

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H01290

研究課題名(和文) 機能的運動再建のための生体内埋込神経刺激デバイスの創製

研究課題名(英文) Development of An Implantable Electrical Stimulation Device towards Reconstructing Functional Motions

研究代表者

竹内 大 (Takeuchi, Masaru)

名古屋大学・工学研究科・助教

研究者番号：20713374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では末梢神経刺激による運動機能の再建を目指し、複数の末梢神経を1つのデバイスから独立して刺激し、四肢の運動を制御する方法を提案しており、随意運動と同期した多チャンネル神経刺激システムによるラットの歩行運動再建について研究を推進した。一対のコイルのみを用いた双方向無線通信機能について研究を進め、体内で計測した筋電情報を体外に送信し、その情報を基に神経刺激強度に関する情報を体内へと送信する双方向無線通信を可能とした。さらに、神経刺激における重要なパラメータである刺激電流値、刺激周波数、刺激パルス時間、波形を細かく調整可能な神経刺激デバイスを新たに構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた成果は、新たな治療法の開発が望まれている下位運動ニューロン障害に対する新たな治療法の展開において重要な要素技術であり、本研究成果を基盤技術として研究を発展させることで四肢の運動障害に苦しむ多くの患者に対して新たな運動再建技術を提供できるものである。また、本技術は運動再建だけでなく内分泌系の制御など神経系の働きを体外から精密にコントロール可能とするものであり、応用先としては運動障害だけでなく疼痛や免疫系など様々な分野への発展が見込まれ、その社会的インパクトは非常に大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study conducted reconstruction of motor function by peripheral nerve stimulation. We proposed a method to control limb movements by independently stimulating multiple peripheral nerves from a single device. We promoted research on reconstructing walking locomotion in rats using a multi-channel nerve stimulation system synchronized with voluntary movements. We have studied a bidirectional wireless communication function using only a pair of coils, which enables bidirectional wireless communication by transmitting myoelectric information measured in the body to the outside and transmitting information on nerve stimulation intensity based on that information to the inside of the body. Furthermore, we have fabricated a new neurostimulation device that allows for fine-tuning important neurostimulation parameters, such as stimulation current value, stimulation frequency, stimulation pulse duration, and waveform.

研究分野：マイクロ・ナノメカトロニクス

キーワード：機能的電気刺激 機能的運動再建 埋込デバイス 無線給電 神経刺激装置

### 1. 研究開始当初の背景

脊髄損傷や広範囲腕神経叢損傷、神経変性疾患などにより生じる下位運動ニューロンの脱落は筋の不可逆的な筋萎縮を引き起こし、四肢等の運動麻痺が現れる。この課題に対し、国内外で治療技術の開発が行われているが、今日でも解決には至っていないのが現状である。この未だ治療法のない下位運動ニューロン疾患・損傷により生じる広範な麻痺を、末梢神経内に固有の神経節を作製し、これを機能的電気刺激により制御するという新たな麻痺治療技術の開発に本研究の研究代表者らは取り組んでいる。これまでに、切断・挫滅によるワラー変性を生じた末梢神経内に神経幹細胞を移植することで異所性神経節を形成し、不可逆性の筋萎縮が予防され電気刺激を併用すれば筋収縮の制御が可能となっている[1, 2]。

しかしながら、作製した神経節への電気刺激については、体外の電源から体内の末梢神経への有線電極による感染症のリスク、電極-神経間の接続が安定せず神経の選択的刺激が困難などの課題がある。この新たな麻痺治療法を完結するためには、より高度な機能を有する神経刺激デバイスの開発が必須である。そこで研究代表者の竹内らは、生体親和性をもち長期間に渡り神経への刺激が可能かつ、生体内への完全な埋め込み、複雑な運動制御を可能とする多チャンネル埋め込み型デバイスを開発し、下肢運動制御による歩行機能再建を図っている[3]。

