

## [研究助成 (S)]

## 脳のパーソナルヘルスレコードを実現する 透明シート型脳波センサシステムの研究開発

Research and development of a transparent sheet EEG sensor system for personal health records of the brain

2218001



研究代表者 (助成金受領者)	大阪大学 産業科学研究所	教 授	関 谷 毅
共同研究者	大阪大学 産業科学研究所	准 教 授	荒 木 徹 平
	大阪大学 産業科学研究所	特任研究員	根 津 俊 一
	神戸大学 大学院 システム情報学研究科	准 教 授	和 泉 慎太郎
	PGV 株式会社	技 術 部 長	吉 本 秀 輔

### [研究の目的]

脳波を、いつでも、だれでも、ご家庭で手軽に計測することができれば、認知症や脳関連疾患などの初期症状に気づくことができるかもしれない。そのようなヘルスケア機器が求められている。

一方で、脳波はヒトの生体活動電位の中で最も小さい数マイクロボルト ( $\mu\text{V}$ ) 以下の信号を正確に計測できなければならないため、心電や筋電などミリボルト (mV) レベルの計測と比べても遥かに難易度が高い。

このような背景の中、本研究では、視認性がない透明薄型の生体計測電極を開発し、「見た目にも、装着時にも“存在を感じさせない”小型薄型の脳波計測システム」を開発してきた。さらに、これを用いて、世界初となる長期間の脳活動計測を通して、「脳のパーソナルヘルスレコード」を実現する基盤技術を開発するとともに、脳関連疾患バイオマーカーの早期抽出(未病バイオマーカー抽出)に挑戦する取り組みを行った。

この研究開発は、①透明柔軟電極、②小型



図1 ブレイン PHR により実現される未来像

脳波計測ワイヤレスモジュール、③低ノイズ集積化技術、④医学部との連携によるデータ取得、⑤信号可視化アルゴリズム、の五つの研究開発項目に分けて取り組んだ。また年度ごとにロードマップを定めた。

### 【目標達成に向けての具体的方策と各年度の目標】

- 1年目：24時間ブレイン PHR を可能にする透明電極を搭載した新型パッチ脳波計の実現
- 2年目：20機を作製し、更年期障害、精神疾患領域のブレイン PHR を行い、特微量抽出する
- 3年目：50機まで増やし、小児を含む脳関連疾患領域のブレイン PHR へ取り組みを拡張する



図2 透明シート型脳波センサシステム活用の将来像

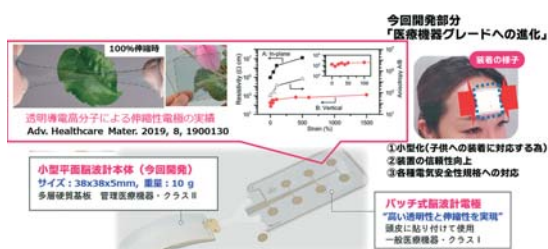


図3 取り組み1「プロトタイプ開発と機能検証」

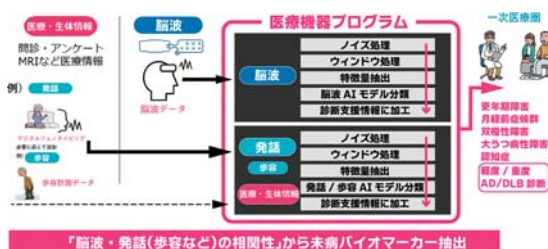


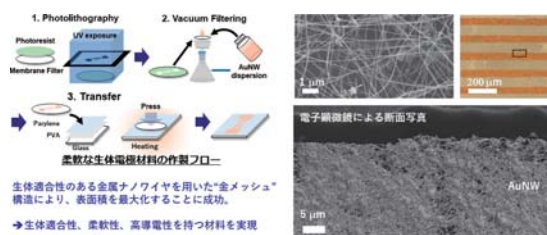
図4 取り組み2「医療連携による実証・臨床実験」

【研究の内容, 成果】

【材料・デバイス・システムの研究開発成果】

本研究開発では、視覚的にも見えにくい透明性の高い導電性材料を開発することで、生体適合性柔軟電極を実現してきた<sup>[1]</sup>。そのいくつかは、生体適合性試験 (ISO10993) においても優れた結果を得ることができた。さらに、装着感を低減するための、計測器の小型化に取り組み、以下の図2に示す小型脳波デバイスを実現することができている。特に従来比で80%のノイズ除去を実現することができ、高精度な脳活動計測を可能とした。

