

# 微小サーミスタおよび光学電子素子とフレキシブル回路技術による頭蓋内埋め込み型多機能脳活動イメージングプローブの設計と試作

## [1] 組織

代表者：山川 俊貴  
(熊本大学 大学院先導機構)

対応者：庭山 雅嗣  
(静岡大学電子工学研究所)

分担者：青木 徹  
(静岡大学電子工学研究所)

## [2] 研究経過

難治性てんかんの術前診断や脳機能マッピングなどの目的で、開頭手術下で硬膜下に電気を留置することで脳表から直接計測する皮質脳波(EEG)が用いられる。一方、脳活動を表す指標は脳波以外にも温度、血流量(または血液量)、代謝などがある。温度については、核磁気共鳴画像法(MRI)を用いて脳の温度分布変化を計測する試みが為されているが、時間分解能が低いことから脳活動の経時的な変化を見極め臨床診断に活かすまでには至っていない。また血流量および代謝については、近赤外分光法(NIRS)を用いて脳の血液動態(血流量および酸素飽和度)を頭皮上から非侵襲で観測する研究(Watanabe et al., Neurosci. Lett., 1996他)が為されているものの、空間分解能の低さと信号強度の不確かさから臨床診断としては確立されていない。またNIRS計測に用いられる装置は、形状・計測方法が適していないため埋め込みによる慢性的な計測はできない。脳表の温度や血液動態(血流量および酸素飽和度)と電氣的活動(脳波)を、熱的・光学的・電氣的に低ノイズな埋め込み環境下で計測できれば、より多面的に脳活動を評価でき臨床診断の高精度・高信頼性化に直結する上、それらの関連性が詳細に明らかになれば、上記の診断方法の信頼性を向上することにもつながる。

そこで本研究では、機能的脳疾患に対する外科手術の術前診断を低侵襲化し、さらにより多面的で信頼性の高い脳活動計測を実現するために、申請者らがこれまでに確立したフレキシブルデバイス製造技術とモデル動物を用いた実験環境を基に、皮質脳波・脳表温度分布・脳表血液動態(血流量と酸素飽和

度)を同時計測する次世代脳活動イメージングの基盤技術確立を目指し、新たな硬膜下埋め込み型多機能脳活動イメージングデバイスを開発する。

以下、研究活動状況の概要を記す。

静岡大学にて研究打合せと試作、実験を行った。設計や製作のポイントとなる部分を、3回に分けて打ち合わせて、その場で試作や実験も行った。日時は、7/23-7/24、9/15-9/17、1/16とした。

## [3] 成果

### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

HSPICEを用いた回路シミュレーションの結果をもとに、図1のように皮質脳波計測用電極、NIRS用光学素子群、脳表温度分布計測用サーミスタを実装するためのレイアウトパターンを有する回路パターンおよびレイアウトを設計した。このパターンデータをもとにポリイミド製複層フレキシブル回路基板を試作し、NIRS計測のためのLEDベアチップおよびフォトダイオードベアチップ、脳表温度分布計測のための微小サーミスタを実装し、生体適合性シリコン樹脂でコーティングしている(図2~図3)。なお、皮質脳波計測用電極には生体適合性向上のため無電解金メッキを施している。

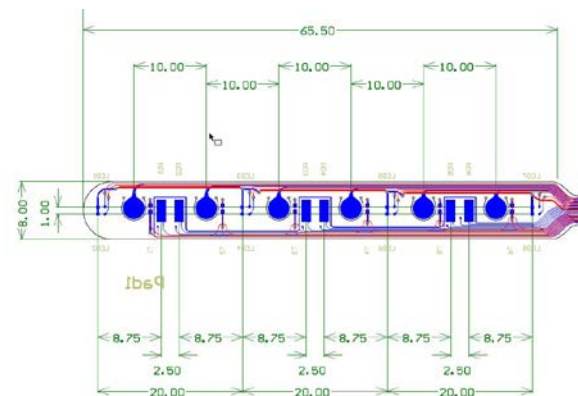


図1 多機能脳活動イメージングプローブの設計



マルチプローブ表面全体

図2 マルチプローブ全体の写真



図3 実装された素子の写真。(左端からLED,電極,サーミスタ, フォトダイオードとなっている)

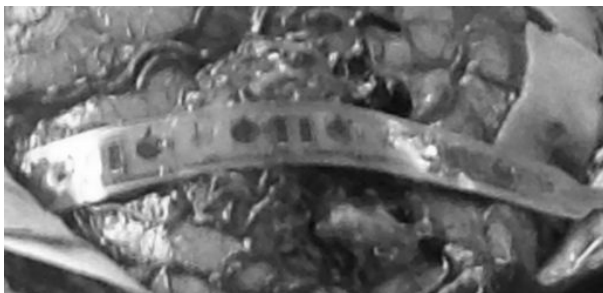


図3 実際の脳組織を対象とした試験の様子

試作デバイスを生理食塩水中に長期留置することにより、封止剤および複層フレキ基板の絶縁性・耐久性評価を実施した後、山口大学における臨床研究倫理委員会の許諾の下、図4に示すとおり試作デバイスを用いて脳外科手術中の皮質脳波・NIRS・脳表温同時モニタリングに成功し、現在も臨床研究を継続している。

### (3-2) 波及効果と発展性など

提案手法は神経工学分野のトレンドである神経機能の代替やマイクロな領域の神経活動を高密度に計測

するものとは異なり、臨床で用いられる皮質脳波計測と同程度以上の精度と時間・空間分解能でマクロな脳活動に関わる多種の情報を同時に得ることにより、より信頼性の高い脳活動の評価法を明らかにしようとする点で独創的で、神経科学に新たな研究アプローチを与え得る。

提案手法は脳の機能的疾患の診断に有用で、例えば難治性てんかんの術前・術中診断や、動脈瘤クリッピング手術後の脳虚血・過還流に伴う脳血管攣縮の診断評価などには直接応用可能であり、現行手法(硬膜下電極の慢性留置)と同等の侵襲でより信頼性の高い臨床診断材料が得られるので、早期の実用化が期待できる。さらに、提案手法により脳の局所的な温度分布・血流量変化と神経活動との関連について信頼性の高い知見が得られれば、MRIやNIRSを用いた非侵襲的な診断方法をより発展させる材料にもなり、機能的脳疾患の診断に対する非侵襲的な画像診断技術の応用を促進できる。このように、本申請は電子工学だけでなく臨床医学や基礎医学などの他分野の発展にも連鎖反応的に寄与するものであり、学術的波及効果は極めて大きい。

### [4] 研究成果

(1) Nomura S, Fujii M, Inoue T, He Y, Maruta Y, Koizumi H, Suehiro E, Imoto H, Ishihara H, Oka F, Matsumoto M, Owada Y, Yamakawa T, Suzuki M, Changes in glutamate concentration, glucose metabolism, and cerebral blood flow during focal brain cooling of the epileptogenic cortex in humans, *Epilepsia*, 55, 770-776, 2014

## 出張報告

氏名：山川 俊貴

所属：熊本大学大学院先導機構

用務先：静岡大学電子工学研究所・庭山研究室

主たる対応者：庭山 雅嗣

期間	用務内容
7/23—7/24	共同研究に関する打合せ
9/15—9/17	共同研究に関する打合せと試作
1/16	共同研究に関する打合せと試作、実験