

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。

E. 結論

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。

F. 研究発表

【平成24年度】

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.

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 upper 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、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

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、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

【平成25年度】

1. 論文発表

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

2. 学会発表

【平成24年度】

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、クローウイミン、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

【平成25年度】

Yanagisawa T, Fukuma R, Hirata M, Matsushita K, Kishima H, Saitoh Y, Kato R, Seki T, Sugata H, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T. Neuroprosthetic arm using MEG signals of paralyzed patients., ICCN2014, 2014/3/20, Berlin

Yanagisawa T, Fukuma R, Matsushita K, Kishima H, Saitoh Y, Hirata M, Kato R, Seki T, Sugata H, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T. Real-time prosthetic arm control using MEG signals of paralyzed patients, Society for neuroscience, 2013/11/10, SanDiego, ポスター

柳澤琢史、福間良平、平田雅之、齋藤洋一、貴島晴彦、押野悟、菅田陽怜、松下光次郎、神谷之康、吉峰俊樹。BMI神経義手による新たなニューロ・モジュレーション、第53回日本定位・機能神経外科学会、2014/2/7-2/8、大阪、口演

柳澤琢史。脳磁図によるBCI/BMI、臨床神経生理学学会、2013/11/7、高知、招待口演

柳澤琢史。Brain machine interfaceによる神経機能

の補填と修飾、近畿理学療法学会、2013/11/3、京都、教育講演

柳澤琢史、福間良平、平田雅之、齋藤洋一、貴島晴彦、押野悟、菅田陽怜、松下光次郎、神谷之康、吉峰俊樹。運動機能障害に対する神経義手をを用いたニューロフィードバック療法、一般社団法人日本脳神経外科学会 第72回学術総会。2013/10/18。横浜。口演

Yanagisawa T, Yamashita O, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Kamitani Y, Yoshimine T. Deteriorated phase-amplitude coupling on sensorimotor cortices of paralyzed patients, 第36回日本神経科学大会。2013/6/20。京都。口演

柳澤琢史、福間良平、平田雅之、貴島晴彦、押野悟、齋藤洋一、菅田陽怜、松下光次郎、シェインモリス、神谷之康、吉峰俊樹。運動機能障害患者に対するMEG-BMIによる神経義手の適用、第28回日本生体磁気学会。2013/6/7。新潟、ポスター

G. 知的財産権の出願・登録状況

【平成24年度】

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

【平成25年度】

1. 特許取得

発明者：平田雅之、柳澤琢史、神谷之康、横井浩史、吉峰俊樹、後藤哲、福間良平、加藤龍。

名称：機器制御装置、機器システム、機器制御方法、機器制御プログラム、および記録媒体

出願人：国立大学法人大阪大学、株式会社国際電気通信基礎技術研究所、国立大学法人東京大学。

出願：2010/03/05。特願2010-049814。

公開：2011/9/22。特開2011-186667。

取得：2014/2/7。特許5467267

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 後藤 哲 大阪大学大学院医学系研究科

研究要旨

【平成23年度】

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名を対象に脳磁図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。

その結果、9名の被験者全員において脳磁界反応から運動内容を解読できる確率がMF、MEFIおよびMEFIIのすべてにおいて偶然の一致（33.3%）よりも高い値が得られた。さらに、3成分の反応強度と、同潜時における解読精度との関連性を比較したところ、すべての成分において解読精度との間に有意な相関が認められた。

これらのことから、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。

A. 研究目的

【平成23年度】

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。そこで本分担研究では脳磁図や脳波などの非侵襲的検査手法を用いた治療適応評価方法を確立することを最終目標とする。本年度は健常者を対象として脳磁図を用いて片側上肢運動時の運動誘発磁界を計測解析するとともに、皮質脳波の信号解読で用いるのと基本的に同様の脳信号解読アルゴリズムを用いて、片側上肢運動1回毎の運動内容を推定した。両者の結果を比較して術前評価指標に応用しうるかどうかの検討を行った。

B. 研究方法

【平成23年度】

9名の健常被験者に対し右上肢の握り、つまみ、肘屈曲動作を各60回ずつ行わせてその際の脳磁界反応を脳磁図にて計測した。脳信号から運動内容を弁別するための解読特徴量には、運動時に出現することが知られている運動関連誘発磁界：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成分を使用し、デコーダにはsupport vector machine（SVM）を使用した。

個々人の運動関連誘発磁界の各成分とSVMによる運動内容の解読精度を比較して、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）

本研究の実施にあたっては、大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会に倫理審査申請を行い、承認を得た。

