

2022年10月6日

報道機関 各位

東北大学大学院工学研究科
東北大学大学院医学系研究科
東北大学高等研究機構
東北大学病院

神経に柔らかく巻付くオール有機物のゲル電極 ～迷走神経刺激に有用な MRI 対応の電極が実現～

【発表のポイント】

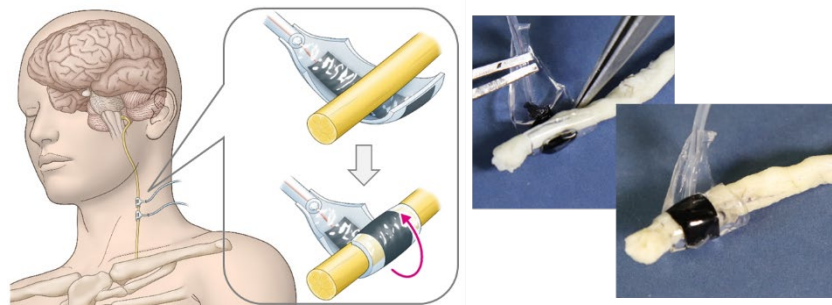
- ハイドロゲルを基材とする巻付く電極（カフ型電極）を開発
- 生体に安全な柔軟性を有し、オール有機物なので MRI などの画像診断を邪魔しない
- 神経線維に柔らかく巻付いて安全に密着固定を維持
- てんかん発作やうつ病の治療に有効な「迷走神経刺激」への有用性を動物実験で検証

【概要】

体内に埋め込んだ電極による迷走神経^(注1)への刺激が、てんかん発作やうつ症状の緩和、心不全の治療などに有効だと分かり注目されています。しかし既存の刺激電極は白金などの金属がシリコンゴム基材に組み込まれており、デリケートな神経束への安全な密着維持が困難でした。

この問題を解決するため、東北大学大学院工学研究科および高等研究機構新領域創成部の西澤松彦教授と大学院医学系研究科神経外科学分野の共同グループは、大学病院臨床研究推進センター（CRIETO）と協力して、水分を含む高分子のハイドロゲルを基材とするオール有機物の神経刺激電極を開発しました。研究グループは、「自然に巻付く性質」を付与したハイドロゲル基材と、独自開発したゲルの変形を邪魔しない伸縮性の導電性ポリウレタンの一体化に成功し、神経束などに柔らかく巻付いて安全・安定な刺激を可能とするカフ型のハイドロゲル電極が実現しました。金属を使わず有機物のみで構成された神経刺激電極です。東北大学大学院医学系研究科 神経外科学分野の大沢伸一郎医師が実施したブタによる動物実験で、迷走神経に対する密着固定の維持と刺激有効性を検証しました。他の末梢神経（感覚神経、運動神経）や「動く」筋組織への刺激など、電気刺激療法全般への適用が可能であり、非磁性のため磁気共鳴画像装置（MRI）にも対応できることから、治療効果の向上と適用範囲の拡大が期待されます。

本成果は、2022年10月5日に医用材料に関する専門誌 *Advanced Healthcare Materials* にオンライン公開されました。



柔らかく巻付くハイドロゲル製のカフ型電極

研究の背景など

高齢社会に対応する高効率・低コストな IT 医療システムの開発が全世界の英知を結集し急ピッチで進められており、その鍵を握るウェアラブルおよび埋め込み型デバイスの「生体親和性」を追及する研究開発が進んでいます。特に、埋め込み型デバイスの多くは、白金などの金属（弾性を表すヤング率：GPa レンジ）がシリコンゴム基材（MPa レンジ）に組み合わせてあり、脳などの柔らかい組織（数 10KPa）とは顕著に異質なため、構成材料の変更による根本的な生体親和性の改善が必要とされています。また、金属の磁性によるアーチファクトのために、MRI などの医療撮像が制限される問題もありました。

研究グループは既に、炭素繊維とハイドロゲル基材によるオール有機物のシート状電極を実現し[1]、てんかん焦点の診断に用いる頭蓋内電極として、薬事承認へ向けた医師主導治験の実施（2022 年 9 月開始）に至っています。脳と同等に柔軟なハイドロゲルが脳表の凸凹に密着するため、高精度の脳波計測が可能になっています。

今回の研究開発では、上記のハイドロゲル電極に関する技術蓄積を活かして、デリケートな神経束への安全な密着維持を可能とする「巻付く電極（カフ型電極）」の開発に挑みました。開発のポイントは、ハイドロゲル基材に付与した「自然に巻付く性質」、およびゲルの変形を邪魔しない伸縮性の導電性ポリウレタン（独自開発）の適用です。これらを一体化して、神経束などへの安全・安定な刺激を可能とするカフ型のハイドロゲル電極を実現しました。有機物のみで構成されているため、MRI 撮像時にアーチファクトが発生しないことも確認しました。ブタによる動物実験で、迷走神経に対する密着固定の維持と刺激有効性が検証できました。

