

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5月20日現在

機関番号：82108

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22241030

研究課題名（和文）新機能マルチ走査プローブによる神経細胞網および類似人工無機構造の並列信号伝達解析

研究課題名（英文）Development of a multiple-probe scanning probe microscope for investigation of signal transport through neuron and inorganic neuromorphic structures

研究代表者

中山 知信（NAKAYAMA TOMONOBU）

独立行政法人物質・材料研究機構・国際ナノアーキテクトニクス研究拠点・主任研究者

研究者番号：30354343

研究成果の概要（和文）：

神経細胞網に学んだ信号伝達システムを、無機材料などの人工的調整が可能な構造で実現すれば、既存コンピュータとは全く異なる脳型の情報処理手法を提供すると期待されます。本研究では、神経細胞網およびそれを模した人工無機構造の並列信号計測を実現する新機能走査マルチプローブ顕微鏡（MPSPM）を開発しました。神経模倣型人工無機構造を試作し、MPSPMによる電気伝導評価を行いました。

研究成果の概要（英文）：

Realization of an artificial materials structure which provides parallel-processing of input signals would be achieved by learning sophisticated nature systems of neuron network. Such a neuromorphically functioning materials system will open a new field in the information technology by completely changing the present architectures for computers. In this research project, we developed a new multiple-probe scanning probe microscope (MP-SPM) and measured the conductivity of neuromorphic artificial inorganic structure, a small network system consisting of carbon nano-horns aggregates having silver acetate inside.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	23,700,000	7,110,000	30,810,000
2011年度	9,100,000	2,730,000	11,830,000
2012年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
年度			
年度			
総計	37,300,000	11,190,000	48,490,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：「ナノ・マイクロ科学」・「ナノ材料・ナノバイオサイエンス」

キーワード：多探針走査マルチプローブ顕微鏡、神経細胞計測技術、神経細胞模倣人工無機構造、単分子識別検出ナノプローブ、増強ラマン散光分光、カーボンナノホーン凝集体、チューニングフォークセンサー、イオン伝導計測

1. 研究開始当初の背景

神経細胞網の優れた機能は、マイクロ/ナノスケールでの並列的な信号伝達によって実現されており、その機構を空間的/時間的に分解

して理解することは、脳科学のみならず、それに学ぶ次世代の新しい脳型計算回路のプロトタイプをナノ構造を組織化したシステムとして実現する上で極めて重要です。現在、

神経細胞網のシナプスに相当する機能の人工的ネットワーク化は、半導体デバイスによって初歩的なレベルで実現し、シリコンニューラルネットワークと呼ばれています。

人間の脳は、コンピュータの CPU に集積された全トランジスタ数の 1,000 万倍にも及ぶ数のシナプスを駆使します。それにも関わらず、脳の消費電力は CPU の数分の 1 です。さらに、脳は、各々の神経細胞が 1,000 個も他の神経細胞とシナプスを通じて連結され、信号の授受を行いながら連携動作します。しかし、「1,000 個もの多数素子へ配線を施した素子」を集積してネットワークを組み上げる半導体加工技術を、人類は持ち合わせていません。そして何よりも、神経細胞網にはネットワークという構造こそあれ、シリコンニューロン回路を動作させるために必須である「プログラム」が存在しません。脳の創造性は、我々の命令に従うシリコンニューラルネットワークに備わっていない特性です。

形態的にも機能的にも、シリコンニューラルネットワークは、生きた神経細胞網が発現する幾つもの特徴を再現できません。これは、本研究を開始した 2010 年度当時から現在に至るまで未解決のまま残された問題です。米国および日本では、シナプスの様に働くデバイスの研究や、人工的な神経細胞網類似構造に関する研究が始まり、これまでのシリコン半導体 (C-MOS 技術) に立脚した情報処理技法からの脱却が始まろうとしています。

2. 研究の目的

我々は、多探針走査プローブ顕微鏡技術と高機能ナノプローブ技術を駆使して神経細胞網の信号伝達を計測する手法の確立と、神経細胞網を模倣した人工無機構造の構築を目指しています。

この目的のために、本研究は、これまでに開発してきた多探針走査プローブ顕微鏡 (MP-SPM) と、新しく開発したいくつかの高機能ナノプローブと組み合わせるための技術開発に取り組みます。また、神経模倣型人工無機構造構築に必要な、人工要素構造の構築と信号伝達特性計測、さらに神経模倣型人工無機構造の機能計測手法開発も本研究の重要な目的です。

