

201309002B

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）（平成23・24年度）
医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）（平成25年度）

「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～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 平田 雅之

平成26（2014）年 5月

目 次

I. 総合研究報告

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)

情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター 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

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. 関連資料

未来医療臨床研究 (未来医療プロジェクト) 実施計画書

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 総合研究報告

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））
（総合）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。

【平成23年度】

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。

【平成24年度】

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、臨床研究を開始した。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の改良を進め、臨床研究で利用した。

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。

【平成25年度】

平成25年度は、平成24年度末から実施している重症ALS患者に対する有線接続でのBMIの臨床研究を完了し、脳機能解析を進めた。

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さらに進め、ALS患者計1名に対して行った。その結果、平成24年度からALS患者合計4名において、MEGを用いて、皮質脳波には及ばないものの、1回1回の運動内容推定とロボットアームのリアルタイム制御が可能であることを確認した。また実運動と運動想起とで、脳活動の近似性と相違性、脳信号解読精度との関係を調べ、評価指標として実運動あるいは運動イメージ開始直前の運動関連脳磁界成分が有用であると考えられた。

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、平成24年度に引き続き進めた。特に集積化アンプに関してノイズ低減対策を行った。サル2頭に対して平成24年度より開始している長期埋込実験を完了した。外部制御機器であるロボットアームをさらに改良を進めた。

埋込装置の実用化のため、企業との連携体制を進展させ、日本光電工業と正式な共同研究開発をH26年4月より開始することを決定した。本臨床研究の進捗状況に関する報告を患者団体の会合を通して行った。

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・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
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
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。

【平成23年度】

平成23年度は、以下のことを行う。

- ・有線型BMI臨床研究の実施準備
- ・3次元高密度多極脳表電極の非臨床試験
- ・ワイヤレス埋込BMI装置の実用化開発
- ・ロボットアームの実用化開発と改良
- ・意思伝達装置の実用化開発と改良
- ・MEGを用いた非侵襲評価指標の探索

【平成24年度】

平成24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。

【平成25年度】

平成25年度は、以下のことを行う。

- ・平成24年度末から実施している重症ALS患者に対する有線接続でのBMIの臨床研究を継続する。
- ・脳磁図装置(MEG)を用いた非侵襲検査による評価手法の探索研究を継続する。
- ・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、平成24年度に引き続き進める。
- ・動物実験によりワイヤレス埋込型BMI装置の長期埋込実験を行う。
- ・企業連携体制を進展させるとともに研究開発費を確保する。
- ・成果をひろく発信する

B. 研究方法

【平成23年度】

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°C、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動画をを用いた説明など、数多くの修正・改善を行った。

【平成24年度】

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。

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渉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渉させる二関節筋型干渉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渉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読と意思伝達

(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、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で脳信号を解読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。

【平成25年度】

1) 重症ALS患者に対する有線接続でのBMIの臨床研究

平成24年度末より開始している1例目の症例の臨床研究を継続、完了する。症例の解析を行う。1例目に引き続き、最大2例を対象に臨床研究を実施する。

2) MEGを用いた非侵襲検査による評価手法の探索

①実運動と運動想起との比較

脳信号解読を行う際、通常、実運動を行いその運動と脳信号解読による運動推定を比較して信号解読の推定精度を評価するが、実際に脳信号解読を必要とする患者は運動障害により実運動は困難で、運動想起時の脳信号を解読する必要がある。そこで、実運動と運動想起とで脳活動、信号解読の類似点、相違点を調べた。

②実運動と運動想起のConnectivity解析

実運動と運動想起において、中心前回手の領域における α 帯域活動が他の領域とどのように機能的に接続しているかをimaginary coherenceを指標として調べた。

③運動内容推定とリアルタイムロボット制御

平成24年に引き続き、MEGを用いて運動内容推定とリアルタイムロボット制御を行い、ALS患者1名に対して適用した。

3) ワイヤレス埋込型BMI装置の実用化開発

①集積化アンプの低雑音化の検討

現行のVDEC版の集積化アンプのノイズ特性を評価するため、コモンモード除去比(CMRR)を計測した。

この結果を踏まえて、製品化版集積化アンプでは低雑音化を実現するため、最適な回路構成、構成回路の仕様、ノイズ抑圧機能を検討して集積回路の設計、検証およびレイアウト設計を行った。設計した回路をシミュレーションにて検証した。

