

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12091

研究課題名(和文) 内耳蝸牛内電位駆動型の非常用電力体内給電システムの基盤技術開発とその評価

研究課題名(英文) Development and evaluation of the basic technology for an energy extraction system from biological battery including electrical potentials generated in the inner ear

研究代表者

館野 高 (Tateno, Takashi)

北海道大学・情報科学研究科・教授

研究者番号：00314401

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：

本研究では、生体内で生成される数10 mVの微小な電位を利用して、体内埋め込み機器とその蓄電系に電力を供給する非常用体内システムの基盤技術開発を目的とした。また、技術応用として、生体の組織・細胞内電位を長時間で計測し、その電圧源を用いて他の機器に電力を供給する技術の開発を目指した。特に、本研究では、開発したシステムを応用する対象として神経細胞インターフェースと音響センサを具体的に取り上げ、昇圧コンバータ回路を用いて生体内の微小電位を高電位に昇圧し、それらの機器に電力供給する基礎的な技術を開発した。その結果、数10 mVの直流電圧成分を数Vに昇圧し、電子機器を駆動する基盤的な技術を開発できた。

研究成果の概要(英文)：

In this study, we aimed to develop an emergency power supply system to implant devices and secondary batteries using the potentials (several decades of millivolts) maintained in our human bodies. In addition, to apply the technique to real biological systems, our research objective also included the development of the real-time recording systems of intercellular and extracellular potentials in the brain and the emergency power source to supply to the implants. Using a DC-DC boost converter circuit, in particular, we proposed the method in which the small potential was boosted, and the set-up potentials were subsequently supplied for the cellular/tissue interfaces including multielectrode array substances and acoustic piezoelectric sensors. As a result, we have developed the boost converter where several decades of millivolts in the DC voltage component was set-up into several volts, which can be used to supply to some electric devices.

研究分野：神経工学

キーワード：生体内電位 人工臓器 電力獲得

1. 研究開始当初の背景

近年、心臓のペースメーカーや人工内耳などの体内埋め込み機器装用者が増加傾向にある。また、最近では新たな人工臓器である人工網膜や精神疾患の治療法の一つとして脳深部刺激法が利用されている。こうした体内埋め込み機器には、電子部品を駆動するために、数 μW から mW の電力供給が常時不可欠である。また、近年、太陽光などの自然環境のエネルギーを効率的に取り出す環境発電素子の研究が行われている。

しかし、生体自体が作り出すエネルギーを積極的に獲得して利用する研究は始まったばかりと言える。特に、自然災害時の電力供給に限りがある場合に、生体内のエネルギー源で非常用電力の供給と充電が可能となれば、埋め込み機器の装用者は機器が完全に停止する不安から一時的にでも逃れることができると考えられる。したがって、装用者自身のもつ生体電源から体内埋め込み装置等へ電力を抽出して供給するシステムが開発されれば、非常に有用であると思われる。

2. 研究の目的

本研究課題では、生体内で生成および維持されている数十 mV 前後の微小な電位を利用して、体内埋め込み機器とその電源や蓄電系に電力を供給する非常用体内システムの基盤技術を開発することを目的とした。また、本研究課題の応用技術として、生体の組織・細胞内電位を実時間で計測し、その電圧源および信号源を用いて、他の機器に電力を供給する基礎技術の開発を目指した。

特に、内耳蝸牛の中央階が生成している数十 mV の電位を対象としてその電位を利用し、蓄電池に電力を蓄える技術の開発を想定したが、本研究課題の技術応用の対象範囲は、内耳に止まらず、低電位を生成する生体内の直流電源(電位)を広く研究対象としている。また、将来的に、生体が生成する交流電圧も研究の対象とする狙いがある。

本研究課題では、開発したシステムを応用する対象として、(1) 神経細胞インターフェースと(2)音響センサを具体的に上げ、(3)昇圧コンバータ回路を用いて、生体内の微小電位を高電位に昇圧し、それらの機器に応用する基礎的な技術を開発した。

3. 研究の方法

以下では、本課題の3つの構成要素(1-3)について、各々方法を述べる。

(1) 【細胞インターフェースモジュール】

生体内電位から取り出した電力を蓄電し、その電位を応用する対象として、神経組織刺激デバイスを試作した。特に、微細加工技術を利用して、脳刺激用の微小電極配列基板を試作した。実際の生理学実験に応用するために、各電極の特性を一定レベルのばらつきの範囲内に抑えるように、微細加工プロセス上

