

まり、頭部ケーシング（エポキシモデル）にチップを収めたユニットについての *in vitro* 耐久性試験を行うとともに、さらに②④も統合した全体システムについて、サルを用いた長期埋め込み評価を開始した。

B. 研究方法

■頭部ケーシングの*in vitro*耐久性試験

これまでに試作してきた皮質脳波計測用集積化チップの体内での長期安定動作を評価する予備試験として、頭部ケーシング（エポキシモデル）内にチップ及び実装回路（下図1）を封止したものを、恒温水槽中で長期動作試験を行った。

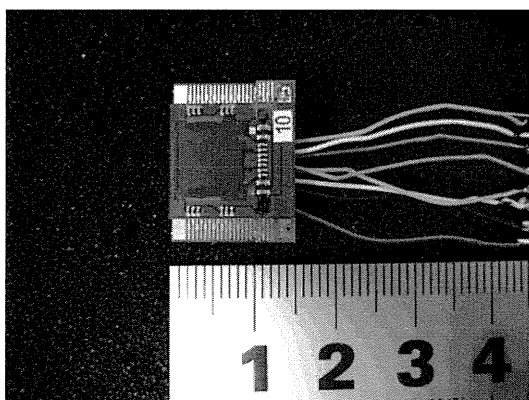


図1: 評価実験に使用した小型実装基板およびチップ（エポキシ封止前）。

■全体システムの長期埋め込み評価実験

皮質脳波用神経電極、前節の頭部ケーシングエポキシモデルをチタンケースに収めたもの、および、腹部ユニット（制御・無線通信ユニット、非接触給電ユニット）を含めた全体システムを試作し（図2）、サルを対象とした長期埋め込み評価実験を開始した。麻酔下のサルの頭蓋を切開し、硬膜下に皮質脳波用神経電極を埋め込み、硬膜を縫合し、取り除いた頭蓋骨位置にチタンケースを固定し、皮膚を縫合した。腹部ユニットはサルの背部皮下に固定した。

（倫理面への配慮）

本研究における動物実験に関しては、機構内の生体情報研究倫理委員会の承認を得た上で、科学上・動物福祉上適切に実施した。

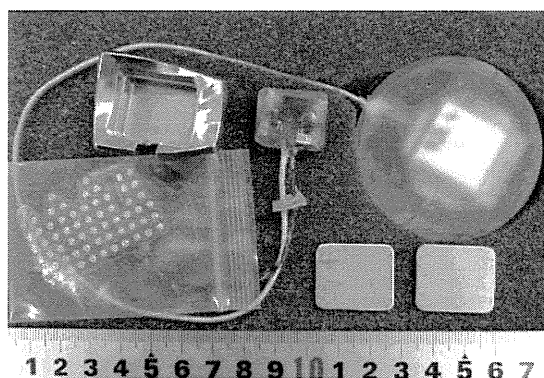


図2: 試作した全体システム（皮質脳波用神経電極）、頭部ケーシング（エポキシ内にチップと実装基板）、チタン製頭部ケーシング、ケーブル、腹部ユニット（制御・無線通信ユニットおよび非接触給電ユニット）から構成される。

C. 研究結果

■頭部ケーシングの*in vitro*耐久性試験

これまでに最長で約60日間の安定動作を確認している。

■全体システムの長期埋め込み評価実験

これまでに最長で約60日間の安定動作を確認している。

D. 考察

■頭部ケーシングの*in vitro*耐久性試験

次年度も引き続き耐久性の評価実験を進めると予定である。

■全体システムの長期埋め込み評価実験

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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 平田雅之, 柳澤琢史, 松下光次郎, Morris Shayne, 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, *Jpn J. Neurosurg.*, 21 (7), 541-549 (2012)

2. 学会発表

1) Kojiro Matsushita, Masayuki Hirata, Takafumi Suzuki, Hiroshi Ando, Takeshi Yoshida, Yuki Ota, Hirofumi Sato, Hidetoshi Matsuki, Morris Shayne, Toshiki Yoshimine: Development of an Implantable ECoG Recording Device for Clinical BMI, BMI Osaka, (2012)

2) Takafumi Suzuki, Naoki Kotake, Hidenori Watanabe, Yukio Nishimura, Tadashi Isa, Hirohito Sawahata, Naohisa Miyakawa, Keisuke Kawasaki, Haruo Toda, Isao Hasegawa: Flexible surface electrode array for ECoG based BMI, BMI Osaka, (2012)

