

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

3-A. 背景・目的

本課題では、義手を随意的に自在に動かす機能について扱う。つまり、得られた神経信号などのを用いて、如何に義手を装着者の意図通り動かすか、という、ソフトウェア、データ処理の問題を中心に、ロボットハンド、使用した電極などハードウェア系についても簡単に述べる。

詳細は分担研究報告書にて後述するが、我々は、前述のように、様々な理由から、本プロジェクトにおいて義手制御のために用いる生体信号として、表面筋電信号や中枢神経系からの神経信号ではなく、末梢神経系から計測する運動神経の信号を first choice と考えている。末梢神経系から運動情報を計測・記録して、これを義手制御の用いる実験系として、我々は、1) 人を対象として、マイクロニューログラム法により、末梢神経中にマイクロニューログラム針電極を刺入し、先端の計測部が運動神経線維に接触した状態に先端部の位置を調整して、指の動きに伴った運動神経活動の計測を行ない、同情報によってロボットハンドを操作するという方法、および、2) 実験動物（ラット）を対象として末梢神経用神経電極を観血的に末梢神経に装着し、これを用いて末梢神経系から運動神経活動を計測し、同情報によってロボットハンドを操作する、という2つの方法を用いて、運動神経線維の活動情報による義手の（運動）制御を試みてきた。前者は、ヒトを対象とするという事で臨床に近く、また、感覚系においても評価が容易に行ない得ると言うメリットがあるが、マイクロニューログラムでは刺入出来る電極数は、せいぜい2～3本に限定され、また、電極の固定も困難な事から、長時間の安定した運動神経線維の活動の計測は難しい。これに対して、後者は、電極のチャンネル数を増やし、電極と神経線維の間も強固に固定する事は可能

であるが、対象はあくまで動物に限られ、運動動作の意図が正確に解釈（推定）できるかどうかには難点があり、また、感覚系と統合した際に生成した感覚をどのように評価するかが困難、という問題点がある。さらに、電極の開発と並行して研究を進めているので、電極が完成し、実際に用いる信号が得られるまでは、制御系などの実験・研究が進まない、という問題点がある。このため、我々は、「ヒトを対象とした、ロボットハンドを操作させる実験系」および、「実験動物を対象とした、ロボット肢デバイスを操作させる実験系」の両者において、運動神経活動が得られるまでの橋渡的な方法として、同じ運動情報の指令・伝達系由来で1つ上のレベルの信号という意味で、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を、また、末梢の運動神経線維の活動に伴い、同じタイミングで発生し、同じくパルス状の信号を持つ一つ下流の信号という意味で 2) 筋電信号、の2者を用いてロボットハンドの動きを制御する試みを行ってきており、本年度も末梢神経情報による制御と並行して、これらの情報（代替信号）による制御も行なったので、以下に、これらについて述べる事とする。

3-B. 研究方法

(3-C. 研究結果も併記)

上述の背景から、我々は、本年度は、a)ヒトを被験者として、マイクロニューログラム法によって末梢神経から計測した運動神経線維の情報を用い、ロボットハンドの操作を行う、という方法、および、b) 実験動物を対象として埋め込み電極によって末梢神経の運動神経情報を計測し、ロボットハンドや動物の肢を模したデバイスを操作させるという方法、また、c) 末梢神経の運動情報の代わりに、大脳皮質運動野の信号や筋電信号などの代替信号を用いてロボットハンドやロボット肢を操作する、という3つの方

法によって研究を進めた。

まず、一番目のマイクロニューログラム法を用いた運動神経活動の計測については、我々は主に正中神経を対象としており、前腕部の比較的手関節に近い部位で電極の刺入を行なっているが、このレベルでは正中神経中には運動神経線維があまり存在せず（拇指対立筋や虫様筋を支配している線維程度）、刺入した針電極が運動神経線維に当たる確率が低い事、また、たまたま電極が運動神経線維に当たり、そ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、運動に伴う活動を安定して計測する事が困難な事、さらに、一般に筋肉の収縮により筋電信号も発生してしまうが、筋電信号は神経信号よりもはるかに電位が大きいので、この筋電信号に埋もれて神経信号の計測が困難となってしまう、などの理由により、指や腕の筋肉の収縮に伴う運動時の末梢神経における運動神経活動をマイクロニューログラム法で記録する事は非常に難しい。本年度も上記の位置で電極の刺入を行なって、年間で2～3例ほど針電極を運動神経線維（と考えられる神経線維）に当てる事が出来ている。全例が拇指対立筋を支配している運動神経線維中に刺入されており、回路を刺激モードに切り替えて電気刺激を加えると、拇指対立筋の収縮と第1指の対立運動が認められる事によって同筋を支配している運動神経線維に当たっている事が確認されているが、単一に近いわずかな数の運動神経線維への電気刺激であるので、収縮する筋線維の数も極くわずかで、筋収縮もわずかである。また、拇指対立筋に力を入れた際の運動神経線維の活動の分離に関しては、いずれもS/N比が良くないため十分に成功しておらず、マイクロニューログラム法により運動神経線維の活動を計測し、これによってロボットハンド（指）の動きを制御する段階までには至らなかった。

次いで、2番目の柔軟型パリレン電極を実験

動物（ラット）の坐骨神経に埋め込み、その神経活動を計測して、ロボット肢を生体の動きを模倣して作動させた実験系について述べる。

この実験に用いた電極は、再生型電極ではなく、柔軟性を持つ高分子の Parylene-C を MEMS 加工技術によって電極構造物そのものとして利用したもので、内部に金の薄膜層を配線することで柔軟な電極を実現し、生体適合性の改善を図ったものである。計測点は4点で、25 μm または 50 μm 角の正方形とし、これら4つを75 μm 角の正方形頂点に配置したタイプと50 μm 間隔で1列に配置したタイプの2種類を用いた。この電極をラットの坐骨神経に装着し、配線は皮下を通して、頭部で導出した。記録された信号やその処理については、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」の章を見ていただくと良いが、この電極においても一つの計測点（電極サイト）から複数の神経細胞に由来する発火が混在して導出され、スパイクソーティングが必要であった。

データ処理の結果を用いて、ラット脚模倣デバイス（多関節2脚構造：川淵機械技術研究所製による特注製品）の蹴り出し動作を制御し、左右交互に足をステップさせる状況を模倣・提示する事が出来た。

第3の、末梢神経の運動情報の代替信号として大脳皮質運動野の信号や筋電信号などを用いたロボットハンドやロボット肢の操作であるが、基本的には、これらの方法は、末梢神経活動の計測が出来ない状況下で、システムの開発を行なうために、末梢神経信号と互換可能な代替信号を用いてやるというのがその主旨であり、末梢神経活動が計測できるようになった際には、これまで代替信号として用いてきた生体信号情報を末梢神経信号に置き換えれば、即、システムを作動させる事が可能なように、アルゴリズムやソフトを開発する事を目的としたものであった。

