

200812036A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

神経インタフェース技術の確立による次世代義肢
における感覚及び随意運動機能の実現

平成20年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 満渕 邦彦

平成21年(2009)年 4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

神経インタフェース技術の確立による次世代義肢における
感覚及び随意運動機能の実現

(H20-ナノ一般-003)

平成20年度 総括・分担研究年度終了報告書

主任研究者 満洲 邦彦
平成21年(2009)年 4月

研究報告書目次

目 次

I	総括研究年度終了報告	
	神経インタフェース技術の確立による次世代義肢における 感覚及び随意運動機能の実現……………	1
	満洲邦彦	
II	分担研究年度終了報告	
1.	神経電極の開発……………	13
	竹内昌治, 鈴木隆文, 満洲邦彦	
2.	神経インタフェースによる義肢における感覚機能の実現	25
	國本雅也, 鈴木隆文, 満洲邦彦	
3.	神経インタフェースによる義肢における随意運動機能の実現…	45
	眞溪歩, 鈴木隆文, 満洲邦彦	
4.	義肢に対する感覚機能と随意運動機能賦与実験に用いる プラットフォームとしてのロボットハンドの設計と構築……………	56
	下条誠, 石川正俊, 満洲邦彦	
III	研究成果の刊行に関する一覧表……………	64
IV	研究成果の刊行物・別刷……………	69

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

総括研究年度終了報告書（平成20年度分）

研究課題名：

神経インタフェース技術の確立による次世代義肢における 感覚及び随意運動機能の実現

課題番号：H20-ナノ-一般-003

主任研究者 満渕邦彦 東京大学大学院情報理工学系研究科 教授

研究要旨

本研究課題の目的は、生体の神経系と人工物である外部機器の信号ラインを神経電極などのインタフェースデバイスで直接かつ永続的に接続する技術を確認し、その技術を用いることにより生体の運動神経情報によって装着者が意思どおりに随意的に動かすことが可能で、また、人工肢によって物に触れた場合に、装着したセンサ類によって得られた圧などの物理的情報を神経系への刺激インパルス列に変換し、対応する感覚神経系へ直接入力してやることにより、生体があたかも自分の手足で触れたように感じる事もできるという、次世代の人工肢システムの実現を図るものである。本研究において目標としている人工肢を構築するためには、①（末梢神経における）感覚神経線維の刺激による人工的な感覚の生成技術、②（末梢神経の）運動神経情報を用いた人工肢の動作の随意的制御技術、③多チャンネル、かつ、長期間・安定に、末梢神経における運動情報の計測と感覚生成のための神経刺激を可能とする神経電極の開発、の3つの要素技術が必要であり、我々は、これらの要素技術の確立、及び、同技術を統合して義肢（ロボットハンド）に実装しその有用性を実証する事、を目的として研究を行っている。③の「神経電極の開発」は最重要課題であり、神経再生型電極を中心として、何種類かの電極の開発を行っている。また、①の「人工感覚生成技術」に関しては、主に、ヒトを被験者としたマイクロスティミュレーション法を用いて、入力刺激から感覚生成へのコーディング則の検討を行っており、圧感覚に関しては、投射野に定量的に感覚を提示する事が可能という結果を得、現在、圧感覚以外にも、位置覚や運動覚、また、振動覚やすべり覚などの提示も試みている。②の「運動神経情報による人工肢の随意的制御」に関しては、現時点では電極がまだ完成していないため、大脳皮質運動野の信号と針筋電情報を代替とし、肢や指の動きの推定と、ロボットハンドの動作の制御を行っているが、これらに関しては良好な結果を得ている。平成21年度は電極の完成に力を注ぐとともに、ロボットハンド/アームシステムへの感覚機能・随意運動機能の実装とその作動に向けて研究を進めて行く予定である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名
鈴木隆文・東京大学・講師
國本雅也・済生会横浜市東部病院・脳神経センター長
下条 誠・電気通信大学・教授
石川正俊・東京大学・教授
竹内昌治・東京大学・准教授
眞溪 歩・東京大学・准教授

A. 研究目的

身体機能代行機器の開発は、加齢や疾病、あるいは事故などにより身体機能の一部を失った者の、いわゆるクオリティ・オブ・ライフを高めるために非常に重要な社会的要求であり、次世代の人工肢では、まず、生体の神経系と人工肢の情報ラインを何らかの形で結び、自分の手

足を動かすのと同様、意思どおりに生体が随意的に人工肢を動かさうる事が要求され、また、その人工肢で何かに触れた場合、その刺激を、装着している患者が、あたかも自分の手で対象物に触れているような感覚で感じうるような機能を持つことが要求される。

本研究は、生体の神経系（神経線維、あるいは神経細胞）と外部機器の信号ラインを神経電極などのインタフェース素子で直接かつ永続的に接続する技術を確立し、その技術を用いて、生体の運動神経情報によって装着者が意思どおりに随意的に人工肢を動かすことができ、また、人工肢に装着したセンサ類によって得られた圧などの情報を、（神経への）刺激インパルス列に変換してやり、対応する感覚神経系を直接刺激してやることにより、生体が自分の手足で触れた際に感じられるのと全く同等な感覚を生体側に誘起させる事もできるという、次世代の人工肢システムの実現を目指すものである。

作成したデバイスは評価を行う必要があるが、随意運動や感覚生起などに関しては動物実験では評価が非常に難しく、人を被験者とした実験でなくては評価が不可能な面もある。しかしながら、我が国では、このようなデバイスを実際に volunteer の患者さんに埋め込んで実験を行う事は事実上不可能であり、今回は、患者さんに神経電極を装着してやれば、すべて作動する、という段階までデバイス開発を進め、開発したデバイスの feasibility に関する評価については、人を被験者とする実験については、マイクロステミュレーション法（詳細は分担研究年度報告書にて解説）を用いた検討にとどめ、その他は主として動物実験により、評価を行う予定としている。

本研究課題に関しては、このプロジェクト以前に、必要とされる各技術要素に対する準備的な研究を段階的に行い、問題点を逐次個別に検討してきており、今回の研究目標の達成は可能と考えているが、生体の神経系と外部機器の情

報ラインの直接接続は、いわゆるサイボーグ工学にとり最重要かつ不可欠な技術であり、本研究の完成は人工肢のみならず多くの人工器官・人工臓器にとっても大きなブレイクスルーとなるものと考えている。

本研究の特徴として、1) 人工肢に随意的運動機能と感覚機能を賦与する手段として、感覚の生成も、人工肢の動きの制御も、生体と外部機器装置（人工肢）の間で、直接、神経系の情報の入出力を行う事によって実現する、という点と、2) この生体の神経系と外部機器の情報ラインの接続の部位として、末梢神経を考えている、という2点を挙げる事が出来る。