で工夫を行った。電極の試作は、主に、大阪産業技術研究所で行った。生理学実験においては、齧歯類の聴覚皮質を刺激・計測の対象として、その脳の周波数応答構造に基づき、特徴周波数の異なる複数の脳部位を刺激し、その応答を計測する実験を行った。

(2) 【音響センサモジュール】

生体内電位から取り出した電力を蓄電し、その電位を応用する第2の対象として、圧電材料を用いた音響センサを試作した。このモジュールは、感覚系人工臓器のフロントエンドに相当する。音響センサは、齧歯類の動物実験に応用するために、機械的な共振特性を有するダイアフラム(円板)構造とし、その共振周波数の範囲は、齧歯類の可聴域(1~70 kHz)とした。また、圧電材料を利用して 40 dB SPL 以上の音圧を検出できる感度を数値目標とし、音響センサの構造(ダイアフラムの直径と膜厚)を設計した。センサの試作は、主に、大阪産業技術研究所で行った。次に、音響センサの共振周波数と感度等の特性を評価するために、入力音の音圧や周波数と音響センサの電圧出力の間の関係を知る実験を行い、計測結果を解析した。特に、音響センサの微小な電圧出力は、センサの特性に適合した特殊な増幅器(チャージアンプ)回路を自作し、プリント基板上に実装し、計測時に利用した。

(3) 【昇圧コンバータ回路モジュール】

生体内の数 10 mV の直流電圧を模したモデル電気回路を試作した。次に、このモデル回路からの出力である小電圧を 2 ~ 3 V に増幅する電圧昇圧コンバータ回路を設計し、市販の電子部品を組み合わせて基板上に製作した。試作回路の特性を評価するために、モデル回路の電圧を入力し、その昇圧コンバータ回路の出力電位を計測した。

4. 研究成果

前節の各課題を実施し、各構成要素(モジュール)について、以下の結果を得た。

(1) 【細胞インターフェースモジュール】

微細加工技術を用いて、脳内の神経活動を電氣的に誘起し、計測するマイクロサイズの微小電極配列基板を試作した(図1)。実際の生理学実験に応用するために、各電極の特性を一定レベルのばらつきの範囲内に抑える工夫(酸素プラズマアッシング処理)を行った。また、刺激用の電源となる電圧出力制御機器と接続するコネクタ、および、支持基板を製作し、一連のインターフェースを完成した。

実際に、大脳皮質の周波数応答構造に基づき、特徴周波数の異なる複数の脳部位を刺激する実験を行った結果、細胞インターフェースによって神経活動を誘発することができた。誘発神経活動の確認には、フラビンタン

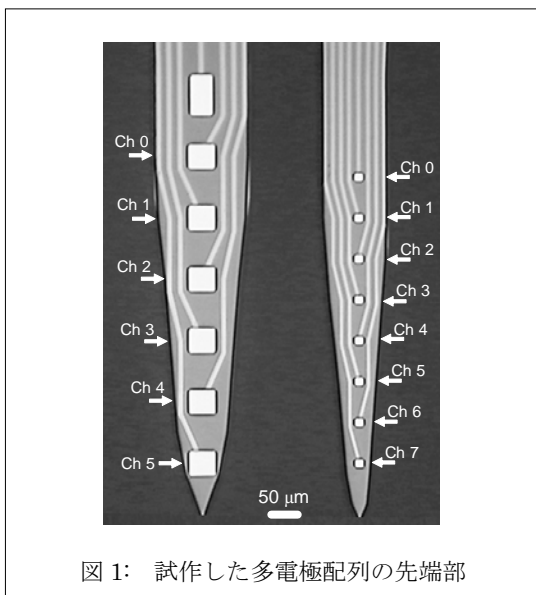


図 1: 試作した多電極配列の先端部

パク質蛍光イメージングと多配列電極を用いた細胞外電位波形の計測法を用いた。

(2) 【音響センサモジュール】

予備的な試作音響センサの評価結果に基づき、複数回のセンサデバイスの試作を行った。その後、その試作デバイスの特性評価を行った。その結果、各種の 40 dB SPL の入力音に対して、検出可能な出力信号を得ることができた。また、3 cm 程度の小型基板上に、その微小信号を増幅する信号処理回路を実装し、安定して信号増幅することが可能になった。

