

たので、これによる実験の遅れは避ける事が出来た。ただ、指で把持させる場合は、出来れば指に柔軟で弾性を持った高分子のサックなどを装着させるなどの工夫が必要と考えられる。

#### 4-E. 結論

生体の神経系と義手の信号ラインを結合する事によって、義手に随意運動機能と感覚機能を付与し得る事を実証するためのプラットフォームとして、ロボットハンド（義手）の作成を行ない、これらの機能の実装とその作動を試みた。

（表面）筋電信号により、生体側の随意運動をロボットハンドで再現するシステムの実装、および、マイクロステミュレーション法を用いて指に装着した圧刺激を圧感覚として装着者に提示するシステムの実装を行ない、これらが良好に動作する事を確認した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yuji Yamakawa, Akio Namiki, Masatoshi Ishikawa and Makoto Shimojo. Knotting a Flexible Rope using a High-speed Multifingered Hand System based on Synthesis of Knotting Manipulation Skills; Robotics 2010 Current and Future Challenges, pp. 149-166, 2010

##### 2. 学会発表

1) 矢口博彬, 武安聡, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦. 腱振動刺激によって生起される運動感覚に関する研究; 電気学会研究会(医用・生体工学研究会). 2009.4.11 (東京)

2) 小竹直樹, 深山理, 鈴木隆文, 竹内昌治, 満洲邦彦. Parylene を用いた柔軟型グルタミン酸センサの試作; 電気学会研究会(医用・生体工学

研究会). 2009.4.11 (東京)

3) 矢口博彬, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦. 腱振動刺激を用いた筋紡錘の運動感覚への寄与に関する検討; 第48回日本生体医工学会大会. 2009.4.24 (東京)

4) 深山理, 谷口徳恭, 鈴木隆文, 満洲邦彦. 神経系計測における主観的な発火波形判定の尖度に基づく定量化; 第48回日本生体医工学会大会. 2009.4.25 (東京)

5) 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦. ラットカーシステムを用いた運動皮質における可塑的な機能変化抽出の試み; 第3回 Motor Control 研究会. 2009.5.30 (岡崎)

6) 鈴木隆文, 矢口博彬, 伊藤孝佑, 満洲邦彦, 國本雅也. 速順応型機械受容ユニットへの微小刺激により生成される振動感覚に関する検討; 第22回ニューロプログラム研究会. 2009.6.13 (名古屋)

7) 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦. 車体型 Brain-Machine Interface ラットカーを用いた大脳における情報表現変化の抽出; 電気学会電子・情報・システム部門大会. 2009.9.3 (徳島)

8) 杉本貴大, 浅野航平, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦. EM アルゴリズムとスパース性を利用した神経スパイクソーティング手法; 生体医工学シンポジウム. 2009.9.19(千葉)

9) 小濱卓也, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦. レバー押しに同期した電気刺激によるラット一次運動野における可塑的変化の誘発の検討; 第24回生体・生理工学シンポジウム. 2009.9.24(仙台)

10) 矢口博彬, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦. 腱振動刺激により生成される運動感覚の明瞭化のための刺激条件の検討; 第24回生体・生理工学シンポジウム. 2009.9.25(仙台)

11) 山崎博人, 小竹直樹, 伊藤孝佑, 鈴木隆文, 満洲邦彦. 流路構造を備えた神経再生型電極の開発～軸索再生の評価と電極配置の検討～; 第24回生体・生理工学シンポジウム. 2009.9.25(仙台)

- 12) 浅野航平, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦. スパイク・ソーティングのための隠れマルコフモデルの変分推論; 日本神経回路学会第 19 回全国大会 2009.9.24(仙台)
- 13) 伊藤孝佑, 山崎博人, 鈴木隆文, 満洲邦彦. カフ電極による末梢神経信号データの逐次的信号弁別; 日本神経回路学会第 19 回全国大会 2009.9.25(仙台)
- 14) Osamu Fukayama, Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi. Analyzing transition in correlation between neural signals and locomotion through vehicular BMI RatCar; Neuroscience2009. 2009.10.19(シカゴ)
- 15) Naoki Kotake, Takafumi Suzuki, Osamu Fukayama, Shoji Takeuchi, Kunihiko Mabuchi. Preliminary development of parylene flexible sensor for glutamate detection; Neuroscience2009. 2009.10.21(シカゴ)
- 16) Rihō Gojo, Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi, Shoji Takeuchi. Quick and Easy Fabrication of Flexible Microfluidic-Electrode without the use of photolithography; micro TAS 2009. 2009.11.4 (チェジュ)
- 17) Takafumi Suzuki, Naoki Kotake, Takuya Kohama, Osamu Fukayama, Kunihiko Mabuchi. Study on brain adaptation using rat-machine fusion systems and multi functional neural electrodes; The 3rd International Symposium on Mobiligence. 2009.11.20 (淡路)
- 18) 鈴木隆文, 橘秀幸, 戸高貴文, 古川浩太郎, 満洲邦彦. 多針筋電信号による指の動作推定(末梢神経信号による義手制御を目指して); 日本機械学会第 22 回バイオエンジニアリング講演会. 2010.1.9(岡山)
- 19) 伊藤孝佑, 山崎博人, 鈴木隆文, 満洲邦彦. 末梢神経接続による運動機能代行に向けて ~ ラット坐骨神経信号からの運動情報抽出と下肢運動推定の試み~; 脳と心のメカニズム第 10 回冬のワークショップ. 2010.1.13(北海道)
- 20) 深山理, 小濱卓也, 鈴木隆文, 満洲邦彦. 車体型BMI「ラットカー」を用いた運動皮質における可塑的变化の検出と誘導; 脳と心のメカニズム第 10 回冬のワークショップ. 2010.1.13(北海道)
- 21) 芳賀達也, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦. 発火確率モデルを用いた神経細胞ネットワーク構造の動的推定法-培養神経細胞に対する試験的解析; 脳と心のメカニズム第 10 回冬のワークショップ. 2010.1.13(北海道)
- 22) 橘秀幸, 鈴木隆文, 満洲邦彦. 針筋電信号と単収縮畳み込みモデルによる手指筋の等尺性収縮時張力の推定; 電気学会.2010.2
- 23) 鈴木隆文. 脳機能計測の基礎とその応用第 5 回微小電極法の基礎とその応用; ヒューマンインタフェース学会.
- 24) 芳賀達也, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦. 発火確率モデルを用いた無入力条件下での培養神経細胞ネットワークの結合強度解析; 電気学会医用・生体工学研究会. 2010
- 25) 矢口博彬, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦. 2 点での腱振動刺激によって生成される運動感覚に関する基礎的研究; 電気学会医用・生体工学研究会. 2010. 4.24 (東京)
- 26) Takafumi Suzuki. Development of flexible neural probes and their applications to neuroprostheses; 2nd UK-Japan Workshop on the Brain-Machine Interface. 2010.
- 27) Takafumi Suzuki, Naoki Kotake, Kunihiko Mabuchi, Shoji Takeuchi. Regeneration-Type Nerve Electrode Using Bundled Microfluidic Channels; Electronics and Communications in Japan. 2009
- 28) 五條理保, 森本 雄矢, 竹内 昌治. 簡易マイクロデバイス作製法; 生物物理. 2010
- 29) A. Matani, Y. Naruse, T. Hayakawa, T. Nogai, Y. Terazono, N.Fujimaki, T. Murata. Phase-related Phenomena in MEG Analyzed

