

日本医療研究開発機構 官民による若手研究者発掘支援事業  
事後評価報告書



## I 基本情報

補助事業課題名：（日本語）てんかん診断治療用フレキシブル薄膜電極に関する研究開発  
（プログラム名）（英語）Development of flexible, thin neural electrodes for theranostic management of epilepsy

実施期間：令和/平成2年9月1日～令和4年3月31日

補助事業担当者 氏名：（日本語）藤枝 俊宣  
（英語）Toshinori Fujie

補助事業担当者 所属機関・部署・役職：  
（日本語）国立大学法人東京工業大学・生命理工学院・准教授  
（英語）Tokyo Institute of Technology, School of Life Science and Technology, Associate Professor

## II 補助事業の概要

補助事業の成果およびその意義等

和文：2 ページ以上

英文：1 ページ程度

(和文)

パーキンソン病等の神経疾患では、発病にかかわる神経回路を刺激することで疾患症状を軽減させることができ、この深部脳刺激法は日本を含めた多くの国々で臨床応用されている。近年類似の手法（Responsive NeuroStimulation (RNS)）がてんかん病を対象として米国で臨床応用されている。当該装置は記録電極と刺激電極から構成され、前者がてんかん波を感知し、その情報を基に後者が刺激を行う。脳組織を切除するてんかん外科手術と異なり機能を温存できる点で臨床上のメリットは大きい。一方、切除による根治術に比べRNSによるてんかん発作の抑制効果は限定的である。その理由として、現行のRNS用電極は厚みと物性の観点から長期的かつ広範囲に留置することが不可能であり、記録・刺激の範囲に制限が生じるためと考えられる。したがって、てんかん病態では経年的にてんかん焦点は拡大するため、安全かつ安定に広範囲の記録と刺激が可能な電極が必要である。

しかしながら、現状の記録・刺激電極は、電極の外装となるシリコンが脳表面の起伏に対して厚く剛性を有するため、術後の密着性の低さに起因する脳内圧の上昇が課題である。最近では、ハイドロゲルを外装とする電極開発が報告されているが、急性期では脳表面に対して追従性を示すものの、長期埋め込み下ではゲルの膨潤により接着性が低下すると予想されるため、局所的な電気刺激の実施には不向きである。すなわち、脳組織に対して安定に固定でき、かつ、神経活動を長期間（年単位）に亘り記録・刺激可能な柔らかい電極の開発は極めて重要である。

そこで、本研究課題では、脳表面に安定に貼付可能なフレキシブル薄膜電極をシーズとして、1. 長期間留置可能な記録電極の開発を行い、その後、2. 広範囲の刺激入力可能な刺激電極の開発を目指した。具体的には、1では、てんかん診断治療においてすでに薬事承認されている硬膜下電極との比較検討を行い、高分子薄膜とインクジェット印刷技術を組み合わせることで、長期間留置可能な記録電極を開発する。次に、2では、ラットのヒゲ感覚やてんかん発作部に対応する大脳皮質内部の神経細胞に対して、当該電極を用いて電気刺激を行うことで、行動学的に刺激特性を評価する。最終的には、記録・刺激用電極としての要素技術開発を開始する目処を付ける。具体的な研究成果は次の通りである。

### 1. フレキシブル薄膜電極の作製

高分子薄膜と微小印刷電極からなるフレキシブル薄膜電極を作製した。具体的には、グラビアコーターを用いて高分子薄膜を製膜し、インクジェット印刷にて多点電極構造を形成した。この時、プラズマ装置にて高分子薄膜の表面濡れ性を改質することで、インクジェット印刷による導電性ナノインクの印刷性能が向上した。次いで、電極を脳表面に貼付した際の安定性を向上させるために、電極表面の構造・物性改質や接着性を評価した。既存の市販電極に比べて、脳表への追従性が高いことを見出した。並行して、開発サポート機関による各種セミナーへの参加や脳外科医へのヒアリングを通じて、てんかんの診断治療における記録・刺激電極のニーズとシーズを明確化した。