C. 研究結果

【平成23年度】

9名の被験者全員において脳磁界反応から運動内容を解読できる確率がMF、MEFIおよびMEFIIのすべてにおいて偶然の一致（33.3%）よりも高い値が得られた（MF: 45.9%、MEFI: 54.4%、MEFII: 57.0%）。

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（MF: 0.9000、MEFI: 0.9000、MEFII: 0.8667）。

MEFIおよびMEFIIにおける正答率がMFにおける正答率よりも有意に高い値を示した（ $p < 0.05$, Mann-Whitney U-test）。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。

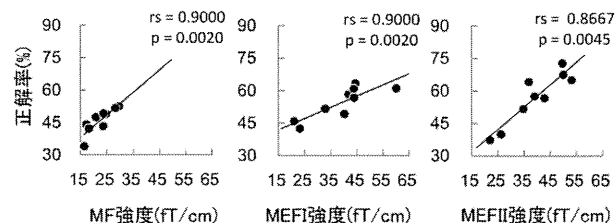


図 1. MF,MEFI,MEFII の反応強度と正答率との関連性

(MF= 0.90; MEFI= 0.90; MEFII= 0.87) (図 1)。

D. 考察

【平成23年度】

運動時に出現する3成分の反応強度が高い被験者ほど脳磁場変化から運動内容を解読できる確率が高いということが示され、中でもMEFIとMEFIIの反応強度が正答率の高低をより反映していることが明らかとなった。これにより、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の術前評価に応用できる可能性が示された。

E. 結論および展望

【平成23年度】

脳磁図を用いて侵襲型BMIの術前評価に応用できる可能性が示された。本成果は英文誌Neuroreportに発表した。平成23年度に脳磁図計測対

応人工呼吸を導入しており、平成24年度からは筋萎縮性側索硬化症患者でも脳磁計測を開始する。

F. 研究発表

【平成23年度】

1. 論文発表

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

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

Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kishima H, Matsushita K, Goto T, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T. 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 fully-implantable wireless system. *Advanced robotics* 2012 26:399-408

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

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

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

Maruo T, Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Shimokawa T, Hirata M, Goto T, Morris

S, Harada Y, Yanagisawa T, Aly MM, Yoshimine T. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves temperature sensation in patients with Parkinson's disease. *Pain*. 2011 152(4):860-5

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

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

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

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

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

2. 学会発表

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

Goto T. Cortical and Medial Temporal Activities During Memory Tasks: Amagnetoencephalographic Study. The 3rd biannual conference of the International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography. Las Vegas (USA), 2011/11/3

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

後藤哲. *皮質脳波を用いた発声関連電位と単一*

施行内容推定. 第41回日本臨床神経生理学会・学術大会. 静岡, 2011/11/11

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

後藤哲. 脳磁図による γ 律動計測が覚醒化言語マッピングに果たす役割. 第70回日本脳神経外科学会総会シンポジウム. 横浜, 2011/10/14

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

後藤哲. Single trial classification of phonemes for electrocorticographic brain-machine interfaces. 第34回日本神経科学大会. 横浜, 2011/9/17