3. 研究の方法

(1) 新機能多探針走査プローブ顕微鏡

本研究によって、これまでに我々が構築してきた多探針走査プローブ顕微鏡技術に関して、幾つかの重要な発展があった。まず、これまでの走査トンネル顕微鏡 (STM) モードに加えて、原子間力顕微鏡 (AFM) モードでの計測を実現した。これは、神経細胞などの生体試料のように絶縁性材料あるいは絶

縁部分を多く含む試料を扱う上で非常に重要である。具体的には、チューニングフォーク (音叉型) センサーの腕に対して、斜めに取り付けた長い金属針を用いて非常に精密な計測が行えることを実証した。

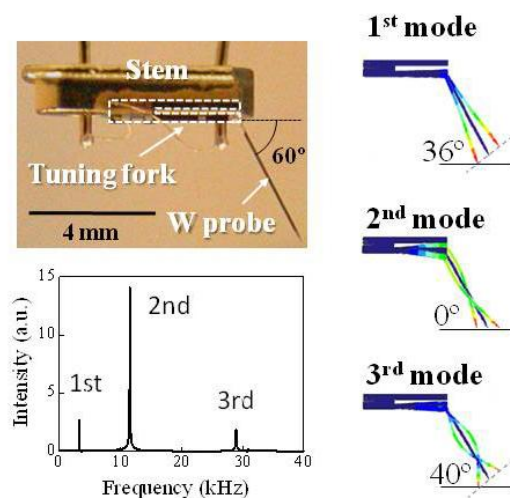


図 1. Angled-long-tip Tuning Fork Probe (Alt-TFP) の構造 (左上)、共振周波数 (左下)、有限要素計算から求められた探針振動の様子 (右)。

この金属針を有効に活用するため新規に 4 探針原子間力顕微鏡 (4P-AFM: 図 2) を開発した。これを用いれば、4 プローブの精密な位置決め能力とナノスケール電気特性計測機能を材料の導電性によらず利用できる。なお、卓上型の小型 SEM および光学顕微鏡などと自在に組み合わせられるように、全体のサイズに外径 100 mm 以下という制限を設けて設計を行った。このために、新しく世界最小

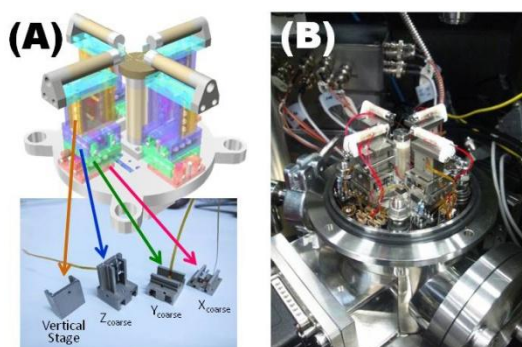


図 2. 開発した 4 探針原子間力顕微鏡の構造図 (A) と外観写真 (B)。世界最小の 3 次元粗微動ステージの X,Y,Z 軸駆動部および天板部の分解写真を同時に示した。

(市販品調査による) の 3 次元粗微動ステージを開発し、MP-SPM 本体を内径 100 mm の容器に収納可能とした。これを以下で活用しつつ本研究を進めた。

(2) 神経細胞網と類似人工無機構造。

ラットの神経細胞を用いて、MP-SPM 用の探針挿入実験を行ったところ、約 20 回までの繰り返し挿入において神経細胞の生理活性が失われなことを確認した。図 3 は、神経細胞に対して 2 本の探針が一つの神経細胞の内外にある状態で、パルス信号に対して応答する様子を捉えたものである。図中、細胞外を o、細胞内を i として 2 本の探針先端導電部の位置を表記した。たとえば、(o, o) は 2 本とも細胞外、(i, o) は左側が細胞内、右側が細胞外に位置している事を示している。

