

201011003B

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20～22年度 総合研究報告書

主任研究者 満渕 邦彦

平成23年(2011)年 5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

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 満渕 邦彦

平成23年(2011)年 5月

目 次

I	総合研究報告	
	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
1.	研究の概略 .....	2
2.	神経電極の開発 .....	10
3.	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 .....	40
4.	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 .....	68
5.	感覚機能と随意運動機能を有するロボットハンドの 設計・構築と作動 .....	86
	満洲邦彦	
II	研究成果の刊行に関する一覧表 .....	111
III	研究成果の刊行物・別刷 .....	129

## 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、②（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、③（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、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た。①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い、主に③の実験系への適用を試みた。また、②の「人工感覚生成技術」に関しては、動物では感覚生成などについての評価が困難であるので、主にヒトを被験者とし、マイクロスティミュレーション法を用いて末梢神経の感覚神経線維に電気刺激を加え、圧感覚を中心とした種々の感覚を生じさせる実験系によって、入力する電気刺激と生成する感覚に関するコーディング則のコーディング則について検討を行ない、これらの結果を応用し、ロボットハンドに装着したセンサから被験者に圧感覚を提示するシステムへ発展させた。また、圧感覚以外にも振動覚やすべり覚などの検出と提示も試み、位置覚や運動覚などの固有感覚についてもマイクロスティミュレーション法や腱刺激などによって感覚を提示する手法の開発を試みた。③の「運動神経情報による人工肢の随意的制御」に関しては、末梢神経用電極がまだ完成していない時点においては、末梢神経信号の代わりに、同等の情報を有する大脳皮質運動野の信号と筋電信号を代替信号とし、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い、良好な結果を得た。最終年度（平成22年度）に動物を対象として埋め込み電極による末梢神経（運動）情報の記録を重点的に行ない、その結果、本命の再生型電極ではなく、ラットの坐骨神経に埋め込んだ貼り付け型のパリレン電極から神経活動を記録し、これによって、ラットの後肢を模したロボット肢システムをラットの肢の動きに準じて動かす事ができた。最終的に、の感覚機能・随意運動機能をロボットハンドに統合・実装し、（人間が被験者であるため）埋め込み電極は使用できないので、随意運動には表面筋電情報を用い、ロボットハンドを操作して、物体に触れた際に、その圧が装着者に圧感覚としてフィードバックされるシステムの構築と作動を行ない、良好な結果を得た。研究は満洲が研究全般の統括を行い、電極に関しては、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。ロボットハンドに関しては、設計は石川が、装着するセンサ類の設計と実装は下条・深山が担当、神経刺激による感覚生成、運動神経活動の記録などに関しては、國本（マイクロニューログラム）・鈴木・下条・満洲が、神経信号の処理・解析については眞溪・深山が担当した。

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  
深山 理・東京大学・助教  
(五條理保・(財)医療機器センター・流動研究員)

## 1. 研究の概略

【序言】 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す事が要求され、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したものである。

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）を用いた検討を行ない、その他は主として動物実験により、評価を行う事を目標として研究を進めた。

【本研究の特徴・独自性】 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。

#### 【本研究に要求される3つの要素技術】

本研究課題遂行に関しては、

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るが、我々は、

1) 末梢神経の運動神経情報、あるいはこれと同等の特性(スパイク列)を持ち、その代替となる情報(大脳皮質運動野の信号、あるいは

筋電信号など)を用いて義手(ロボットハンド)を操作する手法の確立を図るとともに、

2) 末梢神経の感覚神経線維を電気刺激する事によって要求通りの性状・強度の感覚を生成する手法の開発と確立、を行ない、さらに、

3) 末梢神経において運動神経線維からの運動情報の記録と、感覚神経線維への刺激を同時に行ないうる電極を開発、適用する事によって、1)と2)を実現し、これらを一つのロボットハンドシステムに統合する事によって、随意運動機能と感覚機能を有する義手を作成する、という3つの研究を同時並行的に進めた。

#### 【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グラム/マイクロスティミュレーション実験、および、針筋電を用いた実験に関しては、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、倫理委員会の承認を受けると共に、被験者に対する十分なインフォームド Consent 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。

これらの各研究課題については、2~5章に課題毎に、背景・目的、方法、結果、考察等について詳しく述べるが、最初に簡単にその研究経緯について概略を述べておく事とする。