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

後藤哲. 言語に関わる律動解析からネットワーク解析へ—MEG. 第13回日本ヒト脳機能マッピング. 京都, 2011/9/1

後藤哲. 皮質脳波を用いた発生内容推定. 電子情報通信学会 東海支部 学生会講演会. 愛知, 2011/6/30

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

【平成23年度】

特記すべきことなし。

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

「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」

研究責任者	吉峰俊樹
研究分担者（主任）	平田雅之
所属機関名	大阪大学大学院医学系研究科
所属科・部署	外科学系臨床医学専攻 脳神経外科学教室

第 5 版

承認年月日	2013 年 4 月 23 日
-------	-----------------

概要

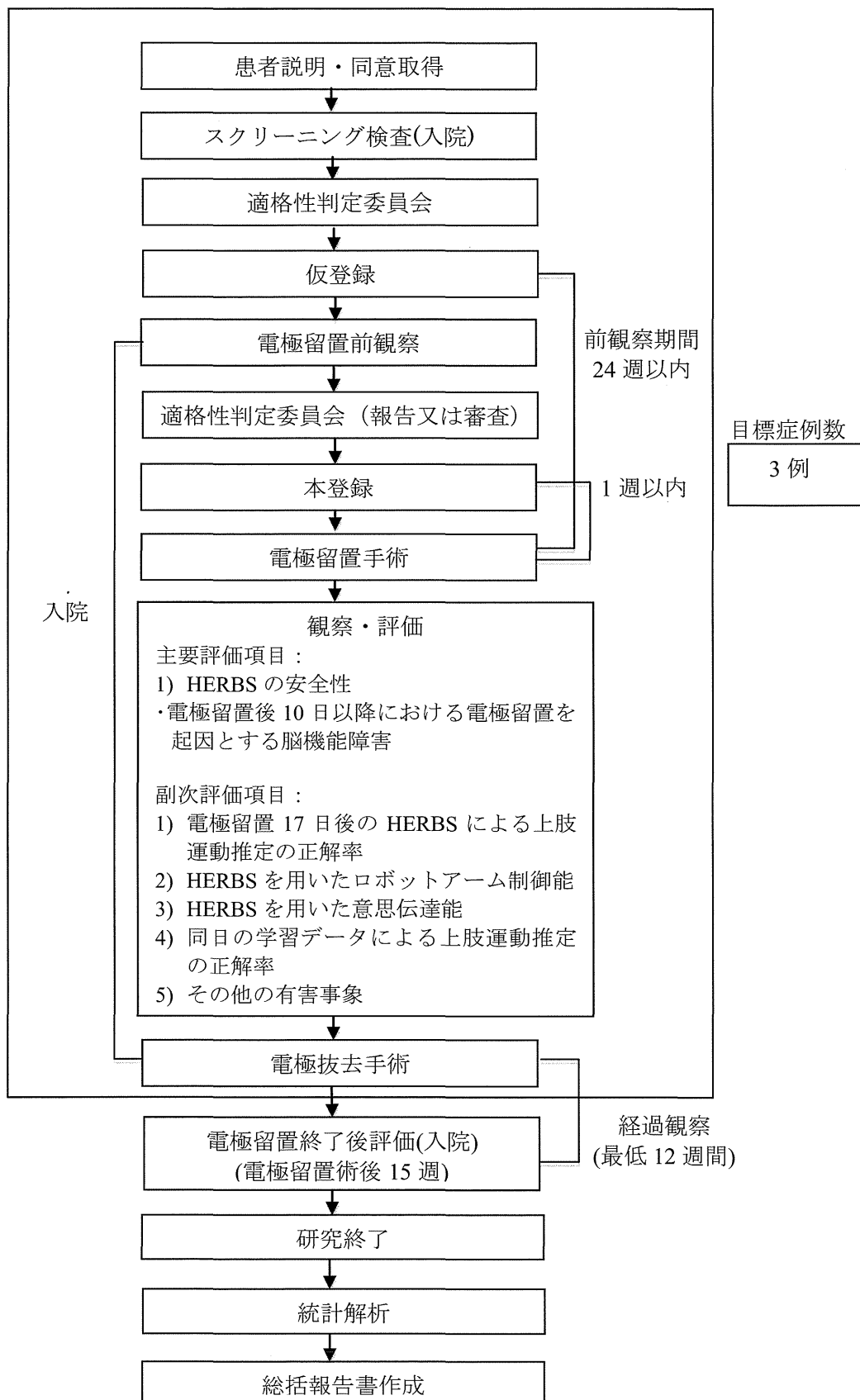
項目	内容
目的	筋萎縮性側索硬化症もしくは脊髄性筋萎縮症の重症例では運動麻痺・意思伝達障害が著しいが、有効な治療方法がなく回復が見込まれない。本臨床研究では、これらの症例に対して、短期間、大脳表面にグリッド電極を留置し、ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）を用いた運動機能・意思伝達機能補填装置（有線型）の安全性と機能性を検討する。これにより、ワイヤレス完全埋込装置の長期埋込に資することを目的とする。
対象疾患	筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症
選択基準	<p>前項の対象患者で、以下に挙げたすべての項目を満たす患者を対象とする。</p> <p>（仮登録時）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>（本登録時）</p> <p>仮登録をした被験者。</p>
除外基準	<p>以下のいずれかの項目に該当する患者は、対象から除外する。</p> <p>（仮登録時）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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相当と判断した患者 <p>（本登録時）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 試験前評価にて仮登録除外基準を満たすような項目を認めた被験者。 2) 仮登録以降に臨床研究実施に大きな影響を及ぼすような原疾患の悪化や新たな疾患を認めた被験者。 3) 仮登録後に研究参加撤回の意思を表示した被験者。

