

2012/5012A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平田 雅之

平成25(2013)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
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 柳澤琢史

III. 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ラットを用いる26週間皮下埋植試験（最終報告）
2. 高密度3次元形状脳表グリッド電極 仕様書

IV. 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と経時特性の評価報告書
2. 長期動作試験故障原因調査
3. LAN回路_低雑音化検討(1)
4. 脳波検出回路チップのBMI-EGG両用化の検討

V. 患者への広報に関する資料

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

訂正表

本文中に以下の誤りがありました。訂正するとともにお詫び申し上げます。

P4 右段 1行目

誤り：運動機能 3/11 に MRI にて硬膜下血腫認め、

訂正：運動機能の低下、3/11 に MRI にて硬膜下血腫を認め、

P4 右段 9-10 行目

誤り：(各運動種の正解率が有意に chance level より高い P=0.05 : 66.5%)

訂正：(有意に chance level より高い運動内容正解率 : 66.5%(P=0.05))

P4 右段 下から 2 行目

誤り：物体把握 : 66.7%、物体把握 : 80.0%

訂正：物体把握 : 66.7%、物体把握解除 : 80.0%

P7 右段 14 行目

誤り：H24/6/9 に開催された兵士江 24 年度日本 ALS

訂正：H24/6/9 に開催された平成 24 年度日本 ALS

P9 左段 30 行目

誤り：健康に関する危険性は認めなかった。

訂正：報告すべき健康に関する重大な危険性は認めなかった。

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。

H24年度は大阪大学医学部の医学部倫理審査委員会にて臨床試験実施が承認され、関係諸科・機関と臨床試験実施の準備を進め、重症ALS患者1例で3週間の電極留置を行い、臨床研究を実施した。臨床研究での電極留置に先立って、3次元高密度多極脳表電極の動物埋植試験を完了し、その安全性を確認した。またMEGを用いて非侵襲検査による評価手法の探索研究を、ALS患者3名に対して行った。その結果、世界で初めて皮質脳波・脳磁図を用いたBMIによりALS患者の運動内容推定とロボットアームのリアルタイム制御に成功した。

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、H23年度に引き続き進め、ワイヤレス通信のWLAN化等により、腹部装置の大幅な小型化を達成した。小型化した装置を用いてサルへの長期埋込実験を開始した。外部制御機器であるロボットアームを臨床研究実施に向けて改良を進めた。

埋込装置の実用化のため、PMDA薬事戦略相談事前面談を受けるとともに、企業との連携体制を進展させた。本臨床研究に関する広報を患者団体の会合、会報を通して行った。

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
柳澤琢史・大阪大学・助教

査・評価委員会から承認を得て、H24年度は大阪大学医学部倫理審査委員会での承認を早期に目指した。

またH23年度に引き続き、機関内の関係諸科や外部関係機関との調整や臨床試験実施の準備を進めた。

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。

H24年度は、重症ALS患者1例に対して、3週間、3次元高密度多極脳表電極留置を伴う臨床研究を実施するとともに、複数例のALS患者に対してMEGを用いた評価手法の探索を行う。また装置の小型・省電力化を行ってサルへの長期埋植試験を開始することを目的とする。

B. 研究方法

1) 有線型BMI臨床研究の実施承認と準備

(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)

有線型BMI臨床研究に関して、H23年度末に大阪大学医学部附属病院未来医療センターの審

2) 有線型BMI臨床研究1例目の実施

(担当 平田雅之、柳澤琢史)

重症ALS患者1名に対して有線型BMI臨床研究を実施した。症例は61歳男性。気管切開にて人工呼吸管理下にあった。運動障害に関しては完全四肢麻痺で、随意運動は眼球運動、瞬目と、僅かな口開閉機能が残存していた。他者との意思疎通は、口開閉でタッチセンサーにスイッチを入れ、オペレートナビという意思伝達装置を操作するか、もしくは眼球運動と瞬目により透明の文字盤を用いて介護者との対面で1文字ずつ文字を選択することにより、行っていた。ALS重症度スケールALS-FRSは0点と最重症であった。本臨床研究に関する説明を口頭および作成した専用のDVDビデオを用いて行い、本人より参加意思を確認し、承諾を得た。H25/1末よりスクリーニング入院を約1週間行い、選択基準を満たし、除外基準に該当しないことを確認して、患者を本臨床研究に仮登録した。H25/2下旬より約6週間の本入院を行った。入院後、再度選択基準を満たし、除外基準に該当しないことを再確認して、患者を本登録した。H25/3/6に電極留置手術を施行して、3週間電極を留置した。H25/3/12より3/26まで脳表電極を用いた有線BMIの評価を実施した。H25/3/27に電極除去手術を施行した。

臨床研究評価項目を以下に示す。

[主要評価項目]

HERBSの安全性: 電極留置後10日以降におけ

る、電極留置を起因とする脳機能障害。

[副次評価項目]

(1) 電極留置17日後のHERBSによる上肢運動推定の正解率

前日、前々日に手把握、手開き、肘屈曲、肘伸展を各40回（手開閉、肘屈曲をランダム化）、音と画像による指示に合わせて患者に運動イメージをさせ、そのときの皮質脳波電位を計測して、デコーダー（運動内容推定モジュール）のパラメータの決定に用いた。3日目に手把握と開き、肘屈曲と伸展を各20回、合計80回の試行を1セットとして、合計2セット行った。手の把握と開き、肘の屈曲と伸展の2択推定（chance level 50%）をデコーダーで行い、その正解率を評価した。評価は電極留置17±2日後に行った。電極留置7±2日後、12±2日後にも同様の評価を行い、比較データとした。

(2) HERBSを用いたロボットアーム制御能

ロボットアーム制御能とは、HERBSを用いてロボットアームを操作する際に、指定する物体の把持ならびに把持解除の能力とし、以下の3項目からなる。電極留置7±2日後、12±2日後、電極留置17±2日後に評価を行った。把持する物体としては、5cm大の手の麻痺に対するリハビリテーション用の柔軟なボールを用いた。

① 20秒以内の達成率

② 所要時間：各操作を20秒で達成できなかった場合は操作を中止し、結果は20秒超とする。結果は中央値を用いる。

③ 物体把持を10秒維持できる率

(3) HERBSを用いた意思伝達能

意思伝達能とは、本臨床研究の試験物を用いて、YES/NO選択装置および文字選択装置Dasherを操作する能力とし、際に、指定した文章を作成する能力とし、以下の3項目からなる。電極留置8±2日後、13±2日後、電極留置18±2日後に評価を行う。

① YES/NO選択装置でのYES/NO正解率

20回行い、正しく選択できる率で評価した。

② Dasherでの文字表示正解率

指示した5文字単語の作成する際の文字選択の正解率を評価した。5文字単語として、「こんにちは」「さようなら」「おかあさん」「おとうさん」「おおさかふ」を用いた。通常用いている意思伝達装置（オペレートナビ）を用いた場合の正解率、所要時間を事前に記録した。

③ Dasherでの文字表示所要時間

②の際の1文字正しく表示するのに所要する時間（秒）を評価した。

(4) 同日の学習データによる上肢運動推定の正解率

副次評価項目1)で示したデコーダ学習を施行した日に測定した皮質脳波で上肢運動推定の正解率を評価した。

(5) その他の有害事象

主評価項目以外で、本臨床研究において認められた全ての有害事象

3) 3次元高密度多極脳表電極のGLP非臨床試験（最終報告）：動物埋植試験の病理組織学的評

価（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、6ヶ月間、動物埋植試験を行い安全性を評価した。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。

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。H23年度は、上記試験において埋植後26週間後に摘出して剖検まで行い、結果を報告した。今回、H24年度に行った病理組織学的検査の結果を報告する。

パラフィン包埋後薄切し、HE染色標本を作製し12例全例を検鏡した。2例でベルリン青染色によりヘモジデリンの有無を観察した。1例でレルフルメチレン青染色を行い、細菌の有無を確認した。

4) 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年度に引き続き、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た。

改良した回路のベンチテストを行うとともに、装置をサルへ体内埋込して、動作や安定性・耐久性を確認した。

(1) 集積化アンプの長期動作試験と外来雑音に対する耐性に関する評価、低雑音化の検討

（担当 吉田毅）

集積化アンプの長期信頼性評価実験を行い、動作安定性を評価した。また外来雑音に対する耐性を評価した。

脳波計アンプの雑音電力は、現用の集積化アンプの雑音電力より1桁大きい。皮質脳波計測と通常脳波計に両用できる仕様実現の可能性を評価するため、シミュレーションにより雑音低減回路設計を行い、雑音低減効果とチップ面積と消費電力との関係を検討した。

