

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02016/204084

発行日 平成30年4月26日 (2018. 4. 26)

(43) 国際公開日 平成28年12月22日 (2016. 12. 22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/0408 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 0 0 J	4 C 1 2 7
A 6 1 B 5/0492 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 0 0 H	4 C 1 6 1
A 6 1 B 5/0478 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 A	
A 6 1 B 5/04 (2006.01)	A 6 1 B 10/00 E	
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 5 5 0	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2017-525200 (P2017-525200)	(71) 出願人 504157024 国立大学法人東北大学 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2016/067338	(74) 代理人 100095359 弁理士 須田 篤
(22) 国際出願日 平成28年6月10日 (2016. 6. 10)	(74) 代理人 100143834 弁理士 楠 修二
(31) 優先権主張番号 特願2015-122014 (P2015-122014)	(72) 発明者 芳賀 洋一 日本国宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内
(32) 優先日 平成27年6月17日 (2015. 6. 17)	(72) 発明者 松永 忠雄 日本国宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	最終頁に続く

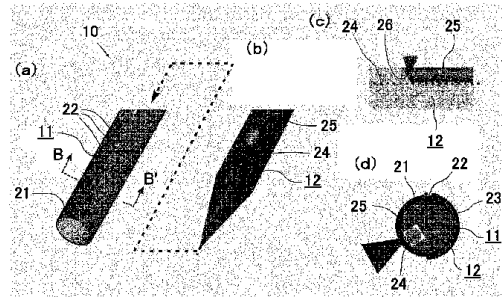
(54) 【発明の名称】 神経電極システム

(57) 【要約】

【課題】 刺入性が良く、十分な発光強度を有し、光照射位置と電極位置との間の相対的な位置関係の自由度が高く、局所の神経回路の解明に利用することができる神経電極システムを提供する。

【解決手段】 チューブ型電極 1 1 が、細長い筒状のチューブ体 2 1 の外側面に、長さ方向に並んで設けられた複数の電極 2 2 を有している。チューブ体 2 1 は、透光性の素材で形成されている。挿入体 1 2 が、チューブ型電極 1 1 の内部に挿入可能かつ、チューブ型電極 1 1 の長さ方向に沿ってチューブ型電極 1 1 の内部を移動可能に設けられている。挿入体 1 2 は、チューブ型電極 1 1 に挿入したとき、チューブ型電極 1 1 の側方に向かって光を照射可能に設けられた光照射手段 2 5 を有している。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

細長い筒状のチューブ体の外側面に長さ方向に並んで設けられた複数の電極を有するチューブ型電極と、

前記チューブ型電極の内部に挿入可能かつ前記チューブ型電極の長さ方向に沿って前記チューブ型電極の内部を移動可能に設けられた挿入体を有し、

前記チューブ体は少なくとも一部が透光性を有し、

前記挿入体は、前記チューブ型電極に挿入したとき、前記チューブ型電極の側方に向かって光を照射可能に設けられた光照射手段を有することを

特徴とする神経電極システム。

10

【請求項 2】

前記チューブ体は、透光性の素材で形成されていることを特徴とする請求項 1 記載の神経電極システム。

【請求項 3】

前記チューブ体は、長さ方向に沿って複数の透光性の窓を有することを特徴とする請求項 1 記載の神経電極システム。

【請求項 4】

前記挿入体は、細長く、先端が尖った針状を成していることを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の神経電極システム。

【請求項 5】

前記挿入体は、受光手段を有することを特徴とする請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の神経電極システム。

20

【請求項 6】

前記挿入体は、内視鏡から成ることを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の神経電極システム。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、神経電極システムに関する。

30

【背景技術】**【0002】**

脳では、神経細胞と呼ばれる細胞同士の間で電気信号のやりとりをする回路を構築し、情報を伝達処理している。この回路の構成や機能を解明するため、従来、脳に刺入し、高い時空間分解能で、同時に多数の神経細胞活動を電気的に計測できる神経電極が開発されている（例えば、特許文献 1 参照）。

【0003】

また、局所の神経回路を解明するため、特定の神経細胞を刺激して、その神経細胞の反応による電気信号を計測する実験が行われている。特定の神経細胞を刺激する方法としては、近年、特定の神経細胞に光感受性のタンパク質を発現させることにより、より選択的に刺激できる手法が用いられている。このような実験に使用するために、多点で光刺激を行うとともに、その光刺激による神経細胞からの電気信号を計測するものとして、複数の光ファイバや光導波路を内蔵し、多点の電極を有する神経電極が開発されている（例えば、特許文献 2、非特許文献 1 乃至 3 参照）。

40

【先行技術文献】**【特許文献】****【0004】**

【特許文献 1】特開 2010 - 200875 号公報

【特許文献 2】特開 2011 - 36360 号公報

【非特許文献】

50

【 0 0 0 5 】

【非特許文献1】S. Royer, B. V. Zemel, M. Barbic, A. Losonczy, G. Buzsaki, J. C. Magee, "Multi-array silicon probes with integrated optical fibers: light-assisted perturbation and recording of local neural circuits in the behaving animal", European Journal of Neuroscience, 2010, 31, 12, p.2279-2291

【非特許文献2】A. N. Zorzos, E. S. Boyden, C. G. Fonstad, "Multiwaveguide implantable probe for light delivery to sets of distributed brain targets", Optics Letters, 2010, 35, 24, p.4133-4135