- by Phase-compensated Averaging; 17th International Conference on Biomagnetism. 2010.3.30 (ドゥブロヴニク)
- 30) Ayumu Matani. Phase series analysis for analyzing phase-related phenomena in MEG eoichs; 第 24 回日本生体磁気学会大会. 2009. 5. 28 (金沢)
- 31) 西野高明, 下条誠, 石川正俊. 選択走査方式を用いた省配線・分布型触覚センサ; 計測自動制御学会. 2009.
- 32) 石川正俊. センサ技術とネットワーク技術の真の融合はあるのか? - 解くべき問題は何か? (基調講演); ユビキタス・センサネットワークシンポジウム. 2010. 1. 26 (東京).
- 33) 勅使河原誠一, 清水智, 明愛国, 下条誠, 石川正俊. 高感度初期滑り検出センサの研究開発 - 検出条件に関する検討 -; 第 10 回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会 (SI2009). 2009. 12. 25 (東京)
- 34) 長谷川浩章, 多田建二郎, 明愛国, 石川正俊, 下条誠. 指先にネット状近接覚センサを装着したロボットハンドの研究 - 高速な把持動作の実現のための制御系の構築 -; 第 27 回日本ロボット学会学術講演会. 2009. 9. 15 (横浜)
- 35) 寺田一貴, 多田建二郎, 石川正俊, 下条誠. 360° 特異点の無いネット状近接覚センサの構成法; 第 27 回日本ロボット学会学術講演会. 2009. 9. 15 (横浜)
- 36) 勅使河原誠一, 清水智, 多田隈建二郎, 明愛国, 石川正俊, 下条誠. 感圧導電性ゴムを用いた高感度型滑り覚センサの研究開発; 第 27 回日本ロボット学会学術講演会. 2009. 9. 17 (横浜)
- 37) 溝口善智, 堤隆弘, 長谷川浩章, 明愛国, 多田隈建二郎, 石川正俊, 下条誠. インテリジェントロボットハンドの研究開発 - Pick and Place の達成 -; 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 (ROBOMECH 2009) 2009. 5. 26 (福岡)
- 38) 長谷川浩章, 溝口善智, 多田隈建二郎, 明愛国, 石川正俊, 下条誠. 薄型ネット状近接覚センサを装着したロボットハンド指先の開発と特性評価 - 手先に対し相対的に移動する把持対象物への追従制御 -; 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2009 (ROBOMECH 2009) 2009. 5. 26 (福岡)
- 39) 清水智, 綿奈部裕之, 勅使河原誠一, 多田隈建二郎, 明愛国, 石川正俊, 下条誠. 感圧導電性ゴムの特性を用いた滑り覚センサの研究開発 - 法線および接線方向変形と抵抗値変化の関係 -; 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2009 (ROBOMECH 2009) 2009. 5. 26 (福岡)
- 40) 勅使河原誠一, 清水智, 多田隈建二郎, 明愛国, 石川正俊, 下条誠. 感圧導電性ゴムの特性を用いた滑り覚センサの研究開発 - 抵抗値変化の高周波成分について -; 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2009 (ROBOMECH 2009) 2009. 5. 26 (福岡)
- 41) Makoto Shimojo, Takuma Araki, Aigou Ming, and Masatoshi Ishikawa. A High-Speed Mesh of Tactile Sensors Fitting Arbitrary Surfaces; IEEE SENSORS. 2010.
- 42) Taku Senoo, Yuji Yamakawa, Satoru Mizusawa, Akio Namiki, Masatoshi Ishikawa, and Makoto Shimojo. Skillful Manipulation Based on High-speed Sensory-Motor Fusion; 2009 IEEE International Conference on Robotics and Automation. 2009.5.15 (Kobe)
- 43) Seiichi Teshigawara, Kenjiro Tadakuma, Aiguo Ming, Masatoshi Ishikawa, and Makoto Shimojo. High Speed and High Sensitivity Slip Sensor Utilizing Characteristics of Conductive Rubber - Relationship Between Shear Deformation of Conductive Rubber and Resistance Change -; Robotics and Mechatronics. 2009.(Fukuoka)
- 44) Makoto Shimojo, Takuma Araki, Aigou

Ming, Masatoshi Ishikawa. A High-Speed Mesh of Tactile Sensors Fitting Arbitrary Surfaces; IEEE Sensors. 2010.

45) Seiichi Teshigawara, Kenjiro Tadakuma, Aigou Ming, Masatoshi Ishikawa, Makoto Shimojo, . Development of high-sensitivity slip sensor using special characteristics of pressure conductive rubber; 2009 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA).2009. (Kobe)

46) Taku Senoo, Yuji Yamakawa, Satoru Mizusawa, Akio Namiki, Masatoshi Ishikawa and Makoto Shimojo. Skillful Manipulation Based on High-speed Sensory-Motor Fusion; 2009 IEEE International Conference on Robotics and Automation. 2009. (Kobe)

47) Seiichi Teshigawara, Satoru Shimizu, Kenjiro Tadakuma, Ming Aiguo, Masatoshi Ishikawa and Makoto Shimojo. High Sensitivity Slip Sensor Using Pressure Conductive Rubber; Int. Conf. on SENSORS 2009. 10.26(Christchurch)

### 3. 図書

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

該当なし

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（平成21年度分）

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  
満淵邦彦 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「神経電極の開発」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をできるような次世代義肢を実現するために必要不可欠である「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、切断箇所には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。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、今年度は、①平面柔軟型神経再生電極、②蓮根型神経再生電極、③束流路型神経再生電極、④多層型神経再生電極、の複数のアプローチで開発を行ったので報告する。

満淵が研究全般の統括を行い、鈴木は電極に関する設計・作成および動物実験による評価を、竹内は電極の設計・作成を、それぞれ担当した。

### A. 研究目的

運動神経系の情報によって義手を自分の手のように自在に操作し、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るためには、神経系との間で信号の入出力を行うことが必要不可欠である。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、神経組織に（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、近傍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 $\mu$ m 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）する必要があるため、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カ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、部位的には中枢神経系（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 (sieve)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、その中心部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 $\mu\text{m}$ 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 $\mu\text{m}$ ~二三十 $\mu\text{m}$ 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通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。

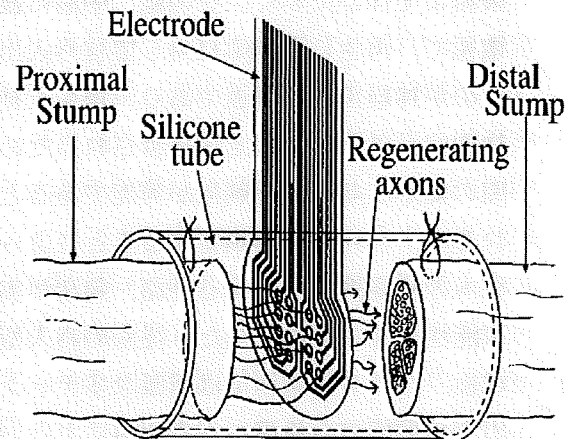


図 2-1. 神経再生型電極の原理

## B. 研究方法 (C. 研究結果を含む)

(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用電極の開発

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る末梢神経型の神経電極の開発にある。

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脳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、電氣的に固定・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、切断された神経の再生率の問題があり、また、再生した神経から活動が記録できるかどうかの問題がある。このため、より神経軸索の再生を促進し、効率の良い信号の送受信を可能とする事を目的として開発を行った。

