

2008(2003B)

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

H18-20年度 総合研究報告書

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

H18-20年度 総合研究報告書

主任研究者 神谷 厚範

平成21(2009)年 3月

目次

I. 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. 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	33
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	67

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）

総合研究報告書（平成18-20年度）

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）

わが国は約100万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非常に高い。慢性心不全では自律神経異常が、その増悪・治癒に最重要である。研究チームは、自律神経異常（交感神経増加・迷走神経低下）を是正する電氣的神経治療が、心不全生存率を格段に改善することを小動物実験で実証した（Circulation 2004）。しかし、現存のヒト神経医療は、臨床応用を阻む多くの問題や限界がある。まず、神経モニターは1時間程度の交感神経モニターに限定され、また、神経刺激は神経束全体刺激のため目的外の神経線維刺激による副作用（求心性線維刺激による嘔吐等）を回避できない。従って慢性心不全の制圧には、自律神経活動を長期間モニターし且つ制御治療できる、全く新しいハイテク医療装置の開発が必要であり、その鍵を握る。

そこで本研究は、MEMS技術を駆使して、多数の微小針電極を集積アレイ化した超小型ナノ神経センサー兼刺激装置を開発することを目的とした。この神経装置の特長は、神経線維高選択性である。簡単な外科手術で体表浅部の頸部迷走神経及び下肢脛骨・腓骨神経に装置を装着すると、適当な電極の組合せから迷走神経心臓枝および交感神経活動を検出し長時間連続モニターでき、更にその電極刺激によって、副作用なく迷走神経心臓枝を高選択刺激できるような装置を目指す。針電極は極細なため組織傷害性が低く安全であると期待され、さらに、モニターした神経活動値等をもと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って自律神経を目標値に制御することを目指した。

連携企業（株）メムス・コアと共に装置の試作開発に成功した（世界初、国内特許出願一特願2007-023501）。まず初年度（H18）に、装置開発の鍵を握る、神経膜をソフトに貫き且つ十分な機械的強度を持つ神経機械インターフェイス（微小針電極アレイ）を開発した。有限要素法応力シミュレーションによって電極材料を極細線材・高弾力性・樹脂コート適合性の全てを満たすタングステン（W）に決定し、ウサギ神経への刺入実験によって最適な針シャフト径を50 μm と決定した。このW線に安全生体材料（パリレン）を薄膜コート（2 μm ）し電解エッチング先端先鋭化した（ナノ先端のみで神経刺激測定）W微小針電極を、12本集積化（電極間隔100 μm ）して、世界最小レベルの電極アレイ神経装置を開発した。この装置を急性動物実験（ウ

サギ)において植込み、下肢浅部の腓骨・脛骨神経から交感神経活動を選択モニターし(安静時活動およびストレス負荷への反応等)、また頸部迷走神経から迷走神経心臓枝の活動の選択モニターおよび選択刺激に成功した(世界初)。本装置は、末梢神経の神経束全体から、微量の自律神経線維の活動を抽出できるため、神経医療従来法よりも優れている。次年度(H19)に、MEMS技術によって神経装置の耐用性を改良した。針デバイス部は、フォトリソ及びドライ・ウェットエッチング技術でSi台座を構造形成し、Au/Pt/Tiメタル膜で配線電極パターンを形成、針電極とAu線を接続固定し、装置を絶縁被覆することによって、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、針デバイス(針電極アレイ)をSiチューブ($\phi 800\mu\text{m}$, 長さ1.5mm)の内面に固着し、そのSiチューブを神経にはめ込むことによって、チューブ内腔の鍼電極アレイを神経に装着するインターフェイスシステムを開発し、さらに保護チューブ全体をシリコンゲルで固定した。さらに最終年度(H20)は、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、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イスの耐用性と機能性を改善した。

本神経装置を慢性動物実験(ウサギ等)で実際に試し、装着後8週間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(特願2005-345307, 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(交感神経緊張迷走神経抑制・交感神経抑制迷走神経緊張など)する動物治療実験にも成功した。さらに自律神経治療を心不全循環動態自動薬剤治療システムとの融合を図った。一方、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。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。心不全治療・自律神経治療への臨床応用を目指し、さらに末梢神経障害、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。

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

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

A. 研究目的

わが国は約30万人の慢性心不全患者を有す

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。

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 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、現在のベ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、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