電気的計測のみならず、透明性を活用することで、光技術を活用した生体情報の検出が可能となった。実際に、脳波などの生体活動電位に



S. Takane, T. Sekitani, et al., *Applied Physics Express* 15, 096501 (2022).

図5 【成果1】薄膜・柔軟・高精度の生体適合性電極材料の開発と大面積シート化プロセスの実現<sup>[1]</sup>

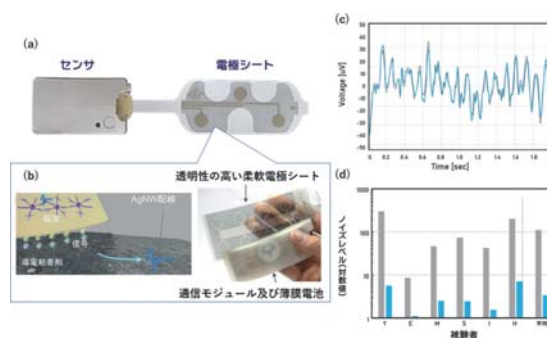
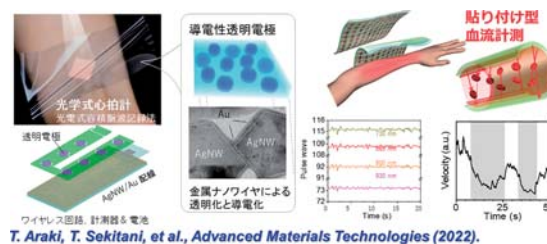


図6 【成果2】実現した小型パッチ脳波計と透明性の高い柔軟性電極シートの全体写真。従来比60%の小型化を実現。(b)透明柔軟電極シートと材料構成。従来型脳波計(黒線)と小型脳波計(青線)の(c)脳波比較および(d)ノイズ耐性比較。

加えて、近赤外等の波長域の光を活用することで、ドップラーシフトに伴う信号から脈波や血流などの計測が同時に行えることを確かめた(図7)。



T. Araki, T. Sekitani, et al., *Advanced Materials Technologies* (2022).

図7 【成果3】透明電極を活用した“光ドップラーによる高感度血流計測システム”の実現<sup>[2]</sup>

一連の成果は、世界最高峰の欧文学術論文誌 *Advanced Materials Technologies* 誌に掲載された<sup>[2]</sup>。

このような計測技術を医師と連携して使う取り組みの中で見出された新たな課題と医療ニーズを基に、連携機関である神戸大学和泉慎太郎准教授、PGV(株)吉本秀輔技術部長とともに、生体電極や小型脳波計においても更なる改良と

最適化を行い、計測精度と有用性を同時に向上させることができました。特に、高精度な生体信号増幅・検出・無線通信技術<sup>[3]</sup>、光学医療機器との連動計測技術<sup>[4,5]</sup>、伸縮性をさらに向上させる技術<sup>[6,7]</sup>は、最高峰の欧文学術論文誌に掲載された。