## ■ 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いて中心かつ最重要課題である。

中枢神経系と異なり、末梢神経は神経線維が数千本から多い場合には万本のオーダで束になって集合し、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、中枢神経用の電極とは異なった仕様が要求される。末梢神経用電極としては、古くから用いられている物としてはカフ電極などがあるが、近年においてはその他にも、FINE (Flat Interface Nerve Electrode) や、LIFE (Longitudinal Intra-fascicular electrode)、TIME (Transverse intra-fascicular multi-channel electrode) などが考案・開発されてきている。しかしながら、これらの電極も可能なチャンネル数に限界が有り、また、1本1本の神経線維と接続させる事は困難、などの問題があり、将来的な実用を考えると、多チャンネルで個々の神経線維と接続し得る電極の開発が必要と思われる。

このような要求を背景に、我々は、原理的に1本1本の神経線維と接続し得る電極として再生型電極を対象として、幾種類かのタイプの再生型電極を考案・設計し、試作と埋め込みによる性能評価を行なった。

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対向・配置してやると、中枢側から軸索の再生が生じ、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事が可能で、また、逆に電極で通過した神経線維を刺激する事も可能、

というのがその原理である。この際、電極孔の数やその大きさをうまく設定してやり、再生してきた神経線維を1本1本別々の電極に通してやれば、個々の神経活動を記録し、また、刺激する事が可能と言う事になるが、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、等の問題点も指摘されている。

試作した再生型電極をラットの末梢神経に埋め込み in vivo で検討した結果に関しては、臨床的・組織学的には神経の再生は十分に認められた。また、電極からの電気刺激に対しても下流の筋肉群の収縮が認められる事から、運動神経線維が再生し、電極孔を通過して末梢の効果器(筋肉)まで伸びている事は確かと思われる。(感覚神経系については、末梢皮膚の刺激によって感覚神経由来と思われる神経活動の発生が認められた)、それにもかかわらず、動物の動作に応じた良好なS/N比の運動神経信号を(十分にデコード出来るまでには)記録する事が出来ず、最終的には、中枢型のパレン柔軟電極を末梢神経用に改良したものをラットの末梢神経(坐骨神経)に貼り付ける形で装着する事によって、運動神経活動を記録し、ラットの肢を模したロボット肢デバイスを操作する事ができた。

電気刺激により神経の下流にある筋肉が収縮を生じているにもかかわらず、良好なS/N比の運動神経信号の記録ができなかった理由としては、電極孔を通過した軸索(神経線維)と電極の検出部との間の抵抗(インピーダンス)などが原因となっている事も疑われるが、明確ではなく、更に検討を要する。再生型電極においては、電極孔の大きさが重要なファクターであり、今回は主として80 $\mu$ m径のものを中心に埋め込み実験を行なったが、運動神経の刺激による筋肉収縮が生じる電流閾値の結果から見ると、必ずしも径が大きい方が有利と言う

事にはなっていないという興味深い結果が得られている。

今回、開発・試作した再生型電極を用いては末梢神経の運動神経の自発活動を十分なS/N比で計測する事が出来ず、最終的に別のタイプの電極で神経活動を記録し、外部機器を操作する形となったが、種々の重要な知見が得られており、現在、これらの知見に基づいて再生型電極の改良を進めている。

## ■ 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

手や足を失った人間が義手によって物に触れる場合、触れた際の感覚や圧覚などを感じる事の意義は、今更言うまでもない事であり、義手による操作効率や装着者のQOLにとって非常に大きな役割を果たす要因であるが、現時点では、感覚機能を持つ義手システムは、まだ開発されていない。現在研究が行なわれているシステムに関しても、義手でものに触れた場合、装着者に触れたという情報を与える方法としては、一般的に行なわれている方法は、残存する肢や体幹部など、本来、感覚を感じるべき位置とは異なる体の部位に振動などの刺激を加え、それによって触れている感覚に代用するという方法を取る場合が多い。しかしながら、このような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ものである。これに対して、本プロジェクトにおいて我々が実現しようとしているシステムでは、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、装着者に自分の手で触れるのと全く同じ

質・強度の感覚を生じさせる、というのが基本的な概念であり、これまでの疑似的な感覚提示手法とは全く異なるものである。生体の（感覚）神経系へ信号を入力する部位としては、中枢神経系と末梢神経系が考えられるが、我々は、本プロジェクトでは、末梢神経において、末梢神経系用の神経電極を用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入出力を行う事を目標としている。