結果として、大脳皮質運動野の信号と末梢神

経（の運動）信号は、共に、同じスパイク（発火）の列として表現され、基本的には前者は上位運動ニューロンの発火、後者は下位運動ニューロンの発火信号で、同じ情報を示しており、互換性は強く、今回も中枢神経系から記録した情報で用いたデータ処理系は、末梢神経から記録した情報の処理系で用いる事ができる事が示された。

また、筋電信号、特に表面筋電信号に関しては、アナログ信号的な要素を含む（表面筋電）信号に対して、そのピーク値の分布であるヒストグラムを算出し、得られたヒストグラムと指関節角度の関係を線形モデルとして推定するという（表面筋電信号を針筋電信号と同様のパルス信号の集合とみなして一種のデジタル化を行なう）手法を提案し良好な結果を得ている。

今年度の成果の最終的な形として、随意運動機能と感覚機能を賦与したロボットハンド（義手）の構築を行なったが、この際の随意運動機能は（人間を対象とした実験系で有るので電極の埋め込みは出来ないために）表面筋電信号を用いて行なったが、これも十分なチャンネルの信号が記録出来れば、末梢神経の運動神経情報にそのまま置き換える事は可能である。

なお、この随意運動機能と感覚機能を賦与した義手システムの構築に関しては、次章に「**義肢における感覚機能と随意運動機能の統合と実装**」として纏めたので、そちらを参照されたい。

3-D. 考察

昨年度までは、埋め込み電極による末梢神経活動の記録が出来なかったが、本年度、慢性埋め込みの末梢神経信号で随意運動機能を実現出来た事は評価し得ると考えている。しかしながら、本来本命として開発してきた再生型電極では計測がうまくいかず、比較的簡単なパリレン電極を用いた点、電極のチャンネル数も少ない点、および、今回の実験では（チャンネル数の

少なさも関係しているが）推定させた動作が簡単なものに限られた事は大きな問題である。（義手の手指を精細に作動させようとする、どの程度の数の電極、あるいはどの程度の数のニューロンの情報が必要か、検討を加えて行く事が必要である）。ただし、これらの問題は基本的には電極の問題に帰着するもので、神経信号からの運動のデコーディングに関しては、少ないチャンネル数でも生体側のある程度の運動を（ロボット肢側で）模倣出来た事は慢性計測が可能であった事と同様、評価し得るものと考えている。

マイクロニューログラム法は、感覚生成のための実験系としては非常に有用であるが、運動神経系への適用に関しては、末梢神経中の運動神経線維の少なさや、筋収縮に伴い刺入した針電極が動いてしまう事、筋活動によるアーチファクトの混入、などの問題があり、実際問題使用する事は難しい。ただ、低侵襲で、覚醒状態の人間に適用できるほぼ唯一の手法であり、今後も応用が望まれるので、何らかの改善・工夫を凝らして行く事が必要となろう。

代替信号に関しては、前述のように、あくまで、末梢神経活動の計測が出来ない状況下で、システムの開発を行なうために、末梢神経信号と互換可能な代替信号を用いてやるというのがその主旨であり、末梢神経活動が計測できるようになった際には、これまで代替信号として用いてきた生体信号情報を末梢神経信号に置き換えてやる、という位置付けであり、今回、中枢神経系（大脳皮質運動野）の信号も筋電情報も十分にその役割を果たしたと考えている。なお、少し前にも書いたが、最終的な統合実験として随意運動機能と感覚機能を賦与した義手システムの構築を行なったが、これに関しては次章の「**義肢における感覚機能と随意運動機能の統合と実装**」を参照されたい。

3-E. 結論

埋め込み型の柔軟パリレン電極をラットの坐骨神経に装着し、慢性計測したその神経活動を計測・処理する事によって、ラットの後肢を模したロボット肢の動きを（生きたラットの）後肢の動きに追従・模倣させる、という実験を行ない、良好な結果を得た。ただし、電極に関しては形態、電極数を含め、多数の問題点が残っており、さらに改善が必要である。

マイクロニューロプログラム法を用いた末梢神経からの運動神経情報の記録に関しては、運動時における針電極の固定など、技術的な問題点も多いが、不可能ではなく、さらに技術的な改善を行なっていく必要がある。

末梢神経信号の代替として中枢神経系からの信号や筋電信号を用いて行なった実験に関しては、末梢神経情報への互換性という点から見て、役に立ったと考えている。本年度、筋電情報を用いたロボットハンド／アームおよび指の操作と、マイクロステイミュレーション法による感覚提示機能を統合させた随意運動機能と感覚機能を具えた義手のモデルを構築したが、これについては次章を参照されたい。

4. 義肢における感覚機能と随意運動機能の統合と実装

4-A. 研究目的と背景

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立し、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。

本研究課題では、これまで個々に行なってきた随意運動機能に関する技術と感覚機能に関する技術を1つのロボットハンド統合・実装して、随意運動機能と感覚機能を有した義肢システムのモデルとして、被験者の動作どおりに作動する事ができ（随意運動機能）、また、ロボットハンドで物品を把持した際に、装着者があたかも自分の手で触れたかのような圧感覚を感じる事の出来る（感覚機能）義手を構築し、その作動、および評価を行なったので、これについて述べる事とする。

4-B. 研究方法

我々は、随意運動機能と感覚機能を有する義手のプラットフォームとして、を有するロボットアーム（7自由度）とを有するロボットハンド（16自由度）から成り、ヒトの手腕を模した動作を行うことが可能なロボットアーム/ハンドシステム（川渕機械技術研究所：特注仕様）を用いて、

1) 被験者の動作どおりに作動する事ができ（随意運動機能）、また、2) ロボットハンドで物品を把持した際に、ロボットハンドの指に加わっている圧を、装着者があたかも自分の指でふれているかのように感じる事の出来る（感覚機能）義手のモデルの構築を行なったので、これ

について述べる事とする。

構築したシステムは生体情報信号による義手（ロボットハンド/アーム）の操作部と義手に装着したセンサからの情報による感覚提示装置の2つの部分から構成されるが、この両者について述べる。

随意運動機能の実装

本実験では、被験者が人間のため、電極を末梢神経に埋め込むという侵襲的手法はとる事ができないため、末梢神経情報の代わりに、表面筋電信号を用いてロボットハンド/アームの操作・制御を行なった。なお、この表面筋電情報によるロボットハンドの操作に関しては、兵庫県立大学石垣研究室の荒木望助教、および、石垣博行教授の協力を得て実施した。

