

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5108810号
(P5108810)

(45) 発行日 平成24年12月26日(2012.12.26)

(24) 登録日 平成24年10月12日(2012.10.12)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 B 5/0408 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 0 0 J
A 6 1 B 5/0478 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 0 0 H
A 6 1 B 5/0492 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 0 0 W
A 6 1 B 5/00 (2006.01)	A 6 1 B 5/00 N
A 6 1 M 25/00 (2006.01)	A 6 1 M 25/00 3 0 6 Z

請求項の数 9 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2009-47541 (P2009-47541)
 (22) 出願日 平成21年3月2日(2009.3.2)
 (65) 公開番号 特開2010-200875 (P2010-200875A)
 (43) 公開日 平成22年9月16日(2010.9.16)
 審査請求日 平成23年1月5日(2011.1.5)

(73) 特許権者 000004226
 日本電信電話株式会社
 東京都千代田区大手町二丁目3番1号
 (74) 代理人 100121706
 弁理士 中尾 直樹
 (74) 代理人 100128705
 弁理士 中村 幸雄
 (74) 代理人 100147773
 弁理士 義村 宗洋
 (74) 代理人 100066153
 弁理士 草野 卓
 (72) 発明者 加藤 康広
 東京都千代田区大手町二丁目3番1号 日
 本電信電話株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経電極装置、その製造方法及びその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体組織に刺入される神経電極装置であって、
 筒状のチューブ部と、前記チューブ部の外周面上、又は、当該チューブ部の外周面を覆う第1絶縁層上に形成された金属層と、前記金属層の一部を覆う感光性絶縁材料からなる第2絶縁層とを含むガイド管と、

生体組織からの組織液の回収及び/又は前記生体組織への薬液の注入を行う流体機構部と、を有し、

前記金属層は、外部に露出した電極領域と前記第2絶縁層に覆われた配線領域とを含み、

前記ガイド管の内部には、前記流体機構部の少なくとも一部が収納され、
 少なくとも前記第2絶縁層と前記金属層とが、それぞれ薄膜である、
 ことを特徴とする神経電極装置。

【請求項2】

請求項1の神経電極装置であって、
 前記チューブ部の外周面又は当該チューブ部の外周面を覆う前記第1絶縁層の表面は、外部に露出した領域であるアンカー底面領域を含み、前記アンカー底面領域の周囲は、前記第1絶縁層及び/又は前記第2絶縁層によって囲まれ、これによって、前記ガイド管の外周面に、前記アンカー底面領域を底面とし、前記アンカー底面領域の周囲を囲む前記第1絶縁層及び/又は前記第2絶縁層を内壁面とした凹部が形成されている、

ことを特徴とする神経電極装置。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 の神経電極装置であって、

前記ガイド管は、前記流体機構部から分離可能であり、

前記流体機構部は、前記ガイド管の少なくとも一端から前記ガイド管の内部に挿入可能であり、前記ガイド管の内部に挿入された前記流体機構部は、前記ガイド管の当該一端から取り出し可能である、

ことを特徴とする神経電極装置。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 の何れかの神経電極装置であって、

前記流体機構部は、半透膜である透析膜を含み、当該透析膜を介して生体組織からの組織液の回収及び/又は前記生体組織への薬液の注入を行うマイクロダイアリシスプローブである、

ことを特徴とする神経電極装置。

【請求項 5】

(a) 筒状のチューブ部の外周面上、又は、当該チューブ部の外周面を覆う第 1 絶縁層上に金属層を形成するステップと、

(b) 前記金属層が形成された面全体に電着フォトレジスト層を形成するステップと、

(c) 所定の形状が描画されたマスクを用い、前記電着フォトレジスト層を露光し、露光された前記電着フォトレジスト層を現像し、前記電着フォトレジスト層を電極領域と配線領域とを含む形状に加工するステップと、

(d) ステップ(c)で露光及び現像された前記電着フォトレジスト層が形成された前記金属層をウェットエッチングするステップと、

(e) 前記電着フォトレジスト層を除去するステップと、

(f) ステップ(d)によってウェットエッチングされた前記金属層側の面全体に感光性絶縁材料からなる第 2 絶縁層を形成するステップと、

(g) 所定の形状のマスクを前記第 2 絶縁層上に配置し、前記第 2 絶縁層を露光し、露光された前記第 2 絶縁層を現像して、前記金属層の配線領域を覆いつつ電極領域を外部に露出させる形状に前記第 2 絶縁層を加工するステップと、

を有する神経電極装置の製造方法。

【請求項 6】

請求項 4 又は 5 の製造方法であって、

前記ステップ(g)は、前記第 2 絶縁層の一部を除去することで、前記チューブ部の外周面の一部又は当該チューブ部の外周面を覆う前記第 1 絶縁層の表面の一部であるアンカー底面領域を外部に露出させ、これによって、前記ガイド管の外周面に、前記アンカー底面領域を底面とし、前記アンカー底面領域の周囲を囲む前記第 1 絶縁層及び/又は前記第 2 絶縁層を内壁面とした凹部を形成するステップを含む、

ことを特徴とする製造方法。

【請求項 7】

(a) 筒状のチューブ部と、前記チューブ部の外周面上、又は、当該チューブ部の外周面を覆う第 1 絶縁層上に形成された金属層と、前記金属層の一部を覆う感光性絶縁材料からなる第 2 絶縁層とを含み、前記金属層が、外部に露出した電極領域と前記第 2 絶縁層に覆われた配線領域とを含むガイド管を、動物(人間を除く)の生体組織に刺入するステップと、

(b) 少なくとも一部が前記ガイド管の内部に収納され、生体組織からの組織液の回収及び/又は前記生体組織への薬液の注入を行う流体機構部を用い、生体組織からの組織液の回収及び/又は前記生体組織への薬液の注入を行うステップと、

(c) 前記電極領域を電極として用い、生体組織への電気刺激及び/又は生体組織の電気信号の計測を行うステップと、

を有する神経電極装置の使用方法。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

請求項 7 の使用方法であって、

前記ステップ(a)は、

(a-1) 前記ガイド管を前記生体組織に刺入するステップと、

(a-2) 前記生体組織に刺入された前記ガイド管の一端から前記流体機構部を前記ガイド管内に挿入するステップと、を含む、

ことを特徴とする使用方法。

【請求項 9】

請求項 7 又は 8 の使用方法であって、

前記チューブ部の外周面又は当該チューブ部の外周面を覆う前記第 1 絶縁層の表面は、外部に露出した領域であるアンカー底面領域を含み、前記アンカー底面領域の周囲は、前記第 1 絶縁層及び/又は前記第 2 絶縁層によって囲まれ、これによって、前記ガイド管の外周面には、前記アンカー底面領域を底面とし、前記アンカー底面領域の周囲を囲む前記第 1 絶縁層及び/又は前記第 2 絶縁層を内壁面とした凹部が形成されており、

前記ステップ(a-1)は、前記ガイド管の表面に形成された凹部が前記生体組織に到達する位置まで、前記ガイド管を前記生体組織に刺入するステップである、

ことを特徴とする使用方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体組織の電気反応及び化学反応の検出又は誘因可能な神経電極装置、その製造方法及びその使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