(3) 【昇圧コンバータ回路】

設計した回路構成に基づき、数 10 mV の電位を 3 V 付近に昇圧する回路をユニバーサル基板上に実装した (図 2A)。次に、その実装した回路の特性評価を行い、設計時の特性が概ね得られた。さらに、生体内の直流の電位を模して試作したモデル電気回路 (数 10 mV, 数 1 mA 程度) 出力を入力として、低電圧昇圧コンバータ回路の出力を計測した。その結果、約 3 V (数 10 ~ 100 μ A) の出力が安定して得られた (図 2B)。電力の獲得効率率は、約 12% であった。

(4) 研究結果のまとめ

本研究課題では、生体内の微小電位を利用して、電子機器に電圧を供給するシステムの基礎的な技術の開発を行った。実際に、電子デバイスに電源を供給するにあたっては、本研究で試作したシステムでは電力が小さいために、更なる改良が必要である。また、それらの電源を応用する対象として、音情報を抽出するフロントエンドとなる音響センサと細胞に電気的な情報を伝達するためのインターフェースを試作した。これらの機器との統合によって、体内埋込み機器への電力供給が可能かを検証するシステムを構築する

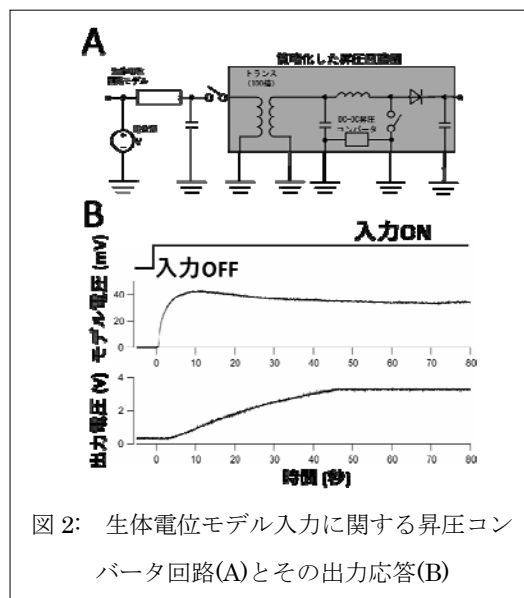


図 2: 生体電位モデル入力に関する昇圧コンバータ回路(A)とその出力応答(B)

ことが、今後の課題として残されている。

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 9 件)

1. S. Minusa, H. Osanai, and T. Tateno, Micromagnetic stimulation of the mouse auditory cortex in vivo using an implantable solenoid system, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 65, Issue 6 (2018) doi: 10.1109/TBME.2017.2748136. 査読有り.
2. H. Osanai, S. Minusa, and T. Tateno, Micro-coil-induced inhomogeneous electric field produces sound-driven-like neural responses in microcircuits of the mouse auditory cortex in vivo, *Neuroscience* (2017) Dec 12. pii: S0306-4522(17)30880-1. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.12.008. 査読有り.
3. M. Namikawa, A. Sano, and T. Tateno, Salicylate-induced suppression of electrically driven activity in brain slices from the auditory cortex of aging mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9:395 (2017) doi: 10.3389/fnagi.2017.00395. 査読有り.
4. J. Nishikawa, Y. Ohtaka, Y. Tachibana, Y. Yanagawa, H. Osanai, T. Haga, and T. Tateno, Flavoprotein fluorescence imaging-based electrode implantation for subfield-targeted chronic recording in the mouse auditory cortex, *Journal of Neuroscience Methods*, Vol. 26, Issue 293, pp. 77-85, Aug 2017 (2017) doi: 10.1016/j.jneumeth.2017.08.028. 査読有り.
5. Y. Yanagawa, K. Takasu, H. Osanai, T. Tateno, Salicylate-induced frequency-map

reorganization in four subfields of the mouse auditory cortex, *Hearing Research*, Vol. 351, August 2017, pp. 98-115 (2017); doi: 10.1016/j.heares.2017.06.003. 査読有り.