我々は、末梢の機械的受容器から伸びて中枢へと上行している感覚神経線維を電気刺激する事によって、圧覚などの体性感覚を生成させてやっているが、相手が動物の場合には、生成した感覚の定性的・定量的評価を自己申告してもらう事は不可能に近いので、どうしても、生成した感覚の評価が可能な覚醒状態の「ヒト」を被験者とする事が望まれる。しかし、相手がヒトの場合は、逆に、侵襲的かつ慢性的に末梢神経に電極を埋め込む、という方法は不可能であり、ヒトで実施し得る実験系としては、低侵襲な手法である事が要求される。

我々が用いているマイクロニューログラム法は、非常に極細径（ $\phi 125\mu\text{m}$ ）のタングステン製の針電極を覚醒状態のヒトの末梢神経に経皮的に刺入して、針電極が当たった神経線維の活動を記録する方法で、適切に刺入させると、1本の神経線維の活動を記録する事ができる。この時、逆に、この電極から電流を流してやると、1本の神経線維のみを刺激する事も可能で、その神経線維が支配している受容器の感覚が電気刺激によって誘起される事になる。この際、圧感覚の場合は押された強さは発生する神経活動パルスの発生頻度で決定（コーディング）されている事が知られており、逆に電気刺激の繰り返し周波数を変化させてやれば、発生する圧の強さを変化させて提示する事も可能と言う事になる。

我々の圧検出・提示システムはこの原理を利用しており、基本的には、ロボットハンドの手



指に圧センサを装着しておき、そのセンサによって検出された物理的刺激(圧)を、対応する繰り返し周波数の電気刺激のパルス列に変えてやり、これを刺入した電極を介して圧覚を支配する感覚神経線維(SA-I 機械受容ユニット)に入力してやり、投射野(基本的には受容野と同じ部位になる)に感覚を発生させるという形をとっている。この際に重要な事は、どのような種類の神経線維にどのような電気刺激のパルスの列を入力してやれば、どのような感覚がどのような強さで生じるかと言うコーディング則であり、その確立は本研究における大きな課題の一つである。我々は、圧感覚、振動感覚を司っているSA-I 機械受容ユニット、FA機械受容ユニットについて、電気刺激の繰り返し周波数と生成する圧や振動感覚の対応を求め、このコーディング則の確立を目指した。

一方、手や腕の運動を行なう際には固有感覚、即ち、位置覚や運動覚が重要な役割を果たしており、これら固有知覚のフィードバックが失われている場合には、後索障害の患者さんのように正常な動作ができない事になる。それゆえ、固有知覚のフィードバックも大きな課題であり、筋紡錘からの情報が上行するI $\alpha$ 線維を刺激してやることによって、運動感覚や位置感覚を誘起する事も可能ではないかと考えられる。I $\alpha$ 線維を直接刺激する事は困難であるので、我々はRollらの報告に基づいて、腱を振動子で刺激させる事によって運動覚を発生させ、この問題に対する検討も行なった。また、「すべり」や表面のテクスチャなどを提示する手法についても多チャンネルの電気刺激を時空間的にコントロールする手法などについて検討中である。

結果として、SA-I 機械受容ユニット(圧感覚)については、我々は、電気刺激によって圧感覚が発生しているのと反対側の手(の電気刺激で感覚が生じているのと同じ部位で)圧セ

ンサを機械的に押し込んでもらい、機械的に押し込んだ事より感じられる圧感覚と、SA-I ユニットの電気刺激生じている圧感覚が同一になるように調整してもらうという方法で、電気刺激によって生じている圧感覚の定量評価を行なっているが、これまでに行なってきた定量化実験で、電気刺激の周波数とその結果生じる圧感覚の強さの関係は、いわゆる Stevens のべき乗の法則が良く合致し、また、両者が小さい時には線形関係とみなしても大きな違いは無いという知見が得られている。

また、生体の受容器にある圧を加えた際に生じるスパイクの頻度と、同じ頻度の電気刺激を神経線維に加えた際に発生する圧感覚の強度は一致するわけではなく、電気刺激では、繰り返し周波数を変化させても感じられる圧感覚の変化は一般に小さく感じられる場合が多い。同様の現象は振動覚にも見られ、ある振動数で電気刺激を行なっても、この電気刺激により被験者に感じられる振動の周波数は、電気刺激の周波数よりも小さく感じられる事が多い。