### 2. 研究の目的

本研究では、研究代表者らがこれまでに開発してきた、無線給電を用いた体内埋込型の末梢神経刺激デバイスを基盤技術とし、末梢神経を電気刺激することでその先の筋の収縮を制御する技術について、複数の筋を独立して同時に制御することで多関節の運動制御を実現することを目指す。さらに、痙縮など中枢からの異常な神経信号による筋の望まない収縮をブロックする技術を併用し、痙縮緩和と運動制御の同時実現を目指す。これにより、下位運動ニューロン疾患による運動麻痺だけでなく、上位運動ニューロン疾患による筋肉の異常な運動を制御し、正常な機能的運動を回復させることを可能とし、機能的運動の再建、特に歩行運動の再建を行う。

### 3. 研究の方法

本研究における主要な研究課題は下記の4つである。1. 多チャンネル埋込型神経刺激デバイスの作製と小型化、2. 多極神経-デバイスインターフェイス長期安定性確保、3. 関節角度計測センサ技術の確立、4. 機能的運動の再建。これらの研究課題を経ることで、最終的には健脚に同期した患脚への末梢神経刺激による歩行運動の再建を目指す。

上記の各研究課題に対し、具体的には下記の方法にて研究を実施した。1. 多チャンネル埋込型神経刺激デバイスについては、無線給電によって制御できる神経刺激パラメータを増加し、精密な神経刺激制御を実現する。2. 多極神経-デバイスインターフェイス長期安定性確保については、神経刺激波形の精密制御による筋疲労低減を目指し、長期的な電気刺激に対する応答安定性を目指す。3. 関節角度計測センサ技術の確立については、運動計測に基づく神経刺激を実施するために、マーカーストラッキング技術を導入し健常部位の運動計測を行い、患部の動きを推定する。4. 機能的運動の再建については、歩行運動に着目し遊脚開始タイミングの推定とそれに基づく神経刺激による運動再建を目指す。

### 4. 研究成果

上記の各研究課題に対して、下記の成果を得た。

1. 多チャンネル埋込型神経刺激デバイスについては、無線給電信号の振幅が送電側コイル(体外)と受電側コイル(体内)との距離によって大きく変化してしまう課題を解決するたため、コイル間距離に依存しない送電周波数のみを用いて刺激電流値、刺激周波数、刺激時間などの神経刺激に関するパラメータを送信する技術を開発した。図1に開発したシステムにおける神経刺激波形の生成方法を示す。この手法では、体外の送電コイルに印加する交流電圧の送電周波数を制御し、高い周波数と低い周波数を任意の時間で切り替えられるようにしている。体内の受電コイルでは体外コイルと同様の周波数にて交流電圧を受電する。この受信

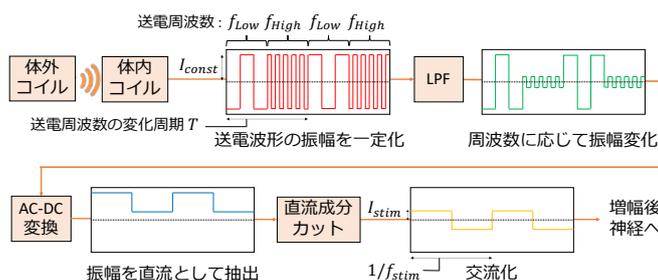


図1 送電周波数の制御による神経刺激波形の制御方法

した交流電圧について振幅を一定化したのちにローパスフィルタ (LPF) を通すことで周波数の差を振幅の差へと変換することが可能である。この振幅変化を AC-DC コンバータ及び直流成分カット回路を通すことで、神経刺激へと利用可能な信号へと変換している。ここで、神経刺激の周波数は送電周波数の変化周期によって決定することができ、刺激電流は送電周波数の変化量によって決定することができる。

