

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：82404

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26620126

研究課題名(和文) 分解消滅が可能な生体内留置電極の開発

研究課題名(英文) Development of bioelectrode capable of disintegration and disappearance decomposition

研究代表者

外山 滋 (Toyama, Shigeru)

国立障害者リハビリテーションセンター(研究所)・研究所 障害工学研究部・研究室長

研究者番号：50360681

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：任意のタイミングで分解可能な生体電極の開発を目指した。これを実現するためにセルロースに着目した。セルロースは人体中では分解酵素が無いため安定に存在しうる他、透析膜として用いられる様に生体親和性があり、微生物由来のセルロース分解酵素により分解する。そこで、セルロースを主骨格とし、セルラーゼを注入することで分解が進む電極の開発を行った。まず、様々な直径のセルロースチューブを製作する方法を開発し、複数本のセルロースチューブから構成される電極(内部に電解質を注入して導電性を持たせる)を製作した。この電極をモデル生体ゲル中に埋め込み、途中からセルラーゼを注入することにより分解することを確かめた。

研究成果の概要(英文)：We aimed to develop bioelectrodes that can be disassembled at arbitrary timing. We focused on cellulose to realize this. Cellulose has no decomposing enzymes in the human body and can exist stably. Also it has biocompatibility as it is used as a dialysis membrane. Moreover, it is decomposed by cellulase derived from microorganisms. Therefore, we have developed a cellulose-based electrode which is easily decomposed by injecting cellulase. First, we developed a method to make cellulose tubes of various diameters. Then an electrode composed of a plurality of cellulose tubes (imparting conductivity by injecting an electrolyte into the inside) was prepared. It was confirmed that this electrode was decomposed by implanting it into the model biogel and injecting cellulase halfway.

研究分野：電気化学

キーワード：生体電極 セルロース セルラーゼ

1. 研究開始当初の背景

脳波を利用して外部機器を操作するブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の研究開発が内外で盛んに行われている。我々はこれまでに頭皮上に接触させることにより電位計測するための非侵襲型(生体内に入れない)BMI用電極の開発を行ってきた。これは、主としてカルボキシメチルセルロース(CMC)と電解質とからなる、適度な弾性があり保湿性に優れた導電性ゲルである。これを用いると、少なくとも10時間程度は連続して脳波を測定することができ、BMI用途にも十分に利用できることが示された。

一方で脳内に直接電極を挿入することで多くの信号を取り込み、BMIに利用する研究が行われている。しかし、こうした電極は5年程度は利用可能なものの、物理的に破損するなどの理由で使用が難しくなるという問題がある。交換しようとしても、電極を生体内に長時間にわたり留置し続けると生体組織に取り込まれ、取り出すことが極めて困難になる。また、取り出しが不可能ではない場合でも、取り出すことで生体には負担となる。さらには、生体内留置電極の取り出しの問題は、BMI用電極に限った話ではなく、生体内留置電極一般に共通の問題である。

2. 研究の目的

そこで本研究では、生体内に留置でき、不要になれば分解消滅できる生体内電位計測用電極を開発することとした。本申請での目標としては、電位計測可能な電極を開発し、これが実際に分解可能であることを示すことである。すなわち、物理的な電極としてのプロトタイプを完成させることである。具体的には図1の様な構造の電極を目指す。電極本体は基本的には電解質を含むセルロース膜である。

セルロース膜は半透膜としてイオン移動が可能であるばかりでなく、生体親和性が良く透析膜としても使用されるが、体内ではセ

ルロースは分解酵素がないため安定である。しかし、菌体由来のセルラーゼを使用すれば分解することが可能である。図2の様に電解液を還流できる構造にすれば、電極が不要になった時点でセルラーゼを含んだ溶液を通すことにより電極を分解することが可能である。なお、機能確認の実験は人工的なモデル系で行う。



図1 目的とする電極構造の概要

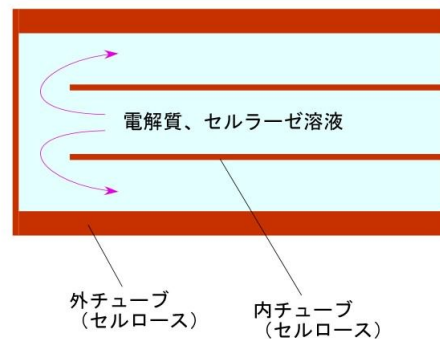


図2 電極先端部

3. 研究の方法

(1) セルロースチューブの作製

図1に示した様に電極の基本構造は複数本のセルロースチューブから構成されるため、セルロースチューブを以下の様にして作製した。セルロースはdimethylacetamide(DMAC)にLiClを溶解させた溶液に溶解することが知られているため、酵素生成用透析フィルムを同溶液に溶解させた。これを図3の様にシリンジポンプにセットし、テフロンチューブを介してノズルより水中に押し出すことで作製した。ただし、ノズルの先端は外筒と内筒とからなる二重構造となっており、マカロニの様に溶液を押し出す様にした。セルロース溶液は水と接触すると固化するた