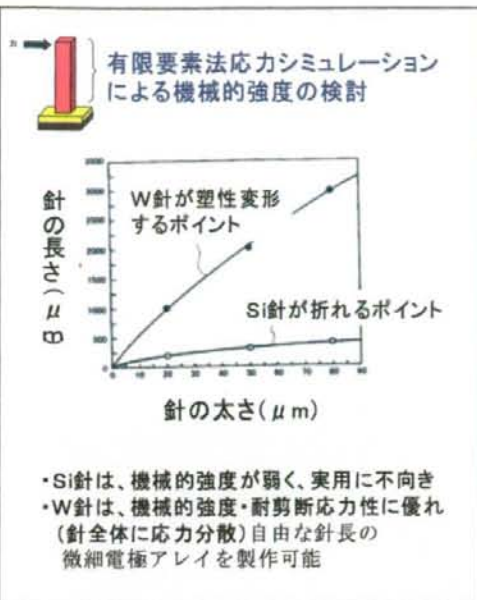
上記全体計画の⑤を行う。④で開発した統合的自律神経自動治療システムを、既に開発済みの心不全循環動態自動薬剤治療システムと融合して、循環動態（心拍出量・心臓充満圧・血圧）から循環特性（ポンプ機能・有効循環血液量・血管抵抗）を連続診断し、同時に自律神経を連続モニター（診断）すると共に、循環動態と自律神経を自動的に最適化するような、包括的な心不全自動治療システムを構築する。この治療効果を、心不全モデル動物実験で検証する。また、組織生化学的解析等によって神経障害の有無を検討し、装置の安全性を確認する。

C. 研究結果

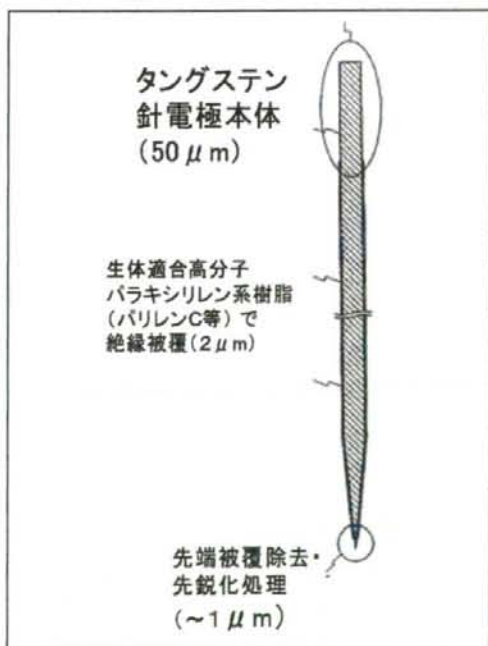
平成18年度

H18-1. 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（2μm）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50μmと決定した。



このW針を電極間隔 $100\mu\text{m}$ 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 $0.5\text{--}1.5\text{cm}$ 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。