6. D. Yamamura and T. Tateno, Measurement of propagation velocity driven by current microstimulation in the mouse auditory cortex, *IEEJ Transactions on Electronics, Information and Systems*, Vol. 12, Issue S1, pp. S164-S170, First published: 5 June 2017 (2017); doi: 10.1002/tee.22446. 査読有り.
7. D. Yamamura, A. Sano, and T. Tateno, An analysis of current source density profiles activated by local stimulation in the mouse auditory cortex in vitro, *Brain Research*, Vol. 1659, pp. 96-112, 15 March (2017). DOI: 10.1016/j.brainres.2017.01.021. 査読有り.
8. Y. Yanagawa, H. Osanai, and T. Tateno, Transcranial flavoprotein-autofluorescence imaging of sound-evoked responses in the mouse auditory cortex under three types of anesthesia, *Neuroscience Letters*, Vol. 633, No. 28, pp. 189-195, October (2016). DOI: 10.1016/j.neulet.2016.09.021. 査読有り.
9. H. Osanai and T. Tateno, Neural response differences in the rat primary auditory cortex under anesthesia with ketamine versus the mixture of medetomidine, midazolam and butorphanol, *Hearing Research*, Vol. 339, pp. 69-79, September (2016); doi:10.1016/j.heares.2016.06.012. 査読有り.

[学会発表] (計 23 件)

1. H. Osanai, S. Minusa, T. Tateno, Microcoil-driven responses induced by magnetic stimulation spatially restricted to the local surface of the mouse auditory cortex in vivo, Annual meeting of Society for Neuroscience 2017 (SfN2017), 2017 年 11 月 13 日, Washington DC (USA).
2. 村上修一, 佐藤和郎, 高橋壮太, 舘野高, MEMS 中枢神経刺激用多電極インターフェースの作製とその評価, 第 34 回「センサ・マクロマシンと応用システム」シンポジウム, 2017 年 10 月 31 日~11 月 2 日, 広島国際会議場 (広島市).
3. 舘野高, 西川淳, 耳鳴の周波数地図再組織化 - 効率的符号化原理と聴覚系秩序の崩壊 -, 第 27 回 日本数理生物学会年会, 2017 年 10 月 6 日, 北海道大学 (札幌市).
4. 三幣俊輔, 長内尚之, 舘野高, 神経刺激のための埋込型微小磁気刺激システムの開発とその評価, 平成 29 年電気学会電子・情報・システム部門大会, 平成 29 年(2017 年)9 月 6 日~9 日, 高松市, サ

ンポートホール高松 (高松市).

5. 小杉倭弘, 西川淳, 浅井哲也, 舘野高, 聴覚皮質における時間周波数受容野の実時間推定法とその FPGA への実装, 平成 29 年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 平成 29 年(2017 年)9 月 6 日~9 日, 高松市, サンポートホール高松 (高松市).
6. 戸田聖人, 長内尚之, 舘野高, 耳鳴り誘導剤投与下のラット聴覚皮質における音刺激誘発電位応答のスペクトル解析, 平成 29 年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 平成 29 年(2017 年)9 月 6 日~9 日, 高松市, サンポートホール高松 (高松市).
7. 村上修一, 高橋壮太, 岩城 遼, 佐藤和郎, 田中恒久, 宇野真由美, 舘野高, 齧歯類動物向け聴覚中枢系補綴器の開発, 第 8 回集積化 MEMS 技術研究ワークショップ, 2017 年 7 月 26 日, 香川大学 (高松市).
8. 高橋 壮太, 村上修一, 佐藤和郎, 舘野高, マウス聴覚野の領域と層構造に特化したインターフェースにおける多点刺激デバイスの開発, 第 40 回日本神経科学大会, 2017 年 7 月 20 日, 幕張メッセ (千葉市).
9. 三幣 俊輔, 舘野高, 埋込型微小磁気刺激装置における神経活動誘発可能性の理論計算と実験による検討, 第 40 回日本神経科学大会, 2017 年 7 月 21 日, 幕張メッセ (千葉市).
10. 並川 稔, 舘野高, In vitro マウス聴覚皮質第 4/5 層の錐体細胞における磁気刺激誘発応答, 第 40 回日本神経科学大会, 2017 年 7 月 21 日, 幕張メッセ (千葉市).
11. 三幣俊輔, 舘野高, 聴覚皮質内因性信号の光計測法を用いた埋込型微小磁気刺激法による誘発神経応答評価, 電子情報通信学会, ニューロコンピューティング研究会, 2017 年 3 月 14, 機械振興会館 (東京).
12. D. Yamamura, S. Ayaka, and T. Tateno, An Analysis of Current Source Density Profiles Activated by Local Stimulation in the Mouse Auditory Cortex in Vitro, The 23rd International Conference on Neural Information Processing (ICONIP 2016), 2016, 10 月 16-21 日, 京都大学 (京都市).
13. H. Osanai and T. Tateno, Differential Effect of Two Types of Anesthesia on Sound-Driven Oscillations in the Rat Primary Auditory Cortex, The 23rd International Conference on Neural Information Processing (ICONIP 2016), 2016 年 10 月 16-21 日, 京都大学 (京都市).
14. S. Minusa and T. Tateno, Developing an Implantable Micro Magnetic Stimulation System to Induce Neural Activity in Vivo,