②集積化チップと電極の直接接続の検討

埋込装置をさらに小型化するために、集積化チップと電極の直接接続の検討を行った。

③ワイヤレス給電装置の小型化と性能評価

平成24年度に試作したワイヤレス通信モジュールの低電力化に合わせて受電側コイルを小型化し、その性能を評価した。

4) ワイヤレス埋込型BMI装置の長期埋込動物実験

サル2頭に体内埋込装置を長期間（6ヶ月）埋込み、安全性、耐久性を評価した。

5) ロボットアームの実用化開発と改良

拮抗筋制御を導入した多自由度ロボットハンドを開発した。また肘・肩関節用2自由度関節をアルミ合金で再設計した。

6) 企業連携と研究費確保

体内埋込装置開発に関して、日本光電工業をはじめとする国内企業と連携を進めた。また昨年度に引き続き厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）に申請した。

7) 成果の発信

患者団体での成果の発信、マスコミ報道、学会発表を積極的に行った。

（倫理面への配慮）

臨床研究の成果発表・マスコミ報道においては個人情報管理に最大限配慮する。

動物実験においては関連する法律・法令・機関内規定等を遵守する。

C. 研究結果

【平成23年度】

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。

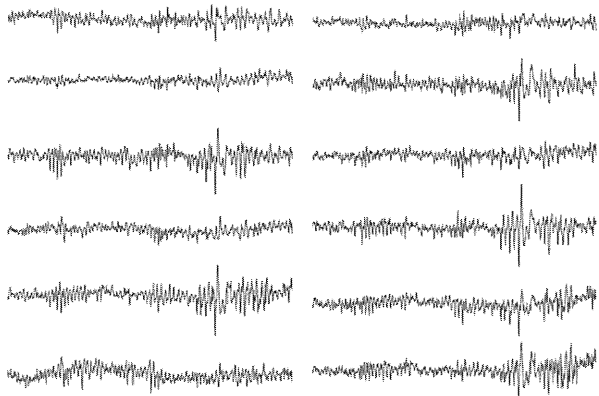


図 1. サルの自由行動下での皮質脳波無線計測

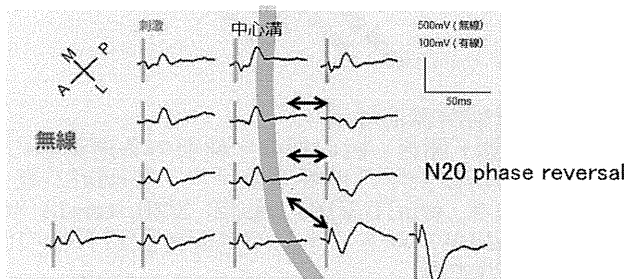


図 2. 無線皮質脳波計測による体性感覚誘発磁界

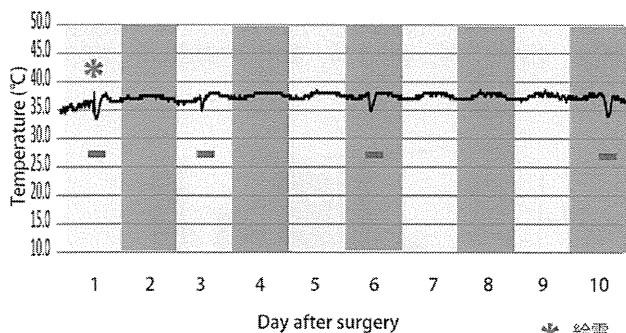


図 3. 埋込装置周囲の温度の時間的推移

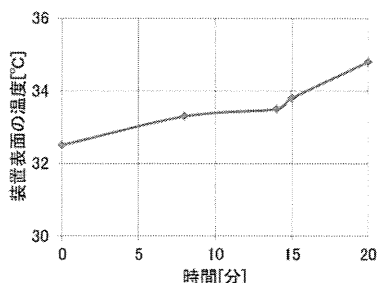


図 4. 給電時の温度上昇

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EFII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。