以上をふまえ、今（平成21）年度も、前年度に引き続き神経再生型電極を中心とした電極開発を進めたが、具体的には以下の複数のアプローチを並行して遂行した。

1. 平面柔軟型神経再生電極
2. 蓮根型神経再生電極
3. 束流路型神経再生電極
4. 多層型神経再生電極

1の平面柔軟型神経再生電極とは、パリレンを基板とする平面形状の再生型電極であり、形状自体は従来型の電極であるが配線部まで柔軟な

基板が一体として形成されることに特長がある。作成が比較的容易ということもあり、電極孔の径や個数が軸索再生（本数や再生速度等）に与える影響や、再生軸索との信号計測、刺激の条件などを調べるために様々な条件での評価実験を行った。

2の蓮根型神経再生電極は、SU-8を材料とした蓮根状の多孔構造を作成するものであり、昨年度に引き続いて、改良や評価実験を行った。

3の束流路型神経再生電極は我々が本プロジェクトの前に試作まで進めてきた電極であり、パリレンを基板とした柔軟な電極に厚膜レジストを犠牲層として微小な流路（ストロー構造）を多数平行に並べて形成し、それを巻くことで束状の流路構造を形成して、各流路内に電極を配置して再生電極として用いるものであるが、その動物実験による評価や改良を進めた。

4の多層型神経再生電極は、神経再生電極における配線爆発の問題（電極チャンネル数を増加させていくと、基板上に電極や配線を配置することがスペース的な制限から不可能になる問題）を解決するために、基板を多層化したものであり、本年度は設計・試作に成功した。

以下に、各アプローチごとに課題の概要とその結果について概略する。

## 1. 平面柔軟型神経再生電極

### 設計

この電極は薄い金の配線（厚さ約 400 nm）を、高い柔軟性を持つ 2 枚のパリレンフィルムで被覆した構造となっている。フィルムの厚みは、上下を 10  $\mu\text{m}$  で挟んだのものと、20  $\mu\text{m}$  で挟んだものを 1 本ずつ用意した。電極のうち、神経に挿入する側をプローブ部、信号を外部へ取り出すためのケーブルを接続する側をコネクタ部と表す。

また、単一の電極によって異なった部位への刺激を可能とするため、1本のプローブに 8 つの電極露出部が作られている（図 2-2 参照）。

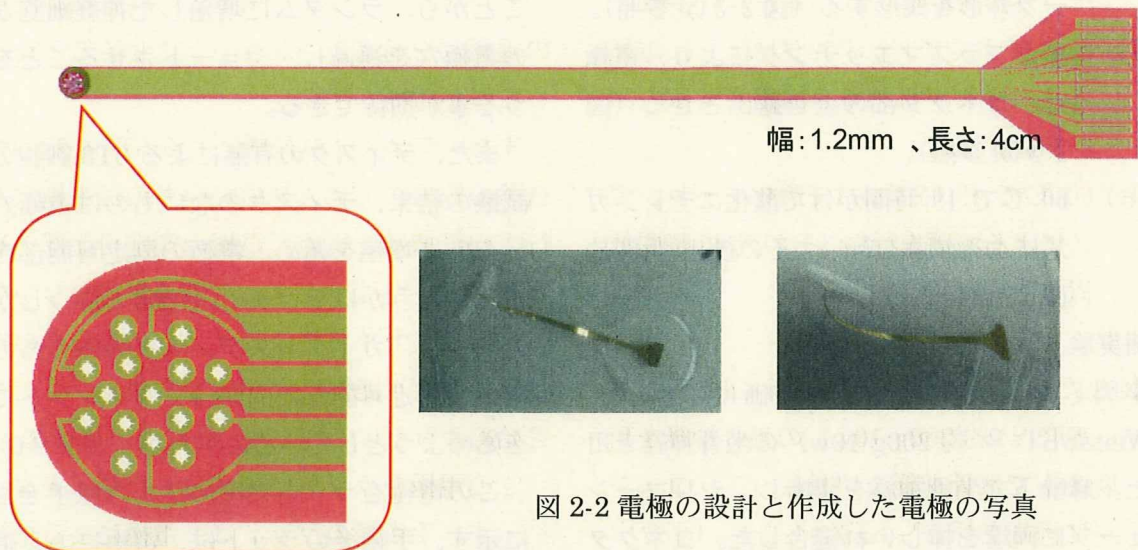


図 2-2 電極の設計と作成した電極の写真

ラットの坐骨神経（直径約 1.2 mm）を埋め込み対象として設計した。神経に埋め込まれるプローブ部は直径 1.2 mm の円形をしており、電極露出部の窓の形状は直径 60  $\mu\text{m}$  の電極穴に 20  $\mu\text{m}$  の高さの切込み部分を設けてある。プローブ部からコネクタ部へつながるケーブル部は、長さ 3.5 mm、幅 1.2 cm とした。金の配線は幅 50  $\mu\text{m}$  で、50  $\mu\text{m}$  の間隔をあけて配線した。プローブ部の 8 つの電極露出部は 500  $\mu\text{m}$  の間隔に配置したコネクタ部は、Samtec 社の FZ5-10-01-T-WT の形状にあわせ、大きさは 5.64 mm $\times$ 3 mm とし、コネクタと接続するために露出する窓の形状は 0.25 mm $\times$ 1.8 mm の長方形とした。

プローブ部は、坐骨神経との接合用に内径 1.47 mm、外径 1.96 mm、のシリコンチューブ（サイラスティック医療用チューブ、ダウコーニング）に垂直に差し入れ、シリコン接着剤（一液型 RTV ゴム KE45T、信越シリコン）で固定してある。

コネクタ部まで含めて、全体をラットの皮下に埋め込むため、コネクタ部の電極露出部の変化を比較するために、一方（20  $\mu\text{m}$ +20  $\mu\text{m}$ ）を PDMS で被覆して保護した。

### 作製方法

本プローブの作製は、シリコンウエハ上で行

った。

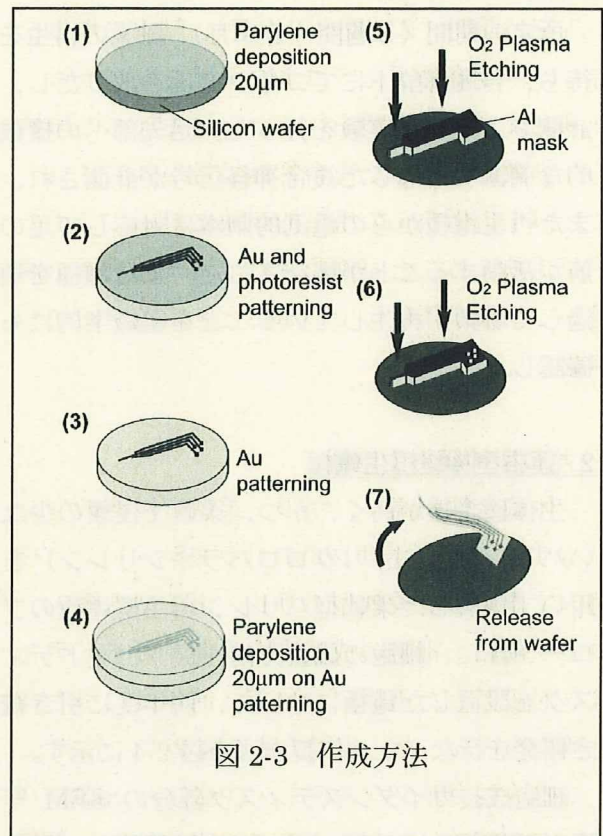


図 2-3 作成方法

- (1) シリコンウエハ上に、第一層目のパリレンCを 10  $\mu\text{m}$  と 20  $\mu\text{m}$  それぞれ蒸着する（図 2-3 (1) 参照）。
- (2) 電極および配線用に、金を厚さ約 400 nm 蒸着しパターニングを行う（図 2-3 (2, 3) 参照）。
- (3) 第二層目のパリレンCを 10  $\mu\text{m}$  と 20  $\mu\text{m}$  それぞれ蒸着する（図 2-3 (4) 参照）。
- (4) 酸素プラズマエッチングにより、プロ

