

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 12 月 22 日(22.12.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/204084 A1

- (51) 国際特許分類:
A61B 5/0408 (2006.01) A61B 5/0478 (2006.01)
A61B 1/00 (2006.01) A61B 5/0484 (2006.01)
A61B 5/0476 (2006.01) A61B 5/0492 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/067338
- (22) 国際出願日: 2016 年 6 月 10 日(10.06.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-122014 2015 年 6 月 17 日(17.06.2015) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人東北大学(TOHOKE UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 Miyagi (JP).
- (72) 発明者: 芳賀 洋一(Haga Yoichi); 〒9808577 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 Miyagi (JP). 松永 忠雄(Mat-sunaga Tadao); 〒9808577 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 Miyagi (JP). 玉置 俊輔(Tamaki Shunsuke); 〒9808577 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 Miyagi (JP). 小山内 実(Osanai Minoru); 〒9808577 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

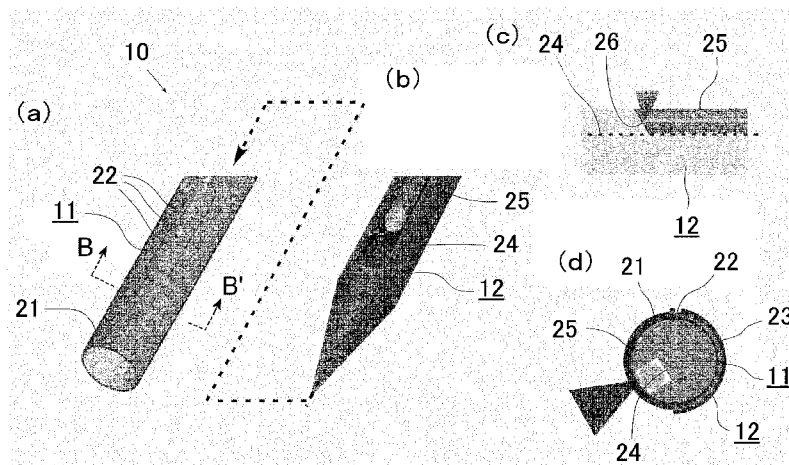
Miyagi (JP). 虫明 元(Mushiake Hajime); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 大城 朝一(Oshiro Tomokazu); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP).

- (74) 代理人: 須田 篤, 外(SUDA Atsushi et al.); 〒9800021 宮城県仙台市青葉区中央二丁目 1 番 3 0 号 須田ビル 5 F Miyagi (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,

[続葉有]

(54) Title: NEURAL ELECTRODE SYSTEM

(54) 発明の名称: 神経電極システム



(57) Abstract: [Problem] To provide a neural electrode system which is easy to insert, has a sufficient light emission intensity, has a high degree of freedom regarding the relative positional relationship between a light emission position and an electrode position, and can be used for investigating local neural networks. [Solution] A tubular electrode 11 has a plurality of electrodes 22 arranged side by side on an outer surface of an elongated cylindrical tube body 21 in the length direction thereof. The tube body 21 is formed of a translucent material. An insertion body 12 is provided so as to be insertable inside the tubular electrode 11 and so as to be movable inside the tubular electrode 11 in the length direction of the tubular electrode 11. The insertion body 12 has a light emission means 25 which is provided so as to be able to emit light in a lateral direction of the tubular electrode 11, when the insertion body 12 is inserted into the tubular electrode 11.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2016/204084 A1



MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 添付公開書類:
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則 4.17 に規定する申立て:

— 発明者である旨の申立て (規則 4.17(iv))

【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。

明 細 書

発明の名称：神経電極システム

技術分野

[0001] 本発明は、神経電極システムに関する。

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氣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）。

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

[0005] 非特許文献1：S. Royer, B. V. Zemelman, 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, 201

0, 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. Mushiaki, 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

[0006] 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。

[0007] 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。

[0008] 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

[0009] 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。

[0010] 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。

[0011] 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。

[0012] 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、複数箇所で光照射を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。

[0013] 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。

[0014] 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。

[0015] 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。

[0016] 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。

[0017] 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

[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。

[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（Ch 1～8）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（Ch 1～8）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（Ch 1～8）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。

[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（Ch 2～4、6、7）および脳内の神経電極の各層（Layer 1～6）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。

