

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23246068

研究課題名(和文) マイクロコミュニケータ 超低侵襲生体・半導体インターフェイスデバイス

研究課題名(英文) Micro communicator - Bio-semiconductor interface devices with ultra-low invasiveness

研究代表者

太田 淳(OHTA, JUN)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・教授

研究者番号：80304161

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 37,900,000円、(間接経費) 11,370,000円

研究成果の概要(和文)：生体内埋植した複数の超小型半導体チップ μ -COMネットワークにより、超低侵襲かつ生体からの情報取得と生体への働きかけを可能とする「生体-半導体融合システム」の確立を目指した研究を行い、以下の成果を得た。(1)脳マウス脳を通信媒体とした画像伝送を行った。(2)配線数を削減できる方式としてデージーチェーン方式の超小型埋植イメージングデバイスを提案・試作し、ラット脳内への埋植を行い撮像に成功した。(3)脳ファントムを用いた2次元通信実験を行い、基本的な特性を確認した。これらにより、 μ -COMを用いた脳内ネットワークシステムの実現を通じて、生体-半導体融合システム実現の道を開くことができた。

研究成果の概要(英文)：We proposed and demonstrated a μ -COM network which enables a bio-semiconductor fusion system, and succeeded in the following results; (1) image transmission experiments through a brain as a transmission medium, (2) proposal and demonstration of an ultra-small imaging device with daisy-chain architecture to reduce wiring, and (3) demonstration of 2-dimensional communication experiments using a brain phantom. These results show a possibility for a bio-semiconductor fusion system by a μ -COM brain network system.

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電子デバイス・電子機器

キーワード：バイオデバイス 体内埋植 生体内伝導通信 2次元通信

1. 研究開始当初の背景

記憶や学習機能の解明やパーキンソンやてんかん等機能性脳疾患治療あるいは BMI (Brain Machine Interface) への応用など、脳科学の発展は基礎科学から臨床まで幅広い分野にわたり活発に研究開発が進められている。その中で脳神経活動の記録と刺激を行う電極アレイプロブは本分野におけるキーデバイスであり、特に半導体 (Si) をベースとする刺入型機能性電極アレイプロブは、既に実用化されているミシガン電極[1]やユタ電極[2]をはじめ、豊橋技科大 [3] や東北大学[4]などにおいて研究開発が活発に行われている。

本申請の研究代表者は、平成 19 年 10 月より JST-CREST「バイオメディカルフォトニック LSI の創成」の研究代表者として、本申請の研究分担者塩坂らとともに生体内埋植 CMOS イメージングデバイスの研究を進めてきた。また平成 20 年度より脳科学研究戦略推進プログラム「高分解能人工網膜デバイスの開発」も研究代表者として進めてきた。これらのプログラムでは CMOS イメージセンサ技術をベースに、体内埋植可能な刺激・計測電極を集積化した高機能イメージングデバイスの研究を行い、蛍光を通じた脳神経活動のリアルタイム計測や、高密度網膜細胞刺激に関して成果を収めている。

これらの研究の過程で、申請者は超低侵襲かつ神経細胞系と密接な情報のやり取りをする超小型埋植デバイスとそのネットワーク化の必要性を強く意識するようになってきた。これまでの埋植デバイスは、神経細胞 (数 $10\mu\text{m}$) に比べれば極めて巨大なサイズ (mm 級) のデバイスを脳内に埋植している。神経細胞サイズに近い半導体マイクロチップを多数個埋植しネットワークシステムを形成し、そこから得られる情報を統合化することで、極めて侵襲度を低く抑えた状態で、大局的な神経活動の計測と刺激が可能となると期待される。

特に脳表にこのようなマイクロチップを分散配置することは極めて有用であり、従来の ECoG (Electro Corticogram) 電極アレイを高機能化することが可能となる。ECoG 電極はてんかん手術前の焦点同定に使用されてきたが、最近 BMI において刺入型に替わる電極として注目を集めている[5]。これらのアイデアをもとに JST 研究シーズ探索プログラム「マウス脳深部内埋植イメージングデバイスの無線化とその超低侵襲化に向けた試み」に応募し採択された。現在約 $500\mu\text{m}$ 角超小型 CMOS イメージセンサや既存無線モジュールを用いたラット脳内埋植デバイスの無線データ伝送システムの構築をほぼ完成している。このような脳神経細胞と同程度のサイズの半導体マイクロチップによる計測・刺激は、神経細胞との相互交信ともみなすことができ、以後このようなマイクロチップを「 μ コミュニケータ (μ -COM)」と称する。

