

令和元年6月22日現在

機関番号：32657

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01377

研究課題名(和文)非侵襲的自律神経電図法のためのグラフェン電極および高感度計測器の開発

研究課題名(英文)Development of Graphene-Coated Electrode and High-Sensitive Measurement System for Non-Invasive Autonomic Electroneurography

研究代表者

植野 彰規 (UENO, Akinori)

東京電機大学・工学部・教授

研究者番号：20318158

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：自律神経電気活動の非侵襲計測の再現性と信号雑音比を改善するため、(1)信号処理方法、(2)電極、(3)初段回路の各改良を基軸とする研究を併行して推進した。(1)では、雑音低減の提案アルゴリズムの有効性を、微小神経電図法の実験データを用いて定量的に示した。(2)では、導電性の高いグラフェンを電極の表面に転写・成形する手法を確立した。また、当該電極が信号雑音比の向上に寄与することを、筋電図計測にて確認した。更に、Laplacian電極の中心と外環の電極間距離を広げると、計測再現性が向上することを3名の被験者で確認した。(3)では、信号の減衰と雑音を抑制する初段回路の設計・製作に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

微小神経電図法(MNG)は、ヒト抹消神経機能の解析に様々な領域で用いられている。循環器領域では(a)高血圧の病態の理解と治療方針の決定、(b)心不全重症度や神経体液性因子の関与程度の評価、(c)交感神経活動が関係する不整脈の診断と治療方針の決定、(d)神経調整性失神の病態の理解と治療方針の決定、などへの適用が期待されている。しかし、MNGは侵襲的手法で、電極針刺入に伴う感染症のリスクや被験者の疼痛、記録手技の習熟に時間を要する等の理由から、臨床的に広くは普及していない。したがって、末梢の神経電気活動を非侵襲的に計測する手法が確立されれば、簡便に施行できる有用な臨床検査手法となる公算が高い。

研究成果の概要(英文)：With a view to improving repeatability and signal/noise (S/N) in electroneurography for autonomic nerve, modifications of (1) signal processing, (2) electrode configuration, and (3) front-end circuit design were done in parallel. For (1), modified wavelet-based de-noising algorithm was quantitatively evaluated and its usefulness was confirmed. For (2), fabrication process was established for graphene coating and graphene forming on the surface of Laplacian electrode. Then contribution of the graphene coating to improvement of S/N was confirmed. Also, widening of the distance between center disc electrode and outer ring electrode could increase sensitivity and repeatability of the detectability of the electroneurogram. For (3), enhancement of input impedance and common mode rejection ratio (CMRR) was achieved by the design modification.

研究分野：生体医工学

キーワード：graphene-coating electroneurography non-invasive Laplacian

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 学術的背景

微小神経電図法 (Microneurography: MNG) は、ヒト抹消神経機能の解析に様々な領域で用いられている。循環器領域では(a)高血圧の病態の理解と治療方針の決定、(b)心不全重症度や神経体液性因子の関与程度の評価、(c)交感神経活動が関係する不整脈の診断と治療方針の決定、(d)神経調整性失神の病態の理解と治療方針の決定、などへの適用が期待されている。代謝関係では肥満、呼吸器系では睡眠時無呼吸の病態解明に用いられており、神経疾患では MNG のみ観察できる現象がある。しかし、MNG は侵襲的手法で、電極針刺入に伴う感染症のリスクや被験者の疼痛、記録手技の習熟に時間を要する等の理由から、臨床的に広くは普及していない。したがって、末梢の神経電気活動を非侵襲的に計測する手法 (非侵襲的神経電図法) が確立されれば、空間分解能が低く用途が限定的となるとしても、簡便に施行できる有用な臨床検査手法となる公算が高い。

他方、世界的な潮流として、微小電極アレイを脳や感覚器 (たとえば網膜) などに埋め込み、脳機能解明や代替感覚器・治療器等の開発を目指す、神経工学的研究が米国や欧州を中心に盛んに行われている。対象神経からの出力を直接計測できることから、多くの有用な情報を提供できる反面、侵襲性の高い手法であるゆえに、電極の埋め込み等の施術を行える機関が限られている。また、安全性の観点から、動物実験を通じたノウハウの蓄積が必要とされるなど、新規研究グループの参入を阻む大きな障壁が存在する。このような状況下において非侵襲的に神経電気活動を計測可能な手法を提案できれば、新規信号処理法の体系化を目指す研究グループや、末梢系非侵襲神経インタフェースの構築を目指す研究グループなど、従来と異なる分野からの研究者の参入を容易にし、非侵襲的神経工学なる新領域の創出を期待できる。

