

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：82636

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05380・20K20387

研究課題名（和文）超多点化と生体適合性の制御による神経電極の新展開

研究課題名（英文）Research for the next generation neural electrodes -Super multi-channel recording and biocompatibility-

研究代表者

鈴木 隆文（Suzuki, Takafumi）

国立研究開発法人情報通信研究機構・未来ICT研究所脳情報通信融合研究センター・室長

研究者番号：50302659

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 20,000,000円

研究成果の概要（和文）：BMIの実現には長期間安定した多点神経信号計測が必要であるが、従来型の固い神経電極ではそれが困難であった。それは電極が脳に比べて固く、呼吸等による微妙なずれが継続的なストレスとなるためである。さらに免疫反応等により計測の質は徐々に劣化しそれも長期計測を妨げる要因となっている。我々は柔軟な糸型の電極と柔軟な表面型の電極に着目した。糸型電極は単体では脳への刺入が困難であるためタングステン針による補助により刺入し、試作した糸型電極の計測性能について評価を行った。さらに我々は表面型の電極を開発するとともに、生体の脳表に埋め込んだ表面電極をガラス窓越しに観察できる実験系を開発しその有効性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経系と直接の情報入出力を行うBMI技術が近年注目を集めているが、その実現のためには、神経系と外部機器との間で、超多点で長期間・安定・安全に情報入出力可能なデバイスが必要不可欠である。本研究では「生体と超多点神経電極との間の界面及び相互作用」を「時空間的」に制御・評価することを目指した。主にマクロ的な形状面での取り組みとして、柔軟な糸型の刺入型電極について試作と評価を行い、スパイク信号等の計測性能を示した。また脳表への表面型多点柔軟電極の埋込後の時間的変化を直接観察可能な実験系を構築して有効性を実証した。これらの成果は学術的意義だけでなく、BMIへの応用など社会的意義も大きいものである。

研究成果の概要（英文）：For the realization of Brain-Machine Interface (BMI), long-term stable multichannel recording is required, but conventional rigid neural electrodes do not ensure it. They have higher stiffness than the brain, which leads to continuous stress on the interface due to slight movements of the brain caused by breathing, etc. Furthermore, the electrode performance deteriorates due to chronic immune reactions, making long-term stable measurement difficult. In this study we focused on flexible thread-type and surface-type neural electrodes. Since the thread-type neural electrode cannot be inserted by itself, a method of temporary insertion using a rigid guide such as a tungsten needle was used. We investigated the measurement capability of flexible thread-type neural electrodes. We also developed surface-type flexible electrodes and succeeded in direct observation of the electrodes implanted on the surface of the brain through a glass window.

研究分野：神経工学

キーワード：神経電極 BMI 生体適合性

### 1. 研究開始当初の背景

ブレインマシンインタフェース (BMI) を実現するためには、長期間にわたり安定した多点神経信号計測が必要であるが、従来型の固い神経電極ではそれが困難であった。それは電極が脳に比べて固く、呼吸等による微妙なずれが継続的なストレスとなるためである。さらに免疫反応 (炎症反応) 等により電極の計測は徐々に劣化しそれも長期安定計測を妨げる要因となっている。

このために本研究では、「生体と超多点神経電極との間の界面及び相互作用」を「時空間的」に制御・評価することを提案する。これに向けて下記の課題解決のための基盤技術開発に取り組む。

- ・課題(1)マクロ的には柔軟・微細化により組織親和性を向上し、ミクロには表面特性を場所及び時間特異的に制御することにより、炎症反応や接着特性、接触特性を制御する神経電極の開発

- ・課題(2)組織刺入時には固く、刺入後には柔軟に変化しつつ、一定の期間は周囲組織との炎症反応を抑える神経電極の開発

### 2. 研究の目的

上述の課題の解決に向けた基盤技術開発として、我々は柔軟な糸型の電極及び柔軟な表面型の多点高密度電極を対象として研究を行った。

まず課題(1)への対応としては、柔軟な糸型の神経電極を設計、試作し生体を対象とした評価実験により、計測性能を評価する。また同時に課題(2)への対応として、刺入時の硬化方法についても検討を行う。

