

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: 国立大学法人大阪大学、日本光電工業株式会社、合同会社SPChange
- ◆研究開発期間: 2015年度～2019年度 (5年間)
- ◆研究開発予算: 総額500百万円

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: 治験用埋込脳波計およびBMIシステム完成

- 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完了**させた。
- 第1世代システムの**治験用埋込脳波計およびBMIシステムを完成**。製造方法の検討完了。
- 集積化アンプチップを改良試作**し、国際基準に準拠した性能評価を実施した。
- 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。
- 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。
- 完成したBMIシステムに対する**各種規格試験**を実施した。

第2世代システムの要素技術および全体システムを開発

- 第2世代の**全体システムのプロトタイプ**を試作。
- UWB送受信機の伝送速度50Mbpsを達成。体内側の消費電力330mW、さらに約45%低減可能。
- 第2世代用の**64ch神経信号計測チップ**および**2ch電流刺激チップ**を試作し、動物実験に適用。
- フレキシブル技術と集積回路技術の融合を目指した**異方性導電材料の開発**。
- 生体適合性を持つ完全フレキシブルな埋込脳波計の基盤技術**を確立。
- 第2世代システムの**プロトタイプ**を試作。**各モジュールの発熱量を概算**し、埋込可能だと確認。
- 第2世代向けの無線通信の**国際標準化**を目指し、横浜国立大学の**河野隆二教授と連携**。

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: 大規模脳情報の解釈による意思伝達装置・ロボット操作を開発

- てんかん患者約40例、サルで**非拘束下で頭蓋内脳波・行動量を同期計測**し、**解釈に資する大規模脳情報を取得**し、高密度頭蓋内電極による高周波律動計測の有用性を立証。
- ICAにより**運動情報を効率的に抽出**し、脳信号解釈制度を30-50%改善。
- 意思伝達装置操作とロボットアーム制御**を行う**解釈制御法**を開発し、治験計画に導入。

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: 第1世代埋込装置の安全性試験、機能的試験完了

- ヒトとイヌとのサイズ比に応じた脳波計**ミニチュアモデルでの長期埋込安全性試験完了**。
- 埋込脳波計のイヌ埋込**機能的試験**により、BMIに適用可能な脳波計測性能を確認。
- 第2世代用の要素回路や高密度電極**を動物実験に適用し、良好な結果を得た。