■筋電情報の取得

伸筋側と屈筋側、計8chの電極か2500Hzで表面筋電信号のサンプリングを行ない、制御に用いた。取得した表面筋電情報からロボットハンド/アームの各関節角の制御に関しては、文献を挙げておくので、詳しくはそれらを参照されたい。基本的には表面筋電信号を振幅情報や周波数情報といったアナログ信号としての情報で扱うのではなく、（神経情報と同等に扱う事を目的として）パルス信号の集合とみなして扱い、伸筋側の表面筋電から求めたピーク値のヒストグラムと屈筋側から求めたピーク値のヒストグラムから、各指の関節角推定を行なっている。また、この際、確率情報を利用したパターン分類法のひとつであるベイジアンフィルタを用い、事前にどの指が動作したのかを識別し、ベイジアンフィルタを用いることで事前にどの指が動作したのかを識別し、指関節角度推定結果に反映させている。本法を用いて実際に角度推定実験を行なった結果では、良好な結果が得られており、今回の実験ではこの方法でロボットハンド/アームの運動制御を行なった。

感覚機能の実装

、その手順を簡単にまとめると、

- 1) 義手システム (ロボットハンド) の指・手掌部に圧力センサを装着しておく。
(圧力センサは、フレキシブルな静電容量型圧力センサである PPS社製 Finger-TPS システムを用いた)
- 2) 末梢神経の感覚神経線維を電気刺激するための電極 (マイクロニューログラム針電極) を経皮的に末梢神経に刺入する。
- 3) 義手を操作して物体に触れた際、或いは物体を把持した際に生じる圧は圧センサによって計測される
- 4) 被験者に対する感覚提示は、指の感覚受容器から脳へ伸びている圧感覚受容ユニット (SA-I ユニット) へマイクロステイミュレーション (電気刺激) を加えることによって行なうが、その際、加えられた圧と同じ強さの圧感覚を被験者に発生させるための (感覚神経線維への) 電気刺激パルス列の繰り返し周波数を (圧の値から) 算出する。
- 5) マイクロステイミュレーション法 (微小刺激法) を用いて末梢神経に刺入した針電極を介して、(圧) 感覚神経線維に上項で算出された繰り返し周波数の電気刺激パルス列を出力し、(感覚神経刺激によって) 圧感覚を発生させる、

という手順をとる。

なお、マイクロステイミュレーション法については「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」の項に詳しく述べられているので、そちらを参照されたい。簡略に説明すると、経皮的に極細径タングステン微小針電極を末梢神経幹中に刺入し、末梢神経中の神経線維 (単数・複数) に電気刺激を行なう手法のことで、我々はこの手法を用いて人工感覚の生成を行なっている。

装着した圧センサで検出した圧から SA-I 神経線維を電気刺激する繰り返し周波数を決定するアルゴリズムであるが、我々が使用する範囲では、電気刺激パルス列の頻度とそれに発生する圧感覚の強さの関係は、両者とも値が小さい時にはほぼ直線関係と見る事が可能であり、我々は、「電気刺激するパルス列の頻度」を「センサで測定した圧」の整数倍の値に取る方法という方法を用いている。実際にはこの整数倍する係数を何種類か変化させて、実際の感覚と合致する値を決定すると言う方法をとっているが、簡便で刺入後時間を取らない事と、適当な係数を取ると、実際に生じる圧感覚とも比較的良く合致する (ので、我々は通常はこの方法を用いている)。

なお、本実験では、電気刺激によって生成された感覚強度の評価は、以下のように行なっている。感覚神経線維の電気刺激によって圧感が発生した場合、圧感が発生しているのと反対側の手指でロードセル (圧センサ) を押し込んでもらい、押し込む事によって発生する圧の感覚が電気刺激で発生している圧感の強度と同じ強さになった際の「押し込んでいる圧」を「電気刺激によって発生している圧」とする、という方法としているが、圧強度の変化傾向のみを表示する手段として、足元に設置したペダルを踏み込むという方法も同時に用いている。

4-C. 研究結果

被験者が腕、或いは手指を動かし、ロボットハンドにその動作を模擬させた。結果は良好で、被験者がとった実際の姿勢にロボットハンドは良く追随しており、実際の指の角度と筋電信号から推定された指の角度の対比も良好であった。ロボットハンド/アームシステムの詳細に関しては、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。

また、ロボットハンドの手指に装着した圧センサの出力に応じた（繰り返し）周波数で、正中神経中の（圧）感覚情報を伝える神経線維を電気刺激し、圧感覚を生成した際の、圧センサを押している圧、その圧に応じて変化させた電気刺激パルスの繰り返し周波数、および、被験者に発生した圧感覚の強度の変化についても、圧センサを押す圧が変化してから、被験者が報告する圧感覚の強度が変化するまでに、少しの遅れが有るが（これは大部分、motion delay）圧感覚も被験者に良好に提示できている事が示された。

この際、指のセンサに対して加えられた圧の値から感覚神経線維に加えられる電気刺激の周波数を決定する際の倍率を大きくする事によって、圧感覚の sensitivity を高める（エンハンスする）事が可能で、非常に高感度な圧センサを用い、倍率を大きく取る事によって、極く小さな圧でも敏感に感じる事が可能である事が実験的にも示されている。

このように、ヒトを被験者とした系では、ロボットハンドに随意運動機能と感覚機能を賦与する事が出来た。

これに対して、動物を対象とした系では、発生する感覚の評価が定性的にも定量的にも不可能に近い事と、感覚神経線維の電気刺激が、現状では多数・多種の神経線維を同時に刺激してしまうために、運動機能の評価は可能であるが、感覚系の評価が出来ない点が問題である。

4-D. 考察

ロボットハンド/アーム（義手）に対して随意運動機能と感覚機能を統合・実装し、原理的に感覚機能と随意運動機能を有する義手の構築が可能である事を示す事が出来た。人間の被験者に対しては、侵襲的に電極を埋め込む事が出来ないので、非侵襲的（低侵襲的）に作製しう

るシステムとしては、運動機能に関しても感覚機能についても今回のシステムが限界と考えられる。

どこまで精細な動作が行なえるか、また、どこまで生体に忠実な感覚を発生させる事ができるかなどについては、基本的には電極の問題であり、電極の特性・性能に依存しており、非常に多数のチャンネルを具えた末梢神経用の電極の作製が本プロジェクトの最大課題であるが、結果として十分な成果を挙げ得たとは言えず、さらなる開発が要求される。随意運動機能に関しては、筋電信号を用いたシステム、中枢神経活動を用いた BMI システム、共に研究され作動しているの、末梢神経活動が計測されれば問題なく可能と思われるが、感覚系に関しては、基本的に1本1本が異なった情報を伝達しており、個々の神経線維を個別に刺激する事が要求されるので、感覚機能をまともに再現しようとすると莫大なチャンネル数の電極が必要となる。また、単にチャンネル数を増やすだけではなく、感覚神経線維と運動神経線維を分離して、刺激・計測を行なう必要があり、これらの問題点を解決して行く必要が有ると考える。