脳・神経などの生体組織の神経活動を直接計測する代表的な方法として、マイクロダイアリシスプローブを用いる方法と電極を用いる方法とがある。前者では、マイクロダイアリシスプローブを用いて生体組織の組織液を回収し、回収した組織液を解析することでその生体組織の神経活動の化学信号を計測する。後者では、電極を用いて生体組織の神経活動の電気信号を計測する。また、マイクロダイアリシスプローブを用いて生体組織に薬液を注入し、又は、電極を用いて生体組織に電気刺激を与え、それらに対する生体組織の反応を計測する場合もある。一般的に、マイクロダイアリシスプローブと電極とは互いに独立した素子であり、マイクロダイアリシスプローブを用いた化学信号の計測などの処理と、電極を用いた電気信号の計測などの処理は、別々に行われる。このような方法では、同一若しくは隣接する生体組織の化学信号及び電気信号を同時に計測したり、生体組織へ薬液を注入しながらその電気信号を計測したり、生体組織に電気刺激を与えながらその化学信号を計測したりすることが困難である。

【0003】

稀な方法として、マイクロダイアリシスプローブに針電極を接着した素子を用い、上述の化学信号と電気信号の両方を計測する方法がある（非特許文献 1 参照）。この方法の場合、同一若しくは隣接する生体組織の化学信号及び電気信号を同時に計測できる。

【0004】

また、非特許文献 2 には、神経組織に薬液を注入する流出管と、神経組織の電気信号の計測や神経組織への電気刺激を行うための電極とが一体に構成された板状のプローブが開示されている。この流出管の開口部と電極とは、プローブの一方の板面に設けられている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】Gruss M, Bock J, Braun K., "Haloperidol impairs auditory filial imprinting and modulates monoaminergic neurotransmission in an imprinting-releva

10

20

30

40

50

nt forebrain area of the domestic chick", J Neurochem, Vol. 87(3), pp. 686-696 (2003).

【非特許文献2】Chen J, Wise KD, Hetke JF, Bledsoe SC Jr., "A multichannel neural probe for selective chemical delivery at the cellular level", IEEE Trans Biomed Eng. Vol. 44(8), pp. 760-769 (1997).

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

非特許文献1のような素子を製造するためには、別個に作成されたマイクロダイアリスプローブと針電極との間の位置合わせを行い、それらを接着しなければならない。しかし、物理的に独立したマイクロダイアリスプローブと針電極との間の位置合わせを精度良く行うことは困難であり、非特許文献1のような素子では、マイクロダイアリスプローブに対する針電極の取り付け位置の精度が低い。そのため、マイクロダイアリスプローブに複数の針電極が取り付けられた構成の場合には針電極間の位置精度も低く、高い精度で電気信号の計測を行うことができない。また、針電極の計測点はその先端一点のみであり、非特許文献1の構成において電極のチャンネル数を増加させるためには、マイクロダイアリスプローブに接着する針電極の数を増加させる必要がある。しかし、針電極の数を増加するに伴って素子の体積が大きくなり、計測対象である生体組織の侵襲度も大きくなる。これらの問題は、マイクロダイアリスプローブに取り付けられた針電極の数が増加するほど顕著となる。

【0007】

また、非特許文献2のようなプローブの板面に流出管の開口部や電極が配置された構成では、薬液の流出方向や電極による電気刺激/測定方向が板面と垂直な方向に制限され、それらの自由度が低い。

【0008】

本発明はこのように鑑みてなされたものであり、生体組織からの組織液の回収及び/又は生体組織への薬液の注入と、生体組織の電気信号の測定及び/又は生体組織への電気刺激とを1つの素子で行うことができるとともに、それらの方向の自由度と位置精度とを向上させ、なおかつ、体積をさほど増加させることなく電極のチャンネル数を増加させることが可能な技術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】

本発明では、生体組織に刺入される神経電極装置であって、筒状のチューブ部と、チューブ部の外周面上、又は、当該チューブ部の外周面を覆う第1絶縁層上に形成された金属層と、金属層の一部を覆う感光性絶縁材料からなる第2絶縁層とを含み、金属層が外部に露出した電極領域と第2絶縁層に覆われた配線領域とを含むガイド管と、生体組織からの組織液の回収及び/又は生体組織への薬液の注入を行う流体機構部とを有し、ガイド管の内部に流体機構部の少なくとも一部が収納される神経電極装置が提供される。なお、少なくとも第2絶縁層と金属層とは、それぞれ薄膜である。

【0010】

この構成では、筒状のチューブ部の外周面側に電極領域が設けられるため、非特許文献2のプローブのように板面の一方のみに電極が設けられる構成に比べ、電極領域の設置位置の自由度が高く、電気信号の測定方向や電気刺激方向の自由度が高い。

【0011】

また、本発明では、チューブ部の外周面上、又は、当該チューブ部の外周面を覆う第1絶縁層上に形成された金属層の一部を第2絶縁層で覆うことによって電極領域が構成されている。このような構成は、非特許文献1のようなマイクロダイアリスプローブに針電極を接着したものに比べ、高い位置精度で製造可能な構成である。

【0012】

また、本発明の構成で電極のチャンネル数を増加させるためには、薄膜構造からなる金

10

20

30

40

50

属層や第2絶縁層のパターンを変化させるだけでよく、これによる体積の増加はほとんどない。

【発明の効果】

【0013】

以上のように本発明では、生体組織からの組織液の回収及び/又は生体組織への薬液の注入と、生体組織の電気信号の測定及び/又は生体組織への電気刺激とを1つの素子で行うことができるとともに、それらの方向の自由度と位置精度とを向上させ、なおかつ、体積をさほど増加させることなく電極のチャンネル数を増加させることができる。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】図1は、第1実施形態の神経電極装置の斜視図である。

【図2】図2は、図1のII-II断面図である。

【図3】図3は、図2のIII-III断面図である。

【図4】図4は第1実施形態の神経電極装置の製造方法を説明するための断面図である。

【図5】図5は第1実施形態の神経電極装置の製造方法を説明するための断面図である。

【図6】図6は第1実施形態の神経電極装置の製造方法を説明するための流れ図である。

【図7】図7は第1実施形態の変形例1の製造方法を説明するための流れ図である。

【図8】第1実施形態の変形例2を説明するための断面図である。

【図9】図9は、第2実施形態の神経電極装置の斜視図である。

【図10】図10は、図9のIX-IX断面図である。

【図11】図11(a)~(d)は、ガイド管の変形例を例示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

以下では、本形態の原理を説明した後、その詳細を説明する。

〔原理〕

本形態の神経電極装置は、筒状のチューブ部と、チューブ部の外周面上、又は、当該チューブ部の外周面を覆う第1絶縁層上に形成された金属層と、金属層の一部を覆う感光性絶縁材料からなる第2絶縁層とを含むガイド管と、生体組織からの組織液の回収及び/又は生体組織への薬液の注入を行う流体機構部とを有する。金属層は、外部に露出した電極領域と第2絶縁層に覆われた配線領域とを含み、流体機構部の少なくとも一部は、ガイド管の内部に収納される。また、少なくとも金属層と第2絶縁層は薄膜である。なお、「薄膜」とは、その1層分の膜厚 t が $0 < t < 10 \mu\text{m}$ のものを意味する。