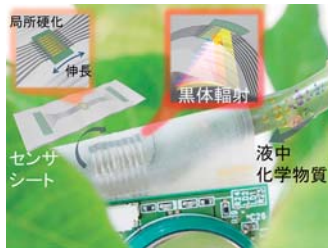


図8 【成果4】透明性を活用した“テラヘルツ分光感度センサシステム”の開発<sup>[4]</sup>

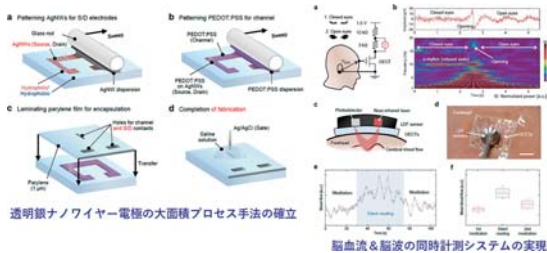


図9 【成果5】透明性を活用した“脳血流と脳波の同時計測システム”の開発<sup>[5]</sup>

【医療機関との連携成果】

小型脳波計を用いて、複数の医療機関との連携において長時間の脳活動に伴う特徴量（ブレイン PHR）抽出を行うことを目標として、取り組んだ。具体的には大阪大学、京都大学、大阪公立大学の医学部や、太田睡眠病院などの医療機関と緊密に連携することができた。その手軽さから、脳波 PHR の取り組みは多岐にわたり、以下の専門領域で実績を積み上げてきた。

- ・ 認知症の脳波
- ・ てんかん患者の睡眠時脳波
- ・ 小児てんかん患者の睡眠時脳波
- ・ 新生児の脳波
- ・ うつ等の睡眠時脳波
- ・ 糖尿病の睡眠時脳波
- ・ 更年期障害の睡眠時脳波
- ・ せん妄患者の脳波

- ・ 軽度不調の睡眠時脳波
- ・ 高齢者難聴の脳波

紙面の関係で、代表的な成果のみ記載する。

【認知症】

認知症（アルツハイマー型、レビー小体型の鑑別、健常者と認知症感謝の鑑別）や小児発達（自閉症スペクトラム ASD, 多動症候群 ADHD）領域に対して、従来の鑑別手法と、本小型脳波計を同時に用いて、患者の計測を実施した。その結果、認知症の鑑別において脳波データが極めて有用であることを示すことができた<sup>[8,9]</sup>。

【睡眠障害】

脳波は睡眠状態を反映することから、医学分野では広く使われてきたが、計測装置が睡眠を妨げることから、その利用は限定的であった。パッチ脳波計とその小型化により、睡眠中の違和感を低減することができることから、本プロジェクトでも多くの睡眠計測を実施することができた。さらに、得られた睡眠時脳波を機械学習することで、従来ではわからなかった詳細な睡眠データを取得できることが分かった（図10）。

項目名	内容	相関係数
睡眠期間 (SPT)	入眠から覚醒の最後の覚醒までの時間	0.710
睡眠効率	TST/TIB ×100(%)	0.936
入眠潜時	就寝から入眠までの時間	0.959
REM潜時	入眠状態から最初の睡眠段階REMまでの時間	0.869
中途覚醒時間 (WASO)	SPT中の覚醒時間の総和	0.980
睡眠段階出現時間 (REM)	全記録時間において、睡眠段階REMの占める時間	0.748
睡眠段階出現時間 (N1)	全記録時間において、睡眠段階N1の占める時間	0.533
睡眠段階出現時間 (N2)	全記録時間において、睡眠段階N2の占める時間	0.777
睡眠段階出現時間 (N3)	全記録時間において、睡眠段階N3の占める時間	0.664
REM睡眠段階数	睡眠段階REMの出現回数の総和	0.828

●1夜分毎に睡眠実数化し数値 (PSG) と比較、睡眠効率 / 入眠潜時 / 中途覚醒時間等は相関係数 0.9 以上  
●外れ値を含まない場合に相関係数が 0.5-0.7 程度に低下

図10 従来から医療で使われている睡眠ポリグラム (PSG) を教師として、脳波と AI から睡眠変数抽出した。その相関係数を示す。相関係数 0.9 以上の高い数値（赤字で記載）を見出しており、睡眠状態を正確に把握できる可能性が示されている。

