

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月 3日現在

機関番号：13801

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23700493

研究課題名（和文）形状記憶合金と MEMS 技術による

低侵襲で広範・高密度な皮質脳波計測技術の開発

研究課題名（英文）Development of a minimally-invasive ECoG measurement
employing smart metal and MEMS technologies

研究代表者

山川 俊貴（YAMAKAWA TOSHITAKA）

静岡大学・工学部・助教

研究者番号：60510419

研究成果の概要（和文）：低侵襲な手術で硬膜下に挿入可能で、かつ侵襲部位よりも広範な領域の皮質脳波を、従来の硬膜下電極に比べ高い空間分解能(高密度)で計測可能な電極アレイを開発した。生体への長期留置環境を模擬したファントム実験において、電極の電気特性を評価し、生体への長期留置に耐える耐久性と安全性を備えていることを確認した。また、サルを用いた動物実験において、その留置手法の安全性と試作デバイスの脳波計測機能を実証した。

研究成果の概要（英文）：An electrode array which can be implanted with a minimally-invasive procedure and measures ECoG of a wider cortical region than the cranial window with a high spatial resolution have been developed employing MEMS fabrication technology. The safety and capability of the electrodes were confirmed in the phantom experiments which models subdural chronic implantation, and were evaluated with animal tests using monkeys.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：融合脳計測科学

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合脳計測科学

キーワード：脳活動記録（レコーディング）

1. 研究開始当初の背景

薬で発作を抑制できない難治性てんかん患者が全世界に約 1300 万人いると言われており（WHO 調べ）、根治療法は病巣を切除する外科手術しかない。その病巣を特定するためには、皮質脳波（脳表から直接記録する脳波）を 1～2 週間程度記録し異常脳波源を見つける必要があるが、この皮質脳波計測には硬膜下に電極を挿入・留置するための開頭手術が必要であり、極めて侵襲性が高い。NIRS や fMRI、MEG などを用いて非侵襲的に病巣を特定する手法が提案されてはいるが、どの手法を用いる場合でも前述の皮質脳波記録を併用することが原則とされている。しかし、この硬膜下電極は開頭範囲のみしか計測で

きない上、留置後の電極の位置変更や摘出には再度の開頭手術が必要となる。そのため難治性てんかんの外科治療においては、多くのケースで 2 回以上の開頭手術を余儀なくされている。

一方、これまで低侵襲で皮質脳波を計測する手法として、深部電極や帯状（ストリップ）電極を小さい開頭創から硬膜下に滑り込ませる方法が臨床で用いられることがあったが、これは一直線上の脳波しか計測できず計測部位を広範かつ平面状にカバーすることはできない。また帯状電極のような柔軟な電極を所望の位置に配置させるのは熟練した医師でも困難を極める。加えて、このような手法を用いても、眼窩底などの脳の裏側の部

位の計測は非常に困難である。そこで、これまで申請者は従来の硬膜下電極よりも低侵襲かつ空間分解能の高い皮質脳波記録用電極として、形状記憶合金(以下 SMA と表記)ガイドの上に6個の微小白金電極を実装した硬膜下電極アレイを開発した。この電極アレイは体温では非常に柔軟であるので、クモ膜や脳実質を傷つけることなく小さな穴から硬膜下に挿入可能である。またガイドを通電加熱し形状回復させることにより、所望の位置に各微小電極を配置する機能をもっている。アカゲザルの頭蓋骨に開けた直径7mmの穴を通して体性感覚野に各微小電極を配置し、低侵襲な皮質脳波(体性感覚誘発電位)の計測に成功した。

一方、従来数mmから1cm程度だったてんかん焦点の特定精度を向上するには、電極実装密度増加による皮質脳波計測の空間分解能向上が有用である。これを実現するためにフレキシブル基板上にMEMS技術を用いて微細電極を実装したものなどがあるが、これらの手法も侵襲部位より広い領域の皮質脳波を計測することは不可能であり、臨床応用は為されてされていない。申請者の技術と上記のような技術とを効果的に組み合わせることで、低侵襲かつ空間分解能が高い皮質脳波計測が可能になると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、低侵襲かつ高空間分解能な皮質脳波計測を目指し、SMAガイド上にMEMS技術を用いて微小電極を高密度に実装した硬膜下電極アレイを開発する。具体的に以下の研究を実施する。