[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の表面をパリレンで覆うことにより、各電極22が形成されている。なお、各電極22および金属配線23は、金(Au)で形成されている。チューブ型電極11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12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12は、チューブ型電極11の内部に挿入可能な外径を有し、チューブ型電極11の長さ方向に沿ってチューブ型電極11の内部を移動可能に設けられている。挿入体12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24が形成されている。また、挿入体12は、その溝24に沿って、溝24の内部に挿入された光ファイバから成る光照射手段25を有している。

[0023] 図1(c)に示すように、光照射手段25は、光ファイバの先端から、溝24の開口に向かって、挿入体12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26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12は、チューブ型電極11に挿入したとき、チューブ型電極11の側方に向かって、透光性のチューブ体21を通して光を照射可能になっている。なお、挿入体12は、光照射時の光電効果を防ぐために、チューブ型電極11の金属配線23がない場所から照射するよう設置されている。また、光ファイバの後端には、光源が接続されている。

[0024] なお、図1に示す具体的な一例では、チューブ型電極11は、内径が320 μ m、外径が360 μ mである。電極22は、8つから成り、それぞれ直

径が $25\mu\text{m}$ で、 $200\mu\text{m}$ 間隔で配置されている。また、光照射手段25の光ファイバの径は、 $125\mu\text{m}$ 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11が固定されるジグ32と、挿入体12が固定されるジグ33と、チューブ型電極11の各電極22の配線に接続される接続用基板34と、接続用基板34に電氣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。

[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12が、ジグ32に固定されたチューブ型電極11に対して、チューブ型電極11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11の所望の位置に挿入体12を移動可能になっている。これにより、光照射手段25による光照射の位置を調整可能になっている。

[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12をチューブ型電極11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25でチューブ型電極11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11に設けられた複数の電極22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12をチューブ型電極11の内部で移動させることにより、チューブ体21の任意の位置で、挿入体12の光照射手段25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。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、複数箇所で光照射を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。

[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 $200\mu\text{m} \times 200\mu\text{m}$ の正形状を成し、 $600\mu\text{m}$ 間隔で配置されている。

[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 1 2 は、光照射手段 2 5 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 1 2 は、刺入性がなければ、先端が尖っていなくともよい。

[0033] また、挿入体 1 2 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 2 2 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 1 2 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 1 2 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。

[0035] [生体内での計測試験]

図 1 に示す神経電極システム 1 0 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 (K X 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 3 0 を用いて、神経電極システム 1 0 の挿入体 1 2 およびチューブ型電極 1 1 を、ラット 4 1 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 3 0 のコネクタ 3 5 をアンプ 3 6 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 4 1 の左半球の小脳上の頭骨にネジ 4 2 を埋め込み、コネクタ 3 5 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 2 ms、光強度 90 μ W のパルスを、2 Hz 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 50 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 200 Hz 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 1 kHz 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（Ch 1 ~ Ch 8）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、Ch 5 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 Ch 1 ~ Ch 8 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 40 ms 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ているのが認められた。図8(d)に示すように、光刺激後20～30msでは、深部のCh2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30～40ms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。

[0044] この結果から、脳内の神経電極22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22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。

[0045] 以上の生体内での試験結果から、神経電極システム10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。

