

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月12日現在

機関番号：13904

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2008～2012

課題番号：20226010

研究課題名(和文) 神経細胞記録・刺激・治療用生体内埋込みマイクロプローブ・チューブアレイチップ

研究課題名(英文) An implantable chip with integrated microprobe/tube arrays for electrical neural recording, stimulation, and drug delivery applications

研究代表者

石田 誠 (ISHIDA MAKOTO)

豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：30126924

研究成果の概要(和文)：

本研究課題では、“選択 Vapor-liquid-solid (VLS) 結晶成長法”というユニークな手法を用いて神経細胞記録・刺激・治療用生体内埋込みマイクロプローブ・チューブアレイチップを実現を目指した。本研究期間では、代表的な実績として特に 1) 記録・刺激用の低侵襲マイクロプローブと薬剤投与用チューブ混在アレイ、2) 3次元空間用として高さの異なるプローブ構造、3) デバイス高機能化を可能とする CMOS エレクトロニクス集積化プロセスを実現した。これらの研究成果は本研究課題に関する重要な知見であると共に、提案するデバイスの脳・神経科学と先端医療分野での今後の貢献を示唆するものであった。

研究成果の概要(英文)：

The goal of this project is to develop technologies for integration of very fine out-of-plane silicon microprobe, silicon-dioxide microtube arrays with microelectronics using a “selective vapor-liquid-solid (VLS) growth” technique and three-dimensional microfabrication processes. Major achievements of the research during the project period include i) integration of microscale diameter probe electrode and tube arrays for simultaneous electrical recording, stimulation, and drug delivery system with a high spatial resolution, ii) realization of the microprobes with various lengths for three-dimensional recording/stimulation of neurons in a neuronal tissue, and iii) on-chip CMOS interface circuitry for high performance electronics including amplifications and filtering of recorded neural signals, and data/power wireless transmission system. From these achievements, the proposed device could become a powerful technique to assist in understanding nervous systems and offer neural recording/stimulation and drug delivery in medical applications.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	29,100,000	8,730,000	37,830,000
2009年度	104,200,000	31,260,000	135,460,000
2010年度	17,800,000	5,340,000	23,140,000
2011年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2012年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
総計	161,900,000	48,570,000	210,470,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学・電子デバイス・電子機器

キーワード：選択 VLS 成長、シリコンプローブアレイ、マイクロチューブアレイ、集積回路技術、細胞記録／刺激／薬剤投与、埋込み型マイクロデバイス、脳神経科学、ブレインーマシ

1. 研究開始当初の背景

脳・神経科学、先端医療分野で求められる神経細胞測デバイス、生体内における細胞単位での電気信号記録、電気刺激や薬剤投与による細胞治療を可能とするものである。これまで米国を中心として細胞用電極が開発されてきているが、これらの電極直径は数十ミクロン以上であり、測定時の低空間分解能、刺入時の細胞損傷が懸念される。本研究で提案するデバイスは、“選択 Vapor-liquid-solid (VLS) 結晶成長法”という手法を用いたものであり、これまでの電極の限界を打ち破るものとして期待できる。

2. 研究の目的

このような研究背景をもとに本研究課題では、これまでのプローブ電極の研究成果と、新たに薬剤投与用チューブの集積化に着目し、①記録・刺激用の低侵襲マイクロプローブと薬剤投与用チューブ混在アレイ、また②3次元空間用として高さの異なるプローブ・チューブ構造を実現するデバイスを提案する。更に、これらの製作手法を集積回路技術で確立することで、同一シリコン基板上に③増幅器を含む信号処理回路、及び無線信号・電源搬送回路を集積化した完全埋め込み型の神経細胞用デバイスの実現を同時に目指す。

3. 研究の方法

本研究課題では、**1. 集積化薬剤投与用マイクロチューブアレイ**、**2. 極微小プローブ電極・チューブ評価**、**3. 実装技術とチップインプラント**、**4. 治療デバイス、神経インターフェースデバイスの各実験項目**に取り組むことで本研究を推進する。

