

令和元年6月10日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K21164

研究課題名(和文) バイオフォトリックLSIによる生体内光センシング・光治療一体化システム

研究課題名(英文) Implantable optical diagnostic and therapeutic devices based on biophotonic LSI technology

研究代表者

竹原 宏明 (Takehara, Hiroaki)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・助教

研究者番号：60723088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生体との親和性の高い高分子材料技術と、高集積化・小型化を可能とするLSIチップ技術を融合したデバイスシステムを提案し、その原理実証を行った。生体内に埋植した光源及び光センサにより生体組織への光エネルギーの導入と生体組織からの光シグナルの検出を可能とするデバイス技術を開発した。生体内で光導波路となるバイオ光学素子を開発した。超小型CMOSイメージセンサを用いた細胞外因子に対するシグナル応答計測に成功した。以上の通り、提案したデバイスシステムの要素技術開発及び原理実証を達成し、生体内光センシング・光治療一体化デバイス技術を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光を用いて診断・治療を一体化する新たな医療技術が注目されている。本研究で確立した生体内光センシング・光治療一体化デバイス技術は、生体と親和して生体内で光を操作する手法を提供し、光を利用するバイオメディカルデバイス技術の発展に貢献する。また、半導体デバイス研究分野において本研究は、医療応用を指向した体内埋植型集積回路センサ技術という新たな応用分野の開拓に資する。

研究成果の概要(英文)：In this research, a novel method for optical diagnosis and therapy based on the integration between biocompatible polymer materials and large-scale integration (LSI) chip technology was proposed. Implantable optical theranostic devices and implantable optical waveguides enabled regional illumination inside the body and contact imaging of biological tissues for optical diagnosis and therapy.

研究分野：体内デバイスシステム・生体デバイス材料

キーワード：体内埋植デバイス 半導体集積回路 ハイドロゲル材料 細胞応答

1. 研究開始当初の背景

近年、生体光イメージング技術(Pittet, M. J., *et al.*, Cell 147, 983-991 (2011))や光応答性薬剤(Nomoto, T., *et al.*, Nat. Comm. 5, 3545 (2014))の進歩により、生体組織を細胞レベルでセンシング・治療する手段が登場し、診断・治療を一体化する新たな医療技術としての応用が注目されている。現在、光照射可能な生体表層付近を対象とし(Ye, H., *et al.*, Science 332, 1565-1568 (2011))、世界中で研究が精力的に進められているが、今後、光技術の医療応用を進める上で、光が届きにくい生体内深部で光を操作(照射・伝送・検出)するための光学技術の確立が不可欠である。これまでに、光ファイバを用いる手法(N. Davies and B. C. Wilson, 4, 202 (2007))が開発されてきたが、柔軟性に欠けるとともに、外部の光源や光センサと接続する必要があった。一方で、laser diode (LD)や light-emitting diode (LED)といった光源、並びに photodiode (PD)や CMOS イメージセンサといった光センサとなる、生体内に埋植可能な非常に微小サイズの光半導体デバイスが開発されている(J. Ohta, *et al.*, Sensors 9, 9073 (2009))。

2. 研究の目的

本研究では、生体内留置可能な生体親和型バイオフォトニック LSI デバイスを開発し、将来的な生体内光センシング・光治療一体化システムを実現することを目指す。光を用いた生体のセンシング技術及び治療技術は、診断(diagnosis)・治療(therapy)の一体化である“Theragnosis”を実現すると期待され、世界中で研究開発競争が行われている。今後、光を利用した診断・治療技術の適用範囲を、光が届きにくい生体内深部へ拡張する必要があるが、これを可能にするツール・手法の欠落が大きな障壁となっており、それを解決するツールの創出を目指す。