符号の説明

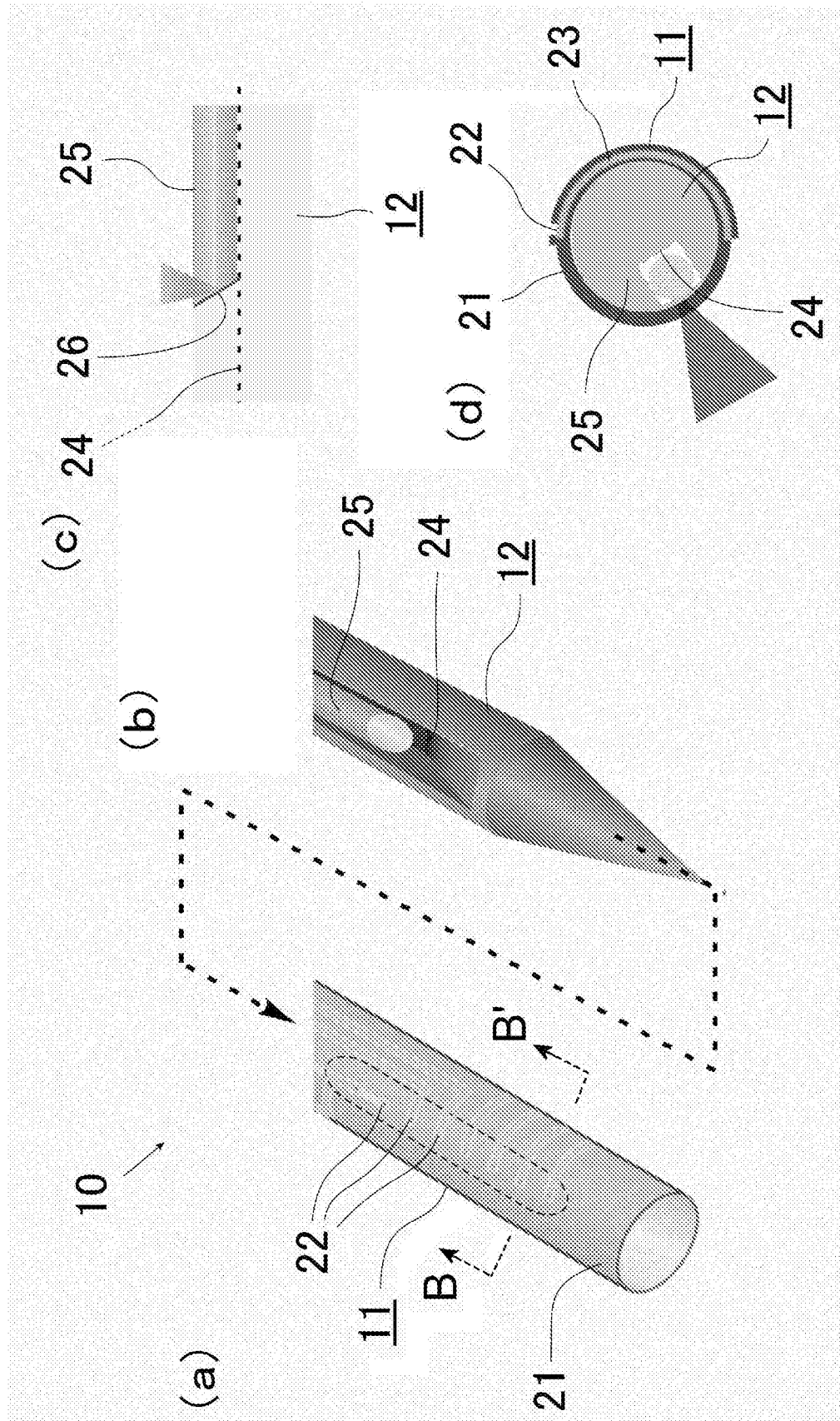
- [0046] 10 神経電極システム
11 チューブ型電極
21 チューブ体

- 2 2 電極
- 2 3 金属配線
- 1 2 挿入体
 - 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
 - 3 5 コネクタ
 - 3 6 アンプ
- 4 1 ラット
- 4 2 ネジ