- ープ外形を成形する (図 2-3 (5) 参照)。
- (5) 酸素プラズマエッチングにより、電極部、コネクタ部の金を露出させる (図 2-3 (6) 参照)。
  - (6) 60 °C で 19 時間かけて酸化エチレンガスによる滅菌を行い、その後 40 時間放置した。

#### 評価実験

作製した柔軟神経電極の評価にはラット (Wistar/ST ♀ 約 200g 10w) の坐骨神経を用いた。麻酔下で坐骨神経を切断し、シリコンチューブに両端を挿し入れ縫合した。コネクタ部は皮下に収めた。

所定の期間 (2 週間~2 か月)、軸索の再生を待ち、再度麻酔下にてコネクタ部を取りだし、計測および刺激実験を行った。足先部への機械的な刺激に対応した複合神経信号が計測され、また再生電極からの電氣的刺激に対応して足の筋が活動することが確認された。また電極を通過して軸索が再生していることを組織学的にも確認した。

## 2. 蓮根型神経再生電極

生体適合性が高く、かつ、柔軟で侵襲の少ないパリレン C (ポリクロロパラキシリレン) 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電極について、前年度に引き続き開発を行なった。作製方法を図 2-4 に示す。

細胞成長ガイドディスク部分の SEM 写真と各電極のインピーダンスの平均値と 2 電極間のインピーダンスの平均値を図 2-5 に示す。設計したプロープは、直径 16 $\mu$ m の電極孔 16 個を持ち、断端のギャップにおいて再生した軸索を誘導・通過させるための孔 (電極) を備え、歯車様の電極孔を有している。その結果、細胞成長促進のためのガイドディスクの有無によって、若干のインピーダンスの変化が見られた。ディスクによって電極間の距離が遠くなる

ことから、ランダムに増殖した神経細胞が複数の電極穴を通過し、ショートさせることを防ぎうる事が期待できる。

また、ディスクの有無による 3T3 細胞の接着試験の結果、ディスクのないものは電極穴と並行方向に増殖を始め、電極の測定可能部を通過するかどうかはランダムな増殖を待つしかないのに対し、ガイドディスクのあるものは、電極の測定可能部に向かってダイレクトに増殖を始めようとしているのがわかる (図 2-6)。

この電極をラットに埋め込んだ様子を図 2-7 に示す。手術後のラットは、電極による拒絶反応や炎症反応などの影響は全く見られず、2 ヶ月後の実験終了まで非常に健康であった。

この電極は、今後、更に発展させて行く予定であるが、その発展形の例を図 2-8 に示す。例としては、多層化 (重層) することにより、3 次元的に電極の配置を可能とする事や、ディスクに流路を作製することで薬剤を注入できる可能性などが考えられる。

以上、これまでの実験結果から、新しく開発した細胞成長ガイドディスクを備えた蓮根型神経再生電極の有効性と生体適合性・安全性が確認できている。今後は信号の送受信の安定性について評価を進める予定である。

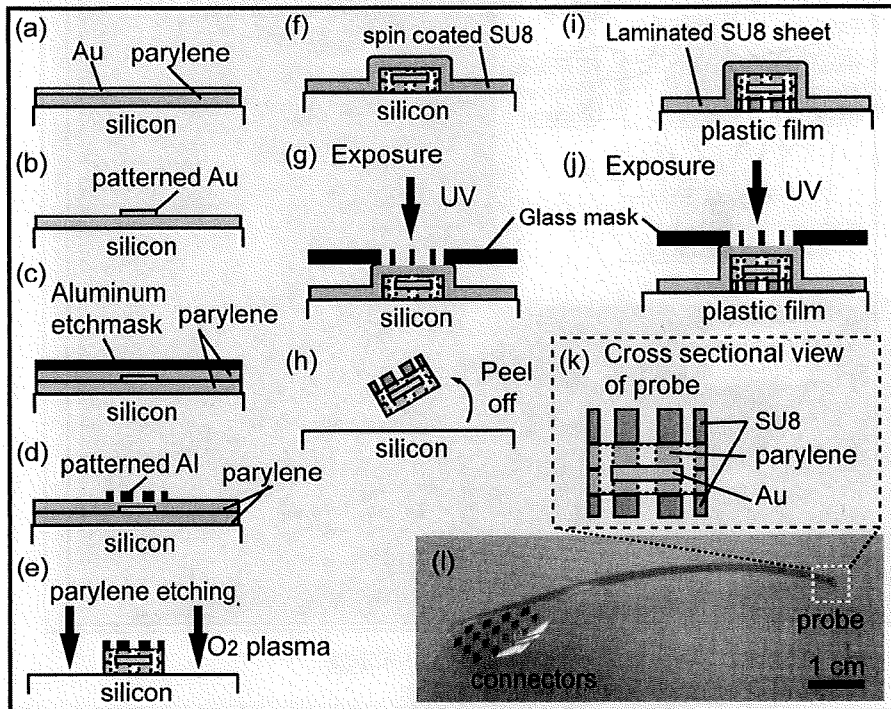


図 2-4. 蓮根型再生電極の作成方法と構成

[a-b] はじめに金属をパリレンフィルム上にパターンニングし、  
 [c-e] 次いで第2層目のパリレンフィルムの蒸着とパターンニングを行う。  
 [f, g] 次いでSU-8 のガイダンスをフォトリソグラフィにより片側に作成、  
 [h] ウエファからピールオフした。  
 [i-l] 最後に、ガイダンスの反対側も同様に作成し、プロセスは完了

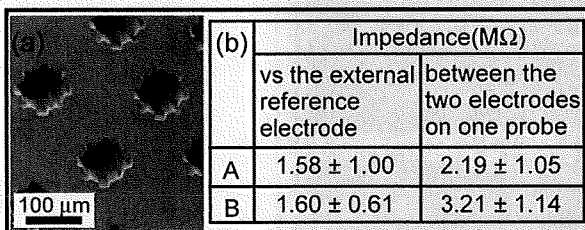


図 2-5. SU8 ガイダンスの影響

(a) SU8 表面の SEM でのイメージ  
 (b) 電極のインピーダンス  
 AはSU-8 なしでのインピーダンス値、  
 BはSU-8 をつけた時のインピーダンス。

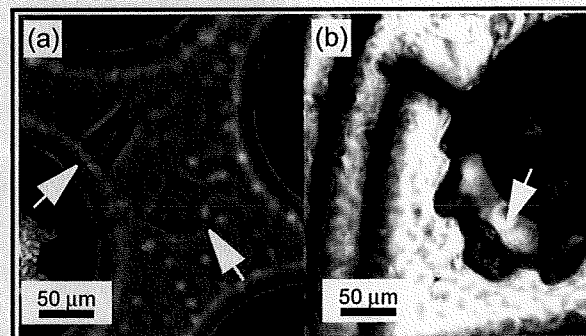


図 2-6. 位相差顕微鏡による細胞接着の観察  
 (a) SU-8 のガイダンスがない場合には、金とパリレン基質によるフラットな表面では、細胞はランダムに広がっている。  
 (b) SU-8 のガイダンスをつけた場合には、細胞は壁のコーナーに接着し、結果として、細胞が孔の方に向かう形となっている。