3) Takafumi Suzuki, Kojiro Matsushita, Tatsuya Umeda, Hidenori Watanabe, Hiroshi Ando, Takeshi Yoshida, Yukio Nishimura, Tadashi Isa, Toshiki Yoshimine, Masayuki Hirata: A Fully Implantable wireless BMI system using electrocorticogram (System Evaluation), Proc. of 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS, 659 (2012)

4) Takafumi Suzuki: BMI technologies for brain science and clinical application, 電子情報通信学会 HC グループ 人間と ICT の倫理を

考える第 3 種研究会 第 2 回 WS, (2012)

5) 鈴木隆文: BMI のための神経電極の開発, 第 51 回日本生体医工学会大会, (2012)

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する。まずロボットハンドに二関節筋構造を持たせることで装飾グローブの弾性力に負けない力強いロボットハンドの実現ができた。次にこれまで開発したロボットアームにバネによる重力補償を付与し、駆動モータへの負荷を軽減し、力強い運動を可能にした。また、多自由度ワイヤー駆動系の弱点であるワイヤーの伸びやヒステリシスを補正する多自由度ワイヤー干渉駆動系の制御則を構築し、制御ソフトウェアを開発することで BMI プラットフォームが準備できた。

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 装置の臨床研究用開発」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・改良であり、開発項目は下記の3点である。

(1) 二関節筋構造を模したワイヤー干渉駆動型ロボットハンド

平成23年度に製作したロボットハンドでは、自然な人の手を実現するために、人の皮膚性状を模したコスメティックグローブを装着させていたが、ハンドの剛性が低く、コスメティックグローブの弾性力に負け不自然な把持姿勢となることが問題となっていた。そこで、24年度は

ロボットハンドの指関節形状（鞍形状）の再設計及び、MP 関節を駆動するワイヤーと MP・PIP・DIP 関節を駆動するワイヤーを干渉させる二関節筋型干渉駆動系の設計を行った。また、コスメティックグローブには伸縮率 1000%というクリスタルゲルと呼ばれる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する。

(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

23年度に制作した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、軽量でかつ多くの運動自由度を制御可能ではあったが、腕を重力に逆らって振り上げる方向に動かすために、必要な関節トルクが不足しており、長時間の連続稼動をするとモータがオーバーヒートするなどの問題が生じていた。

そこで、24年度では肩と肘にバネによる重力補償を導入し、モータ負荷の軽減と出力向上を実施する。

(3) 多自由度ワイヤー干渉駆動系の制御則の構築

開発したロボットアームでは、駆動する関節数がモータ数よりも多い劣駆動系となるため、その制御に関してはモデル化が必要である。24年度では、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する。

（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3点である。

(1) 二関節筋構造を模したワイヤー干渉駆動型ロボットハンド

製作したロボットハンドを図1に示す。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、図中2本の青いワイヤーは、MP関節のみを曲げるものと、MP-PIP-DIP関節を同時に曲げるものがあり、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。

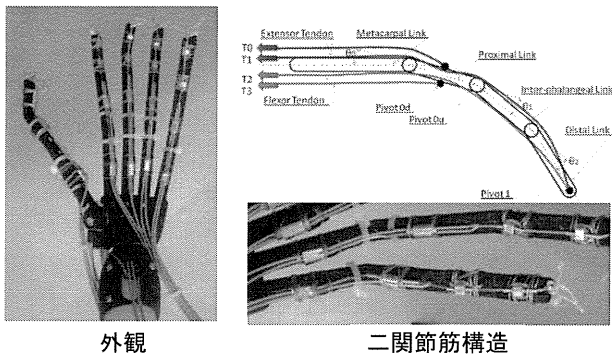


図1 二関節筋構造を持つハンド部

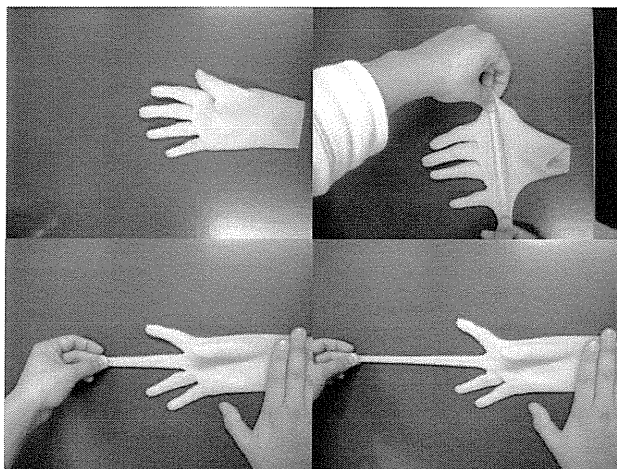


図2 柔らかいロボットハンドグローブ

また、上記ロボットハンドに被せるコスメティックグローブとして伸縮率1000%というタナック社製クリスタルゲルと呼ばれるシリコン製の柔らかいロボットハンドグローブを開発した。それを図2に示す。