<p>被験者の同意</p>	<p>スクリーニングを行う前に外来等の説明に適切な場所*において同意説明を行い、被験者本人による同意を得る。</p> <p>責任者又は分担者は、本臨床研究への参加候補となる被験者本人に対して、同意説明文書（添付文書「患者さんへ」参照）を提供し、口頭やビデオで十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。（「未来医療臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」を参照）。</p> <p>なお本臨床研究では意思疎通に困難を伴う患者を対象とするため、同意説明には同居の親族もしくは介助者の同席と補助を必要とし、最終的な同意は患者本人から取得するものとする。同意取得の際は、文字盤等で意思を確認するが、その確認は複数名の者が行い、その中に同居の親族が含まれるものとする。内容が同一であることを確認した上で、同居の親族が代筆・署名を行う。</p> <p>*適切な場所とは当院施設内、被験者候補の自宅、臨床研究関連施設の病室のいずれかとし、かつプライバシーを確保できる場所とする。</p>
<p>試験物</p>	<p>皮質脳波を用いた運動機能・意思伝達機能補填装置（有線型） （HERBS: Human ECoG-based real-time BMI system）</p> <p>本試験物は体内に留置する高密度3次元形状脳表グリッド電極、体外の脳信号解読・制御装置よりなる。また、試験物に接続して使用する外部機器（ロボットアーム、意思伝達装置）を付属機器とする(図2)。</p> <p>(1) 高密度3次元形状脳表グリッド電極 (P7 参照) 大脳外側表面に留置する大脳外側面用電極と、脳溝内に留置する脳溝内用両面電極の二つがある。</p> <p>(2) 脳信号解読・制御装置 (decoder) 脳信号解読・制御装置 (decoder) は体外に置かれ、デジタル脳波計、コンピュータハードウェア一式と専用に開発したソフトウェアからなる。</p> <p>① デジタル脳波計(日本光電製) 脳波信号リアルタイム出力機能付</p> <p>② コンピュータハードウェア一式</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 計測・制御用コンピュータ(National Instrument 社製) 2. ディスプレイ <p>③ 脳信号解読・外部機器制御用ソフトウェア Windows OS、Matlab 上で動作する。</p> <p>(3) 付属機器：外部機器 (ロボットアーム、意思伝達装置) 外部機器は、脳信号解読・制御装置により制御されるハードウェアである。現段階において、運動補助を目的としたロボットアーム、意思伝達を目的としたカーソル制御装置及び文字入力装置の二種類を臨床研究の対象としている。</p>
<p>研究方法 (個々の被験者の臨床研究スケジュール)</p>	<p>1) スクリーニング検査(入院) 選択基準を満たすと考えられる患者で、本臨床研究参加の同意が得られた患者を対象として約 10 日間の入院にてスクリーニング検査を行う。選択基準を満たすことを確認し、除外基準を判定するために、患者背景、臨床症状の確認し、臨床検査・画像検査を施行する。</p> <p>2) 登録から電極留置までの期間</p>

	<p>登録は仮登録と本登録の2段階からなる。スクリーニング検査の結果にもとづいて仮登録を行う。電極留置手術前に入院し、電極留置前観察を行い、本登録を行う。電極留置手術は仮登録から24週間以内、かつ本登録から1週間以内とする。</p> <p>3) 試験物の製造・搬送・交付</p> <p>試験物のうち、大阪大学が試験物の製造に関わるのは高密度3次元形状脳表グリッド電極である。仮登録した被験者について試験物高密度3次元形状脳表グリッド電極の製造を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 高密度3次元形状脳表グリッド電極の製造方法 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科教室が型の設計までを行い、型を利用したグリッド電極の作成をユニークメディカル(株)が行う。 ・ 高密度3次元形状脳表グリッド電極の搬送・交付 3次元形状を維持するため、型の上へのせ、さらにそれをプラスチックケースに入れ、ケースをテープにて密封し、常温で保存する。 交付・搬送は通常のEOGガス滅菌物の取り扱いに準ずる。ユニークメディカル(株)より受領し、仕様・規格を満たすことを確認のうえ、滅菌する。手術当日は同意書の被験者識別コードと試験物のラベルの被験者識別コードが一致していることを確認する。 <p>4) 電極留置期間のスケジュール</p> <p>入院にて電極留置前観察、電極留置手術、検査・評価、電極抜去手術を行う。外来にて必要期間、患者の状態を観察する。</p> <p>(1) 入院中スケジュール</p> <p>第-10~-0日 電極留置前評価 術前全身状態評価、脳波、脳磁図、検査を施行。 第0日 電極留置手術施行。 第1~20日 電極を3週間留置。有線の状態での安全性・機能性を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ロボットアームを操作して物の把持能力を評価する。 ・ 意思伝達装置を操作してカーソル制御による文章作成能力を評価する。 ・ 安全性を評価。 <p>第21日 電極抜去手術。 第30~35日 退院。</p> <p>(2) 電極留置終了後スケジュール</p> <p>電極抜去後最低12週間、臨床症状を観察し、身体機能の変化ならびに感染症発生の有無を評価する。 電極留置手術15週後に入院にて臨床症状・自覚評価の確認、臨床検査・画像検査を施行する。</p>
併用禁止薬剤及び併用禁止療法	特になし。
観察・検査スケジュールの概略	観察・検査スケジュール表参照
主要評価項目 副次評価項目	<p>主要評価項目</p> <p>HERBSの安全性として以下の項目を設定する。 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。</p>