4-E. 結論

最終年度と言う事で、随意運動機能と感覚機能をロボットハンドシステムに実装・賦与し、人間を被験者として、被験者の意思通りに動かす事ができ、また、ロボットハンドに加えられた圧も自然な圧感覚として被験者が感じる事の出来るロボットハンドシステムの構築と作動を試み、これらのシステム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) A. Matani, Y. Naruse, Y. Terazono, T. Iwasaki, N. Fujimaki, and T. Murata: Phase-compensated Averaging for Analyzing Electroencephalography and Magnetoencephalography Epochs. IEEE Trans. on Biomedical Engineering, Vol. 57, No. 5: 1117-1123, 2010
- 2) Shimojo M., Araki T., Ming A., Ishikawa M.: A High-Speed Mesh of Tactile Sensors Fitting Arbitrary Surfaces. IEEE Sensors Journal, 10, 4: 822-830, 2010
- 3) 溝口善智, 多田隈建二郎, 長谷川浩章, 明愛国, 石川正俊, 下条誠: 近接・触・すべり覚を統合したインテリジェントロボットハンドの開発. 計測自動制御学会論文集, Vol. 46, No. 10: 632-640, 2010
- 4) Yuki Hoashi, Yasutaka Yamamizu, Nozomu Araki, Yasuo Konishi, Kunihiko Mabuchi and Hiroyuki Ishigaki: Estimation of Finger Joint Angle Based on Surface EMG Signals and its Signal Source Recognition. ICIC Express Letters, Vol. 4, No. 6(A): 2183-2188, 2010
- 5) A. Matani, Y. Naruse, Y. Terazono, N. Fujimaki, and T. Murata: Phase-interpolated Averaging for Analyzing Electroencephalography and Magnetoencephalography Epochs. IEEE Trans. on Biomedical Engineering, Vol. 58, No. 1: 71-80, 2011
- 6) 眞溪歩: 脳波の共振現象とエポックフィルタ. 電気学会論文誌 C, Vol. 131, No. 1: 9-14, 2011
- 7) 荒木望, 帆足勇希, 小西康夫, 満洲邦彦, 石垣博行: ベイジアンフィルタを用いた表面筋電信号からの動作指識別手法. 電気学会論文誌 C, Vol. 131, No. 4: 736-741, 2011 [2011.04]

2. 学会発表

- 1) 勅使河原誠一, 堤隆弘, 清水智, 鈴木陽介, 明愛国, 石川正俊, 下条誠: 高速・高感度型すべり覚センサの研究開発—多指ロボットハンドへの応用—. 第28回ロボット学会学術講演会/予稿集: 201-205, 2010
- 2) 清水智, 勅使河原誠一, 明愛国, 石川正俊, 下条誠: 高感度初期滑り検出センサの研究開発—感圧ゴムの種類と被覆材の検討. 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2010 (ROBOMECH 2010)/講演会論文集: 1A1- D02, 2010
- 3) 大野紘明, 渡辺義浩, 小室孝, 石川正俊, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦: 姿勢と筋活動を提示するシンクロナイズドビデオ. 第15回日本パーソナルリアリティ学会大会抄録集: 444-447, 2010
- 4) Hasegawa, H.; Mizoguchi, Y.; Tadakuma, K.; Aiguo Ming; Ishikawa, M.; Shimojo, M.: Development of intelligent robot hand using proximity, contact and slip sensing. 2010 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)/Proceedings: 777-784, 2010
- 5) Teshigawara, S.; Shimizu, S.; Tsutsumi, T.; Suzuki, Y.; Ming, A.; Shimojo, M.; Ishikawa, M.: High Sensitivity Slip Sensor Using Pressure Conductive Rubber for Dexterous Grasp and Manipulation. 2010 Ninth IEEE Sensors Conference (SENSORS 2010) /Proceedings: 570-574, 2010
- 6) 吉田充宏, 浮田芳昭, 満洲邦彦, 内海裕一: 多層配線構造を有する神経再生型電極の開発. 第22回化学とマイクロ・ナノシステム研究会 (CHEMINAS) 抄録集: 52, 2010
- 7) 吉田充宏, 浮田芳昭, 満洲邦彦, 内海裕一: 多層配線構造を有する神経再生型電極の作製. ナノ学会第8回大会 8th Annual Meeting of Society of Nano Science and Technology/講演予稿集: 231, 2010

- 8) 矢口博彬, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦: 腱振動刺激によって錯覚される運動の速度に関する研究. 第2回多感覚研究会抄録集: 12, 2010
- 9) 鈴木隆文: 次世代義手のための基盤技術～人工感覚・神経情報による制御・神経電極～. 第48回日本人工臓器学会大会抄録集: S-28, 2010
- 10) S. Kuroki, J. Watanabe, K. Mabuchi, S. Tachi, S. Nishida: Neural representation of motion signal after direction remapping in touch: Evidence from motion aftereffect. *Neuroscience2010/Proceedings*, 2010
- 11) Osamu Fukayama, Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi: Correlation induction between cortical extracellular spikes pattern and locomotion states by microstimulation for a BMI control. *Neuroscience2010/Proceedings*, 2010
- 12) Takafumi Suzuki, Naoki Kotake, Osamu Fukayama, Shoji Takeuchi, Hidenori Watanabe, Tadashi Isa, Hirohito Sawahata, Haruo Toda, Isao Hasegawa, Kunihiko Mabuchi: Improvement of a flexible Parylene ECoG electrode for long-term stable recording. *Neuroscience2010/Proceedings*, 2010
- 13) 新納弘崇, 下条誠, 國本雅也, 鈴木隆文, 石川正俊, 矢口博彬, 満洲邦彦: 末梢神経障害による感覚障害に対するマイクロステイミュレーション法を用いた感覚補填・感覚強化システムモデルの構築. 第23回日本マイクロニューログラフィ学会抄録集, 3, 2010
- 14) 満洲邦彦, 新納弘崇, 國本雅也, 鈴木隆文, 矢口博彬, 下条 誠: SA-I mechano-receptive units の圧一発火特性に関する検討 - preliminary study -. 第23回日本マイクロニューログラフィ学会抄録集, 3, 2010
- 15) 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の周波数特性に関する基礎的研究. 第23回日本マイクロニューログラフィ学会抄録集, 2, 2010
- 16) 高山祐三, 森口裕之, 小谷潔, 鈴木隆文, 満洲邦彦, 神保泰彦: 分化誘導神経回路と初代培養神経回路の共培養系における機能的結合の形成. 第25回生体・生理工学シンポジウム抄録集, 2010
- 17) 藤原正浩, 芳賀達也, 鈴木隆文, 満洲邦彦: 培養神経細胞を用いた刺激パターンの学習に関する研究—高頻度電気刺激によるスパイク発火頻度の時間的分布変化を用いた学習—. 第25回生体・生理工学シンポジウム抄録集, 2010
- 18) 芳賀達也, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦: Multi-Electrode-Array Dish 上の培養神経細胞ネットワークのリアルタイム結合推定・可視化システムの構築. 第25回生体・生理工学シンポジウム抄録集, 2010
- 19) 荒木望, 帆足勇希, 小西康夫, 満洲邦彦, 石垣博行: 表面筋電信号ヒストグラムによる複数指関節角度推定 -ベイズアンフィルタによる動作指識別に基づいた手法-. 第25回生体・生理工学シンポジウム抄録集, 2010
- 20) 黒木忍, 渡邊淳司, 満洲邦彦, 舘暲: 触運動知覚の刺激周波数による違い. 日本バーチャルリアリティ学会第15回大会論文抄録集, 2010
- 21) Kunihiko Mabuchi, Hirotaka Niino, Masanari Kunimoto, Takafumi Suzuki, Masatoshi Ishikawa, Makoto Shimojo: Development of a Wearable Sensory Prosthetic Device for Patients with Peripheral Neural Disturbances. *Proc. of IFESS2010 (15th Annual Conference of the International FES Society)*: 309-311, 2010
- 22) Hiroaki Yaguchi, Osamu Fukayama, Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi: Effects of simultaneous vibrations to two tendons on the velocity of induced illusory movement. *Proc. of 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS*: 5851-5853, 2010