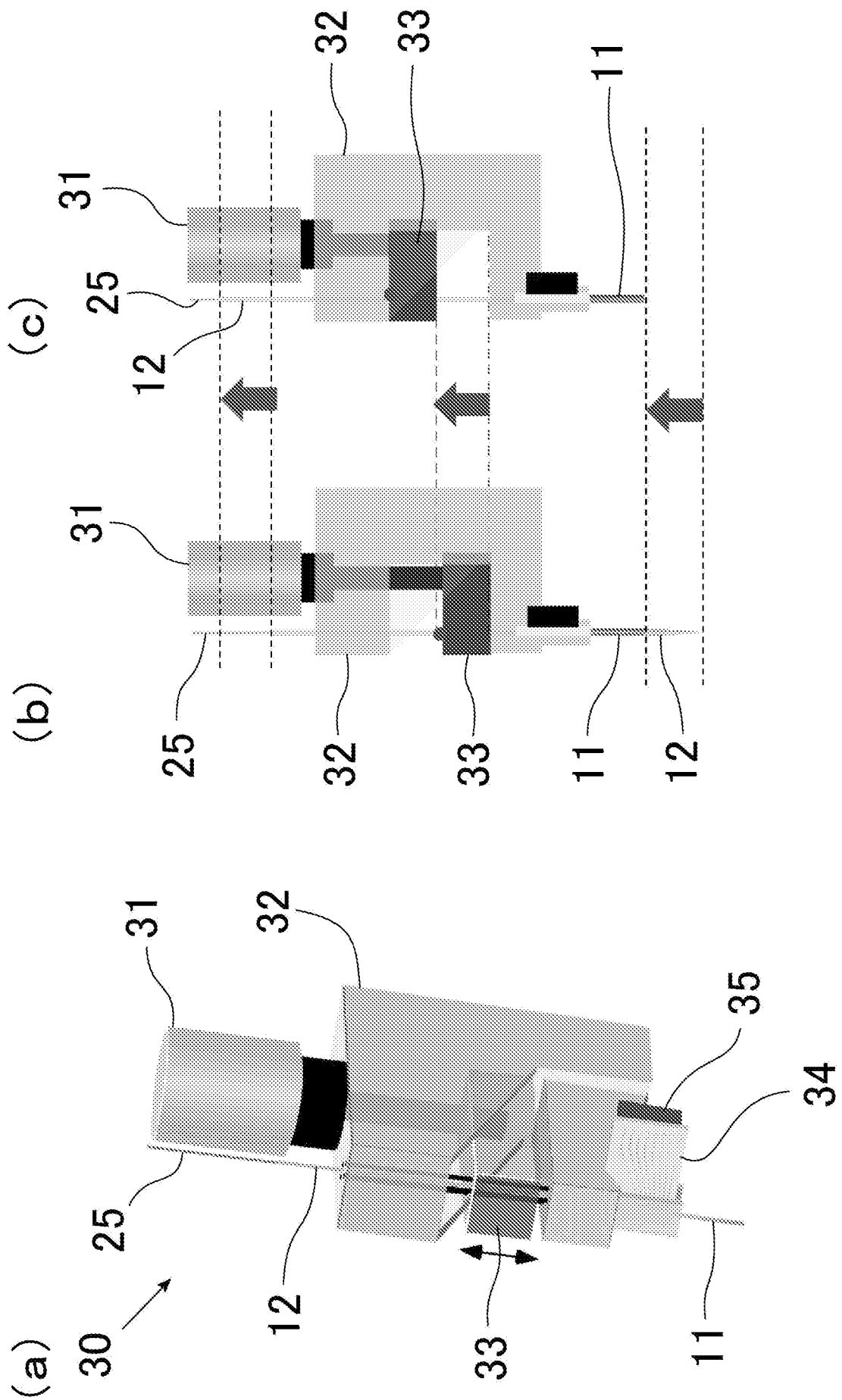
請求の範囲

- [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とを有し、
- 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。
- [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。
- [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。

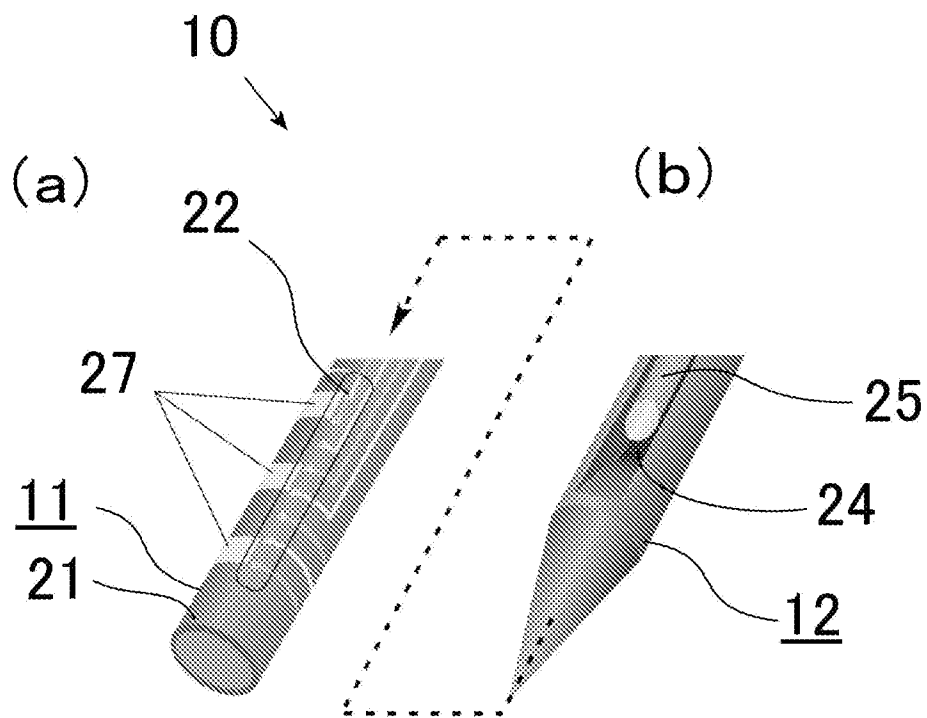
[図1]



