

20114040A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業
(臨床研究推進研究事業)

「ブレイン・マシン・インターフェースによる
運動・コミュニケーション機能支援装置の臨床研究」

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平田 雅之

平成24(2012)年 5月

目 次

I. 総括研究報告

ブレイン・マシン・インターフェースによる運動・コミュニケーション機能支援装置の臨床研究
大阪大学大学院医学系研究科 平田雅之

II. 分担研究報告

ブレイン・マシン・インターフェースによる運動・コミュニケーション機能支援装置の臨床研究
大阪大学大学院医学系研究科 吉峰俊樹

埋込回路開発（ブレイン・マシン・インターフェースによる運動・コミュニケーション機能支援装置の臨床研究

東京大学大学院情報理工学系研究科 鈴木隆文

ブレイン・マシン・インターフェースによる運動・コミュニケーション機能支援装置の臨床研究
電気通信大学大学院情報理工学研究科 横井浩史

ブレイン・マシン・インタフェース向け集積化アンプに関する研究

広島大学大学院 先端物質科学研究科 吉田 毅

ブレイン・マシン・インターフェースによる運動・コミュニケーション機能支援装置の臨床研究
東北大学医用生体工学電力工学 佐藤文博

ブレイン・マシン・インターフェースによる運動・コミュニケーション機能支援装置の臨床研究
大阪大学大学院医学系研究科 後藤 哲

III. ブレイン・マシン・インターフェースによる運動機能・意思伝達機能補填装置の臨床研究 関連資料

1. 未来医療臨床研究（未来医療プロジェクト）実施計画書
2. 試験物概要書
3. 同意説明文
4. 同意書・同意撤回書様式
5. 症例仮登録票様式
6. 症例報告書様式
7. 説明用DVD原稿
8. 指摘事項回答書

IV. 高密度3次元形状脳表グリッド電極 関連資料

1. 高密度3次元形状脳表グリッド電極の細胞毒性試験
2. 高密度3次元形状脳表グリッド電極のラットを用いる26週間皮下埋植試験

V. 集積化アンプ 関連資料

1. 脳波検出回路チップ実装基板の長期動作試験（前期）報告書
2. 脳波検出回路チップの高信頼化設計書 業務報告書
3. 高信頼化脳波検出回路チップ実装基板の特性評価 報告書

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

VII. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総括研究報告

ブレイン・マシン・インターフェースによる運動・コミュニケーション機能支援装置の臨床研究

研究代表者 平田 雅之 大阪大学大学院医学系研究科特任准教授（常勤）

研究要旨

本研究では、重症ALS患者を対象として、3次元高密度多極脳表電極とブレイン・マシン・インターフェース(BMI)による脳信号解読を用いて、有線型の運動・コミュニケーション支援装置の臨床研究を行うとともに、ワイヤレス埋込型BMI装置を臨床試験実施可能なレベルの実用機の開発と非臨床試験実施を目指す。

H23年度は大阪大学医学部附属病院未来医療センターの審査・評価委員会にて臨床試験実施が修正のうえ承認され、関係諸科・機関と臨床試験実施の準備を進めた。また本臨床研究で用いる3次元高密度多極脳表電極の細胞毒性試験ならびに動物埋植試験を行い、その安全性を確認した。ワイヤレス埋込型BMI装置の実用化開発に関しては、集積化アンプ・非接触充電電源・ワイヤレス通信装置のベンチテスト・最適化設計・不具合対策を進めるとともに、サルへの短期埋込実験にて正常動作を確認した。外部制御機器であるロボットアームや意思伝達装置の実用化開発と改良を進めた。またMEGを用いて非侵襲検査による評価手法を探索した。

研究分担者氏名・所属研究機関名・職名

吉峰俊樹・大阪大学・教授
鈴木隆文・東京大学・講師
横井浩史・電気通信大学・教授
吉田毅・広島大学・准教授
佐藤文博・東北大学・准教授
後藤哲・大阪大学・助教

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)から脳卒中後遺症にいたるまで種々の脳神経筋疾患により、四肢の麻痺とコミュニケーション障害が生じ、患者は耐え難いストレスに晒されている。現在有効な治療方法がない重症ALSの四肢麻痺・コミュニケーション障害に対して、補助治療方法を提供するために、本研究では、重症ALS患者を対象として、3次元高密度多極脳表電極とブレイン・マシン・インターフェース(BMI)による脳信号解読を用いて、有線型の運動・コミュニケーション支援装置の臨床研究を行うとともに、ワイヤレス埋込型BMI装置を臨床試験実施可能なレベルの実用機の開発と非臨床試験実施を目指す。

B. 研究方法

1) 有線型BMI臨床研究の実施準備

(担当 吉峰俊樹、平田雅之)
(詳細に関しては分担研究報告書を参照)

H23年1月28日付けで大阪大学医学部附属病院未来医療センターに申請を行った未来医療臨床研究「ブレイン・マシン・インターフェースによる運動機能・意思伝達機能補填装置の臨床研究」に関して、審査・評価委員会における指摘事項に対して、慎重に対策・対応し、承認を目指した。

また並行して、臨床研究実施ワーキンググループを組織して機関内の関係諸科や外部関係機関と臨床試験実施の準備を開始した。

2) 3次元高密度多極脳表電極の非臨床試験

(担当 平田雅之)

3次元高密度多極脳表電極を本臨床研究に利用するため、安定性試験ならびに、細胞毒性試験、動物埋植試験を行い安全性を評価した。

安定性試験に関しては電極の製造元であるユニークメディカル社が実施した。細胞毒性試験ならびに動物埋植試験は、医療機器の安全性に関する非臨床試験の試験実施基準（GLP）および該当する試験法ガイドラインに基づいて、化合物安全性研究所が実施した。

① 安定性試験

製造後3ヶ月経過した3次元高密度多極脳表電極を用いて、外観上の変化、破断強度、3点曲げ強度を評価した。

各項目の規格は以下の通りである。

- ・外観試験：
目視で材質の変色、亀裂等を認めない。
- ・破断強度試験：
シリコーンシート部5N以上
リード線部50N以上。
- ・3点曲げ試験：
硬化、脆弱化を認めない。

② 細胞毒性試験

3次元高密度多極脳表電極の抽出液の細胞毒性作用を、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いてコロニー形成法により評価した。

3次元高密度多極脳表電極は構成する全ての部材を約2x15mmのサイズに細切後、その重量1gに対して10mlの割合で培地に加え、密栓および遮光し、37℃、振幅70mm、陰性対照材料(高密度ポリエチレンフィルム)、陽性対照材料A(0.1% zinc diethyldithiocarbamate含有ポリウレタフィルム)、陽性対照材料B(0.25% zinc dibutyl dithiocarbamate含有ポリウレタフィルム)を使用し、その抽出液についても同様に試験を行った。また、陽性対照物質としてzinc dibutyl dithiocarbamateを使用し、その溶液についても試験を行った。

③ 動物埋植試験

(剖検所見まで、最終報告は平成24年度)

3次元高密度多極脳表電極を雄ラット12匹の皮下に埋め込み、6ヶ月(26週間)後に摘出して、

被験材料による影響を組織学的に捉え、被験材料の組織傷害性を検討した。今回、上記試験において埋植後26週間後に摘出して剖検おこなった所見までを報告する。

3) ワイヤレス埋込BMI装置の実用化開発

(詳細に関しては分担研究報告書を参照)

これまでに開発したワイヤレス埋込型BMI装置プロトタイプを臨床研究に利用できる水準に安全性や有効性を高めるため、平成23年度は、集積化アンプ・非接触充電電源・ワイヤレス通信装置の問題点検討、改良や不具合対策を進めるとともに、ラット・サルへの短期埋込実験にて基本回路の正常動作を確認した。

① 集積化アンプの信頼性向上と不具合対策

(担当 吉田毅、鈴木隆文)

- ・長期信頼性評価実験を行い、動作安定性を評価し、不具合項目に対して対策を行った。
- ・安定性向上のため、参照切り替え機能、測定パラメータ安定通信機能を付与した。

② 非接触充電の最適化設計・試作

(担当 佐藤文博)

- ・必要な電力を供給・充電するための最適化設計にもとづいて非接触充電回路の試作を行った。
- ・ワイヤレス通信回路をBluetoothからWLANに変更に伴い、さらに小型化を中心とした最適化設計を行っている。

③ ワイヤレス通信回路の問題点検討

(担当 鈴木隆文、平田雅之)

- ・ワイヤレス通信回路の小型化を図り、埋込み装置全体としてラットおよびサルにて短期埋込み実験を行いその動作を確認した。
- ・動物実験の結果からワイヤレス通信回路の問題点を検討、通信方式をBluetoothからWLANへ変更した。

4) ロボットアームの実用化開発と改良

(担当 横井浩史)

(詳細に関しては分担研究報告書を参照)

