

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K21944

研究課題名（和文）機能的な運動を再建する埋込型筋再支配神経ネットワーク制御デバイスを創製

研究課題名（英文）Implantable device to control nerve network activation reinnervation for reconstruction of functional motion

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） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、神経が切断された筋組織に対して、運動ニューロンを注入し電気刺激を行うことで不随となった筋収縮を誘発し、他の健常部位の運動と連動して機能的な運動を再建することを目的とした、埋込型筋再支配神経ネットワーク制御デバイスについて研究を行った。作製した神経刺激デバイスを用いてラット後脚の底背屈運動制御を実施し、ビジュアルフィードバック制御を用いた底背屈運動のリアルタイム制御を実現した。さらに、生体適合性材料を用いたフレキシブルカフ電極を作製し、末梢神経と神経刺激装置との安定した接続による神経への機能的電気刺激を実現した。

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、損傷の部位や程度によって治療が困難となり、運動機能や感覚能力が低下または喪失する。本研究では、研究協力者の平田らが有する麻痺した骨格筋へ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電気刺激することによる機能的な運動の再建を行っている。本手法では、神経刺激による筋運動の生成を行うことで、低い刺激強度によって複数の筋活動を選択的かつ精密に制御することが可能である点に学術的意義がある。また、本研究は従来有効な治療法がなかった下位運動ニューロン障害に対する新たな治療法を提案するものであり、その実現には社会的にも大きな意義を有する。

研究成果の概要（英文）：In this study, a wirelessly powered multi-channel neurostimulator was developed with the purpose of applying selective FES to peripheral nerves: the peroneal nerve and the tibial nerve in a rat. The neurostimulator was designed that power could be supplied wirelessly, from a transmitter coil to a receiver coil. The receiver coil was connected to the peroneal and tibial nerves in the rat. The stimulation of the nerves was switched according to the frequency of the transmitter signal. Dorsal/plantar flexion of the rat ankle joint was selectively induced by the developed neurostimulator. The rat ankle joint angle was controlled by changing the stimulation electrode and the stimulation current using a visual feedback control system.

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 機能的運動再建

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、損傷の部位や程度によって治療が困難となり、運動機能や感覚能力が低下または喪失する。研究協力者の平田らは、ラットの坐骨神経を切断し、神経ガングリオンと呼ぶ中枢神経束を移植し、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、微弱な電気刺激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、現状では、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癒痕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電極部の精度が低く多極化して神経束の一部を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。そのため、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が動作するデバイスが求められている。

2. 研究の目的

本研究では、神経が切断された筋組織に対して、運動ニューロンを注入し電気刺激を行うことで不随となった筋収縮を誘発し、他の健全部位の運動と連動して機能的な運動を再建することを目的とした、埋込型筋再支配神経ネットワーク制御デバイスを創製する。生体内に電子機械デバイスを埋め込む際は、①癒痕の生成を抑制し、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、局所的に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、生体適合性材料を用いた高い親和性を持つフレキシブルな微細電極を作製し、電磁誘導を用いた無線給電によって電極を介して神経の刺激を行う。また、複数の神経軸索へ選択的に電気刺激を与え、健全な部位の運動と連動した所望の筋に任意の筋収縮力を誘発するマイクロデバイスを実現し、機能的な運動を再建する。ラットを用いた埋め込み実験により、各種性能を評価・確認する。

3. 研究の方法

本研究では、ラットによる動物実験にて脚部抹消神経に接続したマイクロデバイスが、無線給電により稼働し、筋収縮力制御が可能であることを確認する。生体適合性材料を用いて生体に近い柔軟性と密着性を実現するとともに、デバイスによる複数神経への選択的かつきめ細かな電気刺激調整を実現することで、ラットの運動制御を行う。

4. 研究成果

上記目的を達成するために、本研究では主に下記の3点について研究を行った。

- (1) 複数の末梢神経を選択的に刺激可能な多チャンネル神経刺激デバイス
- (2) ビジュアルフィードバック制御によるラット後脚の足関節角度制御
- (3) 生体適合性材料によるフレキシブルな神経-デバイスインターフェイス

(1)については、無線給電に用いる給電信号を用いて刺激する神経の選択および刺激強度の調整を可能とするシステムを構築した。具体的には、図1に示すようなコイルを介して電力の供給・受給ができる送電デバイス及び受電デバイスを作製し、給電信号の周波数によって刺激する神経を指定し、給電信号の振幅によって刺激する電流値を指定する方式を新たに開発した(図2)。この方式を用いると、周波数を刺激用の周波数に切り替えた時のみ神経刺激が行われるため、刺激周波数および刺激時間を任意に調整可能である。これにより、ラット足関節の底背屈運動を選択的かつ精密に制御することを可能とした。