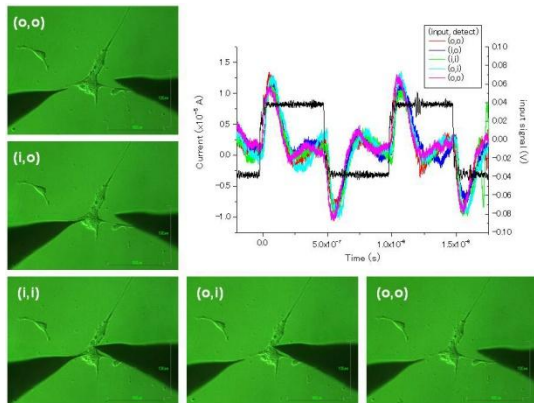


図 3. 被覆されたイオン伝導計測カーボンナノチューブ探針を 2 本用いたラット神経細胞の刺激応答計測。

興味深い事に、片方の探針だけが神経細胞内にある場合は、繰り返しの刺激に対する応答が一定せず、生きた細胞の特性を示していると思われるが、この物理化学的な解釈は不明であり、さらに詳細な研究が必要である。

本研究では、人工無機構造にネットワーク特性を持たせるために、カーボンナノホーン (CNHs) 凝集体を利用した。CNHs 凝集体は多数の突起を持ち、CNHs 凝集体を多数集めたクラスターは突起同士のナノスケール接点をネットワーク化した材料に相当する。我々は、その接点部分 (CNHs 凝集体の突起部分) に銀アセテート (AgOAc) を埋め込んだ。埋め込んだ AgOAc は熱や紫外線などの刺激によって適宜分解する。この AgOAc の分解と CNHs 凝集体外での Ag クラスタ形成を図 4 に示す。

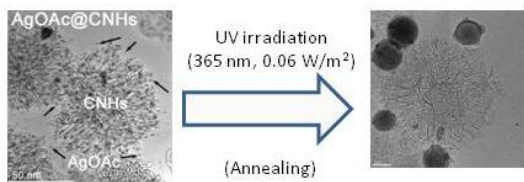


図 4. CNHs 凝集体内に埋め込まれた AgOAc クラスタが紫外線照射によって凝集体の外に Ag クラスタを形成する様子。

この変化は、凝集体間の接点部分の電気抵抗変化を引き起こすものと期待される。これを、神経細胞間のシナプス結合強度の変化と捉えれば、AgOAc を埋め込んだ CNHs 凝集体クラスターが神経細胞模倣型の人工無機構造として機能する可能性がある。3 μm の白金電極ギャップ間を AgOAc@CNHs 凝集体のクラスターによって架橋し、その電気抵抗の変化を計測した結果を図 5 に示す。

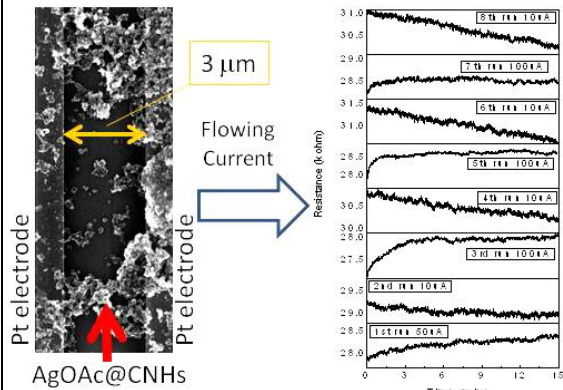


図 5. CNHs 凝集体内に埋め込まれた AgOAc クラスタが紫外線照射によって凝集体の外に Ag クラスタを形成する様子。

この結果は、大きな電流を流すとクラスター電気抵抗が減少し、小さな電流を流すと電気抵抗が増大することを明瞭に示している。当初の予測は、大きな電流ではジュール熱効果により AgOAc が分解して、CNHs 凝集体間の接点抵抗を下げるために、全体の抵抗が下がるというものだったが、全く逆の結果となった。これは、ジュール熱による AgOAc 分解効果に加えて、クラスター中を流れる電流が特定の接点に集中するために、熱拡散あるいは電流誘起拡散が接点部分の Ag 架橋を解消する効果を考慮しなければならない事を示している。すなわち、ネットワーク全体としての挙動には、ネットワーク内における活性点の挙動が大きく影響する。