- 23) Yutaro Kobayashi, Osamu Fukayama, Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi: Estimation of finger postures to control a manifold device for playing a trumpet using electromyographic signals with external triggers. Proc. of 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS: 5847-5850, 2010
- 24) Osamu Fukayama, Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi: RatCar: A vehicular neuro-robotic platform for a rat with a sustaining structure of the rat body under the vehicle. Proc. of 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS: 4168-4171, 2010
- 25) Riho Gojo, Harukazu Saito, Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi: Optimizing the diameter of holes for flexible regeneration microelectrode. Proc. of 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS: 1531-1534, 2010
- 26) Kunihiko Mabuchi: Linking human nervous system with mechanical control system of next-generation artificial organs. 第 49 回日本生体医工学会大会論文集, 48 suppl.1, 2010
- 27) Tatsuya Haga, Osamu Fukayama, Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi: Stochastic estimation of synaptic changes evoked by electrical stimuli in neural network in vitro. 第 49 回日本生体医工学会大会論文集, 48 suppl.1, 2010
- 28) Yutaro Kobayashi, Osamu Fukayama, Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi: Estimation of finger movements by electromyographic signals with external triggers for playing trumpet. 第 49 回日本生体医工学会大会論文集, 48 suppl.1, 2010
- 29) 柴本浩児, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦: 慢性神経信号計測に向けた針型電極の自動位置制御の基礎的検討. 第 49 回日本生体医工学会大会論文集, 48 suppl.1, 2010
- 30) Hiroaki Yaguchi, Kazuki Togawa, Osamu Fukayama, Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi: A basic study of kinesthetic feedback by tendon vibration for prosthetic arms. 第 49 回日本生体医工学会大会論文集, 48 suppl.1, 2010
- 31) Osamu Fukayama, Takuya Kohama, Takafumi Suzuki, Kunihiko Mabuchi: Study on detection and induction of plastic changes in rat brain while connected with a vehicular BMI RatCar. 第 49 回日本生体医工学会大会論文集, 48 suppl.1, 2010
- 32) Naoki Kotake, Takafumi Suzuki, Osamu Fukayama, Shoji Takeuchi, Kunihiko Mabuchi: Development and characterization of flexible L-glutamate biosensor. 第 49 回日本生体医工学会大会論文集, 48 suppl.1, 2010
- 33) 新納弘崇, 國本雅也, 鈴木隆文, 満洲邦彦, 下条誠: 感覚神経系障害患者のためのウェアラブル感覚補填・感覚強化システムの開発. ROBOMECH2010 抄録集: 2A1-D13(1)-(2), 2010
- 34) 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦: 運動皮質における可塑的な機能変化の観測・誘発技術を用いた BMI ポート形成の試み. 第 4 回 Motor Control 研究会抄録集: 38-39, 2010
- 35) 斎藤治和, 満洲邦彦, 鈴木隆文, 五條理保, 池上博康: 運動機能と感覚機能を備えた義手開発のための末梢神経再生型電極に関する研究 - 免疫組織学的検討. 第 53 回日本手の外科学会学術集会抄録集: S276, 2010
- 36) 斎藤治和, 満洲邦彦, 鈴木隆文, 五條理保, 池上博泰: 運動および感覚機能を備えた義手開発のための末梢神経再生型電極に関する研究 - 至適電極孔径の検討 -. 日本整形外科学会雑誌 第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会抄録集, Vol. 84, No. 8: S1321, 2010

37) 山川雄司, 並木明夫, 石川正俊: 高速多指ハンドシステムによる面状柔軟物体の動的操り. 第 16 回ロボティクスシンポジウム/講演論文集: 506-511, 2011

38) 吉田充宏, 廣瀬義人, 浮田芳昭, 満洲邦彦, 内海裕一: 多層配線可能な神経再生型電極の作製. エレクトロニクス実装学会春季講演大会論文集: 345-346, 2011

39) Mitsuhiro Yoshida, Yoshito Hirose, Yoshiaki Ukita, Kunihiro Mabuchi, Yuichi Utsumi: Proposal of stacked electrodes for multiplex neural interface. ICEP2011 International Conference on Electronics Packaging/アブストラクト CD: 968-971, 2011

40) 柴本浩児, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦: 神経信号の信号強度最大化に向けた赤外線送信による電極位置の自動制御. 電気学会医用・生体工学研究会抄録集: 19-23, 2011

41) 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦: 外骨格構造を有する神経-車体制御インタフェース「ラットカー」によるラット歩行補助に関する検討. 第 50 回日本生体医工学会大会論文集, 49 suppl.1, 2011 [2011.04.29-05.01]

42) 芳賀達也, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦: 事前知識を必要としないスパイクソーティング手法の開発. 第 50 回日本生体医工学会大会論文集, 49 suppl.1, 2011 [2011.04.29-05.01]

43) 大塚博, 深山理, 鈴木隆文, 満洲邦彦: ラッ

ト末梢神経系の運動指令信号を用いた歩行状態模倣ロボットの開発. 電気学会医用・生体工学研究会抄録集: 7-11, 2011 [2011.05.12]

44) 満洲邦彦: 末梢神経感覚線維の電気刺激による人工感覚の生成とその応用. 第 4 回日本ニューロモデュレーション学会抄録集: 13, 2011 [2011.05.21]

45) 荒木望, 帆足勇希, 小西康夫, 満洲邦彦, 石垣博行: 義手の運動制御のための生体信号から手指関節角度推定 —表面筋電信号と針筋電信号を中心とした 信号源の違いによる処理方法の検討—. 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2011 抄録集: 2P1-H13, 2011 [2011.05.28]