3. 研究の方法

本研究は、(1) 光診断・治療デバイスに向けた半導体チップ及びプロトタイプデバイスの試作・機能検証、(2) 生体親和性を有する高分子材料を用いた光学素子の開発、(3) 生体サンプル(細胞)を用いた機能検証を主要な方法として実施される。機能検証については、デバイスを用いた実計測に加えて、生体組織モデルと幾何光学モデルを統合した光学シミュレーションモデルを構築し、計算機を用いた機能評価を併用して行う。

図1に半導体デバイス技術に基づく生体内光センシング・光治療一体化デバイスの概要を示す。生体内に埋植された LED より生体組織を光照射し、生体イメージング用途及び生体治療用途として用いる。また、同じく生体内に埋植された CMOS イメージセンサにより吸光度や蛍光といった光シグナルを計測する。CMOS イメージセンサは、標準 CMOS プロセス(0.35 μm^2 -poly 4-metal standard CMOS technology)により設計し、外部の製造委託サービスを利用して試作する。

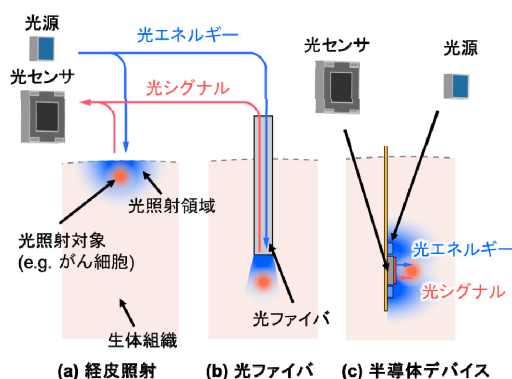


図1. (a) 経皮による光照射及び光計測 (b) 光ファイバを用いた手法 (c) 半導体デバイスを用いた手法

4. 研究成果

(1) 光診断・治療のための埋植型デバイスの開発

光照射用の光源 LED と蛍光画像取得用のイメージセンサを生体内に埋植することにより、光による生体組織をセンシング・治療するための埋植型半導体デバイスを開発した。生体内に埋植された LED より生体組織を光照射し、生体イメージング用途及び生体治療用途として用いる。また、同じく生体内に埋植された CMOS イメージセンサにより吸光度や蛍光といった光シグナルを計測及びイメージングする。

デバイスの作製方法を以下に記述する。まず、CMOS センサ上に蛍光フィルタ(Fujifilm Electronic Materials SR-3000L)を、スピコートにより厚さ 15 μm で成膜した。そして、LED(280 × 305 × 90 μm^3)と CMOS イメージセンサ(450 × 1500 × 150 μm^3)を、フレキシブルプリント基板上へ実装し、アルミワイヤにより電氣的に接続した。アルミワイヤをエポキシ

シ樹脂(Epoxy Technology EPOTEK 730)により保護した。最後に、防湿性と生体適合性の向上のため、パリレンコータ(Specialty Coating Systems PDS 2010)を用い、デバイス全体を厚さ5 μm のパリレン薄膜でコーティングした。

生体組織への光照射では、生体組織による光の散乱や吸収を考慮する必要がある。そこで、生体組織-デバイスモデルを用いた光学シミュレーションにより、生体埋植時のデバイスによる生体組織への光照射性能を評価した。光学シミュレーション用ソフト(FRED, Photon Engineering, LLC)を用いて光の強度分布を解析した。生体組織の光散乱モデルとして一般的に用いられる Henyey-Greenstein 体積散乱モデルを用い、生体組織-デバイスモデルを作製した。光源用 LED ($\lambda=470\text{ nm}$)を配置し解析した結果、生体組織中(脳)の光強度は0.6-4.1 mW/cm^2 となり、光治療に有用な強度が得られていることが確認された。

さらに、デバイス動作の検証実験として、デバイスによる光照射及び蛍光イメージングを行った。イメージングサンプルとしてセンサ表面に設置した蛍光ビーズ($\phi=15\ \mu\text{m}$)を撮像した。デバイスに搭載した LED の光で励起された蛍光ビーズの画像が得られた。明瞭な蛍光画像が取得され、生体内深部での半導体デバイスによる光照射及び光イメージングが可能であることが示された。