<装置全体>

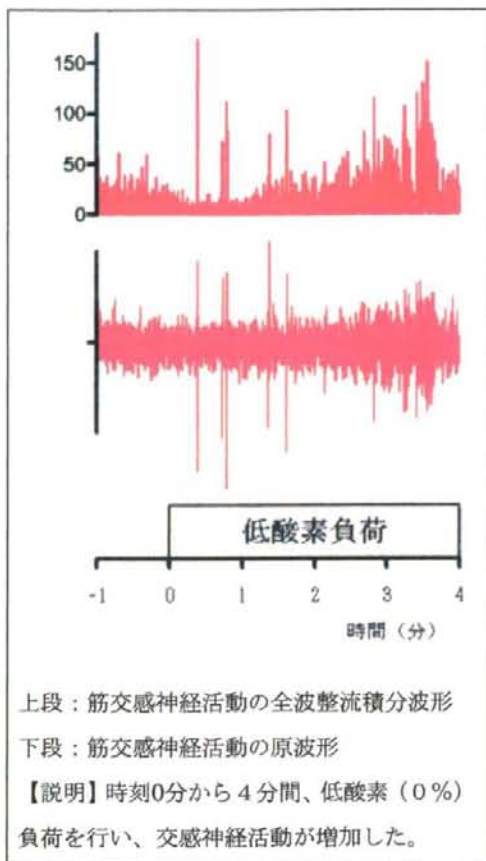


<電極アレイ>

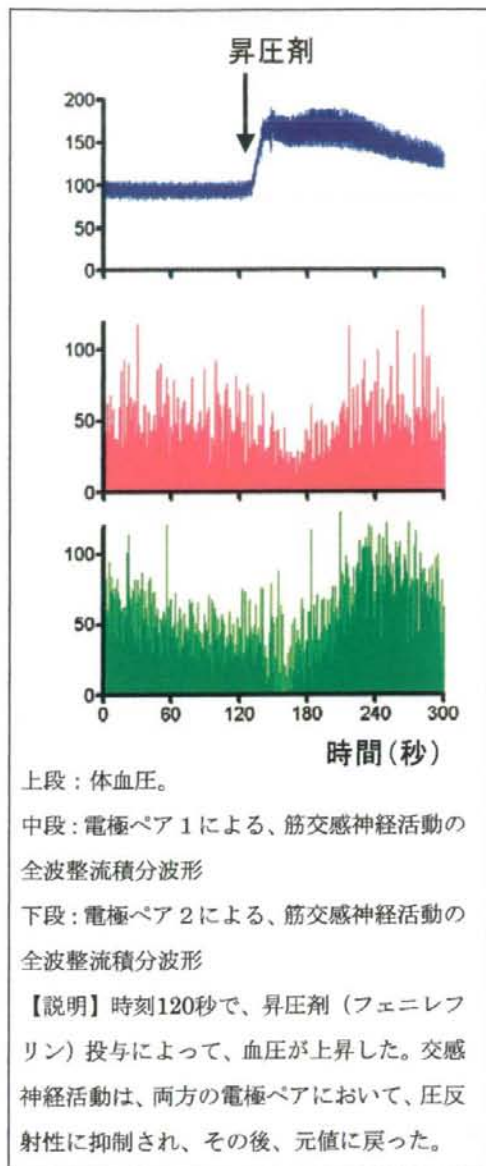


H18-2. 自律神経活動の測定

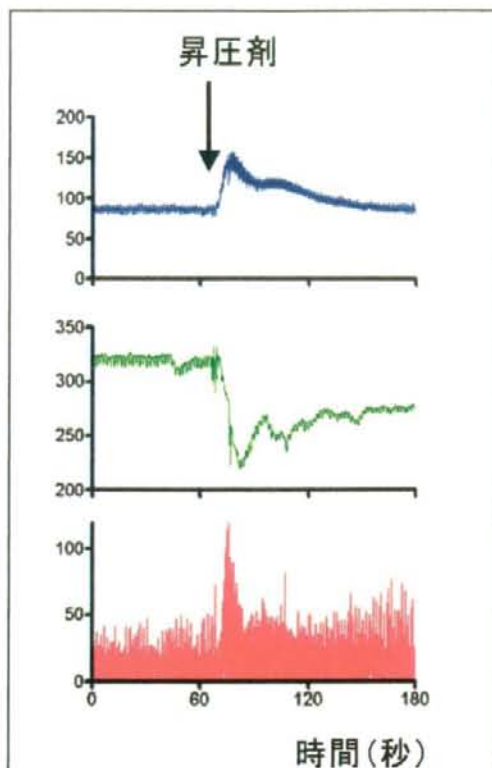
当装置を用いて、急性動物実験（ウサギ）を行った。麻酔は、ウレタンと α -クロラロースで行い、呼吸は、人工呼吸器で管理した。下肢皮膚を切開して、腓骨・脛骨神経を剖出し、この神経装置をソフトに装着して、植え込んだ。このウサギ腓骨・脛骨神経はヒトよりも10倍細い（径 $1\text{--}1.5\text{mm}$ ）ため、電極アレイの神経線維選択能はヒト神経の場合よりも小さいが（約10%）。しかし、12本の電極からの、適当な2電極の組合せから、循環調節（血管収縮）性交感神経活動を選択的にモニター（安静時活動および低酸素ストレス負荷による増加反応）することに成功した。



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、モニター的安全性が高まる。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。