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

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

滝淵邦彦 東京大学大学院情報理工学系研究科 教授

（五條理保・(財)医療機器センター・流動研究員）

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できるような次世代義肢を実現するために必要不可欠な基盤技術である「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。そのような目的を実現する末梢神経用の電極として、近年、国内外において末梢神経の再生能力を利用した神経再生型電極が注目され研究が進められつつある。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。本研究においても、特に神経再生型電極に注力して研究を進めている。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、今年度も昨年度に引き続いて、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。

A. 研究目的

義手をあたかも自分の手であるかのように装着者が自在に操作し、さらに、自分の手であるかのように、触圧覚、温度等の感覚を装着者が感じるためには、運動神経の情報を適切に計測して義手制御に利用したり、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適切に入力するなど、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、神経情報の計測、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。

これまでに様々な形状、原理の神経電極が開発されてきたが、近年、国内外において末梢神経の再生能力を利用した神経再生型電極が注目され研究が進められつつある。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び、その原理的な特性(後述)から、末梢神経用のインタフェースデバイスとして有望視されつつある。本研究においても、特に神経再生型電極に注力して研究を進めているので以下ではまずその原理から説明する。

神経再生型電極とは、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。末梢神経を一度切断し、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存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技術の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。

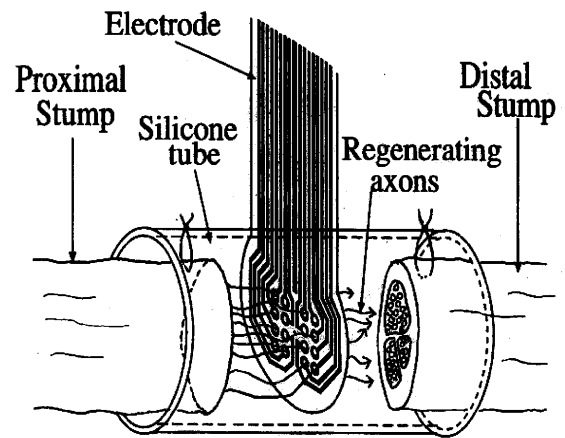


図 2-1. 神経再生型電極の原理

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、神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、神経軸索の再生をより促進し、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22）年度も、前年度に引き続き、以下の複数のアプローチを並行して進める形で、神経再生型電極を中心とした電極開発を遂行した。

- 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と同様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るが、製作工程が比較的複雑であるため、今年度は他のアプローチを中心に開発を進めた。

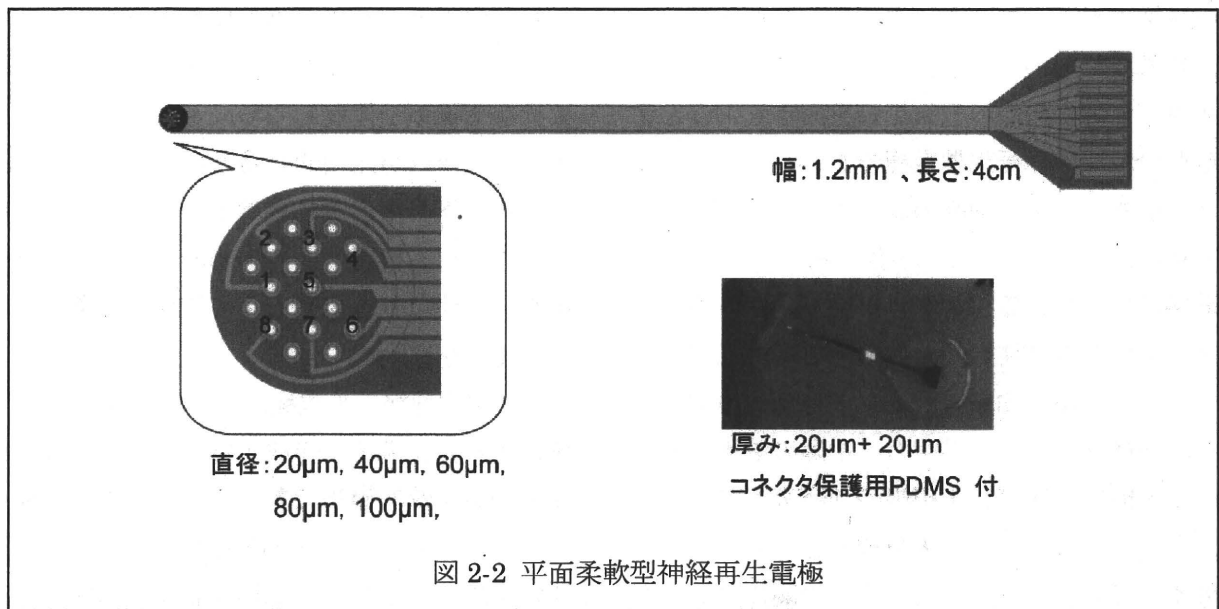
③の束流路型神経再生電極は我々が本プロジェクトの前に試作まで進めてきた電極であり、パリレンを基板とした柔軟な電極に厚膜レジストを犠牲層として微小な流路（ストロー構造）を多数平行に並べて形成し、それを巻くことで束状の流路構造を形成して、各流路内に電極を配置して再生電極として用いるものであるが、その動物実験による評価や改良を進めた。

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、本年度は昨年度に引き続いて改良を行った。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

背景

近年、神経電極の将来性及び重要性が認識され、特に国外において微小神経電極の開発研究が盛んであるが、いずれも装着（刺入）の容易さや材料面での制約からシリコンなどを電極基板とした「固い」構造を有するものである。これらの「固い」電極は、装着の容易さの反面生体が動くたびに神経を侵襲するという重大な欠点がある。

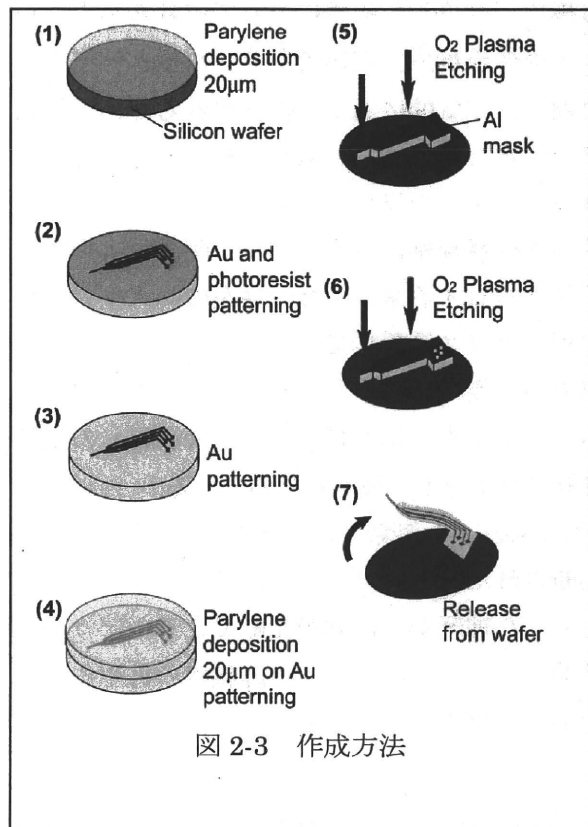


我々は、これまでに基板もプローブ部分も柔軟なフィルム（ポリモノクロロパラキシリレン、パリレンC）で構成した柔軟神経電極を開発してきた。パリレンを使用することで高い生体適合性をもち、電極を丸めたり、自由に折りたたんだりすることが容易にできる。このため、刺激電極を埋め込む際に問題となる神経への侵襲や「ずれ」を防止することが期待できる。