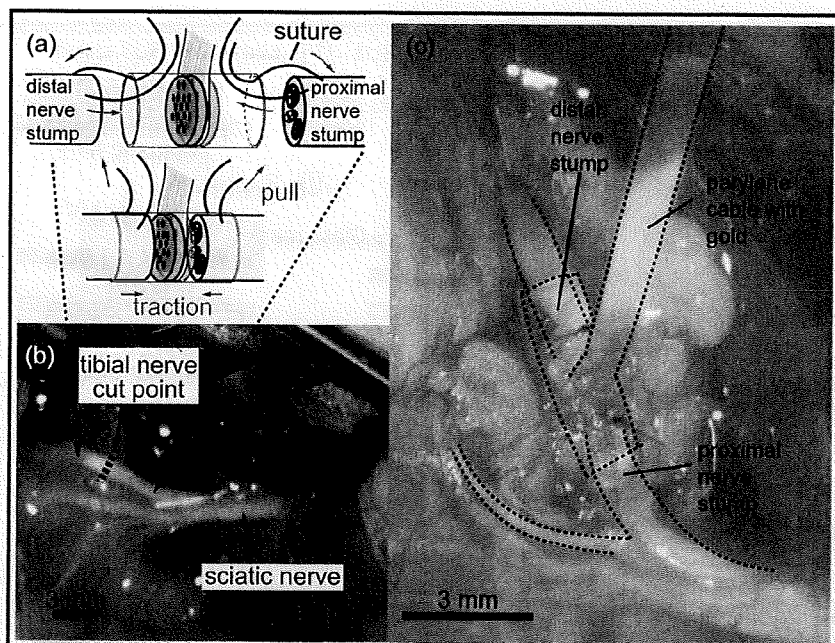


図 2-7. 作成した電極の埋め込み実験

[a] 埋め込み実験の過程を示す

[b]. ラット頸骨神経を坐骨神経がら分かれる部位近辺においてカットし、その両端を再生型電極のシリコンチューブに入れ、固定する

[c] 電極を埋め込んだ後の写真

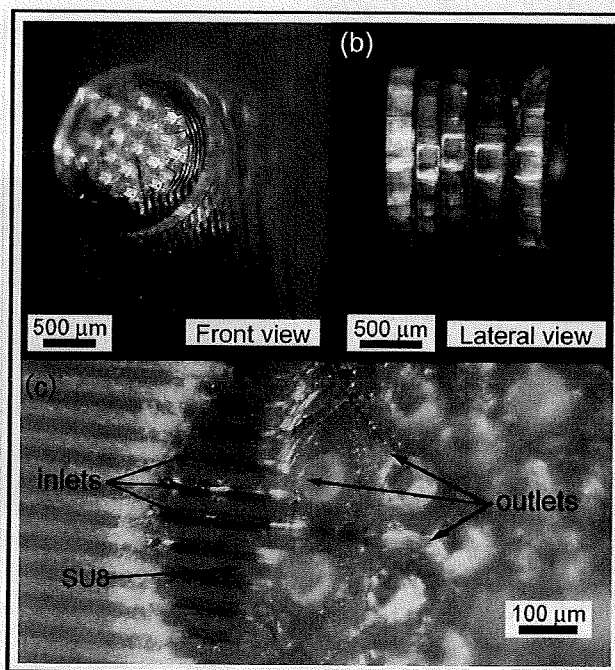


図 2-8. 多層化と流路の応用

[a,b] ガイダンスを積層する事によって電極のチャンネル数を増やす

[c] 流路の途中に分岐を作成し、(神経が再生する) 経路中に薬剤や増殖因子などを注入できるような形を形成したものを試作中

### 3. 束流路型神経再生電極

再生型神経電極は、理論的には、1) 再生した神経線維が電極孔の中を通る形となるので、物理的に確実に固定され、電気的にも安定した計測が期待しうる、2) 孔の数と径を調整する事によって、特定の神経線維を選択的に（究極的には1本ずつ）電極孔に通す事も可能（即ち、選択的な入出力が可能）、などの利点が考えられ、多くのグループがこのタイプの電極の開発を試みてきているが、その多くは、非常に薄いシリコン基板やフレキシブルフィルムをベースとして、平面上に電極孔を配置するという形態をとっており、このために、記録部が（末梢神経線維で跳躍伝導の電気活動が生じる）ランビエ絞輪の位置から離れた状態になってしまい、S/N比が劣化してしまう可能性がある。また、個々の神経線維の活動を分離して記録・或いは刺激するためにはチャンネル数を増やす必要があるが、その際に配線の問題が生じてくる事、などの問題点もある。

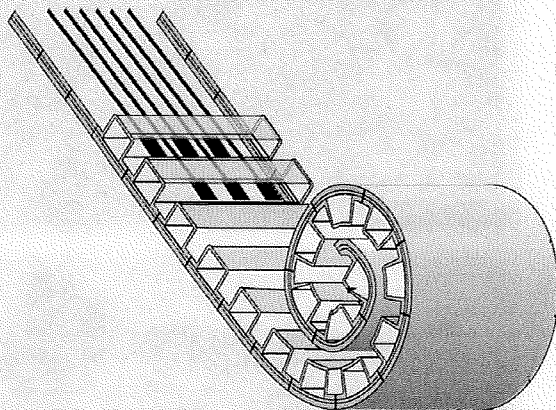


図 2-9. 流路を持つフレキシブル神経再生電極の基本構造

我々が、別のプロジェクトで試作段階まで開発を進めた電極に、「束流路型神経再生電極」があり、我々は本プロジェクトで、この「束流路型神経再生電極」も使用を考えているので、この電極について簡単に述べる。この「束流路型神経再生電極」は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

しい型の神経再生型電極であり、図 2-9 に示すような構造をとっている。

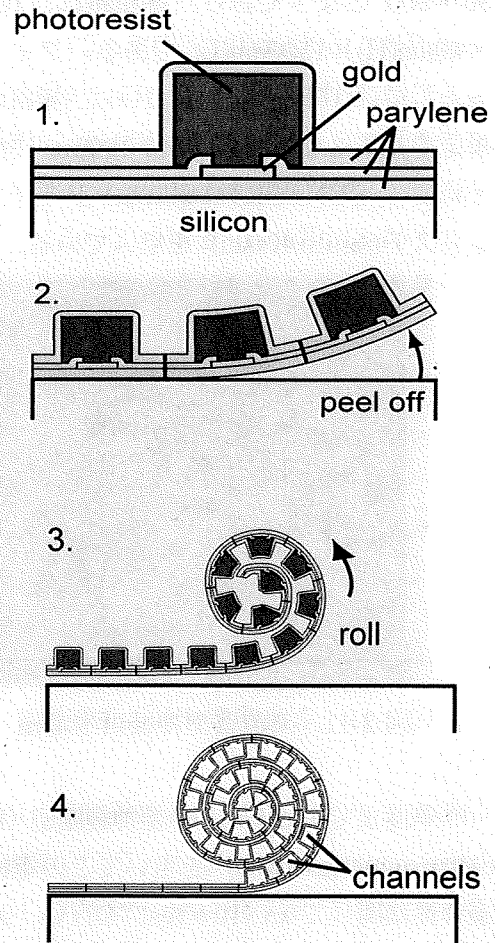


図 2-10. 束流路型神経再生電極の作成プロセス

#### 【作成方法】

試作に関しては、体重 300 g 程度のラットの坐骨神経（直径は 1.5mm 程度）を対象としており、電極の筒の直径は 1.6mm、流路の神経線維方向の長さは 1.5mm、流路の内寸は、幅 100 $\mu$ m、高さ 30 $\mu$ m、隣接する流路間の間隔は 100 $\mu$ m 上記のフレキシブル神経再生電極の作成プロセスを図 2-10 に示す。各流路は、1つ或いは複数の記録（或いは刺激）電極部を持っており、また、再生軸索を通すガイド（路）ともなっている。フォトレジストは犠牲層として働き、流路を巻いた後には除去される事になる。