### 2. 急性実験によるフレキシブル薄膜電極の記録・刺激特性評価

動物実験を通じて、急性期におけるフレキシブル薄膜電極の記録・刺激特性を評価した。具体的には、脳部位との対応関係が明確なラットのヒゲ感覚運動皮質の表面に電極を貼付し、個々のヒゲへの機械的な刺激に対する電位応答性を解析した。この時、空間分解能と周波数特性を指標にして、既存の硬膜下電極とフレキシブル薄膜電極の性能を比較した。ついで、ヒゲ感覚運動皮質の表面に貼付した薄膜電極から大脳皮質内部への電気刺激を行い、実用的な電流強度によりヒゲ運動を誘発できるかについても検証した。硬膜下電極としての原理検証を達成した。

### 3. 慢性埋め込みに向けたフレキシブル薄膜電極の力学・電気物性評価

慢性埋め込みに向けて、各種薄膜の絶縁性能と電極材料の物性を評価した。脳表面への追従性を示す電極の曲げ剛性と絶縁性とのトレードオフから最適な電極材料と膜厚値を選定した。具体的には、脳組織に対する電極の追従性を向上させるために、構成高分子をエラストマーを用いて検討した。エラストマーを絶縁層に適用することで、現在臨床応用されている硬膜下電極の厚さ（約 100  $\mu\text{m}$ ）に対して、10 分の 1 の薄さを実現できた。膜厚に基づく電極の曲げ剛性を、関連研究と比較すると、脳組織の曲げ剛性にも匹敵する世界一柔軟な薄膜電極を開発した。

#### 4. 慢性実験によるフレキシブル薄膜電極の記録・刺激特性評価

フレキシブル薄膜電極をラットの頭蓋内に埋め込むことで、長期間使用時の記録・刺激特性を評価した。具体的には、薬剤で誘発したてんかんモデルラットに 35 極の電極を貼付し、てんかん波を計測することに成功し、その伝播の様子を視覚化できた。電気刺激では、周辺に配置した 6 極の電極を双極刺激することにより、誘発したてんかん波と同程度の振幅を持つ感覚誘発電位を減弱あるいは伝播を抑制できることを確認した。また、電極を 1 ヶ月間脳内に埋め込んだ後の病理組織を観察したところ、電極の留置に伴う重篤な繊維組織の形成は認められなかった。

(英文)

A novel therapy, "Responsive NeuroStimulation (RNS)" has been recently developed to reduce the frequency of epileptic seizures by controlling the anomaly cause point of the circuits. The RNS system consists of a recording electrode and a stimulating electrode. The former records epileptic discharges and the latter stimulates epileptogenic foci based on the information regarding epileptic discharges. Unlike epilepsy surgery which resects brain tissue related to seizures, the RNS system has an advantage to preserve the brain function.

However, the therapeutic effect of RNS on epileptic seizures is still limited compared to radical surgery since the current RNS electrodes cannot be implanted in a wide area for a long time because of their thickness and physical properties. In fact, the current recording / stimulating electrode has a drawback such as elevation of intracerebral pressure due to low adhesive properties of silicone, which is the exterior of the electrode. Recently, the development of electrodes with a hydrogel as the exterior has been reported. Although this electrode shows conformability to the brain surface in the acute phase, it is suspected that the adhesion may decrease due to swelling of the hydrogel under long-term implantation. Therefore, it is important to develop a soft electrode that can be stably fixed to brain tissue, that can record and stimulate nerve activity for a long period.

In this research project, we developed a recording and stimulating electrode that can be placed on the brain surface for a long time, using flexible, thin-film electrodes based on the following achievements. (1) We clarified the needs and seeds in the development of recording and stimulating electrodes by conducting a comparative study with the conventional subdural electrodes clinically used for epilepsy diagnosis and treatment. Then, (2) we developed a recording electrode that can be placed for a long time by combining a polymer thin film and inkjet printing technology. Next, (3) towards the development of the stimulation electrode, the exterior material and thickness of the electrode were optimized. Finally, (4) behavioral evaluation of rats was performed by electrical stimulation using the flexible, thin-film electrode to activate cortical neurons, which corresponded to whisker movement. The final goal to initiate the development of elemental technology for recording and stimulating electrodes was accomplished.