研究開発成果: 治験開始を目指しPMDA対面助言完了

- 可及的実用化をはかるため、**臨床研究を経ず、直接治験を行う方針**に変更。**PMDA対面助言を完了**し、プロトコル相談の段階。

①体内埋込型BMI装置開発

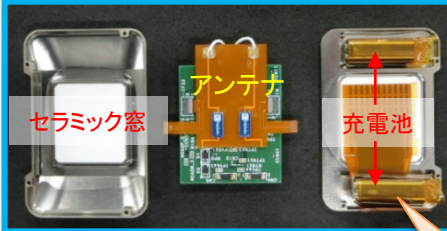
第1世代体内埋込型BMI装置の全体構成



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。

装置開発

H30年度試作治験用埋込脳波計

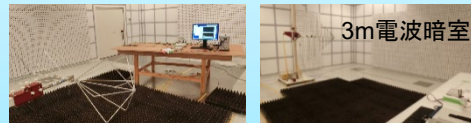


- ・通信用セラミック窓拡大による受信感度向上
- ・充電池2個構成により稼働時間10分⇒40分
- ・自動レーザー溶接に対応した本体ケース



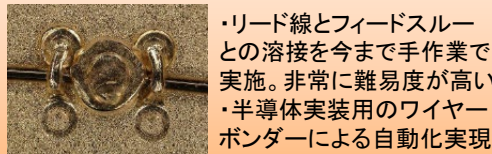
・運動企図検出装置を構成する基本演算モジュールと脳活動表示器

EMC(電磁両立性)試験



・IEC60601-1に従い、EMIおよびEMS試験を実施し、規格に合格できることを確認

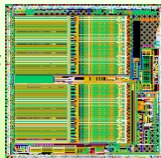
フィードスルー溶接方法改善



・リード線とフィードスルーとの溶接を今まで手作業で実施。非常に難易度が高い
・半導体実装用のワイヤーボンダーによる自動化実現

集積化アンプチップ開発

- ・治験での運用を目指して開発
- ・脳波計規格IEC60601-2-26に準拠した脳波計測性能
- ・異常電流検出など多機能

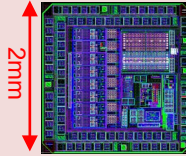


第2世代技術開発

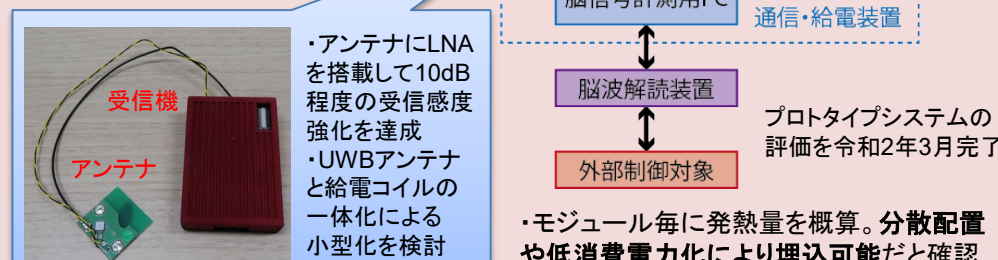
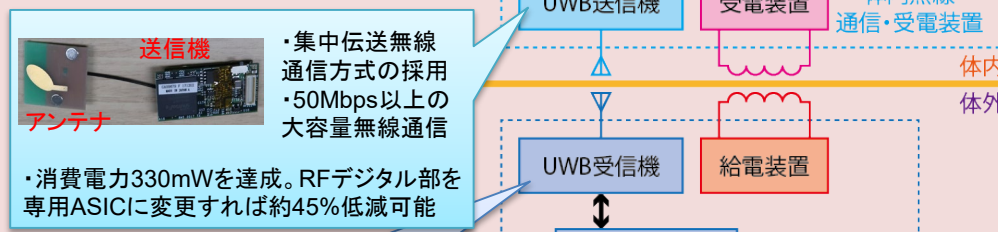
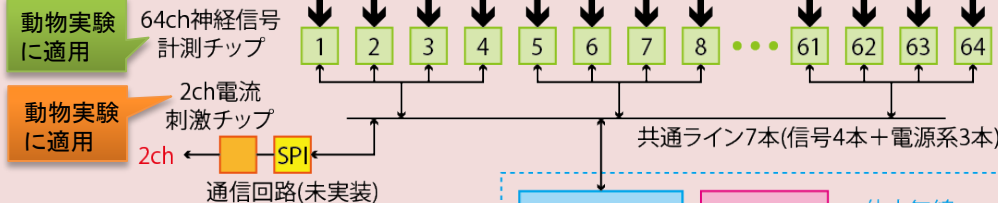
全体システムのプロトタイプを試作

64ch神経信号計測チップの開発

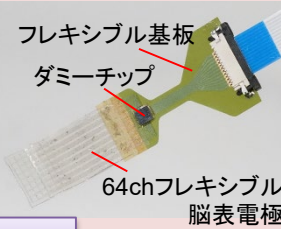
- ・LNA面積、第1世代の1/8以下
- ・ECoGおよびSpike計測を両立
- ・2.0mm角チップで64ch計測



通信構成の工夫により、共通ラインに接続可能



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世代全体システム

256ch×16board=4096ch **最大4096ch計測**

256ch神経信号計測ボード1, 256ch神経信号計測ボード2, 256ch神経信号計測ボード16

64ch×4chip=256ch, 64ch×4chip=256ch, 64ch×4chip=256ch

共通ライン7本(信号4本+電源系3本)