(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

開発した装着型上腕ロボットアームを図3に示す。平成23年度に製作したハンド同様、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、肩関節には2自由度の干渉駆動関節を採用した。ま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である。

これに加え平成24年度は、図3に示すような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缶コーヒー(300g)などの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。

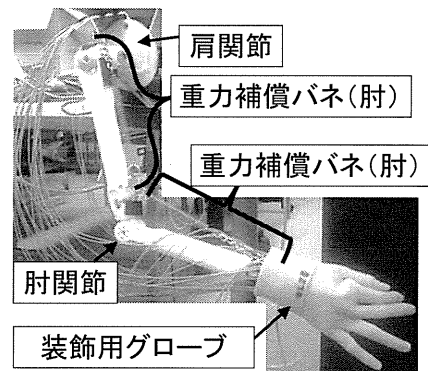


図3 バネによる重力補償を用いた軽量型多制御自由度高出力ロボットアーム

(3) 多自由度ワイヤー干渉駆動系の制御則

ロボットアームの制御には、2軸平行干渉駆動系の力学モデルから計測できない影響の小さい力関係の項を無視し、複数の補正項を入れた順モデルを構築し、それを基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(補正係数を乗じる)ことで、ヒステリシスやワイヤー伸びに対する補正を行った。

さらに上記手法を基に制御ソフトウェアを開発しシリアル通信によってPC上からロボット

アームの制御を可能にした BMI プラットフォームが完成した (図 4).

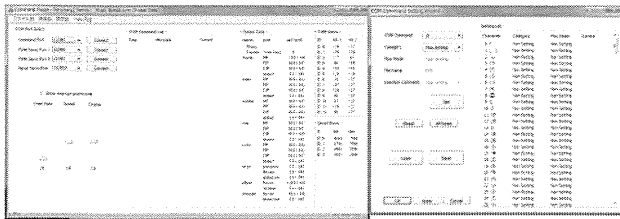


図 4 多自由度ワイヤー干渉駆動系の制御ソフトウェア

E. 結論

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の開発を行い、外部装置の実用化開発と改良を目指した。

本研究では、ロボットハンドに二関節筋構造をもつことでコスメティックグローブの弾性力に負けない力強いロボットハンドの実現ができた。また、同時に柔らかいコスメティックグローブの検討も実施した。

さらに、これまで開発したロボットアームにバネによる重力補償を付与し、駆動モータへの負荷を軽減し、力強い運動を可能にした。

また、多自由度ワイヤー駆動系の弱点であるワイヤーの伸びやヒステリシスを補正する多自由度ワイヤー干渉駆動系の制御則を構築し、制御ソフトウェアを開発することで BMI プラットフォームが準備できた。

上記成果は、今後、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と結論付ける。

今後は、開発したロボットアームの安全性のさらなる検討や臨床評価実験を進めていく。

F. 研究発表

1. 論文発表 (計 1 件)

①佐藤圭太, 森下壮一郎, 加藤龍, 横井浩史, 梅田達也, 渡辺秀典, 西村幸男, 伊佐正, “硬膜下電位からのサル捕食運動中の状態判別とロボットアーム動作決定”, 日本ロボット学会誌, Vol. 31, No.1, pp.1-9, 2013

2. 学会発表 (計 0 件)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究推進研究事業）
分担研究報告書

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 吉田 毅 広島大学

研究要旨 BMI用皮質脳波検出モジュールの長期動作特性の評価を行い、動作安定性、信頼性を確認した。検出回路自体の雑音および外来雑音に対する耐性を評価し、高信頼の計測を可能とする計測技術と脳波検出用アナログ集積回路の設計指針を得た。

A. 研究目的

BMIによる先進医療技術開発のために皮質脳波検出の特性安定性、信頼性を向上させるために、BMI用モジュールの長時間の動作における検出特性の評価、および検出回路自体の雑音および外来雑音に対する耐性を評価する。

B. 研究方法

(1)皮質脳波検出用アナログ集積回路を搭載した小型実装基板の長期動作試験を実施し、検出回路の特性（利得、帯域、雑音）の安定性・経時変化を測定・評価する。

(2)脳波増幅回路の雑音評価・低雑音化

回路シミュレーションによる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明確化する。

（倫理面への配慮）該当なし

C. 研究結果

(1)長期動作試験結果

長期動作試験に使用した実装基板の仕様を以下に示す。

- ・搭載チップ：アンプ集積回路(TEG2. 6)
- ・電圧レギュレータ 2チップ
- ・検出対象：皮質脳波(EcoG)信号
- ・アナログ入力端子数 64CH
- ・電源電圧：3.3V
- ・消費電力：15mW
- ・基板サイズ：28.5mm x 19.4mm x 3.0mm