【平成24年度】

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・食器の使い方、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の低下、3/11にMRIにて硬膜下血腫を認め、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(有意にchance levelより高い運動内容正解率: 66.5%(P=0.05))

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。

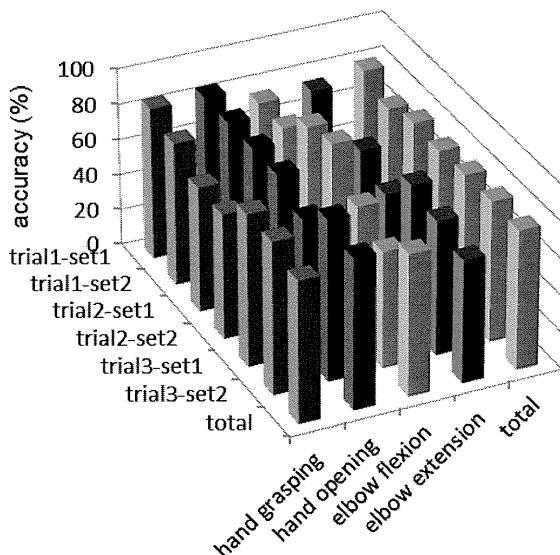


図5. 運動内容正解率

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%、物体把握解除: 80.0%であった。

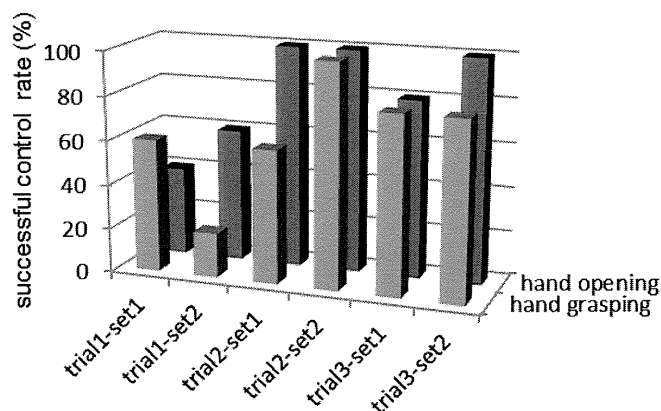


図6. 20秒以内操作達成率

各トライアルにおいて物体の把握、把握解除の各々が20秒以内の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。

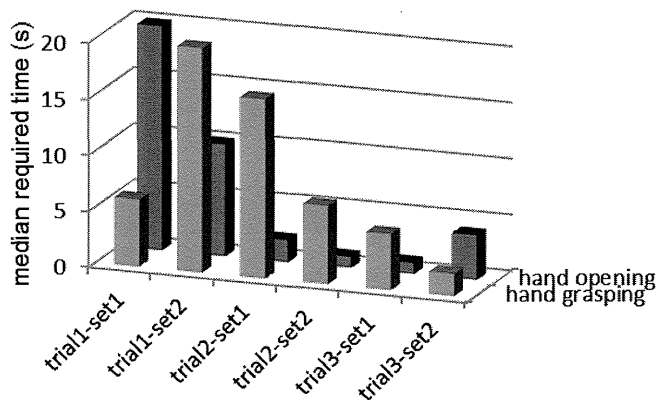


図7. 操作所要時間

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。

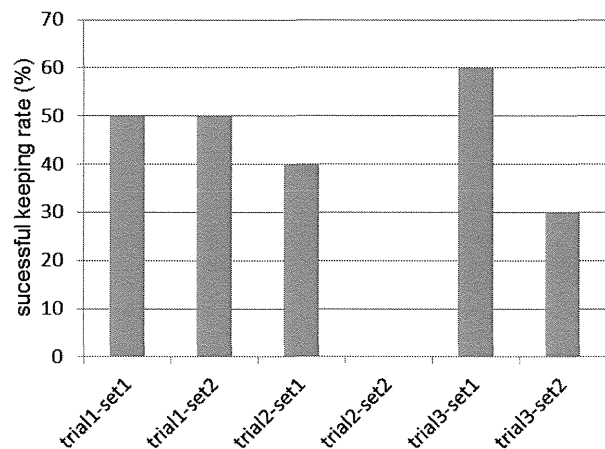


図8. 物体把持維持率

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、評価できなかつた。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。