第一点目に関しては、人工肢に随意運動機能を賦与しようという試みは多くの施設で行われているが、そのほとんど全てが、表面筋電情報を用いたものであり、表面筋電を種々の手法で情報処理した結果を用いて、義手の動作の種類（例えば指の開閉や前腕の回内・回外等）やその動作速度のスイッチングを行うというものである。しかしながら、表面筋電によって得られる情報は、深部の筋の情報が得にくく、また、高位の切断によって筋肉自体が失われてしまうと情報自体を得る事が出来なくなるなどの限界があり、手や指を思い通りに動かす事は不可能に近い。又、感覚提示についても現在試みられている方法の多くは、検出した圧などの情報を、残存肢や体の別の部分に振動刺激などに変換して提示するといった方法であり、自分の手で触ったのと同じ感覚、というには程遠いものである。これに対して本研究課題では、生体の神経系と外部機器の情報ラインとの間で、直接情報のやり取りを行う事で自然に近い感覚で腕や足を動かすことのできる随意運動機能やあたかも自分の手で物に触れるのと同じような感覚機能を人工肢に与えようと言うもので、従来の手法とは全く異なった先端的な試みである。

第二点目について述べると、神経系の活動を計測し、これを用いて外部機器を操作する試

み自体は、いわゆる Brain-Machine Interface (BMI) として、近年盛んに研究が行われるようになってきているが、これらのほとんど全ては、電極の装着・固定の容易さ、および、アクセス部位が中枢側になるほど臨床適応の領域が広がる事、などの理由から、大脳部（皮質など）において刺激や活動の計測を行うシステムとなっている。しかしながら、我々は、a) 電極刺入による脳組織へのダメージ、b) 電極埋め込み（特に計測ラインの体内・体外貫通）による感染が発生した際の危険性、また、c) 末梢神経では、個々の神経線維の活動情報が持つ意味が中枢神経系に比べて比較的明確な事、などの観点により、末梢神経部位において、個々の神経線維とアクセスする方法を追求しており、この点がもう一つの大きな特徴である。

このような人工肢を開発するためには、

1. 末梢神経における感覚神経線維の（電気）刺激による人工的な感覚の生成

2. （末梢神経における）運動神経情報を用いた人工肢（ロボットハンド）の動作の制御

3. 末梢神経における運動神経線維からの情報の計測、及び、感覚神経線維に対する（パルス列）の電気刺激（出力）を可能とする神経インタフェース（末梢神経用電極）の開発、

という3つの要素技術が必要であり、本プロジェクトは、これら1～3の要素技術を確立し、これらの技術を統合・実装する事によって義肢（ロボットハンド）に随意運動機能と感覚機能を実現する事を目標としており、以下で、これらの個々の要素技術に関する平成20年度の研究過程とその結果について総括する。

B. 研究方法（C. 研究結果）

以下、各課題について、背景、研究方法、研究結果について述べる。

（倫理面への配慮）

本研究はヒト遺伝子解析研究、社会的コンセンサス等を必要とする研究ではないが、動物実

験に関しては、「東京大学動物実験規則」に基づいて科学上・動物福祉上適切に実施した。又、人を被験者とするマイクロニューロプログラム実験に関しても、従来の臨床を含む研究経験で安全性は十分に確認されているが、被験者に対する十分なインフォームドコンセントのもとに、ヘルシンキ宣言（1975年東京改訂）の趣旨に沿い、人を被験者とする場合の倫理上の指針を与えている東京大学医学部の「人を直接対象とした生体計測及び行動科学的研究に対する倫理規定」に準じて実験を行い、術者も研究分担者である経験を積んだ神経内科医が行うなど、法令の遵守と万全の安全性の確保を講じて実施した。

1. 末梢神経用神経電極の開発

外部機器と生体の末梢神経系の間で、十分な情報量、かつ、十分な空間分解能で情報の入出力が可能な末梢神経用の神経電極（即ち神経インタフェース）の開発は、本プロジェクトにおける最大かつ最重要課題であり、我々は現在神経再生型電極を中心とした末梢神経型電極の開発を行っている。

中枢神経系を対象とした電極では、多くの場合、2次元的な平面状の大脳皮質を刺入部位とするので、電極の多チャンネル化に関しては電極を2次元アレイ化する事によって対処する事が比較的容易であるが、これに対して、末梢神経を対象とする場合には、末梢神経は神経線維（個々が異なった情報を伝達する電線の役割をなす）が束になって集合し、全体では細長い円筒形状をとるため、2次元アレイ化による対処が困難な場合が多く、（剣山型電極のような中枢用と同じ多チャンネル電極を神経線維束に刺入して用いる場合もあるが）、個々の神経線維と多チャンネルで接続しうる電極の形状・配置をとるためには、中枢神経用の電極とは異なった仕様が要求される。最近、神経束を帯止めのような外枠で挟み込んでフラットケーブル状の形

とし、神経束内に含まれる神経小束の電気活動を外枠に設置された複数の電極で個々に計測しようとする FINE (Flat Interface Nerve Electrode) や、絶縁物質でコーティングされた導体のワイヤ束の一部分の絶縁を剥いで電極部とし、これを神経束内を長軸方向に貫通させて、絶縁が剥がれた部分を電極部位として計測・刺激を行う LIFE (Longitudinal Intrafascicular Electrode) などが考案・開発されてきており、これらを用いて運動神経情報の計測を行い、義手（ロボットハンド）の運動制御などを行った例も報告されるようになってきているが、これらの電極では、前者は基本的にカフ電極で、神経束の表面からの計測・刺激となってしまう事、また、後者では電極の配置が一次的であるので、電極数やその位置が限られてしまう事、などにより、十分な空間分解能・情報量での計測・刺激が困難である。このため、我々は、現在、神経再生型電極を中心とした神経電極の開発を行い、対処を図っている。

神経再生型電極は、一旦末梢神経を切断し、切断した神経の両端を一つ一つが電極となっている小孔が多数配列したディスクを挟んで配置してやると、中枢側から再生が生じ、再生した軸索がこの小孔（電極）を通して末梢側に伸び、効果器に再接続するが、その際、電極孔を通過した再生神経線維の活動を当該電極から記録するというのがその原理である。電極孔の数やその大きさをうまくとってやると、再生してきた神経線維の1本1本の活動を記録し、また、逆に刺激する事も可能と言われているが、一旦切断したすべての神経線維（軸索）が再生するとは言えず、また、電極孔の径が小さくなると再生した軸索が通過しにくくなるという問題点も指摘されている。

我々は、本年度（平成20年度）は、

a) 生体適合性が高く、かつ、柔軟で侵襲の少ないパリレンを用いて作製した柔軟型パリレン再生型電極のプロープ部に、細胞の成長方向

を促すガイドディスクを設置したもの、および、

b) 柔軟なパリレンフィルム上にマイクロ流路のチャンネルを形成・集積した新しい型の「流路型神経再生電極」、の適用を試みている。

前者に関しては、ラットの坐骨神経を対象としたもので、試作したプロープは、神経束を通すためのシリコンのガイドチューブの径は約1.5mmで、ガイドチューブの真中に再生した軸索を誘導・通過させるための電極孔16個が開存した中隔が設置されているが、再生神経軸索の成長が誘導・促進されるように、これらの電極孔の形状は歯車様となっている。電極孔の直径については、20~100 μm の種々の大きさの物を作成し、in vivo 実験によって最適の大きさを検討している。（現在、動物の神経を対象とした in vivo 評価実験までを行い、神経再生の免疫化学的、および、電気生理学的検討を中心とした性能評価に基づいて改良を重ねている。