(2) 研究開始当初の状況と問題点

2010 年から申請者の植野は、空間フィルタ機能を持つ Laplacian 型電極に着目し、高入力インピーダンス初段回路と組み合わせ能動電極化することで、自律神経電気活動の非侵襲計測を試みてきた。更に、Wavelet を利用した雑音除去アルゴリズムを改良し適用することで、左下腿腓骨神経からの筋交感神経活動 (MSNA) の MNG と同様のタイミングで、群発火現象を確認することに成功した。ただし、解決すべき課題が以下のように存在した。

<問題点>

- MSNA との同時計測成功例が 1 例と少ない
- 計測結果の信号雑音比が小さく MSNA を視認できない
- 計測結果の電気活動が、どの神経由来の活動を絞れない

2. 研究の目的

世界に先駆けて自律神経 (特に末梢血管の収縮・拡張を制御する筋交感神経) の活動電位を、体表面微小電極から非侵襲的に多チャンネル同時計測する系を開発し、上行性活動と下行性活動の弁別可能性を検討することを目的とした。また、針電極を用いた侵襲的な手法 (微小神経電図法、Microneurography: MNG) により実施している検査において、被験者を疼痛から開放し、検査の安全性向上と手技の容易化、準備時間の短縮を実現するとともに、関連要素技術の蓄積を通じて非侵襲的神経電図法を確立することを長期的な狙いとした。

3. 研究の方法

実現のために、申請者が実施した挑戦的萌芽研究の成果を発展させ、下記(1)~(3)の3つのアプローチを併行して研究を進めた。

- (1) 信号処理方法の改良を基軸とするアプローチ
- (2) 電極の改良を基軸とするアプローチ
- (3) 初段回路の改良を基軸とするアプローチ

(1) 信号処理方法の改良を基軸とするアプローチ

Wavelet 変換を利用した Denoising (雑音低減) 信号処理に関して、組み立て係数の絶対値積分と重み付き畳み込み窓を用いた提案手法について、その有効性を検討した。群発火を模擬した信号と、実際に MNG にて計測した信号 (バルサルバ試験、電気刺激試験) に対して、白色雑音を印加し、全波整流積分波形の劣化を従来法と比較した。

(2) 電極の改良を基軸とするアプローチ

- グラフェンによる電極表面の被覆: 導電性が銀よりも高いことで知られるグラフェンを、既存の Laplacian 電極表面に転写・成形する手法の新規獲得を試みた。また、転写・成形完了後の電極を用いて、筋電図計測における信号雑音比が向上するかについて、実験および解析に基づき定量的に検討した。
- 電極間隔の変更: 中心の disc 電極と外側の環状電極との間隔が、広くなるほど信号源の深度に対する信号劣化が抑えられるとの報告を参考に、電極間隔の異なる Laplacian 電極を複数作成し、信号検出能を比較・検討した。

(3) 計測回路の改良を基軸とするアプローチ

- 2ch 同時計測を実現する計測回路系の製作: 皮下に走行する神経の直上に設置する電極

を2つに増やすため、計測系を追加製作した。

- 初段インピーダンス変換回路の改良：神経を覆う膜類や脂肪層はインピーダンスが高いため、計測信号の減衰を抑制するには初段回路の入力インピーダンスを高く維持する必要がある。従来の初段回路は寄生容量を低減できないため、神経活動の高周波帯域（500-2000Hz）で、入力インピーダンスが減少する。そこで、非反転増幅器型のブートストラップ回路（コンデンサ帰還形）の初段回路を設計・製作し、負性容量回路（寄生容量キャンセラー）を導入した。また、雑音抑制を視野に、当該回路を鏡像構造にし、完全差動型の回路とした。
- 生体帰還式の雑音抑制回路の検討：心電図計測において雑音抑制能が報告されている Driven Seat Ground (DSG) 回路について、Laplacian 型電極においても機能するかを検討した。DSG 回路には前述の完全差動型初段回路の midpoint を入力するよう設計した。

4. 研究成果

(1) 信号処理方法の改良を基軸とするアプローチ

提案した雑音低減信号処理（組み立て係数の絶対値積分と重み付き畳み込み窓を使用）の方が、従来法と比べて白色雑音の印加に対して波形の歪みが抑制されることが判明した。この結果は模擬群発火データ、バルサルバ試験で得られた MNG（図 1 (a)）、電気刺激試験で得られた MNG（図 1(b)）の全てに対して、共通していた。