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。

初期、100時間、500時間、1000時間経過時の詳細特性測定により、特性変動は利得3%以内、帯域10%程度、雑音20%程度、特性変動が測定誤差程度と小さく、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時間に起きた停電で、モジュールが

破損し、一部に動作不良が起きた。

破損状況と原因を調査したところ、制御信号を発生していたパルス発生器が停電から復帰する際に、集積回路の最大定格を越す高電圧(15V)を発生したために、集積回路の入力部の回路が破損し、論理回路動作が故障していた。増幅回路、AD変換器などのアナログ回路は破損せず、特性変動も起きていないことが判明した。

(2)低雑音化に関する検討結果

脳波計で要求される増幅回路の雑音電力は帯域1-500Hzで4.6uVrmsであり、現用の皮質脳波検出に要求される雑音電力より1桁大きい。集積回路としては頭蓋内埋め込みの皮質脳波計測と脳外電極の脳波計の両者に適用できることが望まれるので、両用できる仕様実現の可能性を検討した。

集積回路で用いるMOSトランジスタの雑音は1KHz以下の低周波ではトランジスタの面積の2倍にすると1/2になる。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搭載の両用チップでは、チップ面積：73mm²(現用64CH:25mm²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。

外来雑音に関する検討結果

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。

D. 考察

基本的な計測技術と集積回路実現の見通しが得られたが、今後集積回路の実装方法、電極の接続方法、埋め込み時の生体親和性など、実用化を目指した研究開発が必要である。

E. 結論

BMI用皮質脳波検出モジュールの長期動作特性の評価を行い、動作安定性、信頼性を確認した。検出回路自体の雑音および外来雑音に対する耐性を評価し、高信頼の計測を可能とする計測技術と脳波検出用アナログ集積回路の設計指針を得た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 佐藤 文博 東北大学大学院工学研究科

研究要旨

本研究では、体内埋込型皮質脳波計測装置用の非接触給電システムについて検討を行った。これまでの研究に基づいて所望の電力エネルギーを体外から体内へ伝送可能なシステムを構築し、送受電装置の小型化や給電状態監視機能の搭載など装置全体の改良を行った。

A. 研究目的

体内埋込型皮質脳波計測装置は、てんかん患者の脳波を観測することを主な目的としており、得られたデータは体外へ無線通信され、治療や研究の補助となる。装置を体内に埋め込むことにより、精度の高い脳波計測、確実な脳波データの取得、またそれらによるてんかん患者への発作への備えというメリットが得られる。これらの実現には、埋込装置を体内で駆動させるための安定した電力供給が必須となり、体内埋込された各種装置類ならびに蓄電池への給電を可能する事が目的となる。併せて埋込時の生体に対する負担を軽減するためにも可能な限り装置全体として小型化を実現する必要がある。本研究に於いては、腹部に埋め込まれる体内側受電装置と体外側励磁システムの試作を行い、改良装置の動作確認を行うものとする。

B. 研究方法

本研究で用いる非接触給電装置には、送電コイルを貫く磁束の変化により受電側コイルに交流及び起電力が生じるという電磁誘導の法則を利用した電磁誘導方式を採用している。本方式では、伝送距離こそコイルサイズに依存するが、他の伝送方式と比較して数 cm のような近距離に於いては効率的な伝送が可能であり、周波数帯も数 kHz から数 10 MHz へとある程度自由に選択可能である。これまでの研究では、200~300 kHz 程度の周波数で給電試験を行っており、今回は数 100kHz の周波数で励磁が可能な

送電用インバータの試作を行い、容易に持ち運びのできる送電装置について検討を行った。

（倫理面への配慮）

本検討に於いては工学的な検討と機器の試作のみであり、倫理面への問題はないと判断される。

C. 研究結果と考察

試作に用いた送電用インバータのブロック図を図 1 示す。本回路では発振回路部のパラメータ変更により任意に周波数を選択して発振することが可能であり、今回は 100~300kHz まで実験中に任意に周波数をできるように設定を行った。