体内無線通信・受電装置

体内

体外

体外無線通信・給電装置

脳信号計測用PC

脳波解読装置

外部制御対象

プロトタイプシステムの評価を令和2年3月完了

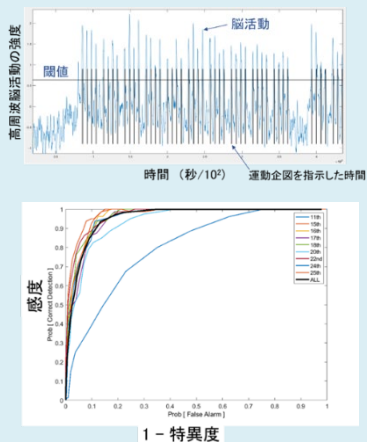
・モジュール毎に発熱量を概算。分散配置や低消費電力化により埋込可能だと確認

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

てんかん患者約40例、サルで非拘束下で頭蓋内脳波・行動量を同期計測し、解読に資する大規模脳情報を取得

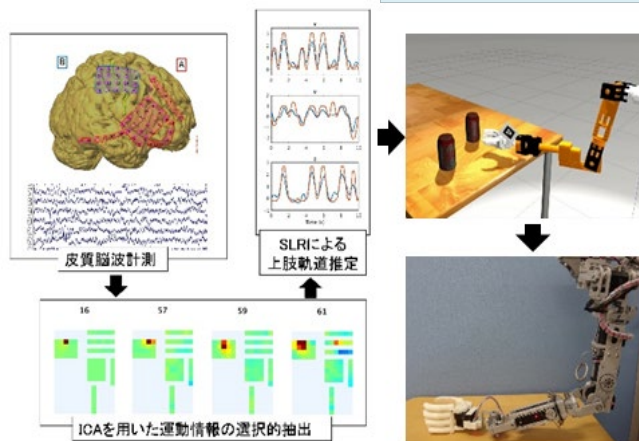
スイッチコントロール用の脳信号解読



高周波脳活動を用いて運動企図が検知でき、意思伝達装置をスイッチコントロールできる

SVMで構築したスイッチは良好なROC曲線を描く

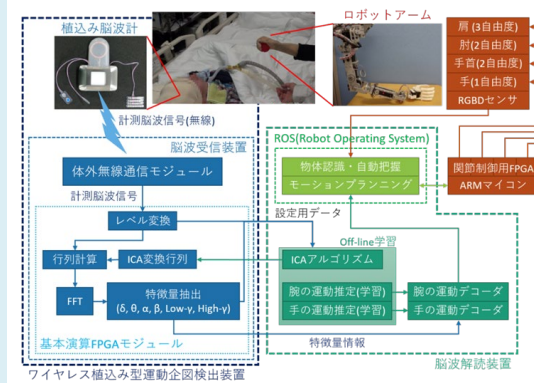
ICAを用いた運動情報の効率的抽出



ICAを用いて運動野特異的に分布する独立成分を検出し、運動情報を効率的に抽出

ICAで抽出した運動野特異的な独立成分を用いることにより、SLRIによる運動軌道の推定精度を30-50%改善

脳信号解読ロボットアーム制御システム



ICAを用いた運動脳情報抽出、深層学習を用いた脳信号解読、ROSを用いた制御を統合

③非臨床試験と臨床試験計画

臨床研究・倫理審査の申請

- 平成29年3月に申請した臨床研究計画書に沿って、第1世代システムの安全性・有効性を検証するための臨床研究の準備を進めた。
- 可及的実用化をはかるため、早期承認申請の可能性を見据えて、臨床研究を経ず、**直接治験を行う方針に変更**。
- 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実施。
- 治験実施に関しては、PMDAと**対面助言を完了**し、**プロトコル相談の段階**(令和2年3月)