4. 研究成果

これまでの研究実施期間で実施した代表的な事項に関して記述する。

- (1) 低侵襲マイクロチューブの集積化を行った。製作には、VLS 成長によるシリコンプローブ形成、プローブ側壁 SiO<sub>2</sub> 形成、その後の内部シリコンプローブ除去を用いた。また、シリコンプローブと MOSFET との集積化プロセスも同時に確立している [論文 13, 15]。
- (2) マクロチューブの薬液投与特性評価を行った。内径 2.5~6.4 μm のチューブ薬液特性 (純水) において、0.5~1 mL/min の流出特性をチューブ内圧数十 kPa で実現した [論文 15]。
- (3) チューブを介した薬液投与の実証実験として、ラット坐骨神経系への麻酔液 (リドカリン) 投与と投与前後による神経ブ

ロックを確認した (図 1) [論文 15]。

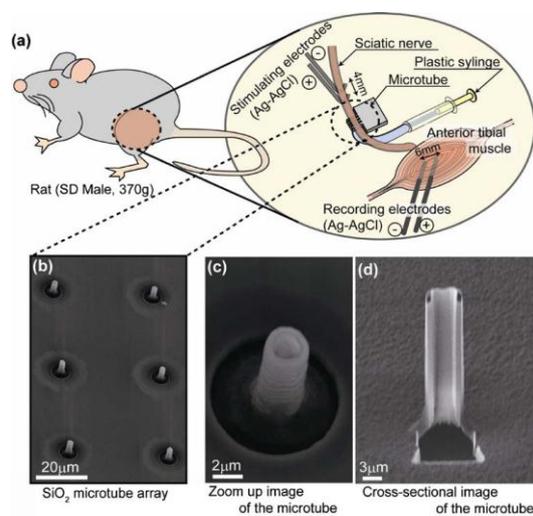


図 1. 局所薬液投与用マイクロチューブデバイス：ラット坐骨神経系への麻酔液 (リドカリン) 投与による神経ブロック。

- (4) 組織内 3 次元計測用として、長さの異なるプローブアレイを、VLS 再成長、選択的多段階シリコンエッチングの 2 つの方法で実現した。刺入型神経電極として、電気的評価、機械的観点としてプローブ曲げ試験を行った [論文 14]。
- (5) シリコンプローブの溶液中界面インピーダンスの低減を行った。プローブ直径を維持する方法として、プローブ先端の実表面積を拡大できる白金黒のプロセスを確立した [国際会議 A. Fujishiro et al., IEEE MEMS 2011]。
- (6) 低インピーダンス白金黒先端マイクロプローブ [Pt-black 形成前に対し 1/50 倍以下の低インピーダンス (103 kΩ, 1 kHz)] の効果により、~100% の高い入出力信号比を確認し、細胞外電位記録の見通しを立てた [国際会議 A. Fujishiro et al., IEEE MEMS 2011]。
- (7) ラット (SD) 大脳皮質を対象とした電極デバイスの評価において、ラット大脳皮質バレル野に刺入、その後ヒゲ刺激に対応したスパイク応答 (Spike)、集合電位 (LFP) の記録に成功した (図 2) [国際会議 A. Fujishiro et al., IEEE MEMS 2011]。

