

1. 研究課題・実施機関・研究開発期間・研究開発予算

- ◆課題名 : 大容量体内 - 体外無線通信技術及び大規模脳情報処理技術の研究開発とBMIへの応用
- ◆副題 : 大容量無線通信および大規模脳情報解析を用いた体内埋込型ブレインマシンインターフェース装置の開発と応用
- ◆実施機関 : 大阪大学(平田雅之)、日本光電工業(株)、(同)SPChange
- ◆研究開発期間: 平成27年度～平成31年度(5年間)
- ◆研究開発予算: 総額500百万円(平成28年度100百万円)

2. 研究開発の目標

第1世代128chワイヤレス体内埋込型BMIシステムの実用化開発を行い、平成30年度までに臨床研究を実施する。並行して第2世代4000chレベルのワイヤレス体内埋込型BMIシステムの基礎開発を行い、平成31年度までに動物実験で安全性・有効性を実証する。

3. 研究開発の成果

①体内埋込型BMI装置開発

埋込脳波計

無線給電

無線通信

携帯電源装置

体外無線通信装置

充電ステーション

- ・埋込脳波計、体外無線通信装置、携帯電源装置、充電ステーションで構成された体内埋込型BMI装置を開発し、動物埋込実験に適用する。
- ・第2世代システムに向けた、超高密度フレキシブル電極の要素技術を開発し、多機能集積化チップの要素回路TEGチップ試作する。

研究開発成果: 体内埋込型BMI装置開発

- 動物実験用および臨床試験用の体内埋込脳波計、体外無線通信装置、携帯電源装置、充電ステーションを開発し、動物への**長期埋込に基づく安全性評価実験に適用**した。
- H27年度に開発した体内埋込装置の安全性評価に基づき、筐体チタンケースの発熱による温度上昇を抑えるため、受電コイルを筐体の外側に置く構成に変更した。
 - 受電コイルは、構成変更に伴い、線材を金線に変更し、生体適合性シリコンでコーティングした。試作を重ね、電力効率やサイズの改善を図った。
 - 埋込脳波計の受電コイル位置にフレキシブルに対応できるように、体外の携帯電源装置から給電コイルを分ける構成を採ることとした。
 - 2.4GHz帯無線通信デバイスの2重化により、**全128chの1kSps計測**を達成した。
 - 電気医療機器の規格に準拠した、携帯電源装置、充電ステーションを開発した。
 - 動物への埋込実験において、給電時の装置の**温度上昇が2℃未満**であることを確認した。
- 第2世代技術の開発**
- 超高密度フレキシブル脳表電極開発に向けた要素技術開発を進めた。
 - 電流刺激TEGチップおよびSpike増幅回路TEGチップを設計・試作した。

②大規模脳情報解析技術の開発

患者、動物で非拘束下長時間データから、脳情報を抽出し、脳活動を解釈、思い通りの機器制御を実現する。

非拘束下長時間計測

大規模脳情報抽出

解釈・制御

BMI制御と自律ロボット制御をハイブリッド化

研究開発成果: 患者・動物での長時間計測とBMIとロボット自律制御のハイブリッド化

- てんかん患者6例で**10kHz、2週間連続の非拘束下計測**
- 動物1頭で**長期留置可能な電極**にて計測
- SVM+GPR/sparse linear regressionによるBMI制御とロボット自律制御を**ハイブリッド化**
- 体位変換装置の開発を開始。