	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
目標登録被験者数	本登録被験者 3 例
被験者登録期間	病院長による研究実施許可日から 2 年間
研究実施許可日	2012 年 10 月 10 日

シエーマ



観察・検査スケジュール

観察・評価日		スクリーニング	仮登録	前観察期間 電極留置前	本登録	電極留置期間										観察期間			中止時			
						0日	1日後	7日後	8日後	10日後	12日後	13日後	17日後	18日後	21日後	22日後	28日後	15週後				
許容範囲			電極留置手術24週以内	-14~4日		電極留置手術										電極抜去手術±2日	抜去手術翌日	±3日	±1週			
被験者背景		○																				
臨床症状 (全般)	バイタルサイン	○		○		○				○						○		○	○	○	○	
	感染症状	○		○		○				○						○		○	○	○	○	
臨床症状 (局所)	神経症状	○		○		○	○			○						○	○	○	○	○	○	
	精神・認知症状	○		○						○										○	○	
	皮膚症状			○		○				○						○		○	○	○	○	
臨床検査	血液	○		○					○								○	○	○	○	○	
	尿	○		○					○													
	心電図	○		○																		
	脳波	○		○																	○	
画像診断	胸部X線	○		○					○									○				
	頭部CT			○					○									○			○	
	脳MRI	○		○																	○	
	脳磁図	○		○																	○	
自覚評価	手術部位の疼痛			○					○								○	○	○	○	○	
上肢運動推定の正解率	前日・2日前の学習データ利用			○*			○			○		○							○*			
	当日の学習データを利用			○*			○ 5, 6日			○ 10, 11日		○ 15, 16日							○*			
ロボットアーム制御能	達成率						○			○		○										
	所要時間						○			○		○										
	維持能						○			○		○										
意思伝達能評価	YES/NO正解率						○			○		○										
	文字表示正解率						○			○		○										
	所要時間						○			○		○										
有害事象						→																
試験物の不具合						→																
併用治療						→																

※：皮質脳波の代わりに脳磁図を用いた場合の正解率を用いる。

語句の定義

・ブレイン・マシン・インターフェース (Brain-Machine Interface: BMI)

脳信号を解読して外部機器の制御に用いる技術。

・脳表電極

開頭手術をして脳表面に留置する電極。硬膜の下に留置するので硬膜下電極 (subdural electrode) とも呼ばれる。脳神経外科領域では30年以上前から、てんかん焦点の同定、脳機能マッピング等の目的で利用されている。シリコンシートに基盤の目状に電極を2次元的に多数配置したものはグリッド電極と呼ばれる。

・皮質脳波 (electrocorticogram: ECoG)

開頭手術をして脳表面に直接おいた電極から計測される電位。刺入針電極を用いて計測されるスパイク活動や局所集合電位に比べて、空間分解能には劣るものの、計測される脳信号の経時的変化が少ない。また頭皮脳波に比較すると、侵襲性があるものの、信号の減衰が少なく、ほぼ直下の脳信号のみが計測され、SN比・空間分解能ともに高い

・中心溝

前頭葉と頭頂葉をわける脳の溝。大脳皮質における運動情報の最終出力部位は一次運動野と呼ばれるが、ヒトの1次運動野はその大部分が中心溝に存在する。

・ALSFRS-R (内容に関しては別表参照)

ALSFRS (ALS Functional Rating Scale) は筋萎縮性側索硬化症患者様の日常生活を把握するために米国で作成された評価尺度で、言語、嚥下、身の回りの動作、歩行などの項目で構成されている。1990年代ははじめから使われ始め、呼吸関連の項目が追加されて改訂版となり、現在はALSFRS-Rとして使用されている。米国はもちろん、日本においても信頼性の検討がおこなわれている (脳神経 53(4): 346-355, 2001)。現在行われている筋萎縮性側索硬化症研究の多くで、主評価項目としてALSFRS-Rの変化量が用いられている。

・脳磁図

脳の電気的な活動によって生じる磁場を超伝導量子干渉計 (SQUIDS) と呼ばれる非常に感度の高いデバイスを用いて計測するイメージング技術である。この計測法は研究面、医療面の両方に利用される。例えば、脳外科手術の際に病変の位置を決定したり、脳科学研究の際に脳や神経フィードバックや他の様々な部分の機能を決定するのに用いられる。