上肢運動機能を代替し、臨床試験に利用できるレベルの上肢ロボットアームを開発するため以下の2項目の開発を行った。

① すべり軸受けを用いた指骨格の導入

繰り返し使用や過大な外力がかかることによるハンドの破損を防ぐため、過大な外力がかかると、関節が脱臼し、弾性力により元にもどり自動復帰する構造を導入する。

② 干渉駆動系を用いた多制御自由度高出力化

複数のアクチュエータを協調駆動させ、その動力を、牽引ワイヤーと動力経路を決定するワイヤガイドにより干渉させることで高出力な駆動を可能にする2自由度干渉駆動関節を導入する。また、指間を跨ぐ駆動ワイヤーによる駆動力配分メカニズムを開発し、重量化を伴わずにロボットハンドの把持力向上が可能かを検討した。

5) 意思伝達装置の実用化開発と改良

(担当 平田雅之)

本臨床研究の意志疎通にはケンブリッジ大学が開発したカーソル操作により文章を作成するDasherというツールを用いる。これを皮質脳波でカーソル操作することにより、BMIでの意志疎

通を目指す。

そこで皮質脳波でカーソルを制御するためのソフトを開発した。またALS患者が皮質脳波でカーソル制御できるよう画面を改変した。

6) MEGを用いた非侵襲検査による評価指標の探索 (担当 後藤哲、平田雅之)

(詳細に関しては分担研究報告書を参照)

本手法は体内埋込という侵襲性を伴うため、最終的に臨床応用を行う段階では、治療前にその適応評価を非侵襲的に行う検査手法が必要となる。そこで本年度は健常者9名を対象にMEGを用いて運動一回毎の誘発脳磁界反応：運動磁界(MF)、運動誘発磁界I(MEFI)および運動誘発磁界II(MEFII)の3成分の強度を特徴量として運動内容推定を行い、術前評価指標に応用しうるかどうかの検討を行った。

(倫理面への配慮)

サルの実験に関しては、実施機関の倫理規定に従って麻酔、手術、実験を行った。

臨床研究の実施にあたっては、大阪大学医学部附属病院未来医療センターの審査・評価委員会にて倫理面に関して十分な審議がなされ、本研究の位置づけ、患者への利益・不利益、患者へのDVD動画を用いた説明など、数多くの修正・改善を行った。

C. 研究結果

1) 臨床研究実施準備

計5回にわたり審査・評価委員会にて厳密な審査を受け、指摘事項に対して慎重に対策・対応をおこなった(添付資料参照)。その結果平成24年2月8日の審査・評価委員会にて修正のうえ承認を得た。主な指摘事項とそれに対する対応を以下に記す。

- ・指摘：ALSという意志疎通が困難な対象被験者を対象としており、わかりやすい説明が必要である。
回答：説明時にわかりやすい説明DVDを用いる。(添付資料参照)。
- ・指摘：被験者にはメリットのないこと、本研究の意義・位置づけを明確に説明すること。
回答：被験者にメリットのないことを説明書および説明DVDで明確にした。また本臨床研究が無線型BMIの臨床研究および将来の実用化の前段階の臨床研究であることを明確にした。

最終的な臨床研究の書類(実施計画書、説明書等)は添付資料を参照されたい。

また並行して、臨床研究実施ワーキンググループを組織して下記に記す機関内の関係諸科や外部関係機関と臨床試験実施の準備を開始した。

- ・大阪大学医学部附属病院
未来医療センター、神経内科、麻酔科、集中治療部、脳神経外科病棟
- ・大阪難病医療情報センター
- ・大阪府急性期・総合医療センター神経内科
- ・国立病院機構刀根山病院神経内科

さらに日本ALS協会本部および近畿ブロックに本臨床研究について説明し、協力を依頼、了承を得た。

2) 3次元高密度多極脳表電極の非臨床試験

① 安定性試験

- ・外観試験
目視で材質の変色、亀裂等が認めなかった。
- ・破断強度試験
シリコンシート部 9.58 N
リード線部 60 N以上
- ・3点破断試験
横方向 65 N/m
縦方向 55 N/m

② 細胞毒性試験

3次元高密度多極脳表電極の抽出液を処理した試験群では、80および100%抽出液でコロニーサイズの縮小が観察されたが、コロニー形成率には影響を認めなかった。

各試験系列の対照群のコロニー数は、陰性対照材料の100%抽出液で処理した試験群のコロニー数とほぼ同程度であった。陽性対照材料AのIC50は0.91%、陽性対照材料BのIC50は57%であり、いずれも試験の成立条件(陽性対照材料A: 7%未満、陽性対照材料B: 80%未満)を満たしていた。また陽性対照物質のIC50は2.31 μ g/mlであり、強い細胞毒性の発現が認められた。

③ 動物埋植試験

・一般状態では1例の埋植部位に埋植後4日から腫脹を認め、被験物質側で埋植後41日まで、対照物質側で埋植後19日まで認められたが、埋植後42日以降に一旦消失した。しかし埋植後175日以降、被験物質側で腫脹が再度発現して剖検日まで続いた。他の11例の埋植部位全く異常所見を認めなかった。埋植後122日目から加齢による白内障と考えられる眼球白濁を2例に認め、以降、132日から3例、150日から5例で眼球白濁を認めた。

- ・体重推移には埋植後被験物質および対照物質の埋植による影響は認めなかった。
- ・剖検所見では、1例で埋植部位で皮下灰白色腫瘍を認め、腫瘍内部には黄白色液体の貯留と被験物質を認めた。他に12例中5例で両眼球の白濁を認めた。

3) ワイヤレス埋込BMI装置の実用化開発

① 集積化アンプの信頼性向上と不具合対策

・長期信頼性評価実験の結果、初期設定時における集積化アンプの長期間安定動作が確認できたが、外部から制御時などにおいて所望の動作を行わないことがある頻度で発生した。そこで回路制御部の改良試作及び実装見直しを行い、これらの不具合が発生しないように対処した。

・参照切り替え機能、測定パラメータ安定通信機能を付与したチップを東京大学VDECにて試作し、動作確認実験をおこなった。その結果、両機能とも適切に動作していることが確認された。

② 非接触充電の最適化設計・試作

・必要な電力を供給・充電するための最適化設計にもとづいて非接触充電回路の試作を行った結果、距離10~25mmでコイルのずれ25mm以内であれば、5W以上の電力供給が可能な非接触充電回路が試作できた。

・動物実験の結果、埋込装置を大幅に低電力・小型化する必要性が判明し、現在低電力・小型化に合わせた最適化設計を行っている。

③ ワイヤレス通信回路の問題点検討

・ワイヤレス通信回路の小型化を図り、埋込み装置全体としてラットおよびサルにて短期埋込実験を行いその動作を確認した。

サルでの埋込実験では自由行動下で皮質脳波を無線計測できること、体性感覚誘発磁界が無線計測できることが確認できた(図1, 図2)。また埋込装置周囲の温度や給電時の温度上昇等に大きな問題がないことを確認した(図3, 図4)。