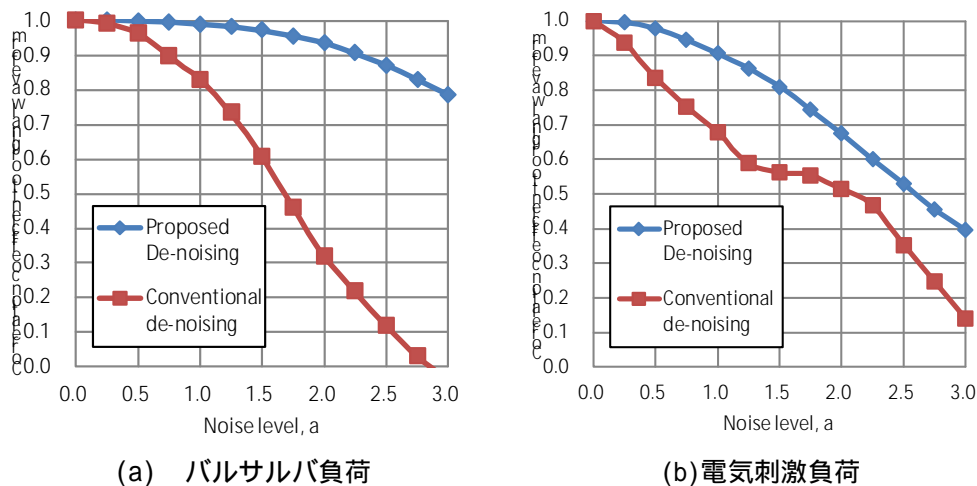


図 1 各負荷試験で計測された MNG に白色雑音を印加した信号に、Denoising アルゴリズムを適用した場合の、全波整流積分波形における元波形からの劣化度合（相関係数の低下）。提案法（青）の方が従来法（赤）と比べて相関係数の低下が抑制されている。

(2) 電極の改良を基軸とするアプローチ

- グラフェンによる電極表面の被覆：銅箔上に形成された 10mm 角の市販のグラフェン試料を、Laplacian 形状の電極（金/銅）表面に転写・形成することに成功した。また、転写・成形完了後の電極を用いて筋電図を計測し、転写前の電極を用いた場合と比較した結果、7 名中 6 名において信号雑音比の有意な上昇 ($p < 0.01$) が認められた。

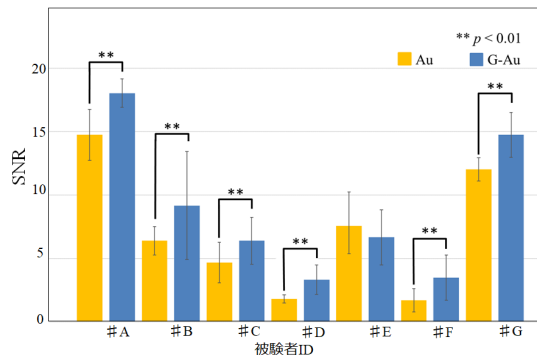


図 2 金電極 (Au) とグラフェン被覆金電極 (G-Au) で計測された筋電図における、信号雑音比 (SNR) の比較。7 名中 6 名において、G-Au 電極にて SNR の有意な上昇が確認された。

- 電極間隔の変更：電極間隔を 0.6mm から 0.9mm に広げた結果、VT 後半で 2ch に同期した群発火が確認された（図 3 (b)）。更に 1.2mm に拡張すると、片側の ch でのみ VT 後半での群発火が認められた。3 名を対象と実験の結果、0.9mm の電極間隔が最も再現性の高