また、後者に関しては、同様にラットの坐骨神経を対象としており、電極の筒の外径は1.6mm、流路は神経線維方向の長さは1.5mm、内寸は、幅100 μm 、高さ30 μm の矩形である。隣接する流路間の間隔は100 μm であり、各流路は再生軸索を通すガイド（路）となっており、1つ或いは複数の電極部を持つ。培養神経細胞を用いた in vitro test では、良い生体適合性の結果を得ているが、ラットの坐骨神経に埋め込んだ in vivo 実験に関しては、まだ、自発神経活動の記録には成功しておらず、現在、形態・材料等の検討を行っている。

これらの詳細に関しては、分担研究の「神経電極」の項で報告を行っているので、そちらを参照されたい。

2) の「末梢神経の運動神経情報を用いた人工肢の動作の随意的制御」、および、1) の「感覚神経線維の刺激による体性感覚機能の生成」を行うには、末梢神経における情報の入出力（運動神経活動の計測・感覚神経への刺激）が可能であることが必要不可欠であり、本項の「末梢

神経用電極」によって、末梢神経における各筋肉、あるいは、各運動動作の（運動）神経情報を、十分な S/N 比で得る事が出来る事、また、感覚神経線維を感覚の種類・部位別に刺激し、感覚を生成しうる事が前提となり、いずれにせよ、本項の末梢神経用電極がすべてのキーとなっている。現時点では、「感覚神経線維の刺激による体性感覚機能の生成」は、人を被験者としてマイクロニューログラム法を用い、「末梢神経の運動神経情報を用いた人工肢の動作の随意的制御」は、神経信号のデータ処理という面からは同じ運動情報を表しパルス列の信号を持つ大脳皮質運動野の信号を代替とし、末梢神経の運動神経活動を反映した等価な生体信号という意味では針筋電信号を代替として、肢や指の動きの推定を行い、ロボットハンドの動作の制御を行っているが、早急に電極を完成させ、現在、代替として使用しているこれらの信号を末梢神経における運動線維の活動情報に置き換える必要がある。

2. 神経インタフェースによる義肢における感覚機能の実現

義手にとって、触・圧覚などの感覚機能を持つ事の意義は、今更言うまでもない事であるが、現時点では、感覚機能を持つシステムは、まだ開発されていない。研究レベルのシステムに関しても、義手でもものに触れた場合、装着者に触圧覚などの感覚を与える方法としては、一般的には、残存する肢や体幹部など、本来の位置とは異なる体の部位に振動などの刺激を加える事によって感覚に代用するという方法を取る場合が多いが、これらの方法で得られる感覚は、「あたかも自分の手で触れた」というレベルには程遠い。これに対して、今回、我々が実現しようとしているシステムは、装着者に圧などの感覚を生じさせる方法として、生体の感覚神経系に電極を装着し、これを介して、感覚神経系にパ

ルス列の電気信号を入力し、自分自身の手でもものに触れた場合に発生するのと同じ神経系の信号（電気活動のパルス列）を感覚神経系に入力してやるという方法によって、装着者に全く同じ質・強度の感覚を生じさせる、というのが基本的な考えである。信号の入力の部位としては、中枢神経系と末梢神経系があるが、我々は、基本的に、末梢神経において感覚神経線維と外部機器の情報ラインとの間で情報の交換を行う事を考えており、末梢神経系用の神経電極を開発中であるが、これについては分担研究「神経電極の開発」の項を参照されたい。

本年度は、まだ、（開発中の）末梢神経用電極は設計・試作段階であり、完成していないので、運動神経情報を用いた人工肢（ロボットハンド）の動作の制御実験と同様に、動物の末梢神経に電極を埋め込む *in vivo* 実験は不可能なため、ヒトを被験者とし、マイクロニューログラム法を用いた実験を中心とに、研究を行っている。

マイクロニューログラム法

マイクロニューログラム法・マイクロスティミュレーション法とは、1960年代の末にスウェーデンのウプサラで Hagbarth と Vallbo によって開発された手法であり、タングステンなどの金属製の微小針電極を直接、経皮的に末梢神経内に刺入し、針電極のチップの先端の絶縁材料の被覆が剥がれている部分（1～数 μm ）が、丁度、単一神経線維のみに接触するように先端位置を調節する。この1本の神経線維は末端で何個かの機械刺激の受容器に接続し、これらを統合した状態となっているが（この1つの単位を「機械的感覚受容ユニット」と称する）、この1本～数本の神経線維の信号を計測記録する手法、および、この単一～複数の神経線維に電気刺激を加える手法の事を、それぞれ、「マイクロニューログラム法」及び「マイクロスティミュレーション法」と言い、我々は運動神経線維の活動の計測に関しては、前者のマイクロニューログラ

ム法を用い、また、感覚神経線維の刺激の場合は、後者のマイクロステイミュレーション法によって、感覚神経線維に「末梢の受容器が機械的に刺激された場合と同じ信号」を発生させ、これによって末梢の受容器が機械的に刺激された場合と全く同じ感覚を被験者に生じさせるという方法を試みている。

なお、本研究では、主に正中神経を対象とし、前腕部でマイクロニューログラム針電極の刺入を行っている。我々の所では、刺入するタングステン針電極は、シャフト径が約 120 μm 、チップ部分の径は約 10 μm 、チップ先端部分の径が約 1 μm で、インピーダンスは 2M~12M Ω 程度のもの (FHC 社 (Frederick Hare & Co.) 25-05-1, 25-06-1) を使用しているが、これを用いると、1本の神経活動を記録することも可能である。

マイクロニューログラム法は基本的には単チャンネルの針電極法であり、実際の臨床で用いるためのデバイス・手法としては適していない。しかしながら、マイクロニューログラム法は、低侵襲性ゆえに覚醒状態の人間を被験者とした実験を行う事が可能であるので、感覚の生成の有無や、発生した感覚の定性的・定量的特徴を申告してもらう必要がある感覚生成実験では、ヒトを被験者として実施する事が可能で、また、上記のように、1本の神経線維からの信号の導出、あるいは1本1本の神経線維との入出力が可能、という大きな利点を持ち (ほぼ唯一の方法)、生体の神経信号 (あるいは神経線維を刺激する電気刺激のパルス列) と、その結果生体に生じる生体反応の間のコーディング・デコーディングを基礎実験的に解析していくためには、非常に有用な手法であると考えられ、我々は本法を用いて基礎実験を行っている。

感覚神経線維刺激により生成する感覚の定量評価 (圧感覚生成のコーディング則の検討)

1) 圧感覚

生体の手指や手掌部などの無毛部には、主に

4つの機械的刺激の受容器 (メルケル盤・パッチーニ小体・マイスナー小体・ルフィニ小体) と温痛覚などを司る自由神経終末が存在し、これらの受容器に、対応する各種のモダリティーの刺激を与えてやると、活動が誘起され、神経線維を伝導して中枢神経系に至り、感覚が発生する。逆に、このような感覚受容器からの信号と等価な信号を神経線維に刺入した電極から入力して発生させる事ができれば、被験者には実際に感覚受容器が刺激されたのと同じ感覚が生じるはずであるというのが、本研究における人工感覚を発生させる基本的な考え方であり、ある感覚を発生させるには、どのような神経線維をどのように刺激すればよいか (コーディング則) が問題となる。