【0016】

前述したように、この構成では、生体組織からの組織液の回収及び/又は生体組織への薬液の注入と、生体組織の電気信号の測定及び/又は生体組織への電気刺激とを1つの素子で行うことができるとともに、それらの方向の自由度と位置精度とを向上させることができ、なおかつ、金属層や第2絶縁層を薄膜構造としているため体積をさほど増加させることなく電極のチャンネル数を増加させることができる。なお、流体機構部の一例は、半透膜である透析膜を含み、当該透析膜を介して生体組織からの組織液の回収及び/又は生体組織への薬液の注入を行うマイクロダイアリシスプローブである。

【0017】

また、本形態において好ましくは、チューブ部の外周面又は当該チューブ部の外周面を覆う第1絶縁層の表面が、外部に露出した領域であるアンカー底面領域を含み、アンカー底面領域の周囲が、第1絶縁層及び/又は第2絶縁層によって囲まれる。これによって、ガイド管の外周面に、アンカー底面領域を底面とし、アンカー底面領域の周囲を囲む第1絶縁層及び/又は第2絶縁層を内壁面とした凹部(以下「アンカー」と呼ぶ)が形成されている。なお、アンカーの個数は単数でも複数でもよい。

【0018】

非特許文献1, 2などの従来構成は、刺入された脳などの生体組織内でその位置を安定させるための構造を持たない。そのため、非特許文献1, 2などの従来構成では、そ

10

20

30

40

50

の材質の硬さにかかわらず、刺入された生体組織の動きに追従できずに位置ずれを起こしてしまう。この場合、刺入されたプローブ等の素子によって生体組織が損傷や死滅したり、プローブ等の素子が計測又は刺激可能範囲外へ移動したりし、結果として安定した計測や刺激が困難となっていた。

【0019】

これに対し、上述したガイド管の表面にアンカーを単数又は複数設けた構成では、このような問題を解決できる。すなわち、アンカーが脳などの生体組織に到達する位置にまでガイド管が刺入され、生体組織内に留置されると、凹部であるアンカーに生体組織が侵入する。これにより、生体組織内での神経電極装置の位置が安定し、その位置ずれを防止することができる。その結果、神経電極装置によって生体組織が損傷や死滅したり、神経電極装置が計測又は刺激可能範囲外へ移動したりすることを防止でき、結果として安定した計測や刺激が可能となる。

10

【0020】

また、本形態において好ましくは、神経電極装置を構成するガイド管が、流体機構部から分離可能であり、流体機構部が、ガイド管の少なくとも一端からガイド管の内部に挿入可能であり、ガイド管の内部に挿入された流体機構部が、ガイド管の当該一端から取り出し可能である。

【0021】

非特許文献1, 2などの構成は、組織液の回収及び/又は薬液の注入を行う部分(マイクロダイアリスプローブなど)と、生体組織の電気信号の測定及び/又は生体組織への電気刺激を行う電極とが一体となっていた。そのため、生体組織の計測や刺激を行っている途中で、組織液の回収及び/又は薬液の注入を行う部分が詰まったり故障したりして機能不全に陥った場合に、電極を生体組織内に留置したままで、その機能不全に陥った部分を交換することができなかつた。

20

【0022】

これに対し、本形態のガイド管が流体機構部から分離可能な構成では、生体組織の計測や刺激を行っている途中で、組織液の回収及び/又は薬液の注入を行う流体機構部が機能不全に陥った場合であっても、電極領域が形成されたガイド管を生体組織内に留置したままで、機能不全に陥った流体機構部を新しいものに交換することができる。

【0023】

また、ガイド管が流体機構部から分離可能な構成では、計測や刺激を行う方法の自由度も向上する。本形態では、ガイド管を生体組織に刺入し、流体機構部を用いて生体組織からの組織液の回収及び/又は生体組織への薬液の注入を行い、電極領域を電極として用いて生体組織への電気刺激及び/又は生体組織の電気信号の計測を行う。ここで、ガイド管を生体組織に刺入する際、それと同時に流体機構部を生体組織に刺入するのではなく、まず、ガイド管を生体組織に刺入し、その後、生体組織に刺入されたガイド管の一端から流体機構部をガイド管内に挿入してもよい。例えば、刺激や計測を行うときのみ流体機構部をガイド管内に挿入してもよい。このような構成では、ガイド管を生体組織内に留置したままで流体機構部を交換できる。そのため、複数種類の流体機構部を使い分け、生体組織内に注入する薬液を変えたり、生体組織から回収する組織液を変えたりしながら、長期間安定した計測や刺激を行うことができる。

30

40

【0024】

また、ガイド管を生体組織に刺入した直後は、ガイド管が刺入された生体組織部分が安定していない。そのため、ガイド管を生体組織に刺入した後、その生体組織が安定するまでその状態を維持し、生体組織が安定してから流体機構部をガイド管内に挿入してもよい。これにより、安定した生体組織の活動が計測できる。

【0025】

また、本形態の神経電極装置は、例えば、以下のステップによって製造できる。

(a)筒状のチューブ部の外周面上、又は、当該チューブ部の外周面を覆う第1絶縁層上に金属層を形成するステップ。

50

(b) 金属層が形成された面全体に電着フォトリジスト層を形成するステップ。

(c) 所定の形状が描画されたマスクを用い、電着フォトリジスト層を露光し、露光された電着フォトリジスト層を現像し、前記電着フォトリジスト層を電極領域と配線領域とを含む形状に加工するステップ。

(d) ステップ(c)で露光及び現像された電着フォトリジスト層が形成された金属層をウェットエッチングするステップ。

(e) 電着フォトリジスト層を除去するステップ。

(f) ステップ(d)によってウェットエッチングされた金属層側の面全体に感光性絶縁材料からなる第2絶縁層を形成するステップ。

(g) 所定の形状のマスクを第2絶縁層上に配置し、第2絶縁層を露光し、露光された第2絶縁層を現像して、金属層の配線領域を覆いつつ電極領域を外部に露出させる形状に第2絶縁層を加工するステップ。

【0026】

また、アンカーを設ける場合には、ステップ(g)において、第2絶縁層の一部を除去することで、チューブ部の外周面の一部又は当該チューブ部の外周面を覆う第1絶縁層の表面の一部であるアンカー底面領域を外部に露出させ、ガイド管の表面に、アンカー底面領域を底面とし、アンカー底面領域の周囲を囲む第1絶縁層及び/又は第2絶縁層を内壁面とした凹部(アンカー)を形成する。

【0027】

本形態では、電着フォトリジスト層や感光性絶縁材料からなる第2絶縁層を用いることで、チューブ部の外周面が曲面又は凹凸面であったとしても、その上に所望の電極領域を高い精度で形成できる。