(2)については、高速カメラを用いた生体の運動計測システムを用いてラット後脚の足関節角度をリアルタイムで計測し、目標角との誤差からラットの腓骨神経、脛骨神経への電気刺激量を調整するビジュアルフィードバック制

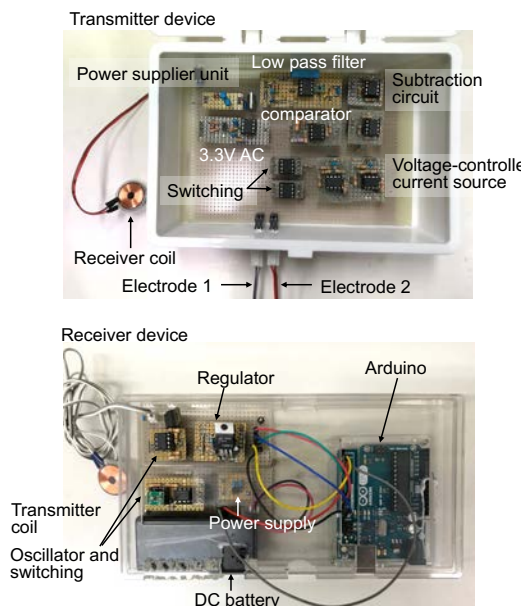


図1 神経刺激用送受電デバイス

御を行った。ラットの腓骨神経は足関節背屈運動を支配し、脛骨神経は足関節底屈運動を支配する神経であり、これらの神経への電気刺激量を調整することで、足関節の底背屈角度を制御することが可能となる。実験では、ラットの膝、足首、爪先にそれぞれマーカを貼り付け、高速カメラによってマーカ位置を検出することで足関節角度をリアルタイムに取得した。また、上記3つのマーカに加えてもう一つマーカ（ターゲットマーカ）を設け、膝、足首、ターゲットマーカが成す角度を目標角として設定することで、ターゲットマーカを動かすとリアルタイムで目標角が変更されるシステムを構築した。このシステムを用いて行ったラット足関節の底背屈運動制御について、図2に実験結果を示す。この実験では、ターゲットマーカを手で操作し、ターゲットマーカの位置に爪先位置が追従するように神経刺激量を調整し、ラット後脚の底背屈運動を制御した。その結果、底背屈を切り替えるような大きな運動、底屈または背屈運動の速く小さな運動のどちらもターゲットに追従しており、足関節の関節角度をリアルタイムで制御することに成功した。

(3)については、生体適合性材料を用いたフレキシブルなカフ電極の作製を行った。図4にカフ電極の作製手順を示す。まず、フォトリソグラフィ技術を用いてネガティブフォトレジストSU-8をシリコンウェハ上にパターンニングし、その上に生体適合性を有する液体シリコンゴム (LSR) を流し、固めることでマイクロチャネルを有するシリコンゴムシートを作製する。このシートとマイクロチャネルを有しないシリコンゴムシートを張り合わせ、マイクロチャネル内にステンレスワイヤを挿入することで神経に巻きつけた際にシリコンワイヤを通じて電気刺激を神経に印加できるようにした。最後に、カフ電極根元部分のステンレスワイヤをシリコンチューブによって被覆し絶縁することで、カフ電極が完成する。作製したカフ電極をラットの腓骨神経および脛骨神経に設置した時の写真を図5に示す。このように、カフ電極は神経に巻き付けた後、縫合糸によってカフを結びつけることにより神経への固定を行った。作製したカフ電極は柔軟性があり、ラット後脚が運動しても安定して神経への電気刺激を実施することが可能であった。

今後は、神経刺激デバイスの小型化による長期的な体内への留置を行い、カフ電極を含めた神経刺激システム全体の長期的安定性について評価を行っていく。また、刺激可能な神経数を増やすことで、複数の関節運動を制御し、歩行などの機能的な運動を神経刺激によって再建することを旨す。