これまでの研究により、機械的刺激の受容器のうち、順応の遅いユニット (SA Unit) は変位に対してパルス状の活動が出力され、触圧覚に関する受容ユニットと考えられているが、機械的刺激に対する応答性および受容野の違いから、SA I (slowly adapting I type) および SA II (slowly adapting II type) の2種類に分類されている。このうち、圧刺激に敏感に応答し、メルケル細胞終末に対応していると考えられている SA I type のユニットが圧感覚の発生の主役をなしていると考えられており、パルス列の電気刺激により発生する圧感覚は、電気刺激の強度では無く、単位時間の電気刺激のパルス数 (波数) に依存する事が確認されている。

我々が目的としている感覚機能を有する義手の構築には、その際に、ある任意の圧感覚を誘起させるためには、どのような (電気) 刺激を行えばよいかというコーディング則の検討が重要で、この一連の実験の目的であり、電気刺激によって発生する圧感覚を定量化する必要がある。

我々は、定量化法としては種々の方法を試みたが、現時点では、以下の方法に拠っている。まず、刺入したマイクロニューログラム電極を

SA I ユニットの単一神経線維に接続させておき、これに種々の繰り返し周波数の電気刺激を加え、その際に被験者が感じられた圧感覚の強度を、もう一方の手に同じ感覚がかかるように能動的にロードセルのピンを押し込んで調整させ、その両者の値を比較するという定量化手法を取ることで、生じる感覚の定量評価を試みている。

結果としては、機械刺激に対する神経発火頻度のデータと、感覚神経電気刺激頻度に対する生成感覚強度のデータを両対数でプロットすると、直線近似に良く当てはまっており、機械受容ユニットにおける物理的的刺激強度と分時発火スパイク数との間にいわゆる Stevens の法則が成立する。しかし、我々は、生体の皮膚に圧を加えた際に発生する神経活動（パルス）の数と同じ繰り返し周波数の電気刺激パルス列を加えてやると、同じ圧感覚が生じるであろうという予測をたてていたが、結果としては、（面白い事に）そうはなっていない。これについては、色々な理由が考えられ、現在、検討を行っている。

2) 振動覚

従来は解析を行なう機械受容ユニットについては、圧感覚を司る SA I ユニットのみに限定していたが、本プロジェクトでは FA 機械受容ユニットも対象として実験を行っており、単一機械受容ユニットに接続している神経線維を電気刺激する事によって生じる振動感覚の定性的・定量的解析を行っている。

FA 機械的ユニットの刺激では、基本的に vibration や flutter の感覚が生じるので、或る繰り返し周波数パルス列の電気刺激を FA 神経線維に与えて、その際に感じられる周波数を、反対側の手に種々の周波数で振動させた別の振動子を当てて両者を比較させるという方法により、定量評価するという方法をとっている。（結果については現在検討中である）

3) 固有感覚（関節角度情報）を呈示する手法の検討

現在の義手システムにおける操作の制御系は、ほぼ全例、open loop のままであるが、実際に操作する際には、位置覚や運動覚を被験者に feedback してやらなければ微細な制御は不可能である。我々は、手・指の屈曲・伸展に関する腱に振動刺激を与える事によって手指の運動感覚を自覚的に感じる事が出来るという Roll や McDonald らの報告に基いて、腱に対する振動刺激により、関節角度やその動きに関する情報を呈示する事を試み、心理物理学の実験を行った結果、多少の時間遅れは示したものの、腱に機械的振動を加える事によって被験者が運動感覚や位置感覚を感じる事が出来るという結果を得る事ができ、いわゆる深部知覚情報を深部感覚そのものとして（義手）装着者にフィードバックする事が出来る可能性を示す事ができ、現在、この手法を神経（ αI ）の刺激に発展させる事を考えている。

これらの詳細に関しては、分担研究の「神経インタフェースによる義肢における感覚機能の実現」の項で報告を行っているので、そちらを参照されたい。

3. 運動神経情報を用いた人工肢（ロボットハンド）の動作の制御

本年度は、まだ、（開発中の）末梢神経用電極は設計・試作段階であり、完成していないので、感覚神経信号と同様に、マイクロニューログラム法を用い、ヒトを被験者として、末梢神経の運動神経線維の活動を計測し、この情報を用いてロボットハンドの操作を行う事を試みたが、我々が計測を行っている手首に近い前腕部では、運動神経線維自体が少なく、針電極が運動神経線維に“当たる”確率が低い事、また、運動神経線維の活動の計測が出来た場合でも、筋肉を収縮させると、マイクロニューログラム針電極の位置がずれてしまい、安定して活動が計測できない事、また、筋肉の収縮により筋電信号（神

神経信号よりもはるかに電位が大きい)が発生するので、それに埋もれて神経信号の計測が困難となってしまう事などから、指や腕を動かした際の末梢神経における運動神経活動を記録する事は実際的に困難であった。このため、末梢神経信号の代替として、同じ運動神経系由来の、1) 大脳皮質運動野のニューロン活動を埋め込み型神経電極で計測した信号、及び、2) 対象となる筋肉の針筋電信号、の二つを用いて手指の動作を推定し、ロボットハンドを操作する実験系を用いて研究を行っている。この実験系の目的としている所は、これらの信号は、情報伝達の流れとして、末梢神経に伝達される1つ前の活動(末梢神経線維に信号を伝達する上位運動ニューロンの活動)と、一つ後の活動(末梢神経の運動神経線維の活動に伴って発火・収縮する運動単位と呼ばれる筋線維群の活動)であり、共に末梢神経活動と同じ、時系列のパルス状の電気活動列で表現される信号で、末梢神経信号と相関性が極めて高いので、将来的に電極が完成し、末梢神経運動信号が計測できるようになった際に、これらの信号を用いて構築した制御アルゴリズムは、その中の変数である大脳皮質運動野信号や針筋電信号を容易に末梢神経の運動神経信号に置き換える事が出来、末梢(運動)神経信号を用いたロボットハンド操作アルゴリズムに拡張・変換出来るのではないかという考えに基づいている。

大脳皮質運動野の信号を用いた実験系では、ラットの大脳皮質運動野を対象として、(場合によって異なるが)数十本のパレン被覆のタングステンワイヤー電極アレイ(自作)を埋め込み、信号の計測を行い、各電極から得られた発火パターンと歩行状態の対応を求めるといふ実験を行っている。この際の情報処理の流れは、まず、1) 電極ごとに、計測された時系列の神経信号に対して平均発火波形をテンプレートとするマッチドフィルタを適用して、テンプレートとの最大相関値を表す発火特徴量を取得し、

2) これによって得られた電極ごとの神経発火系列に対して、発火特徴量の振幅分布を混合正規分布に当てはめ、各正規分布の期待値ごとに単一神経細胞として弁別し、3) 弁別によって得られた発火のうち、頻度が過大であるものや、異なる電極に由来し、直接的な接続関係が考えにくいにも関わらず、相互相関が過大であるものをアーチファクトとして除外する、というプロセスを取り、各神経細胞の発火の系列を求める。次いで、各神経細胞の発火パターンと歩行状態の対応関係は、(複数の)神経細胞から生じた発火頻度の線形和と実測した歩行状態(教師信号)との二乗誤差を最小化するように同定するように求め、良い結果を得ている。

