

1. 研究課題・受託者・研究開発期間・研究開発予算

- ◆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
- ◆実施機関：大阪大学、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

・平成31年度中の治験承認を目指し、埋込装置の性能を治験用として利用できる水準に引き上げる。リスクマネジメント検討、PMDA相談、保険適応戦略も並行して進める。
・第2世代システムに向けた、電極要素技術の開発を進め、多機能集積化アンプチップの要素回路TEGチップの性能を動物実験で確認し、全体システム構成を検討する。

研究開発成果: 体内埋込型BMI装置開発

埋込装置を治験に利用できる水準に引き上げるため、各モジュールや製造方法などの改良を実施し、各種規格試験を実施した。

- 精度やESD耐性を改善した集積化アンプチップを試作し、所望の動作を確認した。
- 無線通信モジュールや制御プログラム、体外給電装置のEMC対策など更なる改良を進め、所望の動作を確認した。
- 改良したシステムに対する免疫試験を実施し、規格範囲内に収まることを確認した。
- 本体ケースの溶接やフィードスルー部の接続を自動化できるように改良した。
- PMDAからの助言に従い小型化を進めるべくハーメチックコネクタを省略した体内装置構成に対するリスクマネジメントを再検討し完了させた。

第2世代技術の開発

- 第2世代システム全体構成を検討し、多重化回路のRTL設計、通信プロトコル検討を実施した。
- UWB送受信機の改良を行い、小型化、省電力化、感度向上を達成した。
- フレキシブル脳表電極と計測チップとを接続するための実装技術を研究開発した。
- サル実験に適用しECoG計測が可能であることを確認したSpike増幅回路TEGチップを64ch神経信号検出チップに拡張・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: 動物での長期埋込、BMIとロボット制御のハイブリッド化

- てんかん患者7例に対して、非拘束下の頭蓋内脳波と非侵襲での行動量を同期計測し、脳活動解釈に資する位相振幅同期現象を解明した。
- ICAとSLRを用いたBMI制御と自律ロボット制御の統合を進めた。
- 体位変換装置を改良し、実用性のフィージビリティを確認した。

③非臨床試験と臨床研究計画

治験用の改良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、探索的治験と倫理審査を申請し、平成31年度中の承認、治験開始を目指す。

治験用埋込装置の非臨床試験 **治験用埋込装置の臨床試験計画**

GLP試験・動物長期埋込実験の実施 探索的治験計画

研究開発成果: ビーグル犬で6ヶ月長期埋込を完了

- ビーグル犬4頭において6か月の長期留置を完了し、リード線断線等の問題点を対策した。
- 第2世代システムについて、電流刺激チップでラットのSEPを計測できることを確認した。
- チョッパーアンプ技術を適用した集積化アンプチップをサル実験に適用し皮質脳波を計測できることを確認した。

研究開発成果: 臨床研究・倫理審査の申請を完了

- 早期実用化を目指し、探索・検証の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。アンケート調査の準備を進めた。

①体内埋込型BMI装置開発

第1世代体内埋込型BMI装置の全体構成



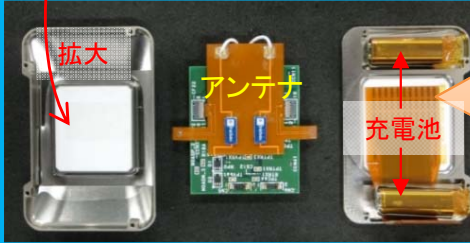
埋込装置を治験に利用できる水準に引き上げるため、各モジュールや製造方法などの改良を実施し、各種規格試験を実施した。

装置改良

H29年度試作埋込脳波計



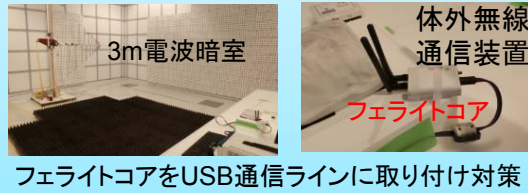
H30年度試作治験用埋込脳波計



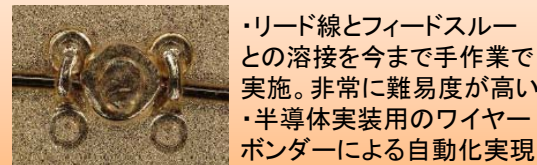
- ・通信用セラミック窓拡大による受信感度向上
- ・充電電池2個構成により稼働時間10分⇒40分
- ・自動レーザー溶接に対応した本体ケース