③非臨床試験と臨床研究計画

128ch埋込装置をベンチテストと動物実験で評価するとともに、128ch埋込装置を用いた臨床研究の申請準備を進める。

128ch埋込装置の非臨床試験

128ch埋込装置の臨床研究計画

GLP試験の実施

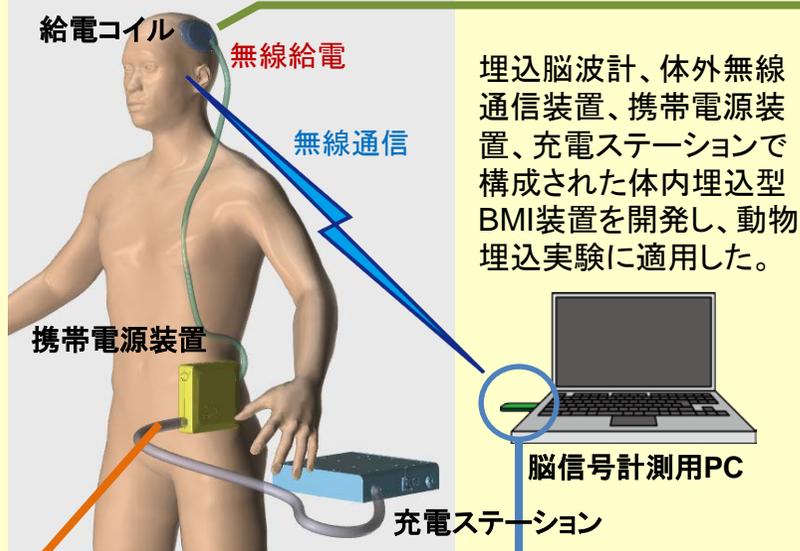
研究申請・倫理申請の準備

研究開発成果: GLP試験を実施

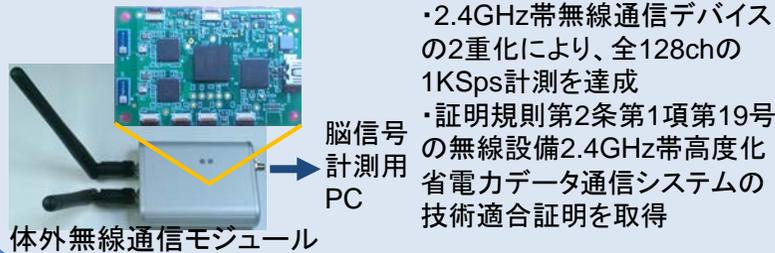
- 皮膚下埋植試験、細胞毒性試験、皮膚感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、亜慢性全身毒性試験、復帰性突然変異試験、染色体異常試験を実施
 - 埋込装置を動物1頭に埋め込み、通信が可能なこと、1.5ヶ月の間、安全性上の問題がないことを確認。
- 研究開発成果: 臨床研究を申請**
- 臨床研究・倫理申請を前倒しで実施。**埋込装置の安全性と有効性を評価、有効性に関しては探索も実施**

①体内埋込型BMI装置開発

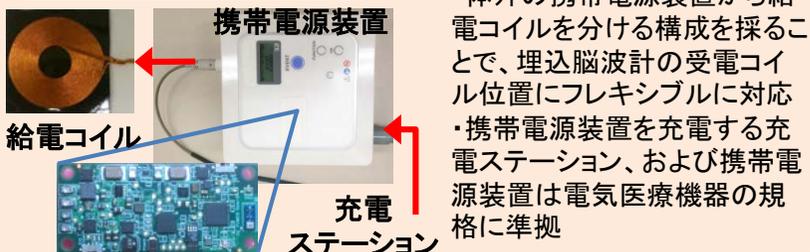
体内埋込型BMI装置の全体構成



体外無線通信装置開発

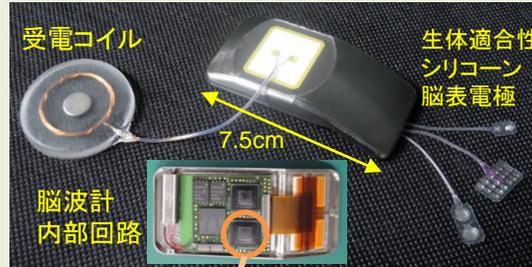


携帯電源装置開発



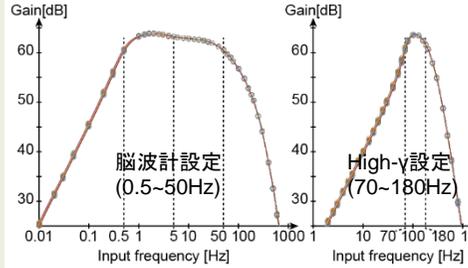
埋込脳波計開発

動物実験用体内埋込装置(埋込脳波計)



・筐体チタンケースの発熱による温度上昇を抑えるため、受電コイルを筐体の外側に置く構成に変更

集積化アンプチップの性能評価

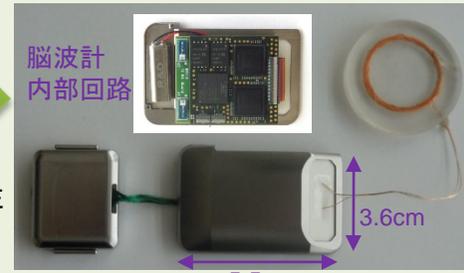


集積化アンプのゲイン周波数特性

製造プロセス	0.25μm CMOS
電極数	32 Ch
電源	1.8V~2.5V
利得	46, 52, 58, 64dB
入力換算雑音	< 3μVpp
CMRR@60Hz	72.8dB
PSRR@60Hz	82.0dB
消費電力	5.8mW@1.8V

