

令和 3 年 10 月 26 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K20101

研究課題名(和文)筋再支配神経ネットワークを駆動するフレキシブルマイクロデバイスの創製

研究課題名(英文)Flexible micro device to drive embryonic motor neurons for activity of denervated muscle

研究代表者

長谷川 泰久(Hasegawa, Yasuhisa)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：70303675

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文):本研究では、末梢神経に対し電気刺激を行うことで筋収縮を誘発し、機能的な運動を制御可能とする生体内完全埋込フレキシブルマイクロデバイスの創製を目的として研究を行った。その結果、脛骨・腓骨神経の選択的刺激によるラット足関節の底背屈運動を実現し、刺激強度の調整による足関節角度制御を実現した。

さらに、神経組織の癒着化を防ぎ長期間安定した神経電気刺激の実現のため、電極細径化を行った。ポリイミドフィルムを用いた幅500ミクロンの2極電極、及びフォトレジストSU-8を用いた厚さ20ミクロン、幅50ミクロンの2極電極、の2つのフレキシブル電極を作製し、どちらも脛骨・腓骨神経への挿入に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

事故などにより末梢神経を損傷した際、運動機能や感覚能力の重篤な低下や完全な喪失が生じる。本研究では、研究協力者の平田らが有する麻痺筋の神経ネットワーク再支配技術を用いて、末梢神経を人工的に刺激することによる機能的な運動の再建を行っている。この手法では、筋を直接刺激するのではなく神経を介することで、低い刺激強度によって複数の筋活動を選択的に制御できた点に学術的意義がある。また、本研究で実現した完全埋込型無線給電デバイスによる複数神経の電気刺激は、神経再接続手術による運動機能回復が困難である患者に対し機能的な運動の回復を実現できる新たな治療法としての可能性を示しており、大きな社会的な意義を有する。

研究成果の概要(英文):Recently, transplantation of embryonic motor neurons into peripheral nerve combined with Functional Electrical Stimulation (FES) has been used to restore functional muscle activity for denervated muscle after peripheral nerve injury. However, conventional electrode could not achieve multiple stimulation of nerves and stable FES for long term because scar tissue was generated around the electrode.

In this research, a wirelessly powered neurostimulator with two electrodes was developed. The neurostimulator uses a magnetic field resonance method to supply power wirelessly from a transmitter coil to a receiver coil. The receiver coil is connected to peroneal/tibial nerves, and implanted into a rat body. Planter/dorsal flexions of rat ankle was generated by the developed neurostimulator. Flexible micro electrode was also developed to prevent scar tissue generation using a polyimide film. Insertion of fabricated micro electrode into a rat peroneal and tibial nerves was achieved.

研究分野：ロボット工学

キーワード：生体内埋込装置 フレキシブルマイクロ電極 機能的電気刺激 末梢神経電気刺激

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

事故などにより末梢神経を損傷した際、運動機能や感覚能力の重篤な低下や完全な喪失が生じる。研究協力者の平田らは、ラットの坐骨神経を切断し、末梢神経内に運動神経系前駆細胞を移植することで神経ガングリオンと呼ぶ中枢神経構造を構築し、外部からの電気刺激により骨格筋に対する神経ネットワークの再支配に成功している(S. Kurimoto et al., *J. Tissue Eng Regen Med*, vol. 10, pp. E477-E484, 2016)。本手法による神経ネットワークの再支配は、不随となった筋の機能低下を抑制することができ、新たな運動麻痺の治療法として注目されている。更に、筋を直接刺激するのではなく神経を介することで、運動単位レベルで筋活動を制御でき、筋収縮力の高精度な制御が期待できる。

しかし、電気刺激のための電極は、ステンレスワイヤをシリコンで神経に直接接着しているため、①癒着が生じ電気刺激が可能な期間が1日にも満たなく、②有線であることから感染症のリスクが高く、③単極のため複数の神経軸索へ選択的に刺激することが不可能であることが問題である。そこで、長期間に渡り神経への電気刺激が可能かつ、生体内に完全に埋め込み、多チャンネルの電極を有するデバイスが求められている。