【0028】

すなわち、従来、生体組織の電気信号の計測等を行う電極を薄膜形成する場合には、プラズマエッチングやリアクティブイオンエッチング等のドライエッチング工程を用いることが一般的であった。しかし、ドライエッチング工程は、エッチング対象が平面上に配置された場合にしか利用できない。その理由は、ドライエッチング工程によるエッチング量が、深さ成分(或る平面に対する垂直成分)の長さに対して一定であり、エッチング対象が曲面上や凹凸面上に配置されたものである場合には、当該曲面上や凹凸面上でエッチング量が均一となるように加工することができない。

【0029】

これに対し、本形態の製造工程では、ドライエッチング工程を行うことなく、露光と現像によってパターン形成を行う。そのため、上記のドライエッチング工程が備える問題を回避し、チューブ部の外周面が曲面又は凹凸面であったとしても、その外周面上に、マイクロメートルサイズの高い精度で、単数又は複数の電極領域を一挙に形成できる。

【0030】

〔第1実施形態〕

まず、本発明の第1実施形態を説明する。

【0031】

<構成>

図1は、第1実施形態の神経電極装置1の斜視図であり、図2は、図1のII-II断面図であり、図3は、図2のIII-III断面図である。

【0032】

図1から図3に示すように、本形態の神経電極装置1は、筒状のガイド管11と、生体組織からの組織液の回収及び/又は生体組織への薬液の注入を行う流体機構部12と、中空部を有する環状の固定部13と、固定キャップ14と、複数のピンを備えたコネクタ15と、ケーブル16と、グランド電極17aと、参照電極17bとを有する。

【0033】

[ガイド管11]

図2に示すように、本形態のガイド管11は、筒状のチューブ部11cと、チューブ部

10

20

30

40

50

11cの外周面を覆う第1絶縁層11dと、第1絶縁層11d上に形成された金属層11aと、金属層11aの一部を覆う感光性絶縁材料からなる第2絶縁層11eとを含む。金属層11aは、外部に露出した電極領域11aaと第2絶縁層11eに覆われた配線領域11abとを含む。図1, 図3に示すように、本形態では、複数の電極領域11aaが設けられる。これらの電極領域11aaには、生体組織の電気信号の測定及び/又は生体組織への電気刺激を行う電極と、グランド電極と、参照電極とが含まれる。生体組織の電気信号の測定及び/又は生体組織への電気刺激を行う電極である各電極領域11aaは互いに絶縁され、それぞれと導通する互いに絶縁された各配線領域11ab及びケーブル16を通じて、コネクタ15の各ピンと電氣的に接続されている。また、グランド電極や参照電極である各電極領域11aaも他の電極領域11aaから絶縁され、それぞれと導通する互いに絶縁された各配線領域11abを通じて、グランド電極17aや参照電極17bに電氣的に接続されている。

10

【0034】

なお、本形態で示すチューブ部11cの形状は一例であり、本発明を限定するものではない。すなわち、チューブ部11cは円筒形状に限らず、断面が楕円や多角形であるその他の筒形状であってもよい。また、本形態で示す電極領域11aaの形状、配置、数は一例であり、本発明を限定するものではない。すなわち、電極領域11aaの平面形状は、円形、楕円形、多角形等のようなものでもよい。また、複数の電極領域11aaがガイド管11の長手方向に複数個配置されてもよいし、このように電極領域11aaが長手方向に複数個配置された列が単数又は複数設けられてもよい。また、複数の電極領域11aaがガイド管11の外周面を環状に周回するように配置されてもよい。また、電極領域11aaは複数設けられていてもよいし、1個のみ設けられていてもよい。このように本形態の構成では、多様な電極領域11aaの配置態様が可能である。

20

【0035】

また、図1, 図2に示すように、チューブ部11cの外周面は、外部に露出した領域であるアンカー底面領域11baを含む。アンカー底面領域11baの周囲は、第1絶縁層11d及び第2絶縁層11eによって囲まれ、アンカー底面領域11baを底面とし、アンカー底面領域11baの周囲を囲む第1絶縁層11d及び第2絶縁層11eを内壁面11bbとした凹部であるアンカー11bが形成されている。

【0036】

なお、本形態で示すアンカー底面領域11baの形状、配置、数は一例であり、本発明を限定するものではない。すなわち、アンカー底面領域11baの形状は、円形、楕円形、多角形等のようなものでもよい。また、複数のアンカー11bがガイド管11の長手方向に複数個配置されてもよいし、このようにアンカー11bが長手方向に複数個配置された列が単数又は複数設けられてもよい。また、複数のアンカー11bがガイド管11の外周面を環状に周回するように配置されてもよい。また、アンカー11bは複数設けられていてもよいし、1個のみ設けられていてもよい。このように本形態の構成では、多様なアンカー11bの配置態様が可能である。或いは、アンカー11bを設けない構成であってもよい。

30

【0037】

また、金属層11aの材料の例は、白金(Pt)、金(Au)、窒素チタン(TiO₂)、酸化銀(Ag₂O)、タングステン(W)、スズ添加酸化インジウム(Indium Tin Oxide)、酸化スズ(SnO, SnO₂, SnO₃)、クロム(Cr)、銅(Cu)、ニッケル(Ni)、アルミニウム(Al)などである。これらの中でも、微細加工が容易で導電性が高く柔軟な白金や金が望ましい。

40

【0038】

また、第2絶縁層11eを構成する感光性絶縁材料の例は、感光性ポリイミド、感光性ポリアミド、感光性ポリエステル、感光性ベンゾシクロブテン、感光性パリレン、感光性エポキシ、感光性アクリレートなどである。この中でも、加工が容易な感光性ポリイミドを用いることがより望ましい。また、使用する感光性絶縁材料は、生体への悪影響が小さく、ガイド管の変形に追従する柔軟さを有し、なおかつ、必要な膜厚に加工可能な材料で

50

あることが望ましい。そのような感光性絶縁材料の一例は、感光性ポリイミドの一種である富士フィルム製 "Durimide (登録商標) 7510" である。

【0039】

また、製造工程の効率面から、第1絶縁層11も第2絶縁層11eと同じ感光性絶縁材料によって構成されることが望ましい。しかし、第1絶縁層11の微細加工が必要でない場合には、第1絶縁層11を他の絶縁材料によって構成してもよい。例えば、薄膜で生体適合性がよい絶縁材料(例えば、パリレン)を用い、第1絶縁層11を構成してもよい。

【0040】

また、チューブ部11cの材料の例は、ステンレスなどの導体、珪酸ガラスやアルミノ珪酸ガラスなどのガラスやアルミナやムライトなどのセラミックなどの絶縁体である。

10

【0041】

[流体機構部12]

図3に示すように、本形態の流体機構部12は、半透膜である透析膜12aと、還流液や薬液を透析膜12aの一方の面側に供給する供給管12bと、還流液や薬液や透析膜12aを介して生体組織から採取した組織液を回収する返送管12cとを有する。本形態では、ガイド管11の一方の端部に透析膜12aが取り付けられ、ガイド管11の他方の端部に挿入された供給管12bによってガイド管11の内部に還流液や薬液が供給され、それと同一の端部に挿入された返送管12cによってガイド管11内部の還流液や薬液や組織液が回収される。これにより、透析膜12aと供給管12bと返送管12cとガイド管11とは、マイクロダイアリシスプローブとして機能する。なお、マイクロダイアリシス

