

平成 30 年度研究開発成果概要書

採 択 番 号 : 18201  
 研究開発課題名 : 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

(1) 研究開発の目的

本研究では代表提案者らが情報通信研究機構（NICT）との連携により蓄積してきた大容量小型省電力体内外無線通信、多ch脳信号増幅回路集積化、3次元高密度皮質脳波電極、大規模脳情報解読制御に関する技術開発をさらに進める。これにより第1世代128chワイヤレス体内埋込型皮質脳波 BMI システムの開発・非臨床試験を行い、臨床研究を実施して、課題終了1年以内の世界初の BMI システム実用化を目指す。並行して10年以内の実用化を想定して、第2世代4000chレベルのワイヤレス体内埋込型皮質脳波 BMI システムを開発し、その安全性・有効性を動物実験で検証する。これにより世界を大きくリードする皮質脳波 BMI の実現に資する。

(2) 研究開発期間

平成27年度から平成31年度（5年間）

(3) 実施機関

国立大学法人大阪大学 <代表研究者>  
 日本光電工業株式会社  
 合同会社 SPChange

(4) 研究開発予算（契約額）

総額500百万円（平成30年度 100百万円）  
 ※百万円未満切り上げ

(5) 研究開発項目と担当

研究開発項目1：体内埋込装置のシステム化開発（日本光電工業株式会社）  
 研究開発項目2：ワイヤレス通信・充電モジュールの開発（合同会社 SPChange）  
 研究開発項目3：脳表電極の開発（国立大学法人大阪大学）  
 研究開発項目4：体内埋込装置のシステム化開発（国立大学法人大阪大学）  
 研究開発項目5：大規模脳情報解析技術の開発（国立大学法人大阪大学）  
 研究開発項目6：体内埋込装置の非臨床試験（国立大学法人大阪大学）  
 研究開発項目7：臨床試験の計画・申請・実施（国立大学法人大阪大学）

(6) 特許出願、論文発表等

		累計（件）	当該年度（件）
特許出願	国内出願	3	0
	外国出願	4	0
外部発表	研究論文	24	2
	その他研究発表	181	60
	プレスリリース・報道	22	5
	展示会	3	1

	標準化提案	○	○
--	-------	---	---

## (7) 具体的な実施内容と成果

### 研究開発項目 1 体内埋込装置のシステム化開発

第 1 世代システムの治験用モデルのリスクマネジメントを再検討し完了させた。装置の製造は EMS 製造企業に委託する方針とし、本体ケースの密封組立の自動化など詳細な製造体制を整えた。治験に向け、コイルや電極リード線と本体との接続方法改善、電極配線の耐久性向上、電極位置合わせ用磁石の本体内部への変更など、安全性や小型化に配慮した改良を行った。また、装置の電気的安全性として各種規格試験を実施し、イミュニティ試験では体外装置の通信ケーブル周りを改良することで規格を満足できることを確認した。PMDA 薬機戦略に関しては事前面談を実施した。第 2 世代システムでは、埋込規格の範囲内に収まるように分散配置されたモジュールでの発熱量を同定するなど生体内での温度上昇に伴う安全性の検討、評価項目抽出及び試験方法の検討などを実施した。

### 研究開発項目 2：ワイヤレス通信・充電モジュールの開発

第 1 世代システム開発では、治験での運用を目指して、体内装置用ワイヤレス通信モジュールや、同装置に搭載するマイクロコントローラーのプログラムおよび制御用アプリケーションプログラム、体外装置の EMC 対策などの更なる改良を進め、所望の動作を評価実験により確認した。第 2 世代システム開発では、専用 LSI 化を盛り込んだ第 2 世代システム用ワイヤレス装置の評価を、液体ファントムを用いて実施し、想定埋め込み深さ 15mm でも通信に問題がないことを確認した。また、非接触充電・電源モジュールと組み合わせたシステムとしての動作についても評価を行った。第 2 世代に利用する UWB ワイヤレス通信の国際標準化について議論を行い、次年度以降も国際標準化に向けて活動を継続することとした。

### 研究開発項目 3 脳表電極の開発

第 1 世代システム開発では、これまでに実用化に向け確立した 3 次元形状高密度電極シートの製造プロトコル・製造体制を用いて、動物実験用脳表電極シートを製造した。本シートを動物への長期埋込実験に適用し、問題が無いことを確認した。埋込実験における参照および GND 電極のリード線の断線問題に対しては、スパイラル構造の導入や線径を増やす等の対策を実施することで規格試験がクリアできることを確認した。第 2 世代システム開発では、項目 4-3 で開発した 64ch 神経信号計測チップと項目 3-2 で開発した超高密度フレキシブル脳表電極とを接続するための、異方性導電性材料(ACF, ACP)の開発やフレキシブル基板を介した実装技術の試験などを行った。また、フレキシブル脳表電極の伸縮耐久性の向上に成功した。