・動物実験の結果からワイヤレス通信回路の問題点を検討、通信方式をBluetoothからWLANへ変更した。

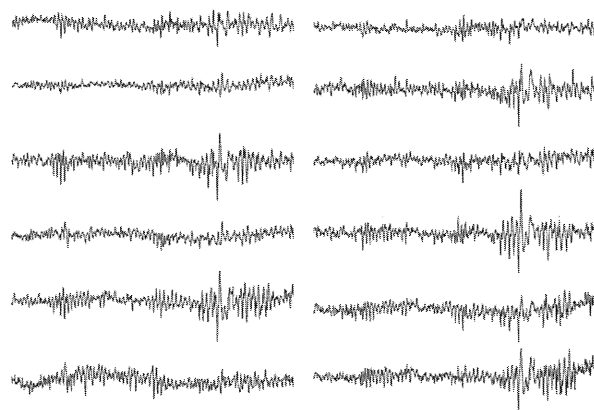


図1. サルの自由行動下での皮質脳波無線計測

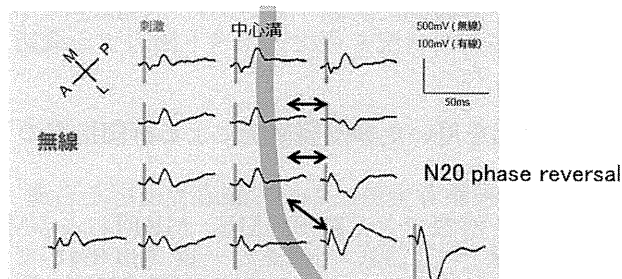


図2. 無線皮質脳波計測による体性感覚誘発磁界

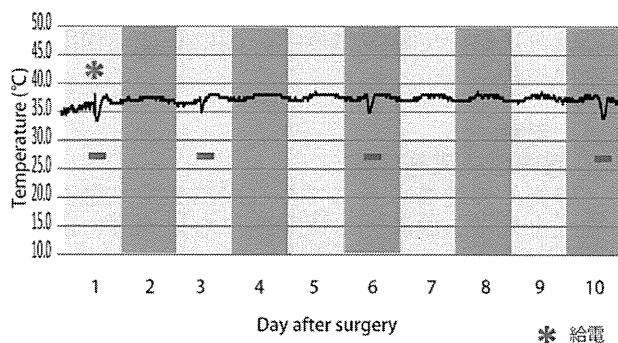


図3. 埋込装置周囲の温度の時間的推移

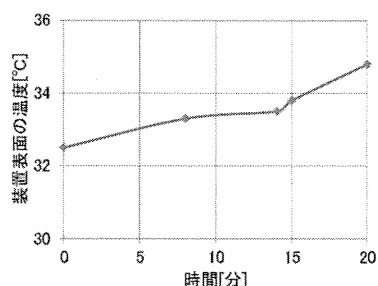


図4. 給電時の温度上昇

4) ロボットアームの実用化開発と改良

① すべり軸受けを用いた指骨格の導入

すべり軸受けを用いた指骨格の導入により、関節が無理な方向に曲げられると、関節が外れ、後に自動復帰することが確認できた。

② 干渉駆動系を用いた多制御自由度高出力化

2自由度干渉駆動関節の導入により、全体重量は肩関節を含めても最大で約1.2kgと軽量化ができた。また小型高トルクモータの採用により、500mlペットボトルのピックアップを可能にする駆動力を実現した。指間を跨ぐ駆動ワイヤーによる駆動力配分メカニズムの導入により従来機に比べロボットハンドの重量増加は40 g (総重量の3.6%)と大きな変化は伴わずに、把持力が24~63%の向上を実現した。

5) 意思疎通装置の開発・改良

・皮質脳波でカーソルを制御するためのソフトを開発した。200ms毎に行う上肢運動4種類の運動内容推定結果にカーソルの上下左右の動きを対応させることにより、上肢運動の想起によりカーソルを制御できるようにした。

・また運動野の活動が低下しているALS患者が皮質脳波でカーソル制御できるよう、カーソルの動きを比較的遅くし、さらに文字の大きさやカーソル原点位置など画面の細かな配置等を変えて、比較的低い運動内容推定精度でも操作が可能ないように仕様を改変した。

・結果を客観的に評価するために、Dasherの状態や文字選択状況を逐次テキスト出力する機能を追加した。

6) MEGを用いた非侵襲検査による評価指標の探索

9名の被験者全員において脳磁界反応から運動内容を解読できる確率がMF、MEFIおよびMEFIIのすべてにおいて偶然の一致(33.3%)よりも高い値が得られた。

さらに、3成分の反応強度と、同潜時における解読精度との関連性を比較したところ、すべての成分において解読精度との間に有意な相関が認められた。

D. 考察

1) 臨床研究実施準備

審査・評価委員会にて長期間にわたり厳密な審査を受け、倫理的・研究的にも質の高い研究計画とすることができた。

また臨床研究実施ワーキンググループを組織して数多くの多分野にわたる機関内関係諸科、外部関係機関と臨床研究実施体制を確立することができた。今後臨床試験実施マニュアルの整備等を行い、臨床研究の実施が滞りなく行われるようにする。

2) 3次元高密度多極脳表電極の非臨床試験

① 安定性試験

3ヶ月間の保管期間において外観試験、破断強度試験、3点曲げ強度試験でいずれも規格を満たしたことから、本電極は臨床試験の実施期間においてその強度に関して安定性を有すると考えられた。

② 細胞毒性試験

陽性対照物質ので強い細胞毒性の発現が認められたことから、本試験系は細胞毒性作用に対する適切な感度を有していたものと考えられた。この試験系下において、3次元高密度多極脳表電極の抽出液でコロニー形成率には影響を認めなかったことから、3次元高密度多極脳表電極は、当該試験条件下において、コロニー形成率に影響を及ぼすような細胞毒性を有しないと判断できる。

④ 埋植試験

1例で埋植部位に腫瘍が発生し、剖検では内部に黄白色液体の貯留を認めた。剖検所見、留置後4日目に発生したこと、他の個体では全く当該所見を認めなかったことから、手術埋植手術時の微生物感染が最も疑われた。最終的判断は最終報告の結果も考慮して行う。

3) ワイヤレス埋込BMI装置の実用化開発

集積化アンプは長期信頼性評価試験により、要改善点が明らかになり、動作安定性を向上することができた。今後さらに評価実験を行い改良を進める。

ワイヤレス通信回路はBluetoothでの小型化を進めたが、電力消費量が大きく、WLANに変更する必要があることが明らかになった。現在専用WLAN回路を別研究費にて進めており、平成24年度に導入する予定である。

非接触充電回路は十分な電力を供給できる回路が試作できたが、ワイヤレス通信回路の低電力化・小型化に合わせてさらに最適化を進めている。

4) ロボットアームの実用化開発と改良

すべり軸受けを用いた指骨格の導入により、強度的にロバストなハンドを実現できた。2自由度干渉駆動関節、指間を跨ぐ駆動ワイヤーによる駆動力配分メカニズムの導入により、駆動力を向上できた。

5) 意思伝達装置の開発・改良

ALS患者の限られた能力にあわせて、Dasherを改良することができた。今後臨床研究で利用できるレベルにするため、さらに細部の改良を進める。

6) MEGを用いた非侵襲検査による評価指標の探索

MF、MEFIおよびMEFIIの反応強度を適切に評価することで事前にBMIの精度を予測できる可能性が示され、将来的には侵襲型BMIの術前評価に応用しうると考えられた。この成果を英文誌Neuroreportに発表した。

平成24年度からはALS患者でもMEG計測を行う。現在、ALS患者の研究募集を開始し、2名で参加同意が得られている。

E. 結論

審査・評価委員会にて厳密な審査を受け、倫理的・研究的にも質の高い研究計画とすることができた。また多分野にわたる関係部署と臨床研究実施体制を確立できた。

非臨床試験にて3次元高密度多極脳表電極の安全性が確認できた。

ワイヤレス埋込BMI装置の動作が確認でき、問題点の改良を進め、小型・低電力化の目途が立った。

臨床研究用のロボットアーム、意思疎通装置が開発・改良できた。

MEGを用いて非侵襲検査による治療前評価が可能であることが示された。

F. 健康危険情報

健康に関する危険性は認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirata M, Kishima H, Yanagisawa T, Taniguchi M, Hosomi K, Goto T, Yoshimine T, Okinaga T, Shimono S, Imai K. Brain-Machine Interface Using Brain Surface Electrodes: Real-Time Robotic Control and a Fully Implantable Wireless System. In *Biomedical Engineering and Cognitive Neuroscience for Healthcare: Interdisciplinary Applications*. Ed: Go R. IGI Global, USA, in press.

Sugata H, Goto T, Hirata M, Yanagisawa T, Shayne M, Matsushita K, Yoshimine T, Yorifuji S. Movement-related neuromagnetic fields and performances of single trial classifications. *Neuroreport*, 2012 23(1):16-20

Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kishima H, Matsushita K, Goto T, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T. Electrographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Annal Neurol*, 2012 71(3):353-361

Hirata M, Matsushita K, Yanagisawa T, Goto T, Morris S, Yokoi H, Suzuki T, Yoshida T, Sato F, Sakura O, Kamitani Y, Yoshimine T. Motor restoration based on the brain machine interface using brain surface electrodes: real time robot control and a fully-implantable wireless system. *Advanced robotics* 2012 26:399-408

Matsuzaki J, Kagitani-Shimono K, Goto T, Sanefuji W, Yamamoto T, Sakai S, Uchida H, Hirata M, Mohri I, Yorifuji S, Taniike M. Differential responses of primary auditory cortex in autistic spectrum disorder with auditory hypersensitivity. *Neuroreport*. 2012 23 :113-118

Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Goto T, Kishima H, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T. Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticograms, *J Neurosurg*, 2011 Jun;114(6):1715-22

Hirata M, Matsushita K, Suzuki T, Yoshida T, Sato F, Morris S, Yanagisawa T, Goto T, Kawato M, Yoshimine T. A fully-implantable wireless system for human brain-ma-

chine interfaces using brain surface electrodes: W-HERBS. *IEICE Trans Commun*. 2011 E94-B(9):2448-2453

Yoshida T, Sueishi K, Iwata A, Matsushita K, Hirata M, Suzuki T. A high-linearity low-noise amplifier with variable bandwidth for neural recording systems. *Jap J Applied Physics*. 2011 50 04DE07

Maruo T, Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Shimokawa T, Hirata M, Goto T, Morris S, Harada Y, Yanagisawa T, Aly MM, Yoshimine T. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves temperature sensation in patients with Parkinson's disease. *Pain*. 2011 152(4):860-5