プローブは、透析膜を介して隔てられた液体が濃度勾配の低い方向へ拡散する性質を利用し、透析膜を介して、生体組織からの組織液の回収や生体組織への薬液の注入を行うものである。その詳細は、例えば、参考文献1「Sugimoto A, Aikawa Y, Kobayashi R, Kurosawa M, "Responses of hepatic glucose output to noxious mechanical stimulation of the skin in anaesthetised rats", Auton Neurosci, vol. 102, No. 1-2, pp. 45-53 (2002).」に記載されている。なお、本形態では、流体機構部12がマイクロダイアリシスプローブを構成する例を示すが、流体機構部12が別の構成によって、生体組織からの組織液の回収及び/又は生体組織への薬液の注入を行うものであってもよい。例えば、流体機構部12が、組織液を生体組織から吸い出したり、薬液を生体組織に注入したりする注射器の注射針であってもよい。

20

30

【0042】

[配置]

ガイド管11の一端の開口部11gには透析膜12aが固定され、この開口部11gが透析膜12aによって覆われている。また、その他端の開口部11fから供給管12bと返送管12cの一端側がそれぞれガイド管11の内部に挿入され、それらが固定キャップ14によってガイド管11の開口部11f側に固定されている。また、ガイド管11の開口部11f側の外周側面には、前述のように配線領域11abに接続されたグランド電極17a、参照電極17b及びケーブル16が接続され、ケーブル16の他端にはコネクタ15が接続されている。さらに、ガイド管11は環状の固定部13の中空部分に挿入され、この固定部13の中空部分の内壁面がガイド管11の外周面に固定されている。

40

【0043】

<製造方法>

図4及び図5は第1実施形態の神経電極装置1の製造方法を説明するための断面図であり、図6はその製造方法を説明するための流れ図である。なお、図4はネガ型の感光性絶縁材料及び電着フォトレジストを使用する場合の例を示し、図5はポジ型の感光性絶縁材料及び電着フォトレジストを使用する場合の例を示す。また、描画の都合上、図4及び図5では加工対象が平面上に配置されているが、加工対象は曲面上に配置されていてもよいし、凹凸面上に配置されていてもよい。本形態の神経電極装置1の製造工程は以下の通りである。

【0044】

50

【S101】チューブ部11cの外周面に第1絶縁層11dを形成する(図4(a)~(c)、図5(a)~(c))。図4(a)~(c)及び図5(a)~(c)に示した例では、第1絶縁層11dは感光性絶縁材料からなる。この例では、まず、チューブ部11cの外周面全体に第1絶縁層11dを形成する(図4(a)、図5(a))。次に、アンカー底面領域11baに位置する第1絶縁層11dを除去するための形状が描画されたマスク101を用い、第1絶縁層11dを露光し、露光された第1絶縁層11dを現像する(図4(b)、図5(b))。これにより、アンカー底面領域11baに位置する第1絶縁層11dが除去される(図4(c)、図5(c))。

【0045】

【S102】チューブ部11cの外周面を覆う第1絶縁層11d上に金属層11aを形成する(図4(d)、図5(d))。

10

【0046】

【S103】ステップS102で金属層11aが形成された面全体に電着フォトリソト層102を形成する(図4(e)、図5(e))。なお、電着フォトリソト層102を構成する電着フォトリソトの一例は、株式会社シミズ製の“エレコートEU-XCシリーズ”である。

【0047】

【S104】所定の形状が描画されたマスク103を用い、電着フォトリソト層102を露光し、露光された電着フォトリソト層102を現像し、電着フォトリソト層102を電極領域11aaと配線領域11abとを含む形状に加工する(図4(f)(g)、図5(f)(g))。電極領域11aaと配線領域11abとを含む形状の例は、電極領域11aaと配線領域11abとからなる形状や、電極領域11aaと配線領域11abと抵抗やコイルなどの素子領域とからなる形状などである。

20

【0048】

【S105】ステップS104で露光及び現像された電着フォトリソト層102が形成された金属層11aをウェットエッチングする(図4(h)、図5(h))。これにより、金属層11aが電極領域11aaと配線領域11abとを含む形状に加工される。

【0049】

【S106】電着フォトリソト層102を除去する(図4(i)、図5(i))。

【0050】

30

【S107】ステップS105によってウェットエッチングされた金属層11a側の面全体に感光性絶縁材料からなる第2絶縁層11eを形成する(図4(j)、図5(j))。

【0051】

【S108】所定の形状のマスク104を第2絶縁層11e上に配置し、第2絶縁層11eを露光し、露光された第2絶縁層11eを現像して、金属層11aの配線領域11abを覆いつつ電極領域11aaを外部に露出させ、さらに、アンカー底面領域11baを外部に露出させる形状に第2絶縁層11eを加工する(図4(k)(l)、図5(k)(l))。このように第2絶縁層11eの一部を除去することで、金属層11aの電極領域11aaと、チューブ部11cの外周面のアンカー底面領域11baとを外部に露出させる。これにより、ガイド管11cの外周面に、アンカー底面領域11baを底面とし、アンカー底面領域11baの周囲を囲む第1絶縁層11d及び第2絶縁層11eを内壁面11bbとした凹部であるアンカー11bと、電極領域11aaとが形成される。

40

【0052】

以上のように生成されたガイド管11の一端には、透析膜12aが固定される。また、その他端から供給管12bと返送管12cがガイド管11の内部に挿入され、それらが固定キャップ14によってガイド管11に固定される。また、各電極領域11aaとそれぞれ独立に導通する各配線領域11abに、コネクタ15に接続されたケーブル16、グラウンド電極17a及び参照電極17bが接続され、さらに、ガイド管11に固定部13が取り付けられる。

50

【 0 0 5 3 】

< 使用方法 >

次に、本形態の神経電極装置 1 の使用方法を説明する。

まず、神経電極装置 1 のガイド管 1 1 を、動物（例えば、人間や人間を除く動物）の脳などの生体組織に刺入し、固定部 1 3 によって固定する。本形態では、透析膜 1 2 等からなる流体機構部 1 2 がガイド管 1 1 に固定されているため、この際、透析膜 1 2 も生体組織に刺入される。また、本形態では、ガイド管 1 1 の表面に形成されたアンカー 1 1 b の少なくとも一部が生体組織に到達する位置まで、ガイド管 1 1 が生体組織に刺入される。これにより、凹部であるアンカー 1 1 b に生体組織が侵入し、生体組織内での神経電極装置 1 の位置が安定する。この状態で、透析膜 1 2 等からなる流体機構部 1 2 を用い、生体組織からの組織液の回収及び / 又は前記生体組織への薬液の注入を行う。また、電極領域 1 1 a a を電極として用い、生体組織への電気刺激及び / 又は生体組織の電気信号の計測を行う。