詳細な説明

ポリウレタン薄膜の内孔に導電性高分子 PEDOT を析出させて導電性ポリウレタン（PEDOT-PU）を作製しました。これは、伸縮性（ $\sim 150\%$ ）、導電性（ $< 20\ \Omega$ ）、高容量（ $\sim 30\text{mF}/\text{cm}^2$ ）を兼ね備えた独自開発の有機物導電材料です。PEDOT-PU 電極を 2 枚の PVA ハイドロゲルフィルムで挟む際に、図 1 のようにフィルム-2 を引き伸ばしておく、接着後に管状に変形しました。管の内径は、PVA フィルムの厚みと引き延ばしの強度によって 1 mm \sim 6 mm の範囲でコントロールできました。写真(1)~(4)は、迷走神経のモデル（直径 2 mm のチューブ）にゲル製カフ電極を取り付けている様子です。

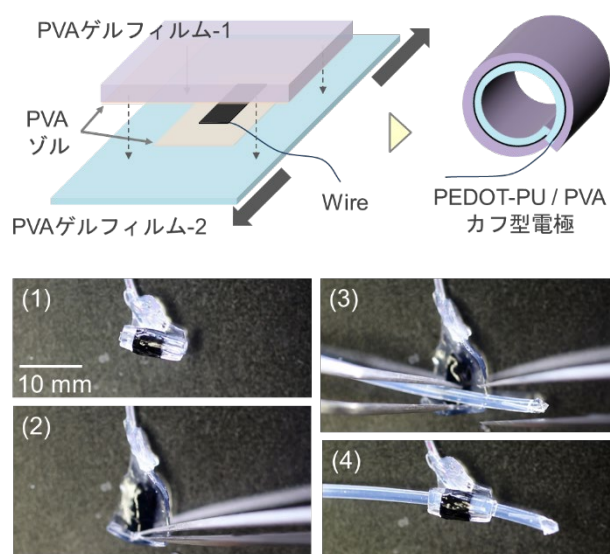


図 1 PEDOT-PU/PVA カフ型電極の作製と神経モデル（ゲルチューブ）への取り付けの様子

ハイドロゲル製カフ電極の巻付きによる固定力を評価しました (図 2a)。直径 2 mm の棒に対して「横滑り (ズレ)」と「剥がし」の何れにおいても電極の自重を十分に超える固定力が観測されました。一方で、ゲルの巻付きによって発生する圧迫圧力を自作の棒状センサで計測すると、神経に傷害が生じ得る 1.3 kPa よりも十分に小さい 200 Pa 程度であることが分かりました。

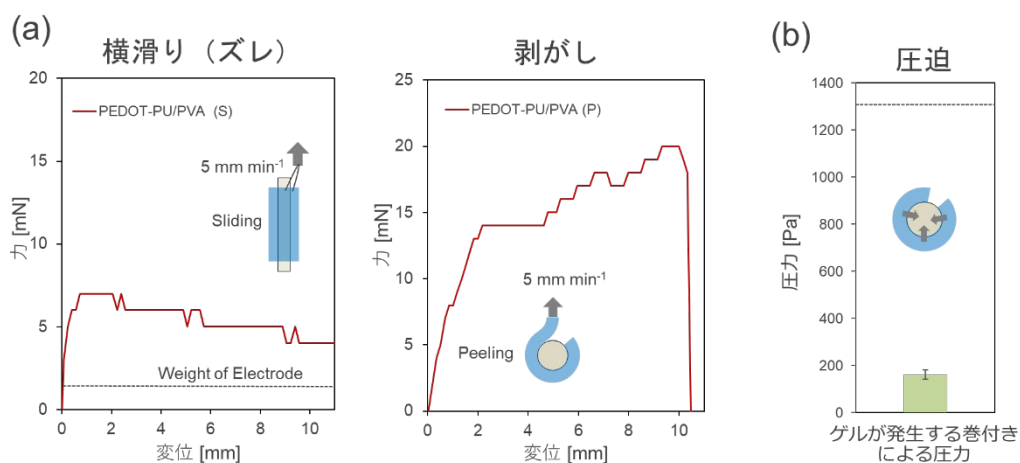


図 2 PEDOT-PU/PVA カフ型電極の(a)固定力(横滑りと剥がし)と(b)圧迫力の測定

図 3 はブタの迷走神経に取り付けたゲル製カフ電極による刺激 (10 mA, 0.5 ms 幅, 30 Hz) で生じた徐脈 (心拍数の低下) であり、迷走神経刺激が適切に行えていることが示されました。サーモカメラによる観察も行い、電極周辺に有意な発熱が生じていないことを確認しました。