【非特許文献3】S. Kanno, S. Lee, T. Harashima, T. Kuki, H. Kino, H. Mushiake, H. Yao, T. Tanaka, "Multiple optical stimulation to neuron using Si opto-neural probe with multiple optical waveguides and metal-cover for optogenetics", Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2013 35th Annual International Conference of the IEEE, IEEE, 2013

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 6 】

特許文献1に記載の神経電極は、神経細胞に刺激を与えることはできないため、神経細胞に刺激を与えてその反応を測定する際には、別の神経電極や装置などで神経細胞に刺激を与える必要がある。しかしながら、別の神経電極や装置などで刺激を与えると、その刺激位置から距離が離れてしまうため、局所の神経回路の解明に利用するのは困難であるという課題があった。

【 0 0 0 7 】

特許文献2や非特許文献1乃至3に記載の神経電極は、複数の光ファイバや光導波路により、多点で光刺激を行うことができるが、多点化のために光ファイバの本数を増加させると、電極の断面積が増加し、刺入性が低下するという課題があった。また、光導波路を使用すると多点化は容易であるが、光を入力する箇所での光導波路 - ファイバ間のカップリングロスにより、十分な強度で発光することができない可能性があるという課題があった。また、特許文献2や非特許文献1乃至3に記載の神経電極では、光照射位置および電極位置が固定されているため、光照射位置と電極位置との間の相対的な位置関係の自由度が小さいという課題があった。

【 0 0 0 8 】

本発明は、このような課題に着目してなされたもので、刺入性が良く、十分な発光強度を有し、光照射位置と電極位置との間の相対的な位置関係の自由度が高く、局所の神経回路の解明に利用することができる神経電極システムを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

上記目的を達成するために、本発明に係る神経電極システムは、細長い筒状のチューブ体の外側に長さ方向に並んで設けられた複数の電極を有するチューブ型電極と、前記チューブ型電極の内部に挿入可能かつ前記チューブ型電極の長さ方向に沿って前記チューブ型電極の内部を移動可能に設けられた挿入体を有し、前記チューブ体は少なくとも一部が透光性を有し、前記挿入体は、前記チューブ型電極に挿入したとき、前記チューブ型電極の側方に向かって光を照射可能に設けられた光照射手段を有することを特徴とする。

【 0 0 1 0 】

本発明に係る神経電極システムは、挿入体をチューブ型電極に挿入した状態で、脳や脊髄、眼球の網膜、抹消神経など、活動電位が発生、伝搬する部位に設置して使用される。なお、以下では、測定対象が脳であるものとして説明する。脳の内部に設置された状態で、光照射手段でチューブ型電極の側方に向かって光を照射することにより、脳内の神経細胞に対して光刺激を行うことができる。また、その光刺激による神経細胞からの電気信号を、チューブ型電極に設けられた複数の電極で計測することができ、局所の神経回路の解明に利用することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 1 】

本発明に係る神経電極システムは、挿入体をチューブ型電極の内部で移動させることにより、任意の位置から光刺激を行うことができる。また、挿入体に複数の光照射手段を設けることにより、同時に複数の位置から光刺激を行うことができる。これにより、脳の深さ方向における各神経細胞間の関係性を詳細に調べることができ、脳の深さ方向の構造や機能の解明に寄与することができる。

【 0 0 1 2 】

このように、本発明に係る神経電極システムは、電極位置に対して光照射位置を動かすことができ、光照射位置と電極位置との間の相対的な位置関係の自由度が高い。光照射手段としては、例えば、光ファイバや光導波路、ロッドレンズなどを利用することができる。光ファイバを利用する場合には、光ファイバ1本で、複数箇所で行うことができるため、挿入体の径を大きくする必要がなく、小さい径で刺入性を良い状態に維持することができる。また、カップリングロスが発生する場合には、光導波路を利用する必要がなく、十分な発光強度で光照射を行うことができる。なお、光ファイバや光導波路、ロッドレンズを複数利用してもよく、これにより複数箇所を同時に光照射することができ、より詳細な分析を行うことができる。

10

【 0 0 1 3 】

本発明に係る神経電極システムで、前記チューブ体は、透光性の素材で形成されていることが好ましい。この場合、チューブ体の任意の位置で、挿入体の光照射手段により光照射を行うことができる。このため、光照射位置と電極位置との間の相対的な位置関係の自由度が非常に高く、所望の位置関係で測定を行うことができる。チューブ体は、透光性であればいかなる素材から成っていてもよく、例えば、ガラス製やポリマー製、特にポリパラキシリレン（パリレン）製である。また、前記チューブ体は、長さ方向に沿って複数の透光性の窓を有していてもよい。この場合、光照射位置と電極位置との間の相対的な位置関係の自由度は低くなるが、各窓の位置で光照射を行うことができる。

20

【 0 0 1 4 】

本発明に係る神経電極システムで、チューブ体は、断面形状が環状であればよく、その環の形状は、円形や多角形、半円形など、いかなる形状であってもよい。また、チューブ体は、場所によって厚みが異なってもよい。例えば、透光性のチューブ体の光を照射する位置では薄く形成され、各電極が取り付けられている位置では厚く形成されていてもよい。また、チューブ体は、複数の電極の他に、様々な計測を行えるよう、例えば、長さ方向に沿って発光または受光用の光導波路などを有していてもよい。