(1) 電極および絶縁膜の材料探索とMEMS技術による微細電極実装

申請者はこれまで、電気的特性と機械的特性の両立のため電極材料として白金または白金イリジウム合金の極細線を用いてきたが、このような金属は蒸発温度が高く、必ずしも真空蒸着等の成膜技術に適しているとは言えない。そこで、ここでは電気的特性と機械的特性に加え、MEMS技術への適合性も持ち合わせた電極材料の探索を行う。

また、SMAガイドと電極および生体の電気的・熱的絶縁のために、PTFE(フッ素樹脂)による絶縁被覆を用いているが、MEMS技術利用による薄膜化のため、特にガイド通電加熱時の断熱特性が劣化する可能性が高い。そこで本手法に適した絶縁材料および膜圧、成膜方法を明らかにする。

同時に、これらの材料を用いて電極アレイとしてSMAガイド上に実装するMEMS技術を確立する。

(2) 電極の高密度実装ならびにガイドの記憶形状と電極配置の最適化による空間分解能の向上

ガイドの柔軟性を維持し、また外径の増大を防ぐ目的で、従来は1本のガイドに実装できる電極は12個に制限されていたが、MEMS技術による配線の微細化・薄膜化によりさらに多くの電極が実装可能になる。複雑な形状のガイド上に多数の電極を実装できれば、1本のガイドで広範かつ高空間分解能の皮質脳波計測が可能となり得る。そこで、少ないガイド数でmm単位の脳波源推定精度を達成する最適なガイドの記憶形状、電極配置を明らかにする。さらにこのような電極アレイについて、臨床応用を前提とした機能評価と安全性検証を行う。

3. 研究の方法

(1) 電極および絶縁膜の材料探索とMEMS技術による微細電極実装

① フレキシブル基板に模擬MEMS電極を実装して、電極ならびに配線部の電気的特性と機械的特性を評価した(材料Au、Pt、Pt-Ir等)。具体的には、生理食塩水中でのインピーダンス特性の評価、電極および配線の繰り返し曲げ耐性の評価を行った。

② SMAガイドを多種の絶縁膜材料(PTFE、ポリイミド、パリレン等)を用いて被覆し、電気的・熱的絶縁性を評価した。具体的には、材料、膜圧に対する電気的/熱的絶縁性の評価を行った。

③ SMAガイド上にMEMS電極アレイを試作し特性を評価した。具体的には、頭蓋内を模擬した生理食塩水中での電極ならびにフレキシブル基板、ならびにSMAガイドの電気的特性の評価と、動物実験を用いた皮質脳波計測機能の評価を実施した。

(2) ガイドの記憶形状と電極配置の最適化による空間分解能の向上

① フレキシブル基盤上に0.5mm~1mm間隔で電極を実装した高密度硬膜下格子状電極を作製し、1mm以上の空間分解能を達成する電極実装密度、ガイドの記憶形状および電極配置を明らかにした。また、それを実現するSMAガイドとMEMS電極アレイを試作し機能を評価した。

② 長期間(~3週間)の留置による脳組織に対する損傷の有無を細胞レベルで確認し、臨床実験に向けて本手法の安全性を検証した。

4. 研究成果

ポリイミド、PET、透明ポリイミド等の数種のフレキシブル基板材料に模擬MEMS電極を実装して、電極ならびに配線部の電気的特性と機械的特性を評価した。生理食塩水中でのインピーダンス特性の評価、電極および配線の繰り返し曲げ耐性の評価について評価を行った結果、フレキシブル基板材料として3層のポリイミド、配線材料としては銅箔が適当であり、また生体適合性向上のため銅箔

には金メッキを施すこととした。さらに、様々な形状のフレキシブル基板上に高密度に電極を実装した電極を作製し、1mm以上の空間分解能を達成する電極実装位置、頭蓋内での展開に適した基板形状を明らかにした。一方、高密度な電極実装によるチャンネル数の増加は臨床応用への即時性に乏しく、皮質脳波計測による機能診断においては1mmの空間分解能はオーバースペックであることから、本研究では最終的な電極間隔を5mm程度とすることとした。

SMAガイドを多種の絶縁膜材料(PTFE、ポリイミド、パリレン等)を用いて被覆し、電気的・熱的絶縁性を評価した結果、SMAガイドの被覆材料としては膜厚50umのPTFEチューブが適当であると判断した。SMAガイドの記憶形状については、多数の動物実験を通じて侵襲性や計測領域を評価し、サルへの留置に適した形状として直径2cmの円形の記憶形状を採用した。加えて、形状回復に十分でかつ絶縁被覆外部への熱伝導がない(脳組織への熱的損傷がない)通電加熱の条件を明らかにした。