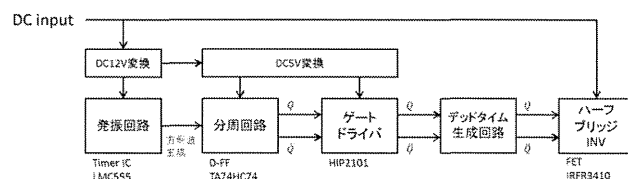


図 1：試作インバータのブロック図

さらに、給電状態をモニタできるように送電装置には電力メータの取り付けを行った。これは供給している電力の様子から体内装置への給電が正しく行われているかどうか、体内装置を目視確認できない状態でも簡易的に評価できるようにするためのものである。図 2 には給電状態モニタ用のメータを取り付けた体外送電装置と体内埋め込み用の試作モジュールを示す。

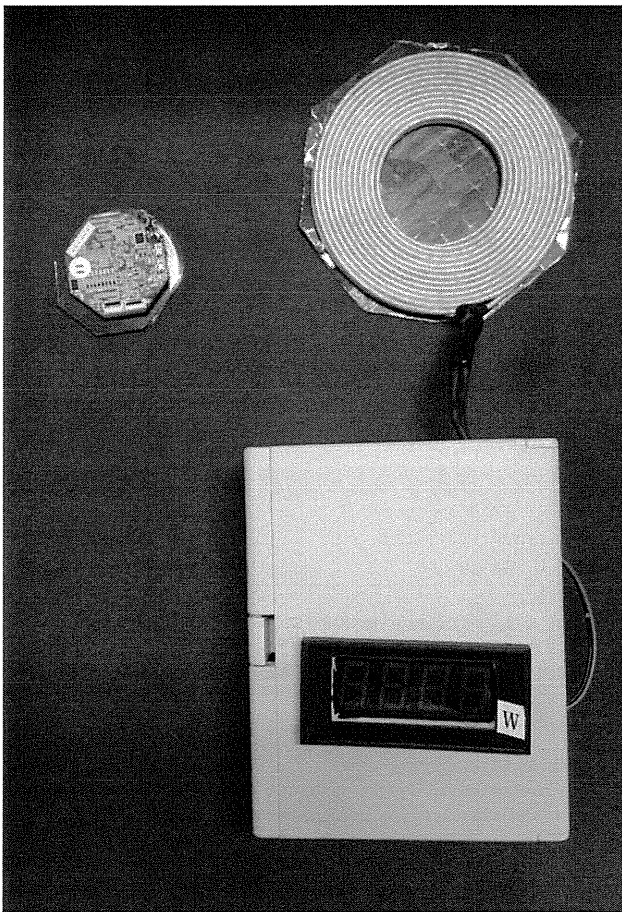


図 2 : 試作した送電装置および受電装置

これらのモジュールを用いて図 3 のように送電実験を行った所、受電装置に取り付けられた充電ランプが点灯し、非接触給電が行えていることが確認できた。また、給電中と待機中で電力メータの指示値に 0.5~1 W の差が確認でき、体外側で正しくが行われていることが確認できた。



図 3 : 給電試験の様子

D. 結論

以上のように、今回目的としていた送受電装置の小型化および給電状態の監視機能の搭載を行い、所望の結果を得ることができた。今後、長期駆動による発熱の確認や、さらなる小型化が必須と考えられるため、さらなる検討を続ける必要がある。

E. 研究発表

1.論文発表

[1] Y. Ota, T. Takura, F. Sato, H. Matsuki “Wireless Power Transfer by Low Coupling Electromagnetic Induction – LC booster ” ,IMWS-IWPT2012 Proceedings, pp. 175-178, 2012

[2] 小池健太, 岩崎圭祐, 加藤健太郎, 田倉哲也, 佐藤文博, 佐藤忠邦, 松木英敏 「直接給電 FES 用給電アンテナの出力安定化に関する基礎検討」, 『平成 24 年度 電気関係学会東北支部連合大会 講演論文集』, 1H02 (CD-ROM), 2012

2.学会発表

[1] Y. Ota, T. Takura, F. Sato, H. Matsuki 「Wireless Power Transfer by Low Coupling Electromagnetic Induction – LC booster」, 『IMWS-IWPT2012』, FRI-F-17, Kyoto, Japan, May 2012

[2] 小池健太, 岩崎圭祐, 加藤健太郎, 田倉哲也, 佐藤文博, 佐藤忠邦, 松木英敏 「直接給電 FES 用給電アンテナの出力安定化に関する基礎検討」, 『平成 24 年度 電気関係学会東北支部連合大会』, 1H02(CD-ROM), 由利本荘, 2012.8

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 柳澤 琢史 大阪大学大学院医学系研究科 助教

研究要旨

リアルタイム脳磁計を用いて、脳信号だけで制御する義手を開発し、重症ALS患者に適用した。人工呼吸器を使用する最重症のALS患者でも義手を制御し、物の把持・把持解除が行える事が示された。皮質脳波で運動企図のタイミングを推定し、推定されたタイミングでスイッチのON/OFFをすることで、被験者が普段から操作している意思伝達装置を操作した。これにより、筋活動による意思伝達と同程度の意思伝達を皮質脳波により達成可能である事が示唆された。