(2) 省電力小型WLAN回路の導入

（担当 鈴木隆文、平田雅之）

ワイヤレス通信回路の省電力・小型化を達成するために、通信方式をBluetoothからWLANへ変更し、省電力小型WLAN回路を試作した。

(3) 非接触充電回路の最適化設計・試作

（担当 佐藤文博）

ワイヤレス通信回路をBluetoothから省電力小型のWLAN回路への変更に合わせて、非接触充電回路を最適化設計し、試作した。

(4) 省電力・小型化した動物実験用体内埋込装置の試作

（担当 平田雅之、鈴木隆文）

上述の省電力・小型化したワイヤレス通信回路・非接触充電回路を導入した動物実験用体内埋込装置を試作した。

(5) 頭部装置のin vitro耐久性試験

（担当 鈴木隆文）

エポキシモデル封止した集積化アンプ実装回路を、恒温水槽中で長期動作試験を行った。

(6) サルへの動物実験用体内埋込装置の長期埋込試験 (担当 鈴木隆文、平田雅之)

上述した省電力・小型化した動物実験用体内埋込装置を、サル2頭に埋込み、長期埋込試験を開始した。

5) 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、H24年度は以下の3項目の開発を行った。

(1) 二関節筋構造を模したワイヤー干涉駆動型ロボットハンド

剛性を向上するため、指関節形状(鞍形状)の再設計および、MP関節系ワイヤーとMP・PIP・DIP関節系ワイヤーを干涉させる二関節筋型干涉駆動系の設計を行った。伸縮率1000%のシリコンを用いた柔らかいロボットハンドグローブを開発した。

(2) バネによる重力補償を用いた軽量型多制御自由度高出力ロボットアームの改良

肘関節と肩関節のモータトルク不足を補うために、肩と肘にバネによる重力補償を導入し、出力向上を図った。

(3) 多自由度ワイヤー干涉駆動系の制御則の構築

ワイヤーの伸びや関節角度のヒステリシスを考慮した逆モデルを構築し適切な位置制御が可能なシステムを実現を図った。

6) 皮質脳波による脳信号解釈と意思伝達

(担当 柳澤琢史、平田雅之)

研究実施計画に設定した評価項目とは別に、被験者が使用方法に熟達しているスイッチ式の意味伝達装置を、皮質脳波より制御することを試みた。被験者は重症ALS患者であるが、オペレートナビ(テクノツール、神奈川県)を普段から多用し、口でスイッチを押す事で、PCのほぼ全ての操作を行う事が出来た。本研究では口によるスイッチの代わりに、運動企図時に生じる皮質脳波信号を用いてON/OFFのスイッチングを行った。被験者が手を握るもしくは開く運動を企図した際の皮質脳波を計測し、運動企図状態と休止状態を皮質脳波から弁別するデコーダをsupport vector machineを用いて作成した。このデコーダをオンラインで使用することで、被験者が手を握るもしくは開く運動を想起する事で、運動企図が推定され、その瞬間にスイッチが入る仕組みとした。

7) MEGを用いた非侵襲検査による評価指標の探索 (担当 柳澤琢史、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、治療前と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、H23年度に引き続き健常者9名を対象にMEGを用いて運動一回毎の誘発脳磁界反応から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。H24年度は運動推定正解率の時間的推移と運動推定に関与す

る領域を調べた。

また、ALS患者3例に対しても運動内容推定を行い、さらにロボットアームのリアルタイム制御を行った。臨床用の横河電機製160チャンネル脳磁計よりon-lineで信号を取得しMATLABで脳信号を解釈しロボットアームを制御するシステムを開発した。ロボットアームは脳信号から推定された動作と同じ動作を行うように制御された。被験者はロボットアーム動作をMEG内のモニターでリアルタイムに観察した。被験者サマリーを表1に示す。

表1. 被験者サマリー

ID	年齢/ 性別	発症後 経過年数	人工 呼吸器	ALSFSR (/52)
ALS001	69/F	11	なし	32
ALS002	61/M	7	あり	0
ALS003	70/M	2	なし	48

8) 企業連携とPMDA相談

(担当 平田雅之、吉峰俊樹)

実用化・臨床応用にあって中心となる企業との連携体制を進めるため、埋込装置に関するキーオピニオンリーダー(KOL)へのインタビューを共同で行った。

ワイヤレス体内埋込装置の薬事承認を達成するにあたってクリアすべき事項を確実に認識するため、上記企業とともにPMDA薬事戦略相談事前面談を受けた。

9) 患者への広報

(担当 平田雅之、吉峰俊樹)

本臨床研究実施に関して患者へ周知するため、患者団体の会合での講演、会報での広報を行った。

(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、および大阪大学医学部倫理審査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・改善を行い、承認を得た。

C. 研究結果

1) 臨床研究実施の承認と準備

未来医療センターでの承認後、6/18、8/22の計2回にわたり大阪大学医学部倫理審査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、H24/8/22の医学部倫理審査委員会にて承認を得、H24/10/1付けで医学研究科長から、H24/11/1付けで病院長から、各々臨床研究の実施承認を得た。さらに未来医療センターにおけるプロトコルの最終修正を経て、有線型臨床試験の患者募集が可能となり、H24/12より開始した。

大阪難病医療情報センターとコーディネータ契約を行い、患者情報の収集や患者や諸機関

との調整ができる体制を整えた。

H24/6に日本ALS協会近畿ブロック総会にて講演を行い、本臨床研究について患者・家族に対して広く紹介をした。またH24/12に日本ALS協会近畿ブロック会報にて本臨床研究についての案内を掲載した。

承認時の対象疾患、選択基準、除外基準、主要評価項目、副次評価項目を以下に示す。

[対象疾患]

筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症

[選択基準]

- 1) 重症の筋萎縮性側索硬化症もしくは脊髄性筋萎縮症
重症とはALSFRS-Rにて以下の状態をさす。項目①言語、⑤胃瘻あり・指先動作、⑧歩行、が全て0または1。項目④書字、⑤胃瘻なし・食食用具の使い方、⑥着衣と身の回りの動作、⑦病床での動作、⑨階段をのぼる、が全て0。
- 2) すでに人工呼吸管理下にある患者
- 3) 年齢が20歳以上の患者
- 4) 口頭、文章もしくは映像による説明にて、患者自身から同意取得が得られた患者。

[除外基準]

- 1) MRIにて重篤な大脳の器質的疾患を認める患者
- 2) 脳波、脳磁図で大脳に重篤な機能的異常所見を認める患者
- 3) 視覚・聴覚に重篤な障害があり、本試験装置の操作が不可能と考えられる患者
- 4) 心・肺・肝・腎・消化管・血液系・代謝系・認知機能・精神機能に重篤な障害を認める患者
- 5) 悪性疾患を有する患者
- 6) 易感染性状態の患者
- 7) 出血傾向を有する患者
- 8) ステロイド、免疫抑制剤を服用している患者。
- 9) 抗凝固剤を服用している患者
- 10) 対象疾患以外に重篤な基礎疾患がある患者
- 11) その他、本臨床研究への参加を責任者又は分担者または適格性判定委員会が不適当と判断した患者

[主要評価項目]

HERBSの安全性: 電極留置後10日以降における、電極留置を起因とする脳機能障害。

[副次評価項目]

- 1) 電極留置17日後のHERBSによる上肢運動推定の正解率
- 2) HERBSを用いたロボットアーム制御能
- 3) HERBSを用いた意思伝達能
- 4) 同日の学習データによる上肢運動推定の正解率
- 5) その他の有害事象

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。

2) 有線型BMI臨床研究1例目の実施

[主要評価項目]

HERBSの安全性: 電極留置後10日以降における、電極留置を起因とする脳機能障害。

3/6に電極留置術を施行した。3/10より残存口

運動機能3/11にMRIにて硬膜下血腫認め、血腫除去術を施行したが、術翌日には明らかな脳機能障害認めず、以後も電極留置を起因とする脳機能障害を認めなかった。したがって、電極留置後10日以降における、電極留置を起因とする脳機能障害は認めなかった。

[副次評価項目]