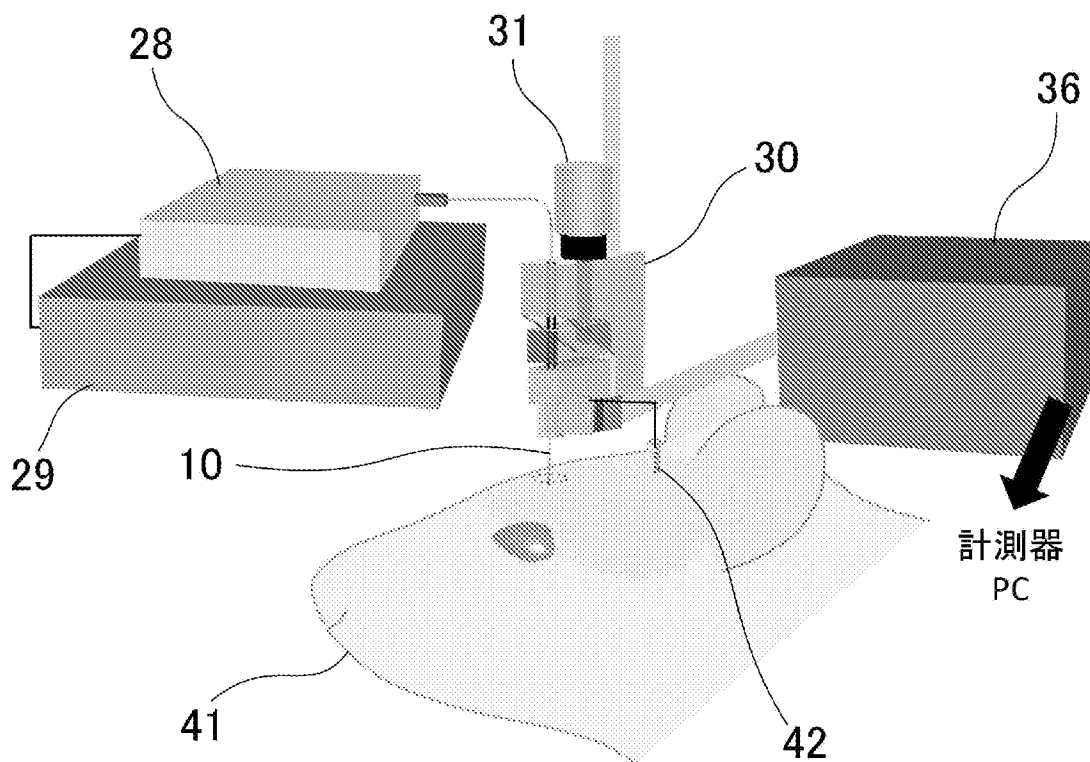
[図2]