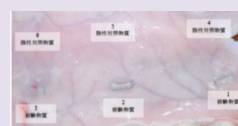
イヌ体内埋込実験による機能性試験



- イヌ5頭に対して電極および埋込脳波計を埋植し、脳波計測などの機能性試験を実施。
- BMIに適用可能な性能を持つことを確認

GLP試験の実施

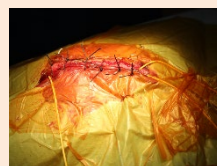
GLP試験の全項目完了



皮膚下埋植試験結果

体内での温度試験

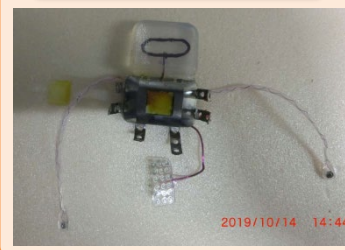
- イヌ体内で装置温度試験
- 生体内は空气中に比べ温度上昇が約30%に抑制



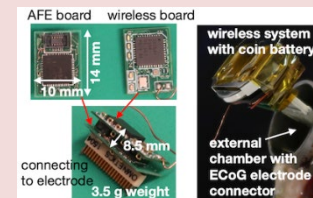
ミニチュアモデルによる長期埋込安全性評価

- ヒトとイヌとのサイズ比に応じた埋込脳波計のミニチュアモデルを作成し、イヌ6頭に対して長期埋込安全性試験を実施。
- 抜去後装置、一般状態および外見上の問題が無いことを確認。

抜去後の埋込脳波計



第2世代用計測チップ



- 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



- 刺激チップからの電流刺激をラットの坐骨神経に入れし皮質から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
5 (1)	6 (2)	32 (3)	189 (13)	24 (2)	3 (0)	2 (2)

※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)(24件)

- 平成27年12月17日 NHK BSプレミアム「カラダのヒミツ～美と若さの新常識～ 第3話「やわらか頭！脳」のヒミツ」
- 平成28年1月25日 日本経済新聞(朝刊)「脳波を読み取り無線で外部送信」
- 平成28年12月14日 朝日新聞(朝刊1面)「ALS患者 脳波でパソコン操作」
- 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」
- 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』」
- 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)
- 令和元年11月20日 日本経済新聞(朝刊)「Disruption 断絶の先に 第8部となりのロボ(3) あなたの一念 ロボを動かす」

(2) 受賞(14件)

- 平成30年9月8日 第23回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(EECoG)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 「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 ポスター賞 「A contact resistance and noise amount evaluation method for wearable EEG sensors」

5. 研究開発成果の展開・普及等に向けた計画・展望

・第一世代システムに関しては、現在PMDA薬機戦略を進めており、来年度より検証治験を実施し、3年後に薬機承認を得て、製品化する計画である。製品化に関しては、現在、第一世代システムを製造・販売体制を構築している。分担機関である日本光電工業が販売を行い、製造に関しては、現在、ベンチャー会社を設立する準備を行っており、製造を担当する計画である。本委託研究で発明した知的財産の多くは第一世代システムに関するものであり、そのうち2件の出願特許を製品に利用する計画である。第二世代システムに関しては、IEEE 802.15.6のAmendmentとして国際規格にする計画である。

・実用化に関しては、来年度から実施する検証治験により、まずは重症の筋萎縮性側索硬化症(国内約3000名)を対象として、意思伝達装置の操作に関して保険適用を取得して、3年後の実用化を目指す。ついで6年後を目途に頸髄損傷・切断肢(国内約5万人)を対象としたロボットアームの操作に適用を拡大する。最終的には10年後を目途に脳卒中後遺症(国内約150万人)まで適用を拡大することにより、国内5000億円の市場を創出できる。標準化に関しては、無線通信プロトコルの国際標準化の他、外部接続機器との接続プロトコルの標準化を進める。これにより、スマートデバイス、パソコン、家電、電動車いす、アシストスーツ等、患者の症状に合わせて様々な機器との接続が容易にできるようになり、利便性の高い装置を提供できる。関連する研究への貢献に関しては、現在すでに製薬会社との共同研究で利用を開始している。また、長時間脳波計測によりてんかん発作解析を実施した。開発した電気刺激機能と合わせ、埋込型てんかん発作治療装置として応用が期待できる。この技術は神経難病、脊髄損傷、脳卒中後遺症による身体障害者の機能をサポートし、介護者の負担を軽減できるため、国民生活の改善に対する効果は大きい。人材育成に関しては、本委託研究で大学院生3名を育成し、うち1名が医学博士を取得した。研究者では、患者調査を実施した2名が大学教授に就任した。また1名がベンチャー会社の最高技術責任者に就任する予定であり、着実な人材育成ができています。