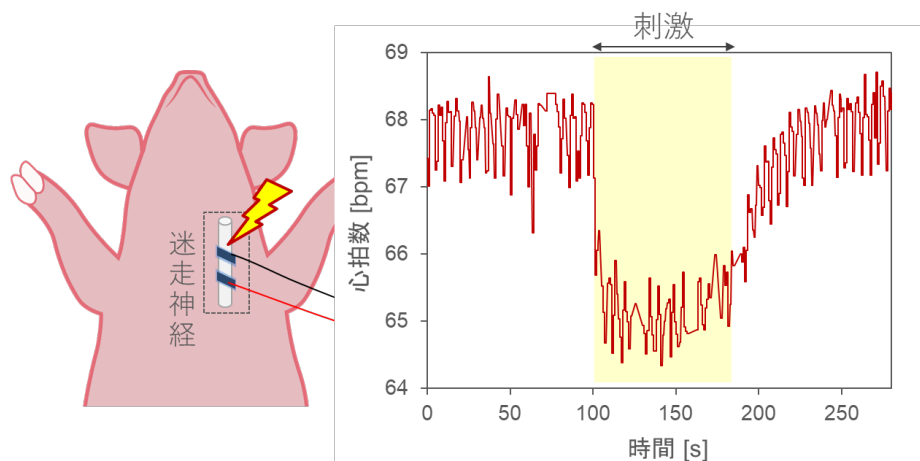


図 3 ブタの迷走神経に取り付けたゲル製カフ電極による刺激 (10 mA, 0.5 ms 幅, 30 Hz) による心拍数の変化。

ブタによる実験は、東北大学動物実験専門委員会による承認を受け (2019Mda-324-03)、 「国立大学法人東北大学における動物実験等に関する規定」を遵守して、東北大学大学院医学系研究科 神経外科学分野の大沢伸一郎医師によって実施されました。

今後の展開

実用化に向けて、長期留置による電極性能（固定力、刺激性能）の劣化を最小に留める電極形状のデザイン、ゲル材料の改質、癒着防止剤などの徐放機能の搭載などを予定しています。また、迷走神経刺激に限定せず、他の末梢神経（感覚神経、運動神経）や「動く」筋組織への刺激など、ゲル製電極の特徴が活きる応用への拡充も進めていきます。

付記

本研究は、東北大学新領域創成のための挑戦研究デュオ (FriD)、科学研究費補助金基盤 S (22H04956)、および AMED 医工連携イノベーション推進事 (22he0122002j0003)の支援のもとで行われました。

論文情報

タイトル : Totally Organic Hydrogel-Based Self-Closing Cuff Electrode for Vagus Nerve Stimulation

著者 : Daigo Terutsuki, Hayato Yoroizuka, Shin-ichiro Osawa, Yuka Ogihara, Hiroya Abe, Atsuhiko Nakagawa, Masaki Iwasaki and Matsuhiko Nishizawa

掲載誌 : Advanced Healthcare Materials, 2022, 2201627.

DOI : 10.1002/adhm.202201627

用語説明

(注 1) 迷走神経

延髄から出ている末梢神経で、主に副交感神経線維であり、多くの内臓臓器に分布して感覚、運動、分泌などの自律神経活動を制御している。

頸部迷走神経への刺激 (VNS) は、日本においてははてんかんの治療に薬事認可され、アメリカでは難治性うつ病にも FDA に認可されている。

参考情報

[1] “ゲルを基材とするオール有機物の生体親和性電極 –脳に密着する頭蓋内電極として有効性を実証–” 東北大学プレスリリース 2019年9月17日

<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2019/09/press20190917-01-gel.html>

Hydrogel-Based Organic Subdural Electrode with High Conformability to Brain Surface
Scientific Reports, 9 (2019) 13379. DOI:10.1038/s41598-019-49772-z

【問い合わせ先】

< 研究に関すること >

東北大学 大学院工学研究科 ファインメカニクス専攻 助教 照月大悟

TEL : 022-795-3586 E-mail : daigo.terutsuki.a7@tohoku.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野 助教 大沢伸一郎

TEL : 022-717-7230 E-mail : osawa@nsg.med.tohoku.ac.jp

< 報道に関すること >

東北大学工学研究科・工学部 情報広報室

TEL : 022-795-5898 E-mail : eng-pr@grp.tohoku.ac.jp