続いて、同様の CNHs 凝集体クラスターのサイズを限定して、電気特性を計測するために、開発した MP-SPM を適用した。ここで、CNHs 凝集体は絶縁性の SiO₂ 基板上に調整したので、AFM モードでの MP-SPM 計測が必須である。図 5 に、2 探針モードでの計測の様子を示す。図の左下に計測の概要を示す。クラスターの中から、目的の CNHs 凝集体を一つ選び、別の一つの凝集体との間の電気抵抗を行い、これを様々な凝集体の組み合わせで実施すれば、クラスター内での局所的な導電パスと非導電パスの選別が可能となるはずである。まず、目的の CNHs 凝集体クラスターを複数の探針によって AFM 画像中に捉え、クラスター内の個々の CNHs 凝集体を画像化できる事を確認した。計測用探針としては、マ

クロ測定で利用した白金を用い、Al₂O₃-TFP に搭載して用いた。

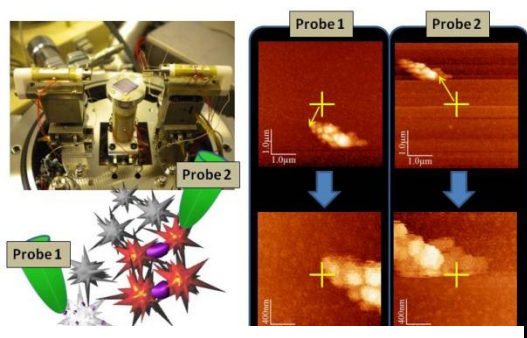


図6. MP-SPM を2 探針 AFM モードで稼働し、SiO₂ 上の CNHs 凝集体クラスターを観測。2 本の探針の両方で個々の CNHs 凝集体を解像し、それぞれの探針（図中 Probe 1, Probe 2）を目的の位置に移動した。

図6に示した観察例は、およそ1 μ mの長手方向サイズを持つCNHs凝集体クラスターの中の任意の位置にあるCNHs凝集体に探針を設置できる事を示している。予備的な計測では、クラスターのサイズが小さくなるほど、数百Hzから数kHzの範囲でのノイズが増加する傾向が認められ、これは、ネットワーク内での微小部分にはノイズ発生に関連する接触抵抗の変動があるためであろう。すなわち、自発的な電気抵抗変化に対応するダイナミック・ネットワークとも呼ぶべき構造特性の表れであろう。と考えているが、詳細を検討中である。結論を急ぐことは避けたいが、内発的な特性変化に特徴づけられるニューラルネットワークとして機能する可能性が高い。今後さらに研究を進めていきたい。

4. 研究成果

本研究で得られた成果を以下に列記する。

1) 音叉型水晶振動子（チューニングフォークセンサ）に、長い金属探針を傾けて設置し、金属探針内に誘起される複数の共振モードを励起周波数に応じて選択する技術を開発した。またこれを用いた原子間力検知を実現し、原子分解能を達成した（世界初）。

2) 世界で初めてナノスケール計測機能を備えた4探針原子間力顕微鏡を実現した。また、4本の探針を持つ顕微鏡本体は、内径100mmの円筒内に設置できるコンパクト設計を実現した。さらに、神経細胞網などの生体材料から人工無機構造まで、様々な試料環境に対応させるため、粗い探針間距離調整では光学顕微鏡と走査電子顕微鏡から適切な方を選択できる。同様の装置開発は、国内外で進められているが、我々が開発したMP-SPM装置は、その基本性能が高く、世界初の計測を

次々と実現している。

3) 単一の神経細胞に2本のイオン伝導計測プローブを挿入して、計測を行った（世界初）。従来、パッチクランプ法による一点計測が様々な目的で行われてきたが、細胞膜を貫通させるプローブを複数適用しての計測は前例がない。しかし、単純な伝導度計測には、多種多様なイオン種が寄与していることは自明である。この新しい可能性をさらに高めるためには、検出するイオン種を選別する分子フィルター機能を搭載する必要がある。

4) 機能化カーボンナノホーン凝集体によるダイナミック・ネットワーク構造を形成し、その電気伝導特性をマクロスケールならびにミクロスケールで計測した。マクロスケール計測からは、ネットワーク全体の電気抵抗が二つの競合する効果によって制御されている事が示唆された。MP-SPMによるミクロスケールの計測からは、ネットワークの局所における不安定性がノイズとして観察された。これは、自発的な信号発生が特徴的とされる神経細胞網と類似の機能（人間の脳ではひらめきとも言われる）を、人工無機構造体に付与しうる事を示唆している。現在の所、生理的に活性な神経細胞網の特性に関してこのような議論が世界中で行われているものの、人工無機材料に関しては本研究に類するものが見当たらない。