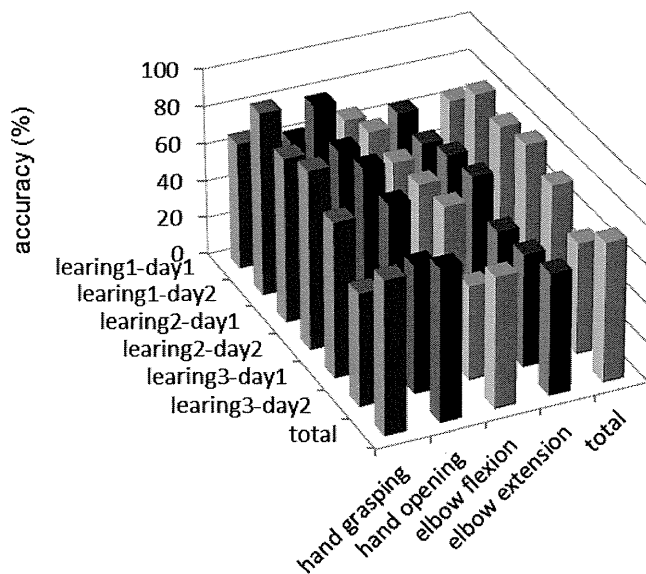


図9. 同日の学習データを用いた場合の上肢運動推定の正解率

(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繊維化が11例で中等度、1例で重度に、埋植物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10)。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。

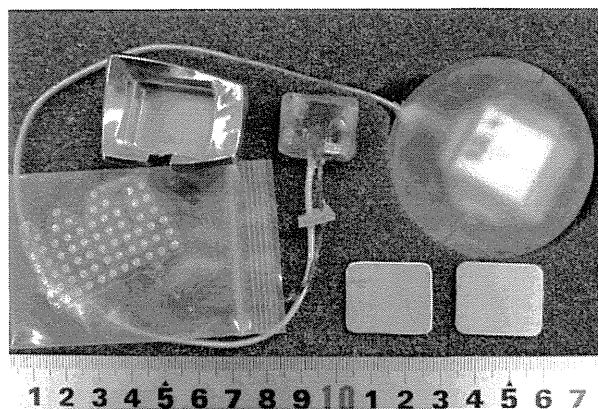


図10. 省電力・小型化した動物実験用体内埋込装置

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。

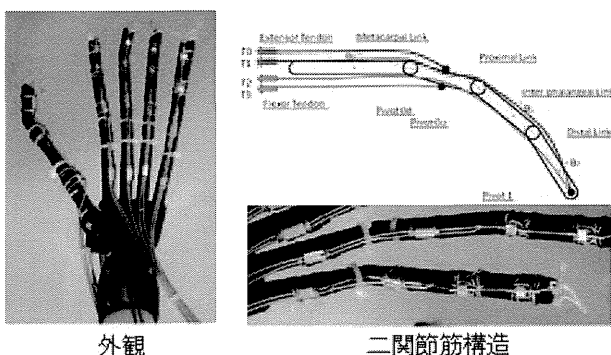


図11. 二関節筋構造を持つハンド部

(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読と意思伝達

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、入力速度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12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。

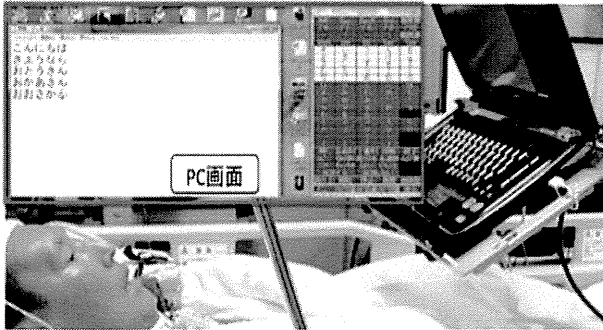


図12. 皮質脳波による意思伝達装置の操作

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13. 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あ

ることが確認され、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に開催された平成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。