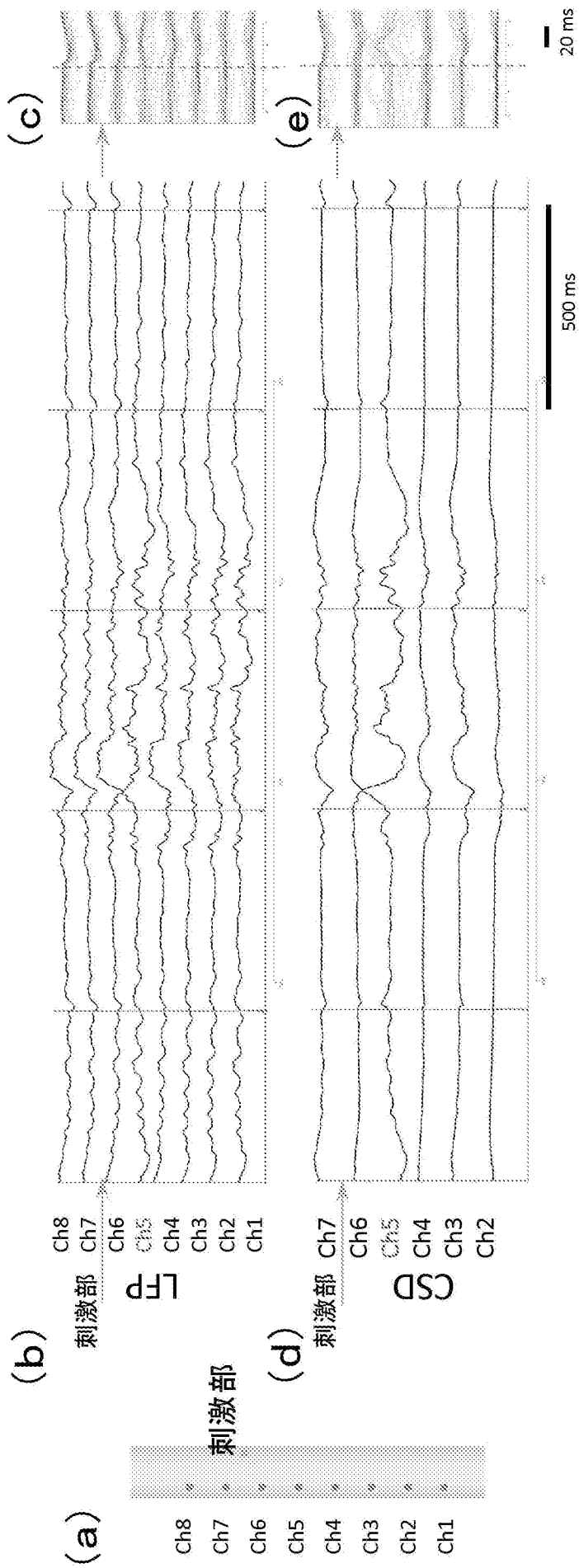
[図3]



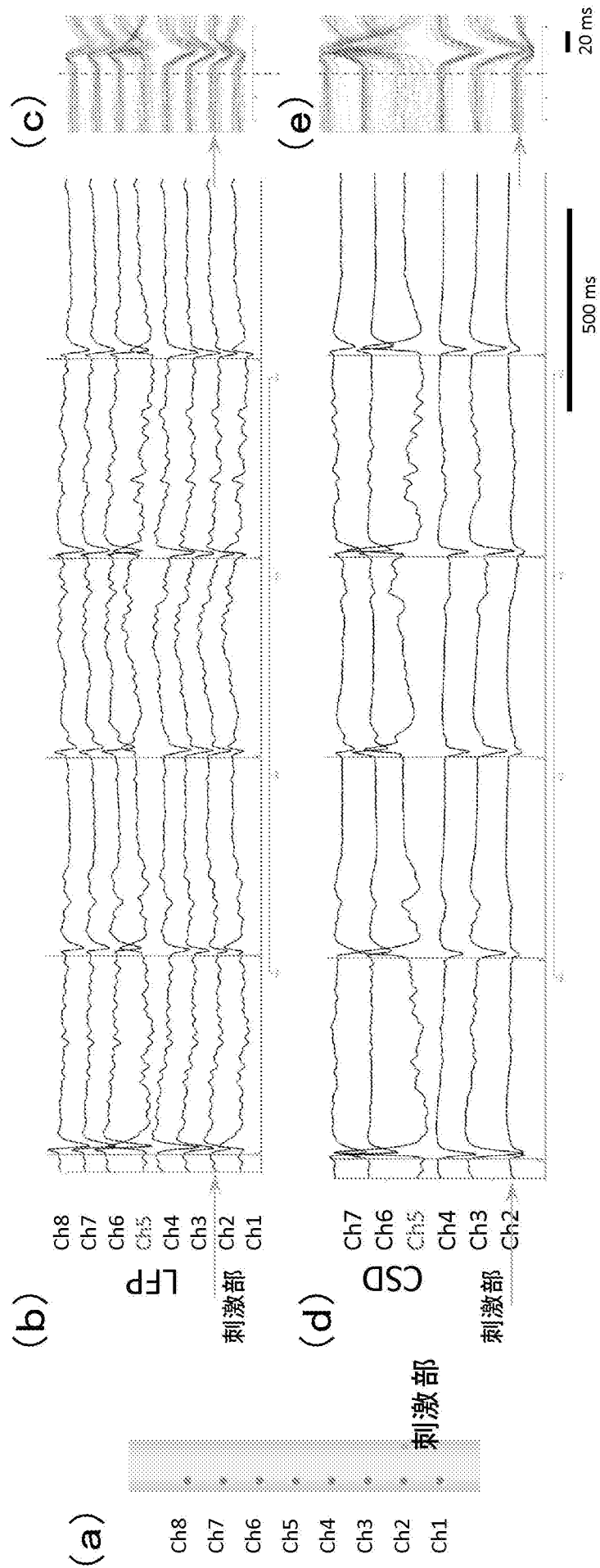
[図4]