2. 多極神経-デバイスインターフェイス長期安定性確保については、N-let 刺激と呼ばれる細かい高周波の刺激を用いた刺激手法を採用し、筋疲労が低減可能であるかラットを用いた動物実験を通じて確認を行った。実験としてはラット後脚の腓骨神経を断続的に刺激し前脛骨筋を収縮させ、収縮力の経時変化を計測することで筋疲労の評価指標とした。その結果、N-let 刺激では通常の矩形波刺激と比較し筋力の低減がほぼ同じかやや抑えられることが確認された。しかしながら、随意運動で見られるような長時間に亘り筋疲労を起こさずに運動を継続するまでは達成できず、今後新たな手法を導入することが必須であることが判明した。

3. 関節角度計測センサ技術については、マーカーレストラッキングを導入し、当初ウェアラブルな計測機器を用いることを想定していたが、ラットのサイズが小さくモーションキャプチャ用のマーカーなどでも設置するだけで歩行運動に影響が出ることが懸念されたため、マーカーレストラッキングシステムを利用してラット四肢の運動計測を行うこととした。システムとしては Deep Lab Cut というオープンソースのマーカーレストラッキングを利用し、機械学習を用いてトレッドミル上を歩行するラットの動画からラット各脚のつま先や関節位置などをトラッキングした。

図 2 にマーカーレストラッキングによって設置された 20 箇所のマーカーと、各マーカーについて尤度 60 % 以下で推定されたマーカーの割合を示す。尤度 60 % 以下のマーカーを不検出マーカー位置と定義し評価すると、カメラ側の左脚などについては 9 割以上で検出可能であり、十分生体計測として利用できることが分かった。一方で、カメラと反対側である右脚などについては体に隠れてしまうことも多く、5 割から 7 割が不検出となってしまうことが確認できた。そのため、両側から 2 台のカメラを用いてトラッキングを行う、もしくは鏡などを設置しカメラと反対側の状態も 1 つのカメラで見えるように実験環境を変更する必要がある。これらの改善については今後引き続き研究を行っていく予定である。

4. 機能的運動の再建については、歩行運動の再建として、左後脚の坐骨神経を切断したラットを用い、膝関節及び足関節の 2 関節を神経刺激デバイスにより制御した。この実験ではラットは覚醒下でトレッドミル上を歩行し、その時の右前脚の動きから患脚である左後脚が遊脚に入るタイミングを推定し、神経への電気刺激を実施した。その結果を図 3 に示す。実験ではラットの随意運動である右前脚の動きに合わせて患脚である左後脚の遊脚動作 (背屈運動) を生成することに成功した。一方で、健脚の動作検出から患客への神経刺激開始までの時間は一定として行われたため、本来歩行速度によって異なる歩行周期が乱れてしまい、ぎこちない不自然な動きが見られてしまった。そのため、歩行速度を検出し、速度に応じて患脚を動かすタイミング及び時間を制御するアルゴリズムが新たに必要であることが分かった。また、神経刺激により生成される運動も筋疲労による影響や意図しない神経の発火による運動生成などにより、オーバーシュートや制御性の悪化などが見られた。

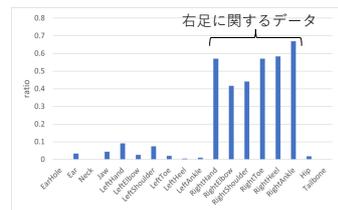
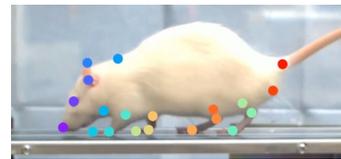


図 2 マーカーレストラッキング技術によるラット 20 箇所のトラッキング画像 (上) 及び尤度 60 % 以下で推定されたマーカーの割合 (下) : カメラと反対側の右足に関しては尤度が低い結果であった

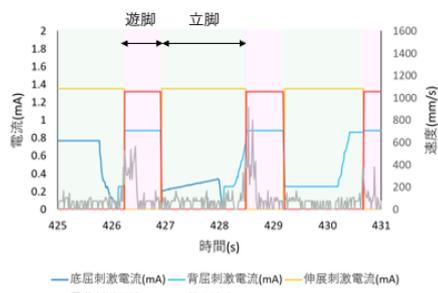


図 3 ラットの歩行再建実験：腱脚 (右前脚) の動きを検出し、患脚 (左後脚) の遊脚動作を神経刺激で生成している

<引用文献>

[1] S. Kurimoto et al., J Tissue Eng Regen Med, 2016.  
 [2] T. Nakano et al., J Tissue Eng Regen Med, 2018.  
 [3] M. Takeuchi et al., Sensors, 2020