10

【 0 0 5 4 】

〔 第 1 実施形態の変形例 1 〕

チューブ部 1 1 c が絶縁体材料で形成されている場合には、前述のステップ S 1 0 1 の処理は不要となる。図 7 は、この場合の製造方法を説明するための流れ図である。この場合には、ステップ S 1 0 1 を実行することなく、以下の製造工程によってガイド管が製造される。

【 0 0 5 5 】

[S 2 0 2] チューブ部 1 1 c の外周面上に金属層 1 1 a を形成する。

20

【 0 0 5 6 】

[S 2 0 3] ステップ S 2 0 2 で金属層 1 1 a が形成された面全体に電着フォトリソト層 1 0 2 を形成する。

【 0 0 5 7 】

[S 1 0 4 ~ S 1 0 8] その後、S 1 0 4 ~ S 1 0 8 の工程を行う。

【 0 0 5 8 】

なお、第 1 実施形態の変形例 1 では第 1 絶縁層 1 1 d が存在しない。よって、チューブ部 1 1 c の外周面の一部がアンカー底面領域 1 1 b a となる。この例の場合、アンカー底面領域 1 1 b a を底面とし、アンカー底面領域 1 1 b a の周囲を囲む第 2 絶縁層 1 1 e を内壁面とした凹部がアンカー 1 1 b となる。

30

【 0 0 5 9 】

〔 第 1 実施形態の変形例 2 〕

第 1 実施形態のアンカー底面領域 1 1 b a は、チューブ部 1 1 c の外周面の一部であった。しかし、図 8 に例示するように、チューブ部 1 1 c の外周面を覆う第 1 絶縁層 1 1 d 上の一部がアンカー底面領域 1 1 b a であってもよい。この例の場合、アンカー底面領域 1 1 b a を底面とし、アンカー底面領域 1 1 b a の周囲を囲む第 2 絶縁層 1 1 e を内壁面とした凹部がアンカー 1 1 b となる。なお、図 8 において、第 1 実施形態と同じ部分については、第 1 実施形態と同じ符号を用いている。

【 0 0 6 0 】

〔 第 2 実施形態 〕

第 2 実施形態は、第 1 実施形態の変形例である。本形態のガイド管は、流体機構部から分離可能であり、流体機構部は、ガイド管の少なくとも一端からガイド管の内部に挿入可能であり、ガイド管の内部に挿入された流体機構部は、ガイド管の当該一端から取り出し可能である。以下では、第 1 実施形態との相違点を中心に説明し、第 1 実施形態と共通する事項については説明を省略する。

40

【 0 0 6 1 】

< 構成 >

図 9 は、第 2 実施形態の神経電極装置 2 の斜視図であり、図 1 0 は、図 9 の IX-IX 断面図である。なお、図 9 において、第 1 実施形態と同じ部分については、第 1 実施形態と同

50

じ符号を用いる。

【 0 0 6 2 】

図 9 及び図 1 0 に示すように、本形態の神経電極装置 2 は、第 1 実施形態又はその変形例と同様な筒状のガイド管 1 1 と、固定部 1 3 と、固定キャップ 1 4 と、複数のピンを備えたコネクタ 1 5 と、ケーブル 1 6 と、グラウンド電極 1 7 a と、参照電極 1 7 b とを有する。また、本形態の神経電極装置 2 は、第 1 実施形態の流体機構部 1 2 の代わりに、ガイド管 1 1 から分離可能な流体機構部 2 2 を有する。

【 0 0 6 3 】

本形態の流体機構部 2 2 は、生体組織からの組織液の回収及び / 又は生体組織への薬液の注入を行う通常のマイクロダイアリシスプローブである。この流体機構部 2 2 は、透析膜 1 2 a、供給管 1 2 b、返送管 1 2 c、固定キャップ 1 4 及びガイド管 1 1 の内径よりも外径が小さな筒状のチューブ部 2 2 d を有する。チューブ部 2 2 d の一端の開口部 2 2 d a には透析膜 1 2 a が固定され、この開口部 2 2 d a が透析膜 1 2 a によって覆われている。また、その他端の開口部 2 2 d b から供給管 1 2 b と返送管 1 2 c の一端側がそれぞれチューブ部 2 2 d の内部に挿入され、それらが固定キャップ 1 4 によってチューブ部 2 2 d の開口部 2 2 d b 側に固定されている。なお、チューブ部 2 2 d は、例えば、ガイド管 1 1 と同様な材料で構成されている。

【 0 0 6 4 】

流体機構部 2 2 の透析膜 1 2 a が設けられた側の端部は、ガイド管 1 1 の開口部 1 1 f からガイド管 1 1 の内部に挿入可能である。ガイド管 1 1 の内部に流体機構部 2 2 が挿入された場合、流体機構部 2 2 の透析膜 1 2 a はガイド管 1 1 の開口部 1 1 g から外部に突出する。これにより、透析膜 1 2 a を介した生体組織からの組織液の回収及び / 又は生体組織への薬液の注入が可能となる。なお、透析膜 1 2 a を介した生体組織からの組織液の回収及び / 又は生体組織への薬液の注入が可能であれば、必ずしも、流体機構部 2 2 の透析膜 1 2 a がガイド管 1 1 の開口部 1 1 g から外部に突出する必要はなく、ガイド管 1 1 の内部に配置されたままであってもよい。また、このようにガイド管 1 1 の内部に挿入された流体機構部 2 2 は、ガイド管 1 1 の開口部 1 1 f から取り出し可能である。

【 0 0 6 5 】

< 使用方法 >

次に、本形態の神経電極装置 2 の使用方法を説明する。

まず、神経電極装置 2 のガイド管 1 1 を、動物（例えば、人間や人間を除く動物）の脳などの生体組織に刺入し、固定部 1 3 によって固定する。この時点は、流体機構部 2 2 はガイド管 1 1 の内部に挿入されていない。また、本形態では、ガイド管 1 1 の表面に形成されたアンカー 1 1 b の少なくとも一部が生体組織に到達する位置まで、ガイド管 1 1 が生体組織に刺入される。これにより、凹部であるアンカー 1 1 b に生体組織が侵入し、生体組織内でのガイド管 1 1 の位置が安定する。その後、必要に応じて生体組織が安定するまで時間をおいた後、生体組織に刺入されたガイド管 1 1 の開口部 1 1 f から流体機構部 2 2 の透析膜 1 2 a 側をガイド管 1 1 内に挿入する。この状態で、流体機構部 2 2 を用い、生体組織からの組織液の回収及び / 又は前記生体組織への薬液の注入を行う。また、電極領域 1 1 a a を電極として用い、生体組織への電気刺激及び / 又は生体組織の電気信号の計測を行う。また、生体組織からの組織液の回収及び / 又は前記生体組織への薬液の注入を行った後は、流体機構部 2 2 をガイド管 1 1 の開口部 1 1 f 側から取り出してもよいし、さらに、別の組織液の回収や別薬液の注入が可能な他の流体機構部 2 2 を、開口部 1 1 f 側からガイド管 1 1 の内部に挿入して生体組織の測定や刺激を継続してもよい。