(2) 生体内で光導波路となるバイオ光学素子の開発

生体内で光を伝搬する光学素子として、既存のガラス製及びプラスチック製の光ファイバやレンズ等の光学素子を生体内に留置すると、生体の炎症反応の誘発が避けられない。ハイドロゲルは、柔軟性や生体適合性を有し、生体組織とのインターフェイスとして非常に有用な材料の一つである。そこで、ハイドロゲルの光学特性に着目し、生体親和性の高いハイドロゲルを材料とした生体内に留置可能な光導波路を開発した。

ハイドロゲル材料を用いた光学素子の開発では、ハイドロゲルの生化学的な特性だけでなく光学特性が重要となる。そこで、アガロースゲルと Tetra-poly (ethylene glycol) (Tetra-PEG) gel について検討した。アガロースゲルと Tetra-PEG gel について、波長域 350-850 nm での光の減衰率を測定した。その結果、Agarose ゲルの減衰率は0.20-3.23 dB/mm であったのに対し、Tetra-PEG ゲルの減衰率は0.01-0.07 dB/mm と低い値を示したことから、光導波路のためのハイドロゲル材料として、高光透過性を有する tetra-PEG gel の有用性が示唆された。次に、Tetra-PEG gel をファイバ形状に加工し、生体内で光を送るための光導波路とした。直径の異なるファイバ(直径: 0.5-3.0 mm)の加工が可能であった。試作した光ファイバに光を入射させたところ、ハイドロゲル製の光ファイバ内での光の伝搬が確認された。さらに、ハイドロゲル製光導波路を生体内に留置した状態を模擬したモデル実験において、ハイドロゲル製光導波路内を光が伝搬可能であることが確認された。これまで、ハイドロゲルは脆くて弱く、光学デバイスの部材としてハンドリングが難しいことが課題であったが、優れた機械的強度及び光学特性を有し、壊れにくくハンドリングが容易なハイドロゲル製光導波路が開発された。

(3) 超小型 CMOS イメージセンサを用いた細胞応答計測

超小型 CMOS イメージセンサデバイスの機能検証として、細胞外因子に対する細胞のシグナル応答の検出に応用した。蛍光検出用のイメージセンサは、CMOS イメージセンサ(画素数: $120 \times 268\ \text{pixels}$, 画素サイズ: $7.5\ \mu\text{m} \times 7.5\ \mu\text{m}$)上に蛍光観察用の励起光吸収フィルタ(500-nm long-pass)を形成して作製した。LED で励起光を照射することで、蛍光イメージングを可能とした。CMOS センサは、0.35 μm 2-poly 4-metal standard CMOS technology により製造した。Förster resonance energy transfer (FRET)型バイオセンサ蛍光プローブ導入済み HeLa 細胞と無導入の HeLa 細胞の蛍光観察を行った。蛍光プローブ導入済み HeLa 細胞のみから蛍光像が取得され、本デバイスにより培養細胞の蛍光観察が可能であることが確認された。そして、プローブ導入済み HeLa 細胞へ細胞外因子(epidermal growth factor (EGF), 10 ng/ml)を投与したところ、バイオセンサ蛍光プローブの蛍光強度の増加が検出され、細胞外因子に対する応答の蛍光検出に成功し、本デバイスの細胞応答計測への有用性が示された。