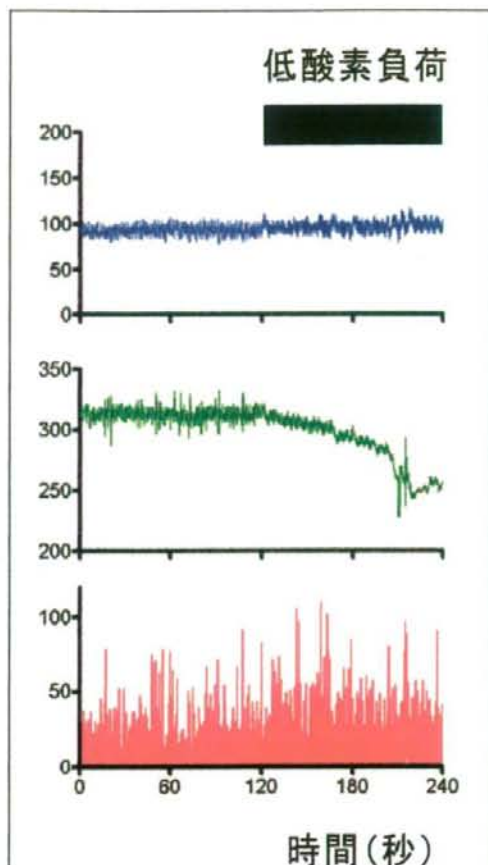


上段：体血圧。

中段：心拍数

下段：頸部迷走神経活動の全波整流積分波形

【説明】時刻60秒で、昇圧剤（フェニレフリン）投与によって、血圧が上昇した。迷走神経活動は、圧反射性に大きく増加し、その後、低下したものの元値よりも高値を維持した。この神経活動の反応様式より、頸部迷走神経の心臓枝の活動と考えられた。



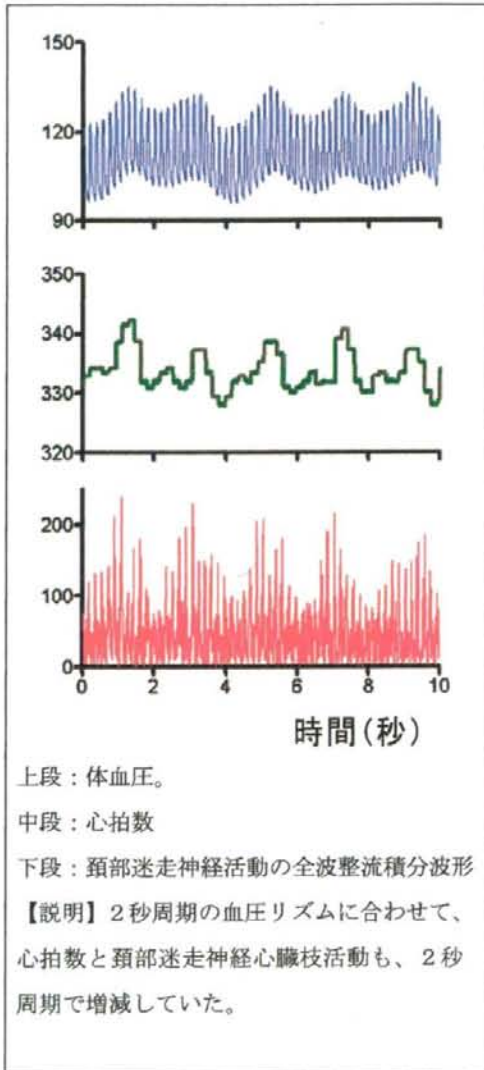
上段：体血圧。

中段：心拍数

下段：頸部迷走神経活動の全波整流積分波形

【説明】時刻120秒から2分間、低酸素（0%）負荷を行い、迷走神経活動が増加した。心拍数は低下した。この神経活動の反応様式も、頸部迷走神経の心臓枝の活動と考えて、合理性があると思われる。この迷走神経増加反応は、心拍数を低下させて、心筋酸素消費量を減らす合目的性があると思われる。

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。



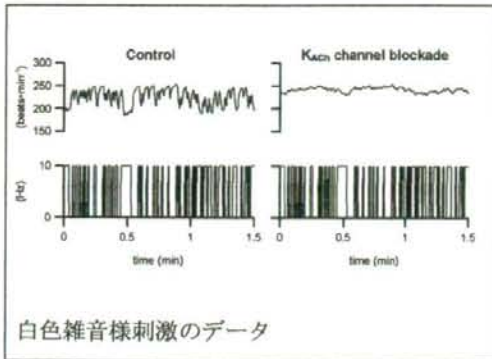
これら神経は、内在する神経線維の殆どが運動線維や求心性線維であり、自律神経線維は極一