【平成25年度】

1) 重症ALS患者に対する有線接続でのBMIの臨床研究

平成25年度は、平成24年度末から実施している重症ALS患者1例目に対する有線接続でのBMIの臨床研究を継続、本入院のあとの検査入院を行い、患者に問題点がないことを確認し、当該症例の臨床研究を完了した。当該症例では、皮質脳波・脳磁図を用いたBMIにより、1回1回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、世界で初めて成功したが、平成25年度はさらに解析を進め、手指・肘の運動想起にともない、中心前回の手の領域にhigh-γ帯域活動が明瞭に出現すること(図14)、運動種類によりその分布パターンが異なることが確認できた。当該症例の結果をまとめて、現在論文投稿準備をしている。H25年度は研究参加希望者はいたものの、適合基準・除外基準を満たさなかったため、新たな被験者の登録はなかった。

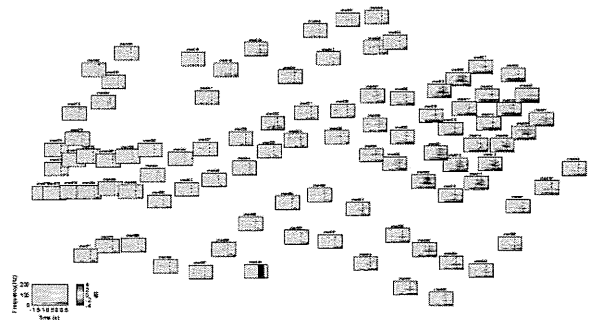


図14. 手指の運動想起にともなう中心前回の手の領域のhigh-γ帯域活動

2) MEGを用いた非侵襲検査による評価手法の探索

①実運動と運動想起との比較

実運動と運動想起の開始直前にそれぞれ一次運動野で運動内容の解読に必要な神経活動が出現した。

②実運動と運動想起のConnectivity解析

一次運動野と運動関連領域との機能的接続性が強いほど実運動および運動想起時の解読精度が高くなることが明らかになった(図15)。

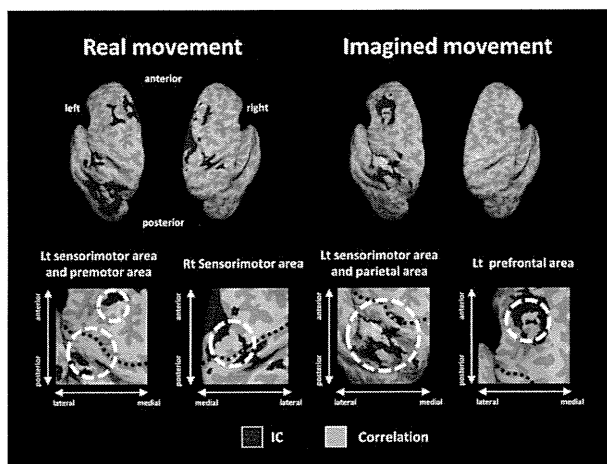


図15. 機能的接続性と解釈精度との相関

③運動内容推定とリアルタイムロボット制御
皮質脳波には及ばないものの、MEGを用いて1回1回の運動内容推定とロボットアームのリアルタイム制御が可能であることを確認できた。

3) ワイヤレス埋込型BMI装置の実用化開発

①集積化アンプの低雑音化の検討

CMRRを計測した結果、信号条件により設計値よりも若干大きな値となった。チップへの入力からアンプ・マルチプレクサ・AD変換まで含めた全回路について約12db、初段アンプのみで約56dbであり、CMMRに問題があることが判明した。

この結果を踏まえて、①1つの入力信号を複数のアンプを介して増幅してから平均化することによるノイズ低減、②4倍速でのサンプリングを行い、時間的に平均化することによるノイズ低減、などの機能を付加し、要素回路評価のためのチップ試作に成功した。回路検証の結果、入力換算雑音(0.3-250Hz)は7.8uVpp / 3.9uVpp (中精度版/高精度版)であり、入力換算雑音の仕様は5uVpp以下なので高精度版あれば仕様を満足することが分かった。

②集積化チップと電極の直接接続の検討

フリップチップボンディング手法により配線数を削減できることが示された。

③ワイヤレス給電装置の小型化と性能評価

受電側コイルを40mmに小型化し、その性能を評価した。その結果、必要給電電力を満たす給電可能範囲として最大ギャップ30mm、位置ずれ特性最大25mmを得ることができた。発熱もDC-DCコンバータの発熱が空気中で5℃以内に抑えられ、所望の結果が得られることがわかった。この小型化給電コイルをサル用埋込装置に導入した。