#### 【作成結果と埋め込み実験】

試作した電極の写真を図 2-11 に示す。この試作品では、全長（幅）は 2mm で、流路の数は 80~200 となっており、各流路は、 $100\mu\text{m}(\text{W}) \times 40\mu\text{m}(\text{H}) \times 1500\mu\text{m}(\text{L})$  である。フォトリソストとしては THB-611P あるいは、流路の高さを規定する事になる厚みを 40-100 $\mu\text{m}$  に調節するために、SUNFORT AQ-4059 ドライフィルムレジスト(Asahi Kasei) を用いている。

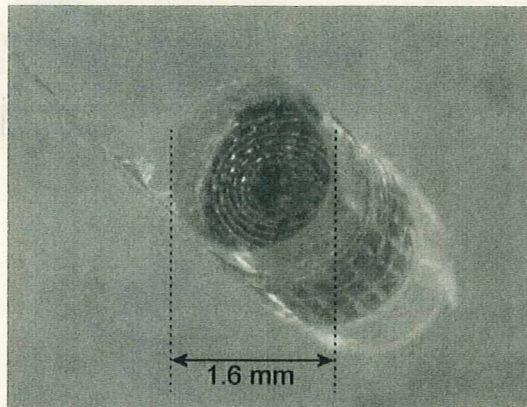


図 2-11. 束流路型神経再生電極

昨年度までに我々は、培養神経細胞 (Primary culture neural cells) を用いてこの電極の生体適合性に関して in vitro test を行い、良い結果を得ているが、今年度は、流路の機械的強度を向上するための作成面での改良を施すとともに、ラットの脛骨神経を対象とした評価実験を行った。

流路構造の機械的強度向上

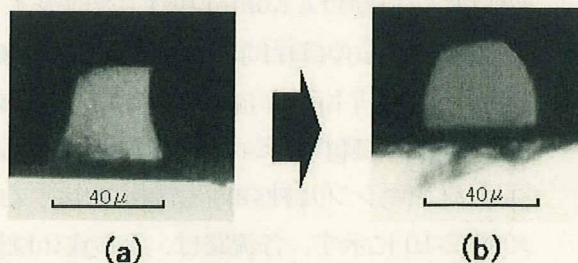


図 2-12 厚膜レジストの変形

ウェハを切断後光学顕微鏡で観察 (a)パターニング後の厚膜レジストの断面 (b)120℃で 20min 熱した後の厚膜レジストの断面

従来手法で流路電極を作製すると、流路の天井部分が破壊されるといった問題があった。これは、厚膜レジストをパターニングするとその断面は図 2-12(a)のような形状となり、その上の蒸着するアルミマスクの欠陥へとつながり、それがパリエンのエッチング時に流路上部のパリエン構造の欠陥へとつながるためである。そこで、レジストを滑らかな形にする手法の開発を行った。レジストは、熱により変形する。このことを利用し、パターニング後、加熱することにより流路形成レジストを滑らかな形状にするよう試み、適切な加熱温度・時間に関する条件の調査を行った。その結果、120℃で 20 分熱することでレジストを滑らかな形状に変形させることに成功した(図 2-12(b))。提案手法により作製した流路電極を図 2-13 に示す。

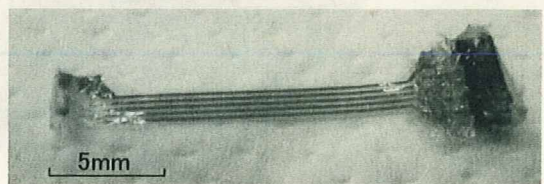
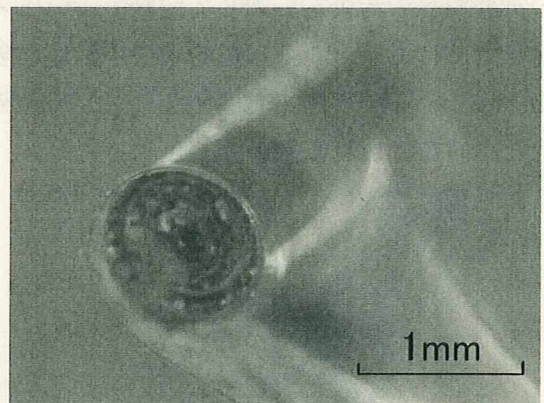


図 2-13 作製した流路電極

評価実験

作製した流路電極を実際にラットの脛骨神経に埋め込み実験を行った。また同様に、流路構造を備えたシリコンチューブの埋め込み実験を行った。このチューブは内径 1mm のシリコンチューブに内径 165 $\mu\text{m}$  のポリイミドチューブが入っている構造となっている。

埋め込み後 2 ヶ月間再生させ、計測実験を行

った結果、再生電極からの電気刺激に対応して、脚部の筋が活動することが示された。また、再生軸索が電極を通過していることを組織学的にも確認した。

#### 4. 積層型神経再生電極の開発

【設計概念】 末梢神経用の神経再生電極における最大のと言っても良い問題点は、電極孔として開ける孔の大きさと数の問題である。末梢神経は、非常に多数の神経線維（運動神経線維・感覚神経線維・自律神経線維）が束になって走行する形をとっており、神経幹を構成している神経線維の数は、高位にもよるが、例えば前腕部の正中神経では数千本～万本のオーダーに達するが、もし、最終的な目標として個々の（運動）神経線維の活動を個別に記録したり、また、個々の（感覚）神経線維を個別に刺激したりする事を可能としようとするならば、1本1本の神経線維を個別の電極孔を通す事が要求され、神経線維数と同じ数のチャンネル（電極孔）を必要とする事になる。もし神経線維が同じ機能を持つのであれば、まとめて同一の電極孔を通す事も可能と思われるが、末梢神経においてやりとりされる情報は、感覚神経線維では個々のセンサ（受容器）が検出した物理的刺激量のデータそのもの、また、運動神経線維では、目的とする筋肉の運動ユニットを収縮させるための最終出力信号であり、いずれにせよ、機能的に細分化された末端の信号であるので、同一の信号を伝達している神経線維群をまとめるという事は困難である。

末梢神経型の電極を用いてこれらの神経線維とインタフェーシングを行なう事により、義手に満足できる随意的運動機能や感覚機能を与えるためには、莫大な数の神経線維のうちどれだけのものとインタフェーシングを行なう必要があるかについては、今後、検討を要する問題であるが、1本1本とまではいかなくとも、いずれにせよ、インタフェーシングデバイスであ