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。

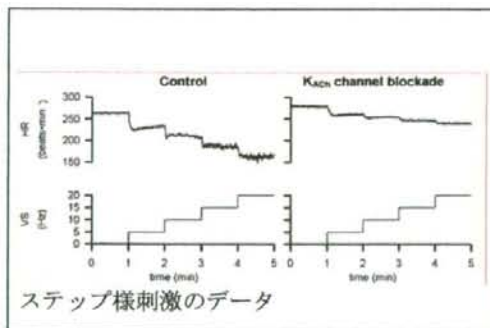
H18-3. 迷走神経刺激に対する心臓応答の解明

迷走神経刺激治療を開発するには、心筋細胞の応答機序を解明することが必要である。迷走神経刺激による徐脈は、神経終末より放出されるアセチルコリン(ACh)がアデニル酸シクラーゼを抑制し交感神経性頻脈作用に拮抗する間接作用と、AChがムスカリン性 K^+ チャネル(K_{ACh})に作用して細胞過分極を引き起こす直接作用の、二つの作用機序で起こることが知られている。しかしながら、迷走神経刺激性の徐脈作用の全体において、AChの直接作用と間接作用がそれぞれの程度に作用しているか、またそれぞれの動的な反応特性の違いは明らかでない。そこで本研究は、迷走神経刺激から心拍数への伝達関数を求め、これがACh直接作用を担う K_{ACh} を選択的に遮断するtertiapinの投与によって、どう変化するかを検討した。

そこで、まず、麻酔下・人工呼吸管理下のウサギを対象に、左右の頸動脈神経、大動脈減圧神経、および迷走神経を頸部レベルにて除神経して、動脈圧反射系による心拍数変動を最小にした。切除した右迷走神経心臓側の中枢端に刺激電極を取り付け、2値(0-10Hz)の白色雑音法を用いて右迷走神経刺激を行った。刺激持続時間は2 msecに固定し、刺激電圧は、10 Hzの刺激で心拍数が50bpm低下する電圧に調整した(2-6V)。

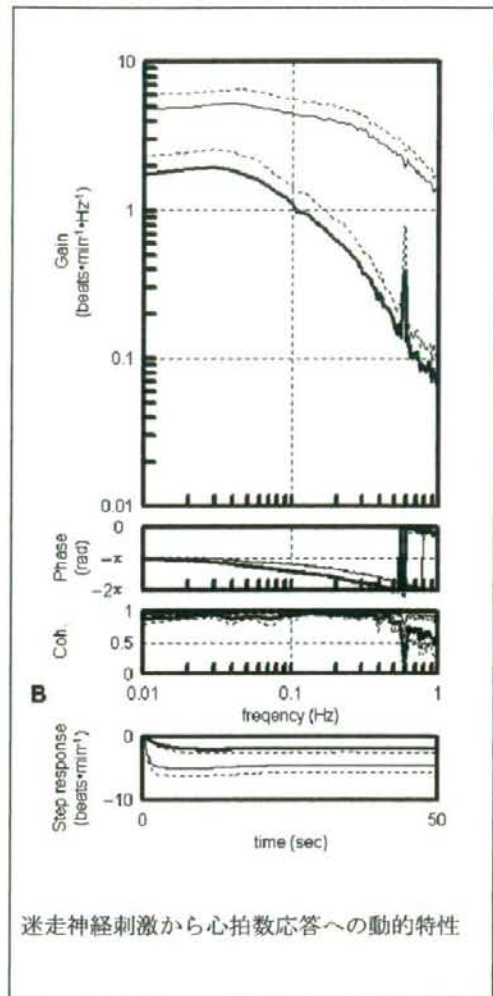


次に、迷走神経をステップ様 (0, 5, 15, 20Hz, 各刺激強度で60 sec, 刺激電圧2 V, 刺激持続時間2 msec) 信号に刺激した。これらを行った後、 K_{ACh} ブロッカーtertiapinを静脈投与し (30nM/kg)、白色雑音様刺激とステップ様刺激を行った。迷走神経心臓から心拍数へのシステム伝達関数を求め、これがtertiapin投与前後でどう変化するかを解析した。