A. 研究目的

閉じ込め症候群にある ALS 患者に頭蓋内電極を留置し皮質脳波を用いた BMI を適用することで、患者の意思伝達補助などが可能になることが示されつつある。しかし、どのような患者が皮質脳波 BMI に適しているかは明らかでない。侵襲的治療方法を臨床応用する為には、頭蓋内電極を留置する事で得られる患者のベネフィットを術前に予測出来る事が不可欠である。そこで我々は非侵襲的脳信号計測である脳磁計 (magnetoencephalography, MEG) を用いて、リアルタイムに義手を制御するシステムを開発した。このシステムを ALS 患者に適用し、その制御能を見る事で、皮質脳波による BMI の制御能を推定する。また、予め MEG により義手を制御することで、脳活動による義手制御の訓練を行う事ができる。訓練効果を確認出来れば、皮質脳波 BMI を適用した際にも、訓練で高度な外部機器制御を達成出来る可能性があり、患者のベネフィットが大きくなる事が予想される。

今年度は開発したMEG-BMIにより制御される義手をALS患者3例に適用し、運動推定精度及び、義手制御能を検討した。

臨床的に安定して使用可能な皮質脳波による意思伝達方法の開発を行った。特にALS患者に広く使われているスイッチ式の意思伝達装置を皮質脳波で制御する方法を開発し、重症ALS患者に適用した。

B. 研究方法

1) MEG-BMIによる義手制御システム

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で脳信号を解読し義手を制御するシステムを開発した。義手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。被験者は義手動作をMEG内のモニターでリアルタイムに観察した。また、義手に取り付けた圧センサーからの出力に応じて、被験者の手に電気刺激を与え、人工感覚をフィードバックした (図1)。

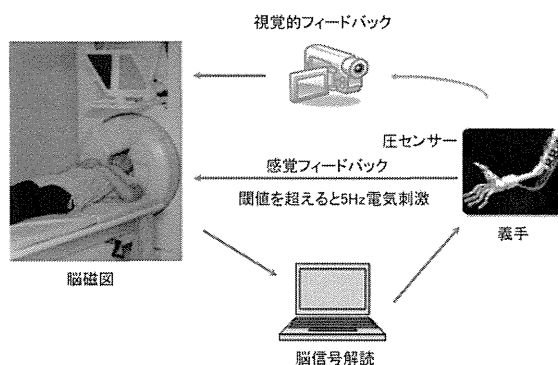


図1：リアルタイム MEG システム構成

2) 被験者とタスク

ALS患者3名の協力を得て、運動課題中の脳磁計測を行った (表1)。1名は人工呼吸器を使用し最重症のALS患者であった。全ての被験者について、大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得たプロトコルに従って、研究参加への同意を書面にて得た。

表1：被験者詳細

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

次の2つの課題を行った。

1. Decoder training session

被験者には 5.5 秒毎に音と画像で運動の開始を指示し、そのタイミングで上肢運動 (握る・開く・肘屈曲・肘伸展等) を施行もしくは想起させた (図2)。運動開始の指示時刻を基準として、脳信号を計測し、施行した運動種類と脳信号との関係を機械が学習した。信号を時間方向に平均した特徴量を用いて、support vector machine 及び gaussian process regression を用いて学習を行った。

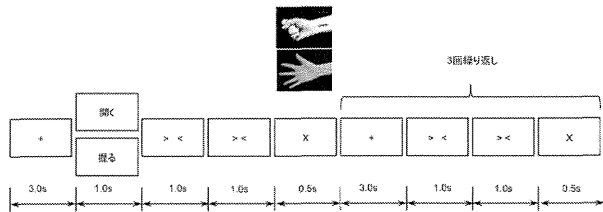


図 2 : Decoder training session での運動課題

2. Patient training session

1で作成したdecoderを用いてonlineで各動作を推定し義手を制御した。被験者には動作指示の画面と義手を同時に提示した。7秒毎に握る、開くの指示を与え、それに従って義手を制御するよう患者に指示した。また、指示に従って動作出来る事を確認した後、“握る”指示の際に義手にボールを把持させ、指示に従って把持・把持解除が出来るかを確認した。義手がボールを把持している間は、被験者の正中神経へ5Hzの電気刺激を加え、人工感覚フィードバックとした。

3) <タイトルお願いします>

被験者が使用方法に熟達しているスイッチ式的意思伝達装置を、皮質脳波にて制御した。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（図3）。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。