【更年期障害】

睡眠時脳波に着目した更年期障害の判定に資する計測と AI 解析に関する技術開発を、大阪大学医学部婦人科の研究者とともに実施した。その結果、睡眠状態と更年期障害に強い相関性が見出され、更年期症状の有無を 85.4% の精



度で検出できることが示された。特に感度/陰性的中率が高く、更年期障害と鬱の鑑別の可能性が見出されていることから、臨床上の重要性が確認されている。本成果は、第36回日本女性医学学会学術集会で発表された。

#### [小児発達]

自閉症スペクトラム (ASD) や多動症候群 (ADHD) 小など小児発達における特異な脳活動について多くの計測を実施し、論文化を進めている。さらにこの取り組みの中で、脳波と集中度において高い相関性が見出された。実際に前頭中線シータリズム (Fm $\theta$ ) やガンマ帯域活動が変化することという先行研究あることから、当該分野の専門家である大阪市立大学石井教授らとの連携において集中状態 (attentional focus state) に関する研究を推進した。本研究では特に、パッチ式脳波計で、人の集中度を測定できるかの検証を行った。より具体的には、安静閉眼時と単純な計算タスクを実行している状態で、それぞれ2分間測定し比較した結果、20名中12名の被験者がタスク状態でFm $\theta$ を示した。タスク中はシータ帯域とガンマ帯域の活動が著しく高く、アルファ帯域の活動が著しく低下している様子が見られた。また、前頭前皮質の活動を示唆する左右の前頭額部領域のガンマ帯域活動が、Fm $\theta$ と同時に測定された。これまでの取り組みから、被験者の60%においてFm $\theta$ を計測することができた。これは全頭型のEEGで計測した場合と同水準であり、パッチ式脳波系の性能を確認。被験者の行為を制約せずに脳波計測できるパッチ式脳波計は、ADL (日常生活動作) 中の脳活動の計測に適していると考えられる。脳卒中、認知症、ADHDの患者のADLの評価にも役立つ可能性が示され、医学系学術論文誌に掲載された<sup>[10]</sup>。

#### [せん妄]

米国では、65歳以上の成人約260万人以上が毎年せん妄を発症し、1,640億ドル以上の医療費が生じていると推測されている。本研究で

は、心血管手術を受ける128人の患者が参加し、術前のEEGデータを用いた機械学習でせん妄発症リスクの予測を実施した。その結果、パッチ式脳波計による予測精度は正確度86%・AUC0.93に達することを確認した。高度な機器を必要としない一般病院で適用可能であり、予防医療になるとの好評を得ており、論文化されている<sup>[11]</sup>。

(\*医療機関での人を対象とした実験データの掲載は、倫理規定に基づき一部割愛する。)

#### [今後の研究の方向、課題]

これまでに見出してきた医学部連携をさらに加速させることで、長期間の脳活動計測から得られるバイタルサインと疾患の関連性を明らかにしていき、脳PHRを実現していく。特に、認知症、発達障害分野のブレインPHRデータベースをより大きなものとして、鑑別に必要が学習精度を高めていくことで、Software as a Medical Device (SaMD) を実現し、国内はもとより、世界に向けて本技術の社会実装を進めていく。

【立石財団 研究助成 (S)】のご支援に心から感謝を申し上げます。

#### [成果の発表、論文など]

- [1] Gold nanowire electrodes for flexible organic thin-film transistors, S. Takane, Y. i Noda, N. Toyoshima, T. Uemura, Y. Bando, T. Sekitani (助成者), Applied Physics Express 15, 096501 (2022).
- [2] Skin-Like Transparent Sensor Sheet for Remote Healthcare Using Electroencephalography and Photoplethysmography, T. Araki; S. Yoshimoto, T. Uemura, A. Miyazaki, N. Kurihira, Y. Kasai, Y. Harada, T. Nezu, H. Iida, J. Sandbrook, S. Izumi, T. Sekitani (助成者), Advanced Materials Technologies 7, 2200362 (2022).