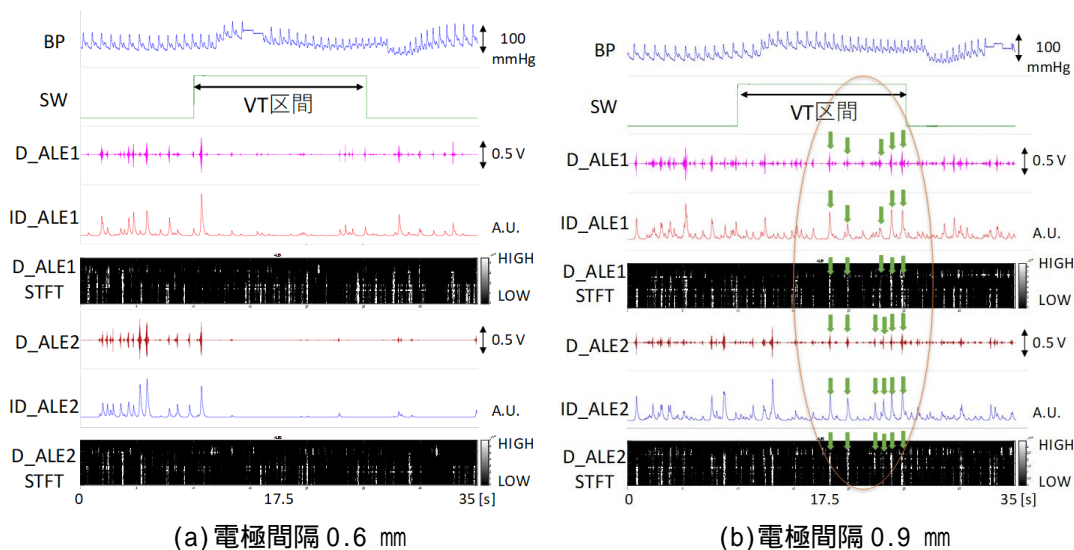


図3 同一被験者（被験者 B）に対して従来電極（間隔 0.6mm）と新電極（間隔 0.9mm）を用いて、バルサルバ試験（VT）中の左脚膝窩表面から電気活動を 2ch 同時記録した結果。雑音除去信号（D_ALE1 と D_ALE2） 雑音除去信号を全波整流積分した波形（ID_ALE1 と ID_ALE2） 並びに雑音除去信号のスペクトログラム（D_ALE1 STFT と D_ALE2 STFT）。電極間隔を 0.9mm に広げた結果、VT 後半で 2ch に同期した群発火が確認された。

い群発火が観測された。

(3) 計測回路の改良を基軸とするアプローチ

- 2ch 同時計測を実現する計測回路系の製作：計測回路を 1 組追加製作した。
- 初段インピーダンス変換回路の改良：新初段回路では 20-1000Hz の帯域にて、従来回路よりも高い入力インピーダンスが観測された。
- 生体帰還式の雑音抑制回路の検討：Laplacian 型電極においても Driven Seat Ground (DSG) 回路が機能することを確認した。また、DSG 回路の出力は生体側へ帰還する電極のみでなく、電極裏面に帰還した場合も効果があることを確認した。

< 引用文献 >

- S.C. Gandevia, et al.: "The methodology and scope of human microneurography," J. Neuroscience Methods, 74, pp.123-136, 1997.
- 角田ら：交感神経活動の観察と臨床応用, 臨床脳波 34, pp.86-94, 1992.
- Vallbo B, et al.: Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves, Physiol Rev 59, pp.919-957, 1979.
- 岩瀬ほか, マイクロニューログラフィー施行上の倫理と安全性, 脳波と筋電図 27, pp.524-528, 1999.
- Gudbjornsdottir S, et al.: Sympathetic nerve activity and insulin in obese normotensive and hypertensive men, Hypertension 27, pp.276-280, 1996.
- Shimizu T, et al.: Muscle sympathetic nerve activity during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 93, pp.345-352, 1994.
- 青木 勇人, 植野 彰規：「高入力インピーダンス型電位計による神経活動電位の検出」, 第 19 回ライフサポート学会フロンティア講演会予稿集, (東京), p.56, 2010-3-6.
- 青木 勇人, 植野 彰規：「Measurement of Body-Surface Sympathetic Nerve Activity with Laplacian Electrode Array and High-Input-Impedance Electrometer」, 第 49 回日本生体医工学学会大会論文集 (CD-ROM), (大阪), Vol.48, Supple.1, #PS2-7-4, 2010-6-26.
- 木村 拓哉, 植野 彰規：「多チャンネル Laplacian 筋電信号に基づく CG 制御」, 第 20 回ライフサポート学会フロンティア講演会予稿集, (東京), p.70, 2011-3-5.
- Y. Aoki, Y. Fukuoka, A. Ueno: 「Non-invasive measurement of sympathetic nerve activity with body surface Laplacian electrode array」, 生体医工学シンポジウム 2012 予稿集, (大阪), #3-2-06, 2012-9-8.
- S. Hasegawa, Y. Aoki, Y. Fukuoka, G. Cauwenberghs, S. Wada, Y. Shimizu, N. Nishimura, S. Iwase and A. Ueno: "Concentric bipolar active electrode for noninvasive biopotential measurement in autonomic nervous system," Proc. 4th IEEE Int. Conf. E-Health & Bioeng., PID#159 (4pages), 2013-11-23.
- 長谷川 翔悟, 今川 雄暉, 清水 祐樹, 西村 直記, 岩瀬 敏, 植野 彰規, 「末梢神経系を対象とした非侵襲的神経電図法への挑戦」, 第 27 回日本マイクロニューログラフィ学会, (山梨), 2014-6-14.