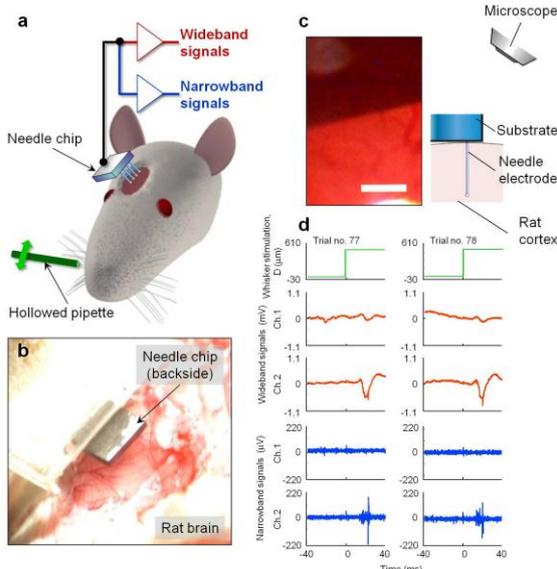


図2. マイクロプローブからのラット (SD) 大脳皮質内スパイク応答、集合電位 (LFP) 記録結果。

- (8) “高インピーダンス電極”に伴った細胞信号の減衰/位相遅れの問題を信号補正で解決した。提案手法は、コイ単離網膜の局所網膜電位図 (ERG) 多チャンネル記録で実証した[論文 10, 12]。
- (9) 電氣的刺激用マイクロプローブ電極の基礎特性評価を実施した。電極材料には、酸化イリジウム (IrOx) を検討した[国際会議 S. Yamagiwa et al., IEEE MEMS 2012]。
- (10) チップシステム化に向けた細胞測定用信号処理回路の設計・製作を実施した。インピーダンス変換回路 (Source-follower array) を含む各信号処理回路のプローブチップへの搭載技術を蓄積した[論文 8]。
- (11) RF 集積回路やデバイス高機能化に必要なアナログ/デジタル変換回路の搭載を可能とする、標準基板である Si (100)基板を用いた集積化プロセスを確立した (図 3) [論文 8]。

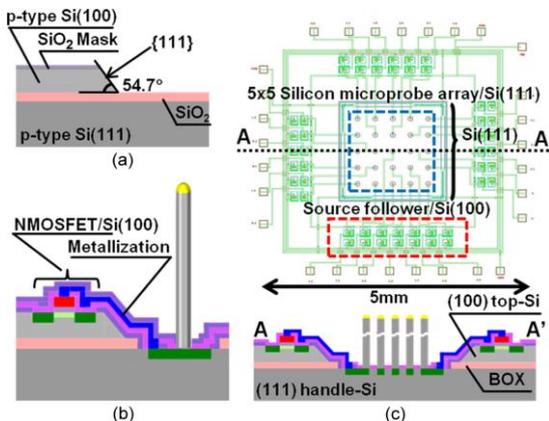


図3. チップシステム化に向けた細胞測

定用信号処理回路の製作 (図は MOSFET 集積化プローブ)。

- (12) 体内へのチップインプラントを目指した RF 集積回路の開発として、mm サイズのオンチップアンテナ、新しい変調方式に基づく低電力無線送信回路を提案・設計・試作を行い、実測によりその有用性を確認した。また、プローブデバイス用超低雑音・低電力アンプを実現し、従来に比べて 8 倍程度の小型化に成功した (図 4) [論文 4-7]。

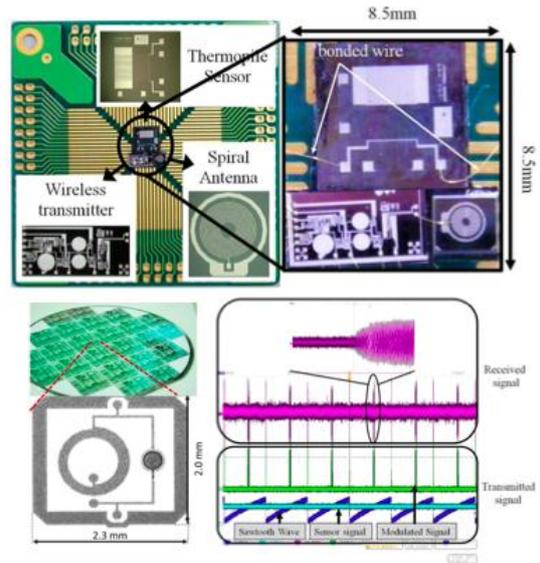


図4. mm サイズオンチップアンテナと低電力送信チップ

- (13) プローブデバイスの多チャンネル化 (36、64ch) とデバイスレイアウトの規格化を実施した。併せてチップインプランを実現すべく、薄膜デバイス実装技術 (配線接続厚さ <math>< 100 \mu\text{m}</math>) を開発した。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件) (すべて査読あり)

- (1) D. Akai, K. Ozaki, Y. Numata, K. Suzuki, N. Nagaya and M. Ishida, "Vibration Analysis and Transmission Characteristics Of Piezoelectric Micromachined Ultrasonic Transducers Using Epitaxial Pb(Zr, Ti) O<sub>3</sub> Thin Films on  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/Si Substrate", Jpn. J. Appl. Phys, Vol. 51, pp. 11PA04 (4pages), 2012. DOI 10.1143/JJAP.51.11PA04
- (2) T. Kawano, C. Y. Cho and L. Lin, "An overhanging carbon nanotube/parylene

