

令和元年6月23日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10780

研究課題名(和文) ハイドロゲル電極を用いた長期植込み型生体モニタリングシステムの開発

研究課題名(英文) Development of long-term implantable device for biological monitoring with hydrogel electrode

研究代表者

岩崎 真樹 (Iwasaki, Masaki)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院・部長

研究者番号：00420018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの脳に優しくフィットする電極を作成した。40%のpoly(3,4-ethylenedioxythiophene)(PEDOT)と60%のpolyurethane(PU)で構成されたハイドロゲル電極を作成し、物理的負荷を与えた状態や生理的水分の存在下で電気伝導性が保たれることを確認した。3Dプリンタを用いて作成した脳の実形状モデルを用いて、脳表および脳溝内にハイドロゲル電極を挿入し、ハイドロゲルの膨張による脳への加圧が正常脳圧内に保たれることを確認した。脳表や脳内に留置したハイドロゲル電極を抜去する際に生じる摩擦係数は十分に小さく、脳実質に与える損傷が最小限であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

柔軟で生体にフィットする電極は、脳という物理的に柔らかい組織へ最低限の侵襲で長期留置を可能にする電極への発展につながる。これは、金属とシリコンゴムを用いた従来の電極に代わる可能性がある。長期に信号劣化のない留置電極の開発は、てんかんや不随意運動症などに対する植込み型応答的治療システムや、Brain machine interface の安定した情報取得に必要な要素技術として、将来の応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：A totally soft organic subdural electrode has been developed by embedding an array of poly(3,4-ethylenedioxythiophene)-modified carbon fabric (PEDOT-CF) into the polyvinyl alcohol (PVA) hydrogel substrate. The mesh structure of the stretchable PEDOT-CF allowed stable structural integration with the PVA substrate. The electrode performance for monitoring electrocorticography (ECoG) was evaluated in saline solution on ex vivo brains. The most important unique feature of the hydrogel-based ECoG electrode was its shape conformability to enable tight adhesion even to curved, grooved surface of brains by just being placed.

研究分野：機能的脳神経外科，臨床神経生理，てんかん

キーワード：Hydrogel electrode Neurosurgery Neurophysiology Monitoring Deep brain stimulation Epilepsy

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

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病や本態性振戦などに対する脳深部刺激療法(Deep brain stimulation: DBS)や、薬剤抵抗性てんかんに対する Responsive neuro-stimulation system(RNS)など、脳内への長期植込み型電極を用いたデバイスの臨床応用が拡大している。既存の頭蓋内電極は、シリコンゴムに金属製の電極をマウントしたものが主流であり、電極の周辺に炎症反応が惹起され、長期的にグリオシスを生じて結合組織のカプセルが形成されることでインピーダンスが上昇し、記録される脳波信号が劣化することが知られている。また、柔軟性に乏しいことから、脳表や脳内に留置する際に侵襲を伴う欠点があった。生体親和性が高く、柔軟で、長期に生体信号が取得できる電極の開発が求められていた。その素材としてわれわれはハイドロゲル電極に着目した。

2. 研究の目的

留置による脳の組織損傷を最小限にするハイドロゲルの特性を明らかにし、長期にわたって脳波信号が劣化しない留置型電極を開発する。長期に信号が劣化しない頭蓋内電極は、てんかんにおける応答型の治療システムや Brain machine interface (BMI)に求められる技術である。われわれは、伸縮性導電性高分子をハイドロゲル表面に接合した新しい電極が、適度な柔らかさで脳の形状にフィットし、水分で膨化して周囲組織と適度な固定性を生み出し、生分解性が低く組織反応を最小限に抑えられることから、長期留置型の電極に相応しいと考えた。長期に信号が劣化しない留置型脳電極は、てんかん治療のみならず BMI などの研究に、広い活用が期待される。