針筋電信号を用いた実験系については、主に指の動作の弁別・解析に用いており、得られた発火パターンと指や手の動きとの対応を求める手法は、基本的には大脳皮質運動野の信号の場合と同様である。我々は、電極は、末梢神経線維に刺入しているのと同じマイクロニューログラム針電極を用いて、当該運動に関与する筋群(一般には屈筋・伸筋などのように対立する動きを司る2種類の筋)に刺入しており、刺入する電極数は、(筋の収縮運動に対する各運動単位の特異性はあまりないので)一般には1つの筋肉に対して1本か2本の場合が多い。

また、(個々の神経細胞に相当する)各運動単位の弁別は、末梢神経線維の信号への拡張を考えるならば、大脳皮質の神経細胞の場合と同様の処理を行う方が望ましいが、簡単には発火電位の大きさを閾値としてしまう場合も多い。

神経系の信号の場合も同じであるが、特に針筋電信号を用いた実験系による運動状態の推定については、1つの運動については、電極数は高々4本程度と少なく、また、個々の電極から情報が得られる運動単位の数も、多くても10個程度であるので、筋肉全体の収縮状況を推定するためには、計測された高々数十個(一般的には10個以下)の運動単位の活動から、その背

後にある計測されない運動単位のスパイクの発火状況を推定し、その分も加味した全体の活動を算出する必要がある。

このため、我々は、時刻 t に、筋を構成するすべての運動単位において、確率分布 $p(t)$ で、それぞれ独立にスパイクの発火が起こるというモデルを考え、ある時刻に発火しているスパイクの個数 $n(t)$ の期待値 $E[n](t)$ を、計測したスパイクを用いて、カーネル法によって推定を行い、針筋電信号と、筋の単収縮に基づくモデルを用いて、等尺性収縮時の筋の張力の推定を行ったが、この手法は末梢神経の運動神経信号に基づく処理に対しても有用と思われる。

大脳皮質運動野の信号を用いた実験系も、針筋電情報を用いた実験系も、それ相応の良好な結果を得ているが、基本的には、これらの実験系は、末梢神経の運動神経活動が計測されるまでの橋渡しの実験系であり、十分な検出能とチャンネル数を持った末梢神経用の電極の完成が現時点での急務である。当該年度は電極の完成に力を注ぐとともに、ロボットハンド/アームシステムへの感覚機能・随意運動機能の実装とその作動に向けて研究を進めて行く予定である。

詳細に関しては、分担研究の「神経インタフェースによる義肢における随意運動機能の実現」の項で報告を行っているので、そちらを参照されたい。

4. プラットフォームとしてのロボットハンドの設計と構築

本研究は、生体の神経系（神経線維、或は神経細胞）と人工物である外部機器の信号ラインを神経電極などのインタフェース素子で直接かつ永続的に接続する技術を確認し、その技術を用いることにより、義手に随意運動機能と感覚機能を付与しようというものであり、最終的に、義肢システムを用いて、随意運動機能と感覚機

能を実証する必要がある。そのためのプラットフォームとして、これらの機能を実装するロボットハンド（義手）の設計、および、このロボットハンドに装着する（体性感覚機能実現のための）センサ類の設計・開発を行った。

ロボットハンド/アームについて

ロボットハンドは、随意運動機能と感覚機能をもつ事が出来るという事が必要条件であり、これが満たされれば、技術的な新規性や独創性は求める必要はないと考えるが、出来るだけ人間に近い手・指の大きさや形と動きに対する自由度を持つ事が望ましく、また、形状も、手・指などにセンサを装着しやすい構造となっている事も望まれる。また、物品を把握させる実験等を行う予定から、有る程度の重量は可搬である事が望まれ、これらの条件を設計の方針とした。

その結果、ロボットハンドに関しては合計 16 自由度、腕部に関しては合計 7 自由度が可能となるように設計を行い、各関節の作動は、小型モータによる直接駆動とし、また、指部・手掌部等は、表面に圧センサ等を装着する事が可能な構造に設計している。

ロボットハンドの手指に装着するセンサ類

ロボットハンドに装着するセンサ類に関しては、生体にとっては、圧（の分布）、あるいは接触の情報を検出する事が最重要であるので、圧（出来ればその分布）を測定する事が出来、同時に、センサ自体が柔軟で柔らかく、ロボットハンド（および指）のような自由局面に装着する事が可能であるセンサシステムを対象としている。

今回は、我々が以前から用いている導電性ゴムを用いた圧センサシステムと、commercially available の静電容量型の圧センサシステムをロボットハンド/アームシステムに装着する事を考えている。前者は柔軟でロボットハンドの

指などの形状に合わせて装着する事が可能で、かつ、センサシートの各部位における圧（即ち、圧分布）を計測する事が可能であるが、圧の検出能 (Detectivity) が充分高くない (200gf 程度) という問題点があり、一方、後者は、感度は高いが、圧分布を計測する場合は、センサをアレイ状に分布させ、装着する必要がある。

さらに、今回のシステムでは、下条らの開発に成るすべり検出センサの素子（サイズは 6 mm × 6 mm × 0.5 mm）をロボットハンドの手指部に装着し、法線力の圧とともにせん断応力を検出し、これらの情報を被験者（の神経線維）にフィードバックするシステムの作動も試みる予定である。詳細に関しては、分担研究の「義肢に対する感覚機能と随意運動機能賦与実験に用いるプラットフォームとしてのロボットハンドの設計と構築」の項を参照されたい。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

論文発表

- 1) 満洲邦彦.ブレイン・マシン・インタフェースシステム;認知神経科学,Vol. 11 No. 1, pp.10-16, 2008
- 2) 國本雅也. マイクロニューログラムの基礎と臨床; 検査と技術, 36,pp. 1093-1100, 2008
- 3) Bruno Le Pioufle. Lipid Bilayer Microarray for Parallel recording of Transmembrane Ion Currents; Analytical Chemistry, vol. 80, no. 1, pp. 323-332, 2008
- 4) Liza Lam. Loop-mediated isothermal amplification of a single DNA molecule in polyacrylamide gel-based microchamber; Biomedical Microdevices, vol.10, pp.539-546, 2008

学会発表

- 1) 小竹直樹. マイクロダイアリス機能が付加した神経電極の試作; 第47回日本生体医工学大会. 2008.5.9 (神戸)
- 2) 深山理. 中枢神経信号によるラット搭載車制御システム「ラットカー」の開発: 広域多点神経信号からの自動発火弁別および選別法; 第47回日本生体医工学大会. 2008.5.9 (神戸)
- 3) 伊藤孝佑. 末梢神経における方向別信号分離手法; 第47回日本生体医工学大会. 2008.5.9 (神戸)
- 4) 浅野航平. モデル不定性を許容する適応フィルタの神経束外記録信号への応用; 第47回日本生体医工学大会. 2008.5.9 (神戸)
- 5) 高橋玄顕. 針筋電信号を用いた指の運動の推定 -神経回路モデルの有効性と適用方法の検討-; 第47回日本生体医工学大会. 2008.5.9 (神戸)
- 6) 深山理. 車体型 BMI 「ラットカー」における

運動皮質および大脳基底核の同時計測系; 第2回 Motor Control 研究会. 2008.5.30 (岡崎)