図 3 : 口スイッチによるオペレートナビの操作

C. 研究結果

1) Decoder training session

ALS患者でも2種類の上肢運動を約70%の精度で脳磁界信号から推定できた。特にALS002は人工呼吸器を使用し、四肢の完全麻痺が長期間続いており、本人の自覚としても運動想起は困難であったが、右手の握手及び右肘の伸展動作を想起してもらった所、約70%の精度で2つの動作の想起を弁別出来た（図4A）。また、その際の脳磁

界信号を周波数帯域毎の変化として解析すると、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（図4B）。

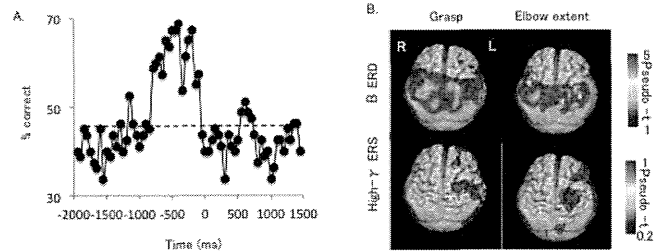


図 4 : Decoder training session の結果 (ALS002 の代表例)

2) Patient training session

最重症のALS002でも、1で作成したdecoderを用いて義手を制御し、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回の成功となり、義手制御の精度改善が見られ、被験者の訓練効果も示唆された。また、義手からの感覚フィードバックを併用したが、脳磁計への影響は最小限であり、デコードへの影響は見られなかった。



図 5 : リアルタイム義手制御の様子

3) <タイトルお願いします>

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、入力速度は訓練回数とともに上昇し、5日間の訓練で、口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6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出来た。



図 6 : オペレートナビ操作の様子

D. 考察

脳磁計によりリアルタイムに制御される神経義手を開発し、ALS患者に適用した。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、運動種別能や義手操作能等を比較し、MEGによる適用検査方法の確立を目指す。また、MEGによる義手制御を繰り返すことで、被験者のトレーニングを行い、トレーニング効果の有無や、それに伴う脳活動変化について検討する。

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。この結果について、英語論文を作成中である。

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 Application s. Ed: Go R. IGI Global, USA, 2013, pp362-374.

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 31;32(44):15467-75.

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

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 Jan 4; 23(1):16-20

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

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

柳澤琢史、福間良平、松下光次郎、平田雅之、菅田陽怜、貴島晴彦、齋藤洋一、シェインモリス、神谷之康、吉峰俊樹、リアルタイム脳磁計を用いたBMIによる神経義手制御、第52回日本定位・機能神経外科、2013年1月18日、口演、岡山

柳澤琢史、福間良平、松下光次郎、平田雅之、菅田陽怜、貴島晴彦、齋藤洋一、押野悟、圓尾知之、シェインモリス、影山悠、クウウィミン、後藤雄子、神谷之康、吉峰俊樹、リアルタイム脳磁計を用いたBMIによる神経義手制御、第71回日本脳神経外科学術学会、2012年10月17日、大阪

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

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）

陳述書

表題：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

試験番号：SR11073

1. 本試験はGLP基準「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成17年3月23日 厚生労働省令第37号)、「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成20年6月13日 厚生労働省令第115号)、「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について」(平成20年6月13日 薬食発第0613010号 厚生労働省医薬食品局長)に従い、試験方法は「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」(平成15年2月13日、医薬審発第0213001号)、「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」(平成15年3月19日、事務連絡 医療機器審査No. 36)、ISO 10993-6:2007(E) Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation に基づいて実施したものであります。
2. 本試験は、試験計画書に従って実施し、試験の信頼性に影響を及ぼす事態は認められませんでした。