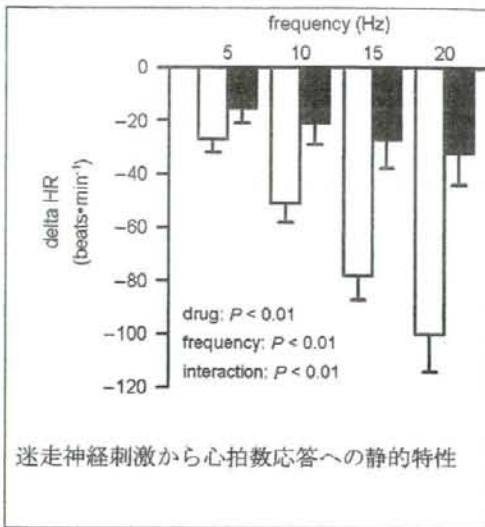


実験の結果、白色雑音様刺激のデータから迷走神経刺激から心拍数応答への動的特性を求めた所、このシステム伝達関数は、1次遅れ低域通過特性で近似できた。これは、 K_{ACh} ブロッカーTertiapin投与により、0.01Hzのゲインは $61.6 \pm 5.1\%$ 、0.8Hzのゲインは $92.2 \pm 0.9\%$ 低下した。さらに、遮断周波数は低下し (0.23 ± 0.01 to 0.06 ± 0.00 Hz)、むだ時間は増大した ($0.35 \pm 0.$

01 to 0.45 ± 0.02 sec)。過渡応答の90%、定常応答の60%が K_{ACh} を介すると考えられた。



一方、ステップ様刺激のデータから迷走神経刺激から心拍数応答への静的特性を求めた。 K_{ACh} ブロッカーTertiapin投与により、迷走神経刺激から心拍数低下反応は、5Hz刺激においておよそ半減し、刺激周波数の増加と共に、さらに強く低減した。

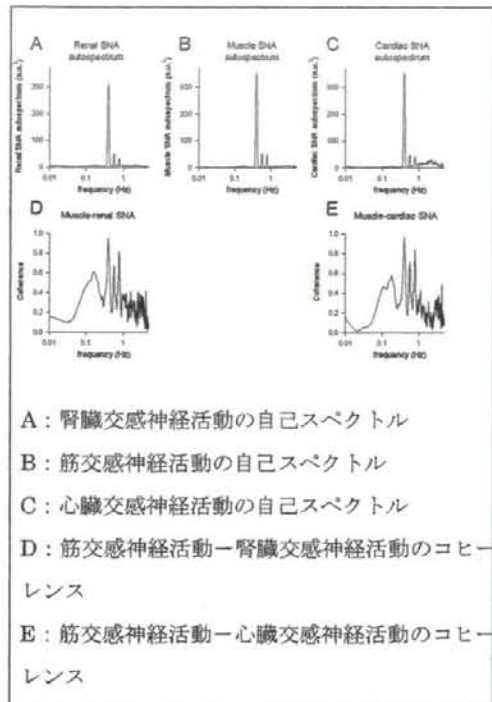


以上の結果は、 K_{Ach} によるAchの直接作用は、迷走神経刺激による徐脈を高速化し、かつ倍化することを意味する。迷走神経刺激性の徐脈作用では、Achの直接作用よりも間接作用が主である印象を持たれているが、 K_{Ach} による直接作用は従来よりも重要な生理的意義を持つことが判明した。

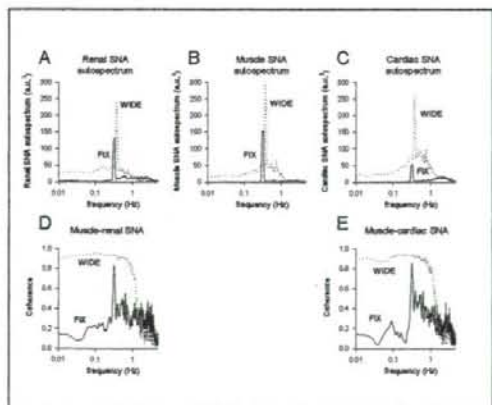
H 18-4. 神経活動の臓器相似性に関する検討

腎臓、心臓、血管をはじめとする循環器系臓器は、それぞれの臓器毎に交感神経によって機能が調節されている。しかしながら、それらの交感神経活動をすべて測定するのは技術的に困難であり、交感神経活動が臓器間において、どの程度に相似なのか、を解明する必要がある。そこで、四肢末梢神経から血管を支配する交感神経を身体低侵襲的にモニターする場合、それが腎臓、心臓を支配する交感神経とどの程度に相似なのかを、人工呼吸管理下・麻酔下ウサギにおいて検討した。腎臓、心臓、血管（筋内血管）を支配する3種の交感神経活動を同時に実測し、その関係を調べた。筋交