SMAガイド上にMEMS電極アレイを実装し特性を評価した。電極、基板材料の各種インピーダンス特性評価を行い、電極は皮質脳波計測に適した値(1k Ω 程度)で、また基板材料の十分な絶縁性(10M Ω 以上)をもつことが確認できた。動物実験による電極機能の基礎的な評価(サル体性感覚誘発電位計測)により試作電極を用いて皮質脳波計測が可能であることを実証した。

特殊な基板形状をもつフレキシブル電極とSMAガイドを組み合わせた低侵襲硬膜下電極を、サル頭蓋骨に施した1cm以下の穿孔から硬膜下へ挿入・展開し、中心溝近傍に低侵襲に留置することに成功した。また、その低侵襲な留置下において、体性感覚誘発電位およびペニシリンGによって誘発したてんかん性放電を計測することに成功した。留置手術より3ヶ月以上経過しても脳波計測機能は十分なS/Nを保っている。また実験動物においても神経機能の低下等の影響は見られておらず、皮質組織への損傷はないと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

1. Yeting He, Masami Fujii, Takao Inoue, Sadahiro Nomura, Yuichi Maruta, Fumiaki Oka, Satoshi Shirao, Yuji Owada, Hiroyuki Kida, Ichiro Kunitsugu, Toshitaka Yamakawa, Tatsuji Tokiwa, Takeshi Yamakawa, Michiyasu Suzuki, "Neuroprotective Effects of Focal Brain

Cooling on Photochemically-Induced Cerebral Infarction in Rats: Analysis from a Neurophysiological Perspective," *Brain Research*, Vol. 1497, pp. 53-60, 2013年2月 (DOI: 10.1016/j.brainres.2012.11.041)

2. Masami Fujii, Takao Inoue, Sadahiro Nomura, Yuichi Maruta, Yeting He, Hiroyasu Koizumi, Satoshi Shirao, Yuji Owada, Ichiro Kunitsugu, Toshitaka Yamakawa, Tatsuji Tokiwa, Satoshi Ishizuka, Takeshi Yamakawa and Michiyasu Suzuki, "Cooling of the Epileptic Focus Suppresses Seizures with Minimal Influence on Neurologic Functions," *Epilepsia*, Vol. 53, No. 3, 2012年3月 (DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03388.x)

3. Toshitaka Yamakawa, Takeshi Yamakawa, S. Aou, S. Ishizuka, M. Suzuki, M. Fujii, T. Aoki, "Subdural Electroencephalogram Measurement with a Minimally-Invasive Procedure using an SMA-Manipulated Microelectrode Array," *Advanced Materials Research*, Vol. 222, pp. 313-317, 2011年4月 (DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.222.313)

[学会発表] (計15件)

1. Toshitaka Yamakawa, Toru Aoki, Takao Inoue, Masami Fujii, Michiyasu Suzuki, Takeshi Yamakawa, "A Minimally Invasive Brain-Machine Interface Employing Flexible Electronics," The 14th Takayanagi Kenjiro Memorial Symposium - Toward Advanced Imagine Science Creation, pp. S4-3-1~5, 浜松市, 2012年11月, 招待講演

2. Toshitaka Yamakawa, Toru Aoki, Takao Inoue, Masami Fujii, Michiyasu Suzuki, Takeshi Yamakawa, "Flexible Electronics for Diagnostics and Treatment of Intractable Epilepsy," 13th International Young Scientists Conference Optics and High Technology Material Science - SPO 2012, Kyiv(ウクライナ), 2012年10月, 招待講演

3. Tetsuya Iwano, Norbert Stuban, Toshitaka Yamakawa, Masatsugu Niwayama, "Measurement Sensitivity of Deep Artery on Transabdominal Fetal Pulse Oximetry", 34th Annual International IEEE EMBS Conference, 1 page (abstract), San Diego(米国), 2012年8月

4. Daisuke Wakabayashi, Kazuki Wakamori, Toshitaka Yamakawa, Masatsugu Niwayama, "Theoretical and Experimental Study for Determination of Characteristics of Bone Tissue Using

Diffuse Reflectance," 34th Annual International IEEE EMBS Conference, 1 page (abstract), San Diego(米国), 2012年8月5. Manato Kimura, Toru Aoki, Masatsugu Niwayama, Toshitaka Yamakawa, "Design and Electrochemical Characterization of Polyimide Based Subdural Grid Electrodes for Minimally-Invasive Implantation," 34th Annual International IEEE EMBS Conference, 1 page (abstract), San Diego(米国), 2012年8月