4) ワイヤレス埋込型BMI装置の長期埋込動物実験

1頭のサルでは約3ヶ月後に動作不良となり、取り出して原因を調べた結果、頭部-腹部接続皮下ケーブルの頭部装置接続部からの浸水が原因と考えられた。もう1頭のサルでは6ヶ月の予定埋込全期間にわたり正常に動作した。電極留置部の大脳皮質を組織学的に評価したところ炎症反応をほとんど認めなかった(図16)。



図16. 電極埋込部の大脳皮質組織像 HE染色

5) ロボットアームの実用化開発と改良

拮抗筋制御を導入した多自由度ロボットハンドを開発し、関節剛性を制御可能にしたことで、鶏肉のような柔らかいものでも愛護的に把持するなど、人に近い高度な把持制御を可能とした。

また肘・肩関節用2自由度関節をアルミ合金で再設計することで、これまで問題であった関節の高強度化と関節摺動抵抗の低減化を図り、丈夫かつ駆動力伝達ロスが少ないロボットアームを実現した。

6) 企業連携と研究費確保

日本光電工業とは体内埋込装置全体を共同研究開発する契約を締結することが決定した。

非臨床GLP試験は高額なため、別途、厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)に申請したが非採択であった。

7) 成果の発信

難病患者や重度障害者の方のコミュニケーションを、患者関連団体であるICT 救助隊 (<http://www.rescue-ict.com/wp/about>)が開催するICTフューチャプロジェクト2014に、本臨床試験の被験者とともに参加して、本研究の進捗状況を説明した。

http://www.rescue-ict.com/wp/archives/news/ictfuture2014_0

http://www.rescue-ict.com/wp/archives/news/ictfuture2014_1

有線型皮質脳波BMI装置の臨床試験に関して、以下に挙げる報道他多数の国内外のマスコミにて報道された。

- ・NHKおはよう日本 密着！日本初の研究 念じるだけで機械が動く(平成25年4月11日)
- ・韓国KBS放送ニュース (平成25年4月11日)
- ・NHK WORLD TV NEWSLINE “From thought to action” (平成25年4月25日)

また、体内埋込装置の開発に関しても、学会発表をマスコミ報道されるなど、その成果を国民に効果的に発信することができた。

- ・時事ドットコム、Yahoo!ニュース「脳波で機械操作、ワイヤレス化＝体内埋込装置開発 一大阪大」(平成25年6月19日)。

(倫理面への配慮)

臨床研究の成果発表・マスコミ報道においては個人情報の管理に最大限配慮する。

動物実験においては関連する法律・法令・機関内規定等を遵守する。

D. 考察

【平成23年度】

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自由度干涉駆動関節、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。

【平成24年度】

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。

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はいるが、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、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の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性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で創賃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ウィ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。

【平成25年度】

1) 重症ALS患者に対する有線接続でのBMIの臨床研究

1例目の患者で本研究の目的は達成できたといえる。ALSが稀少疾患であること、侵襲を伴う臨床研究であること等考慮すると被験者数は可及的に少なくする必要があるが、被験者登録期間が終了するまで（～平成26年10月）引き続き臨床試験を継続する予定である。

2) MEGを用いた非侵襲検査による評価手法の探索

①実運動と運動想起との比較

運動障害によって実運動が困難な患者の運動想起開始直前の脳情報を的確に抽出することで、運動想起時の運動内容解読精度の向上や、侵襲型BMIに移行する際の術前評価や術前訓練などに応用できる可能性が示された。この成果をNeuroimageに投稿し、現在revision中である。

②実運動と運動想起のConnectivity解析

一次運動野と運動関連領域との機能的接続性を強化することで実運動や運動想起時の運動内容解読精度を向上できる可能性が示された。この成果をFrontiers in Human Neuroscienceに投稿した。

③運動内容推定とリアルタイムロボット制御

平成24年度からALS患者合計4名において、皮質脳波には及ばないものの、MEGを用いて1回1回の運動内容推定とロボットアームのリアルタイム制御が可能であることを確認できた。