- core-shell nanoprobe electrode”, Sensors and Actuators A, No.187, pp.79-83, 2012.  
DOI 10.1016/j.sna.2012.08.025
- (3) A. Goryu, R. Numano, A. Ikedo, M. Ishida and T. Kawano, “Nanoscale Tipped Microwire Arrays Enhance Electrical Trap and Depth Injection of Nanoparticles”, Nanotechnology, Vol.23, No.41, pp.415301-7, 2012.  
DOI 10.1088/0957-4484/23/41/415301
- (4) W. H. Lee, H. Takao, K. Sawada and M. Ishida, “CMOS RF Transmitter Using Pulse width Modulation for Wireless Smart Sensors”, IEEE Trans. Comp., Pack. & Manufac. Tech., Vol.2, No. 9, pp.1501-1509, 2012.  
DOI 10.1109/TCPMT.2012.2207956
- (5) B. J. Gu, W. H. Lee, K. Sawada and M. Ishida, “RF Transmitter Using Dual Pulse Position Modulation Method for Low Power Smart Micro Sensing Chip”, IEEE Trans. Electrical & Electronic Eng., Vol.7, Issue 3, pp.337-341, 2012.  
DOI 10.1002/tee.21737
- (6) K. Okabe, W. H. Lee, Y. Harada and M. Ishida, “Silicon based On-chip Antenna using an LC resonator for Near-field RF Systems”, Solid-State Electron., Vol.67, pp.100-104, 2012.  
DOI 10.1016/j.sse.2011.08.002
- (7) B. J. Gu, W. H. Lee, K. Sawada and M. Ishida, “Wireless Smart Sensor with Small Size Spiral Antenna on Si-substrate”, Microelectron. J., Vol.42, pp.1066-1073, 2011.  
DOI 10.1016/j.mejo.2011.06.009
- (8) A. Okugawa, K. Mayumi, A. Ikedo, M. Ishida and T. Kawano, “Heterogeneously Integrated Vapor-liquid-solid Grown Silicon probes/(111) and Silicon MOSFETs/(100)”, IEEE Electron Device Lett., Vol. 32, No.5, pp. 683-685, 2011.  
DOI 10.1109/LED.2011.2120590
- (9) A. Ikedo, M. Ishida and T. Kawano, “Out-of-plane High-density Piezoresistive Silicon Microwire/p-n Diode Array for Force and Temperature Sensitive Artificial Whisker Sensors”, J. Micromech. & Microeng., Vol. 21, No. 3, pp.035007(7pages), 2011.  
DOI 10.1088/0960-1317/21/3/035007
- (10) T. Harimoto, K. Takei, T. Kawano, A. Ishihara, T. Kawashima, H. Kaneko, M. Ishida and S. Usui, “Enlarged Gold-tipped Silicon Microprobe Arrays and Signal Compensation for Multi-site Electroretinogram Recordings in the Isolated Carp Retina, Biosensors & Bioelectron., Vol.26, No.5, pp.2368-2375, 2011.  
DOI 10.1016/j.bios.2010.10.014
- (11) A. Goryu, A. Ikedo, M. Ishida and T. Kawano, “Nanoscale Sharpening Tips of Vapor-liquid-solid Grown Silicon Microwire Arrays”, Nanotechnology, Vol.21, No.12, pp.125302(5pages), 2010.  
DOI 10.1088/0957-4484/21/12/125302
- (12) T. Kawano, T. Harimoto, A. Ishihara, K. Takei, T. Kawashima, S. Usui and M. Ishida, “Electrical Interfacing between Neurons and Electronics via Vertically-integrated Sub-4 Micron-diameter Silicon Probe Arrays Fabricated by Vapor-liquid-solid Growth”, Biosensors & Bioelectron., Vol.25, No.7, pp.1809-1815, 2010.  
DOI 10.1016/j.bios.2009.12.037
- (13) K. Takei, T. Kawano, T. Kawashima, K. Sawada, H. Kaneko and M. Ishida, “Microtube-based Electrode Arrays for Low Invasive Extracellular Recording with a High Signal-to-noise Ratio”, Biomedical Microdevices, Vol. 12, No. 1, pp.41-48, 2010.  
DOI 10.1007/s10544-009-9356-y
- (14) A. Ikedo, T. Kawashima, T. Kawano and M. Ishida, “Vertically aligned silicon microwire arrays of various lengths by repeated selective vapor-liquid-solid growth of n-type silicon/n-type silicon”, Appl. Phys. Lett., Vol.95, No.3, pp.033502(3pages), 2009.  
DOI 10.1063/1.3178556
- (15) K. Takei, T. Kawashima, T. Kawano, H. Kaneko, K. Sawada and M. Ishida, “Out-of-plane Microtube Arrays for Drug Delivery-Liquid Flow Properties and an Application to the Nerve Block Test”, Biomedical Microdevices, Vol.11, No.3, pp.539-545, 2009.  
DOI 10.1007/s10544-008-9259-3