(1) 電極留置17日後のHERBSによる上肢運動推定の正解率（各運動種の正解率が有意にchance levelより高い P=0.05 : 66.5%）

電極留置17日後（トライアル 3）の正解率は、
セット1: 手把握85%、手開き75%、肘屈曲75%、肘伸展80%、全体平均78.8%
セット2: 手把握85%、手開き90%、肘屈曲65%、肘伸展75%、全体平均78.8%
3回のトライアルの各セットでの平均正解率は72.5~80%と安定していた。全トライアル全運動種の平均正解率は77.7%であった。

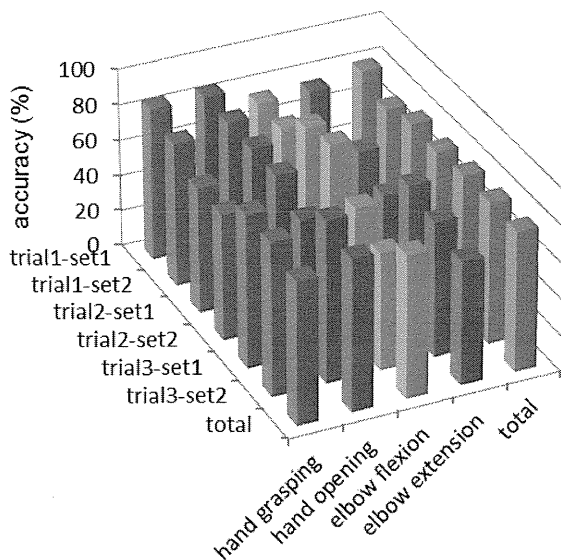


図1. 運動内容正解率

手の把握・開き、肘の屈曲・伸展の各運動種の成果率および全体の正解率を示す。各trialの施行日は各々、trial1: 3/16, trial2: 3/20, trial3: 3/25。Trial3がプロトコル上の電極留置17日後のtrialに相当する。

(2) HERBSを用いたロボットアーム制御能

①20秒以内の達成率

3トライアル（各2セット）通しての平均達成率は、物体把握：66.7%、物体把握：80.0%であった。

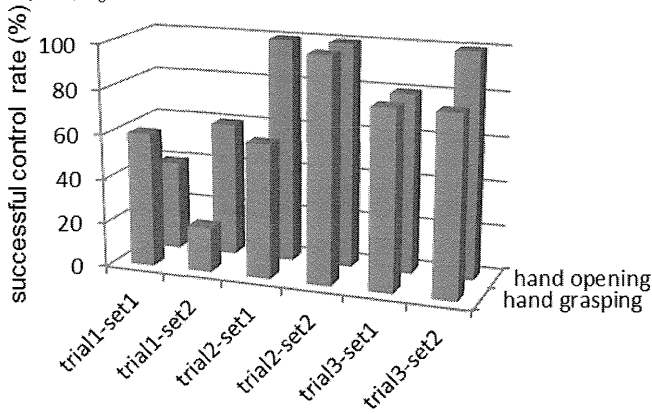


図2. 20秒以内操作達成率

各トライアルにおいて物体の把握、把握解除の各々が20秒以内にできた達成率を示す。

②所要時間

3トライアル(各2セット)通しての中央値は、物体把握7秒、物体把持解除2秒であった。後のトライアルでは所要時間が短縮した。

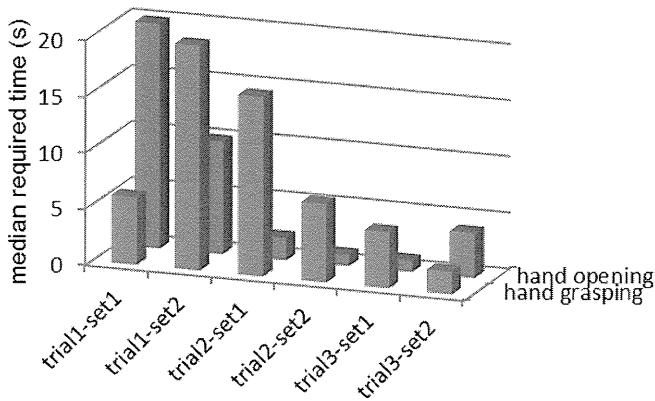


図3. 操作所要時間

物体の把握、把握解除の各々の操作を達成するのに所要した時間(秒)の中央値を示す。

③物体把持を10秒維持できる率

3トライアル(各2セット)を通じての10秒間把持維持率は38.3%であった。

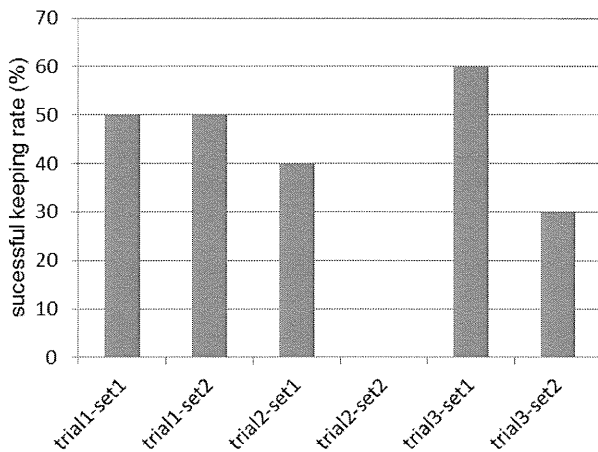


図4. 物体把持維持率

物体把持の維持を10秒間できる率を示す。

(3) HERBSを用いた意思伝達能

① YES/NO選択装置でのYES/NO正解率

ランダムに指定したYES/NOを、正しく選択できた率はtrial 1 (3/17施行): 15%、trial 2 (3/21施行): 10%、trial 3 (3/26施行): 15%であった。

② Dasherでの文字表示正解率

のべ3トライアルを施行した。各トライアルは2セットからなり、1セットで5単語を提示した。各トライアルで合計50文字を表示する際の、5文字単語の表示正解率はtrial 1: 0%、trial 2: 0%、trial 3: 2%であった。

平常用いている意思伝達装置オペレートナビ

を、タッチセンサーを介して口開閉で操作した場合の正解率は2セットとも100%であった。

③ Dasherでの文字表示所要時間

②において1文字を正しく表示するために必要とした時間は、trial 1, 2は正解文字がなかったため、評価できなかった。Trial 3では1文字正解があり、147秒を要した。

オペレートナビを用いた場合の1文字表示所要時間は平均9.7秒であった。

(4) 同日の学習データによる上肢運動推定の正解率

同日の学習データを用いた場合の、全トライアル全運動種の平均正解率は74.2%であり、前日、前々日の2日間の学習データを用いた場合の77.7%と比較しうる値であった。

しかし、各セットの正解率は59.4~83.1%で、前日、前々日の2日間の学習データを用いた場合より、ばらつきが大きかった。

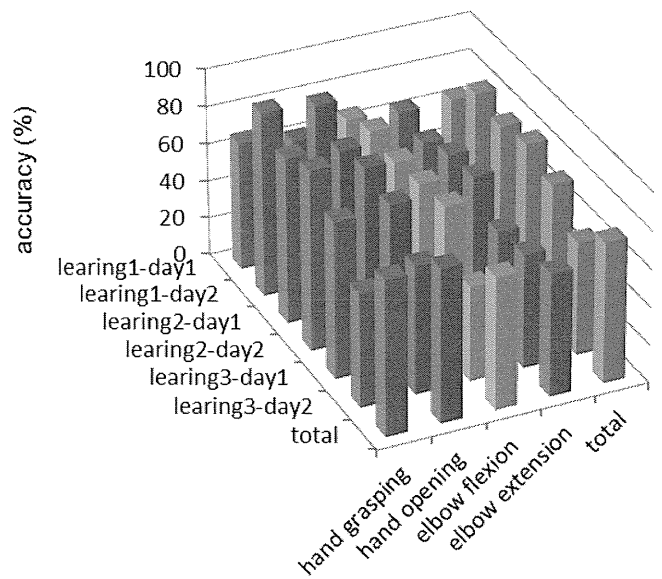


図5. 同日の学習データを用いた場合の上肢運動推定の正解率

(5) その他の有害事象

①手術部位の硬膜下血腫

3/10午後より、考えがまとまらないとの訴え、意思伝達装置の操作が困難になるなどの症状を認めた。3/11に脳MRIを施行し、手術部位に硬膜下血腫を認めたため、同日緊急血腫除去手術を施行した。術後の回復は良好で、術直後より意思伝達装置オペレートナビの操作が通常通りに可能になり、3/26には頭部CTでも血腫の再貯留を認めないことを確認した。