- ・H27年度試作集積化アンプチップの性能評価を実施
- ・Ch平均処理(特許出願)および4時刻平均処理を適用することで、入力換算雑音3μVpp以下を達成
- ・その他の改良点も確認
- ・臨床試験に適用可能な性能であることを確認

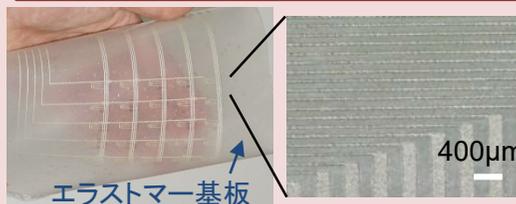
臨床試験用埋込脳波計



ハーメチックコネクタ
体内埋込脳波計本体

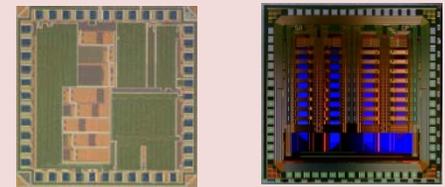
第2世代技術開発

超高密度フレキシブル脳表電極の開発



・Agナノワイヤー伸縮配線の形成技術、安全性を考慮した脳表電極、フレキシブル基板上での微細電極パターンニング技術、有機薄膜TFTなどの要素技術の研究開発を行った。

第2世代システム用多機能集積化アンプの要素回路TEG(test element group)チップ試作



Spike増幅TEG

電流刺激TEG

・電流刺激機能およびspike計測機能やチョッパーアンプ技術をそれぞれ搭載した電流刺激TEGおよびSpike増幅回路TEGチップを設計・試作

②大規模脳情報解析技術の開発、および③非臨床試験と臨床研究計画

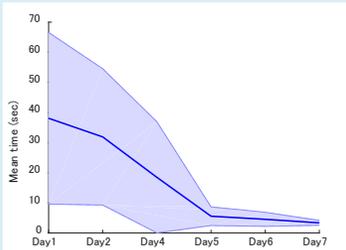
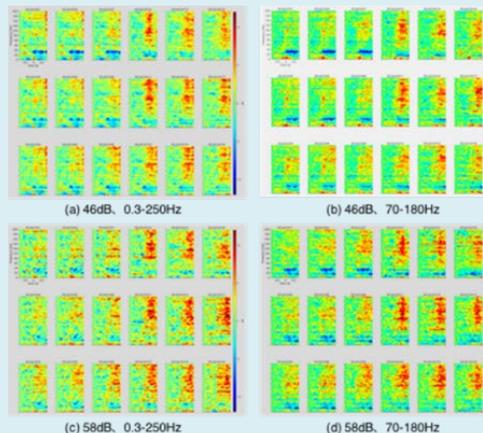
②大規模脳情報解析技術の開発

難治性てんかん患者6例、動物1頭で非拘束長時間皮質脳波計測により大規模脳情報を取得した。

皮質電極を長期埋込中の動物を用いた機能性評価

・H27年度に電極を埋め込んだ動物から埋込脳波計を使用して事象関連同期(ERS)および事象関連脱同期(ERD)が確認できた。さらに、市販の脳波計で計測した自身の脳活動(ECoG)を用いて、ロボットアームを操作し、餌を採取することに成功した。