これらの結果を背景に、我々は、感覚機能を有する義手のモデルとして、ロボットハンドの手指および手掌部に、指サック・手掌パッチの形をした静電容量型の圧センサを装着し、この圧センサ(ロボットハンドの指)に加えた圧刺激を圧感覚として被験者にフィードバックするシステムを構築し、その有用性について検討を加えた。その結果として、ロボットハンドに装着した圧センサを押しした際には、被験者の投射野(同じ指の同じ部位にとっている)に圧感覚が発生し、義手に対する感覚機能の賦与が可能である事を示す事が出来た。なお、この際に検出能の優れたセンサを用い、[検出した圧]  $\Rightarrow$  [電気刺激パルスの繰り返し周波数] の「増幅率」を高くしてやる事によって、非常に微弱的な圧でも大きな圧として感じる事が出来、いわゆる enhancement も可能である事も実証した。

問題点としては、現在実験を行なっているマ

イクロスティミュレーション法はあくまで針電極法であり、針電極を経皮的に刺入し、皮下組織との間の抵抗で固定する形を取っているため、長期間安定的に信号の入出力を行なう事は不可能で、刺入しうる電極数もせいぜい3-4本までであり、臨床には応用が困難である事がある。臨床的には、極く少数の神経線維との間で長期間安定して入出力が可能な埋込型の末梢神経用電極が要求される。

以上、述べたように、ロボットハンドに装着した圧センサで検出した圧を同じ強さの圧感覚として装着者にフィードバックするシステムは、原理的証明のためのモデルとしては一応完成しており、個々の神経線維にアクセスし得る電極の開発が急務であると考えている。

## ■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

本課題では、神経信号によって義手を随意的に自在に動かす機能について扱う。我々は、義手制御のために用いる生体情報として、生体に対する侵襲性の問題などにより、中枢神経系から計測した神経信号ではなく、末梢神経系から計測する運動神経の信号を first choice と考えているので、本課題では、末梢神経に埋め込んだ電極からの神経信号の取得、得られた神経信号を用いて、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、および、信号処理結果に基づいた実際の義手(ロボットハンド、ロボット肢)の操作、を扱う事となる。

本課題の遂行に関しては、末梢神経信号が計測されている事が前提となるが、電極が完成していない段階では、末梢神経信号自体が計測できない状況にあり、研究が進まない事になる。このため、我々は、末梢神経用の電極が完成し、末梢神経信号が記録できるようになるまでの

期間は、末梢神経活動の代替信号として、同じ運動情報を伝達する経路の信号で、末梢神経の一つ上のレベルの大脳皮質運動野の信号、および、一つ下のレベルの筋電信号を用い、データ処理とロボットハンド(肢)制御のソフトウェアを作成すると言う方法をとった。これらの代替信号のうち大脳皮質運動野の信号は末梢神経と同じく一定の強度のパルスの列として表現され、基本的に末梢神経信号と同様の信号処理を適用する事が可能である。また、(針)筋電信号は、1本の(末梢)運動神経線維が活動した際この運動神経線維の支配を受けている何本かの筋線維の興奮(電気活動)を記録したもので、活動電位の強度は興奮する筋線維の数に依存するが、やはり同様にパルス状の活動電位の列で表現されるので、基本的に末梢神経信号と同じ処理が可能である。それゆえ、電極が完成により、末梢神経活動が計測できるようになった場合、これらの代替信号を用いて作製した信号処理系やソフトウェア中の大脳皮質運動野の信号や筋電信号のデータを末梢神経信号データに置き換える事によって、容易に応用する事が出来るであろうというのが、その基本的な考えである。

表面筋電信号に関しては、多数の筋単位の活動が積分された情報となっているので、アナログ信号的な要素を含むが、これについてもピーク値のヒストグラムをとると言う形でデジタル化を行ない、針筋電と同じ系で処理を行い、良好な結果を得ている。

感覚系の実験と同様に、マイクロニューログラフィ(法)を用い、覚醒状態の人間を被験者として末梢神経から運動神経活動を計測するという方法も試みたが、我々が通常マイクロニューログラフィ実験を行なう正中神経には、含まれる筋枝(運動枝)が非常に少なく、筋枝に当てる事自体が確率的に容易ではなく、また、運動神経の活動を記録するために筋肉を収縮させると、筋肉の変形が起り、そのために針先