②血液検査の異常値

白血球値、赤血球値、CRP等に術後異常値を認めたが、いずれも手術侵襲に伴う一般的な変動の範囲内であった。赤血球値を除いては、術後速やかに回復した。赤血球値に関しては4/3の時点で軽快している。

3) 3次元高密度多極脳表電極のGLP非臨床試験：動物埋植試験の病理組織学的評価

対照物質の埋植部位では被包性繊維化が12例全例で中等度に、埋植物周囲の組織球性細胞浸

潤が7例で軽度に、被包性線維組織の好中球およびリンパ球浸潤が1例で軽度に、被包性線維組織のヘモジデリン沈着が1例で軽度に認められた。

いっぽう、被験物質の埋植部位では被包性線維組織が11例で中等度、1例で重度に、埋植周囲の組織球性細胞浸潤が5例で軽度、1例で重度に、被包性線維組織の好中球およびリンパ球浸潤が1例で軽度、1例で重度に、被包性線維組織のヘモジデリン沈着が1例で軽度、1例で重度に認められた。

4) ワイヤレス埋込BMI装置の実用化開発

(1) 集積化アンプの長期動作試験と低雑音化の検討

① 長期動作試験

1700時間までの連続通電による計測データモニターにより正常動作を確認した。この間の特性変動は利得3%以内、帯域10%程度、雑音20%程度と測定誤差程度であり、脳波計測上問題となる変動は起きないことを確認した。

試験経過1700時間に起きた落雷による停電で、モジュールが破損し、一部に動作不良が起きた。

② 外来雑音に関する耐性

携帯通信や無線LANの電波が入力に混入すると、低周波の雑音となることが判明した。チップに内部に電波が伝わらないように入力端子にフィルタを挿入する必要があることが分かった。

③ 低雑音化の検討

低雑音アンプの雑音を現状より1桁低減するには、アナログ回路の面積を4~5倍大きくする必要があり、64chを搭載するためには、チップ面積が73mm²(現行集積化アンプの3倍)となり、皮質脳波計測用としては冗長なものになることが分かった。

(2) 省電力小型WLAN回路の導入

試作したWLAN回路の実装基板は正六角形状で、大きさが最大径40mm×厚さ5mmと、これまでの正方形形状60mm×60mm×8mmの実装基板サイズから大幅に小型化できた。また実効伝送速度は400kbpsから1.6Mbpsへ高速化して、128ch×12bit×1KHzの皮質脳波データを伝送することが可能になった。さらに平均消費電力は300mWから80mWへ低減した。

(3) 非接触充電回路の最適化設計・試作

WLAN回路の小型化・省電力化に合わせて、非接触充電回路のコイル外径を50mmから40mmに小型化した。またコイルの依り数も減らして、充電能力を4W/20mmから400mW/20mmに軽減した。これにより充電制御回路も小型・省電力化され、WLAN回路と一体化することができた。

(4) 省電力・小型化した動物実験用体内埋込装置の試作

上述したワイヤレス通信回路の省電力化・小型化とそれに合わせた非接触充電回路の最適化により、腹部装置を直径5.5cm×1.5cmに小型化できた(図6)。これによりサルへの長期体内埋込試験が可能となった。

(5) 頭部装置のin vitro耐久性試験

特に埋込後に故障の発生はなく、これまでに最長で約60日間の安定動作を確認している。

(6) サルへの動物実験用体内埋込装置の長期埋込試験

特に埋込後に故障の発生はなく、これまでに最長で約60日間の安定動作を確認している。

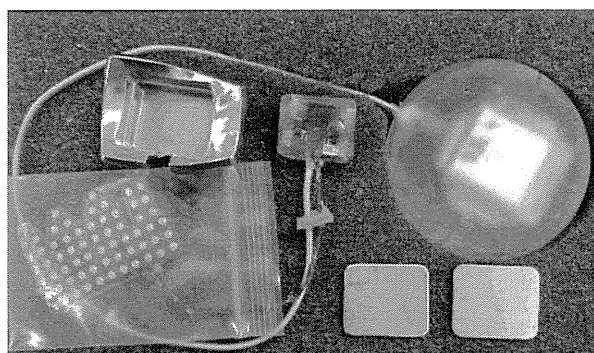
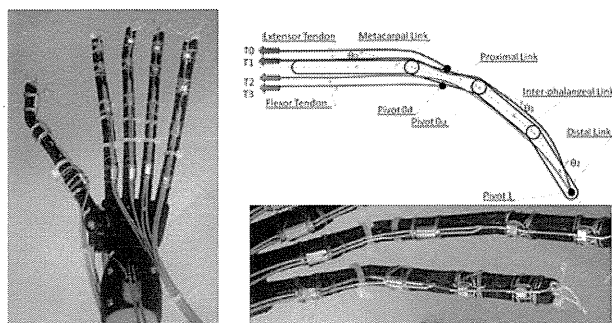


図6. 省電力・小型化した動物実験用体内埋込装置

5) ロボットアームの実用化開発と改良

(1) 二関節筋構造を模したワイヤ干涉駆動型ロボットハンド

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。人の二関節筋構造を模して根元のMP関節に対する屈曲トルクを増大させ、不自然な把持姿勢を解消した。



外観

二関節筋構造

図7. 二関節筋構造を持つハンド部

(2) バネによる重力補償を用いた軽量型多制御自由度高出力ロボットアームの改良

肘と肩に自重をキャンセルするための重力補償用のバネを配置した。これにより、腕の振り上げ時等における動的な運動時や小物体把持のような静的な運動においてもモータ負荷を軽減しオーバーヒートを防止できた。

(3) 多自由度ワイヤ干涉駆動系の制御則構築

2軸パラレル干涉駆動系力学モデルから影響の小さい項を無視し、複数の補正項を入れた順モデルを構築し、それをもとに目標の関節角度からモータの指令値変換を行う逆モデルを導出した。また、伸展時と屈曲時でモータ速度を可変とすることで、ヒステリシスやワイヤ伸びに対する補正を行った。

(6) 皮質脳波による脳信号解釈と意思伝達

被験者は初回の使用時から“こんにちは”の5文字を皮質脳波スイッチでPCに入力する事に成功した。また、入力の手数は訓練回数とともに上昇し、5日間の訓練で、ロスイッチによる

操作と同程度の速度で“こんにちは”と入力出来るようになった。また、入力文字数も増加し、訓練最終日には図2に示すように5つの単語を入力する事に成功した。この操作中に、被験者は全く体を動かす必要なく、皮質脳波だけでPCに文字入力をする事ができた。

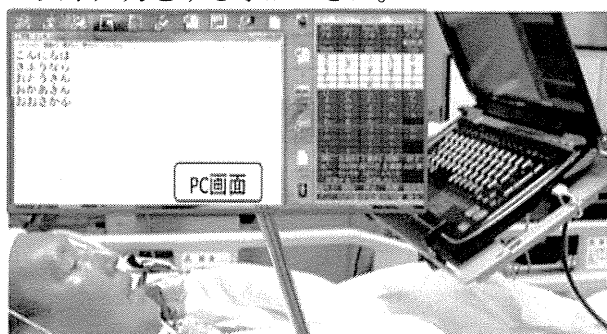


図8. 皮質脳波による意思伝達装置の操作

7) MEGを用いた非侵襲検査による評価指標の探索

(1) 健常者での検討

健常者9名を対象として3種類の上肢運動を行わせ、サポートベクターマシンを用いて運動1回毎のデコーディング精度の時間変化を算出した。

その結果、被験者が実際に運動を開始する前から正答率が有意に上昇し、運動の開始後およそ100msで正答率がピークに達することが明らかとなった。さらに電流源推定の結果、運動開始前の正答率上昇には頭頂葉が、運動開始後の正答率上昇には感覚運動野の活動が関連している可能性が示唆された。この成果を英文誌Brain researchに発表した。

(2) ALS患者での検討

2種類の上肢運動を約70%の精度で推定できた。ALS002は、四肢の完全麻痺が長期間続いており、本人の自覚的にも運動想起は困難であったが、右手の握手と右肘の伸展動作を、約70%の精度で弁別出来た。その際、健常者で見られるのと同様に、運動野にβ帯域のevent-related desynchronization (ERD)及びhigh-γ帯域のevent-related synchronization (ERS)を認めた。