感神経活動（血管支配）は、腎臓・心臓交感神経活動と、交感神経活動の自己スペクトルがピークを形成する周波数において、高いコヒーレンスを示した。



また圧受容器へ、人工的な大きな圧変動を負荷すると交感神経間のコヒーレンスは全周波数帯域において0.9以上に増加した。一方、圧受容器へ一定圧を負荷すると、コヒーレンスは低下した。

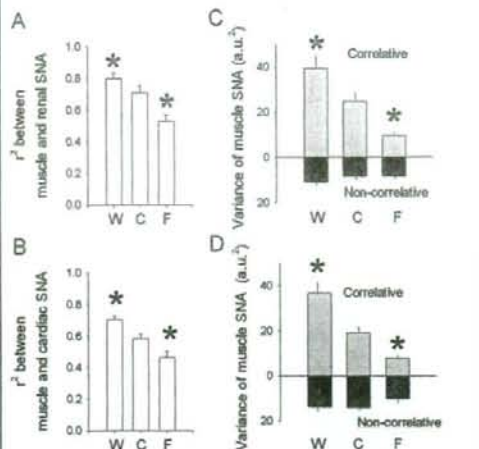


- A: 腎臓交感神経活動の自己スペクトル
 B: 筋交感神経活動の自己スペクトル
 C: 心臓交感神経活動の自己スペクトル
 D: 筋交感神経活動-腎臓交感神経活動のコヒーレンス
 E: 筋交感神経活動-心臓交感神経活動のコヒーレンス

このため、この交感神経活動間のコヒーレンスは圧反射の影響下にあることが判明した。

さらに、1Hzでsamplingした交感神経活動は、筋-腎臓交感神経活動間で70%、筋-心臓交感神経活動間で60%の相関を示した。この交感神経活動間の相関は、圧受容器へ、人工的な大きな圧変動を负荷すると80-90%に増加し、逆に圧受容器へ一定圧を负荷すると、50%まで低下した。

次に、筋交感神経活動の分散を、腎臓交感神経活動と相関のある分散と、相関のない分散に分けて検討した。すると、腎臓交感神経活動と相関のある分散は、圧反射への入力圧変動に比例して変化した。腎臓交感神経活動と相関のない分散は、圧反射入力圧変動の大きさが変化しても一定であった。これは、筋交感神経活動の分散を、心臓交感神経活動との相関の有無によって分けて検討しても、同じ結果であった。従って、交感神経活動間の相関は圧反射の影響下にあること、さらに、圧反射とは独立に（無関係に）50%は相関があることが明らかとなった。



A: 筋-腎臓交感神経活動間の相関。W: 圧受容器へ人工的な大きな圧変動を负荷、C: 生理的圧负荷、F: 圧受容器へ人工的一定圧を负荷。

B: 筋-心臓交感神経活動間の相関。

C: 筋交感神経活動の分散のうち、腎臓神経活動と相関のある分散（灰色）と、相関のない分散（黒色）。

D: 筋交感神経活動の分散のうち、心臓神経活動と相関のある分散（灰色）と、相関のない分散（黒色）。

筋交感神経活動の分散の、他交感神経活動と相関のある分散は、圧受容器へ人工的一定圧を负荷しても残存したが、これは圧反射以外の要因、例えば呼吸等に関連する成分であると推察される。これは、周波数領域で、0.5Hz近傍の交感神経活動自己スペクトルのピークに対応すると考えられる。一方、筋交感神経活動の分散の、他交感神経活動と相関のない分散は、圧反射とは無関係であり、圧反射は交感神経活動間に相関を持たせる働きがあると判明した。本神経装置で測定する対象は、筋交感神経活動であるが、これは腎臓・心臓交感神経活動と、およそ相似であると推察された。

平成19年度

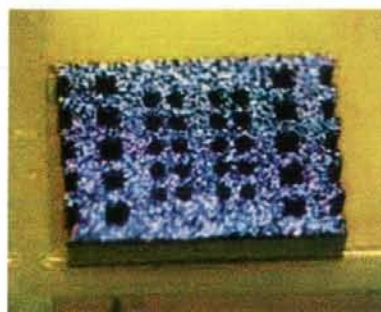
H19-1. 神経装置の開発

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。

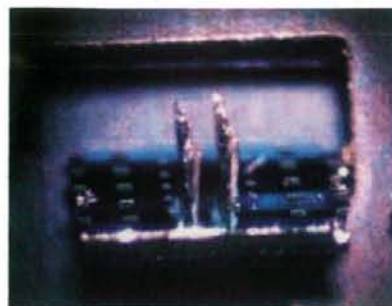
<鍼電極>



<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（ $\phi 800\mu\text{m}$ 、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）>