2. 研究の目的

神経が切断された筋組織に対して、運動神経系前駆細胞の末梢神経内移植により麻痺筋を再支配し筋組織を維持した状態にし、電気刺激を行うことで筋収縮を誘発し、機能的な運動を制御可能とする筋再支配神経ネットワーク駆動用の生体内完全埋込フレキシブルマイクロデバイスを創製することを目的とする。

3. 研究の方法

生体内に電子機械デバイスを埋め込む際は、①癒着の生成を抑制し、6ヶ月以上の長期に渡って電気刺激が可能な高い生体適合性を有すること、②運動等を阻害しない柔軟性を有すること、③無線給電システムによる生体への完全埋め込みが可能であること、④運動単位レベルで神経束と十分に接合し、局所刺激可能な微細電極を有すること、が必要となる。これらを満たすため、マイクロ加工によるフレキシブルなマイクロ電極を作製し、電磁誘導を用いた無線給電によって体内へ完全に埋め込んだ状態で動作させる。

4. 研究成果

上記研究目的を達成するために、本研究では主に下記の2点について研究を行った。

(1) 複数の神経を刺激可能な完全埋込型多極無線給電デバイス

(2) 癒着の抑制を目指したフレキシブルマイクロ電極

各項目について、研究成果を以下に記す。

(1) 複数の神経を刺激可能な完全埋込型多極無線給電デバイス

無線給電による末梢神経刺激用デバイスには、主に下記の2つの技術課題が挙げられる。①複数の末梢神経を独立して刺激するために、体外からワイヤレスで刺激する神経の選択と刺激強度の制御を行う必要がある。②空間的余裕の少ないラット皮下に埋め込むため、20mm四方、薄さ5mm程度までデバイスを小型化する必要がある。これらの課題から、bluetooth等の無線設備導入によるデバイスの大型化は望ましくないため、本研究では磁界共鳴方式による電力供給信号を刺激電極の選択及び刺激電流の調整にも用いた。この手法では給電信号の周波数を刺激電極の選択に、信号振幅を刺激強度の調整に割り当てることで複数電極の選択及び刺激強度の調整を給電信号のみで可能としている。

上記の手法を基に、脛骨神経及び腓骨神経への選択的な刺激を行うための2極末梢神経刺激デバイスを作製した。製作したデバイスを図1に示す。このように、直径19mm、厚さ4mmとラット体内に完全埋込可能なサイズまで小型化した。このデバイスでは、送受信回路の共振周波数を100kHzとし、90kHz/110kHzの2種類の給電周波数を設定した。受電回路に周波数フィルタ回路を組み込むことで、給電周波数によって刺激する神経の選択を可能とした。具体的には、給電信号が90kHzの場合は腓骨神経を、110kHzの場合は脛骨神経を刺激するよう回路設計を行った。また、神経刺激信号は機能的電気刺激(FES)で使用されている30Hzの矩形波とした。