免疫試験

電磁妨害に対する耐性

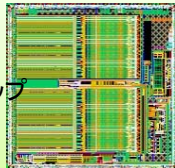


フィードスルー溶接方法改善



集積化アンプチップ改良

・治験での運用を目指してH29年度に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き評価

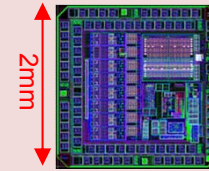


第2世代技術開発

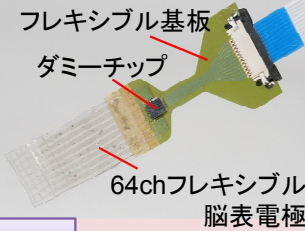
全体システムの検討、要素技術の開発・改良を実施

64ch神経信号計測チップの開発

- ・LNA面積、第1世代の1/8以下
- ・ECoGおよびSpike計測を両立
- ・2.0mm角チップで64ch計測



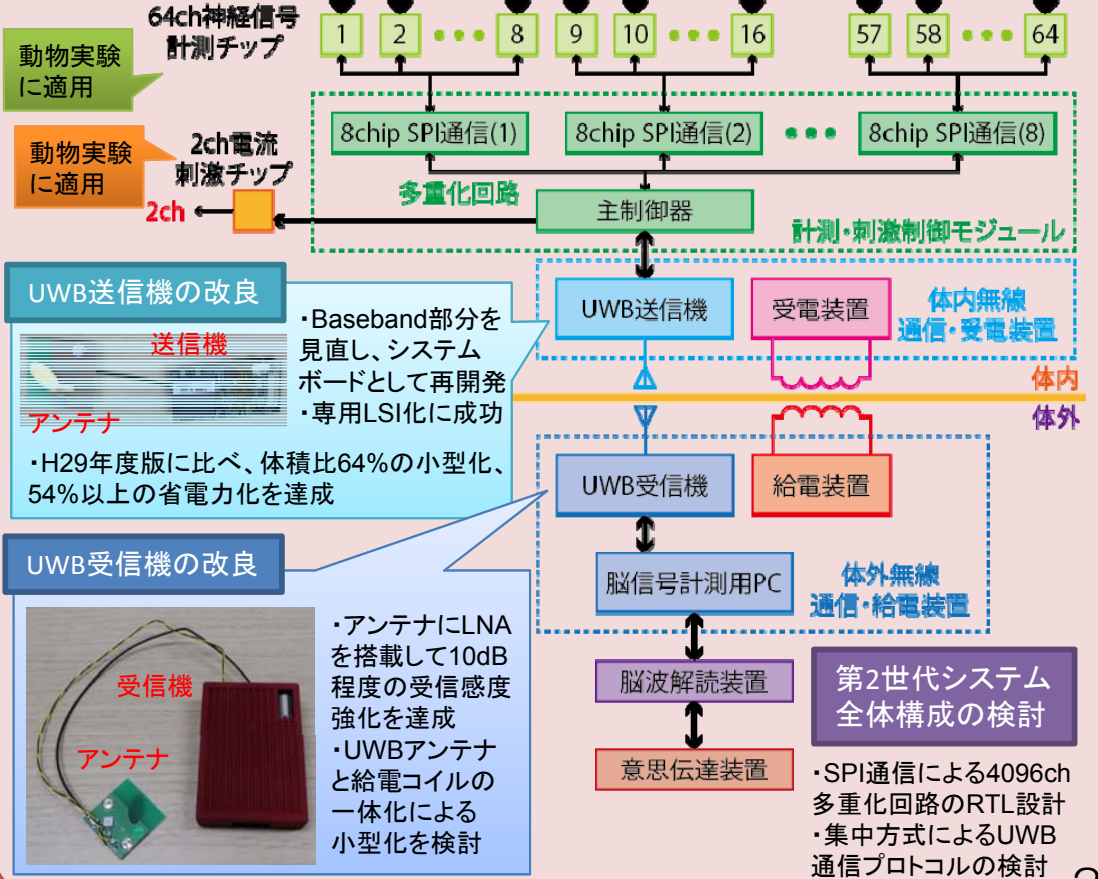
64chフレキシブル脳表電極と計測チップとの接続



- ・異方性導電性材料(ACF, ACP)の開発