7) 伊藤孝佑.末梢神経信号の方向別信号分離 -末梢神経を介した運動制御を目指して-; 第2回 Motor Control 研究会. 2008.5.30 (岡崎)

8) 鈴木隆文. デバイス技術から見た BMI の現状と将来; 第23回日本生体磁気学会大会. 2008.6.12(東京)

9) 鈴木隆文. ニューログラム針の滅菌方法と安全性に関する検討; 第21回ニューログラム研究会. 2008.6.14(東京)

10) 谷口徳恭. 大脳基底核信号が歩行速度推定に及ぼす影響; 電気学会 電子・情報・システム部門大会. 2008.8.21(函館)

11) 浅野航平. 神経束外で記録された神経信号をユニット弁別するカルマンフィルタの設計法; 電気学会 電子・情報・システム部門大会. 2008.8.21(函館)

12) 深山理. RatCar system for estimating locomotion states using neural signals with parameter monitoring: Vehicle-formed brain-machine interfaces for rat; 30th Annual International Conference of the IEEE EMBS. 2008.8.24 (バンクーバー)

13) 深山理. Automatic Adaptation of Vehicle Controller to Time-Varying Neural Signals Recorded in RatCar System; A Vehicle-formed BMI. 4th International Conference on Soft Computing and Intelligent Systems. 2008.9.18(名古屋)

14) 深山理. 車体型 BMI 「ラットカー」搭載時におけるラット運動中枢神経活動の時間変化に関する基礎的検討; 第23回生体・生理工学シンポジウム. 2008.9.28(名古屋)

15) 小竹直樹. MEMS テトロードの立体化の検討; 第23回生体・生理工学シンポジウム. 2008.9.28(名古屋)

16) 山水康隆. 表面筋電信号のヒストグラムを用いた指関節角度推定手法; 第23回生体・生理

工学シンポジウム, 2008.9.28(名古屋)

17) 小竹直樹. A flexible parylene neural probe combined with a microdialysis membrane; microTAS 2008, 2008.10.15(サンディエゴ)

18) 鈴木隆文. 多機能神経電極とラットーマシン融合システムによる移動知研究; 第2回移動知公開シンポジウム, 2008.10.21(東京)

19) 伊藤孝佑. 伝導速度に着目した末梢神経信号の分離; 電子情報通信学会ニューロコンピューティング研究会, 2008.10.23(仙台)

20) 橘秀幸. 義手制御に向けた針筋電信号による手指状態推定 ~単収縮モデルを用いた推定手法の提案~; 電子情報通信学会ニューロコンピューティング研究会, 2008.10.23(仙台)

21) 五條理保. 脊髄内微小電気刺激のためのパレン柔軟電極; 電気学会バイオ・マイクロシステム研究会, 2008.9.11 (東京)

22) 勅使河原 誠一. Development of High Speed and High Sensitivity Slip Sensor; IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, 2008.9.22 (ニース)

23) 下条 誠. A Net-Structure Tactile Sensor Covering Freeform Surface with Reduced Wiring; International Conference on Instrumentation, Control and Information Technology, 2008.8.20 (東京)

24) 島田茂伸. オプタコンの機械特性と人間の触覚特性との適合度に関する研究; 電子情報通信学会, 2008.3.18 (福岡)

25) 山川雄司. Knotting Manipulation of a Flexible Rope by a Multifingered Hand

System based on Skill Synthesis; IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, 2008.9.22 (ニース)

26) 郡司大輔. Grasping Force Control of Multi-fingered Robot Hand based on Slip Detection Using Tractile Sensor; International Conference on Instrumentation, Control and Information Technology, 2008.8.20 (東京)

27) 勅使河原 誠一. Study of High Speed and High Sensitivity Slip Sensor Characteristic of conductive material; International Conference on Instrumentation, Control and Information Technology, 2008.8.20 (東京)

28) 郡司大輔. Grasping Force Control of Multi-fingered Robot Hand based on Slip Detection Using Tactile Sensor; 2008 IEEE International Conference on Robotics and Automation, 2008.5.19 (パサデナ)

図書

1) 満渕邦彦. ヒューマンインタフェースのための計測と制御. シーエムシー出版, pp. 241-257, 2009.

F. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

実用新案登録

その他

該当なし

研究課題名：

神経電極の開発

課題番号：H20-ナノ一般-003

分担研究者：

竹内昌治 東京大学生産技術研究所 准教授

鈴木隆文 東京大学大学院情報理工学系研究科 講師

満洲邦彦 東京大学大学院情報理工学系研究科 教授

研究要旨

本分担研究の目的は、末梢運動神経の情報によって自在に動かし、また末梢の感覚神経への情報入力によって自分の身体のように感じることのできるような次世代義肢を実現するために、末梢神経系に対して長期間安定した安全な信号入出力を実現するインタフェースデバイスを開発することである。このため、本研究においては、特に神経再生型電極に注力して研究を進めている。末梢神経系を構成する神経線維は、一度切断されると再度切断部（の中枢側）から末梢方向に軸索を再生させていくことが知られているが、切断箇所に多数の電極孔のあいた電極を留置して、通過した再生軸索との信号入出力を図る電極を、神経再生型電極と呼ぶ。本研究においては主に、従来型の固く平面型である神経再生型電極の問題点を解決するために、柔軟な立体型の電極を提案・試作し、評価実験を行ったので報告する。

満洲が研究全般の統括を行い、電極に関する設計および動物実験による評価は鈴木が、実際の作成は竹内が担当した。

A. 研究目的

神経電極の現状と設計方針

義手を運動神経系の活動情報で操作し、また、義手に装着したセンサ類からの情報を生体の感覚神経系に入力して、人工的に感覚を生じさせてやるためには、神経系との間で入出力を行う必要があり、手法的には非侵襲的方法と、侵襲的方法とがあるが、主に、神経系機能の計測、あるいは神経系刺激の空間分解能と得られる情報量の問題から、現状では、脳に（電氣的活動を計測する）電極を直接刺入、あるいは留置し、

これによってニューロンや神経軸索の電氣的活動を計測、あるいは（ニューロンや神経軸索）を刺激するという侵襲的方法を必要としている。

刺入タイプの電極は、針型やブレード型の刺入部を有し、この刺入部の先端、あるいはシャフトの途中に金属等でできたセンシング部分を配置するという形をとっており、これを脳や脊髄、末梢神経内に刺入・留置し、近くに存在するニューロンや神経軸索の活動電位の計測を行なう。

神経活動の計測には、神経細胞内に電極を直

接刺入し、細胞内の電位（或いは電流）変化を測定する「細胞内計測」と神経細胞、或いは軸索に電極を近づけ、神経細胞の活動に伴って細胞外で生じる電位変化や電流変化を計測する「細胞外計測」とがあるが、「細胞内計測」は、細胞膜を通過させて電極を刺入するため、細胞がダメージを受け、慢性的な計測を必要とする Brain Machine Interface System に対する応用には向いておらず、BMI システムには、一般に細胞外計測法が用いられる。