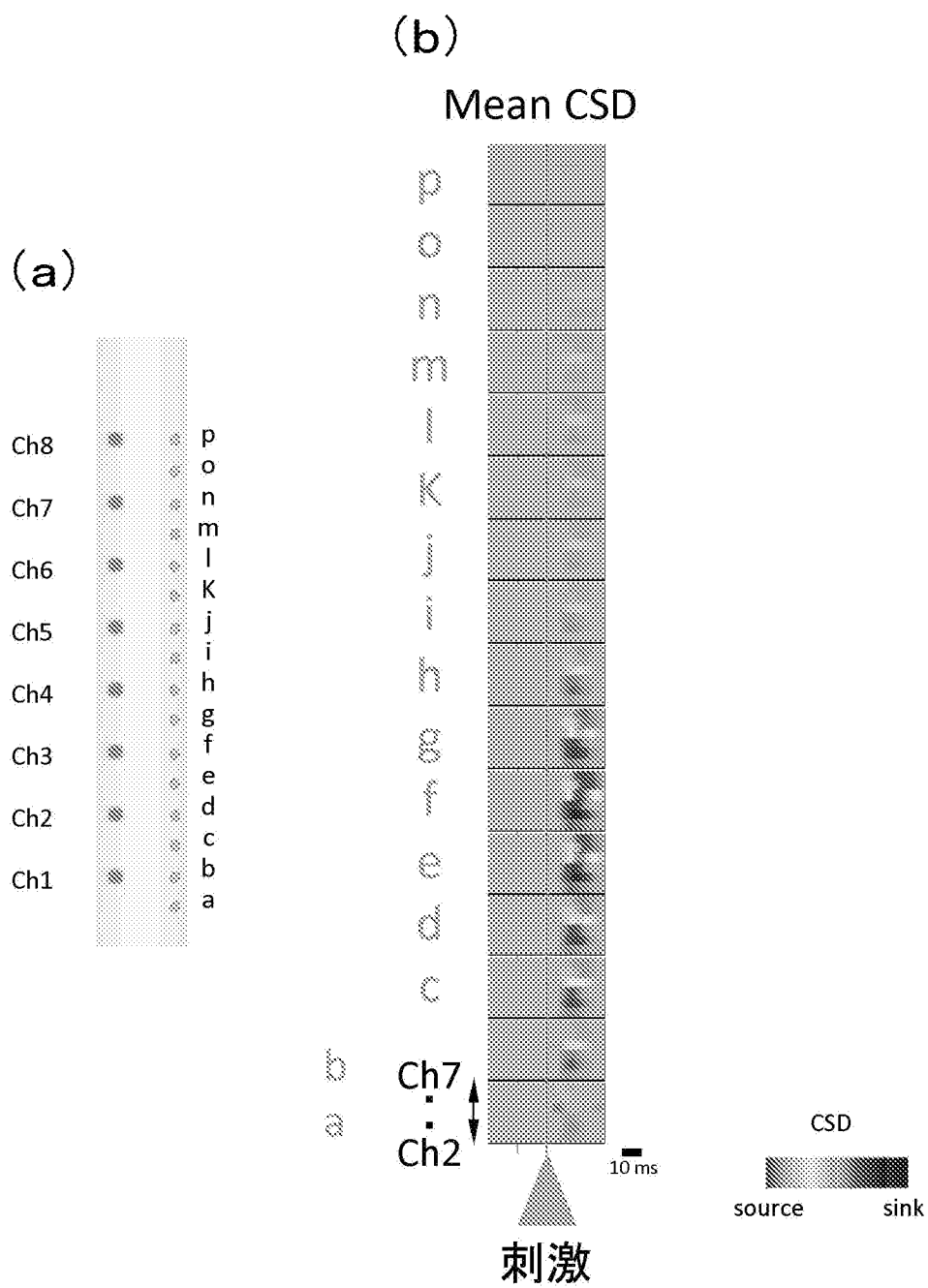
[図5]