今川 雄暉, 岩瀬 敏, 西村 直記, 清水 祐樹, 植野 彰規, 「非侵襲計測した自律神経系活動電位の解析方法の検討」, 生体医工学 (第 54 回日本生体医工学会大会プログラム・抄録集), (名古屋), Vol.53, Supple.1, p.169, #P1-2-28-B, 2015-5-7.

今川 雄暉, 清水 祐樹, 西村 直記, 岩瀬 敏, 植野 彰規, 「全波整流積分を組み合わせた Wavelet 雑音低減法の有効性の検討」, 第 43 回自律神経生理研究会, (東京), #6, 2015-12-5.

今川 雄暉, 清水 祐樹, 西村 直記, 岩瀬 敏, 植野 彰規, 「筋交感神経活動に対するウェーブレットノイズ除去における指数関数窓の有効性の検討」, 第 28 回日本マイクロニューログラフィ学会プログラム・抄録集, (山形), p.1, #1, 2015-6-20.

Y. Imagawa, S. Yuuki, N. Nishimura, S. Iwase, and A. Ueno, "Integration-based Wavelet de-Noiseing for burst detection in neurogram of sympathetic nerve activity," Ubiquitous Healthcare 2015 (u-Healthcare2015), #P2-07, (Osaka, Japan), 2015-12-1.

R. Brychta, et al: " Spike detection in human muscle sympathetic nerve activity using the kurtosis of stationary wavelet transform coefficients," J. Neurosci Methods, 160, pp.359-367, 2007.

P.Gao, *et al.*: "Comparison of electrohysterogram signal measured by surface electrodes with different designs: A computational study with dipole band and abdomen models ", Scientific REPORTS | 7: 17282 | DOI:10.1038/s41598-017-17109-3

5 . 主な発表論文等

[学会発表](計6件)

Y. Imagawa, N. Nishimura, S. Iwase, A. Ueno, 「Wavelet de-noising technique for detecting burst spikes in microneurographic recording」, 生体医工学シンポジウム 2016 予稿集, (旭川), p.70, #1P-1-12, 2016-9-17.

井上 翔太, 植野 彰規, 「自律神経電気活動の非侵襲計測における SN 比の改善」, 第 26 回ライフサポート学会フロンティア講演会予稿集, (東京), #2C3-5(p.165), 2017-3-11.

梅田 麻鳥, 櫻井 賢吾, 上遠野 惇市, 平栗 健二, 原 和裕, 植野 彰規, 「グラフェン転写ラプシアン型金電極の製作と信号雑音比の検討」, 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2017, (千葉), #B-1-03, 2017-11-18.

荒巻 健人, 植野 彰規, 「積層構造ラプシアン電極による衣類を介した局所筋電図の計測」, 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2018, (東京), #C-1-05, 2018-12-1.

Akinori Ueno, " Electrode fabrication by transferring large-area graphene film and its evaluation based on electromyogram measurement," Ubiquitous Healthcare 2018, (Kyoto, Japan), 2018-12-13.

佐々木 拓真, 井上 翔太, 岩瀬 敏, 植野 彰規, 「自律神経電気活動の非侵襲計測におけるラプシアン電極の間隔が及ぼす影響の検討」, 第 58 回日本生体医工学会大会 (沖縄), # P0-M-049, 2019-6-7.

[その他]

ホームページ等

http://uenolab.jp/uenolab_hp/teacher/list.html

招待講演

植野 彰規, 「各種生体信号の非侵襲・非接触計測のための高感度装置の開発」, 東京理科大学 総合研究院 インテリジェントシステム研究部門 成果報告会 特別講演, (東京), 2019-3-1.

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 岩瀬敏

ローマ字氏名: IWASE, Satoshi

所属研究機関名: 愛知医科大学

部局名: 医学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 90184879

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。