る電極としては非常に多数の電極のチャンネル数が必要となる事が予測される。古典的な再生型電極の場合は、1枚の中隔部に電極を集中して設置する形をとっており、電極部と配線の間もすべて、この（スペースが制限されている）中隔部に集中して設置される事になるため、配線が爆発的に複雑かつ極細とならざるを得ないという問題が必然的に生じてくる。本電極ではこの問題を解決する事を目的として、電極孔を設置する中隔部を複数層の積層構造とし、1層の電極層における配線された電極の数は一定数とする代わりに、これを多数積層させる事によって、全体での電極チャンネル数を増やして行くという形で電極の設計を行ない、今回は試作によりそのプロセスが可能である事を確認した。

具体的には、今回の設計・試作において、電極孔の大きさは30、60、90 $\mu\text{m}$ の3種類の大きさとし、個々の電極が計測時に干渉しないように電極部の配線、配線間の幅は最小の部分で20 $\mu\text{m}$ 、電極部の金属の厚み12 $\mu\text{m}$ と設定した。また、前述のように本研究では電極層を積層させ、三次元構造とすることで配線問題の解決を図っているが、今回は最初の試作品である事から、積層数は2層とし、1層あたりの電極配置数を12個として、2層で計24個の電極の配置を行なった（図2-14）。

【作成プロセス】 上記のように本年度は、まず、積層させる技術の確立を目指し、電極層の数が（最少数の）2層の積層電極の試作を行なった。

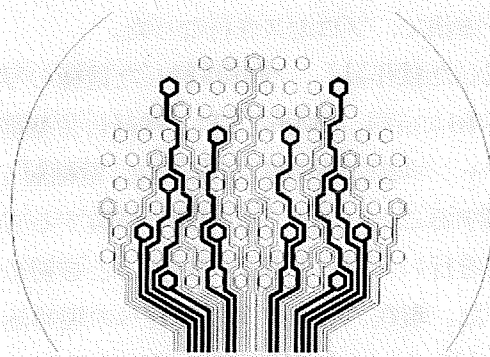


図 2-14 積層型神経再生電極の概念図



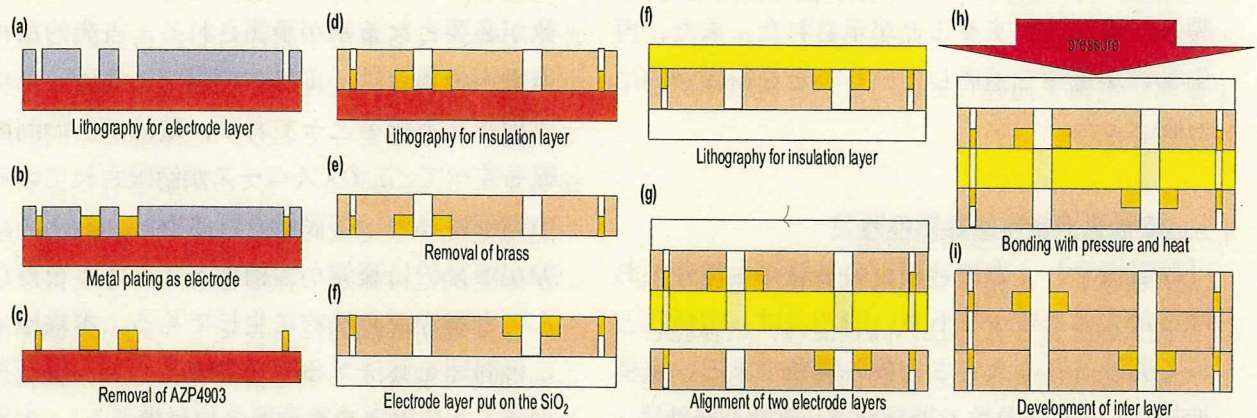


図 2-15 積層型神経再生電極の作成工程

まず、黄銅板上にレジストを用いてフォトリソグラフィにより電極部のパターンニングを行い（図 2-15-a）、パターンニングした部分に Au メッキをすることで電極部の作製を行い（図 2-15-b）、上記のレジストを除去することで電極部を自立させる（図 2-15-c）。その後、SU-8 のフォトリソグラフィにより絶縁層を作製し（図 2-15-d）、黄銅板を除去することで単層の電極層の作製ができる（図 2-15-e）。積層を行うため、この作業を 2 種類の電極のパターン①、②で行う。次に、積層方法については、パターン①の電極層を SiO<sub>2</sub> 基板の上に置き（図 2-15-e）、中間の絶縁層となる SU-8 を塗布し（図 2-15-f）、パターン②の電極層とアライメントを行う（図 2-15-g）。そして、圧力をかけながら加熱を行うことで接合させる（図 2-15-h）。その後、中間層のフォトリソグラフィによりキャピラリー部を貫通させることで積層構造を有する神経再生型電極の作製ができる（図 2-15-i）。

という方法で、プロセスを行なった。

【作成した試作品】 今回作製した電極の写真を図 2-16 に示す。本研究では、神経再生型電極の多チャンネル化を実現させるため、電極層を 2 層積層することにより三次元的に作製する方法の検証を行い、それが可能であることを初めて実証した。現在、ラット坐骨神経への埋め込み実験による in vivo 性能評価を急いでいる。

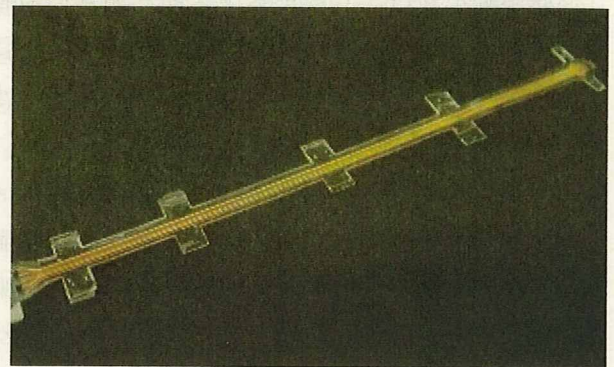


図 2-16 試作した積層型神経再生電極

#### D. 考察（及び E. 結論）

上述のように今年度は、神経再生電極に関する開発を

1. 平面柔軟型神経再生電極
2. 蓮根型神経再生電極
3. 束流路型神経再生電極
4. 積層型神経再生電極

という 4 つのアプローチを並行して進めることによって遂行した。特に 1 と 3 のアプローチにおいては、ラットを用いた実験によって、実際の神経の再生を電気生理学的および組織学的方法によって確認することに成功した。次年度はこの結果をふまえて、電極孔の径や個数、流路長等の条件が軸索再生に及ぼす影響をさらに精査するとともに、（麻酔下でなく）覚醒状態での長期の信号入出力（計測・刺激）を実現して、義手制御の動物での実証を目指す予定である。

また、4の積層型神経再生電極に関しては、神経再生型電極の多チャンネル化を実現させるため、本年度は電極層を2層積層することにより三次元的に作製する方法の検証を行い、それが可能であることを(初めて)実証したが、来年度は構造パラメータの最適化と積層段の多段化、並びに作製プロセスの高度化とin vivo埋め込み実験を急ぎ、システムへの実装まで研究を進めて行く事を目指している。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

### 2. 学会発表

1) 小竹直樹, 深山理, 鈴木隆文, 竹内昌治, 満洲邦彦. Parylene を用いた柔軟型グルタミン酸センサの試作: 電気学会研究会(医用・生体工学研究会). 2009.4.11(東京)