の位置がずれてしまって、運動時の（運動）神経線維の活動を安定して記録する事が困難という問題点があり、運動系では、感覚系実験のように満足し得る結果は得られなかった。

結果をまとめると、代替信号を用いた系では、大脳皮質運動野の信号を用いた系でも、筋電信号を用いた系でもロボットハンド／アームなどの外部機器の制御に関しては、良好な結果が得られている。また、末梢神経自体の活動に関しては、パリレン製の柔軟（平面）電極を用いて活動を計測し、この信号でラットの肢を模したロボット肢デバイスを（ラットの肢の動きに合致するように）動かす事ができているが、チャンネル数、得られる情報の質などが十分でなく、どれだけ良質の末梢神経活動がどれだけ多く記録できるかという電極の問題が最大のボトルネックである。今後も代替信号を用いた開発も含めて、現在の方針を継続してやり残した部分の補填を行なって行く予定である。

#### ■ 感覚機能と随意運動機能を有するロボットハンドの設計・構築と作動

現在構築し得る最終的な形として、23 自由度を持つロボットハンド／アームの指・手掌部に圧センサを装着し、神経系を介した interface を行なう事によって、随意運動機能と感覚機能を具えた義手のモデルを試作し、その feasibility について検討を行なった。

人間を被験者とする系では、侵襲的に埋め込んだ電極を用いて情報の入出力を行なう事はできない。このため、ロボットハンド／アームの操作は運動神経情報の代わりに筋電情報（表面筋電情報）で行ない、感覚のフィードバックはマイクロニューログラム・マイクロスティミュレーション法で行なうと言う形を取ったが、結果として、指や手腕を意図通り動かす事が出来、また、その際に、ロボットハンドで触れた場合、その強さに応じた圧感覚を（自然な圧感

覚として）感じる事が出来た。

今回、感覚情報を検出・提示するために用いたマイクロニューログラム（スティミュレーション）法では、刺入された針電極は周囲の組織との間の抵抗のみで固定されているので、電極の位置がずれやすく、特に腕や指を動かすと

（即ち、筋肉を収縮させると）電極の位置が最初に接触していた神経線維からずれてしまい、元通りの計測・刺激が出来なくなってしまう、という問題点があり、このため、今回の実験では被験者に行なわせる運動として、（運動時に）できるだけ正中神経が動きにくい第1指の対立運動を選び、この対立運動によって物品の把持を行なわせ、その時の把持圧を感覚神経線維への電気刺激により圧感として装着者にフィードバックさせるという形をとったが、それでもやはり、指を動かすと針電極の位置がずれ、生じる感覚の性状や強さが変化してしまうという現象が生じがちであった。

マイクロニューログラム法はあくまで理論的な可能性・妥当性を示す実験的な手法であり、臨床的には、（感覚生成の面では）出来る限り個々の神経線維を安定して慢性的に刺激し得る電極システムの使用が必要となる。

また、今回は圧感覚（SA-I ユニット）のみについて記載したが、振動覚などその他の体性感覚や固有感覚、さらにこれらの複合感覚であるすべり覚などについても検討が必要であり、複数の種類のユニットに対して様々な時空間的パターンで刺激を加えた際に、どのような感覚が生じるか、あるいはテクスチャなどを提示するには、どのような刺激パターンが必要かなどについて、検討を加えて行く必要があると考える。

結論として、義手に要求される随意運動機能と感覚機能をロボットハンドシステムに統合し、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を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を行なう事が出来た。人間が被験者で、電極の埋め込みという侵襲的な方法はとれないため、この統合実験では、運動機能に関しては表面筋電情報を用いたが、動物（ラット）を用いた系では坐骨神経に埋め込んだ電極の情報を用いて、ロボット肢に歩行を模擬する事が出来ており、基本的には、末梢神経信号を用いた随意運動機能と感覚機能の実現ができたものと考えられる。

## 2. 神経電極の開発

### 2-A. 研究目的

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。近年、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可能な限り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や直径方向に貫通させて、絶縁が剥がれた部分を電極部位として計測・刺激を行う Longitudinal Intra-fascicular electrode (LIFE) や Transverse, intra-fascicular multi-channel electrode (TIME) 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や、無理に flat 形態にしようとする、どうしても神経を圧迫してしまう事などの問題点があり、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ため、十分な空間分解能・情報量での計測・刺激が困難である、などの問題点がある。このような理由から、我々は本プロジェクトにおいては神経再生型電極を第一候補として末梢神経型電極の開発を行った。