このような、細胞外計測に用いられる刺入型の電極に関しては、金属のワイヤなどを電気的絶縁物質でコーティングし、先端の絶縁を剥いで電極部とした、いわゆるワイヤ電極を基本としたものと、シリコンプロセスから発展してきた超微細加工技術（Micro-electro-mechanical system: MEMS 技術）を用いて作成し、シリコン基板などの上に、非常に微細な電極を多数配置した多チャンネル電極類との2種類がある。前者は、基本的には、単一の電極をある神経細胞に近づけて、特定の神経細胞の活動を個別に計測しようとする、従来、電気生理学実験で行われてきた手法の流れを継承したものである。1本の電極で計測できる神経細胞の活動は、電極の周囲 100 μm 程度であり、この範囲内にある神経細胞群の活動を同時に記録する事になるが、一般には個々の細胞の活動は別々の意味を有しているため、異なるニューロンの神経活動を個別に分離（スパイクソーティング）する必要があり、そのために、このワイヤ電極を複数本束ねて用いたり、あるいは1本のシャフトの複数の位置に電極を配置し、各電極から（各）神経細胞までの距離が異なるために記録される神経活動の amplitude や活動が記録される時刻が異なってくる事を利用する手法が用いられており、束ねる数（或いは配置する電極数）に応じて、ステレオトロード（2本）、テトロード（4本）、ドデカトロード（12本）などと呼ばれているものが用いられている。また、個々の

電極が刺入される深さを、リニアアクチュエータなどを用いて調節できるようにしたものも開発されており、マイクロドライブと呼ばれている。これらの電極は、基本的には手作りされ、小型化は困難で、電極の本数にも限界があり、100本、200本という電極数を配置する事は不可能である。これに対して後者のいわゆる MEMS 電極は、一体成形されるため、電極部位は多数存在しても、これらを全て（前者のタイプの電極のように）測定したい神経細胞の近傍に位置させると言う事は不可能であり、そこそこの信号が記録できれば可とせざるを得ない、という欠点は存在するが、電極の超微細化、高密度化、および、大量生産が可能であり、多くの施設で、非常に多種類の電極が開発されるようになってきている。この範疇に属する電極としては、ユタ大学のグループによる剣山型電極やミシガン大学のグループによるマルチチャンネル電極などが有名であり、また、日本国内においても、豊橋技科大のグループによるウイスキー結晶を応用した電極など、オリジナリティに富む電極が開発されている。

神経電極開発の動向としては、従来の電極では、材料が硬いために、刺入後に、実験動物が動いたりすると、その体動で電極の位置がずれ、計測されていた信号が変化してしまう、といった問題点を解決するために、刺入後のずれを抑制するために、パリレンなどの柔軟な素材を用いたものが増加する傾向にあり、また、流路を備え、その流路中を NGF などの液性因子を流して刺入後の encapsulation 形成を抑えたり、流路を計測に利用する電極などが研究されている。

上記の電極は、部分的には中枢神経系（脳）を対象としたものであるが、これに対して、我々が今回開発を目指しているシステムでは、外部機器の情報ラインと生体の神経系との入出力を行なう部位として、末梢神経系を考えている。中枢神経系を対象とした電極では、多くの場合、

2次元的な平面状の脳皮質を刺入部位とするので、電極の多チャンネル化に関しては電極を2次元アレイ化する事によって対処する場合が多い。これに対して、末梢神経を対象とする場合には、末梢神経は神経線維（ケーブル）が束になって集合し、全体では細長い円筒形状をとるため、（剣山型電極のような中枢用と同じ多チャンネル電極を神経線維束に刺入して用いる場合もあるが）、個々の神経線維と多チャンネルで接続しうる電極の形状・配置をとるためには、中枢神経用の電極とは異なった仕様が要求される。以下に述べるような末梢神経に特化した電極類が考案・開発されてきており、これらを用いて、義手の運動制御などを行った例も報告されるようになってきている。

以下に末梢神経の活動を記録する際に用いられる電極類について、簡略に説明する。

各種の末梢用神経電極

1) フック電極

従来、末梢神経活動を急性的に簡略に計測する場合によく用いられるのは、フック電極と呼ばれるフック型の金属製の電極で、これを2本用いて剥離した末梢神経（束）に引っ掛け、両者の差動を取ることによって神経の活動電位の計測を行なうもので、基本的にはシングルチャンネルの電極である。

2) 神経束内電極

神経活動を簡略に計測するためのもう一つの電極としては、神経束内電極がある。神経束内電極とは、基本的には導体材料（金属）のワイヤを絶縁物質でコーティングし、このワイヤの一部分の絶縁を剥いで電極部としたワイヤ形状の電極で、先端を針形状とし、これを神経束内を貫通させて通し、絶縁が剥がれた部分が神経束内の計測を行なおうとする目的位置に留まるように位置調整・固定し、計測を行なうもので（不関電極は近傍の組織に置く）、この電極も基本的にはシングルチャンネルの電極である。こ

のタイプの電極が進化した物として、多数の電極部位を配置したワイヤ電極を神経束内に貫通させる形のLIFE (Longitudinal Intra-fascicular Electrode)がある。

3) カフ電極

シリコンなどを材料とした中空円筒形の柔軟なチューブ（カフ）から成り、内面に金属などで出来た検出部位を、単数、或いは複数配置した電極で、この中空円筒形のチューブを円筒形の末梢神経（神経線維束）の外側に外筒のように被せ、内面に設置した検出部を神経に接触させて、同部の電気活動の計測を行なう。検出部は、円筒の内周を一周するような形にとり、長軸方向に何箇所か作成して、多チャンネルとしているものが多いが、円周上の何箇所かに、ポイント状に検出部を作成したものもある。前者は活動の長軸方向の伝導の流れ、すなわち、**afferent**と**efferent**の信号を分離する事などを目的として用いられ、また、後者は、神経束の表面近くを走行している神経線維群の活動を、何箇所かの部位別に計測しようとするものである。ブリュッセルのグループが開発している視神経刺激型の人工視覚システムでは、視神経刺激にカフ電極が用いられており、彼らは+極と-極の部位を選択する事により、種々の刺激パターンを取る事が出来るとしている。

4) コラーゲン電極

二宮昭雄氏らが1980年代前半に開発した電極で、末梢神経の神経束を、（カフでは無く）動物の皮膚を用いて作成したコラーゲンのブロックで覆い、このコラーゲンブロックの両端に細い金属ワイヤ製の検出部を配置するという構造をとっている。氏は、この電極を自律神経活動を計測する目的で腎神経や心臓神経の活動計測に用いており、約1ヶ月間の計測を行っていた。

5) FINE (Flat Interface Nerve Electrode)

神経束を帯止めのような外枠で挟み込んでフラットケーブル状の形とし、神経束内に含まれ

る神経小束の電気活動を外枠に設置された複数の電極で個々に計測しようとするもので、FINE (Flat Interface Nerve Electrode)などがある。

6) 神経再生型電極 (篩型電極)

末梢神経の再生を利用して個々の神経線維の活動を計測しようとする電極で、形状から、篩型電極とも呼ばれる。

神経再生型電極の原理

図2-1は神経再生型電極の原理を示したものである。一旦末梢神経を切断し、切断した神経の両端を一つ一つが電極となっている小孔が多数配列したディスクを挟んで配置してやると、中枢側から再生が生じ、再生した軸索がこの小孔(電極)を通過して末梢側に伸び、最終的に効果器に再接続する事になるが、その際、再生し、電極孔を通過した神経の活動を当該電極から記録しようとするというのがその原理(概念)である。