30

【 0 0 1 5 】

本発明に係る神経電極システムで、前記挿入体は、細長く、先端が尖った針状を成していてもよく、先端が尖っていなくともよい。挿入体が針状を成す場合には、挿入体をチューブ型電極に挿入し、チューブ型電極から先端を突出させた状態で、硬膜および脳に刺入することができる。また、挿入体は、長さ方向に沿った溝を有し、その溝に光ファイバを入れて光照射手段を構成してもよい。また、その溝にポリマーなどを入れて光導波路を形成し、光照射手段を構成してもよい。

【 0 0 1 6 】

本発明に係る神経電極システムで、前記挿入体は、受光手段を有していてもよい。この場合、受光手段により、光照射による反射光を受光し、イメージングを行うことができる。また、光刺激による神経細胞からの反応を光で取得することができ、電極による測定とは異なる種類の結果を得ることもできる。また、挿入体は、流路を有していてもよい。この場合、流路を通して脳内に薬剤などを供給することができる。

40

【 0 0 1 7 】

本発明に係る神経電極システムで、前記挿入体は、内視鏡から成っていてもよい。この場合、光刺激による電気計測だけでなく、内視鏡に内蔵されたイメージング等の機能を同時に使用することができ、精度の高い測定や治療を行うことができる。

【 発明の効果 】

50

【0018】

本発明によれば、刺入性が良く、十分な発光強度を有し、光照射位置と電極位置との間の相対的な位置関係の自由度が高く、局所の神経回路の解明に利用することができる神経電極システムを提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】本発明の実施の形態の神経電極システムの(a)チューブ型電極を示す斜視図、(b)挿入体を示す斜視図、(c)挿入体の光ファイバの先端付近の拡大側面図、(d)チューブ型電極の内部に挿入体を挿入したときの、(a)のB-B'線での断面図である。

10

【図2】図1に示す神経電極システムを使用するためのデバイスの(a)神経電極システムの取付状態を示す斜視図、(b)チューブ型電極に対して挿入体を最も先端側まで移動させた状態を示す側面図、(c)チューブ型電極に対して挿入体を最も後端側まで移動させた状態を示す側面図である。

【図3】本発明の実施の形態の神経電極システムの、チューブ型電極が透光性の窓を有する変形例を示す(a)チューブ型電極の斜視図、(b)挿入体の斜視図である。

【図4】本発明の実施の形態の神経電極システムの、ラットを用いた生体内での計測試験の全体構成を示す斜視図である。

【図5】図4に示す生体内での計測試験での、浅部で光刺激を与えたときの(a)チューブ型電極での光刺激部および各電極(Ch1~8)の位置を示す側面図、(b)各電極で得られたLFP波形、(c)光刺激前後40msのLFP波形を平均した波形、(d)CSD解析結果を示す波形、(e)光刺激前後40msのCSD解析の波形を平均した波形である。

20

【図6】図4に示す生体内での計測試験での、深部で光刺激を与えたときの(a)チューブ型電極での光刺激部および各電極(Ch1~8)の位置を示す側面図、(b)各電極で得られたLFP波形、(c)光刺激前後40msのLFP波形を平均した波形、(d)CSD解析結果を示す波形、(e)光刺激前後40msのCSD解析の波形を平均した波形である。

【図7】図4に示す生体内での計測試験での、16箇所での光刺激を与えたときの(a)チューブ型電極での光刺激位置(a~p)および各電極(Ch1~8)の位置を示す側面図、(b)光照射位置ごとのCSD解析結果を示す、電極位置(縦軸)と時間(横軸)による電位マップである。

30

【図8】図4に示す生体内での計測試験での、16箇所での光刺激を与えたときの(a)チューブ型電極での光刺激位置(a~p)、各電極(Ch2~4、6、7)および脳内の神経電極の各層(Layer1~6)の位置を示す側面図、(b)光刺激後0~10ms、(c)光刺激後10~20ms、(d)光刺激後20~30ms、(e)光刺激後30~40msのCSD解析結果を示す、電極位置(縦軸)と光刺激位置(横軸)による電位マップである。

【発明を実施するための形態】

【0020】

以下、図面に基づいて、本発明の実施の形態について説明する。

図1乃至図8は、本発明の実施の形態の神経電極システムを示している。

図1に示すように、神経電極システム10は、チューブ型電極11と挿入体12とを有している。

40

【0021】

図1(a)に示すように、チューブ型電極11は、細長い筒状のチューブ体21の外側面に、長さ方向に並んで設けられた複数の電極22を有している。チューブ体21は、透光性のパリレンから形成され、断面形状が円環状を成している。図1(d)に示すように、チューブ型電極11は、チューブ体21の外側面の片側半分の範囲に、各電極22に対応した金属配線23を行い、その金属配線23の一部を露出させて残りの金属配線23の

50

表面をパリレンで覆うことにより、各電極 2 2 が形成されている。なお、各電極 2 2 および金属配線 2 3 は、金 (Au) で形成されている。チューブ型電極 1 1 は、パリレンを基板として、マイクロファブリケーション技術を利用して製造されている。