- ・フレキシブル基板を介した柔軟電極と計測チップとの実装技術の試作・試験
- ・柔軟電極の伸縮耐久性の向上

第2世代システム 512ch×8group=4096ch 最大4096ch計測

64ch×8chip=512ch 64ch×8chip=512ch 64ch×8chip=512ch

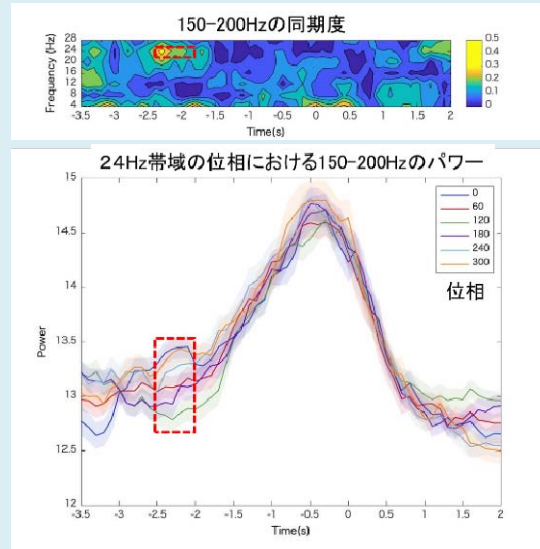
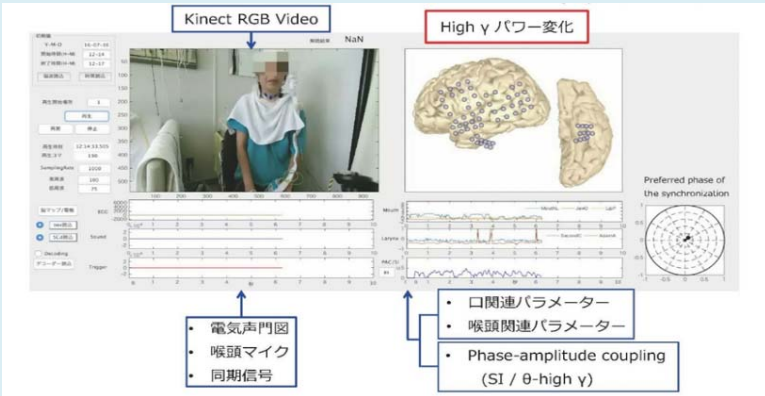


②大規模脳情報解析技術の開発、および③非臨床試験と臨床研究計画

②大規模脳情報解析技術の開発

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。

非侵襲で行動量と頭蓋内脳波を同期取得し、位相同期等の脳情報を連続自動計算し行動動画と同期表示するシステムを独自開発し、大規模脳情報を取得、解析した。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。