平田雅之、亀山茂樹、後藤 哲、柳澤琢史、貴島晴彦、押野 悟、吉峰俊樹、井口義信、石井良平、尾崎 勇、鎌田恭輔、白石秀明、露口尚弘、渡辺裕貴、橋本 勲. 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第1報): てんかん, *臨床神経生理*, in press

平田雅之、柳澤琢史、貴島晴彦、吉峰俊樹. てんかん治療におけるbrain machine interfaceの可能性. *Epilepsy*, in press

柳澤琢史、平田雅之、齋藤洋一、貴島晴彦、後藤哲、福岡良平、横井浩史、神谷之康、吉峰俊樹. 麻痺患者における感覚運動野皮質脳波の変化とBMIへの応用, *認知神経科学*, 2012 13(39):255-260

平田雅之. ブレイン・マシン・インターフェースの脳神経倫理: 臨床研究の観点からの論考, 生命と倫理の原理論—バイオサイエンスの時代における人間の未来—, 檜垣立哉編, 大阪大学出版会, pp182-193, 2012

影山悠、平田雅之、柳澤琢史、吉峰俊樹. ALSを対象としたブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の臨床応用への期待. *難病と在宅ケア*, 2012 17(12):52-55

平田雅之、松下光次郎、柳澤琢史、後藤哲、モリスシェイン、影山悠、齋藤洋一、貴島晴彦、吉峰俊樹. 脳表電極を用いたブレイン・マシン・インターフェースの展望. *ヒューマンインターフェース学会誌* 2011 13(3):131-136

平田雅之、吉峰俊樹. 脳神経外科におけるBMIの展望. *脳神経外科速報*. 2011 21(8):880-889

平田雅之、吉峰俊樹. *Brain-Machine Interface. Clinical Neuroscience*, 2011 29(4):384-387

2. 学会発表

Hirata M. A Fully-Implantable Wireless System for Human Brain-Machine Interfaces using Brain Surface Electrodes: W-HERBS. *Bielefeld University-Osaka University Wor*

kshop 2012. Osaka, 2012/3/21

Hirata M. Human Brain-Machine Interfaces using Brain Surface Electrodes. Workshop on Cognitive Neuroscience Robotics. Genova (Italy), 2012/3/13

Hirata M. Clinical application of functional brain mapping and brain-machine interfaces based on the cerebral oscillatory changes. 2012 UK-Japan Workshop in Multimodal Imaging of the Brain. London (UK), 2012/2/29

Hirata M, Matsushita K, Suzuki T, Yoshida T, Sato F, Morris S, Yanagisawa T, Goto T, Kawato M, Yoshimine T. A Fully-implantable Wireless System for Human Brain-Machine Interfaces using Brain Surface Electrodes: W-HERBS. The 41st annual meeting of Society for Neuroscience. Washington (USA), 2011/11/13

Hirata M. Language ERD – But Which Frequency? The 3rd biannual conference of the International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography. Las Vegas (USA), 2011/11/4

Hirata M. Connecting Robot to Brain. The 4th Symposium on Cognitive Neuroscience Robotics. Osaka, 2011/5/13

平田雅之. 体内埋込型Brain-Machine Interface: 研究開発の現状とフレキシブル集積化電極への期待. 第1回生体調和エレクトロニクス研究会. 山梨, 2012/3/6

平田雅之. ブレイン・マシン・インターフェイスを用いた運動・意思疎通支援. 第4回徳島運動障害研究会. 徳島, 2012/2/2

平田雅之、柳澤琢史、後藤哲、貴島晴彦、齋藤洋一、モリスシェイン、松下光次郎、影山悠、神谷之康、吉峰俊樹. 硬膜下電極による脳機能の計測・解析から解読・制御まで. 第35回日本てんかん外科学会. 東京, 2012/1/20

平田雅之、柳澤琢史、後藤哲、松下光次郎、齋藤洋一、貴島晴彦、影山悠、モリスシェイン、鈴木隆文、横井浩史、吉田毅、佐藤文博、澤田甚一、佐倉統、神谷之康、吉峰俊樹. 皮質脳波を用いたワイヤレス埋込型ブレイン・マシン・インターフェイスによる運動・言語機能再建. 第41回日本臨床神経生理学学会・学術大会. 静岡, 2011/11/11

平田雅之. 脳電磁計測による運動内容の解読と制御. 平成23年度計測自動制御学会北陸支部講演会. 金沢, 2011/10/15

平田雅之、柳澤琢史、松下光次郎、後藤哲、モリスシェイン、影山悠、菅田陽怜、貴島晴彦、

齋藤洋一、鈴木隆文、横井浩史、神谷之康、川人光男、吉峰俊樹. ブレイン・マシン・インターフェイスを用いた脳機能再建: 計算機脳科学にもとづいた脳神経外科新規治療. 第70回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 2011/10/14

平田雅之、田村友一、後藤哲、大西久男、菅田陽怜、吉峰俊樹、依藤史郎. ミラーニューロンシステムに関連した運動模倣時律動変化の時空間特性. 第34回日本神経科学大会. 横浜, 2011/9/17

平田雅之. 3-maticを用いた個々人の脳表面にフィットする3次元高密度脳表電極の開発: ブレイン・マシン・インターフェイスへの応用. 2011 マテリアライズ コンファレンス. 東京, 2011/9/13

平田雅之. 脳表脳波を用いたブレイン・マシン・インターフェイスによる脳機能再建. BioMecForum 第61回研究会. 大阪, 2011/6/25

平田雅之. 脳表脳波を用いたブレイン・マシン・インターフェイスによる運動・意思疎通支援. 第183回筑波ブレインサイエンスセミナー. つくば, 2011/6/7

平田雅之、後藤哲、柳澤琢史、菅田陽怜、依藤史郎、吉峰俊樹. 学際融合による神経磁気学の発展. 第26回日本生体磁気学会大会. 博多, 2011/6/3

平田雅之、吉峰俊樹. ブレイン・マシン・インターフェイスによる運動・言語機能再建. 第31回日本脳神経外科コンGRESS総会. 横浜, 2011/5/6

H. 知的財産権の出願・登録状況 特記すべきことなし。

II. 分担研究報告

ブレイン・マシン・インターフェースによる運動・コミュニケーション機能支援装置の臨床研究

研究分担者 吉峰 俊樹 大阪大学大学院医学系研究科教授

研究要旨

H23年1月28日付けで大阪大学医学部附属病院未来医療センターに申請を行った未来医療臨床研究「ブレイン・マシン・インターフェースによる運動機能・意思伝達機能補填装置の臨床研究」に関して、審査・評価委員会における指摘事項に対して、慎重に対策・対応し、承認を目指した。計5回にわたり審査・評価委員会にて厳密な審査を受け、指摘事項に対して慎重に対策・対応をおこない、平成24年2月8日の審査・評価委員会にて修正のうえ承認の判定を得た。審査・評価委員会にて長期間にわたり厳密な審査を受けたことにより、倫理的・研究的にも質の高い研究計画とすることができた。

また並行して、臨床研究実施体制を確立するため、臨床研究実施ワーキンググループを組織して機関内の関係諸科や外部関係機関と臨床試験実施の準備を開始した。さらに日本ALS協会本部および近畿ブロックに本臨床研究について説明し、協力を依頼、了承を得た。これにより、数多くの多分野にわたる機関内関係諸科、外部関係機関と強固な臨床研究実施体制を確立することができた。

今後臨床試験実施マニュアルの整備等を行い、臨床研究の実施が滞りなく行われるようにする。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)から脳卒中後遺症にいたるまで種々の脳神経筋疾患により、四肢の麻痺とコミュニケーション障害が生じ、患者は耐え難いストレスに晒されている。現在有効な治療方法がない重症ALSの四肢麻痺・コミュニケーション障害に対して、補助治療方法を提供するために、本研究では、重症ALS患者を対象として、3次元高密度多極脳表電極とブレイン・マシン・インターフェース(BMI)による脳信号解読を用いて、有線型の運動・コミュニケーション支援装置の臨床研究を行う。

B. 研究方法

H23年1月28日付けで大阪大学医学部附属病院未来医療センターに申請を行った未来医療臨床研究「ブレイン・マシン・インターフェースによる運動機能・意思伝達機能補填装置の臨床研究」に関して、未来医療審査・評価委員会における指摘事項に対して、慎重に対策・対応し、承認を目指した。

また並行して、臨床研究実施体制を確立するため、臨床研究実施ワーキンググループを組織して機関内の関係諸科や外部関係機関と臨床試験実施の準備を開始した。

C. 研究結果

未来医療審査・評価委員会にて、計5回にわたる厳密な審査を受け、指摘事項に対して慎重に対策・対応をおこなった（添付資料参照）。その結果平成24年2月8日の審査・評価委員会にて修正のうえ承認を得た。主な指摘事項とそれに対する対応を以下に記す。