【 0 0 6 6 】

〔 第 2 実施形態の変形例 1 〕

第 2 実施形態では、流体機構部 2 2 がマイクロダイアリシスプローブであった。しかし、流体機構部 2 2 が別の構成によって、生体組織からの組織液の回収及び / 又は生体組織への薬液の注入を行うものであってもよい。例えば、流体機構部 2 2 が、組織液を生体組織から吸い出したり、薬液を生体組織に注入したりする注射器の注射針であってもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 7 】

〔その他の変形例〕

なお、本発明は上述の実施の形態に限定されるものではない。

図 1 1 (a) ~ (d) は、ガイド管の変形例を例示した図である。図 1 1 (a) に例示したガイド管 3 1 は、第 1 , 2 実施形態と同様な電極領域 1 1 a a を備えるが、アンカー 1 1 b の配置が異なる例である。この例のアンカー 1 1 b は、ガイド管 3 1 の外周を環状に周回するように配置され、そのように配置されたアンカー 1 1 b が二段構成されている。また、図 1 1 (b) (c) に例示したガイド管 4 1 は、その一端がガイド管 4 1 の長手方向に対して斜めに切削されている。これにより、ガイド管 4 1 の切削された一端が尖り、ガイド管 4 1 の生体組織への刺入が容易になる。なお、図 1 1 (b) (c) に例示したガイド管 4 1 はアンカー 1 1 b を具備しないが、このガイド管 4 1 がアンカー 1 1 b を具備する構成であってもよい。また、図 1 1 (d) に例示したガイド管 5 1 は、その一端側の外周側面の一部を貫通した穴である窓部 5 1 a が構成されたものである。このようなガイド管 5 1 が生体組織に刺入された場合、この窓部 5 1 a を通じて組織液をガイド管 5 1 の内部に取り込んだり、薬液をガイド管 5 1 の外部に放出したりできる。この場合、流体機構部の透析膜は窓部 5 1 a 近傍に配置される。