この電極の大きな特徴は柔軟性であり、それによって常時変形を繰返す覚醒動物の動きに応じて電極も変形することができるため、従来の金属電極と比較して電極刺込部周辺の生体へのストレスが軽減されるはずである。また、パリレンの持つ高い生体適合性も長期間安定性した刺激の実現に貢献すると予想される。

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 µm で挟んだのものと、20 µm で挟んだものを用意した。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 8~16 個の電極露出部が作られている（図 2-2 参照）。



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 20~100 µm（後述のように評価のために数種類の直径のものを用意した）の電極穴に 20 µm 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 50µm で、50 µm 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 μm 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、PDMSで被覆して保護したのも用意した。

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2-3参照)

(1) シリコンウエハ上

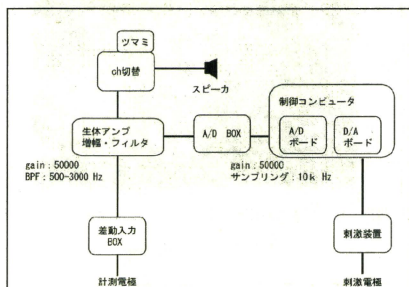


図2-4 計測実験時と刺激実験時のシステム構成

に、第一層目のパリレンCを10 μm と20 μm 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 μm と20 μm 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、プローブ外形を成形する(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 $^{\circ}\text{C}$ 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。

ラットの神経再生に最適な電極穴の直径を求め、電極穴の直径を20 μm 、40 μm 、60 μm 、80 μm 、100 μm の5つの条件に分け、評価実験を行った。計測系と刺激系を図2-4に示す。1~2ヶ月の埋め込み後の刺激閾値(後脚の動きが誘

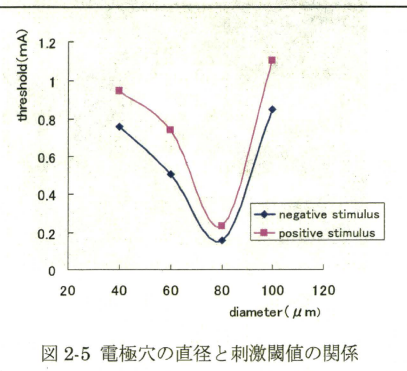


図2-5 電極穴の直径と刺激閾値の関係

発される最小の電流値)を図 2-5 に示す。埋め込み後の歩行観察、潰瘍の観察(図 2-6)、電極の遠位側の抗ニューロフィラメント抗体および抗 MBP (Myelin Basic Protein) 抗体による染色(図 2-7)、から総合的に判断し、以降は、穴の直径は 80 μm の大ききで作製することが望ましいとの結論を得た。

以降は穴の直径が 80 μm の電極(穴数は 20 個、うち 16 個が電極として機能)を 10 週間埋め込んだラットにおける計測、刺激実験の結果について述べる。

電極の埋め込み手術後 10 週経過したラットについて、感覚神経と運動神経の各神経に対する計測と刺激の実験を行った。このラットは、覚醒下で足を引きずるなどの様子もなく、順調に神経が再生し機能回復しているように見受けられた。

まずはじめに計測実験時の波形をチャンネル別に図 2-9 に示す。この図から各チャンネルの波形を比較すると、チャンネル毎にピークの有無が違っていることがわかる。この電極は直径 1.2

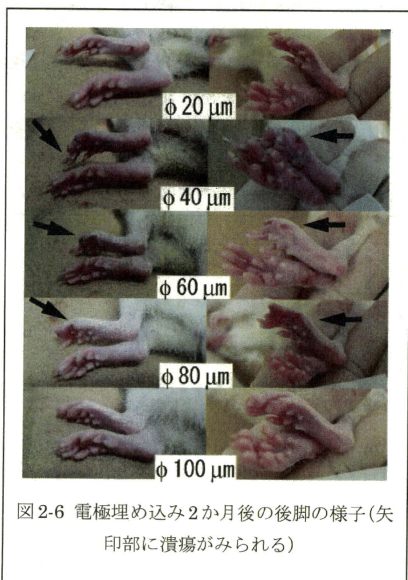


図 2-6 電極埋め込み 2 か月後の後脚の様子(矢印部に潰瘍がみられる)

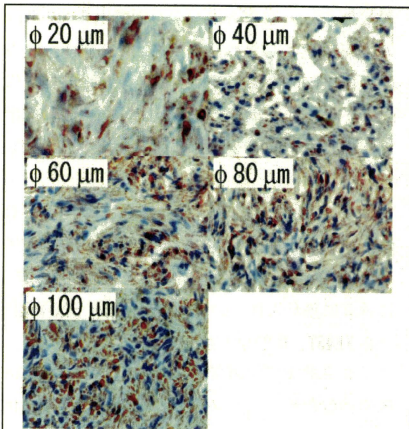


図 2-7 電極の遠位側(側軸索再生部)の抗ニューロフィラメント抗体および抗 MBP (Myelin Basic Protein) 抗体による染色結果

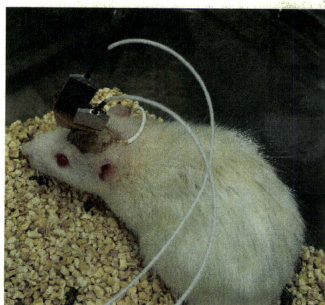


図 2-8 計測中のラット(頭部コネクタに計測系のプリアンプを接続)

cm 程の末端神経に配置された局所的な電極であるため、これらが外来ノイズだった場合、全チャンネルが同じような波形を示すか、波形の現れるチャンネルと全く現れないチャンネルに分かれると思われる。そのため、これらの図にみられる波形のピークは神経由来と断言できないものの、電極に非常に近い組織から生じた信号と考えられる。