以上、本科研費研究で得られた成果をさらに発展させて、人工無機構造による神経細胞網模倣型材料の開発を進め、脳型の情報処理を材料レベルで推進していきたい。

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19件）

- ① Y. Tanaka, P. Mishra, R. Tateishi, N.T. Cuong, H. Orita, M. Otani, T. Nakayama, T. Uchihashi and K. Sakamoto, "Highly Ordered Cobalt-Phthalocyanne Chains on Fractional atomic Steps: One Dimensionality and Electron Hybridization", ACS NANO 2, 1317-1323, 2012. 査読有 DOI:10.1021/nn304898c
- ② G. Yoshikawa, T. Akiyama, F. Loizeau, K. Shiba, S. Gautsch, T. Nakayama, P. Vettiger, N.F.de Pooij and M. Aono, "Two Dimensional array of Piezoresistive Nanomechanical Membrane-Type Surface Stress

- Sensor(MSS)with Improved Sensitivity”, *Sensors* 12, 15873-15887, 2012. 査読有 DOI:10.3390/s121115873
- ③ P. Padova, O. Kubo, B. Olivieri, C. Quresima, T. Nakayama, M. Aono and G. L. Lay, “Multilayer Silicene Nanoribbons”, *NANO LETTERS* 12,5500-5503, 2012. 査読有 DOI:org/10.1021/n1302598/nanoLett.2 12.12.5500-5503
- ④ T. Nakayama, O. Kubo, Y. Shingaya, S. Higuchi, T. Hasegawa, C.-S. Jiang, T. Okuda, Y. Kuwahara, K. Takami and M. Aono, “Development and Application of Multiple-Probe Scanning Probe Microscopes”, *Advanced Materials* 24, 1675-1692, 2012 査読有 DOI:10.1002/adma.20120257
- ⑤ A. Ilie, J. S. Bendall, K. Nagaoka, S. Egger, T. Nakayama and S. Crampin, “Encapsulated Inorganic Nanostructures: a Route to Sizable Modulated, Nanocovalent, On-Tube Potentials in Carbon Nanotubes”, *ACS NANO* 5,4,2559-2569,2011. 査読有 DOI:10.1021/nn102189w
- ⑥ M. Nakaya, M. Aono and T. Nakayama, “Molecular-Scale Size Tuning of Covalently Bound Assembly of C60 Molecules”, *ACS NANO* 5,10,7830-7837,2011. 査読有 DOI:10.1021/nn201869g
- ⑦ S. Higuchi, O. Kubo, H. Kuramochi, M. Aono, and T. Nakayama, “A quadruple-scanning-probe force microscope for electrical property measurements of microscopic materials”, *Nanotechnology* 22, 285205, 2011. 査読有 DOI:10.1088/0957-4484/22/28/285205
- ⑧ S. Higuchi, H. Kuramochi, O. Kubo, S. Masuda, Y. Shingaya, M. Aono, and T. Nakayama, “Angled long tip to tuning fork probes for atomic force microscopy in various environments”, *Review of Scientific Instruments* 82, 43701,2011. 査読有 DOI:10.1063/1.3369765
- ⑨ J. Xu, Y. Shingaya, H. Tomimoto, O. Kubo and T. Nakayama, “Irreversible and Reversible Structural Deformation and Electromechanical Behavior of Carbon Nanohorns Probed by Conductive AFM”, *Small* 7,9,1169-1174,2011. 査読有 DOI:10.1002/small.201002148
- ⑩ J. Xu, H. Tomimoto and T. Nakayama, “What is inside carbon nanohorn aggregates?”, *Carbon* 49, 2074-2078, 2011. 査読有 DOI:10.1016/j.carbon.2011.01.042
- ⑪ M. Nakaya, M. Aono and T. Nakayama, “Scanning tunneling microscopy and spactrosopy of electron-irradiated thin films os C60 molecules”, *Carbon* 49, 1829-1833, 2011. 査読有 DOI:10.1016/j.carbon.2011.01.004
- [学会発表] (計 32 件)
- ① Y. Shingaya, J. Xu, T. Nakayama, “Development of compact multiple scanning probe force microscope for electrical measurement of neuromorphic nanodevice”, *MANA International Symposium 2013*, 2013 年 2 月 27 日、つくば国際会議場、つくば市 (茨城県)
- ② J. Xu, Y. Shingaya, T. Nakayama, “AgX@CNXox Hybrid Film as an Inorganic Neuromorphic System”, *MANA International Symposium 2013*, 2013 年 2 月 27 日、つくば国際会議場、つくば市 (茨城県)
- ③ T. Nakayama, Y. Shingaya, J. Xu, R. Creasey, “Multiple-probe STM and related nanotechnology toward nuromorphic nanosystem research”, *Flinders University Seminar*, 2013 年 2 月 19 日、Adelaide, Australia
- ④ T. Nakayama, O. Kubo, Y. Shinagaya, M. Aono, “Multiple-Probe Scanning Microscopes for Nanosystems Research ”、the 6th international Conference on Advanced and Nanotechnology, 2013 年 2 月 11 日、Auckland ,New Zealand
- ⑤ T. Nakayama, “Multiple-Probe scanning Probe microscopes for Nanosystems Research”, *ICSS2012*, 2012 年 12 月 17 日、Orland, Florida, USA
- ⑥ T. Nakayama, Y. Shingaya, J. Xu, “Multiple-probe scanning probe microscopy: a potential application to system biology and bio-inspied matrails research”, *The 6th International Conference on nanotechnology*, 2012 年 9 月 5 日、Beijing, China
- ⑦ J. Xu, Y. Shingaya, O. kubo and T. Nakayama, “Electromechanical