最重症のALS002でも、上記で作成したデコーダーを用いてロボットアームを制御し、ボールを把持・把持解除する事に成功した。ボールの把握・把握解除課題を2セッション施行した所、初回セッションでは11回中3回で指示通りにボールを把持・把持解除できた。また、2セッション目には11回中5回成功し、被験者の訓練効果も示唆された。



図9. ALS患者での脳磁図を用いたBMIによるロボットアーム制御

8) 企業連携とPMDA相談

実用化・臨床応用にあたって中心となる企業

と、埋込装置に関するKOLへのインタビューを共同で行った。その結果、体内埋込BMIとともに、体内埋込脳波計としての応用も可能性が確認され、体内埋込脳波計への応用も視野に入れて開発を進めることとした。

上記企業とともにPMDA薬事戦略相談事前面談を受け、埋込脳波計としての開発が可能なことを確認するとともに、ワイヤレス体内埋込装置の薬事承認を達成するにあたって、効能の明確化や安全性の確保など基本的要求事項をあらためて確認した。

9) 患者への広報

H24/6/9に開催された兵士江24年度日本ALS協会近畿ブロック総会・交流会にて代表研究者平田雅之が「脳表電極を用いた運動・コミュニケーション支援装置の臨床研究」という演題で講演を行い、本臨床研究を近く開始することを紹介した。この講演内容は日本ALS協会近畿ブロック会報No71に掲載された。次号No72には本臨床研究が開始されたこと、臨床研究の概要を紹介した。

D. 考察

1) 臨床研究実施準備

H23年度の未来医療センターの審査・評価委員会におけるにて長期間にわたる厳密な審査をに引き続き、医学部倫理審査委員会においても厳密な審査を受け、倫理的・研究的にさらに質の高い研究計画とすることができた。

また大阪難病医療情報センターとコオディネータ契約することにより、臨床研究準備を効率的に進め、患者の情報を的確に把握できた。

2) 有線型BMI臨床研究1例目の実施

[主要評価項目]HERBSの安全性

3/6の電極留置後、3/12に硬膜下血腫を遅発性に認めたが、適切な処置により速やかに回復し、10日目以降に電極留置を起因とする脳機能障害を認めなかったことから、主評価項目に関して目標の評価を得ることができた。

[副次評価項目]

1) 電極留置17日後のHERBSによる上肢運動推定の正解率

1回1回の運動推定の正解率は全体平均で78.8%と高い正解率を得ることができた。ALS患者で1回1回の運動内容を推定できた報告はこれまでなく、世界で初めての成果といえる。これまでALSは運動機能が障害されると進行を遅らせる治療薬はあるが、機能を回復する治療法はなく、全面的に介護に依存するしかなかった。そのため、欧米では人工呼吸に移行して延命する患者が少なかったが、本研究はALS患者の運動機能を補助してQOLを改善する可能性を初めて示した成果として極めて意義が深い。

2) HERBSを用いたロボットアーム制御能

ALS患者の皮質脳波でのロボットアームリアルタイム制御もこれまでに報告はなく、世界で初めての成果と言える。絶対的な性能にはまだ大幅な改善を必要とするが、1回目、2回目、3回目とトライアルの経過とともに達成率、所要時間が改善しており、患者側のトレーニング効果や制御パラメータの調整による性能改善効果も

期待できると考えられる。

3) HERBSを用いた意思伝達能

YES/NO選択、Dasherを用いた単語表示ともに成績は悪く、患者は操作が困難であった。双方ともに、患者の運動イメージの推定結果を用いて画面上のカーソルを制御することを利用して、カーソル制御が患者の思う通りにできなかったことが、今回の成績の低さにつながったと思われる。今後、より精度の高いデコーディング手法や制御方法の改善により、カーソル制御能を大幅に改善する必要があると考えられる。

このように、研究実施計画にて設定した意思伝達は成功しなかったが、当該患者が平常使用していて、使い慣れているオペレートナビを皮質脳波でスイッチ入力操作を行うことには成功した。P300スペラー以外のBMIで重症ALS患者がコミュニケーションができた報告はこれまでになく、BMIを用いた新しい意思伝達手法として意義が大きい。

4) 同日の学習データによる上肢運動推定の正解率

同日の学習データと前日・前々日の学習データを用いた場合で、上肢運動推定の正解率に差がなかった。また正解率のばらつきは、前日・前々日の学習データを用いた場合のほうが小さかった。これは皮質脳波の経時安定性を裏付けるものであり、臨床応用に際しての大きな長所と言える。

5) その他の有害事象

今回の硬膜下血腫は、電極留置手術において一般的に予想される有害事象のひとつである、術後出血（実施計画書P32）に該当すると考えられ、今回の有害事象は臨床研究との因果関係を否定できない。

また開頭血腫除去術を行う前には、口の運動機能低下や軽度の傾眠傾向等の神経機能障害を認めたことから重篤な有害事象と診断される。今回の急性硬膜下血腫に対して開頭血腫除去術を行った際の所見では明らかな出血源を認めなかったが、開頭部位の最内側前方にて脳表面に黄褐色調の変色を認めたことから、この部位が出血部位である可能性が示唆される。この部位は電極留置範囲よりも前方で電極からは離れており、電極自体が直接の出血原因となった可能性は低く、一般的な開頭手術に伴う合併症と考えられる。

今後、同様の合併症が生じないよう慎重な手術を行うとともに、また今回同様発生時には早期に発見対応できるよう脳神経外科的神経症状の観察を緊密に行う必要がある。

3) 3次元高密度多極脳表電極のGLP非臨床試験：動物埋植試験の病理組織学的評価

埋植部位の病理組織学的検査では、対照物質および被験物質のいずれの埋植部位にも被包性繊維化および埋植物周囲の組織球形細胞浸潤を主体とした組織反応がみられ、被包性線維組織の好中球およびリンパ球浸潤、および被包性線維組織のヘモジリン沈着が数例で認められ、対照物質埋植側と被験物質埋植側に特記すべき差異は認められなかった。H23年度の結果とも合わせると、被験材料に組織障害性はないと結

論された。

4) ワイヤレス埋込BMI装置の実用化開発

(1) 集積化アンプの長期動作試験とノイズ評価

長期動作試験および雑音評価により、基本的な集積回路実用化の見通しが得られた。一方で通常の脳波計と同等の雑音レベルを達成することはチップの大型化につながるため、非現実的であると考えられた。

(2)~(4) 省電力小型WLAN回路、非接触充電回路の最適化、動物実験用体内埋込装置の試作

WLAN回路の導入により、データ通信速度が高速化し、128chの皮質脳波データを1KHzで創貨することが可能になった。また省電力・小型化により、腹部装置の大幅な小型化が実現し、サルへの長期体内埋込試験が可能となった。

(5) 頭部装置のin vitro耐久性試験

頭部ケーシングを構成するエポキシ封止だけでも十分な防水性能を有することが示唆される結果となったが、防水性能向上を図るためのハーメチックケーシングについても次年度に検討を進める予定である。

(6) サルへの動物実験用体内埋込装置の長期埋込試験

腹部装置を大幅に小型化した体内埋込装置の開発によりサルでの長期体内埋込が可能になり、非臨床試験の推進へ弾みがついた。次年度も引き続き、評価実験を進めるとともに、安定性や周囲組織の状況についても評価を進める予定である。

5) ロボットアームの実用化開発と改良

重症ALS患者に対して、多くの運動自由度を制御できるロボットアームの適用とその普及の可能性を大きく広げ、ワイヤレス埋込型BMI装置を用いた臨床試験への準備ができた。

6) 皮質脳波による脳信号解釈と意思伝達

皮質脳波により、筋活動を用いた場合と同程度の速度で文字入力が可能である事が示された。皮質脳波による文字入力は、訓練効果が見られ、長期間に使用する事で、筋活動を用いた通常のスイッチの代替方法となり得る事が示唆された。また、ALSの症状が進行し、完全閉じ込め症候群となった場合でも、脳活動だけを用いて意思伝達手段が確保される事が示唆された。本研究成果は、ALSなど重症閉じ込め症候群患者でも、筋活動を用いずに、用いた場合と同様の意思伝達が行える事を示した世界初の成果であり、意思伝達手段が進行性に失われるALS患者にとって真に福音となる成果であると言える。

7) MEGを用いた非侵襲検査による評価指標の探索

健常被験者での結果から、脳磁図を用いて感覚運動野・頭頂葉の脳活動およびデコーディング精度を評価することにより、埋込BMI治療の適応評価法として利用できる可能性を示された。

人工呼吸器を使用する最重症のALS患者でも、自分の上肢を動かすように義手を制御できる事が示された。今後、脳磁計と皮質脳波のそれぞれについて、運動種別別能や義手操作能等を比較し、MEGによる手術適用評価法としての確立

を目指す。

8) 企業連携とPMDA相談

連携企業と共同でKOLへのインタビューならびにPMDA相談を行うことにより、企業との連携体制をより緊密にすることができた。今後共同でさらにPMDA薬事戦略相談を進める予定である。

9) 患者への広報

患者団体の会合・会報で本臨床研究を紹介することにより、患者に本臨床研究を周知することができた。今後も継続的に患者への広報を行い、参加募集、研究結果公開を行う予定である。

E. 結論

医学部倫理審査委員会でも厳密な審査を受け、倫理的・研究的にもさらに質の高い研究計画とすることができた。

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。

重症ALS患者1名に対して電極留置による臨床研究を行い、世界で初めて、ALS患者の皮質脳波を用いて1回毎の運動内容推定とロボットアームリアルタイム制御、意思疎通に成功した。

ワイヤレス埋込BMI装置の小型・低電力化ができ、サルへの長期埋込試験を開始した。

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を用いた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, 2013, pp362-374.