6. Toshitaka Yamakawa, Takeshi Yamakawa, Takao Inoue, Tatsuji Tokiwa, Shuji Aou, Toru Aoki, Yuichi Maruta, Masami Fujii, Michiyasu Suzuki, "Development of a Focal Brain Cooling Device for the Treatment of Intractable Epilepsy," International Conference on Advanced Materials, Science and Engineering 2012, Colombo(スリランカ), 2012年7月, 招待講演

7. Toshitaka Yamakawa, Takeshi Yamakawa, Takao Inoue, Tatsuji Tokiwa, Shuji Aou, Toru Aoki, Yuichi Maruta, Masami Fujii, Michiyasu Suzuki, "Cool the Brain: A novel strategy to control the abnormal brain activity," 12th International Young Scientists Conference Optics and High Technology Material Science - SPO 2011, Kyiv(ウクライナ), 2011年10月, 招待講演

8. Toshitaka Yamakawa, Takeshi Yamakawa, Takao Inoue, Shuji Aou, Tatsuji Tokiwa, Masami Fujii, Michiyasu Suzuki, "Minimally-Invasive Epileptogenic Focus Detection Using the Subdural Electrodes Manipulated by the Shape-Memory-Alloy Thin Wire," 2011 International Conference on Systems, Man, Cybernetics, pp. 701-705, Anchorage(米国), 2011年10月

9. Takao Inoue, Masami Fujii, Yeting He, Yuichi Maruta, Hiroyuki Kida, Sadahiro Nomura, Michiyasu Suzuki, Toshitaka Yamakawa, Tatsuji Tokiwa, Takeshi Yamakawa, Kenichi Hirano, Masanori Niiyama, Hiromi Yamazaki, "Development of a focal cerebral cooling system for the treatment of intractable epilepsy: An experimental study in cats and non-human primates," 2011 International Conference on Systems, Man, Cybernetics, pp. 691-695, Anchorage(米国), 2011年10月

10. Masami Fujii, Takao Inoue, Yeting He, Yuichi Maruta, Hirochika Imoto, Hiroyasu Koizumi, Sadahiro Nomura, Tatsuji Tokiwa, Satoshi Ishizuka, Takeshi

Yamakawa, Toshitaka Yamakawa, "Alternative treatment of intractable epilepsy with focal brain cooling -A review of our past studies-", 2011 International Conference on Systems, Man, Cybernetics, pp. 681-685, Anchorage(米国), 2011年10月

11. Toshitaka Yamakawa, Takeshi Yamakawa, Takao Inoue, Shuji Aou, Satoru Ishizuka, Masami Fujii, Michiyasu Suzuki, "Minimally-invasive ECoG recording using the novel subdural electrodes manipulated by a shape memory alloy guidewire," 29th International Epilepsy Congress, p.131 (abstract), Rome(イタリア), 2011年8月

12. Masami Fujii, Takao Inoue, Y. He, H. Imoto, N. Tanaka, T. Oku, Yuichi Maruta, H. Koizumi, S. Nomura, Y. Owada, T. Saito, Toshitaka Yamakawa, T. Tokiwa, Takeshi Yamakawa, Michiyasu Suzuki, "Alternative treatment of intractable epilepsy with focal brain cooling," 29th International Epilepsy Congress, p.55 (abstract), Rome(イタリア), 2011年8月

13. Toru Aoki, Akifumi Koike, Takaharu Okunoyama, Hisashi Morii, Shailendra Singh, Manato Kimura, Toshitaka Yamakawa, Hidenori Mimura, "Energy Discriminated X-ray CT using High Count Rate Photon," 2011 SPIE Optics + Photonics, San Diego(米国), 2011年8月

14. Manato Kimura, Akifumi Koike, Takaharu Okunoyama, Hisashi Morii, Shailendra Singh, Toshitaka Yamakawa, Hidenori Mimura, Toru Aoki, "Carrier Transportation Properties in M-p-n and Schottky CdTe Diode," 2011 SPIE Optics + Photonics, San Diego(米国), 2011年8月

15. Toshitaka Yamakawa, Genki Matsumoto, Toru Aoki, "A Low-Cost Long-Life R-R Interval Telemeter with Automatic Gain Control for Various ECG Amplitudes," Inter-Academia 2011, p.43 (abstract), Sucevita(ルーマニア), 2011年8月

[その他]

ホームページ等

<http://www.ipc.shizuoka.ac.jp/~ttyamak/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山川 俊貴 (YAMAKAWA TOSHITAKA)

静岡大学・工学部・助教

研究者番号：60510419

(2) 研究分担者

なし

(3)連携研究者
なし