このような μ -COM 実現における重要な技術課題として多数の超小型チップとのデータ通信と電力供給がある。上記シーズ探索プログラムにおける検討の結果、本申請では通信ネットワー

クとして 2 次元通信 (2D-COM) 系を、データ通信には生体内伝導通信をベースとしたシステムを提案しその実現を目指す。また電力伝送として GHz 帯無線伝送の可能性を検討する。

2 次元通信は東大篠田により提案され、情報通信研究機構 (NICT) と共同で開発された方式である [6]。シート内を伝搬する電磁波を利用し複数のセンサとの通信及び電力供給を可能とする方式で、本申請のような分散型システムとの相性は良い。2 次元通信の体内埋植への適用は本申請が初めてである。

生体内伝導通信はミシガン大 Yoon 教授らのグループにより 2009 年提案された方式である [7]。生体組織を伝導媒体として用いることで極めて小型のチップで超低消費電力通信が可能となる。我々もすでに初期的な通信結果を得ている。生体内伝導通信では本申請のようなネットワーク化された超小型チップにおける高度なデータ伝送に用いた報告例はない。

超小型チップへの電力伝送として Stanford 大 Meng 教授らのグループは 2mm 角の受信アンテナで 15mm 厚筋肉組織内で $140\mu\text{W}@1.5\text{V}$ の出力を報告している [8]。伝送距離を短くすることで一層の小型化が可能である。なお体外との電力伝送と通信は、2 次元通信シート上に設けた中継局により行うことで、高い電力伝送と高速通信の実現を図ることが可能である。

[1] <http://www.neuronexustech.com/> [2] P. K. Campbell et al., IEEE Trans. Biomedical Eng., 38,758, 1991. [3] T. Kawano et al., IEEE Trans. Electron Dev., 51, 415, 2004. [4] R. Kobayashi et al., Jpn. J. Appl. Phys.48, C194-1, 2009. [5] H. Toda et al., Neuroimage, 54 203, 2010. [6] <http://www.khn-openlab.jp/bunkakai-gw/2wg/index.html>. [7] K.M. Al-Ashmouny et al., Annual Int'l Conf. IEEE EMBS, p.2054, 2009. [8] S. O'Driscoll et al., ISSCC 2009.

2. 研究の目的

本申請では、神経細胞サイズと同じ程度の大きさを有する半導体マイクロチップ μ -COM を用いた脳内ネットワークシステムの実現を通じて、生体と半導体の相互通信を実現し、生体 - 半導体融合システム実現の道を開くことを目指す。そのために以下の点を明らかにする。

- (1) $500\mu\text{m}$ サイズ以下の μ -COM の実現： μ -COM は撮像機能と刺激・計測用電極及び生体内伝導通信機能を最低限搭載。
- (2) μ -COM データ通信方式の確立：2 次元通信 (2D-COM) と生体内伝導通信方式の生体内埋植デバイスへの適用と多数の μ -COM ネットワーク通信方式の確立。
- (3) μ -COM ネットワークシステム機能実証：脳ファントム、マウス脳内に埋植した複数 μ -COM の動作実証を行う。電力伝送は有線とし複数の μ -COM と 2D-COM シート間の画像データ送信実験を実施する。
- (4) μ -COM への電力伝送方式の検討：テスト回路試作による基本特性実証。

3. 研究の方法

研究計画は以下の4つの項目をもとに互いに有機的に進める。

(1) μ コミュニケータ(μ -COM)設計・試作・動作検証(太田, 徳田, 笹川, 野田(奈良先端大))

(2) 生体内伝導通信(李(NICT), 笹川(奈良先端大))

(3) 2次元通信(2D-COM)(張(NICT), 笹川(奈良先端大))

(4) in vivo(マウス, ラット)での実証(塩坂(奈良先端大))