Hirata M, Yoshimine T. Clinical application of neuromagnetic recordings: from functional imaging to neural decoding. *IEICE Trans Electron*. 96(3):313-319, 2013

Nomura K, Kazui H, Tokunaga H, Hirata M, Goto T, Goto Y, Hashimoto N, Yoshimine T, Takeda M. Possible roles of the dominant uncinate fasciculus in naming objects:

A case report of intraoperative electrical stimulation on a patient with a brain tumor. *Behav Neurol*. 2012 Dec 14.

Yanagisawa T, Yamashita O, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Goto T, Yoshimine T,

Kamitani Y. Regulation of motor representation by phase-amplitude coupling in the sensorimotor cortex. *J Neurosci*. 2012 Oct 3 1;32(44):15467-75.

Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Khoo HM, Shimosegawa E, Hatazawa J, Kato A, Yoshimine T. Altered extrafocal iomazenil activity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2013 Feb;103(2-3):195-204.

Sugata H, Goto T, Hirata M, Yanagisawa T, Shayne M, Matsushita K, Yoshimine T, Yorifuji S. Neural decoding of unilateral upper limb movements using single trial MEG signals. *Brain Res*. 2012 Aug 15;1468:29-37.

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* 6(1):37-42, 2012

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 臨床神経生理学 40 (3) :140-146, 2012

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 11(3) :16-23 (252-259), 2012

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 21(7):541-549, 2012

露口尚弘、鎌田恭輔、中里信和、宇田武弘、池田秀敏、坂本真一、尾崎勇、井口義信、平田雅之、亀山茂樹、石井良平、白石秀明、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2報): 虚血性脳血管障害 臨床神経生理学 40 (4) :195-202, 2012

白石秀明、尾崎勇、井口義信、石井良平、鎌田恭輔、亀山茂樹、露口尚弘、中里信和、平田雅之、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3報): 小児疾患 臨床神経生理学 40 (4) :203-208, 2012

平田雅之 低侵襲型BMIが拓く新たな可能性 地域リハビリテーション 7 : 940-943, 2012

平田雅之 *ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)とリハビリテーション* 理学療法学 3 9(8):503-509, 2012

石井良平、渡辺裕貴、青木保典、平田雅之、白石秀明、尾崎勇、井口義信、露口尚弘、鎌田恭輔、亀山茂樹、中里信和、橋本勲、武田雅俊 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第4報): 精神科疾患・認知症 臨床神経生理学 41(1):29-45, 2013

鎌田恭輔、露口尚弘、中里信和、尾崎勇、池田英敏、井口義信、平田雅之、亀山茂樹、石井良平、白石秀明、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5報): 脳腫瘍 臨床神経生理学 41(1):46-53, 2013

平田雅之、吉峰俊樹 ブレイン・マシン・インターフェース 再生医療 日本再生医療学会雑誌 12(1):33-49, 2013

平田雅之、吉峰俊樹 ブレイン・マシン・インターフェース 検査と技術 41(2):147-151, 2013

平田雅之、柳澤琢史、松下光次郎、菅田陽怜、モリス シェイン、神谷之康、鈴木隆文、吉田毅、佐藤文博、森脇崇、梅垣昌士、齋藤洋一、貴島晴彦、影山悠、川人光男、吉峰俊樹 ブレイン・マシン・インターフェースの基礎と臨床応用 脳神経外科ジャーナル 22(3):192-199, 2013

Yorifuji S, Hirata M, Goto T, Okazaki A, Takahashi A, Sugata H, Onodera A, Hosokawa S. Present status and future development of neurophysiological examination in laboratory medicine Rinsho Byori 60(9):900-903, 2012

尾崎勇、井口義信、白石秀明、石井良平、平田雅之、露口尚弘、鎌田恭輔、渡辺裕貴、亀山茂樹、橋本勲 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第6報): 神経変性・脱髄疾患と神経リハビリテーション 臨床神経生理学 41(2):57-70, 2013

2. 学会発表

Hirata M, Shayne M Contour Fitting High Density Personalized 3 Dimensional Cortical Electrodes Materialize World Conference, 2012, 2012/4/18, Leuven (Belgium)

Hirata M, Goto T, Onodera J, Sugata H, Yoshimine T, Yorifuji S. Early latency components P45m-N75m of visual evoked neuro magnetic fields reflect neural conduction in the optic radiation. 18th International Conference on Biomagnetism. 2012/8/28 Paris (France)

Hirata M, Yanagisawa T, Matsushita K, Sugata H, Shayne M, Kageyama Y, Kishima H, Saitoh Y, Kamitani Y, Suzuki T, Yokoi Y, Nishimura Y, Yoshida T, Sato F, Kawato M, Yoshimine T. Towards clinical application of brain-machine interfaces based on e

lectrocorticograms. The International Symposium on Clinical Application of Brain-Machine Interface (BMI), 2012/10/20 Osaka (Japan)

Hirata M. Towards electromagnetic neuroimaging of mother-child interaction. The First International Symposium on Constructive Developmental Science Based on Understanding the Process from Neuro-dynamics to Social Interaction, 2012/11/28 Osaka (Japan)

Hirata M. Clinical application of neuromagnetic recordings: from functional mapping to brain-machine interfaces. 2013 Neurology & Neurosurgery Forum, 2013/1/13 Taipei (Taiwan)

平田雅之. ブレイン・マシン・インターフェースの最先端. 第32回日本脳神経外科コンGRESS総会, 2012/5/11-13 横浜

平田雅之. ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) とリハビリテーション. 第47回日本理学療法学会大会, 2012/5/27 神戸

平田雅之、後藤哲、石澤望、菅田陽怜、吉峰俊樹、依藤史郎. 脳磁計測を用いた言語活動のhigh γ 律動解析. 第27回日本生体磁気学会, 2012/5/31 東京

松下光次郎、平田雅之、鈴木隆文、吉田毅、加藤健太郎、佐藤博文、松木秀敏、モリスシェイン、後藤哲、吉峰俊樹. 体内埋込型ワイヤレス皮質脳波計測システムの開発. ロボティクス・メカトロニクス講演会 2012, 2012/5/29 浜松(静岡)

平田雅之. Towards clinical applications of brain-machine interfaces using brain surface electrodes. 第2回ワークショップ「脳科学と情報通信の融合をめざして」, 2012/7/12, 浜松(静岡)

平田雅之. 皮質脳波を用いたワイヤレス埋込型ブレイン・マシン・インターフェースによる運動・言語機能再建. 第5回マルチモーダル脳情報研究会, 2012/9/6 大阪

平田雅之、柳澤琢史、菅田陽怜、松下光次郎、貴島晴彦、吉峰俊樹. 脳律動変化にもとづいた脳電磁イメージングとブレイン・マシン・インターフェース. 第29回日本脳電磁図トポグラフィ研究会, 2012/9/15 葉山

Hirata M, Yanagisawa T, Matsushita K, Sugata H, Shayne M, Kageyama Y, Suzuki F, Yokoi H, Nishimura Y, Umeda T, Kishima H, Saitoh Y, Yoshida T, Sato F, Kamitani Y, Yoshimine T. Brain Machine Interface: the present and the next ten years. 第35回日本神経科学大会 2012/9/20 名古屋