以下に、種々の電極に関しての解説、および、我々が行った電極開発の経過と結果について以下に述べる。

#### 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(電気的活動を計測する)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気的活動を計測、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  $\mu\text{m}$  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ので、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、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機会が多い。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で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電極で、長軸方向に貫通させる LIFE (Longitudinal Intra-fascicular Electrode) や直径方向に貫通させる Transverse, intra-fascicular multi-channel electrode (TIME) などが考案・開発されている。

#### 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言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

を行なっていた。

#### 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)

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  $\mu\text{m}$  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。

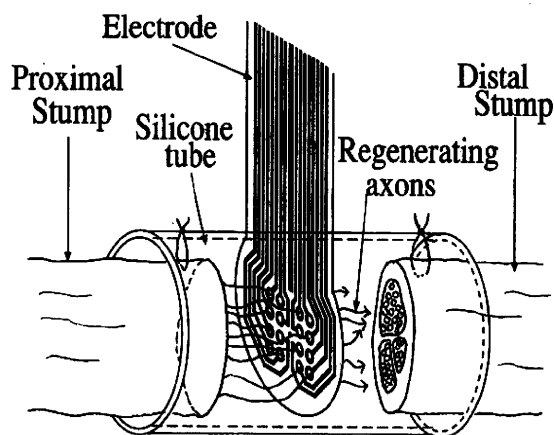


図 2-1. 神経再生型電極の原理

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 $\mu\text{m}$ あるいは50 $\mu\text{m}$ 、白金層は数十nm、カバーレイのポリイミド層は8 $\mu\text{m}$ 程度である



(図 2-2)。

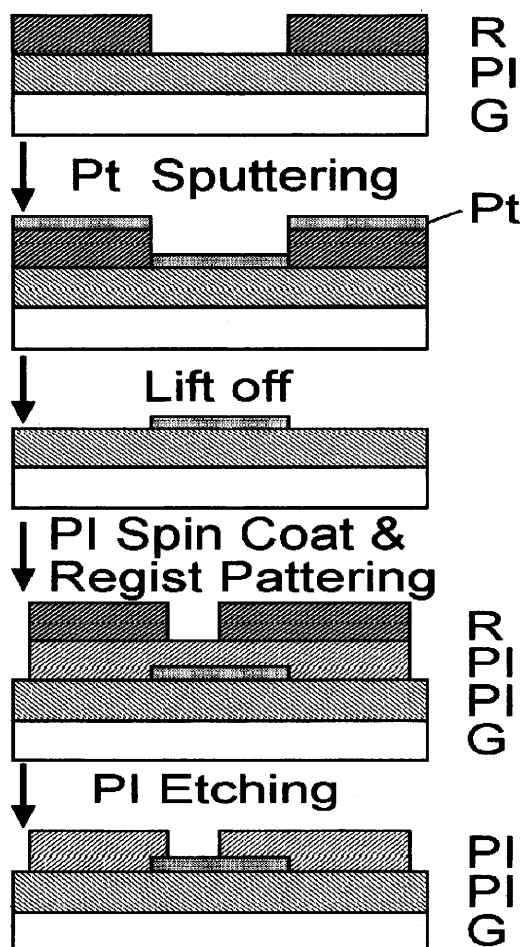


図 2-2 我々が初期に試作した古典的神経再生型電極の作成過程を示す。(R: フォトレジスト, PI: ポリイミド, G: スライドガラス, Pt: 白金)

## 2-B. 研究方法

### (2-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た。

一方、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、研究期間内に、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 蓮根型神経再生電極
- ② 平面柔軟型神経再生電極
- ③ 束流路型神経再生電極
- ④ 多層型神経再生電極

②の平面柔軟型神経再生電極は、生体適合性が高く、かつ、柔軟で侵襲の少ないパリレンを材料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。

①の蓮根型神経再生電極は、基本的には②の電極に近いが、この電極電極孔のプロープ部分に、神経軸索再生の足場となるSU-8（アクリル系樹脂）製の蓮根・歯車様の多孔構造（ガイドディスク）を付加し、再生の足場とする事によって再生した軸索の特定方向への成長を促がそうとしたもので、我々は形状から蓮根型電極と呼んでいる。