・指摘：ALSという意志疎通が困難な対象被験者を対象としており、わかりやすい説明が必要である。

回答：説明時にわかりやすい説明DVDを用いる。（添付資料参照）。

・指摘：被験者にはメリットのないこと、本研究の意義・位置づけを明確に説明すること。

回答：被験者にメリットのないことを説明書および説明DVDで明確にした。また本臨床研究が無線型BMIの臨床研究および将来の実用化の前段階の臨床研究であることを明確にした。

最終的な臨床研究の書類（実施計画書、説明書等）は添付資料を参照されたい。

また並行して、臨床研究実施ワーキンググループを組織して下記に記す機関内の関係諸科や外部関係機関と臨床試験実施の準備を開始した。

- ・大阪大学医学部附属病院
未来医療センター、神経内科、麻酔科、集中治療部、脳神経外科病棟
- ・大阪難病医療情報センター
- ・大阪府急性期・総合医療センター神経内科
- ・国立病院機構刀根山病院神経内科

さらに日本ALS協会本部および近畿ブロックに本臨床研究について説明し、協力を依頼、了承を得た。

D. 考察

審査・評価委員会にて長期間にわたり厳密な審査を受け、倫理的・研究的にも質の高い研究計画とすることができた。

また臨床研究実施ワーキンググループを組織して数多くの多分野にわたる機関内関係諸科、外部関係機関と強固な臨床研究実施体制を確立することができた。

今後臨床試験実施マニュアルの整備、病棟看護士に対する勉強会等を行い、臨床研究の実施が滞りなく行われるようにする。

E. 結論

大阪大学医学部附属病院未来医療センターに申請した有線型BMI臨床研究に関して、未来医療審査・評価委員会にて厳密な審査の結果、修正の上承認の判定を得た。

F. 健康危険情報

健康に関する危険性は認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirata M, Kishima H, Yanagisawa T, Taniguchi M, Hosomi K, Goto T, Yoshimine T, Okinaga T, Shimono S, Imai K. Brain-Machine Interface Using Brain Surface Electrodes: Real-Time Robotic Control and a Fully Implantable Wireless System. In *Biomedical Engineering and Cognitive Neuroscience for Healthcare: Interdisciplinary Applications*. Ed: Go R. IGI Global, USA, in press.

Sugata H, Goto T, Hirata M, Yanagisawa T, Shayne M, Matsushita K, Yoshimine T, Yorifuji S. Movement-related neuromagnetic fields and performances of single trial classifications. *Neuroreport*, 2012 23(1):16-20

Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kishima H, Matsushita K, Goto T, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T. Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Annal Neurol*, 2012 71(3):353-361

Hirata M, Matsushita K, Yanagisawa T, Goto T, Morris S, Yokoi H, Suzuki T, Yoshida T, Sato F, Sakura O, Kamitani Y, Yoshimine T. Motor restoration based on the brain machine interface using brain surface electrodes: real time robot control and a fully-implantable wireless system. *Advanced robotics* 2012 26:399-408

Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Goto T, Kishima H, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T. Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticograms. *J Neurosurg*, 2011 Jun;114(6):1715-22

Hirata M, Matsushita K, Suzuki T, Yoshida T, Sato F, Morris S, Yanagisawa T, Goto T, Kawato M, Yoshimine T. A fully-implantable wireless system for human brain-machine interfaces using brain surface electrodes: W-HERBS. *IEICE Trans Commun.* 2011 E94-B(9):2448-2453

Maruo T, Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Shimokawa T, Hirata M, Goto T, Morris S, Harada Y, Yanagisawa T, Aly MM, Yoshimine T. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves temperature sensation in patients with Parkinson's disease. *Pain*. 2011 152(4):860-5

平田雅之、柳澤琢史、松下光次郎、モリスシェイン、神谷之康、鈴木隆文、吉田毅、佐藤文博、齋藤洋一、貴島晴彦、後藤哲、影山悠、川人光男、吉峰俊樹. ブレイン・マシン・インターフェースによる機能支援：リアルタイムロボットアーム制御とワイヤレス完全体内埋込装置の開発、*脳神経外科ジャーナル*, in press

平田雅之、柳澤琢史、松下光次郎、後藤哲、菅田陽怜、モリスシェイン、影山悠、貴島晴彦、齋藤洋一、吉峰俊樹. *Brain-machine interfaceの進歩, 分子脳血管病*, in press

平田雅之、亀山茂樹、後藤 哲、柳澤琢史、貴島晴彦、押野 悟、吉峰俊樹、井口義信、石井良平、尾崎 勇、鎌田恭輔、白石秀明、露口尚弘、渡辺裕貴、橋本 勲. 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第1報): てんかん, *臨床神経生理*, in press

平田雅之、柳澤琢史、貴島晴彦、吉峰俊樹. てんかん治療におけるbrain machine interfaceの可能性. *Epilepsy*, in press

柳澤琢史、平田雅之、齋藤洋一、貴島晴彦、後藤哲、福間良平、横井浩史、神谷之康、吉峰俊樹. 麻痺患者における感覚運動野皮質脳波の変化とBMIへの応用, *認知神経科学*, 2012 13(39):255-260

影山悠、平田雅之、柳澤琢史、吉峰俊樹. ALSを対象としたブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の臨床応用への期待. *難病と在宅ケア*, 2012 17(12):52-55

平田雅之、松下光次郎、柳澤琢史、後藤哲、モリスシェイン、影山悠、齋藤洋一、貴島晴彦、吉峰俊樹. 脳表電極を用いたブレイン・マシン・インターフェースの展望. *ヒューマンインターフェース学会誌* 2011 13(3):131-136

平田雅之、吉峰俊樹. 脳神経外科におけるBMIの展望. *脳神経外科速報*. 2011 21(8):880-889

平田雅之、吉峰俊樹. *Brain-Machine Interface. Clinical Neuroscience*, 2011 29(4):384-387

2. 学会発表

Yoshimine T. ECoG-based brain-machine interface(BMI) for severe motor impairment. 13th Asian Australasian Congress of Neurological Surgeons(AACNS). Taipei, Taiwan, 2011/12/2

Yoshimine T. Ecog-based brain-machine interface(BMI) for prosthetic arm control in paralyzed patients. *Dasan Conference III Cosmic Brain Networ.* Yeosu, Korea, 2011/11/25

Hirata M, Matsushita K, Suzuki T, Yoshida T, Sato F, Morris S, Yanagisawa T, Goto T, Kawato M, Yoshimine T. A Fully-implantable Wireless System for Human Brain-Machine Interfaces using Brain Surface Electrodes: W-HERBS. The 41st annual meeting of Society for Neuroscience. Washington (USA), 2011/11/13

Yoshimine T. Functional Connectivity in Epileptic Brain. *Asian Epilepsy Surgery Society*

ety 2011. Hong Kong, 2011/11/11

Yoshimine T. Brain-Machine-Interface(BMI) by ECOG DECODING. 14th Interim Meeting of The World Federation of Neurosurgical Societies. Pernambuco, Brazil, 2011/9/14-17

平田雅之、柳澤琢史、後藤哲、貴島晴彦、齋藤洋一、モリスシェイン、松下光次郎、影山悠、神谷之康、吉峰俊樹. 硬膜下電極による脳機能の計測・解析から解読・制御まで. 第35回日本てんかん外科学会. 東京, 2012/1/20

吉峰俊樹. 脳神経外科手術からブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) へ. 第19回 久山脳神経外科セミナー. 福岡, 2011/12/17

吉峰俊樹. ヒトの運動企図を脳波から読み取る:ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) の開発. 久留米大学脳神経外科開講40周年記念会, 久留米市 (福岡), 2011/11/26

吉峰俊樹. 随意運動の脳内機序とブレイン・マシン・インターフェイス (BMI). 第22回 千葉臨床神経生理研究会, 千葉, 2011/11/21

吉峰俊樹. ヒトの運動企図を脳波で読み取る～ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) の開発～. 札幌神経疾患研究会2011, 札幌, 2011/11/12

平田雅之、柳澤琢史、後藤哲、松下光次郎、齋藤洋一、貴島晴彦、影山悠、モリスシェイン、鈴木隆文、横井浩史、吉田毅、佐藤文博、澤田甚一、佐倉統、神谷之康、吉峰俊樹. 皮質脳波を用いたワイヤレス埋込型ブレイン・マシン・インターフェイスによる運動・言語機能再建. 第41回日本臨床神経生理学会・学術大会. 静岡, 2011/11/11