[学会発表] (計 95 件)

(招待講演 国際会議 13 件)

- (1) M. Ishida, “Bio-Medical Applications of smart sensing devices”, 2012 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM2012), 2012.09.27, Kyoto

- (2) M. Ishida, "Smart Micro Sensing Chips for Life Innovation", 2012 MRS Spring meeting & Exhibit, 2012.4.12, San Francisco, USA
- (3) T. Kawano, "Three Dimensional Micro/nanowire Arrays for Sensing Applications", Japan Institute of Electronics Packaging (JIEP), 2012.3.7, Tokyo
- (4) T. Kawano, "Neural Interface Microprobe/Tube Array Devices", Ritsumeikan University, 2011.10.26, Kyoto
- (5) T. Kawano, "Vertically Integrated Silicon Wires for Neural Interface and Artificial Whisker Electronics", KAIST Seminar, 2011.2.25, Daejeon, Republic of Korea
- (6) M. Ishida, T. Kawano and K. Sawada, "Smart Microchips for Intelligent Sensing", 2010 Seventh International Conference on IEEE Networked Sensing Systems (INSS), 2010.6.16, Kassel, Germany
- (7) T. Kawano, "Integrated Silicon Microprobe/Tube Arrays for Neural Interface", 2nd UK-Japan Workshop on the Brain-Machine Interface", 2010.2.25, Newcastle, UK
- (8) T. Kawano, "Integrated Neuroprobe/Tube Arrays: Microdevices for Neural Interface", International workshop on Advances in Neuroengineering (Osaka University Global COE Program), 2010.2.1, Osaka
- (9) T. Kawano, "Integrated Neuroprobe/Tube Arrays: Microdevices for Neural Interface", International Symposium on Toyohashi Global COE Program, 2009.11.5, Tokyo
- (10) M. Ishida, "TUT Global COE and Core University Program", International Forum of Centers of Excellence (SRC/ERC), 2008.12.12, Seoul, Korea
- (11) M. Ishida, "Sensor Applications of Micro-process and Nanotechnology", 21st International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC2008), 2008.10.29, Fukuoka
- (12) M. Ishida, T. Kawano, H. Takao and K. Sawada, "Silicon smart microchips for intelligent sensing", 2008 Symposium on VLSI Technology, 2008.6.17, Honolulu, HI, USA
- (13) M. Ishida, "Bio-medical Si microchips with sensors and IC", The fourth international nanotechnology conference on communication and cooperation (INC4), 2008.4.16, Tokyo
- (招待講演 国内会議 15件)
- (14) 河野剛士, "ナノスケールニューロプローブアレイデバイス", 第60回応用物理学会春季学術講演会, 2013.3.27, 神奈川県工科大学, 神奈川
- (15) 河野剛士 (オーガナイズドセッションスピーカー), "シリコンウイスカ剣山型神経電極アレイの開発", 日本機械学会第25回バイオエンジニアリング講演会, 2013.1.10, 産業総合技術研究所, 茨城
- (16) 河野剛士, "ニューラルインタフェースデバイスの研究", 第1回 ICE Cube Center 研究会 (第67回精密工学研究所シンポジウム, Green ICE Initiative 3rd Technical Workshop for Open Innovation), 2012.11.20, 東京工業大学, 神奈川
- (17) 石田誠, "インテリジェントバイオチップ-LSI/MEMS 融合のスマートマイクロセンサー-", Electronic Journal 第960回 Technical Seminar, 2011.12.2, 総評会館, 東京
- (18) 石田誠, 澤田和明, 河野剛士, 赤井大輔, "集積化デバイスの切り拓くライフインノベーション", 応用物理学会特別シンポジウム 異種機能集積化と応用物理～最先端多様分野の融合によって拓かれる未来社会～, 2011.3.26, 神奈川県工科大学, 神奈川
- (19) 石田誠, "集積化 MEMS 技術によるスマートマイクロチップ", 第16回 MEMS 講習会「MEMS プロセス技術の最新動向とアプリケーション」, 2011.2.22, 名古屋大学, 愛知
- (20) 石田誠, "医療・生体応用スマートマイクロセンシングチップ", 応用電子物性分科会研究例会 バイオセンサ・医療デバイス-モノづくりからのアプローチ-, 2010.12.13, 首都大学東京秋葉原サテライトキャンパス, 東京
- (21) 石田誠, "体内で用いる医療デバイスの高機能化、多機能化", シンポジウム「メデイカルエレクトロニクスに於ける材料、プロセスとその応用」, 2010.7.30, 東京工業大学 デジタル多目的ホール, 東京
- (22) (基調講演) 石田誠, "集積化 MEMS 技術", 第46回応用物理学会スクール「集積化 MEMS 技術 基礎から応用」, 2010.3.18, 東海大学, 神奈川
- (23) 石田誠, "スマート・マイクロ・センシングチップ", 豊田工業大学「サステイナブル機械システム研究センターおよ