3) ワイヤレス埋込型BMI装置の実用化開発

①集積化アンプの低雑音化の検討

製品化版集積化アンプでは低雑音化を実現する目途ができた。

②集積化チップと電極の直接接続の検討

フリップチップボンディング手法により電極の多極化に対応できることが分かった。

③ワイヤレス給電装置の小型化と性能評価

ワイヤレス給電装置の小型化したが、給電範囲性能を維持できた。また温度上昇も許容される範囲内であった。

4) ワイヤレス埋込型BMI装置の長期埋込動物実験

防水性を向上すれば耐久性に大きな問題がないことが分かった。組織学的評価で炎症反応がほとんど認めなかったことから、脳表電極が長期間安定に留置できることが示された。

5) ロボットアームの実用化開発と改良

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が大きく広がったと考えられる。

6) 企業連携と研究費確保

日本光電工業とはH26年4月から最先端医療融合イノベーションセンターで本格的な共同研究開発を開始する予定である。

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）に引き続き申請を行い、採択を目指す。

7) 成果の発信

有線BMI研究での成功を患者に報告することにより、運動・意思伝達障害により大きなストレスを抱えるALS患者が希望を持つことに貢献できた。

本研究の成果は多数の国内外のマスコミにて報道され、日本国民だけでなく全世界に広く発信することができ、BMIの研究開発促進につなげることができた。

E. 結論

【平成23年度】

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。

【平成24年度】

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。

【平成25年度】

重症ALS患者に対する有線接続でのBMIの臨床研究により、重症ALS患者においても脳信号解読とリアルタイムロボット制御ができることが分かった。

脳磁図を用いて非侵襲的に侵襲型BMIに移行する際の術前評価や術前訓練ができる可能性が示された。

ワイヤレス埋込型BMI装置の実用化開発では集積化アンプの低ノイズ化に目途をつけるとともに、長期埋込による安定動作に成功した。

F. 研究発表

1. 論文発表

【平成23年度】

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ーバイオサイエンスの時代における人間の未来ー. 檜垣立哉編. 大阪大学出版会. 2012. 182-193

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. Electrocoorticographic 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 full y-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-machine 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*. 2012. 40(3):140-146

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*. 2012. 6(1):37-42

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・インターフェイス (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・インターフェイスの展望. *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):38

【平成 24 年度】

Hirata M, Kishima H, Yanagisawa T, Taniuchi 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*. 2013. 96(3):313-319

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

ensorimotor 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.

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.* 2013. 41(2):57-70

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.* 2013. 22(3):192-199

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.* 2013. 41(2):147-151

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.* 2013. 12(1):33-49

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.* 2013. 41(1):46-53

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.* 2013. 41(1):29-45

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.* 2012. 39(8):503-509

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.* 2012. 7: 940-943

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 la-

boratory medicine. *Rinsho Byori.* 2012. 60 (9):900-903

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.* 2012. 40 (4) :203-208

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.* 2012. 40 (4) :195-202

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* 2012. 21(7):541-549

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.* 2012. 11(3) : 16-23 (252-259)

【平成 25 年度】

平田雅之、柳澤琢史、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. 鈴木則宏、祖父江元、荒木信夫、宇川義一、川原信隆編. *Annual Review 神経* 2014. 中外医学社. 2014. pp107-113

Nakanishi Y, Yanagisawa T, Shin D, Fukuma R, Chen C, Kambara H, Yoshimura N, Hirata M, Yoshimine T, Koike Y. Prediction of Three-Dimensional Arm Trajectories Based on ECoG Signals Recorded from Human Sensorimotor Cortex. *PLoS One.* 2013. 8(8):e72085. DOI:10.1371/journal.pone.0072085

Matsushita K, Hirata M, Suzuki T, Ando H, Ota Y, Sato F, Morris S, Yoshida T, Matsuki H, Yoshimine T. Development of an implantable wireless ECoG 128ch recording device for clinical brain machine interface. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013. 1867-70. DOI:10.1109/EMBC.2013.6609888

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 tumour. *Behav Neurol.* 2013. 27(2):229-34

Hirata M, Yoshimine T. Clinical application of