・3Dプリンタ

通常の紙に平面的に印刷するプリンタに対して、プリンタの手法を応用して立体つまり三次元のオブジェクトを造型する装置。複雑な形状を簡易に造形できるため、プロトタイプ試作などに用いられる。

・CAD

コンピュータ支援設計とも呼ばれ、コンピュータを用いて設計をすること。あるいはコンピュータによる設計支援ツールのこと。

・mutual information

相互情報量と和訳される。確率論および情報理論において、2つの確率変数の相互依存の尺度を表す量である。直感的には二つの変数のうち、一方の変数を知ることでもう一方をどれだけ推測できるようになるかを示す。

• support vector machine

教師あり学習を用いる識別手法の一つで、線形入力素子を利用して 2 クラスのパターン識別器を構成する手法。訓練サンプルから、各データ点との距離が最大となる分離平面（超平面）を求めるマージン最大化という基準で線形入力素子のパラメータを学習する。パターン認識や回帰分析へ適用できる。support vector machineは、現在知られている多くの手法の中で一番認識性能が優れた学習モデルの一つである。support vector machineがすぐれた認識性能を発揮することができる理由は、未学習データに対して高い識別性能を得るための工夫があるためである。

• Dasher

キーボードを使うことなく文書を入力することを可能にするコンピュータアクセシビリティツール。テキストを入力する際には、マウスやトラックパッド、タッチスクリーン、ローラーボール、ジョイスティックなどのポインティングデバイス、もしくはフット・ヘッドマウスを使うことが出来る。これらの装置は、標準的なキーボードを使うことが困難な人にとって義肢デバイスとして働く。

書き手が何をポインターに使おうとも、確率の科学的モデルに基づき、文章中どの組み合わせで書き手が次の文字を選択するのかシステムが予想し、またこの予想に基づいてその組み合わせが強調され表示される。その中からユーザーは画面に表示される文字を選択する。このシステムにより、ユーザーは次に選択する文字を選ぶ時間と手間を省くことが出来る。テキストの作成プロセスは、ユーザーがテキストを入力する際に文字が画面を飛び回ることからあたかもアーケードゲームのように見える。システムは、経験を通してどの文字の組み合わせが最も多いか学習し、またこれを反映して文字表示の手順を変化させる。

目次

1. 研究目的	1
2. 経緯	1
3. 対象疾患と適格基準	14
4. 同意取得	15
5. 適格性判定委員会	16
6. 登録	17
7. 試験物	18
8. 臨床研究実施計画	21
9. 主要評価項目及び副次評価項目	23
10. 観察・検査項目とスケジュール	27
11. 被験者の安全性の確保	30
12. 被験者毎の臨床研究中止の基準及び手順	33
13. 臨床研究実施計画書の遵守、逸脱又は変更	34
14. 臨床研究の終了又は中止及び中断	34
15. 症例報告書	35
16. 統計評価	36
17. 臨床研究の品質管理	39
18. 臨床研究の倫理的実施	39
19. 記録等の保存	40
20. 臨床研究総括報告書の作成	40
21. 臨床研究終了後の追跡調査の方法	40
22. 臨床研究費用並びに健康被害の補償	40
23. 臨床研究成果の帰属及び研究結果の公表に関するとり決め	41
24. 臨床研究実施体制	42
25. 文献	46

1. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症もしくは脊髄性筋萎縮症の重症例では運動麻痺・意思伝達障害が著しいが、有効な治療方法がなく回復が見込まれない。本臨床研究では、これらの症例に対して、短期間、大脳表面にグリッド電極を留置し、ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) を用いた運動機能・意思伝達機能補填装置 (有線型) の安全性と機能性を検討する。これにより、ワイヤレス完全埋込装置の長期埋込に資することを目的とする。

2. 経緯

2.1. 対象疾患

筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症

2.1.1. 概念・定義・病因・病態

1) 筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症は主に中年以降に発症し、一次運動ニューロン（上位運動ニューロン）と二次運動ニューロン（下位運動ニューロン）が選択的にかつ進行性に変性・消失していく原因不明の疾患である。症状は、筋萎縮と筋力低下が主体で、進行すると上肢の機能障害、歩行障害、構音障害、嚥下障害、呼吸障害などが生ずる。一般に感覚障害や排尿障害、眼球運動障害はみられないが、人工呼吸器による長期生存例などでは、認められることもある。病勢の進展は比較的速く、人工呼吸器を用いなければ通常は2~4年で死亡することが多い。国内の有病者は約8000人で、年間患者数約1000人程度のまれな疾患であるが、有効な根治的治療法がない。呼吸不全により3年程度で多くは死亡していたが、近年、人工呼吸管理や感染予防が進歩して生存率が向上し、患者数が増加している。発病危険因子として地下水の金属イオン濃度や植物種子の摂取、外傷などとの関連があげられているが、確実なものは見出されていない。