製作したデバイスを用いて、ラット足関節の底背屈制御実験を行った。麻酔下のラットに対して、脛骨神経(底屈を支配)、腓骨神経(背屈を支配)それぞれに電極を挿

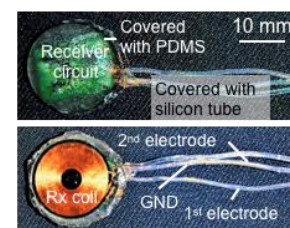


図1 作製した末梢神経刺激用受電デバイス



図2 腓骨・脛骨神経への刺激結果
左：刺激なし、中：脛骨神経刺激、
右：腓骨神経刺激

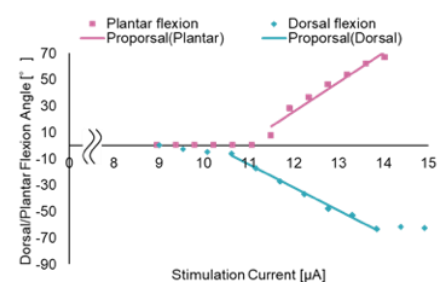


図3 刺激電流と底背屈角度の関係

入し、後肢は負荷がない状態で実験を行った。

図 2 に実験において確認されたラット後肢の底背屈の様子を示し、この実験から得られた刺激電流と底背屈角度の関係を図 3 に示す。脛骨神経刺激では、刺激電流が 11.5 μA ~14.0 μA の範囲で底背屈角度が 0°~67.0°まで変化し、腓骨神経刺激では、刺激電流が 9.6 μA ~14.9 μA の範囲で背屈角度が 0°~62.8°まで変化した。底屈・背屈共に、屈曲角度が刺激電流におおむね線形比例し、刺激電流の大きさが等しい場合は屈曲角度もほぼ同じであることを確認した。刺激電流 I に対する底背屈角度 θ_p 、背屈角度 θ_d の線形近似式は下記のように表すことができる。

$$\theta_p = 22.3I - 241.5 \quad (R^2 = 0.96) \quad (1)$$

$$\theta_d = 17.5I + 177.8 \quad (R^2 = 0.99) \quad (2)$$

このように、2つの神経を選択的に刺激し、足関節の底背屈角度を調整することに成功した。

(2) 癒痕の抑制を目指したフレキシブルマイクロ電極

末梢神経に挿入し電気刺激を行うための電極として、癒痕抑制のためには電極の細径化が重要である。そこで、本研究ではフィルム上に筋電極を作製することで、フレキシブルマイクロ電極の作製を行った。本研究では、500 μm 及び 50 μm 幅の 2 種類の電極を作製した。

まず、500 μm 幅の電極について説明する。脛骨神経及び腓骨神経を刺激するために、ポリイミドフィルム上に 2 つの金電極を有するマイクロ電極を作製した。図 4 に電極のデザインを示す。ポリイミドフィルムの厚さは 125 μm であり、神経への挿入部は幅 500 μm である。電極の作製手順は下記の通りである。まず、ポリイミドフィルム上にポジティブフォトレジスト AZ5124 をスピコートし、電極部分のみ露光することで取り除く。次にスパッタリング装置によって金をスパッタし、AZ5124 をアセトンに溶かすことで金電極をポリイミドフィルム上に作製する。レーザー加工機を用いてポリイミドフィルムをカットしネガティブフォトレジスト SU-8 3010 をスピコートする。絶縁膜を設けたい箇所のみ露光し現像することで SU-8 の絶縁膜を作製し、フレキシブル電極が完成する。図 5 に作製したフレキシブルマイクロ電極を示す。このように、コネクタを介してフレキシブルマイクロ電極と受電デバイスとを接続することができ、受電デバイスが生成した神経刺激信号をフレキシブルマイクロ電極によって神経へと伝えることができる。

図 6 に作製したフレキシブルマイクロ電極を脛骨神経及び腓骨神経に挿入した結果を示す。電極の挿入については、脛骨神経及び腓骨神経をそれぞれメスにより切開し、切開した箇所にて 500 μm 幅の電極を挿入することで実施した。その結果、図 6 に示すように、脛骨・腓骨神経に作製したフレキシブルマイクロ電極を挿入し、設置することに成功した。

さらなる細径化のために、SU-8 を基板とする 50 μm 幅の電極を設計し、作製した。図 7 に電極のデザイン及び作製結果を示す。この電極では、土台部分をフォトリソグラフィー加工によって作製することにより、50 μm 幅の電極を作製することに成功した。また、作製した電極を切開した脛骨・腓骨神経内に挿入することに成功した。

本研究では末梢神経損傷患者の運動機能再建のため埋込型多チャンネル FES デバイスを開発した。このデバイスは給電に用いる信号を刺激電極・刺激電流の操作に利用することでデバイスの小型化を図っている。開発したデバイスを用いてラット後肢の底背屈制御実験を行い、底屈時・背屈時それぞれの神経刺激電流と屈曲角度がほぼ線形関係であることを確認した。また、電極を挿入した神経の癒痕化を抑制するため、電極の細径化についても研究を行った。2 極のフレキシブルマイクロ電極を作製し、脛骨神経及び腓骨神経への挿入に成功した。今後は、受電デバイス及びフレキシブルマイクロ電極を体内に完全に埋め込み、デバイスの使用可能期間を評価することが必要である。