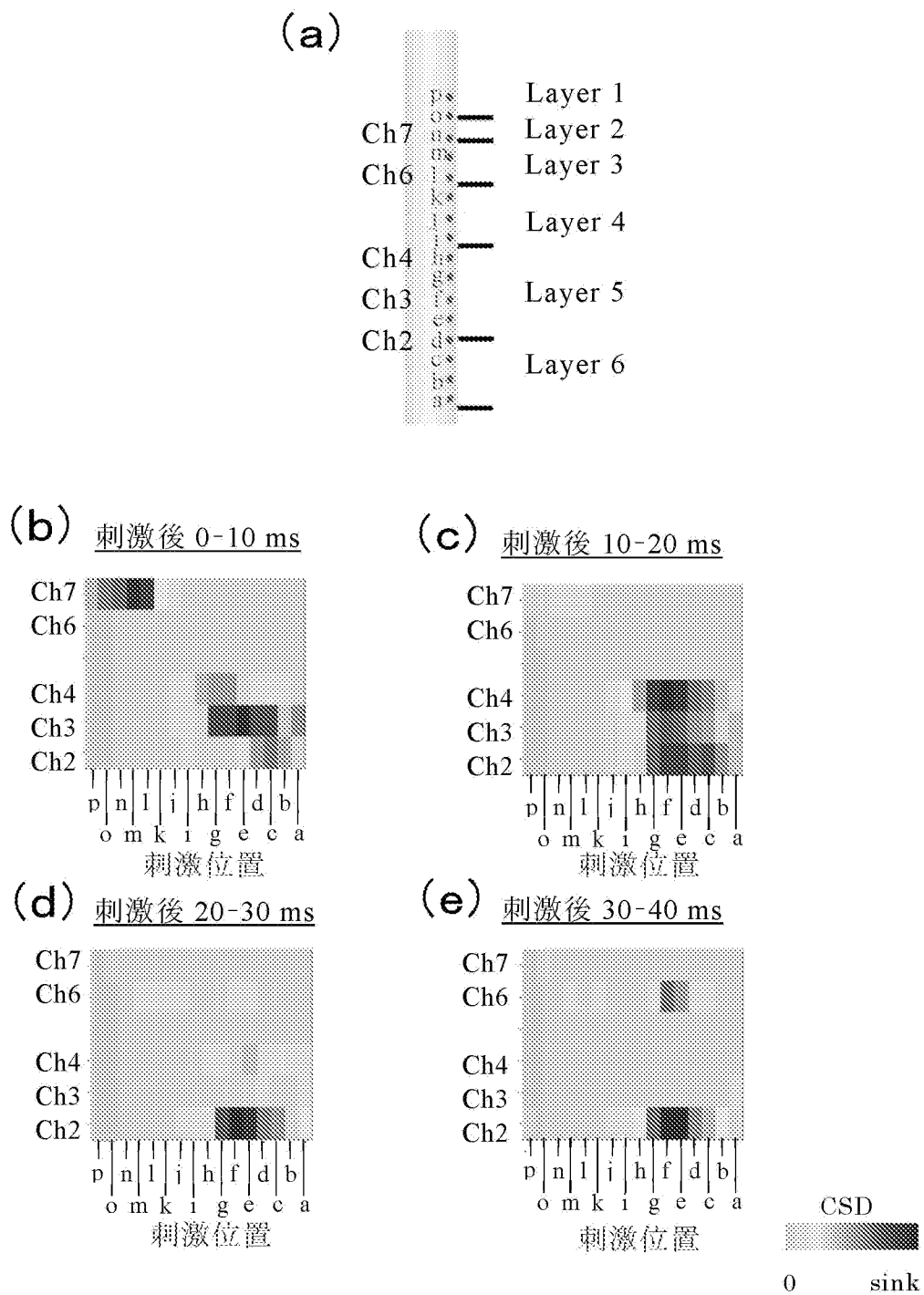
[図6]



[図7]



[図8]



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



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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

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

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

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ 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

の日の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

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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