大会

清水 秀二、穴戸 稔聡、川田 徹、水野 正樹、日高 一郎、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 Ebstein奇形における右房化右室が2心室修復術後の心機能に与える影響 第47回日本生体医工学会大会

川田 徹、清水 秀二、水野 正樹、神谷 厚範、穴戸 稔聡、杉町 勝 血圧制御のための電気鍼の刺激強度調節システムの開発 第47回日本生体医工学会大会

M.Sugimachi, T.Kawada, H.Yamamoto, A.Kamiya, T.Miyamoto, K.Sunagawa  
Modification of Autonomic Balance by Electrical Acupuncture Does Not Affect Baroreflex Dynamic Characteristics 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society

M.Sugimachi, K.Uemura, T.Shishido, A.Kamiya, S.Shimizu, K.Sunagawa Theoretical and experimental demonstration of minimizing O<sub>2</sub> consumption under preserved hemodynamics in heart failure XVIII th Cardiovascular System Dynamics Society

水野 正樹、川田 徹、神谷 厚範、穴戸 稔聡、杉町 勝。ラット交感および迷走神経刺激に対する動的心拍数応答。第101回近畿生理学談話会

清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、水野 正樹、神谷 厚範、穴戸 稔聡、杉町 勝。心臓マイクロダイアリシス法による心房アセチルコリン濃度の定量化。第101回近畿生理学談話会

3. マスコミなどへの発表  
なし

#### 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・19年度に試作した装置を基に、平成20年度は長期間の使用に耐えるよう神経装置を改良した。MEMS加工によって、保護チューブ内面に2基の針デバイス（針電極アレイ）を互い違いの方向に固着装填させた新しい装置構造を開発することによって、非拘束下の動物の体動によっても神経から鍼電極アレイが抜けたり外れたりせず、安定に機能するような神経機械インターフェイスに高質化できた。この装置構造は、様々な径の神経に応用可能と思われ、将来の装置の実用化に有用であると考えられる。

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、上下センサー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。

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。