【0022】

図 1 (b) に示すように、挿入体 1 2 は、ステンレス製で、細長く、先端が尖った針状を成している。挿入体 1 2 は、チューブ型電極 1 1 の内部に挿入可能な外径を有し、チューブ型電極 1 1 の長さ方向に沿ってチューブ型電極 1 1 の内部を移動可能に設けられている。挿入体 1 2 は、側面に、長さ方向に沿って、後端から先端の尖った部分の手前まで伸びる溝 2 4 が形成されている。また、挿入体 1 2 は、その溝 2 4 に沿って、溝 2 4 の内部に挿入された光ファイバから成る光照射手段 2 5 を有している。

10

【0023】

図 1 (c) に示すように、光照射手段 2 5 は、光ファイバの先端から、溝 2 4 の開口に向かって、挿入体 1 2 の長さ方向に対して直交する方向に光を照射可能に、光ファイバの先端を斜め 45 度に切断し、その切断面に Al 製または Al / Cr 製の反射膜 2 6 が形成されている。これにより、図 1 (d) に示すように、挿入体 1 2 は、チューブ型電極 1 1 に挿入したとき、チューブ型電極 1 1 の側方に向かって、透光性のチューブ体 2 1 を通して光を照射可能になっている。なお、挿入体 1 2 は、光照射時の光電効果を防ぐために、チューブ型電極 1 1 の金属配線 2 3 がない場所から照射するように設置されている。また、光ファイバの後端には、光源が接続されている。

20

【0024】

なお、図 1 に示す具体的な一例では、チューブ型電極 1 1 は、内径が 320 μm 、外径が 360 μm である。電極 2 2 は、8 つから成り、それぞれ直径が 25 μm で、200 μm 間隔で配置されている。また、光照射手段 2 5 の光ファイバの径は、125 μm である。

【0025】

図 2 に、神経電極システム 10 を使用するための挿入デバイス 30 を示す。図 2 に示すように、挿入デバイス 30 は、スピンドル直進式のマイクロメータヘッド (ミットヨ株式会社製「MHK-15」) 31 と、チューブ型電極 1 1 が固定されるジグ 32 と、挿入体 1 2 が固定されるジグ 33 と、チューブ型電極 1 1 の各電極 2 2 の配線に接続される接続用基板 34 と、接続用基板 34 に電気的に接続するためのコネクタ 35 とを有している。マイクロメータヘッド 31 は、稼働しない箇所がジグ 32 に固定され、移動する先端部がジグ 33 に固定されている。

30

【0026】

図 2 (b) および (c) に示すように、挿入デバイス 30 は、マイクロメータヘッド 31 でジグ 33 を移動させることにより、ジグ 33 に固定された挿入体 1 2 が、ジグ 32 に固定されたチューブ型電極 1 1 に対して、チューブ型電極 1 1 の長さ方向に沿って移動可能に構成されている。また、マイクロメータヘッド 31 の目盛で移動量を確認しながら移動することにより、チューブ型電極 1 1 の所望の位置に挿入体 1 2 を移動可能になっている。これにより、光照射手段 2 5 による光照射の位置を調整可能になっている。

40

【0027】

次に、作用について説明する。

神経電極システム 10 は、挿入体 1 2 をチューブ型電極 1 1 に挿入した状態で、主に脳の内部に設置して使用される。脳の内部に設置された状態で、光照射手段 2 5 でチューブ型電極 1 1 の側方に向かって光を照射することにより、脳内の神経細胞に対して光刺激を行うことができる。また、その光刺激による神経細胞からの電気信号を、チューブ型電極 1 1 に設けられた複数の電極 2 2 で計測することができ、局所の神経回路の解明に利用することができる。

【0028】

神経電極システム 10 は、挿入体 1 2 をチューブ型電極 1 1 の内部で移動させることにより、チューブ体 2 1 の任意の位置で、挿入体 1 2 の光照射手段 2 5 により光照射を行う

50

ことができる。このため、光照射位置と電極位置との間の相対的な位置関係の自由度が非常に高く、所望の位置関係で測定を行うことができる。これにより、脳の深さ方向における各神経細胞間の関係性を詳細に調べることができ、脳の深さ方向の構造や機能の解明に寄与することができる。

【0029】

神経電極システム10は、光ファイバ1本で、複数箇所で行うことができるため、挿入体12の径を大きくする必要がなく、小さい径で刺入性を良い状態に維持することができる。また、光導波路を利用しないため、カップリングロスが発生せず、十分な発光強度で光照射を行うことができる。神経電極システム10は、挿入体12が針状であるため、挿入体12の先端をチューブ型電極11から突出させた状態で、硬膜および脳に容易に刺入することができる。

10

【0030】

なお、図3に示すように、神経電極システム10で、チューブ体21は、透光性ではない素材から成り、長さ方向に沿って複数の透光性の窓27を有していてもよい。この場合、チューブ体21が透光性の素材から成る場合と比べて、光照射位置と電極位置との間の相対的な位置関係の自由度は低くなるが、各窓27の位置で光照射を行うことができる。図3に示す具体的な一例では、チューブ体21はポリイミド製である。また、透光性の窓27は3つから成り、それぞれ200 μ m \times 200 μ mの正方形を成し、600 μ m間隔で配置されている。

20

【0031】

また、チューブ体21は、断面形状が円環状でなくとも、環状であればよく、その環の形状は、多角形や半円形など、いかなる形状であってもよい。また、チューブ体21は、場所によって厚みが異なってもよい。例えば、チューブ体21の光を照射する位置では薄く形成され、各電極22が取り付けられている位置では厚く形成されていてもよい。また、チューブ体21は、複数の電極22の他に、様々な計測を行えるよう、例えば、長さ方向に沿って発光または受光用の光導波路などを有していてもよい。