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。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」で、長軸方向の長さ（即ち流路の長さ）は長くなってしまいが、配線が容易で、また、流路の中を種々の生理活性物質を灌流させ、神経の再生を促進

させる事も期待し得るという長所を持つ。

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）を解決し、多数のチャンネルへの配線を可能とする事を目的として、電極孔を開ける中隔部を積層構造とし（形態自体は古典的な平面型の電極に近い）、電極孔への配線を各層に分散させる事によって、配線スペースを確保し、多数の電極への配線を可能としたものである。

以下に、各タイプの電極ごとにその開発の概要と結果について概述する。

## 1. 蓮根型神経再生電極

### 【目標とする再生電極について】

末梢神経系の軸索は切断されると、中枢側より再生する。これを利用し、電極孔を通して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る（図 2-3(a)）。この電極は、電極と神経束が物理的、電気的にしっかりと固定されるため、長期間の安定した計測、刺激が可能であることや、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こと、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になることなどがあるため、本研究の神経インタフェースに用いる電極としても期待できる。しかし、ランダムに増殖・再生している神経細胞が電極の配置された穴を通過し、信号の送受信や測定ができるようになるには、かなりの時間を要するという問題点がある。このため、より神経軸索の再生を促し効率よく信号の送受信ができるよう、新しい電極の開発を行った。

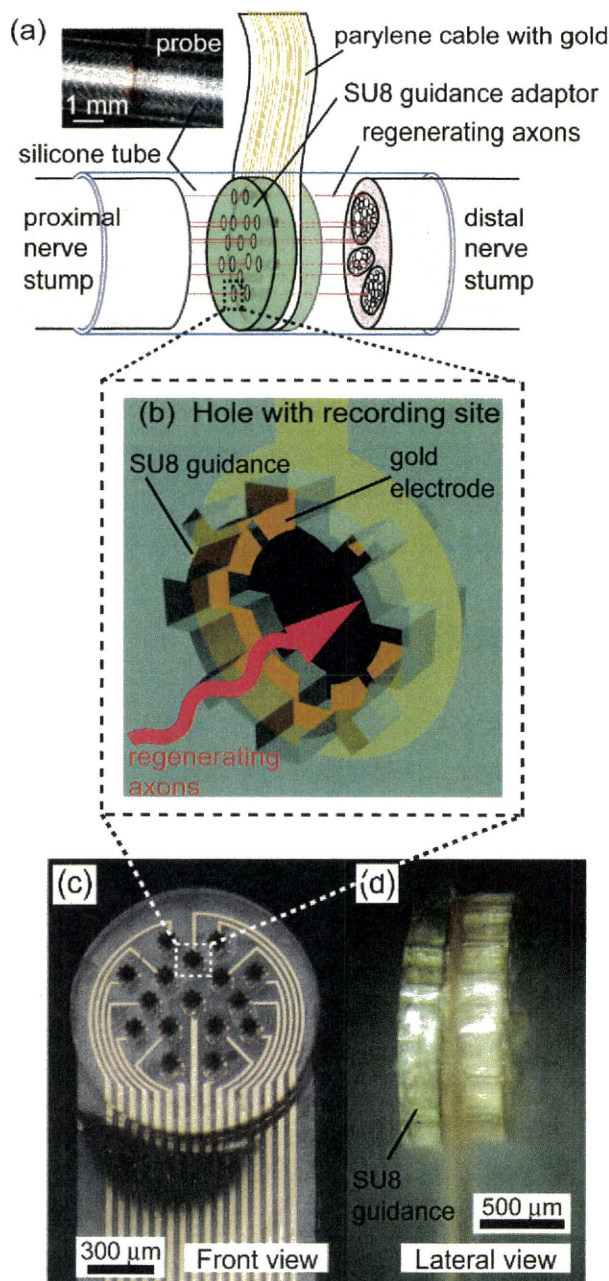


図 2-3 蓮根型神経再生電極

神経細胞が増殖する際には、トポグラフィと呼ばれる基板の凹凸が影響を与えることが知られている。平面で培養するよりもトポグラフィに沿って増殖する性質があり、これによって細胞の配列を促すことが可能である。この性質を利用して、生体適合性が高く、侵襲の少ないパリレン柔軟神経電極を応用して作製した再生型電極のプロープ部に、細胞の成長方向を促す