埋込脳波計で計測したERD/ERS



餌の採取に、タスク開始後は35秒程度必要だったものが、10日後には5秒程度にまで短縮できた。

ロボットアームの操作成績

GLP(非臨床安全性)試験の実施

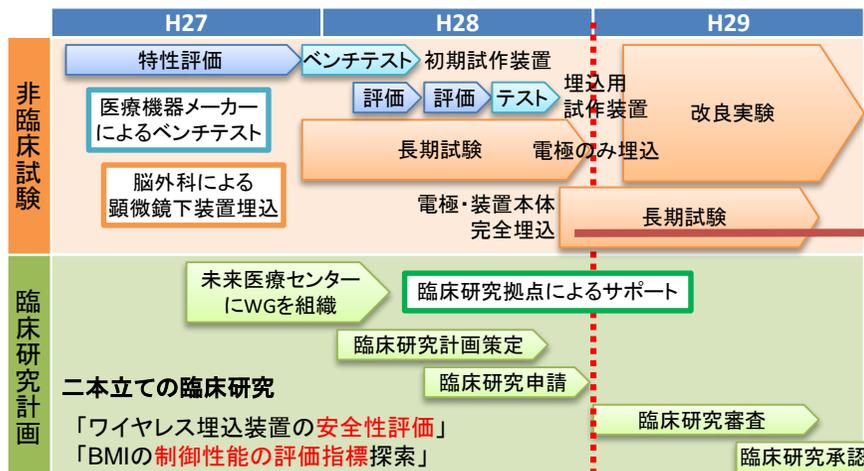
埋込脳波計を構成する生体適合性が確認されていない材料のGLP試験を実施した。皮膚感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、皮膚下埋植試験において、異常が認められなかったことから、確認した材料は生物学的に安全であると判断できた。現在、細胞毒性試験評価、亜慢性全身毒性試験、復帰性突然変異試験評価、染色体異常試験も実施中である。その他の材料については、生体適合性を確認済みのものを使用している。



皮膚下埋植試験結果、(左)肉眼的観察、(右)病理組織学的観察

③非臨床試験と臨床研究計画

128ch埋込脳波計をベンチテストと動物実験で評価するとともに、128ch埋込脳波計を用いた臨床研究を前倒しで申請した。



動物への埋込装置の長期埋込に基づく安全性評価

・電極を含む第1世代システムの体内ユニット全体を動物1頭に埋め込み、通信が可能で、1.5ヶ月の間、安全性上の問題がないことを確認した。
・現在も継続して確認中。



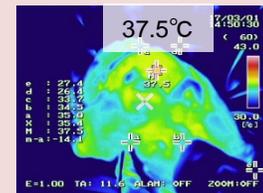
術後のレントゲン写真

体内装置からの受信信号



受信信号

給電時のサーモグラフィ画像



給電開始



給電後4min46sec

・埋込装置への5分間の給電による、体表の温度上昇は1°C未満で安定
・埋込装置の規格である、温度上昇2°C未満を確認

4. これまで得られた成果(特許出願や論文発表等)

	国内出願	外国出願	研究論文	その他研究発表	プレスリリース 報道	展示会	標準化提案
大容量体内-体外無線 通信技術及び大規模脳 情報処理技術の研究開 発とBMIへの応用	2 (2)	0 (0)	10 (5)	43 (19)	10 (4)	2 (1)	0 (0)

※成果数は累計件数、()内は当該年度の件数です。

(1)国内出願

特願2017-023413 体内装置からの通信データ量を変更可能なブレインマシンインターフェースシステム、およびその制御方法
 特願2016-215375 雑音低減手法を備えたブレインマシンインターフェースシステム、およびその制御方法

(2)成果発信(報道、展示会)

平成28年8月25日～8月26日 東京ビックサイト 産学パートナーシップ創造展 『体内埋込型ブレインマシンインターフェース:産官学民共創イノベーションによる身体障害者の身体機能代替』(展示会)
 平成28年12月14日 朝日新聞(朝刊) 『ALS患者 脳波でパソコン操作』(報道)
 平成29年1月6日 朝日新聞(朝刊) 『我々はどこから来てどこへ向かうのかvol.5頭脳 「AIと融合 脳の進化は」』(報道)
 平成29年1月28日 週刊ダイヤモンド 大人のための最先端理科 『考えるだけで機器を操作する「サイボーグ」技術の急進展』(報道)
 平成29年2月5日 日本経済新聞 (朝刊) 『脳波で難病治療お助け 「念じて動かす技術」BMIを活用 手足マヒのリハビリに』(報道)

(3)受賞

平成28年10月16日 日本神経回路学会 優秀研究賞

5. 今後の研究開発計画

GLP試験を平成29年度上四半期に、長期完全体内埋込実験(埋込安定性評価、機器制御性能評価)を平成29年度上半期に完了する。これらの試験結果をもって平成29年年内での臨床研究の承認、および平成29年度末での臨床研究の開始を目指す。これらに並行して、体内埋込型BMI装置の改良を進める。さらに、高性能な次世代BMI装置として第2世代システム開発において、神経刺激機能、spike計測機能、チョッパーアンプ技術、超高密度フレキシブル脳表電極などの要素技術の研究開発を進める。