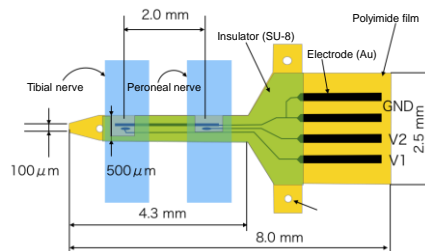


図 4 フレキシブルマイクロ電極のデザイン

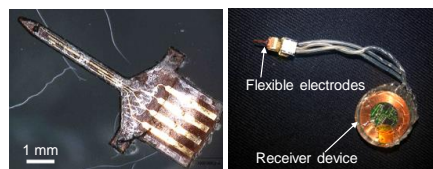


図 5 作製した 500 μm 幅フレキシブルマイクロ電極 (左)、受電デバイスとの接続 (右)

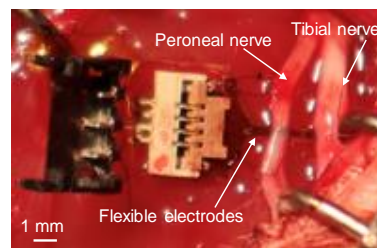


図 6 マイクロフレキシブル電極の脛骨・腓骨神経への挿入

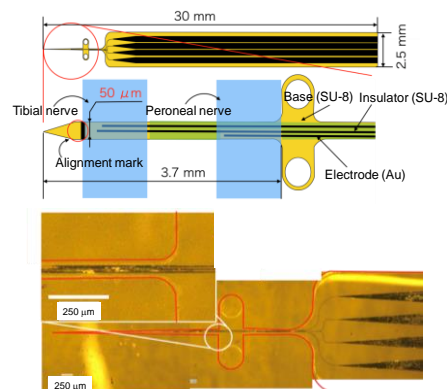


図 7 50 μm 幅フレキシブルマイクロ電極のデザイン (上)、作製結果 (下)

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 4 件)

- ① T. Miyamoto, M. Takeuchi, T. Nakano, T. Aoyama, S. Kurimoto, H. Hirata, Y. Hasegawa, Peripheral Nerve Stimulation Device Enabling Adjustment of Stimulation Voltage, 2018 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS), pp. 328-330, 2018.
- ② 宮本恭寛, 竹内大, 青山忠義, 長谷川泰久, 中野智則, 栗本秀, 平田仁, 刺激電圧を調整可能とする末梢神経デバイス, 第 36 回日本ロボット学会学術講演会, 2018.
- ③ T. Miyamoto, M. Takeuchi, T. Nakano, T. Aoyama, S. Kurimoto, H. Hirata, Y. Hasegawa, In vivo test of inductively powered neurostimulator, 2017 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS), pp. 1-3, 2017.
- ④ 宮本恭寛, 佐野正人, 長谷川泰久, 中島正博, 竹内大, 平田仁, 中野智則, 末梢神経刺激用の皮下埋め込み無線給電デバイス, ロボティクス・メカトロニクス講演会 2017, 2017.

[その他]

ホームページ等

<http://www.mein.nagoya-u.ac.jp/ja/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：青山 忠義

ローマ字氏名：(AOYAMA, tadayoshi)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：大学院工学研究科

職名：助教

研究者番号 (8 桁)：00569337

研究分担者氏名：竹内 大

ローマ字氏名：(TAKEUCHI, masaru)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：大学院工学研究科

職名：特任助教

研究者番号 (8 桁)：20713374

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：平田 仁

ローマ字氏名：(HIRATA, hitoshi)

研究協力者氏名：栗本 秀

ローマ字氏名：(KURIMOTO, shigeru)

研究協力者氏名：中野 智則

ローマ字氏名：(NAKANO, tomonori)

研究協力者氏名：徳武 克浩

ローマ字氏名：(TOKUTAKE, katsuhiko)

※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。