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 2件）

1. 著者名 Masaru Takeuchi, Katsuhiko Tokutake, Keita Watanabe, Naoyuki Ito, Tadayoshi Aoyama, Sota Saeki, Shigeru Kurimoto, Hitoshi Hirata, Yasuhisa Hasegawa	4. 巻 22
2. 論文標題 A Wirelessly Powered 4-Channel Neurostimulator for Reconstructing Walking Trajectory	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 7198 ~ 7198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/s22197198	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 Katsuhiko Tokutake, Masaru Takeuchi, Shigeru Kurimoto, Saeki Sota, Yuta Asami, Keiko Onaka, Masaomi Saeki, Tadayoshi Aoyama, Yasuhisa Hasegawa, Hitoshi Hirata	4. 巻 23
2. 論文標題 A Therapeutic Strategy for Lower Motor Neuron Disease and Injury Integrating Neural Stem Cell Transplantation and Functional Electrical Stimulation in a Rat Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8760 ~ 8760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23158760	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Masaru Takeuchi, Katsuhiko Tokutake, Taichi Miyamoto, Naoki Ito, Tadayoshi Aoyama, Shigeru Kurimoto, Hitoshi Hirata, Yasuhisa Hasegawa
2. 発表標題 Peripheral Nerve Block and Stimulation for Controlling Rat Ankle Joint Angle using Visual Feedback System
3. 学会等名 2022 IEEE International Conference on Cyborg and Bionic Systems (CBS) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Naoki Ito, Masaru Takeuchi, Katsuhiko Tokutake, Tadayoshi Aoyama, Sota Saeki, Shigeru Kurimoto, Hitoshi Hirata, Yasuhisa Hasegawa
2. 発表標題 Wirelessly Powered Neurostimulator with Arbitrary AC Waveforms for High-Frequency Alternating Current Block to a Peripheral Nerve
3. 学会等名 2022 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新美 喬士, 竹内 大, 徳武 克浩, 青山 忠義, 栗本 秀, 平田 仁, 長谷川 泰久
2. 発表標題 無線双方向通信による筋収縮力制御を目的とした 電気刺激装置
3. 学会等名 第40回日本ロボット学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaru Takeuchi, Keita Watanabe, Katsuhiro Tokutake, Tadayoshi Aoyama, Sota Saeki, Shigeru Kurimoto, Hitoshi Hirata, Yasuhisa Hasegawa
2. 発表標題 A 4-channel Neurostimulator for Knee and Ankle Joints Control Using a Visual Feedback and Feedforward Control System
3. 学会等名 2021 IEEE Workshop on Advanced Robotics and its Social Impact (ARSO) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaru Takeuchi, Kanta Ishihara, Katsuhiro Tokutake, Tadayoshi Aoyama, Sota Saeki, Shigeru Kurimoto, Hitoshi Hirata, Yasuhisa Hasegawa
2. 発表標題 A Multipolar Cuff Electrode for Alleviating Muscle Fatigue by Selective Stimulation of a Peripheral Nerve
3. 学会等名 2021 IEEE Workshop on Advanced Robotics and its Social Impact (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤直行, 竹内大, 徳武克浩, 青山忠義, 佐伯聡太, 栗本秀, 平田仁, 長谷川泰久
2. 発表標題 健足の随意運動に同期した患足の神経への電気刺激による歩行再建
3. 学会等名 第39 回日本ロボット学会学術講演会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 神経刺激装置および神経刺激システムおよび神経刺激方法	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2021-168453	出願年 2021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	徳武 克浩  (Tokutake Katsuhiko)  (90822289)	名古屋大学・医学部附属病院・病院助教    (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
---------	---------