10

【 0 0 6 8 】

また、チューブ部の外周面に金属層や絶縁層が多層形成されてもよい。これにより、高い密度で配線層を配置できる。

【 0 0 6 9 】

その他、本発明の趣旨を逸脱しない範囲で適宜変更が可能であることはいうまでもない。

20

【産業上の利用可能性】

【 0 0 7 0 】

本発明は、例えば、生体組織の電気反応及び化学反応の両方の検出又は誘因を行う分野に利用できる。

【符号の説明】

【 0 0 7 1 】

1 , 2 神経電極装置

【 図 1 】

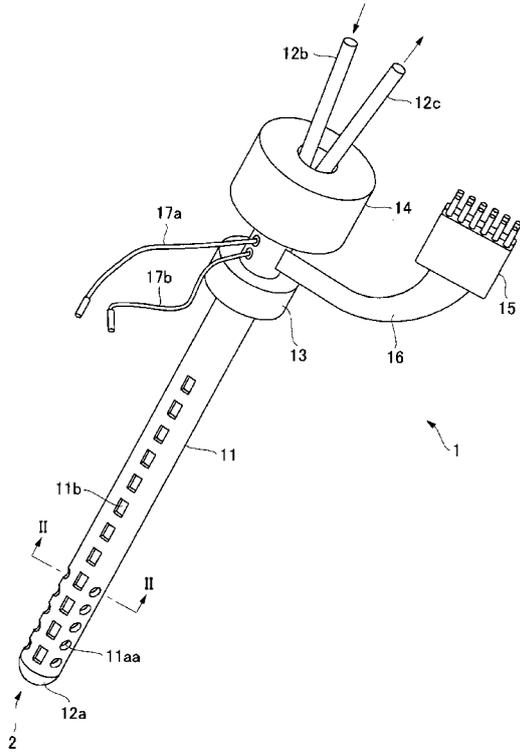


図1

【 図 2 】

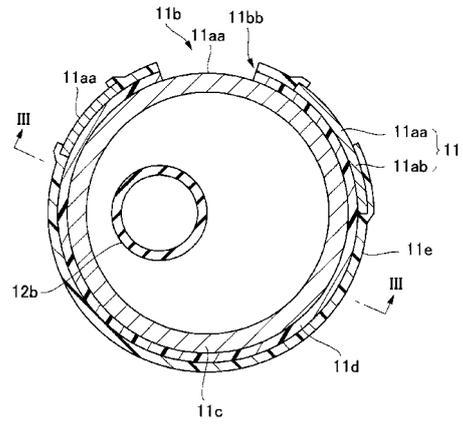


図2

【 図 3 】

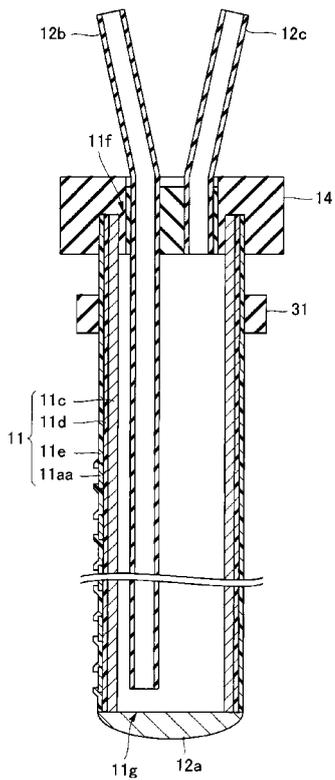


図3

【 図 4 】

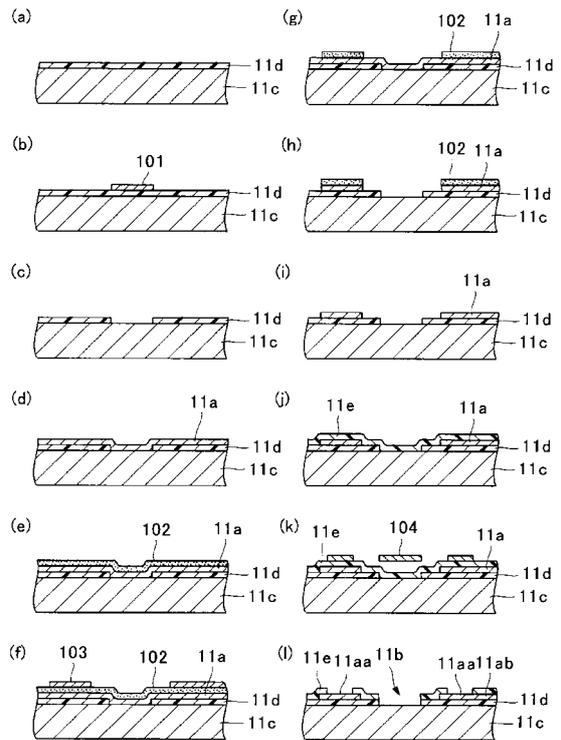


図4

【図5】

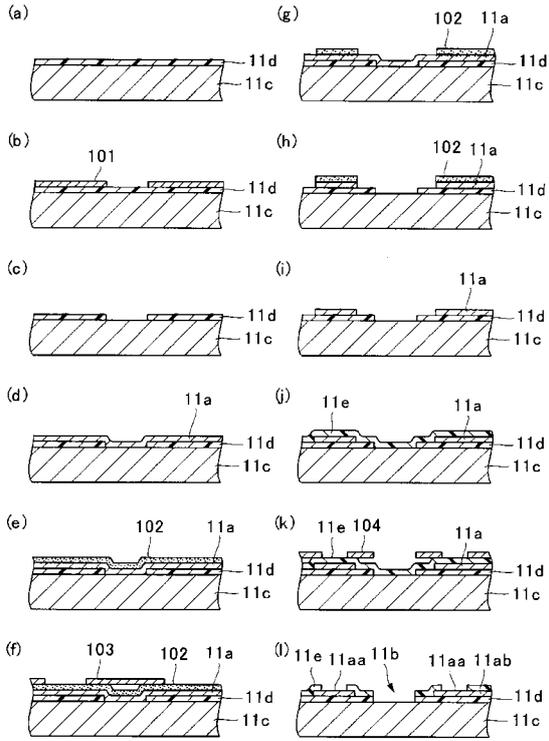


図5

【図6】

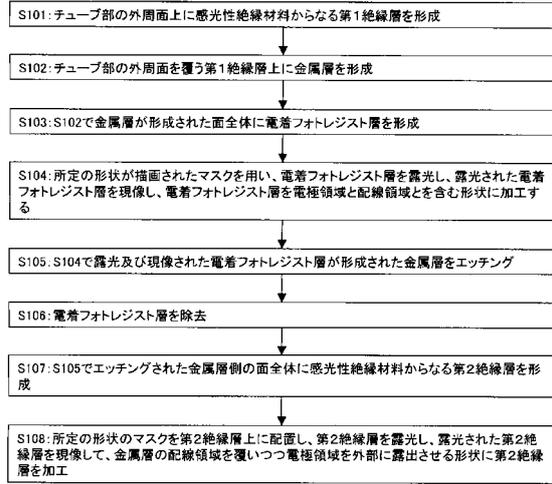


図6

【図7】

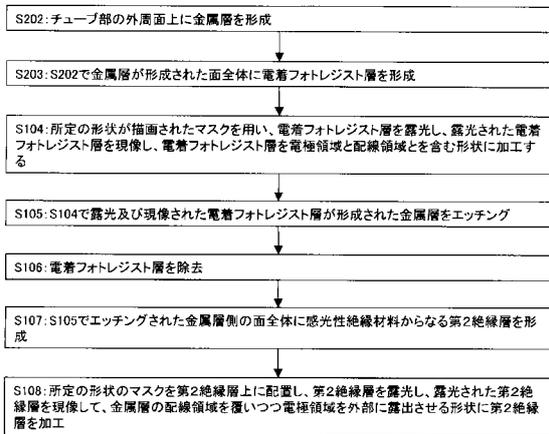


図7

【図8】

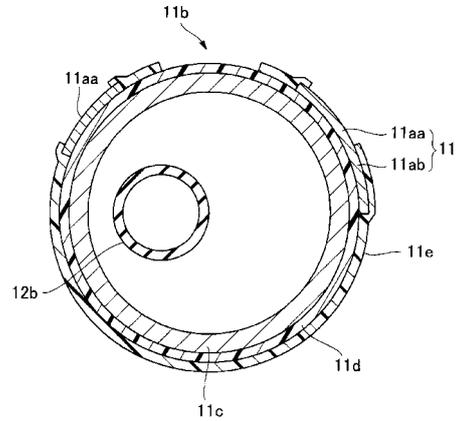


図8

【 図 9 】

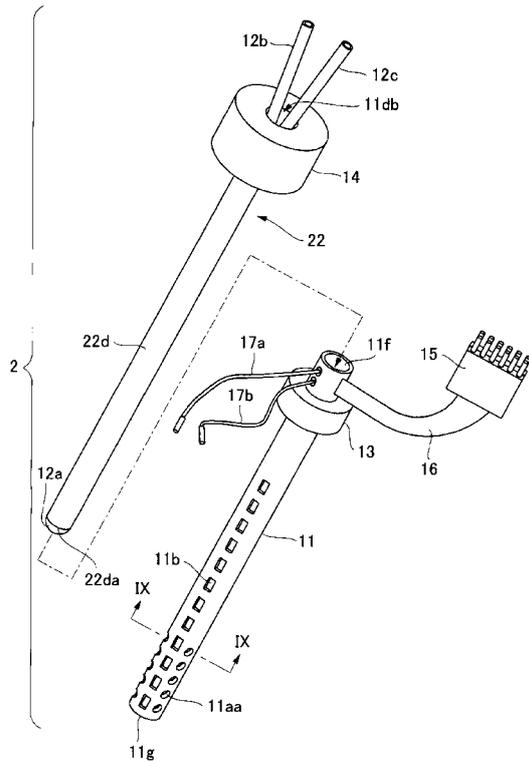


図9

【 図 10 】

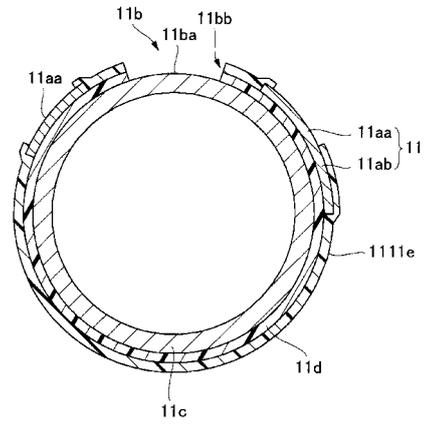


図10

【 図 11 】

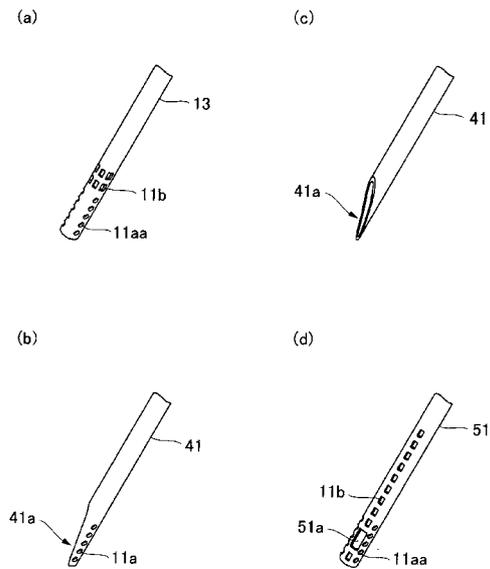


図11

フロントページの続き

審査官 門田 宏

- (56)参考文献 特表2009-545402(JP,A)
特開平10-151115(JP,A)
特開2006-263290(JP,A)
特表2003-523265(JP,A)
特開2006-68403(JP,A)
特表2004-522497(JP,A)
加藤康広 外3名,多チャンネル微小電極を有するマイクロダイアリスプローブの開発,電子
情報通信学会技術研究報告,日本,2009年 3月 4日,Vol.108, No.480, pp.43-44

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/00

A61B 5/04

A61M 25/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)