同じラットの計測において図 2-10 では、横軸の 0.44 s, 0.047 s のあたりに感覚神経のスパイクらしき波形が観察された。このとき他のチャン

ネルでは、このような強さのスパイクは見られず、おそらく電極のこのチャンネル近くで出た神経活動ではないかと思われる。

計測の結果、ほぼ全ての条件下で運動神経の再生は確認できた。これまでの実験から、神経再生には、埋め込みから 8 週間程度を経過すれば充分であると考えられる。計測実験で感覚神経の再生が確認できた場合には、運動神経再生も確認できる傾向にあることから、刺激した電流値が閾値に達成していなかった可能性が考えられる。

また同様に、図 2-11 の 2 チャンネル目（上から 2 段目）の 0.22 s 付近においては、他のチャンネルより顕著に大きな波形が見られた。時間幅の観点からすると、神経由来のスパイクと考えられる波形である。若干他のチャンネルに回り込んでいるようにも見られるが、要因として考えられるのは信号を伝達する線の間の距離が狭

いことによるクロストークとも考えられる。電極直下でインピーダンス変換することにより、クロストークはかなり軽減できるはずである。今後は超小型のアンプとともに埋め込むことを検討する。

図 2-12 においては、1、2、5 チャンネルに継続的なスパイクが見られた。他チャンネルとの比較によると、スパイクの発生するタイミングはそれぞれ異なっていて、これらは別の軸索由来と考えられる。

1 チャンネルはスパイク状の信号が強く測定されたため基線がブレてしまっているが、アーチファクトにしてはスパイクの高さが小さくまちなみであるため、これも神経由来と考えられる。ただし、フィルタ設定の問題である可能性もあるため、慎重な検証が必要である。波形としては、5 チャンネルが最も神経活動による波形のように見られる。

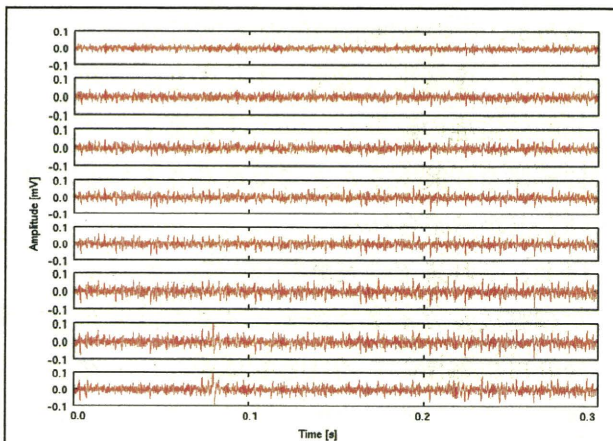


図 2-9 計測実験多チャンネル波形

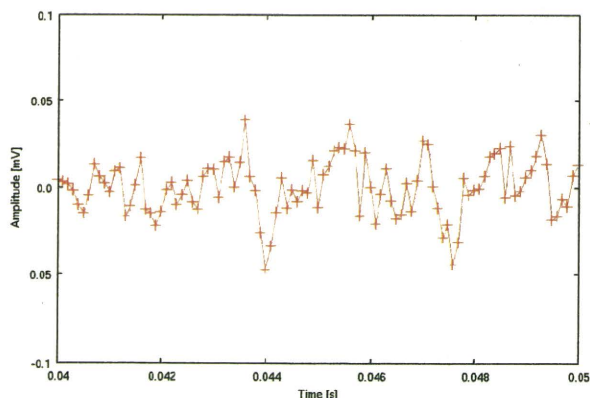


図 2-10 単チャンネル波形

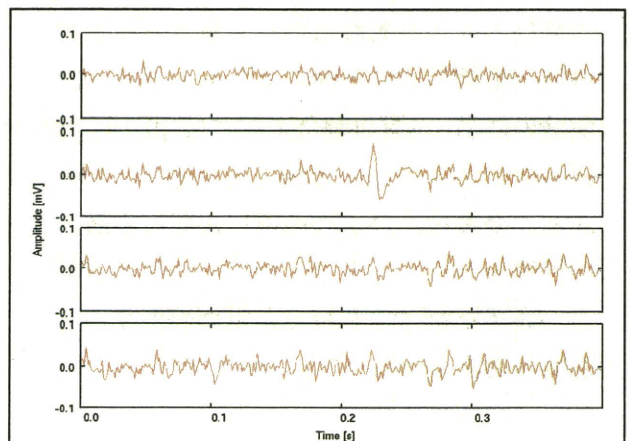


図 2-11 計測実験多チャンネル波形

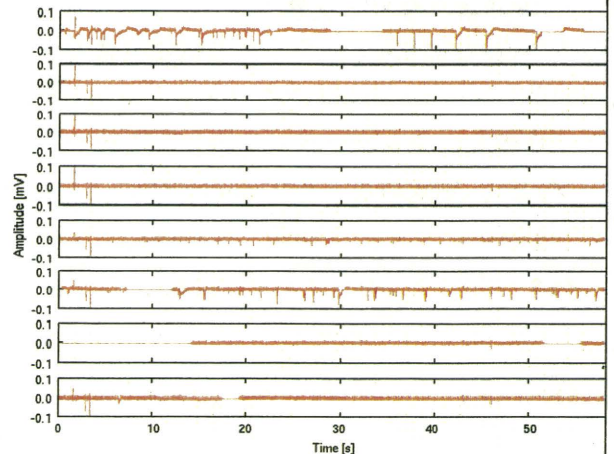


図 2-12 計測実験多チャンネル波形

そのほか、全チャンネルにわたって細かい波形が見えるが、これは周期や大きさから見て心電の回り込みあるいは脈波であると考えられる。

本研究において、電極を埋め込む手術を行った全てのラットにおいて、どのデザインの電極でも、ラットは歩行に問題なく神経を再生し、機能回復しているように観察された。また、埋め込み型実験に多くみられるような潰瘍も比較的少なく、ほぼきれいな状態で神経が再生しているのではないかと推測される。最も顕著な利点としては、埋め込み手術から計測できる日数が非常に長く長持ち型電極であること、埋め込み後のラットが順調に回復し、問題なく長期飼育できていることから、健康への影響が少ないということが言える。

しかし、感覚神経に対する計測実験と、運動神経に対する刺激実験において同時に波形がリンクしにくい結果が得られた。これは、それぞれの神経の太さが異なるため、焦点とする神経の直径と電極の穴の隙間によるものと思われる。実験の結果、感覚神経に対しては $40\mu\text{m}$ 、運動神経に対しては $80\mu\text{m}$ が適しているように考えられる。今後は、ひとつの電極に対し複数の種類の神経をターゲットとするいくつかの直径で、かつ多チャンネルを持った電極の開発が必要であると考えられる。

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。概念・構成図を図 2-13 に、作製方法を図 2-14 に示す。

設計したプロープは、直径 $16\mu\text{m}$ 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

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していくことが示されている。この電極をラットに埋め込んだ結果、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 2-17 に示す。例としては、多層化 (重層) することにより、3 次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。