吉峰俊樹. 患者さんの考えを読み取って意思伝達や運動を助ける未来技術. 平成23年度 脳プロ公開シンポジウム in KANSAI, 大阪, 2011/10/15

平田雅之、柳澤琢史、松下光次郎、後藤哲、モリスシェイン、影山悠、菅田陽怜、貴島晴彦、齋藤洋一、鈴木隆文、横井浩史、神谷之康、川人光男、吉峰俊樹. ブレイン・マシン・インターフェイスを用いた脳機能再建: 計算機脳科学にもとづいた脳神経外科新規治療. 第70回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 2011/10/14

吉峰俊樹. 頭蓋底髄膜腫とその他の髄膜腫の腫瘍成長特性の相異. 第70回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 2011/10/13

吉峰俊樹. ブレインマシンインターフェイス. 第9回 大阪大学医工情報連携シンポジウム, 吹田 (大阪), 2011/9/26

平田雅之、田村友一、後藤哲、大西久男、菅田

陽怜、吉峰俊樹、依藤史郎. ミラーニューロンシステムに関連した運動模倣時律動変化の時空間特性. 第34回日本神経科学大会. 横浜, 2011/9/17

吉峰俊樹. 随意運動の脳内機序とブレイン・マシン・インターフェイス (BMI). 平成23年広島大学脳神経外科同門会, 広島, 2011/7/16

平田雅之、後藤哲、柳澤琢史、菅田陽怜、依藤史郎、吉峰俊樹. 学際融合による神経磁気学の発展. 第26回日本生体磁気学会大会. 博多, 2011/6/3

吉峰俊樹. 脳とコンピューターをつなぐ-Brain machine interface-. 第18回 メイヨーニューロサイエンスフォーラム (Mayo Neuroscience Forum), 名古屋, 2011/5/20

平田雅之、吉峰俊樹. ブレイン・マシン・インターフェイスによる運動・言語機能再建. 第31回日本脳神経外科コンgres総会. 横浜, 2011/5/6

吉峰俊樹. 脳神経外科最前線:ブレインマシンインターフェイスによる脳機能再建. 平成23年度大阪大学医学部小児外科同窓会総会, 吹田 (大阪), 2011/4/16

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきことなし。

埋込回路開発

（ブレイン・マシン・インターフェイスによる運動・コミュニケーション機能

支援装置の臨床研究）

分担研究者：

鈴木隆文 東京大学大学院情報理工学系研究科 講師（H24.3.31までの所属、職名）

研究要旨

皮質脳波をベースとした BMI の臨床応用を推進するためには、感染リスクの排除のため、ワイヤレス埋込化が必須となる。本分担研究「埋込回路開発」の目的は、埋込型 BMI 装置の実用化開発に向けて、①皮質脳波計測用集積化アンプチップの安全性と安定性の向上、②ワイヤレス通信回路の小型・高速・低電力化、を図ることにある。平成 23 年度は、これらの目的の実現に向けて、①については参照電極切換え機能及び通信パラメータの安定通信機能を付加する設計と VDEC による試作を行い、評価実験によって所望の機能の実現を確認した。また②については、小型・高速・低電力化を目的として試作したチップを使用して、ラットを対象とした評価実験を行い、皮質脳波信号がワイヤレスで通信できていることを示した。

A. 研究目的

これまでに我々は BMI 技術を用いて、皮質脳波から運動意図・内容を解読し、ロボットアーム制御やコミュニケーションを行う技術を確立し、安全性と高性能を両するため、個々人の脳形状にフィットする 3次元高密度多極脳表電極を開発してきたが、本研究課題（全体）においてはこれらの基礎研究をもとに、3次元高密度多極脳表電極と BMI による脳信号解読を用いて、有線型の運動・コミュニケーション支援装置の臨床研究を行うが、さらに実際に臨床応用を推進する

ためには感染リスク排除のため、ワイヤレス埋込化が必須となる。完全埋込化は利便性を飛躍的に高め、心臓ペースメーカ感覚での利用が可能となる。我々はこれまでに、集積化アンプ・非接触充電電源・ワイヤレス通信装置・体内ケーシングを開発しており、H22年度末に完全ワイヤレス埋込型装置のプロトタイプを試作しているが、本研究ではこの埋込型 BMI 装置の実用化開発を行うとともに、非臨床試験を目指すこと目的として、下記の課題を実施することを目標とした。

①皮質脳波計測用集積化アンプチップの安全性と安定性の向上

②ワイヤレス通信回路の小型・高速・低電力化

③頭部ケーシングの作り込み

④腹部ケーシングの耐久性評価

特に、本分担研究課題においては、上述の①、②の課題について実施したので報告する。

B. 研究方法

①皮質脳波計測用集積化アンプチップの安全性と安定性の向上

これまでに試作してきた皮質脳波計測用集積化アンプチップに関して、安全性と安定性の一層の向上を図るために、以下の機能付与を行った。

・参照電極切り換え機能

生体信号増幅用のチップにおいては、差動増幅によるノイズ低減を図るために、計測電極と接地電極の他に参照電極の計3個の電極を用いてコモンモードノイズの低減を実現することが一般的であるが、多チャンネルの計測電極に対して、参照電極を共通利用するために1個だけ用意する場合には、万が一その1個の参照電極や配線などに不具合が生じた場合に、実質的に全チャンネルの信号を失い、再手術による調整が必須となる可能性が生じるため、安全面、安定計測の面での問題が指摘されてきた。これに対応するため、あらかじめ複数の参照電極を用意しておき、万が一不具合が生じた際には、参照電極を切り替えることによってこの問題を回避することを狙い、本機能を設計の上、実装したチップの試作と評価を行った。

・測定パラメータ安定通信機能

現状の皮質脳波計測用集積化アンプチップで不足していた、増幅ゲインや低帯域カット周波数、高帯域カット周波数などの測定パラメータの通信の安定性を大幅に向上させるための回路改造を行った。能を設計の上、実装

したチップの試作と評価を行った。

いずれもチップ試作についてはVDEC（東京大学大規模集積システム設計教育研究センター）にて行った。

②ワイヤレス通信回路の小型・高速・低電力化

ワイヤレス通信回路について臨床応用に向けた小型化と高速化、低電力化を図るため、埋め込み装置（前述のチップを実装した基板を含む頭部ユニットを、電極や制御装置等へケーブル接続後にエポキシ封止したもの）の小型化を図るとともに、動物を対象とした動作評価実験を行った。

（倫理面への配慮）

本研究における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。

C. 研究結果

①皮質脳波計測用集積化アンプチップの安全性と安定性の向上

・参照電極切り換え機能

機能追加したチップを上述のVDECにて試作した上で、小型実装基板上に実装した。実装した基板の写真を図1に示す。

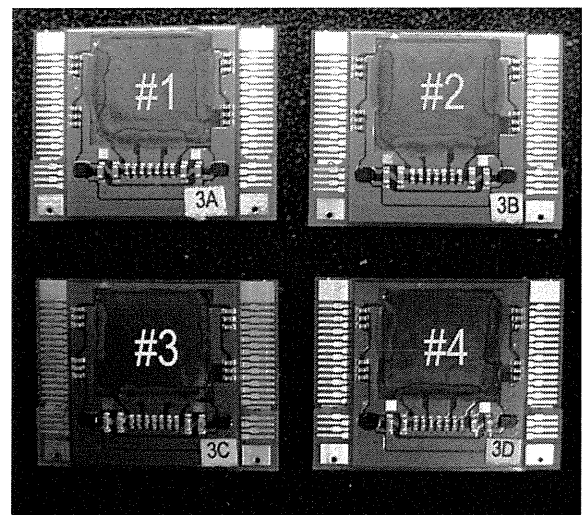


図1: チップを実装した小型実装基板
この実装基板に対して、下記の条件で、参照電極切り換え機能の動作確認実験を行った。

- ・利得設定=20dB,
- ・帯域設定=1-240Hz,
- ・出力データレート設定=400kbps
- ・入力信号 VREF 端子に信号を入力
- ・入力信号振幅=10mVpp,
- ・入力信号オフセット=0V,
- ・入力信号周波数 :