【0032】

また、神経電極システム10で、挿入体12は、光ファイバを使用せず、溝24にポリマーなどを入れて光導波路を形成し、光照射手段25を構成してもよい。また、挿入体12は、光照射手段25として、光ファイバや光導波路、ロッドレンズを複数利用してもよく、これにより複数箇所を同時に光照射することができ、より詳細な分析を行うことができる。また、挿入体12は、刺入性が必要なければ、先端が尖っていなくともよい。

30

【0033】

また、挿入体12は、受光手段を有していてもよい。この場合、受光手段により、光照射による反射光を受光し、イメージングを行うことができる。また、光刺激による神経細胞からの反応を光で取得することができ、電極22による測定とは異なる種類の結果を得ることもできる。また、挿入体12は、流路を有していてもよい。この場合、流路を通して脳内に薬剤などを供給することができる。

【0034】

また、挿入体12は、内視鏡から成っていてもよい。この場合、光刺激による電気計測だけでなく、内視鏡に内蔵されたイメージング等の機能を同時に使用することができ、精度の高い測定や治療を行うことができる。

40

【0035】

[生体内での計測試験]

図1に示す神経電極システム10を生体内に刺入して、光刺激による電気信号を計測する試験を行った。測定対象として、遺伝子導入により、光受容チャネルのチャンネルロドプシンChR2を発現させたラットを用いた。測定条件として、シールド室内、麻酔下、頭部固定状態で測定を行った。麻酔には、ケタミン-キシラジン麻酔(KX麻酔)を用い、それぞれ100mg/kg、10mg/kgを腹腔に注入して麻酔を行った。また、刺入箇所は、ラットの脳の体性感覚野上(プレグマ右側方2.5mm、吻側2.5mm)とした。刺入時には、刺入部位周辺

50

の頭骨を、ハンドピースで削って取り除いた。

【0036】

図4に示すように、図2に示す挿入デバイス30を用いて、神経電極システム10の挿入体12およびチューブ型電極11を、ラット41の脳内の硬膜から大脳皮質まで刺入した。試験時には、挿入デバイス30のコネクタ35をアンプ36から計測機器(Plexon inc.製「Omniplex」)およびコンピュータに接続した。また、ラット41の左半球の小脳上の頭骨にネジ42を埋め込み、コネクタ35から取り出したクリップと接続して電位参照として用いた。

【0037】

光照射手段25の光ファイバに接続される光源28として、電源29に接続された強度可変機能付きのレーザーダイオード光源(檜山工業株式会社製)を用いた。また、光照射手段25の光ファイバからの光刺激として、パルス幅2ms、光強度90μWのパルスを、2Hzで20秒間与えた。

【0038】

神経電極システム10の各電極22で得られる電気信号は、アンプ36で250倍に増幅後、信号やノイズを除去し、細胞外を流れるシナプス電流によりつくられる電位であるLFPを得るために、カットオフ周波数200Hzのローパスフィルタを通した。こうして得られたLFPを、サンプリング周波数1kHzで記録した。また、得られたLFPから、電流源密度(CSD)解析を行った。

【0039】

脳の浅部および深部で光刺激を与えたときの、8つの各電極(Ch1~Ch8)で得られたLFP、および、LFPに基づいて得られたCSD解析の結果を図5および図6に示す。なお、Ch5は計測できなかったため、CSD解析では除外している(以下同じ)。図5に示すように、浅部で光刺激を行った場合には、浅い部分のみに誘発電位が観察された。また、図6に示すように、深部で光刺激を行った場合には、深部に大きな誘発電位が記録されるとともに、浅部でも遅れて誘発電位が記録された。どちらの刺激位置でも、刺激部の近傍でシンク(陰性電位)が認められ、光刺激により細胞内へのイオンの流入があったと考えられる。

【0040】

次に、脳の深部から浅部まで、16箇所(a~pまで)で光刺激を与えたときのCSD解析の結果を、図7に示す。図7(b)の横軸は時間、縦軸は光照射位置ごとに、各電極Ch1~Ch8で得られたLFPに基づいて得られたCSD解析結果を示している。CSD解析は、光刺激の前後40msで行い、この間で最も大きいシンク(陰性電位)と最も大きいソース(陽性電位)との間で、その解析結果を相対的に表示している。

【0041】

図7に示すように、光刺激位置eからgにおいてのみ強いシンクが観察されている。この光刺激位置eからgは、脳内の神経電極22の第5層(Layer 5)に位置していたと考えられることから、この第5層で刺激したときには、他の層よりも強い誘発電位を示すことが確認された。

【0042】

次に、光刺激位置による誘発電位の伝播を評価するため、光刺激後0~10msのCSD、光刺激後10~20msのCSD、光刺激後20~30msのCSD、および光刺激後30~40msのCSDを分離した結果を、図8に示す。図8(b)~(e)の縦軸は各電極22の位置、横軸は光刺激位置を示している。また、ソース(陽性電位)の表示は省略している。

【0043】

図8(b)に示すように、光刺激後0~10msでは、光刺激位置aからiの深い刺激位置では、Ch2~4でシンクが認められ、光刺激位置kからpでは、Ch7でシンクが認められた。また、光刺激位置eからgで刺激したときには、強い伝播電位が認められた。図8(c)に示すように、光刺激後10~20msでは、深部でのシンクが大きくなっ