3. 研究の方法

研究の全体を通じて、頭蓋内電極として脳内留置電極(深部電極)・脳表留置電極(硬膜下電極)・脳溝内留置電極の3種類の形状を用いて検討する。従来の硬膜下電極は大脳円蓋を覆うもののみだが、ハイドロゲル電極はその柔軟性から脳溝内脳表への留置も想定して作成する。

(1)ハイドロゲルの最適化:ハイドロゲルを構成するモノマの種類と濃度、及びその架橋密度を変えながら、ハイドロゲルの生体適合性、分解速度、機械物性(ヤング率等)、形状再現に対する影響を調べ、目的の特性が得られるように各パラメータを調節する。

a)生体適合性の評価:ハイドロゲルを細胞培養液に浸漬し細胞の生死を評価する(in vitro)。また、動物脳内にハイドロゲルを留置し炎症および組織反応の程度を評価する(n vivo)。組織反応は、GFAP や NeuN, DAPI といった免疫染色により、グリオシスと神経細胞脱落を定量的に評価する。

b)分解速度の評価:人工脳脊髄液内(in vitro)、および動物脳内に留置(in vivo)したハイドロゲルの質量の経時変化より評価する。

c)機械物性(ヤング率等)の評価:ハイドロゲルの引っ張り試験で得られる応力-ひずみ曲線から評価する。特にヤング率は、脳と同等(数 kPa)となる組成を決定し、脳との硬さのマッチングを重視する。

d)ゲルの形状再現の評価:水分によるハイドロゲルの膨化によって、ゲルが周囲に与える圧力、さらにそれによって得られる脳内および脳表での摩擦力(抵抗)の関係を明らかにする。

(2)長期留置が組織反応と電極特性に及ぼす影響の検討

前年度に研究結果から、最適化したハイドロゲル電極を試作する。

a)ラットの頭蓋内にハイドロゲル電極を留置し、急性期・2週間・1ヶ月の時点で、電極インピーダンス・脳波信号の質・炎症反応・組織変化を評価する。従来のシリコン基板電極を留置した群を対照として比較研究を行う。脳内留置と脳表留置の2種類について検討する。各群10例。

b)よりヒトに近い頭蓋内環境のモデルとして、ブタを用いて長期留置試験を行う。頭蓋内にハイドロゲル電極を留置して、3ヶ月・6ヶ月時点で、電極特性・組織変化を評価する。シリコン基板電極を対照群として、脳内留置と脳表留置の2条件で比較研究を行う。各群4例。

(3)ヒトにおける安全性の確認

臨床的に頭蓋内電極留置を行うてんかん患者(n = 6)を対象に、切除予定部位の脳表あるいは脳内にハイドロゲル電極を追加で留置する。約2週間の留置期間における、組織学的影響と電気的特性の変化を評価する。同時に留置される従来電極との比較検討を行い、ゲル電極の安全性と優位性を評価する。

4. 研究成果

ハイドロゲル電極の最適化を検討した。40%の poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT)と60%の polyurethane(PU)で構成されたハイドロゲル電極を作成し、機械的特性を明らかにした(図1)。また、物理的負荷を与えた状態、生理的水分の存在下で電気伝導性が保たれることを確認した。3D プリンタを用いて作成した脳の実形状モデルにて、脳表および脳溝内にハイドロゲル電極を挿入し、ハイドロゲルの膨張による脳への加圧が正常脳圧内に保たれることが確認された。脳表に留置および脳内に刺入したハイドロゲル電極を抜去する際に生じる摩擦係数が十分に小さく、脳実質に与える損傷が最小限であることが示された。

これまでの成果をもとに、脳外科手術中の臨床使用を想定し、ヒトの切除予定脳を対象にした性能評価試験を計画し、倫理申請を行い承認された(国立精神・神経医療研究センター承認番号 A2017-041)。これを目的に、臨床使用を想定した電極を設計したが、臨床研究法が制定されたた