株式会社 化合物安全性研究所

試験責任者

須永 昌男



2012年5月29日

最終報告書

表 題：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

試験番号：SR11073

株式会社 化合物安全性研究所

この書面は原本を正確に複写
したものであります。

2012年5月29日

運営管理者 松浦正男

信頼性保証陳述書

表題：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

試験番号：SR11073

本試験は、株式会社 化合物安全性研究所 QAUによって、下記のとおり査察された。

査 察 段 階	査 察 日	試 験 責 任 者 への 報 告 日	運 営 管 理 者 への 報 告 日
試験計画書	2011年8月2日	2011年8月2日	2011年8月2日
試験計画書変更書(No.1)	2011年10月3日	2011年10月3日	2011年10月3日
試験計画書変更書(No.2)	2011年11月14日	2011年11月14日	2011年11月14日
被験物質の受入・表示・保存	2011年8月2日	2011年8月2日	2011年8月2日
被験物質および対照物質のサンプリング	2011年8月9日	2011年8月9日	2011年8月9日
動物受入・検疫・馴化	2011年8月3日	2011年8月3日	2011年8月3日
群分け	2011年8月9日	2011年8月9日	2011年8月9日
投与	2011年8月10日	2011年8月10日	2011年8月10日
一般状態観察	2011年8月10日	2011年8月10日	2011年8月10日
	2011年11月9日	2011年11月9日	2011年11月9日
体重測定	2011年8月10日	2011年8月10日	2011年8月10日
	2011年11月9日	2011年11月9日	2011年11月9日
剖検	2012年2月8日	2012年2月8日	2012年2月8日
病理組織学的検査(標本作製)	2012年2月12日	2012年2月20日	2012年2月20日
	2012年2月19日		
	2012年2月20日		
病理組織学的検査(鏡検)	2012年3月13日	2012年3月13日	2012年3月13日
生データ	2012年4月24日	2012年4月24日	2012年4月24日
最終報告書(草案)：図表	2012年4月24日	2012年4月24日	2012年4月24日
最終報告書(草案)：本文	2012年4月24日	2012年4月24日	2012年4月24日
	2012年4月26日	2012年4月26日	2012年4月26日
最終報告書	2012年5月29日	2012年5月29日	2012年5月29日

1. 本試験は、「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成17年3月23日 厚生労働省令第37号)、「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成20年6月13日 厚生労働省令第115号)、「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について」(平成20年6月13日 薬食発第0613010号 厚生労働省医薬食品局長)、「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」(平成15年2月13日 医薬審発第0213001号)、「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」(平成15年3月19日 事務連絡 医療機器審査 No.36)およびISO 10993-6:2007(E) Biological evaluation of medical devices- Part 6: Tests for local effects after implantation に従い実施された。
2. 本試験は、試験計画書に従って実施され、また、本報告書には当該試験に使用した方法および手順が正確に記載されており、試験成績には当該試験の実施過程において得られた生データが正確に反映していることを確認した。

株式会社 化合物安全性研究所

QAU責任者

木口 雅夫



2012年5月29日

目 次

	頁
表題、試験番号、試験目的、試験実施基準および試験法ガイドライン、動物愛護	1
試験委託者、試験施設、試験責任者、試験従事者およびその業務分担、試験期間	2
要約	3
緒言	4
材料および方法	4
成績	9
考察	10
参考資料	11
予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態 および試験計画書に従わなかつたこと	12
資料の保存	12
試験責任者の記名なつ印	12
図	添付
1 体重，雄性ラット 26 週間皮下埋植試験，高密度 3 次元形状脳表グリッド 電極 (SR11073)	
表	添付
1 一般状態，雄性ラット 26 週間皮下埋植試験，高密度 3 次元形状脳表グ リッド電極 (SR11073)	
2 体重，雄性ラット 26 週間皮下埋植試験，高密度 3 次元形状脳表グリッド 電極 (SR11073)	
3 剖検所見，雄性ラット 26 週間皮下埋植試験，高密度 3 次元形状脳表グ リッド電極 (SR11073)	
4 病理組織所見，雄性ラット 26 週間皮下埋植試験，高密度 3 次元形状脳表 グリッド電極 (SR11073)	
個体別表	添付
1-1～1-5 一般状態	
2-1、2-2 体重	
3 剖検所見	
4 病理組織所見	
添付資料	添付
1 別紙 形状図および包装形態 (外観)	
2 高密度 3 次元形状脳表グリッド電極 安定性試験報告書、破断強 度試験および 3 点曲げ試験	

表題

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

試験番号

SR11073

試験目的

高密度3次元形状脳表グリッド電極を雄ラットの皮下に埋め込み、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することを目的とした。

試験実施基準および試験法ガイドライン

試験実施基準(GLP) : 「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成17年3月23日 厚生労働省令第37号)

「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成20年6月13日 厚生労働省令第115号)

「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について」(平成20年6月13日 薬食発第0613010号 厚生労働省医薬食品局長)

試験法ガイドライン : 「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」(平成15年2月13日、医薬審発第0213001号)

「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」(平成15年3月19日、事務連絡 医療機器審査No. 36)

ISO 10993-6 : 2007(E) Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation

動物愛護

本試験は、試験施設の標準操作手順書(動物実験倫理規定)に準拠した。

法規および基準等 : 「動物の愛護及び管理に関する法律」(昭和48年10月1日 法律第105号、最終改正 平成23年8月30日 法律第105号)

「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」(平成18年4月28日 環境省告示第88号)

「動物実験に関する指針」(昭和62年5月22日承認 社団法人日本実験動物学会)