び先端知能システム・デバイス統合研究センター」合同シンポジウム, 2009, 12. 4, 豊田工業大学, 愛知

- (24) (基調講演) 石田誠, "スマートセンシングチップ", ストロンク AI&ネオロボティクス国際シンポジウム 2009 名古屋, 2009. 10. 29, 愛知県産業労働センター「ウイングあいち」, 愛知
- (25) 石田誠, 河野剛士, 澤田和明, "センサアレイと集積回路の融合に寄るバイオ・医療用スマートマイクロチップ", 電子情報通信学会集積回路研究会(ICD)・映像情報メディア学会情報センシング研究会(IST) 合同研究会, 2009. 10. 1, キャンパス・イノベーションセンター東京, 東京
- (26) 石田誠, "豊橋技術科学大学の研究戦略と産学官連携", 東三河懇話会、第 295 回東三河産学官交流サロン, 2009. 5. 18, ホテルアークリッシュ豊橋, 愛知
- (27) (特別講演) 石田誠, "「Silicon Smart Microchips for Intelligent Sensing」-2008 Symposium on VLS Technology"(Hawaii, USA) Plenary Talk を中心として", 第 5 回豊橋技術科学大学産学官交流フォーラム, 2008. 11. 7, 豊橋技術科学大学, 愛知
- (28) 石田誠, "バイオ・医療応用へのスマートマイクロセンシングチップ" 第 1 回広島大学半導体・バイオ融合集積化技術シンポジウム, 2008. 6. 27, キャンパスイノベーションセンター東京国際会議室, 東京
- (その他 国際会議 30 件、国内会議 37 件)

[図書] (計 2 件)

- (1) 石田誠, 石井仁, "新インターユニバーシティ 集積回路", 株式会社オーム社, 2011, 184 ページ
- (2) 石田誠, 澤田和明, "バイオテクノロジーシリーズ 「ヘルスケアとバイオ医療のための先端デバイス機器 (Advanced BioMedical Devices and Equipments for Health Care)」", シーエムシー出版, 2009, 385 ページ

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

(1)  
名称: 差動増幅器およびこれを使用する信号増幅装置

発明者: 秋田一平, 石田誠

権利者: 同上

種類: 特許権

番号: 特願 2012-267878

出願年月日: 平成 24 年 12 月 7 日

国内外の別: 国内

(2)  
名称: 中空マイクロチューブ構造およびその作製方法ならびに生体検査装置

発明者: 石田誠, 河野剛士, 川島貴弘, 竹井邦晴

権利者: 豊橋技術科学大学

種類: 特許権

番号: PCT/JP2010/54893

出願年月日: 平成 22 年 3 月 19 日

国内外の別: 国外

[その他]

ホームページ等

<http://int.ee.tut.ac.jp/icg/>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

石田 誠 (ISHIDA MAKOTO)

豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 30126924

(2) 研究分担者

澤田 和明 (SAWADA KAZUAKI)

豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 40235461

川島 貴弘 (KAWASHIMA TAKAHIRO)

豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号: 50378270

河野 剛士 (KAWANO TAKESHI)

豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号: 70452216