課題(1)、課題(2)に共通する長期埋込時の炎症反応を検討するために、脳表への埋込後の神経電極の様子をガラス窓越しに長期間観察可能な実験系の開発を目指すこととした。

### 3. 研究の方法

#### ●柔軟神経電極作成工程

いずれの課題においても、柔軟神経電極は図1のプロセスによって作成した。ただし図1は電極金属を金としたときのプロセスであり、金層のパターニングは金溶解液によるエッチング法によって行っている。電極金属を白金とする場合には、白金層のパターニングはリフトオフ法により行った。つまり、事前にレジストをパターニングし、スパッタによる白金薄膜生成後に、レジストを溶解させることでレジスト上の白金を除去している。

2層のパリレン C (ポリクロロパラキシレン) によって電極金属が挟まれた構造であり、上層のパリレン層の開口部 (窓部分) が電極として機能する。

#### ●糸型電極

様々な形状の糸型電極を設計・試作した。糸型電極は柔軟であり単体では脳への刺入が困難であるため、特に当初はその刺入方法として PEG 等のコーティング材料による効果等も検討したものの再現性などの課題が残ることから本研究では、タングステン針による一時的な補助により刺入することとした。ゼラチン等を対象とした予備実験により再現性が良好な刺入プロセスを確立し、試作した糸型電極の計測性能について評価を行った。

評価に用いた電極は 8 本の糸を持ちそれぞれ 4 つの電極を持つ構造のものであり、電極開口部サイズは 25 ミクロン四方とした。配線幅と配線間隔幅はそれぞれ 15 ミクロンとした。各糸部分の幅は 152 ミクロンである。タングステン針と同時に刺入を行い、タングステン針のみを引き上げ、糸型柔軟神経電極を残した。電気生理評価実験においては、硬膜上からラット体性感覚野・前肢、後肢領域に糸型電極を刺入し、前肢・後肢への電流刺激に対

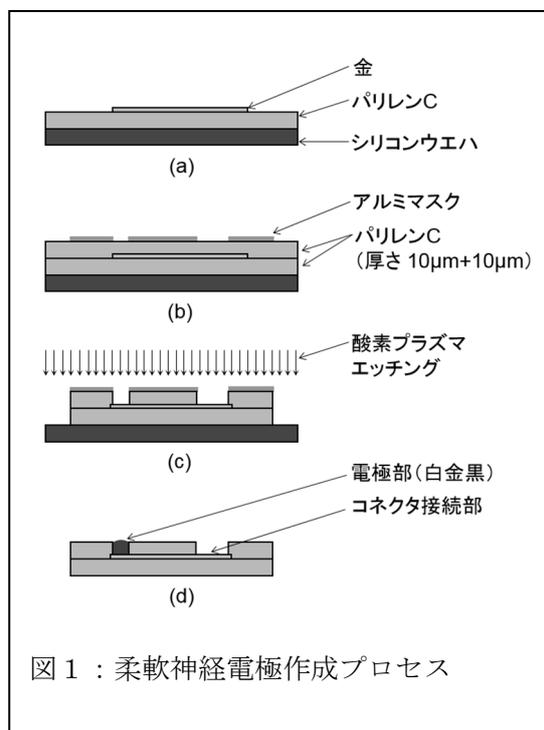


図1：柔軟神経電極作成プロセス

する体性感覚誘発電位 (SEP) の計測を行った。

#### ●表面型電極

さらに我々は様々な形状の表面型の電極を設計し、上述のプロセスで試作するとともに、評価を行った。さらに生体の脳表に埋め込んだ電極をガラス窓越しに長期間直接観察できる実験系の開発を行った。