め、ノズル先端より水に触れたところでチューブ化する。ノズルの外筒および内筒の直径を変えることにより様々な直径のゲル状のセルロースチューブを作製した。

しかし、ゲル状セルロースチューブは乾燥すると収縮し固化する。そこで、シリコン製チューブをゲル状セルロースチューブの中心に挿入し、このシリコンチューブを両端で軽く引っ張った状態でゲルを乾燥させた。最後にシリコンチューブを引き抜くことにより、任意直径の乾燥セルロースチューブを作製した。

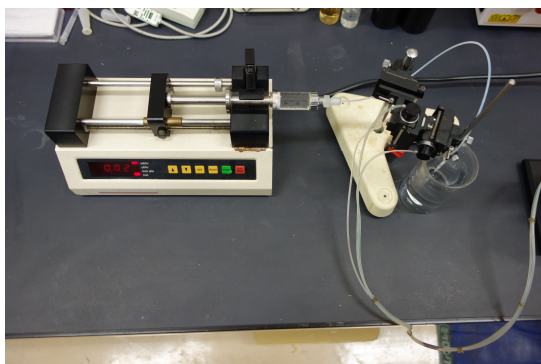


図3 セルロースチューブ作製システム

(2) 電極の作製

電極は図1の構造に準じており、基本的に3本のセルロースチューブから構成される。その内訳は、電極の本体となるチューブ、電極内に溶液を満たすための内チューブ、電極内の溶液を外に排出するためのチューブである。

これらのうち本体用チューブは先端にセルロース溶液を点着し、減圧下で加熱することにより溶媒を揮発させ、先端のチューブ形状を変形させることなく閉じたものを用いた。

これに2本の内チューブを挿入し、本体チューブの根元部分にセルロース溶液を点着し、先述の様に減圧下で加熱することにより形状を変えることなく、セルロースのみによる電極を作製した。

(3) 評価方法

電極の評価は、電極としての機能を有するか、除去したいタイミングで溶解させることができるかの2面で行った。

そのため、モデル生体組織としてコラーゲンゲルを用い、これに上述の電極を埋め込んだ。

4. 研究成果

まず、透析フィルムはDMAc/LiCl 溶液に完全溶解することで高粘度溶液になることを確認した。また、この高粘度溶液を減圧下加熱乾燥し純水洗浄して再形成したフィルムはFTIR 測定により溶媒が残存していないことが確認された。また、この再形成フィルムはセルラーゼによって分解された。

3章の方法によってノズルより押し出されたゲル状セルロースチューブは、時間をかければ数十センチに及ぶ長さの物を作製することができた。おそらく作製できる長さに限界は無いものと思われる。

3章の方法によって作製された乾燥セルロースチューブは一端純水中に入れて膨潤させた後、そのまま再乾燥してもほぼ直径は変化しないことが確認された。これにより、ゲル状セルロースから最初に乾燥する過程で以後の直径が決まることがわかった。すなわち、ゲル状セルロース乾燥時にその中心に挿入するシリコンチューブの外径によって乾燥セルロースチューブの直径はほぼ決まる。ただし、肉厚が異なることがわかった。

次に作製した電極の例を図4に示す。この電極をモデル生体組織であるコラーゲンゲルに埋め込み（電極内を電解質で満たした後、液状のコラーゲン中に入れ、コラーゲンを冷却固化させた）、このセルロース電極の上部（セルロース内筒の一つ）に銀塩化銀線を挿入し、コラーゲン中に別に挿入した銀塩化銀線との間での電位差を測定したところ、数mV以内の差しかなかった。このため、電極として機能することが確かめられた。



図4 セルローズ製電極

また、このコラーゲン中に置かれた電極は3日間くらいそのまま放置しても特に変化は見られなかったが、セルローズ溶液を注入し、電解液と置き換えることで、その後9日ほどでほぼ溶解した(図5)。これにより、任意の時点で溶解可能であることが原理的には確かめられた。

a) 実験開始直後(0時間後)



b) セルローズ溶液注入直前(69時間後)



c) 溶解後(275時間後)



図5 コラーゲンゲル中の電極

その後、本電極の改良型として、セルローズと生分解性プラスチック(ポリカプロラクトン)とからなる電極の開発を試みているが、現時点で作製に至っていない。

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)

[学会発表](計2件)

外山滋、福祉分野におけるスマートセンサ-ケミカルセンサ関係-、平成28年電気学会全国大会、2016年3月16日、東北大学川内北キャンパス(宮城県・仙台市)

外山滋、BMI用電極などの生体内電極への取り込みを目指したセルローズ膜の加工法の研究、2015年11月17日、日本設備管理学会北信越支部平成27年度第1回研究会、ITビジネスプラザ武蔵(石川県・金沢市)

[図書](計1件)

外山滋 他、シーエムシー出版、環境と福祉を支えるスマートセンシング、第4章 人体に関わるケミカルセンシング、2016、p.129-145

6. 研究組織

(1) 研究代表者

外山 滋 (TOYAMA, Shigeru)
国立障害者リハビリテーションセンター(研究所)・
研究所・障害工学研究部・研究室長
研究者番号: 50360681

(2) 連携研究者

神作 憲司 (KANSAKU, Kenji)
国立障害者リハビリテーションセンター(研究所)・
研究所・脳機能系障害研究部・研究室長
研究者番号: 60399318

田中 靖紘 (TANAKA, Yasuhiro)
国立障害者リハビリテーションセンター(研究所)・
研究所・障害工学研究部・流動研究員
研究者番号: 80568113