ガイドディスクを作製した (図 2-3(b-d))。

作製方法を図 2-4 に示す。また、細胞成長ガイドランスディスク部分の 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。

その結果、細胞成長ガイドランス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軸索が複数の電極穴を通過し、ショートさせることを防ぐと期待できる。

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、ガイドランス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。

最後に、この電極を用いた応用例を図 2-8 に示す。重ねて組み合わせることにより、等間隔での電極の配置や、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が考えられる。

以上の結果から、新しく開発した細胞成長ガイドランスディスク付の神経軸索再生型電極の有効性と生体適合性・安全性が確認できた。しかしながら、製作工程が比較的複雑であること、および、最終年度は、埋め込んだ電極からの信号計測を最優先事項としたため、最終的には (研究開発は進めたものの) 埋め込み計測実験は他のタイプの電極を中心として行なう事となった。

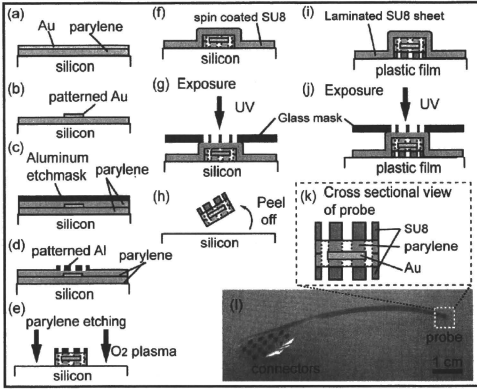


图 2-4. Schematic diagrams of fabrication process. (a-b) First, a gold layer was patterned on a parylene film, and (c-e) next the second parylene film was deposited and patterned. (f-g) Then the SU8 guidance was fabricated on one side with a photolithography process, (h) followed by peeling off from the wafer. (i-l) Finally the process is completed by fabricating the other side of the guidance.

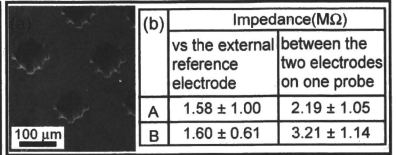


图 2-5. Influence of the SU8 guidance.

(a) SEM image of the SU8 surface. (b) Impedance data of the electrodes; Row A shows the impedance without SU8. Row B shows the impedance with SU8

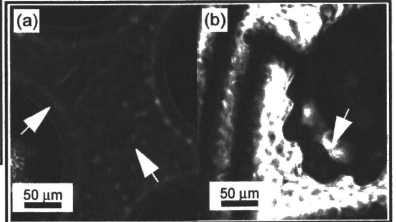


图 2-6 Cell-adhesive images by a phase contrast microscopy. (a) Without the SU8 guidance, the flat topography of the gold/parylene substrate let a random spread of cells. (b) With the SU8, cells adhere to the corner of the walls, resulting in directing the cells through the holes. SU8. Row B shows the impedance with SU8

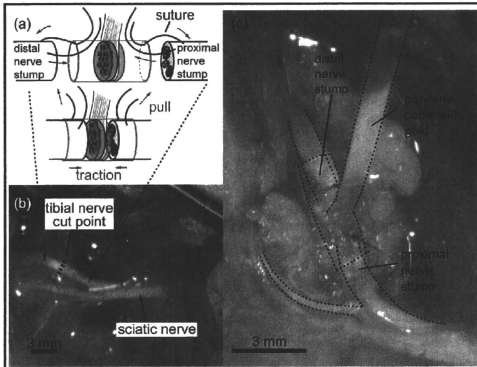


图 2-7 Photographs of the implant experiment. (a) Schematic illustration of the implant process. (b) Image of the tripartite division of a rat sciatic nerve. The tibial nerve was cut and led into the silicone tube. (c) Image after the implant of the probe.

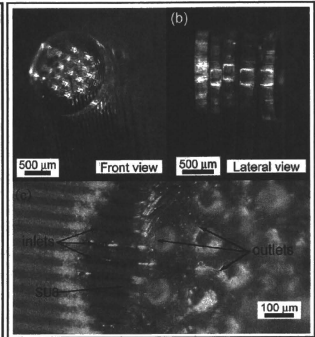


图 2-8 Applications and perspectives.

(a-b) The fabricated probes are able to pile-up to increase the number of the sensing electrodes easily. (c) Newly proposed internal microfluidic-channels, along with the gold leads, allow injection of drugs/chemicals