#### 4. 研究成果

#### ●糸型電極

ゼラチンを用いた糸型柔軟電極刺入予備実験において、タングステン針の先端と糸型柔軟神経電極の先端が一致していることを確認した。また、タングステン針を抜く際に糸

型柔軟神経電極も上昇するものの、糸型柔軟神経電極のみ残すことが可能であることが示された。ラット脳においても糸型柔軟神経刺入に成功し、LFP (Local Field Potential) やスパイクを安定して計測できることが示された。

#### ●表面型電極及び観察系

生体の脳表に埋め込んだ電極をガラス窓越しに長期間直接観察できる実験系を構築し、さらにOCTと組み合わせることで、神経電極と皮質の断面図を得ることができていることが示された。この観察系を用いることにより埋込後の神経電極周囲の状況、新生組織の厚み、計測した神経電極の経時の変化を得ることができた。神経電極の生体適合性向上に向けた重要な一歩と考えられる。

#### 5. 研究組織

##### (1)研究代表者

鈴木 隆文 (SUZUKI, Takafumi)

国立研究開発法人情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター・室長

研究者番号: 50302659

##### (2)研究分担者 (2021年度まで)

田村 弘 (TAMURA, Hiroshi)

国立大学法人大阪大学・生命機能研究科・准教授

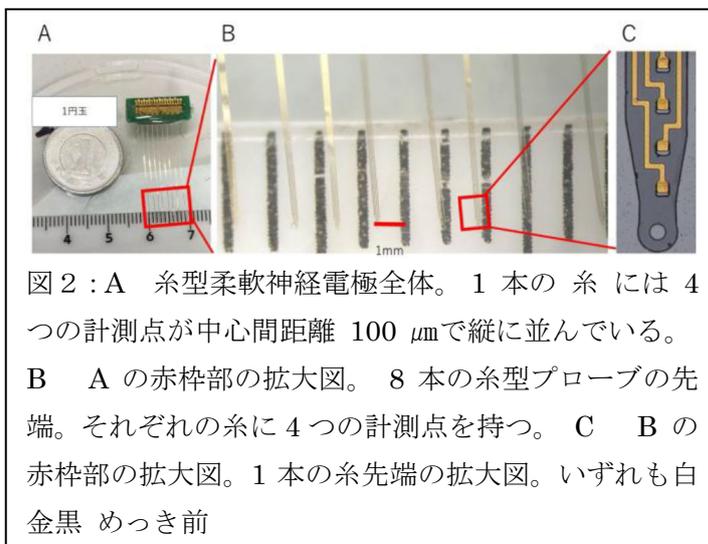
研究者番号: 80304038

##### 研究分担者 (2022年度のみ)

渡邊 慶 (WATANABE, Kei)

国立大学法人大阪大学・生命機能研究科・助教

研究者番号: 00772740



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 T. Kaiju, M. Inoue, M. Hirata, T. Suzuki	4. 巻 18
2. 論文標題 High-density mapping of primate digit representations with a 1152-channel $\mu$ ECoG array	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neural Engineering	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1741-2552/abe245	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 田川翔大朗, 海住太郎, 鈴木隆文	4. 巻 141(5)
2. 論文標題 ラットパレル野における高密度多点皮質脳波電極の評価	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 電気学会論文誌C	6. 最初と最後の頁 640-645
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1541/ieejeiss.141.640	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田川翔大朗, 海住太郎, 鈴木隆文
2. 発表標題 ラットパレル野を対象とした高密度多点皮質脳波電極の評価
3. 学会等名 電気学会マグネティックス/医用・生体工学合同研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木隆文
2. 発表標題 皮質脳波を用いたブレインマシンインタフェース-システム開発と脳科学的課題-
3. 学会等名 計測自動制御学会SI2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武圭佑, 深山理, 海住太郎, 鈴木隆文
2. 発表標題 皮質内系型柔軟神経電極の試作と評価
3. 学会等名 電気学会C部門神経工学研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田村 弘  (Tamura Hiroshi)  (80304038)	大阪大学・生命機能研究科・准教授   (14401)	
研究分担者	渡邊 慶  (Watanabe Kei)  (00772740)	大阪大学・生命機能研究科・助教   (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------