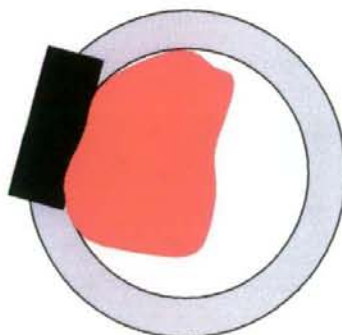


<保護チューブと鍼デバイス>



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。



H19-2. . 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1

0%)。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。

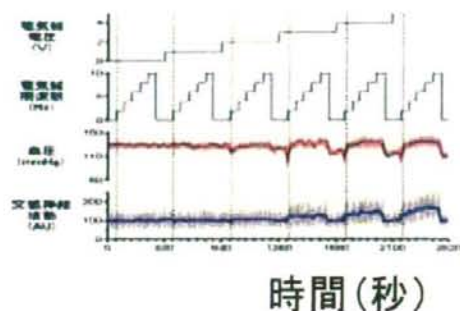
H19-3. 自律神経自動治療システムに関する検討

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。



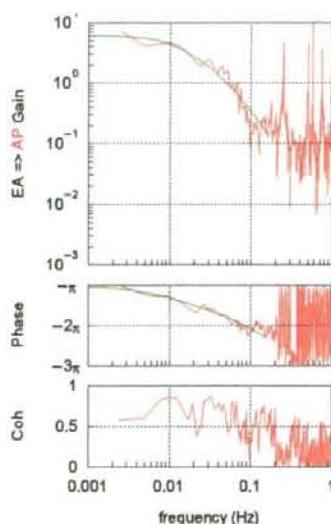
この制御系を設計するには、電気鍼に対する自律神経応答をシステム同定する必要がある。特に、弱刺激から強刺激に至る、広範囲の刺激に対する応答の全貌を捉えておくことが重要である。そこで、矩形波電気信号の電流電圧・周波数・持続時間（幅）を様々に変えた様式で、電気鍼刺激を行い、動物自律神経の反応を測定した（ウサギ・ラットなど）。



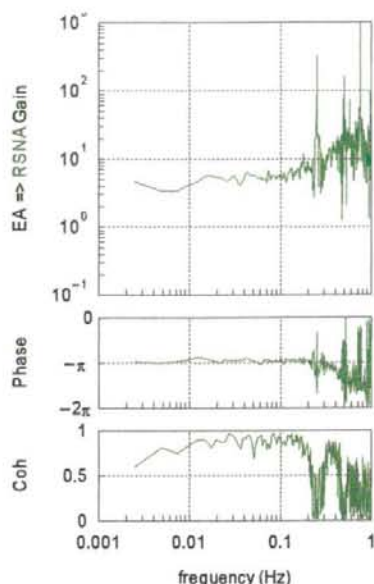
この結果、電気鍼の弱刺激に対しては、自律神経は交感神経抑制迷走神経緊張に変化すること、一方、強刺激に対しては、交感神経緊張迷走神経抑制に変化することが判明した。

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>

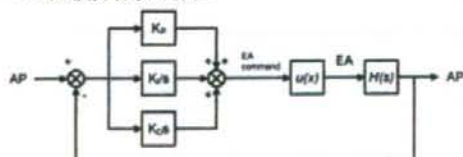


<電気鍼から交感神経へのシステム伝達関数>



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>



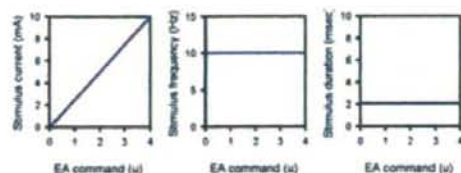
K_p : 比例制御係数, K_i : 積分制御係数

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

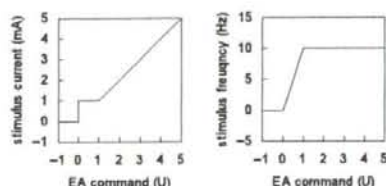


左 : 治療命令信号—刺激電流の関係

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

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。