2) 脊髄性筋萎縮症

脊髄性筋萎縮症は、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。上位運動ニューロン徴候は伴わない。体幹、四肢の近位部優位の筋力低下、筋萎縮を示す。発症年齢、臨床経過に基づき、I型 (OMIM#253300)、II型 (OMIM#253550)、III型 (OMIM#253400)、IV型 (OMIM#27115) に分類される。I、II型の95%にSMN遺伝子欠失が認められ、III型の約半数、IV型の1~2割においてSMN (survival motor neuron) 遺伝子変異を認める。

2.1.2. 疫学

1) 筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症は、発病率は人口10万人当たり0.4~1.9で、年齢とともに増大して50~60歳代でピークに達し、以降再び低下する。有病率は人口10万人当たり2~7人である。これらは国内・海外問わずほぼおなじ値であるが、西太平洋に3カ所有病率が高い地域があり、紀伊半島がそのひとつである。男女比は約2:1で男性に多い。家族性のものが5~10%あり、SOD1やFUS遺伝子などの異常が報告されている。

2) 脊髄性筋萎縮症

脊髄性筋萎縮症は、諸外国の調査では、発症は10,000出生につき1人、保因者頻度は50~90人に1人とされている。我が国では、乳児期~小児期に発症するのは10万人あたり1~2人と考えられ、推定患者数は約1,000人前後との結果が得られている。

2.1.3. 標準治療と予後（日本神経学会ALS治療ガイドライン等より引用）

1) 筋萎縮性側索硬化症

(1) 運動・意思疎通障害に対する対症療法

発話障害に対する対症療法としては文字盤の他、現在、ボタン操作や眼周囲筋の筋電を用いたスイッチ・カーソル操作でパソコン操作/意思伝達・環境制御を行う装置があるが、機能がごく限られる、セッティングが難しい、筋電反応が得られなくなると使用できなくなるなどの欠点がある。重症例では代替技術がなく、意思疎通困難となり、患者の精神的苦痛は耐え難いものとなる。

運動麻痺に対しては対症療法もなく、完全介護が必要となる。延命のために必須の人工呼吸器の装着率は25%と低率にとどまっている。

(2) 薬物療法

欧米における治験で、グルタミン酸拮抗剤リルゾール（商品名 リルテック）が生存期間を僅かであるが有意に延長させることが明らかにされ、1999年より本邦でも認可された。リルゾールのほかにも、近年、病勢の進行を遅らせる目的で数種類の薬剤が開発され、治験進行中ないし、治験計画中である。2010年2月時点において本邦で行われている治験としてはメチルコバラミンの大量投与（エーザイ株式会社）の二重盲検比較試験が行われている。

(3) 予後

筋力低下や痙縮に伴って様々な二次的症状が出現する。不安や抑うつには安定剤や抗うつ薬を用い、痙縮が著しい場合は、抗痙縮剤を用いる。筋力低下に伴って関節運動やさらには体動ができなくなり、痛みや関節拘縮が出現する。痛みに対しては鎮痛剤や湿布薬を使用し、関節拘縮の予防には適度なリハビリが必要である。呼吸障害に対しては、非侵襲的な呼吸補助と気管切開による侵襲的な呼吸補助がある。嚥下障害には、食物の形態を工夫(原則として柔らかく水気の多いもの、味の淡泊なもの、冷たいものが嚥下しやすい)する、少量ずつ口に入れて嚥下する、顎を引いて嚥下するなど摂食・嚥下の仕方に注意する。嚥下障害の進行した場合、胃瘻形成術、経鼻経管栄養、経静脈栄養などを考慮する必要がある。現在の大勢は内視鏡的胃瘻形成術である。

症状の進行は比較的急速で、発症から死亡までの平均期間は約3.5年であるが、個人差が非常に大きい。進行は球麻痺型が最も速いとされ、発症から3か月以内に死亡する例もある。一方では、進行が遅く、呼吸補助無しで10数年の経過を取る例もあり、症例ごとに細やかな対応が必要となる。人工呼吸器を装着した場合の平均余命は約5年である。