10

20

30

40

50

ているのが認められた。図 8 (d) に示すように、光刺激後 2 0 ~ 3 0 m s では、深部の C h 2 で、大きなシンクが認められた。図 8 (e) に示すように、光刺激後 3 0 ~ 4 0 m s では、光刺激位置 e から g の深い刺激位置では、浅部にもシンクが認められた。

【 0 0 4 4 】

この結果から、脳内の神経電極 2 2 の第 5 層 (Layer 5) を刺激したとき、強い伝播電位を示すことが確認された。このことから、脳内の神経電極 2 2 の第 5 層を刺激したときには、強いシンクを示し、浅部に伝播したものと考えられる。また、他の層を刺激したときには、弱いシンクを示し、それ以外の層には伝播しなかったと考えられる。

【 0 0 4 5 】

以上の生体内での試験結果から、神経電極システム 1 0 は、脳の深さ方向における各神経細胞間の関係性を詳細に調べることができ、脳の深さ方向の構造や機能の解明に寄与することができるといえる。

10

【 符号の説明 】

【 0 0 4 6 】

1 0 神経電極システム

1 1 チューブ型電極

2 1 チューブ体

2 2 電極

2 3 金属配線

1 2 挿入体

20

2 4 溝

2 5 光照射手段

2 6 反射膜

2 7 窓

2 8 光源

2 9 電源

3 0 挿入デバイス

3 1 マイクロメータヘッド

3 2 , 3 3 ジグ

3 4 接続用基板

30

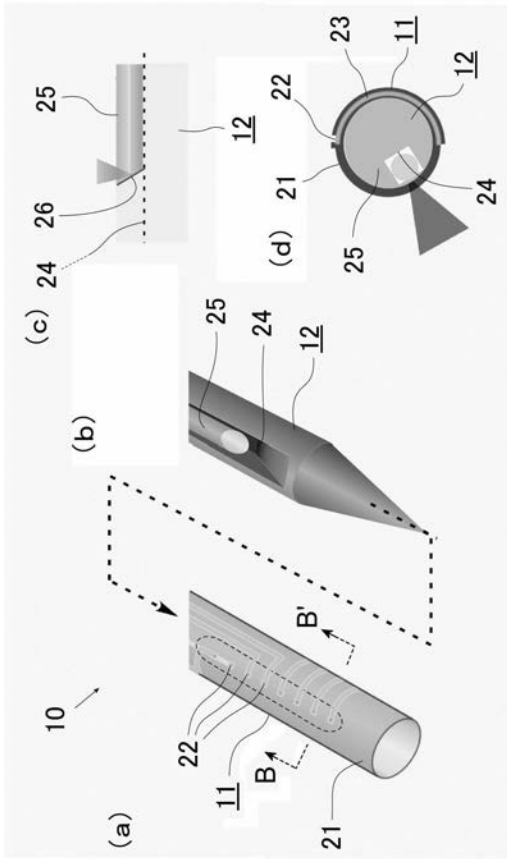
3 5 コネクタ

3 6 アンブ

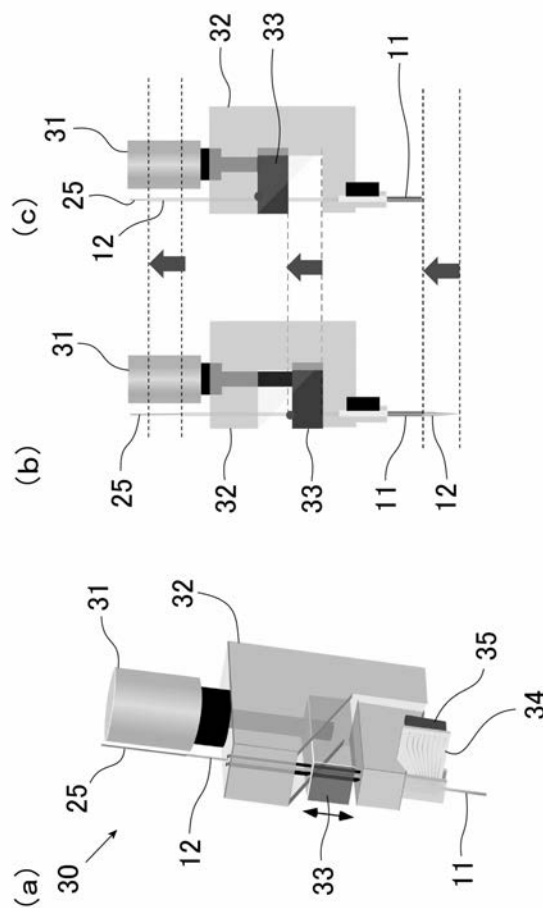
4 1 ラット

4 2 ネジ

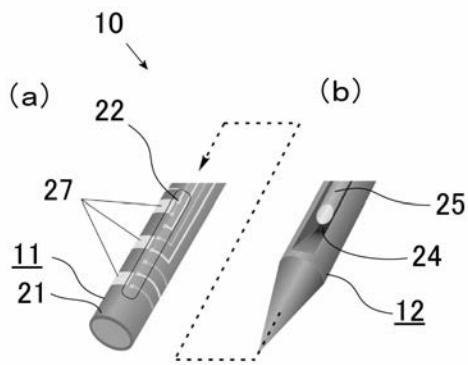
【 図 1 】



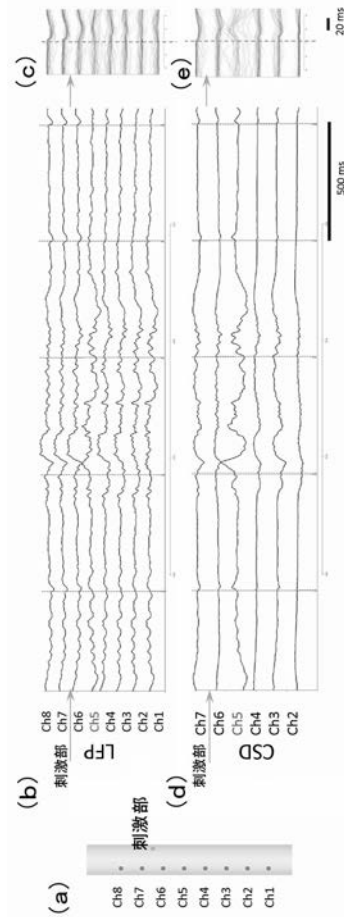
【 図 2 】



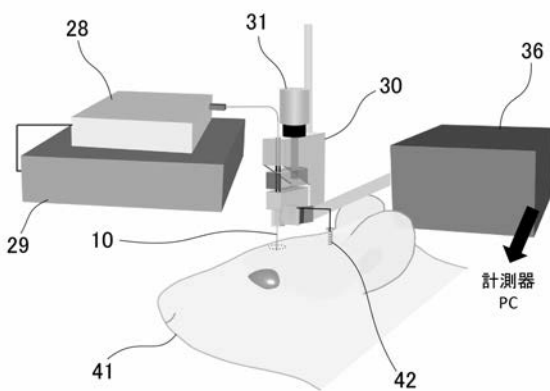
【 図 3 】



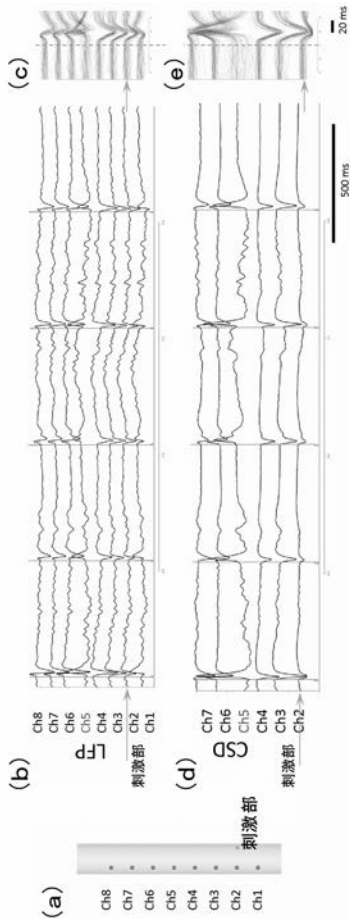
【 図 5 】



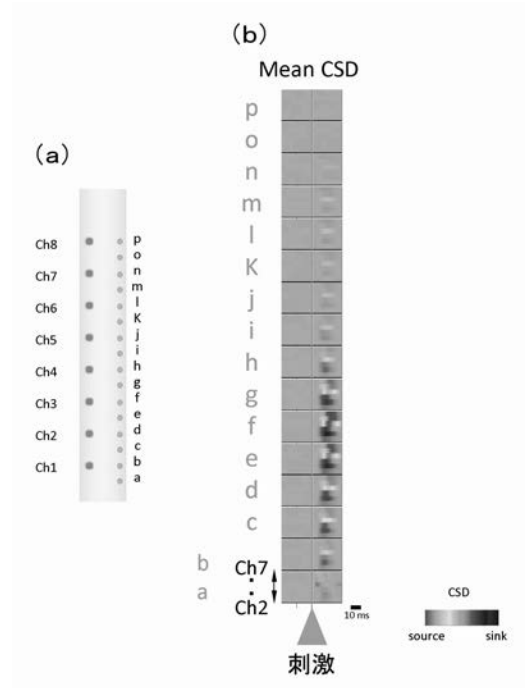
【 図 4 】



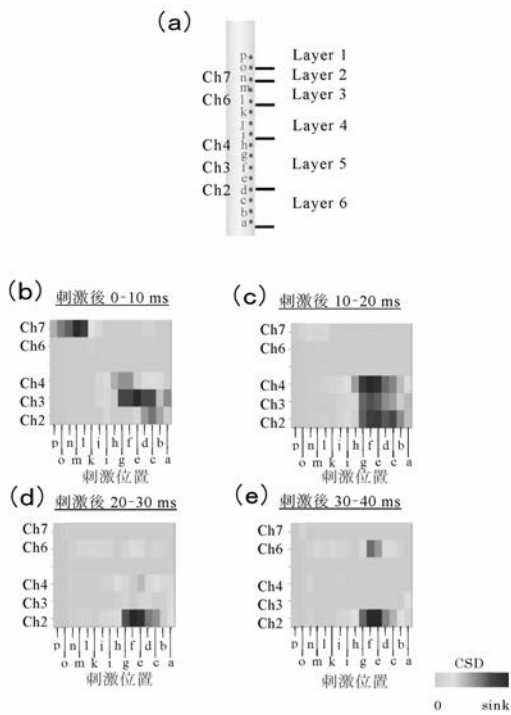
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2016/067338
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61B5/0408(2006.01)i, A61B1/00(2006.01)i, A61B5/0476(2006.01)i, A61B5/0478(2006.01)i, A61B5/0484(2006.01)i, A61B5/0492(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B5/04-5/053 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Shunsuke TAMAKI et al., "Development of tube-shaped neural probe with working channel for optical stimulation", the 50th Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering Program Shorokushu, 2011	1-6
Y	JP 2014-33851 A (Nakatani Sangyo Co., Ltd.), 24 February 2014 (24.02.2014), paragraphs [0043] to [0050]; fig. 11 to 12 (Family: none)	1-6
Y	WO 2010/038393 A1 (Nara Institute of Science and Technology), 08 April 2010 (08.04.2010), claim 7; paragraphs [0024] to [0025], [0040] & JP 5224482 B2 & US 2011/0178422 A1 paragraphs [0027] to [0028], [0048], [0054]	5-6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 August 2016 (19.08.16)		Date of mailing of the international search report 06 September 2016 (06.09.16)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/067338