本論文は、2022年度のBest Paper賞にも選出されている。<https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/2365709x/homepage/best-of-advanced-ma>

- terials-technologies-2022.html
- [3] Increasing the Sensitivity of Piezoelectric Pulse Wave Sensors for Pulse Wave Propagation Measurement, M. Ishibash, S. Izumi, R. Takamatsu, S. Yoshimoto, Y. Noda, T. Araki, T. Uemura, T. Sekitani (助成者), H. Kawaguchi, *IEEE Sensors* 7, 2503104 (2023).
- [4] Stretchable broadband photo-sensor sheets for nonsampling, source-free, and label-free chemical monitoring by simple deformable wrapping, K. Li, T. Araki, R. Utaki, Y. Tokumoto, M. Sun, S. Yasui, N. Kurihira, Y. Kasai, D. Suzuki, R. Marteiijn, J. M. J. den Toonder, T. Sekitani (助成者), Y. Kawano, *Science Advances* 8, eabm4349 (2022).
- [5] Fully Transparent, Ultrathin Flexible Organic Electrochemical Transistors with Additive Integration for Bioelectronic Applications, A. Takemoto, T. Araki, K. Nishimura, M. Akiyama, T. Uemura, K. Kiriyama, J. M. Koot, Y. Kasai, N. Kurihira, S. Osaki, S. Wakida, J. M. J. den Toonder, T. Sekitani (助成者), *Advanced Science* 10, 2204746 (2023).
- [6] Stretchable printed circuit board integrated with Ag-nanowire-based electrodes and organic transistors toward imperceptible electrophysiological sensing, R. Kawabata, T. Araki, M. Akiyama, T. Uemura, T. Wu, H. Koga, Y. Okabe, Y. Noda, S. Tsuruta, S. Izumi, M. Nogi, K. Suganuma, T. Sekitani (助成者), *Flexible and Printed Electronics*, 7, 044002 (2022).
- [7] Fine-Tuning the Performance of Ultraflexible Organic Complementary Circuits on a Single Substrate via a Nanoscale Interfacial Photochemical Reaction, K. Taguchi, T. Uemura, A. Petritz, N. Namba, M. Akiyama, M. Sugiyama, T. Araki, B. Stadlober, T. Sekitani (助成者), *ACS Applied Electronic Materials* 4, 6308 (2022).
- [8] Predictive Diagnostic Approach to Dementia and Dementia Subtypes Using Wireless and Mobile Electroencephalography: A Pilot Study, F. Li, S. Matsumori, N. Egawa, S. Yoshimoto, K. Yamashiro, H. Mizutani, N. Uchida, A. Kokuryu, A. Kuzuya, R. Kojima, Y. Hayashi, R. Takahashi, *Bioelectricity* 4, 3 (2022).
- [9] Precise Discrimination for Multiple Etiologies of Dementia Cases Based on Deep Learning with Electroencephalography, M. Hata, Y. Watanabe, T. Tanaka, K. Awata, Y. Miyazaki, R. Fukuma, D. Taomoto, Y. Satake, T. Suehiro, H. Kanemoto, K. Yoshiyama, M. Iwase, S. Ikeda, K. Nishida, Y. Takekita, M. Yoshimura, R. Ishii, H. Kazui, T. Harada, H. Kishima, M. Ikeda, T. Yanagisawa, *Neuropsychobiology* 82, 81 (2023).
- [10] Frontal midline theta rhythm and gamma activity measured by sheet-type wearable EEG device, K. Ueno, R. Ishii, M. Ueda, T. Yuri, C. Shiroma, M. Hata, Y. Naito, *Frontiers in Psychiatry* 13 March 2023.
- [11] Predicting postoperative delirium after cardiovascular surgeries from preoperative portable electroencephalography oscillations, M. Hata, Y. Miyazaki, C. Nagata, H. Masuda, T. Wada, S. Takahashi, R. Ishii, S. Miyagawa, M. Ikeda, T. Ueno, *Frontiers in Psychiatry* 14 November 2023.