VREF1=30Hz, VREF2=20Hz

- ・入力端子=CH1-32 はグランド電位

その結果、下記の図 2 と図 3 に示されるように、参照電極 (VREF) 1 と 2 が適切にスイッチできていることが確認された。

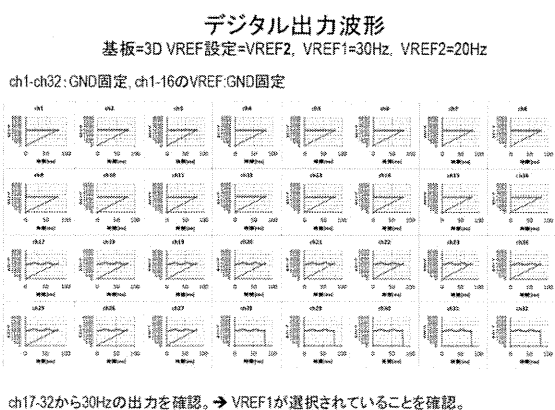


図 2: 参照電極 1 選択時の各チャネルの出力信号

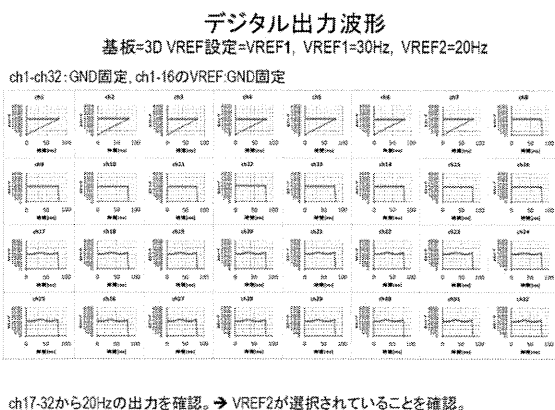


図 3: 参照電極 2 選択時の各チャネルの出力信号

- ・測定パラメータ安定通信機能

本機能についても、VDEC で試作したチップを小型実装基板上に実装して評価実験を行った。その結果、計測用の各種パラメータが

適切に送信され、その再現性も高いことが確認された。

②ワイヤレス通信回路の小型・高速・低電力化

本機能については、VDEC で試作したチップを小型実装基板上に実装した上で、チップ制御ユニット及びシリコンシートベースの皮質脳波計測用電極アレイ (アレイ全体で 20 個の電極。うち 16 個が計測用電極。4 個は参照用電極。) に向けたケーブルを接続し (図 4)、さらにエポキシ封止を行った。ラットを対象としたワイヤレス通信機能も含めた動作評価実験を行った。

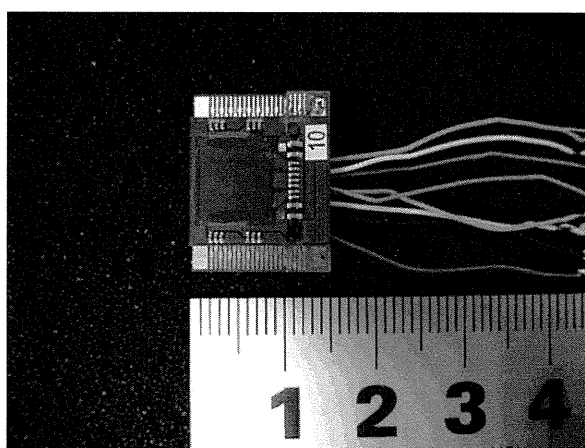


図 4: 使用した小型実装基板。制御ユニットに向けたケーブルまで接続済み。

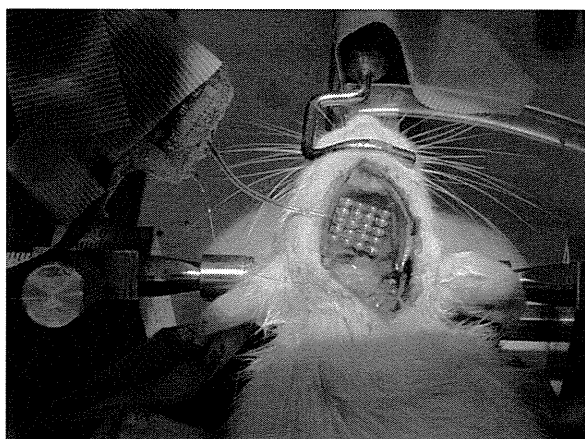


図 5: ラットの皮質脳波計測による評価実験

イソフルランガスによる深麻酔下で頭部の皮膚と頭蓋を開け、露出した硬膜の上に、上述の皮質脳波計測用電極アレイを設置した。エポキシ

シ封止した実装基板（頭部ユニット）は図 5 のようにラット頭部近傍に固定した。制御ユニットまでは約 30cm のケーブルで接続されている。制御ユニットからは Bluetooth ベースの無線通信によって計測した皮質脳波信号が送信され、約 1m 離れた箇所においた受信ユニット（PC）にて信号の受信及びモニタ上への表示と記録を行い、ラットの皮質脳波が適切に送信できていることが確認された。

D. 考察

①皮質脳波計測用集積化アンプチップの安全性と安定性の向上

- ・参照電極切り換え機能
- ・測定パラメータ安定通信機能

当初目標通りに、参照電極の切り換え機能、及び測定パラメータの安定通信機能の実現に成功した。これらの機能は本チップに留まらず、埋め込み型の生体信号計測ユニットにおいて大きな意義を有するものと考えられる。

②ワイヤレス通信回路の小型・高速・低電力化
ラットを対象とした評価実験によって、小型・高速・低電力化したチップによって、実際の皮質脳波信号を無線伝送できることを示すことができた。

E. 結論

本研究課題においては、A 節に挙げた研究目的の中で、特に、皮質脳波計測用集積化アンプチップの安全性と安定性の向上（参照電極切り換え機能、測定パラメータ安定通信機能）及び、ワイヤレス通信回路の小型・高速・低電力化について、動物実験による評価も含めた研究開発を行い、計画通りの成果をあげることができた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 鈴木隆文: BMI のための神経電極の開発, 第 51 回日本生体医工学学会大会論文集, 50 suppl.1, CD-ROM (2012)

2) Masayuki Hirata, Takufumi Yanagisawa, Kojiro Matsushita, Hisato Sugata, Yukiyasu Kamitani, Takafumi Suzuki, Hiroshi Yokoi, Tetsu Goto, Morris Shayne, Yoichi Saitoh, Haruhiko Kishima, Mitsuo Kawato, Toshiaki Yoshimine: Brain-Machine Interface Using Brain Surface Electrodes: Real-Time Robotic Control and a Fully Implantable Wireless System, Biomedical Engineering and Cognitive Neuroscience for Healthcare; Interdisciplinary Applications. Ed: Go R., in press IGI Global, USA(2012)

3) 吉田毅, 小野将寛, 安藤博士, 村坂佳隆, 岩田穆, 松下光次郎, 平田雅之, 鈴木隆文: ニューラルレコーディングチップのデータ伝送方式, 電子情報通信学会集積回路研究会(ICD), (2012)

4) 吉峰俊樹, 平田雅之, 松下光次郎, 柳沢琢史, 鈴木隆文, 神谷之康, 横井浩史, 後藤哲, モリスシェイン, 菅田陽怜, 影山悠, 貴島晴彦, 斎藤洋一, 川人光男: 脳表脳波を用いた BMI の臨床応用～リアルタイムロボット制御と体内埋め込み措置～, 電子情報通信学会集積回路研究会(ICD), (2012)

5) M. Hirata, K. Matsushita, T. Suzuki, T. Yoshida, F. Sato, S. Morris, T. Yanagisawa, T. Goto, M. Kawato, T. Yoshimine: A fully-implantable wireless system for human brain-machine interfaces using electrocorticograms: W-HERBS, Neuroscience2011, (2011)

6) Masayuki Hirata, Kojiro Matsushita, Takuhumi Yanagisawa, Tetsu Goto, Shayne Morris, Hiroshi Yokoi, Takafumi Suzuki, Tekeshi Yoshida, Fumihiko Sato, Osamu

Sakura, Yasuyuki Kamitani, Toshiki Yoshimine: Motor Restoration based on the Brain Machine Interface using Brain Surface Electrodes: Real Time Robot Control and a Fully-implantable Wireless System, Advanced Robotics, 26(3-4), 399-408 (2011)

7) 平田雅之, 柳澤琢史, 松下光次郎, 後藤哲, Morris Shayne Jason, 影山悠, 菅田陽怜, 貴島晴彦, 齋藤洋一, 鈴木隆文, 横井浩史, 神谷之康, 川人光男, 吉峰俊樹: ブレイン・マシン・インターフェースを用いた脳機能再建: 計算脳科学にもとづいた脳神経外科新規治療ブレイン・マシン・インターフェースを用いた脳機能再建: 計算脳科学にもとづいた脳神経外科新規治療, 日本脳神経外科学会第70回学術総会, 2011J-1356 (2011)

8) Shayne Morris, Masayuki Hirata, Tetsu Goto, Koujiro Matsushita, Takufumi Yanagisawa, Takafumi Suzuki, Naotaka Fujii, Haruhiko Kishima, Youichi Saitoh, Toshiki Yoshimine: 3D designed high-density electrodes matching individual brain surface, 第34回日本神経科学大会, (2011)

9) Masayuki Hirata, Kojiro Matsushita, Takafumi Suzuki, Tekeshi Yoshida, Fumihiro Sato, Shayne Morris, Takuhumi Yanagisawa, Tetsu Goto, Mitsuo Kawato, Toshiki Yoshimine: A Fully-implantable Wireless System for Human Brain-Machine Interfaces using Brain Surface Electrode: W-HERBS, IEICE Trans Communications, E94-B(9), 2448-2453 (2011)