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Shunsuke TAMAKI et al., "Development and Evaluation of tube-shaped neural probe with working channel for optical stimulation", the 51st Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering Program Shorokushu, 2012	1-6
A	JP 2011-36360 A (Tohoku University), 24 February 2011 (24.02.2011), claim 4; paragraphs [0012] to [0014] (Family: none)	1-6

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 6 / 0 6 7 3 3 8									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61B5/0408(2006.01)i, A61B1/00(2006.01)i, A61B5/0476(2006.01)i, A61B5/0478(2006.01)i, A61B5/0484(2006.01)i, A61B5/0492(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61B5/04-5/053											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2016年	日本国実用新案登録公報	1996-2016年	日本国登録実用新案公報	1994-2016年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2016年										
日本国実用新案登録公報	1996-2016年										
日本国登録実用新案公報	1994-2016年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
Y	玉置 俊輔、他、光刺激機能を備えたチューブ型神経電極の開発、 第50回日本生体医工学会大会 プログラム・抄録集、2011	1-6									
Y	JP 2014-33851 A (中谷産業株式会社) 2014.02.24, 段落0043- 0050、図11-12 (ファミリーなし)	1-6									
Y	WO 2010/038393 A1 (国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学) 2010.04.08, 請求項7、段落0024-0025、0040 & JP 5224482 B2 & US 2011/0178422 A1, [0027]-[0028][0048][0054]	5-6									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 19.08.2016		国際調査報告の発送日 06.09.2016									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 野田 洋平 電話番号 03-3581-1101 内線 3292	2Q 3210								

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2016/067338

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	玉置 俊輔、他、光刺激機能を備えたチューブ型神経電極の開発および評価, 第51回日本生体医工学会大会 プログラム・抄録集, 2012	1-6
A	JP 2011-36360 A (国立大学法人東北大学) 2011.02.24, 請求項4、段落0012-0014 (ファミリーなし)	1-6

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 B 1/00 (2006.01)

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 玉置 俊輔
 日本国宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内

(72) 発明者 小山内 実
 日本国宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内

(72) 発明者 虫明 元
 日本国宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内

(72) 発明者 大城 朝一
 日本国宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内

F ターム(参考) 4C127 AA01 DD01 EE01 LL07 LL08
 4C161 AA23 AA26 BB01 CC06 DD01 FF35 FF46 GG24 HH51 JJ13
 JJ17 QQ09 RR03 RR26

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	神经电极系统		
公开(公告)号	JPWO2016204084A1	公开(公告)日	2018-04-26
申请号	JP2017525200	申请日	2016-06-10
申请(专利权)人(译)	国立大学法人东北大学		
[标]发明人	芳賀洋一 松永忠雄 玉置俊輔 小山内実 虫明元 大城朝一		
发明人	芳賀 洋一 松永 忠雄 玉置 俊輔 小山内 実 虫明 元 大城 朝一		
IPC分类号	A61B5/0408 A61B5/0492 A61B5/0478 A61B5/04 A61B10/00 A61B1/00		
CPC分类号	A61B1/00 A61B5/0408 A61B5/0476 A61B5/0478 A61B5/0484 A61B5/0492		
FI分类号	A61B5/04.300.J A61B5/04.300.H A61B5/04.A A61B10/00.E A61B1/00.550		
F-TERM分类号	4C127/AA01 4C127/DD01 4C127/EE01 4C127/LL07 4C127/LL08 4C161/AA23 4C161/AA26 4C161/BB01 4C161/CC06 4C161/DD01 4C161/FF35 4C161/FF46 4C161/GG24 4C161/HH51 4C161/JJ13 4C161/JJ17 4C161/QQ09 4C161/RR03 4C161/RR26		
代理人(译)	须田淳		
优先权	2015122014 2015-06-17 JP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一种穿刺性好，具有足够的发光强度，光照射位置和电极位置之间的相对位置关系的自由度较高，能够用于阐明神经本地提供一个神经电极系统。管型电极11，细长的圆柱形管体21的外表面具有多个布置在纵向方向上电极22。管主体21由半透明材料形成。插入件12可插入管状电极11中并且设置成可沿管状电极11的纵向方向在管状电极11内部移动。插入体12具有光照射装置25，该光照射装置25设置成当插入到管状电极11中时朝着管状电极11的侧面照射光。