口運動野

周波数	パワー上昇前	パワー上昇直後	パワー上昇中
低周波	12 Hz		12 Hz
高周波		75 - 150 Hz	150 - 200 Hz

口体性感覚野

周波数	パワー上昇前	パワー上昇直後	パワー上昇中
低周波	24 Hz	24 Hz	
高周波		150 - 200 Hz	75 - 150 Hz

随意嚥下野

周波数	パワー上昇前	パワー上昇直後	パワー上昇中
低周波	24 Hz		24 Hz
高周波		150 - 200 Hz	110 - 140 Hz

③非臨床試験と臨床研究計画

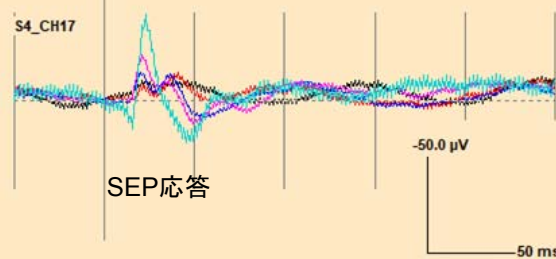
犬4頭で長期埋込試験(内3頭は安全性評価のみ)を実施

臨床研究・倫理審査の申請

・可及的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。

・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。

改良版埋込脳波計の長期埋込実験



抜去後の埋込脳波計

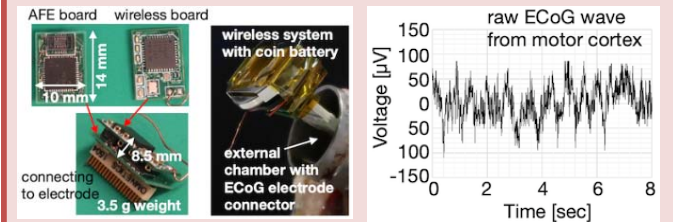


スパイラル構造リード線



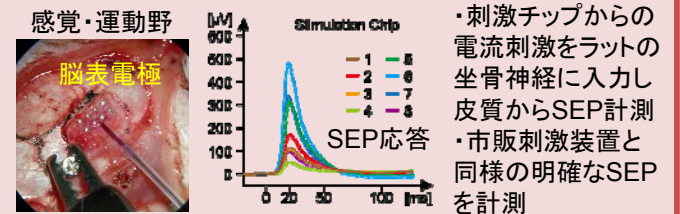
- ・改良した埋込脳波計の長期(6ヶ月)埋込実験を実施。脳波計測性能は大幅改善。
- ・安定性に関してリード線の断線問題発生
- ・スパイラル構造の導入や線径を増やすことで規格試験をクリア

第2世代用計測チップを使用したサル脳波計測



・チョッパアンプ技術を活用した集積化アンプチップをサル動物実験に適用しECoG計測が可能であることを確認

第2世代用刺激チップを使用したラットSEP計測



・刺激チップからの電流刺激をラットの坐骨神経に入力し皮質からSEP計測
・市販刺激装置と同様の明確なSEPを計測

4. 特許出願、論文発表等、及びトピックス

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
3 (0)	4 (0)	24 (2)	181 (60)	22 (5)	3 (1)	0 (0)

※成果数は累計件数、()内は当該年度の件数です。

(1) 成果発信 (報道、展示会)

- 平成30年4月10日 Recruit Works Institute 147 2018.04-05 インクルージョンにはテクノロジーを『運動機能回復や意思伝達を支援するBMI 障がいのある人も活躍できる未来へ』(報道)
- 平成30年5月7日 1489magazine 『「革新的なBMI技術により脳機能再建に挑戦」』(報道)
- 平成30年8月11日 BSジャパン 「一柳良雄が問う『日本の未来』」(報道)
- 平成30年8月31日 読売新聞(朝刊) 『ロボットアーム脳波で操作』(報道)
- 平成30年11月28日 TBSテレビ 『予約殺到！すご腕の専門外来スペシャル』(報道)
- 平成30年3月30日 FAOPS 2019 サイエンスプログラム (展示会)

(2) 受賞

- 平成30年4月5日 2018 MRS Spring Meeting & Exhibit ポスター賞 「Wireless Ultraflexible Magnetic Sensor Matrix System Integrated with Organic Driver and Amplifier Circuits」
- 平成30年9月8日 第23回日本嚥下摂食リハビリテーション学会 日本摂食嚥下リハビリテーション学会奨励賞「ヒト頭蓋内電極 (ECoG)を用いた嚥下時脳機能の解明～嚥下BMIの実現を目指して～」
- 平成30年9月24日 2018年度MIT Technology Review Arabia Innovators Under35 MENA (Middle East and North Africa) 「Can We Take Multitasking To The Next Level Using Brain Machine Interface?」
- 平成31年1月16日 The 22nd SANKEN International Symposium The 17th SANKEN Nanotechnology International Symposium ポスター賞 「A contact resistance and noise amount evaluation method for wearable EEG sensors」
- 平成31年3月19日 大阪大学工業会 平成30年度大阪大学工業会賞「フレキシブル有機差動増幅回路を用いた心電信の低ノイズ計測」

5. 今後の研究開発計画

第1世代システムに関しては、動物実験の結果を踏まえて、治験届を行い、治験実施承認を目指す。また装置の改良を継続するとともに、引き続き、体内埋込装置のリスクマネジメント検討、PMDAへの薬機戦略相談、保険適応戦略を進める。さらに、第2世代システムに関しては、これまでの専用LSI化および全体システムの検討結果を踏まえて、ワイヤレス装置の専用LSI化と共に、多機能集積化アンプチップを複数接続して集中伝送方式によりワイヤレス通信を行うシステムボードを開発し、非接触充電・電源モジュールと組み合わせたシステム全体の動作を確認する。さらに、脳計測に適した大判かつ伸縮可能な薄膜柔軟電極を作製し、第2世代システムに適用可能であることを実証的に確認する。