以上により、当初目的とした生体内光センシング・光治療一体化デバイスの試作と機能実証を達成した。本研究では、生体内に埋植した光源及び光センサにより、生体組織への光エネルギーの導入と生体組織からの光シグナルの検出を可能とするデバイス技術を開発した。生体との親和性の高い高分子材料技術と、高集積化・小型化を可能とする LSI チップ技術の融合により、生体と親和して生体内で光を操作する手法が確立されれば、光を利用するバイオメディカルデバイス技術の発展に貢献することが期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Hiroaki Takehara, Kazutaka Osawa, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, On-chip cell analysis platform: Implementation of contact fluorescence microscopy in microfluidic chips, AIP Advances, 7, 095213 (2017). doi: 10.1063/1.4986872 (査読有り)
- ② Hiroaki Takehara, Hajime Hayami, Kengo Nagata, Yasumi Ohta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, Implantable micro-sized image sensor for data transmission with intravital optical communication, IET J. Eng., 1, pp. 4-6 (2017). doi: 10.1049/joe.2016.0311 (査読有り)
- ③ Hiroaki Takehara, Yuji Katsuragi, Yasumi Ohta, Mayumi Motoyama, Hironari Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, Implantable micro-optical semiconductor devices for optical theranostics in deep tissue, Appl. Phys. Express, 9, 047001 (2016). doi: 10.7567/APEX.9.047001 (査読有り)

[学会発表] (計 10 件)

- ① 竹原宏明, “材料技術・微細加工技術のバイオ・医療分野への展開”, 電子材料若手交流会 (ISYSE) 第 2 回研究会, 長良川観光ホテル石金, 2018/9/16. (招待講演)
- ② 竹原宏明, “インプラント LSI デバイスが実現する未来型医療に向けた IoT 技術”, 電子情報通信学会ソサイエティ大会, 東京都市大学, 2017/9/15. (招待講演)
- ③ Hiroaki Takehara, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “Light delivery inside the body with the combined use of optical semiconductors and hydrogel waveguides”, 9th International Conference of Molecular Electronics and Bioelectronics, Kanazawa, Japan, June 26, 2017.
- ④ Hiroaki Takehara, Takanori Akagi, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, and Takanori Ichiki, “Implantable bio-LSI chips toward optical diagnosis and treatment inside body”, 11th Annual Symposium on Nanobiotechnology 2017, Kawasaki, Japan, February 27, 2017.
- ⑤ Hiroaki Takehara, Kazutaka Osawa, Hironari Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “An On-Chip Fluorescence Imaging System Using a Compact CMOS Image Sensor”, 2016 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM 2016), Tsukuba, Japan, September 28, 2016.
- ⑥ 竹原宏明, “未来型医療を支えるバイオエレクトロニクス技術”, 第 7 回 有機分子・バイオエレクトロニクスの未来を拓く若手研究者討論会, 舞阪文化センター, 2016/9/23-25. (招待講演)
- ⑦ 竹原宏明, “バイオ・医療のための光センシングデバイス”, 電子情報通信学会ソサイエティ大会, 北海道大学, 2016/9/20-23. (招待講演)
- ⑧ Hiroaki Takehara, Yuji Katsuragi, Hajime Hayami, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “Implantable medical LSI-chips integrated with flexible and biocompatible hydrogel optical fibers”, 2016 International Conference on Flexible and Printed Electronics (ICFPE 2016), Yamagata University, Yonezawa City, Yamagata, Japan, September 7, 2016.
- ⑨ Hiroaki Takehara, “Hydrogel-based optical devices for light delivery inside tissues”, The 33rd International Conference of Photopolymer Science and Technology Materials & Processes for Advanced Microlithography, Nanotechnology and Phototechnology (ICPST-33), International Conference Hall Makuhari Messe, Japan, June 22-24, 2016. (招待講演)
- ⑩ Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “Implantable microdevices based on semiconductor technology for optical cell analysis in vivo”, The 11th Annual IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems (IEEE-NEMS 2016), Sendai, Japan, April. 18, 2016. (招待講演)

[図書] 該当なし

[産業財産権] 該当なし

[その他] 該当なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者 該当なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：太田 淳

ローマ字氏名：Jun Ohta

研究協力者氏名：徳田 崇

ローマ字氏名：Takashi Tokuda

研究協力者氏名：笹川 清隆

ローマ字氏名：Kiyotaka Sasagawa

研究協力者氏名：野田 俊彦

ローマ字氏名：Toshihiko Noda

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。