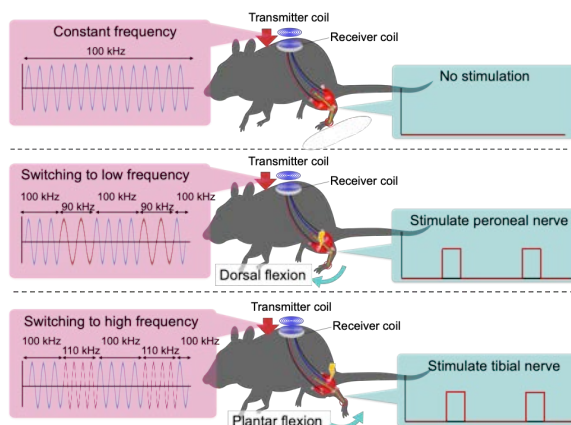


図2 給電信号を用いた選択的な神経刺激手法

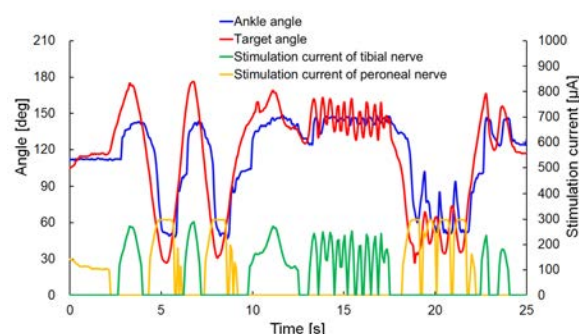


図3 ラット後脚底背屈運動性の制御結果

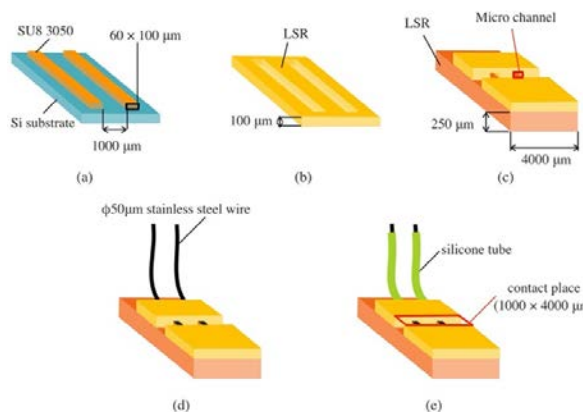


図4 フレキシブルカフ電極の作製手順

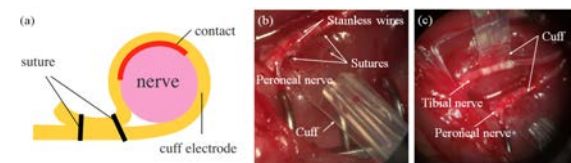


図5 フレキシブルカフ電極のラット腓骨神経および脛骨神経への設置 (a) 断面図によるカフと神経との関係 (b) カフの腓骨神経への設置 (c) カフの腓骨神経および脛骨神経への設置

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Masaru Takeuchi, Keita Watanabe, Kanta Ishihara, Taichi Miyamoto, Katsuhiro Tokutake, Sota Saeki, Tadayoshi Aoyama, Yasuhisa Hasegawa, Shigeru Kurimoto, Hitoshi Hirata	4. 巻 20
2. 論文標題 Visual Feedback Control of a Rat Ankle Joint Angle Using a Wirelessly Powered Two-Channel Neurostimulator	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/s20082210	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Masaru Takeuchi, Takahiro Miyamoto, Shuma Masuda, Tadayoshi Aoyama, Katsuhiro Tokutake, Shigeru Kurimoto, Hitoshi Hirata, Yasuhisa Hasegawa
2. 発表標題 Switching of Dorsal/Plantar Flexion of Rat Ankle Joint by Wirelessly Powered Neurostimulator,
3. 学会等名 The 9th IEEE International Conference on CYBER Technology in Automation, Control, and Intelligent Systems (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊敬太、宮本恭寛、竹内大、青山忠義、長谷川泰久、徳武克浩、栗本秀、平田仁
2. 発表標題 埋込型2チャンネルFESデバイスによる足関節角度制御
3. 学会等名 第37回日本ロボット学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊敬太、竹内大、石原寛大、宮本太一、青山忠義、長谷川泰久、徳武克浩、佐伯聡太、栗本秀、平田仁
2. 発表標題 ワイヤレス給電FESデバイスによる足関節の底背屈運動制御
3. 学会等名 第38回日本ロボット学会学術講演会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 1.生体運動計測に基づく複数神経の選択的刺激装置および方法	発明者 竹内大、徳武克浩、 青山忠義、長谷川泰 久、栗本秀、平田仁	権利者 国立大学法人東 海国立大学機構
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-71547	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	竹内 大 (Takeuchi Masaru) (20713374)	名古屋大学・工学研究科・助教 (13901)	
研究 分担者	青山 忠義 (Aoyama Tadayoshi) (00569337)	名古屋大学・工学研究科・准教授 (13901)	

	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 協力者	平田 仁 (Hirata Hitoshi) (80173243)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	
研究 協力者	栗本 秀 (Kurimoto Shigeru) (70597856)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	
研究 協力者	徳武 克浩 (Tokutake Katsuhiro) (90822289)	名古屋大学・医学系研究科・特任助教 (13901)	

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
---------	---------