- The 23rd International Conference on Neural Information Processing (ICONIP 2016), 2016年10月16-21日, 京都大学(京都市).
15. H. Osanai and T. Tateno, Neural response differences in the rat primary auditory cortex under anesthesia with ketamine versus the mixture of medetomidine, midazolam and butorphanol, San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2016, The 46th Annual meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2016), Nov. 12-16, 2016, San Diego (USA).
 16. J. Nishikawa, T. Haga, Y. Tachibana, Y. Ohtaka, Y. Yanagawa, H. Osanai, and T. Tateno, Combining multi-unit recording and flavoprotein fluorescence imaging reveals field- and layer-specific sound-evoked neural responses in the rodent auditory cortex,” The 46th Annual meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2016), San Diego, Nov. 12-16, 2016, San Diego (USA).
 17. 西川淳, 羽賀健亮, 橘唯至, 大高友斗, 柳川 康貴, 長内尚之, 館野高, 多点電極計測とフラビンタンパク質蛍光イメージングにより明らかにされる齧歯類聴覚皮質における脳領域および層依存的な音誘発応答, 第39回日本神経科学大会, 2016年7月20-22日, パシフィコ横浜(横浜市).
 18. 柳川 康貴, 館野高, 3種の麻酔薬における経頭蓋フラビンタンパク質自家蛍光イメージングを用いたマウス聴覚皮質の音刺激誘発応答計測, 第39回日本神経科学大会, 2016年7月20-22日, パシフィコ横浜(横浜市).
 19. 西川淳, 館野高, 「聴覚皮質局所回路における誘発応答の計測とその制御」, 計測自動制御学会 ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2016, 大阪, 2016年11月3-5日(口頭発表・シンポジウム). 大阪国際交流センター(大阪市).
 20. 村上修一, 岩城遼, 佐藤和郎, 田中恒久, 宇野真由美, 館野高, 齧歯類実験動物における特定音波検知 MEMS センサの作製, 2017年第77回 応用物理学会秋季学術講演会, 2016年9月13~16日(発表日9月14日), 朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター(新潟市).
 21. 岩城遼, 村上修一, 佐藤和郎, 館野高, 齧歯類動物の聴覚中枢神経刺激に向けた周波数選択的音響センサの開発とその特性評価, 電子情報通信学会ニューロコンピューティング研究会, 2016年3月23日, 玉川大学(町田市).
 22. T. Tateno and A Sano, Spatial distribution patterns of short term potentiation induced by microelectrode stimulation in the mouse auditory cortex in vitro, 2015年10月20日, Society for Neuroscience (Chicago, USA).
 23. 佐野綾佳, 館野高, Sodium salicylate and muscimol differently regulate inhibitory synapses in the senescence accelerated mouse auditory cortex, 2015年7月29日, 日本神経科学大会, 神戸国際コンベンションセンター(神戸市).
- [その他]
ホームページ等
<http://tt-lab.ist.hokudai.ac.jp/www/index.html>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
館野 高 (TATENO, Takashi)
北海道大学・大学院情報科学研究科・教授
研究者番号: 00314401
 - (2) 研究分担者
村上 修一 (MURAKAMI, Shuichi)
大阪産業技術研究所・電子・機械システム研究部・電子デバイス研究室長
研究者番号: 70359420
 - (3) 連携研究者
佐藤 和郎 (SATO, Kazuo)
大阪産業技術研究所・電子・機械システム研究部・知能機械研究室長
研究者番号: 30315163