めに、本研究費では臨床試験の実施が困難になった。現在、将来的な臨床試験を見据えた開発を目的に、AMED 先端計測分析技術・機器開発プログラム（課題番号：AMED181114「ハイドロゲルを基材とする頭蓋内有機物電極の開発」）の支援を受け、研究開発が継続されている。これまでの研究成果は、「Hydrogel-Based Organic Subdural Electrode with High Conformability to Brain Surface」（Shuntaro Oribe, Shotaro Yoshida, Shinya Kusama, Shin-ichiro Osawa, Atsuhiko Nakagawa, Masaki Iwasaki, Teiji Tominaga, Matsuhiko Nishizawa）と題して Scientific Reports 誌に投稿し、リバイズ中である。

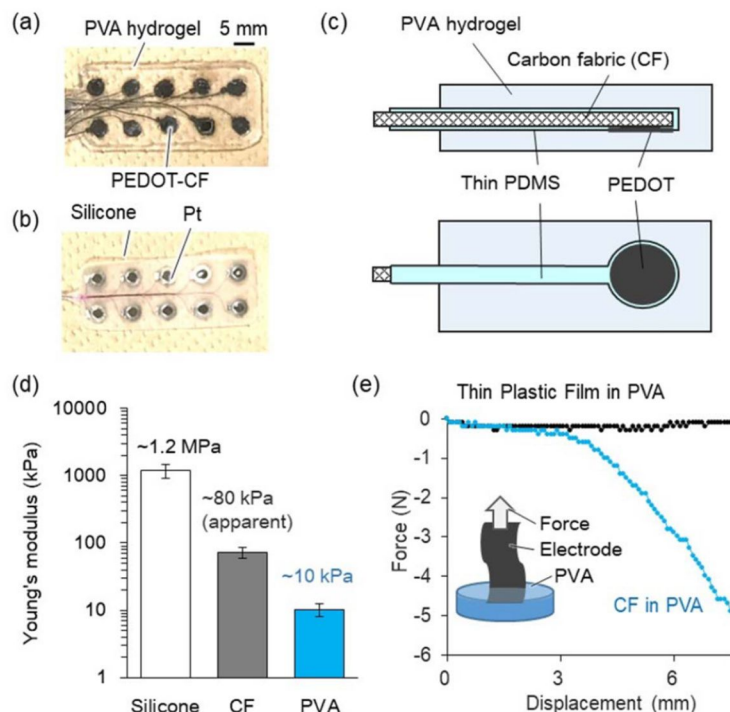


図1：ハイドロゲル電極（a,c）と従来型シリコン電極（b）の比較．ハイドロゲル電極の素材はヤング率が低く（d）引張り試験にて対応の柔軟性がある（e）ことが示された。PVA: Polyvinyl alcohol, PEDOT: poly(3,4-ethylenedioxythiophene), PDMS: Poly(dimethylpolysiloxane)．

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Iwasaki M, Jin K, Nakasato N, Tominaga T: Non-invasive Evaluation for Epilepsy Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 56:632-640, 2016
DOI: 10.2176/nmc.ra.2016-0186

〔学会発表〕(計 1 件)

中川敦寛、西澤松彦、岩崎真樹、長峯邦明、遠藤俊毅、大沢伸一郎、新妻邦泰、遠藤英徳、加藤健吾、香取幸夫、富永悌二． 高い生体密着性と電気刺激能力を両立する非磁性電極の開発に向けた基礎研究． 第27回脳神経外科手術と機器学会（2018年）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：中川 敦寛

ローマ字氏名：NAKAGAWA Atsuhiro

所属研究機関名：東北大学

部局名：大学病院

職名：特任教授

研究者番号(8桁)：10447162

研究分担者氏名：長峯 邦明

ローマ字氏名：NAGAMINE Kuniaki

所属研究機関名：山形大学

部局名：大学院有機材料システム研究科

職名：准教授

研究者番号(8桁)：00551540

(2)研究協力者

なし

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。