2) 山崎博人, 小竹直樹, 伊藤孝佑, 鈴木隆文, 満洲邦彦. 流路構造を備えた神経再生型電極の開発～軸索再生の評価と電極配置の検討～; 第24回生体・生理工学シンポジウム. 2009.9.25(仙台)

3) Naoki Kotake, Takafumi Suzuki, Osamu Fukayama, Shoji Takeuchi, Kunihiko Mabuchi. Preliminary development of parylene flexible sensor for glutamate detection; Neuroscience2009. 2009.10.21(シカゴ)

4) Riho Gojo, Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi, Shoji Takeuchi. Quick and Easy Fabrication of Flexible Microfluidic-Electrode without the use of photolithography; micro TAS 2009. 2009.11.4(チェジュ)

5) Takafumi Suzuki, Naoki Kotake, Takuya Kohama, Osamu Fukayama, Kunihiko Mabuchi. Study on brain adaptation using

rat-machine fusion systems and multi functional neural electrodes; The 3rd International Symposium on Mobiligence. 2009.11.20(淡路)

6) 鈴木隆文, 微小電極法の基礎とその応用; ヒューマンインタフェース学会誌, 11(2), 39-44, 2009

7) Takafumi Suzuki. Development of flexible neural probes and their applications to neuroprostheses; 2nd UK-Japan Workshop on the Brain-Machine Interface. 2010.

8) Takafumi Suzuki, Naoki Kotake, Kunihiko Mabuchi, Shoji Takeuchi. Regeneration-Type Nerve Electrode Using Bundled Microfluidic Channels; Electronics and Communications in Japan. 2009

9) 五條理保, 森本 雄矢, 竹内 昌治. 簡易マイクロデバイス作製法; 生物物理. 2010

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

### 2. 実用新案登録

### 3. その他

該当なし

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による義肢における感覚機能の実現**

課題番号：H20-ナノ一般-003

分担研究者

國本雅也 済生会横浜市東部病院脳神経センター

鈴木隆文 東京大学大学院情報理工学系研究科 講師

下条誠 電気通信大学電気通信学部 教授

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**

義手が触・圧覚や位置（関節角度）感覚を有することの意義は、QOLの点からも、精緻な運動の実現の点からも非常に大きいものであるが、そのような機能を備えたシステムは、いまだ開発されていない。今回我々が実現しようとしているシステムでは、生体の末梢神経系の感覚神経に電極を装着して、その電極を通じてパルス状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するという方法を計画している。現時点ではまだ開発中の末梢神経用電極の性能が十分でなく、埋め込み電極を用いて動物実験で感覚呈示実験を行う事が困難で、また、動物における感覚生成の評価も容易ではないため、今年度も前年度に引き続き、ヒトを被験者としマイクロニューロプログラム法を応用した刺激実験を中心として感覚の生成と提示に関する研究を行った。感覚としては圧感覚を中心に、振動感覚に関しても感覚ユニットに対する電気刺激のコーディング則の解明を進め、また、位置感覚に関しても、腱の機械的振動によって運動覚を発生・提示させる実験を進めた。また、ロボットハンドに加えられた圧を圧感覚として被験者に提示する実験も行なったので報告する。

満洲が研究全般の統括を行い、國本がマイクロニューロプログラムに関する部分を、鈴木・満洲がコーディング則解明も含めた信号解析や位置感覚呈示等を、下条・満洲がハンドから生体への感覚伝達システムを担当した（この実験系に関しては、一部石川も協力）。

**A. 研究目的**

**末梢神経感覚神経線維の電気刺激による人工感覚生成手法**

**感覚神経刺激による人工的感覚生成**

**ー研究の背景ー**

手の操作において触・圧覚などの感覚機能

の役割の重要性については、今更言うまでもなく、単に視覚のみのフィードバックでは微細な作業は困難である事は、厚手の手袋をして微細な作業をするときの事を考えれば理解可能と思われる。義手に関しても、随意運動機能すら不十分な現在のシステムにおいては全てと言っても良い殆どのシステムでは感覚

機能は有しておらず、視覚フィードバックのみで操作を行う形をとっている。もちろん、義手に感覚機能を与えようと言う試みは行なわれてはいるが、研究・試作の段階のものでも、例えば、義手に装着したセンサで検出した物理的刺激（ほとんどが圧）を生体になんらかの刺激としてフィードバック・提示してやるというもので、具体的には振動刺激や電気刺激をどこかの体表部位に提示してやるという方法がとられることが多い（特殊感覚、例えば視覚の場合はピンの2次元アレイを用いて指などに画像を提示すると言う方法がとられる）。しかしながら、これらの方法では、感覚が提示される部位が本来の（感覚が生じるべき）部位と異なる上に、提示される刺激も「圧⇒振動」と異なり、「あたかも自分の手で触れた」と感じられるレベルからは程遠いものである。

これに対して、人工内耳や人工眼など、入力型の Brain Machine System (BMI システム) では、感覚神経系のニューロンや伝導路に直接電気信号を入力し、感覚を発生させようとしている感覚神経系の活動を発生させると言う形をとっている。その際、生体が自分の感覚系を用いて刺激を感じる場合と全く同じ電気活動を電気刺激などによって（生体の）感覚神経系に再現してやれば、全く同じ質と量の感覚が得られるであろうというのが、人工的な感覚生成の原理であり、生体が自分自身の感覚系で感じるのと全く同等の感覚が得られるという長所を有する。

我々が本プロジェクトで開発を進めている義手システムでは、後者の手法を用いて感覚を生成する事を目標としている。生体の感覚系の信号の伝導経路は、原信号は皮膚の受容器から発生し、脊髄後根神経節に細胞体を持つ末梢神経の感覚神経線維を通過して脊髄に入り、ニューロンを乗り換えて反対側の伝導路を上行し、最終的に大脳皮質感覚野に至る。

即ち、この経路のどこかで、感覚神経系に信号を入力してやればよい事になる。BMI システムでは、一般的には、計測・刺激部位が高位で有る方が、傷害部位が高位であっても適用可能、また、神経細胞の配列・分布が平面的で、アレイ状の電極で経路をくぐり刺激が行ないやすい、等の理由により、大脳皮質等の中枢神経系で入出力を行なう場合が多いが、我々は、手術侵襲の大きさ、神経細胞にダメージを生じた際の影響、万が一、感染などが生じた際の生命などに対する危険性、などの観点から、末梢神経系において神経系と義手の情報ライン間での情報のインタフェーシングを行なう事を考えている。

生体の神経系と義手の情報ライン間での情報のインタフェーシングを行なう方法（生体の神経系に電気活動を発生させる方法）としては、中枢神経系、或いは末梢神経系に、電気刺激・磁気刺激・化学刺激・機械的刺激・光刺激などの種々の刺激を外部から加えるという方法が試みられているが、なるべく自然の生理的条件に近く、かつ侵襲が少ない事、ある程度の帯域の繰り返し周波数が取りうる事、刺激する神経線維（あるいは神経細胞）の数を出来るだけ少数（出来れば1本の神経線維・1個の神経細胞）としうる事、などの条件から、一般に電極による電気刺激が用いられ、我々もこの手法を志向している。最終的な形としては「神経電極」の項に述べた現在開発中の埋め込み型の多チャンネル神経電極を用いる必要があるが、基礎データを得るための実験系としては行なう場合には我々は後述のタングステン微小電極（マイクロニューログラム電極）を用いた電気刺激法（マイクロステミュレーション法）を用いて感覚生成実験を行なっている。

感覚神経刺激による人工的感覚生成  
— 感覚神経系の伝導経路と刺激部位 —