平田雅之. ブレイン・マシン・インターフェースによる脳機能再建. 第5回東北ニューロモジュレーション研究会, 2012/9/27 仙台

平田雅之、柳澤琢史、菅田陽怜、貴島晴彦、吉峰俊樹. 脳律動変化にもとづいた脳電磁イメージングとブレイン・マシン・インターフェース. 第17回認知神経科学会学術集会, 2012/9/30 東京

平田雅之、柳澤琢史、松下光次郎、影山 悠、モリスシェイン、菅田陽怜、貴島晴彦、押野悟、森脇 崇、梅垣昌士、吉峰俊樹. 皮質脳波を用いたブレイン・マシン・インターフェースの臨床応用. 第47回日本脊髄障害医学会, 2012/10/25 静岡

平田雅之、松下光次郎、柳澤琢史、モリスシェイン、鈴木隆文、貴島晴彦、押野悟、影山悠、菅田陽怜、齋藤洋一、吉峰俊樹. 体内埋込ないし携帯型多チャンネル精密脳信号計測が切り開く機能的脳神経外科. 第71回日本脳神経外科学会学術総会, 2012/10/18 大阪

平田雅之. 皮質脳波を用いたブレイン・マシン・インターフェースによる機能再建. 第65回関東脳神経外科懇話会, 2012/11/10 東京

平田雅之. 皮質脳波を用いたブレイン・マシン・インターフェースによる機能再建. 第35回東北脳血管障害研究会, 2012/12/1 仙台

平田雅之. 人と機械を繋ぐ! ? ~BMI (ブレインマシンインターフェース) 技術の挑戦. 北九州イノベーションギャラリー平成24年度第4回技術革新講座, 2013/1/26 北九州 (福岡)

平田雅之、吉峰俊樹. ブレイン・マシン・インターフェースの進歩: 皮質脳波BMIの臨床応用. 第38回日本脳卒中学会総会、第42回日本脳卒中の外科学会、第29回スパズム・シンポジウム 合同シンポジウム, 2013/3/23 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

頭蓋内電極構造体およびその製造方法
発明者平田雅之、吉峰俊樹、齋藤洋一、柳澤琢史、後藤 哲

出願人: 国立大学法人大阪大学
出願日 2007/8/22、出願番号 特願2007-216461
公開日 2009/3/5、公開番号 特開 2009-45368
取得日 2012/11/9 登録番号 特許5126710

体内埋込装置のケーシングと体内埋込装置、および体内埋込装置のケーシングの製造方法、および体内埋込装置を用いた治療支援方法

発明者: 平田雅之、吉峰俊樹、松下光次郎、後藤哲、柳澤琢史、鈴木隆文、吉村眞一
出願人: 国立大学法人大阪大学、国立大学法人東京大学、株式会社飛鳥電機株式会社
出願日 2011/3/10、出願番号 PCT国際特許出願 PCT/JP/2011/001402
米国移行

出願日 2012/5/18 米国出願番号 13/510,841

MACHINE CONTROL DEVICE, MACHINE SYSTEM, MACHINE CONTROL METHOD, AND RECORDING MEDIUM STORING MACHINE CONTROL PROGRAM

Applicants: Hirata M, Yanagisawa T, Kamitani Y, Yokoi H, Yoshimine T, Goto T, Fukuma R, Kato R
Assignment: Osaka University, ATR, The University of Tokyo Filing Date May/3/2010 Application NO: 12/799,840 Publication number: US 2011/0218453 A1 Patent NO: US8396546 2013/3/12

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

研究代表者 吉峰 俊樹 大阪大学大学院医学系研究科准教授

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。

H24年度は大阪大学医学部の医学部倫理審査委員会にて臨床試験実施が承認され、関係諸科・機関と臨床試験実施の準備を進めた。

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。

H24年度は大阪大学医学部の医学部倫理審査委員会にて臨床試験実施が承認され、関係諸科・機関と臨床試験実施の準備を進めた。

B. 研究方法

有線型BMI臨床研究の実施承認と準備

(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)

有線型BMI臨床研究に関して、H23年度末に大阪大学医学部附属病院未来医療センターの審査・評価委員会から承認を得て、H24年度は大阪大学医学部倫理審査委員会での承認を早期に目指した。

またH23年度に引き続き、機関内の関係諸科や外部関係機関との調整や臨床試験実施の準備を進めた。

(倫理面への配慮)

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、および大阪大学医学部倫理審査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・改善を行い、承認を得た。

C. 研究結果

臨床研究実施の承認と準備

未来医療センターでの承認後、6/18、8/22の計2回にわたり大阪大学医学部倫理審査委員会

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、H24/8/22の医学部倫理審査委員会にて承認を得、H24/10/1付けで医学研究科長から、H24/11/1付けで病院長から、各々臨床研究の実施承認を得た。さらに未来医療センターにおけるプロトコルの最終修正を経て、有線型臨床試験の患者募集が可能となり、H24/12より開始した。

大阪難病医療情報センターとコーディネータ契約を行い、患者情報の収集や患者や諸機関との調整ができる体制を整えた。

H24/6に日本ALS協会近畿ブロック総会にて講演を行い、本臨床研究について患者・家族に対して広く紹介をした。またH24/12に日本ALS協会近畿ブロック会報にて本臨床研究についての案内を掲載した。

承認時の対象疾患、選択基準、除外基準、主要評価項目、副次評価項目を以下に示す。

[対象疾患]

筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症

[選択基準]

- 1) 重症の筋萎縮性側索硬化症もしくは脊髄性筋萎縮症
重症とはALSFRS-Rにて以下の状態をさす。
項目①言語、⑤胃瘻あり・指先動作、⑧歩行、が全て0または1。項目④書字、⑤胃瘻なし・食事用具の使い方、⑥着衣と身の回りの動作、⑦病床での動作、⑨階段をのぼる、が全て0。
- 2) すでに人工呼吸管理下にある患者
- 3) 年齢が20歳以上の患者
- 4) 口頭、文章もしくは映像による説明にて、患者自身から同意取得が得られた患者。

[除外基準]

- 1) MRIにて重篤な大脳の器質的疾患を認める患者
- 2) 脳波、脳磁図で大脳に重篤な機能的異常所見を認める患者
- 3) 視覚・聴覚に重篤な障害があり、本試験装置の操作が不可能と考えられる患者
- 4) 心・肺・肝・腎・消化管・血液系・代謝系・認知機能・精神機能に重篤な障害を認める患者
- 5) 悪性疾患を有する患者

- 6) 易感染性状態の患者
- 7) 出血傾向を有する患者
- 8) ステロイド、免疫抑制剤を服用している患者。
- 9) 抗凝固剤を服用している患者
- 10) 対象疾患以外に重篤な基礎疾患がある患者
- 11) その他、本臨床研究への参加を責任者又は分担者または適格性判定委員会が不適当と判断した患者

[主要評価項目]

HERBSの安全性: 電極留置後10日以降における、電極留置を起因とする脳機能障害。

[副次評価項目]

- 1) 電極留置17日後のHERBSによる上肢運動推定の正解率
- 2) HERBSを用いたロボットアーム制御能
- 3) HERBSを用いた意思伝達能
- 4) 同日の学習データによる上肢運動推定の正解率
- 5) その他の有害事象

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。

D. 考察

臨床研究実施準備

H23年度の未来医療センターの審査・評価委員会におけるにて長期間にわたる厳密な審査をに引き続き、医学部倫理審査委員会においても厳密な審査を受け、倫理的・研究的にさらに質の高い研究計画とすることができた。

また大阪難病医療情報センターとコーディネータ契約することにより、臨床研究準備を効率的に進め、患者の情報を的確に把握できた。

E. 結論

医学部倫理審査委員会でも厳密な審査を受け、倫理的・研究的にもさらに質の高い研究計画とすることができた。

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, 2013, pp362-374.

Hirata M, Yoshimine T. Clinical application of neuromagnetic recordings: from functional imaging to neural decoding. *IEICE Trans Electron*. 96(3):313-319, 2013

Nomura K, Kazui H, Tokunaga H, Hirata M, Goto T, Goto Y, Hashimoto N, Yoshimi

ne T, Takeda M. Possible roles of the dominant uncinatus fasciculus in naming objects: A case report of intraoperative electrical stimulation on a patient with a brain tumor. *Behav Neurol*. 2012 Dec 14.