2) 脊髄性筋萎縮症

(1) 標準治療

根本治療はいまだ確立していない。Ⅰ型、Ⅱ型では、授乳や嚥下が困難なため経管栄養が必要な場合がある。また、呼吸器感染、無気肺を繰り返す場合は、これが予後を大きく左右する。Ⅰ型のほぼ全例で、救命のためには気管内挿管、後に気管切開と人工呼吸管理が必要となる。Ⅱ型においては非侵襲的陽圧換気療法（＝鼻マスク陽圧換気療法：NIPPV）は有効と考えられるが、小児への使用には多くの困難を伴う。また、全ての型において、筋力にあわせた運動訓練、理学療法を行う。Ⅲ型、Ⅳ型では歩行可能な状態の長期の維持や関節拘縮の予防のために、理学療法や装具の使用などの検討が必要である。小児においても上肢の筋力が弱いため、手動より電動車椅子の使用によって活動の幅が広がる。Ⅰ型やⅡ型では胃食道逆流の治療が必要な場合もある。Ⅱ型の脊柱変形に対しては脊柱固定術が行われる。

(2) 予後

Ⅰ型は1歳までに呼吸筋の筋力低下による呼吸不全の症状をきたす。人工呼吸器の管理を行わない状態では、ほとんどの場合2歳までに死亡する。Ⅱ型は呼吸器感染、無

気肺を繰り返す例もあり、その際の呼吸不全が予後を左右する。Ⅲ型、Ⅳ型は生命的な予後は良好である。
発症年齢・症状の進行を考慮すると本臨床研究の対象としてはⅢ型もしくはⅣ型が中心になると考えられる。

2.1.4. 併存疾患及び合併症

本疾患は全身の筋力が低下するため、呼吸障害、嚥下障害がほぼ必発である。重症患者では気管切開下に人工呼吸器管理がなされ、胃瘻が設置されている場合が多い。また運動麻痺で臥床状態にあるため褥瘡が発生しやすい。

2.1.5. 対象疾患の設定根拠

2.1.3.項に示したとおり、筋萎縮性側索硬化症や脊髄性筋萎縮症では運動機能障害のため進行期には閉じ込め症候群の状態になり完全四肢麻痺で発声不能となるが、確立した補填技術がない。精神機能や痛覚をはじめとする感覚機能は残存しているため、患者の精神的苦痛は耐え難いものとなる。これらの疾患では大脳機能は残存しているが、脊髄レベルの障害のため運動機能障害が選択的にほぼ完全に廃絶されるため、ブレイン・マシン・インターフェースによる機能補填が最も有効な疾患のひとつと考えられる。そこで筋萎縮性側索硬化症と脊髄性筋萎縮症を対象疾患として設定した。

対象疾患のうち、脊髄性筋萎縮症は推定患者数が約1000人と少ないが、下位運動ニューロンが選択に障害され、上位運動ニューロンは障害されない。そのため、大脳運動野の機能が筋萎縮性側索硬化症よりも比較的良好に残存しているため、本臨床研究の方法がより有効であると考えられることから、患者人口は少ないながらも対象疾患として設定することが妥当であると考えた。

2.2. 試験物名及びその概要

2.2.1. 試験物名

皮質脳波を用いた運動機能・意思伝達機能補填装置（有線型）（HERBS: Human ECoG based real-time BMI system）

2.2.2. 試験物の概要

1) 試験物の開発の起源及び経緯の概要

(1) これまでの研究動向

脳信号を解読して外部機器の制御に用いる技術をブレイン・マシン・インターフェース（BMI）といい、最近活発に研究が行われている。BMIには侵襲型と非侵襲型がある。

BMIを目的として最初に用いられた脳信号は頭皮脳波である(1)。頭皮脳波を用いたBMIでは、視覚誘発電位、P300、slow cortical potential (SCP)、脳律動変化といった、様々な神経生理学的現象に基づいた特徴量を利用して研究が行われてきた(2)。最近ではP300誘発電位を用いた文字選択装置を筋萎縮性側索硬化症の患者に適用してその有用性が報告されている(3)。頭皮脳波は頭皮上に皿形電極をペーストで接着して計測できるため、非侵襲であり、ヒトを対象として研究ができることが利点である。しかし、頭皮脳波では記録電極と脳との間に存在する脳脊髄液、硬膜、頭蓋骨、頭皮等の介在組織のため、脳信号が1/5~1/10に減衰するだけでなく、空間分解能も低下し、しばしば対側の脳信号の影響を受ける。また介在組織のインピーダンスにより高周波帯域の信号を計測することが困難である。そのため、被験者は長期間のトレーニングを必要とし、さらに達成されるレベルにも限界があった。そこで近年、侵