### 研究開発項目 4：体内埋込装置のシステム化開発

治験での運用を目指して修正設計したアンプチップを製造し、脳波計測における性能を指標に基づいて評価し、臨床研究用体内装置に搭載した。さらに第 2 世代システム用多機能集積化アンプの開発として、平成 29 年度の評価および構成検討に基づき、チョッパアンプ技術を適用した ECoG・spike 計測機能を持つ第 2 世代システム用多機能集積化アンプチップについては 1 チップ 64ch 計測対応に向けた追加試作を行うとともに、複数チップでの 4096ch 神経信号計測を可能にする SPI 通信による多重化回路の RTL 設計や、神経刺激機能チップの制御方法、集約された神経信号データを集中方式 UWB 無線通信機へ送信するためのプロトコル、非接触給電用コイルと UWB 無線アンテナの一体化など、全体システムの検討も行った。

### 研究開発項目 5 大規模脳情報解析技術の開発

非拘束下の難治性てんかん患者 7 例で長時間皮質脳波計測により大規模脳情報を取得した。難治性てんかん患者に対しては、平成 29 年度に開発した非侵襲で行動量を計測し頭蓋内脳波

と同期取得するシステムと、位相同期等の脳情報を連続自動計算し行動映像と同期表示するソフトウェアと利用して、大規模脳情報を取得、解析した。その結果、運動野だけでなく、体性感覚野や随意嚥下に関わる領野で、低周波活動の位相と高周波の活動の振幅が同期していること、並びに、それぞれ領野で位相同期の特性が異なることを明らかにした。さらに、運動脳情報を次元圧縮する独立主成分分析と Sparse linear regression による軌道推定の統合した BMI 制御の開発を進めるとともに、ロボットアームの自律制御とのハブリッド化を進めた。体位変換に関して、オムツ交換サポート機能を有する体位変換装置を改良し実用性に関するフェージビリティを確認した。意思伝達に関してはスマートデバイスとの接続プロトコルを検討した。サルを用いたロボットアーム制御実験を、体内埋込装置の有効性評価と併せて実施することを計画していたが、体内埋込装置の有効性評価を平成31年度に延期することに伴い、本課題も平成31年度に、併せて実施することとした。

#### 研究開発項目 6 体内埋込装置の非臨床試験

治験用装置として利用できる水準を達成するため、平成29年度に犬3頭にて長期埋込による評価結果にもとづいて装置の改良を行い、犬4頭で長期埋込試験を行い、安定性を評価した。その結果、大幅な改善を確認できたが、安定性に関してはリード線が断線する問題が判明し、リード線の耐久性を向上する対策を行った。安全性に関しては装置自体には問題がないと評価できたが、犬に対してサイズが大きい点に問題が残るため、平成31年度はサイズを犬のサイズに合わせたモデルで埋込評価をさらに継続することとした。また、平成30年度に、体内埋込装置を埋め込んだ状態でロボットアーム制御実験を行うことにより、システム全体の有効性評価を開始する計画であったが、体内埋込装置の機器制御性評価実験をより慎重に実施することに方針を変更したため、本課題（有効性評価）は平成31年度に実施することとした。第2世代システムについては、神経刺激機能チップがラットの SEP 計測実験に適用可能であることを確認した。さらに、チョッパーアンプ技術を適用した ECoG・spike 計測機能を持つ集積化アンプチップをサル動物実験に適用し皮質脳波計測が可能であることを確認した。

#### 研究開発項目 7 臨床研究の計画・申請・実施

平成28年度末に臨床試験の申請を臨床研究として行ったが、可及的早期の実用化をはかるため、早期承認申請の可能性を見据えて、臨床研究ではなく、探索的エンドポイントを含む治験に変更し、探索的治験とその次に検証的治験を行う2段階の治験として申請を行うこととして試験計画書を作成した。さらに早期の実用化を目指し、PMDAの事前面談・対面助言のもと、2段階の治験を1回の治験に統合することとした。統合した治験の開始時期の目標を平成32年度とした。また、将来の社会実装を見据えて、患者・家族にとって本装置がどの程度の価値を持つかを定量的に評価できるようなアンケート調査を考案し、調査内容を確定した。このアンケート調査を平成31年度早々に実施することに関して、患者団体の承認と協力を得た。