Yanagisawa T, Yamashita O, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Goto T, Yoshimine T, Kamitani Y. Regulation of motor representation by phase-amplitude coupling in the sensorimotor cortex. *J Neurosci*. 2012 Oct 3 1;32(44):15467-75.

Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Khoo HM, Shimosegawa E, Hatazawa J, Kato A, Yoshimine T. Altered extrafocal iomazenil activity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2013 Feb;103(2-3):195-204.

Sugata H, Goto T, Hirata M, Yanagisawa T, Shayne M, Matsushita K, Yoshimine T, Yorifuji S. Neural decoding of unilateral upper limb movements using single trial MEG signals. *Brain Res*. 2012 Aug 15;1468:29-37.

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* 6(1):37-42, 2012

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 臨床神経生理学 40 (3) :140-146, 2012

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 11(3) : 16-23 (252-259), 2012

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 21(7):541-549, 2012

露口尚弘、鎌田恭輔、中里信和、宇田武弘、池田秀敏、坂本真一、尾崎勇、井口義信、平田雅之、亀山茂樹、石井良平、白石秀明、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2報): 虚血性脳血管障害 臨床神経生理学 40 (4) :195-202, 2012

白石秀明、尾崎勇、井口義信、石井良平、鎌田恭輔、亀山茂樹、露口尚弘、中里信和、平田雅之、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3報): 小児疾患 臨床神経

生理学 40 (4) :203-208, 2012

平田雅之、吉峰俊樹 ブレイン・マシン・インターフェース 再生医療 日本再生医療学会雑誌 12(1):33-49, 2013

平田雅之、吉峰俊樹 ブレイン・マシン・インターフェース 検査と技術 41(2):147-151, 2013

平田雅之、柳澤琢史、松下光次郎、菅田陽怜、モリス シェイン、神谷之康、鈴木隆文、吉田毅、佐藤文博、森脇崇、梅垣昌士、齋藤洋一、貴島晴彦、影山悠、川人光男、吉峰俊樹 ブレイン・マシン・インターフェースの基礎と臨床応用 脳神経外科ジャーナル 22(3):192-199, 2013

2. 学会発表

Hirata M, Goto T, Onodera J, Sugata H, Y oshimine T, Yorifuji S. Early latency components P45m-N75m of visual evoked neuro magnetic fields reflect neural conduction in the optic radiation. 18th International Conference on Biomagnetism. 2012/8/28 Paris (France)

Hirata M, Yanagisawa T, Matsushita K, Sugata H, Shayne M, Kageyama Y, Kishima H, Saitoh Y, Kamitani Y, Suzuki T, Yokoi Y, Nishimura Y, Yoshida T, Sato F, Kawato M, Yoshimine T. Towards clinical application of brain-machine interfaces based on electrocorticograms. The International Symposium on Clinical Application of Brain-Machine Interface (BMI), 2012/10/20 Osaka (Japan)

平田雅之、後藤哲、石澤望、菅田陽怜、吉峰俊樹、依藤史郎. 脳磁計測を用いた言語活動のhigh γ 律動解析. 第27回日本生体磁気学会, 2012/5/31 東京

松下光次郎、平田雅之、鈴木隆文、吉田毅、加藤健太郎、佐藤博文、松木秀敏、モリスシェイン、後藤哲、吉峰俊樹. 体内埋込型ワイヤレス皮質脳波計測システムの開発. ロボティクス・メカトロニクス講演会 2012, 2012/5/29 浜松(静岡)

平田雅之、柳澤琢史、菅田陽怜、松下光次郎、貴島晴彦、吉峰俊樹. 脳律動変化にもとづいた脳電磁イメージングとブレイン・マシン・インターフェース. 第29回日本脳電磁図トポグラフィ研究会, 2012/9/15 葉山

Hirata M, Yanagisawa T, Matsushita K, Sugata H, Shayne M, Kageyama Y, Suzuki F, Yokoi H, Nishimura Y, Umeda T, Kishima H, Saitoh Y, Yoshida T, Sato F, Kamitani Y, Yoshimine T. Brain Machine Interface: the present and the next ten years. 第35回日本神経科学大会 2012/9/20 名古屋

平田雅之、柳澤琢史、菅田陽怜、貴島晴彦、吉

峰俊樹. 脳律動変化にもとづいた脳電磁イメージングとブレイン・マシン・インターフェース. 第17回認知神経科学学会学術集会, 2012/9/30 東京

平田雅之、柳澤琢史、松下光次郎、影山 悠、モリスシェイン、菅田陽怜、貴島晴彦、押野悟、森脇 崇、梅垣昌士、吉峰俊樹. 皮質脳波を用いたブレイン・マシン・インターフェースの臨床応用. 第47回日本脊髄障害医学会, 2012/10/25 静岡

平田雅之、松下光次郎、柳澤琢史、モリスシェイン、鈴木隆文、貴島晴彦、押野悟、影山悠、菅田陽怜、齋藤洋一、吉峰俊樹. 体内埋込ないし携帯型多チャンネル精密脳信号計測が切り開く機能的脳神経外科. 第71回日本脳神経外科学会学術総会, 2012/10/18 大阪

平田雅之、吉峰俊樹. ブレイン・マシン・インターフェースの進歩: 皮質脳波BMIの臨床応用. 第38回日本脳卒中学会総会、第42回日本脳卒中の外科学会、第29回スパズム・シンポジウム 合同シンポジウム, 2013/3/23 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

頭蓋内電極構造体およびその製造方法
発明者平田雅之、吉峰俊樹、齋藤洋一、柳澤琢史、後藤 哲

出願人: 国立大学法人大阪大学

出願日 2007/8/22、出願番号 特願2007-216461

公開日 2009/3/5、公開番号 特開 2009-45368

取得日 2012/11/9 登録番号 特許5126710

体内埋込装置のケーシングと体内埋込装置、および体内埋込装置のケーシングの製造方法、および体内埋込装置を用いた治療支援方法

発明者: 平田雅之、吉峰俊樹、松下光次郎、後藤哲、柳澤琢史、鈴木隆文、吉村真一

出願人: 国立大学法人大阪大学、国立大学法人東京大学、株式会社飛鳥電機株式会社

出願日 2011/3/10、出願番号 PCT国際特許出願 PCT/JP/2011/001402

米国移行

出願日 2012/5/18 米国出願番号 13/510,841

MACHINE CONTROL DEVICE, MACHINE SYSTEM, MACHINE CONTROL METHOD, AND RECORDING MEDIUM STORING MACHINE CONTROL PROGRAM

Applicants: Hirata M, Yanagisawa T, Kamitani Y, Yokoi H, Yoshimine T, Goto T, Fukuma R, Kato R
Assignment: Osaka University, ATR, The University of Tokyo Filing Date May/3/2010 Application NO: 12/799,840 Publication number: US 2011/0218453 A1 Patent NO: US8396546 2013/3/12

研究課題名：

**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

独立行政法人情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター・主任研究員

研究要旨

皮質脳波を信号源とするブレイン・マシン・インターフェイス(BMI)システム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、システムを埋め込み可能とすること、つまり通信の無線化と小型防水化が必須となる。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24年度は前年度に引き続いて、これらの目的の実現に向けて、頭部ケーシングのエポキシモデルの耐久性の in vitro 評価実験を行うとともに、全体試作システムのサルでの埋め込み評価実験を開始した。

A. 研究目的

これまでに我々は、皮質脳波から運動意図・内容を解読して、ロボットアーム制御やコミュニケーションを行う技術、および、脳形状にフィットする高密度柔軟多極脳表電極の開発を行ってきた。本研究課題（全体）においてはこれらの基礎研究をもとに、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と共に、皮質脳波を信号源とするブレイン・マシン・インターフェイス(BMI)システムの臨床応用の推進に向けた感染リスクの排除のため、システムを埋め込み可能とすること、つまり通信の無線化と小型防水化も図る。完全埋込化は利便性を飛躍的に高め、心臓ペースメーカーと同じレベルでの利用を可能とする。我々はこれまでに、集積化アンプ・非接触給電システム・ワイヤレ

ス通信装置・体内ケーシングの開発を開始しており、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ため、下記の課題を目標とした。

- 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頭部ケーシングの耐久性評価
- ④腹部ケーシングの耐久性評価

本分担研究課題においては、H23年度には、①については参照電極切換え機能とパラメータ送信機能を備えたチップの設計、試作、実装を行い、②については、試作したシステムについてラットを用いた評価実験を行った。今年度（H24年度）は特に、①③を統合した課題、つ