初年度は, μ -COM 試作と通信方式の検証を行い,次年度以降に通信回路のチップ実装を行い,脳ファントムやマウス,ラットなどの脳に試作デバイスを埋植し動作実証を行う。なお本研究期間では μ -COMと2D-COM間のデータ通信実現に注力し,電力供給に関しては超小型チップにおける電力供給基礎実験を行い,その実現可能性を検討するものとする。

4. 研究成果

【脳内埋植型 CMOS イメージセンサ】

生体内通信の基礎実験に用いるため,デジタル出力に対応したセンサを試作した。主な特徴は,回路面積が小さい,出力電流を4段階で調節可能,ADコンバータを搭載しデジタル信号を出力可能な点である。画素数 60×60 ,消費電力 2mW ,センサ面積 $1000 \times 1000 \mu\text{m}^2$ となっており,後述する内部クロック生成回路も本センサをベースにしたセンサに搭載されている。

【出力信号の無配線化】

マウス脳を通信媒体とした容量結合方式の生体伝送を採用し,デジタル信号を生体内に直接出力することで信号伝送を行う手法を提案した。電波的手法に比べ,ADコンバータのようなデジタル信号を出力する回路のみで伝送が可能であるため回路面積を小さくでき,生体内で用いることから外部由来のノイズが少なくノイズに対する耐性が高い。また,データレートも数Mbps程度と生体伝送を行う他デバイスに比べて比較的高い。本研究では,生体内中で動作させることを想定し,電池駆動実験とシミュレーションによる信号伝送の検証を行った。受信波形は出力したデジタル波形が微分されたようなパルス波形となった。シミュレーションより,センサGNDが受信側GNDとPBS(Phosphate Buffered Saline)を介して容量結合していると考えられ,センサ出力と受信電極の間にできた電位勾配によって生じた電流によって信号伝送を行っていることが明らかになった。

【制御信号(クロック信号)の無配線化】

制御信号の無配線化に向けて,回路内でクロックを生成する方法と,無線給電用信号にクロックを含めて伝送する方法について検討を行った。前者は,回路面積が小さいリングオシレータを回路内に組み込むことで実現した。結果として,センサを駆動し,撮像することに成功した。後者は,給電用信号をASK(Amplitude Shift Keying)変調して制御信号をセンサに伝送する手法であ

る。非同期クロック以外にデータ信号を送ることも可能であるため,一つの信号から電力,クロック,データ信号を得ることができる。信号抽出回路を試作し,簡易的な回路の制御に成功した。

【電力供給の無配線化】

1mm角のセンサに5mm程度の距離を介して給電する手法として,電磁誘導を想定している。現状,給電信号受信後に必要となる整流器とレギュレータの試作を行い,AC電源でのセンサ駆動実験で動作を確認した。整流器は,負荷抵抗 $5\text{k}\Omega$,入力周波数 900MHz において65%の変換効率を達成した。

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 8 件)

1. T. Kobayashi, H. Masuda, C. Kitsumoto, M. Haruta, M. Motoyama, Y. Ohta, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, S. Shiosaka, J. Ohta, "Functional brain fluorescence plurimetry in rat by implantable concatenated CMOS imaging system," *Biosensors and Bioelectronics*, **53**, 31-36, 2013.(査読有)
2. K. Sasagawa, S. Shishido, K. Ando, H. Matsuoka, T. Noda, T. Tokuda, K. Kakiuchi, J. Ohta, "Image sensor pixel with on-chip high extinction ratio polarizer based on 65-nm standard CMOS technology", *Optics Express* **21**(9), pp.11132-11140, 2013.(査読有)
3. Y. Sawadsaringkarn, T. Miyatani, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, J. Ohta, "A CMOS optoelectronic neural interface device based on an image sensor with on-chip light stimulation and extracellular neural signal recording for Optogenetics," *ITE Trans. Media Tech. and Applications*, **1**(2), pp.184-189, 2013(査読有)
4. T. Kobayashi, M. Motoyama, H. Masuda, Y. Ohta, M. Haruta, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, H. Tamura, Y. Ishikawa, S. Shiosaka, J. Ohta, "Novel implantable imaging system for enabling simultaneous multiplanar and multipoint analysis for fluorescence potentiometry in the visual cortex", *Biosensors and Bioelectronics* **38**(1), pp. 321-330, 2012.(査読有)
5. A. Nakajima, H. Kimura, Y. Sawadsaringkarn, Y. Maezawa, T. Kobayashi, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, Y. Ishikawa, S. Shiosaka, J. Ohta, "CMOS image sensor integrated with micro-LED and multielectrode arrays for the patterned photostimulation and multichannel recording of neuronal tissue," *Opt. Express* **20**(6), pp.6097-6108, 2012.(査読有)
6. J. Ohta, T. Kobayashi, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, "CMOS Imaging Devices for Biomedical Applications", (invited), *IEICE Trans. Commun.* **E94-B**(9), pp. 2454-2460, 2011. (査読有)
7. J. Ohta, A. Tagawa, T. Kobayashi, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, "Implantable Distributed Biomedical Photonic Devices," *Sensors and Materials* **23**(7), pp.369-379, 2011. (査読有)
8. A. Nakajima, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda,