神経再生型電極の構造

神経再生型電極は、上述のように、切断した末梢神経の両端を固定し、中枢側では、再生してくる軸索の伸長方向を一定化してやるため、また、末梢側では、電極孔を通過して再生してきた軸索の受け皿である末梢神経のシュワン鞘束を固定してやるために、シリコンなどで出来たチューブが用いられ、その真ん中に電極孔の多数開孔したディスクが設置されている。ディスクの材料は、ポリイミドやパリレンなどが用いられ、その上に孔が開けられ、同部に金や白金、イリジウムなどで出来た電極部と配線がMEMS手法により作成されている。電極孔の大きさは、数十 μm 程度であり、また、ディスクの厚さは、一般には薄い方が再生軸索が通り易いとされ、数 μm ~二三十 μm 程度の厚さを取る事が多い。一方、電極孔の大きさを変化させる事によって、中を通過する神経線維の数を調整する事が可能と言われているが、径が小さくなりすぎると再生した軸索がとおらなくなってしまう事も報告されている。

原理的には電極孔の径を調節する事によって1本1本の軸索を個別に電極孔を通す事も可能と言う事になるが、人間の正中神経においては、8000本から万のオーダーの神経線維が含まれていると報告されており、また、ラットの坐骨神経も8000~9000本の神経線維から構成されていると報告されており、これらの数の電極孔を備え、配線を施した電極を作成する事は容易ではない。

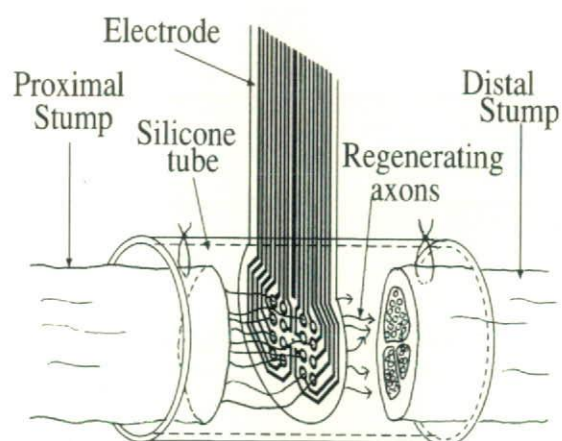


図2-1. 神経再生型電極の原理

我々は、以前に、ポリイミド製のフレキシブル基板上にマイクロマシニング技術を利用して、(古典的な)神経再生型電極の設計、製作を行ったが、この時の作成法について述べると、ポリイミドフィルム上にリフトオフ法によって白金のパターン層を形成し、カバーレイ層として液体ポリイミドをコートして、エッチングによって電極部を露出させるという方法を用いている。基層のポリイミドフィルムの厚さは25 μm あるいは50 μm 、白金層は数十nm、カバーレイのポリイミド層は8 μm 程度である(図2-2)。

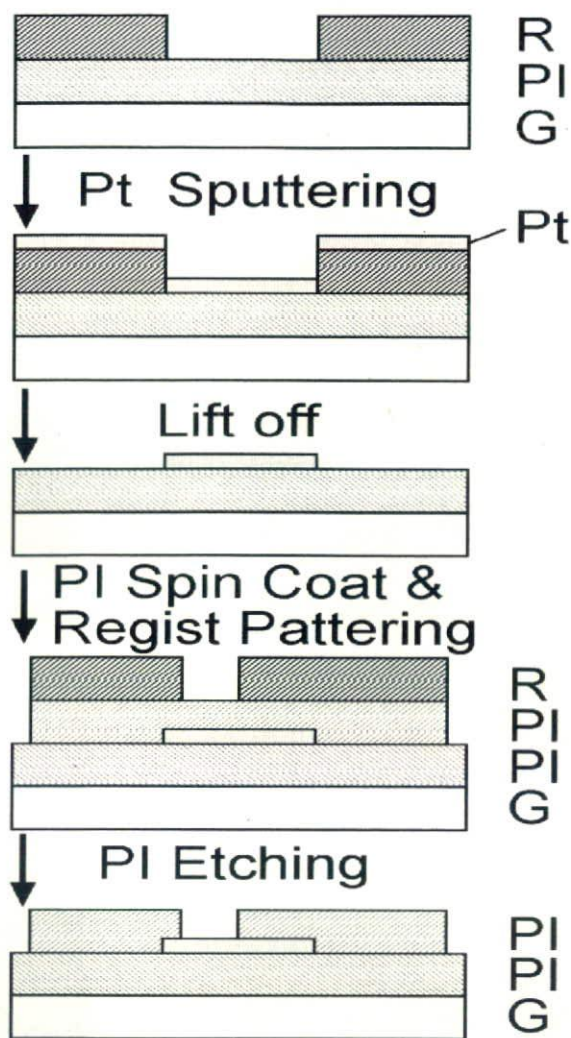


図2-2. 我々が初期に試作した古典的神経再生型電極の作成過程を示す。(R: フォトレジスト, PI: ポリイミド, G: スライドガラス, Pt: 白金)

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

本研究はヒト遺伝子解析研究、社会的コンセンサス等を必要とする研究ではないが、動物実験に関しては、「東京大学動物実験規則」に基づいて科学上・動物福祉上適切に実施した。

本プロジェクトにおける末梢神経型神経電極の開発

本プロジェクトの最大の課題は、外部機器と生体の間で、十分な質と量の神経系情報の入出力が可能な末梢神経型の神経電極の開発にある。

本年度は、具体的には、

1. 神経（軸索）再生型電極の開発
2. パリレン柔軟神経電極の刺入、信号送信および安全性評価

の2つの課題について、設計・作成、および *in vitro* 実験による評価から動物の神経を対象とした *in vivo* 評価実験までを行った。以下に、個々の課題の概要とその結果について概略する。

神経再生型電極の開発

前述のように、末梢神経系の軸索は切断されると、中枢側より再生を開始し、末梢側に伸びて行き、切断された神経の末梢端側に入って、元、神経線維が通っていた（中空の）孔を通り、元の効果器に向かって伸びていくが、この現象を利用して再生軸索の電気活動を測定しようとするものが、神経再生型電極である。

この電極では、切断した末梢神経の両端をシリコンなどで出来たチューブに入れ、多数の孔（1つ1つが電極になっている電極孔）が開存した中隔ディスクを真ん中に挟んで対峙させる形にして固定する。この際、切断された末梢神経の中枢端からは神経軸索の再生が生じ、中隔の電極孔を通して末梢側に伸び、末梢端の神経束（の残骸）に入って、この「元」末梢神経を導路として効果器まで伸びていく。この際、中隔に設置した電極で、再生した軸索に対して信号入出力を行うのが神経再生型電極であり、電極と神経束が物理的、電気的に固定・結合されるため、長期間の安定した計測、刺激が可能であると考えられる事、小孔の径を調整することによって1～数本の神経線維に対する計測、刺激が実現する可能性を有する事、また、従来の刺入型の金属電極、ガラス管電極では困難な多チャンネル入出力が可能である事などの理由により、我々は本プロジェクトにおける *first choice* の末梢神経型電極として開発を行っている。

逆に、経再生型電極の問題点としては、まず、