- Behavior of Carbon nanohorns and the Conductance Responses to light Irradiation, 2012年6月24日, Brisbane, Australia
- ⑧ 中山知信「分子レベル化学結合制御技術と多探針走査プローブ顕微鏡」、第3回つくばグリーンイノベーションフォーラム、2012年5月25日、筑波大学（茨城県）
- ⑨ T. Nakayama, “Single-molecular-level ultrahigh density data storage using fullerene molecules”, METALEX Nano Form, 2011年12月19日, Bangkok, Thailand
- ⑩ O. Kubo, J. Xu, S. Higuchi, H. Kuramochi, Y. Shingaya, M. Aono and T. Nakayama, “Electrical transport in grapheme flakes measured by multiple-scanning-probe force microscope”, ISSS-6, 2011年12月11日、タワーホール船堀（東京都）
- ⑪ J. Xu, Y. Shingaya, H. Tomimoto, O. Kubo and T. Nakayama, “Irreversible and Reversible structural Deformation and Electromechanical Behavior of Carbon Nanohorns Probed by Conductive AFM”, International Conference on nanoscience and technology China2011, 2011年9月7日, Beijing, China
- ⑫ 久保理、倉持宏実、樋口誠司、森田康平、田中悟、塚越一仁、青野正和、中山知信「グラフェン伝導特性の走査4探針原子間力顕微鏡による計測」、第72回応用物理学学術講演会、2011年8月29日、山形大学（山形県）
- ⑬ T. Kakudate, S. Tsukamoto, M. Aono and T. Nakayama “Adsorption of oligothiophenes on Cu(111) Formation of 1D molecular chains and films”, MANA international Symposium 2011, 2011年3月2日、つくば国際会議場（茨城県）
- ⑭ H. Tomimoto, H. Kuramochi, G. Chen, M. Aono and T. Nakayama, “Bioelectrical measurements by nanoscale probes”, MANA international Symposium 2011, 2011年3月2日、つくば国際会議場（茨城県）
- ⑮ Y. Shingaya, M. Aono and T. Nakayama, “Nanoprobe sensor for single molecule detection with high spatiotemporal reaction”, 2010年11月24日, CEMES, CNRS, Toulouse France

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 知信 (NAKAYAMA TOMONOBU)
独立行政法人物質・材料研究機構・国際ナノアーキテクトニクス研究拠点・主任研究者

研究者番号：30354343

(2) 研究分担者

新ヶ谷 義隆 (SHINGAYA YOSHITAKA)
独立行政法人物質・材料研究機構・国際ナノアーキテクトニクス研究拠点・MANA研究者

研究者番号：40354344

久保 理 (KUBO OSAMU)

大阪大学大学院・工学系研究科・准教授
研究者番号：70370301

富本 博之 (TOMIMOTO HIROYUKI)
三星ダイヤモンド工業株式会社

研究者番号：50515913

徐 建勳 (XU JIANXUN)

独立行政法人日本学術振興会 (JSPS)・外国人特別研究員

研究者番号：40534798