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

ブレイン・マシン・インターフェースによる 運動・コミュニケーション機能支援装置の臨床研究

研究分担者 横井 浩史 電気通信大学 教授

研究要旨 本研究では、重症 ALS 患者を対象に、3次元高密度脳表電極と BMI による脳信号解読を用いて、有線型の運動・コミュニケーション支援装置の臨床研究を目的として、臨床試験での使用に耐えうる多くの制御可能な運動自由度をもつ高出力なロボットアームを開発した。臨床試験等で発生する過大な外力がかかっても壊れにくい指脱臼構造の試作と 2 自由度干渉駆動関節を用いた高出力ロボットアームを開発し、1 日 2 時間 1 ヶ月の連続稼動が可能であることを確認した。また、ワイヤー干渉駆動を用いた五指型ロボットハンドの駆動力配分メカニズムを提案し、ヒトの筋腱構造による指可動域の拘束を参考することでアクチュエータの重量増なく把持力を向上させる方法を確立させ、運動支援装置の実用化に向けた準備ができた。

A. 研究目的

本研究では、重症 ALS 患者を対象に、3次元高密度脳表電極と BMI による脳信号解読を用いて、有線型の運動・コミュニケーション支援装置の臨床研究を行うとともに、ワイヤレス埋込型 BMI 装置に関して、臨床試験実施可能なレベルの実用機の開発と非臨床試験の実施を目指す。

このような背景目的の下、特に研究分担者が担当するのは、これら臨床試験での使用に耐えうる多くの制御可能な運動自由度をもつ高出力なロボットアームの開発であり、安全性の検討を含めて研究開発を進める。

B. 研究方法

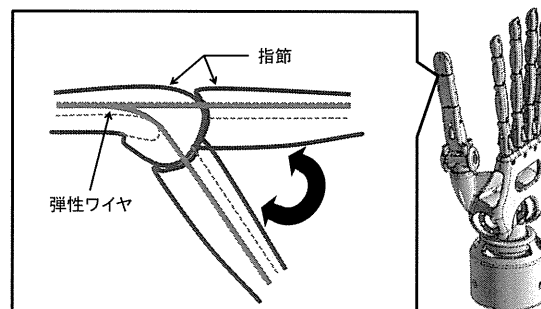
本研究では、研究計画のうち、「②完全ワイヤレス埋込化 BMI 装置の実用化開発と非臨床試験」の中で外部装置（ロボットアーム）の実用化開発と改良を目指す。

具体的には、欠損した上肢運動機能を代替し、臨床試験に利用できるレベルの装着型上肢ロボットアームの開発であり、開発項目は下記の 2 点である。

(1) すべり軸受けを用いた指の骨格の製作

臨床試験での利用を想定した多くの運動自由度を実現するロボットアームを設計する上で想定される問題として、繰り返し使用や過大な外力がかかることによるハンドの破損があげられる。特に、指関節は細く小さく製作する必要があるため、必然的に指関節に用いるシャフトは細くなり、過大な外力で破損してしまう。

そこで本研究では、図 1 に示すようなすべり軸受け機構を有する指関節を開発し、過大な外力に対してロバストな指構造を実現する。2本の指節をつなぐ関節にすべり軸受けを採用し、指節の中心に超弾性ワイヤーを配置し、弾性力で連結する。これにより、過大な外力がかかると、関節が脱臼し、弾性力により元にもどり自動復帰する。さらに、関節の回転軸となるシャフトを必要としないため部品点数を削減し、組み立ての簡略化・量産化により低コスト化が実現できる。



滑り軸受け機構を用いた指関節

図 1 すべり軸受けを持つ指構造

(2) 干渉駆動系を用いた多制御自由度高出力ロボットアームの開発

肩関節および肘関節周りの上肢運動を代替する装着型のロボットアームでは、ハンドに比べ、高駆動出力が要求される。しかしながら、高駆動出力が可能なアクチュエータは、非常に大型で重量化を招き、臨床評価での実用性を著しく低下させる。

そこで本研究では、複数のアクチュエータを協調駆動させ、その動力を、牽引ワイヤーと動力経路を決定するワイヤガイドにより干渉させ

ることで装着可能な重量であるまま高出力な駆動を可能にする 2 自由度干渉駆動関節を有するロボットアームを開発する(図 2)。本関節は、1 個のモータを回内外、他方を掌背屈といったように関節とモータを 1:1 に対応させるのではなく、1 関節を動かすのに必ず 2 モータが連動するように、ワイヤーを配置することにより軽量で駆動出力の高い関節が実現できる。

さらに、運動自由度ごとに独立してアクチュエータを配置する従来のロボットハンドでは、手指動作によっては、動作に寄与しない冗長なアクチュエータが存在している(例えば母指・示指、中指によるつまみ動作は、薬指、小指のアクチュエータが冗長)。この冗長な動力を、より把持力を必要とする手指動作に利用できればロボットハンドの把持力向上が可能となる。

そこで本研究では、指間を跨ぐ駆動ワイヤーによる駆動力配分メカニズムを開発し、重量化を伴わずにロボットハンドの把持力向上が可能かを検討する(図 3)。

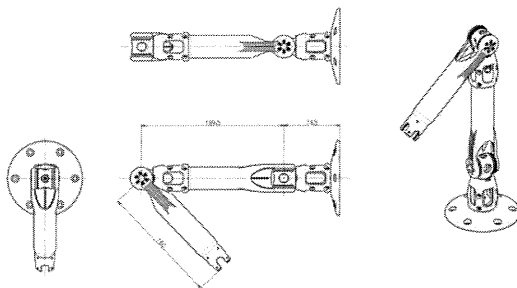


図 2 干渉駆動関節を有するロボットアーム

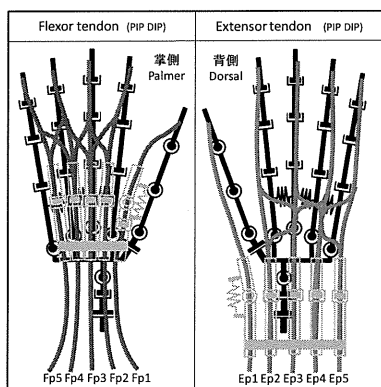


図 3 指間を跨ぐ駆動ワイヤーによる駆動力配分

(倫理面への配慮)

ロボットアーム製作過程における被験者から採寸作業やソケット製作については、研究計画書、患者説明書、患者同意書、患者撤回書を作成し、患者に研究趣旨を分かりやすく説明する

ことを心がけ、かつ電気通信大学の倫理委員会で審査され承認を得て実行された。

C. 研究成果

本研究で得られた成果は以下の 2 点である。

(1) すべり軸受けを用いた指骨格

製作した指骨格を図 4 に示す。関節が無理な方向に曲げられて、関節が外れ、後に自動復帰していることが分かる。強度的にロバストなハンドを実現した。義手構造体は、3 次元 CAD でデザインしたものを粉体成形法で製作した。これは、ナイロンの粉末を焼結させ、積層していく 3 次元造形手法であり、金型や切削によるロボットハンド製作に比べ、非常に安価に製造することが可能である。

また、上記指骨格を用いて手指最大 22 関節(母指 CM 関節対立部・CM 関節内外転部・MP 関節、示指~小指：各 MP 関節橈尺屈部・MP 関節屈伸部・PIP 関節・DIP 関節)を持つロボットハンドを製作した。また、制御可能な運動自由度を母指 3 自由度、他指 2 自由度(MP 関節及び MP-PIP-DIP 連動関節)、手首 2 自由度(回内外・掌背屈)の 13 自由度に限定化することでハンド重量を 600g に抑えた。

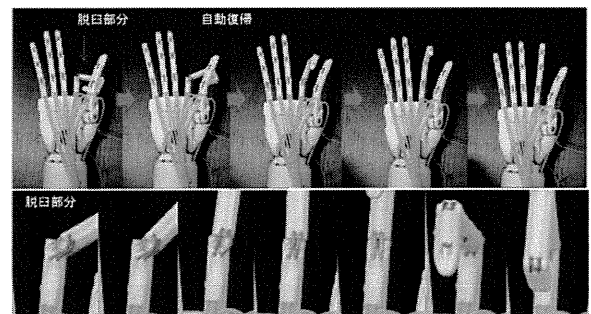


図 4 すべり軸受けを持つ指構造

(2) 干渉駆動系を用いた多制御自由度高出力ロボットアーム

2-1) 2 自由度干渉駆動関節を用いたロボットアーム

開発した装着型上腕ロボットアームを図 5 に示す。肘関節の運動自由度は、屈伸 1、回内外 1 であり、肩関節は、屈伸 1、内外転 1 である。肘関節、肩関節は 2 自由度の干渉駆動関節を採用した。

肩関節の内外旋は、肘の回内外で代用し、肘の回内外は手首の回内外で代用するような機構