Y. Ishikawa, S. Shiosaka, J. Ohta, "Planar Multielectrode Array Coupled Complementary Metal Oxide Semiconductor Image Sensor for in vitro Electrophysiology," *Jpn. J. Appl. Phys.* 50(4), pp.04DL04-1-6, 2011. (査読有)

〔学会発表〕(計 87 件)

招待講演

1. J. Ohta, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, "Implantable micro CMOS imaging devices for biomedical applications," *IEEE Optical MEMS and Nanophotonics*, 2013/8/19, Kanazawa.
2. J. Ohta, "Implantable CMOS Imaging Devices," *Int'l Neurotechnology Consortium Workshop*, 2013/7/5, Osaka.
3. J. Ohta, "Implantable CMOS Image Sensors for Biomedical Applications," *Int'l Symp. Photoelectronic Detection and Imaging*, 2013/6/26, Beijing. (Plenary Talk)
4. J. Ohta, "Implantable CMOS Devices for Biomedical Applications," *Int'l Conf. Electron. & Packaging*, 2013/4/12, Osaka.
5. J. Ohta, "CMOS Imaging Devices for Biomedical Applications," *Int'l Conf. BioElectronics, BioSensors, Biomedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications*, 2012/11/20, Singapore. (Keynote)
6. J. Ohta, "Implantable CMOS Image Sensors for Biomedical Applications," *IEEE EMB/CAS/SMC Workshop Brain-Machine-Body Interfaces*, 2012/8/27, San Diego, USA.
7. J. Ohta, "Biomedical CMOS Image Sensors," *VAIL Computer Elements Workshop*, 2012/6/26, Vail, CO, USA.
8. J. Ohta, "Implantable CMOS Biomedical Devices," *IEEE Int'l Mtg. Future of Electron Dev., Kansai*, 2012/5/10, Osaka.

他一般講演 79 件

〔図書〕(計 3 件)

1. J. Ohta, Wiley-VCH, *Implantable CMOS imaging devices* in Evgeny Katz, Ed., *Implantable Bioelectronics -Devices, Materials and Applications -*, 2014/3, pp. 195-219. (分担執筆)
2. 太田 淳, オーム社, 「オペアンプの応用(1)」, 「アナログ電子回路」(永田真編著), 2013/3, pp. 149-157. (分担執筆)
3. 太田 淳, コロナ社, 「高機能イメージセンサの概要」, 相澤清晴, 浜本隆之編著, 映像情報メディア学会編 「CMOS イメージセンサ」, 2012/7, pp. 203-207. (分担執筆)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://mswebs.naist.jp/LABs/pds/lab/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

太田 淳 (OHTA JUN)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・教授

研究者番号: 80304161

(2) 研究分担者

塩坂 貞夫 (SHIOSAKA SADA0)

奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授

研究者番号: 90127233

張 兵 (Zhang Bing)

独立行政法人情報通信研究機構・新世代ワイヤレス研究センター・主任研究員

研究者番号: 90358888

李 可人 (Li Karen)

独立行政法人情報通信研究機構・新世代ワイヤレス研究センター・主任研究員

研究者番号: 30359062

(3) 連携研究者

徳田 崇 (TOKUDA TAKASHI)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・准教授

研究者番号: 50314539

笹川 清隆 (SASAGAWA KIYOTAKA)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・助教

研究者番号: 50392725

野田 俊彦 (NODA TOSHIHIKO)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・助教

研究者番号: 20464159