

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：14603

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23760312

研究課題名(和文) CMOSイメージセンサ搭載脳外科手術用プローブ - Probe Eye - の開発

研究課題名(英文) Development of surgery probe of deep brain stimulation integrated with CMOS microchips

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：半導体集積回路チップ(CMOSチップ)を搭載した全く新しい脳深部手術用プローブ "Probe Eye" を開発した。ベースとなるのは直径わずか1mm以下の手術プローブに、超小型イメージセンサを組み込む技術であり、CMOSチップを高機能化する事で脳神経の刺激・計測も実現した。これによりリアルタイムに手術プローブの位置を同定し、神経組織を電気刺激・計測する事を可能にした。提案デバイスのプロトタイプを作製し、機能実証に成功した。

研究成果の概要(英文)：A novel clinical medical tool for surgical operation of deep brain stimulation was fabricated and evaluated. Dedicated micro-CMOS image sensor was mounted on the tip of quite fine probe tube. The probe has the same diameter as a probe that is utilized in surgical operation. In this study, stimulation and recording function of nerve were also integrated into the CMOS microchip. The CMOS microchips were assembled onto a flexible substrate with stimulus/recording electrodes. A prototype of proposed device was developed successfully, and functional evaluation was performed.

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：CMOS集積回路 刺入型デバイス 電気刺激 電位計測

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病や てんかん に対する治療の1つとして脳深部刺激療法がある。これは機能不全を起こしている脳深部の神経核や線維に適切な電気刺激を与えることで、神経回路の働きを調節するものである。この刺激を与える電極は脳外科手術によって埋植されるが、その電極位置決定および正確な部位への埋植は、本治療法における最重要項目である。通常は事前のMRI検査等によって埋植部位を同定し、専用の頭部固定器具で刺入角度と深さを制御された手術プローブを用いて電極を埋植する。埋植部位や刺入経路のずれは治療効果の低減だけでなく、重大な脳障害に直結する。術中数回のX線撮影により手術プローブの位置が確認されるが、リアルタイムに手術プローブの位置を同定する方法は未だ無い。

また機能性脳疾患の治療では、脳神経活動の電気生理計測は必要不可欠である。現在は単極の金属電極などが用いられており多極化が望まれているが、電極数増加に伴う配線数増加や外部装置との接続が問題となっている。

2. 研究の目的

脳はその部位によって色や線維の状態が異なる。従って手術プローブ刺入経路に沿った画像がリアルタイム取得出来れば、手術プローブの位置を確認しながらの施術が可能になる。そこで本申請では、CMOSイメージセンサを搭載した全く新しい脳深部手術用プローブ "Probe Eye" を開発する。

直径わずか1mm以下の極細チューブ(手術プローブ)の側壁に、超小型イメージセンサを配置して、深さ20cmまでの刺入経路にある脳組織を画像として確認出来るようにする。脳深部手術における刺入経路や位置の同定がX線撮影によらずともリアルタイムで確認可能になり、施術成功率の向上と、何よりも大幅な安全性の向上が見込める。イメージング機能に加え超小型電極も搭載し、脳深部刺激や脳波計測を可能にして、脳外科医療に革新的進歩をもたらす。臨床医療だけでなく、脳科学研究における新規計測・刺激ツールとしての展開も見込める。

3. 研究の方法

提案手法のコンセプト実証として、当該研究の提案前にすでに要素技術の開発に取組み、脳刺入型CMOSイメージングデバイスのプロトタイプ作製に成功した。直径0.88mmのステンレスチューブの先端に超小型CMOSイメージセンサと照明用LED光源が搭載されており、チューブ横方向を撮像する事が可能である。本デバイスはホルマリン固定したヒト脳にてイメージング実験を行ない、脳表から深さ180mmの範囲で脳内組織の撮像に成功した。

極めて細いチューブにCMOSイメージセ

ンサを実装し、脳深部に刺入、撮像を行う基礎技術は開発できた。しかしながら脳内での撮像に成功したプロトタイプでは、チューブの外側一方向のみ撮像可能であり、視野が限られる。撮像した画像からリアルタイムにプローブの位置を把握する為には、より広い視野が不可欠である。執刀医が操作する手術プローブが、脳内のどの場所にあるのかを画像情報で直感的に伝えられるシステムでなければ、臨床医療の現場に導入することは出来ない。

そこで本提案で開発する"Probe Eye"は以下の特徴を有する。超小型CMOSイメージセンサを手術プローブの動径方向に向けて4ないし8個搭載して、全周囲360度のパノラマ撮像を実現する。また手術プローブの長手方向にも5mm~1cmピッチで超小型イメージセンサを搭載して、プローブ刺入経路上にある深さの異なる部位を同時観察可能にする。これにより術者は、自らが操るプローブが脳内を進む様を手取るように把握する事ができる。

特に本研究では、"Probe Eye"の要となるCMOSセンサチップの高機能化に注力し、新しい機能を盛り込む。チップ上に超小型の脳刺激電極を新たに形成する。手術プローブが目的部位に到達した後、この電極を用いて電気刺激を与える。その時の脳神経の応答から、刺激部位が正しいか否かの確認や最適位置の割り出しを可能にする。さらにはこの電極を利用する事で、脳深部における脳神経活動電位の記録も実現する。

4. 研究成果

まず、刺入型デバイスの要であるCMOSセンサチップの新規設計を行った。完成時のデバイス幅を極力狭くして低侵襲化を図るため、チップサイズは幅400μm、長さ600μmとした。刺入型デバイスには複数個のチップを搭載する事を想定し、それぞれのチップ(単位チップ)には刺激・計測電極を形成する領域を設け、例えばPtなどの材料で電極を作製出来るようにした。またこのチップには、複数チップの同時動作を想定した制御回路も集積化した。チップにはそれぞれ個別のIDをCMOS工程後のレーザ加工で焼き込めるように設計し、該当するIDのチップのみが動作するように制御する構成にした。チップには計測用アンプ回路や刺激電流生成回路も搭載した。設計したCMOSチップをCMOSチップ試作サービスによって作製し、作製したチップを単体で動作させて基本的な動作検証を行なった。

生体への刺入時に低侵襲となるようなセンサチップ実装方法についても検討した。複数チップからの配線をどのように生体外に引き出すかが重要であるが、これには複数チップ同時動作を想定したチップ制御回路を活用して配線の共有化を行う事で、配線数削減、デバイス幅の減少が可能である。これら

微細配線を実現する方法を検討し、高密度フレキシブル基板によって実現できる見通しを得た。

試作した CMOS センサチップについて、刺入型デバイスに適した実装工程の検討、最適化を行った。まず実装形態について検討し、基材となるフレキシブルプリント基板(FPC)の幅が最も狭くなるよう、設計の最適化を行った。狭幅化により、生体組織刺入時の侵襲性を低減する構造とした。この FPC にセンサチップをフリップチップ実装した。この際、Au スタッドバンプの形状と異方導電ペーストの塗布量を最適化する事で、実装歩留まりを向上させ、生体組織に刺入して使用するデバイスとして求められる信頼性と耐久性を向上させた。刺激・計測を行う電極は 20 ミクロン厚の Pt 製とし、十分な耐久性を持たせた。実装工程の最後に、デバイス全体をパレレンCでコーティングする事により防水するとともに、生体適合性を向上させた。完成デバイスを図 1 に示す。

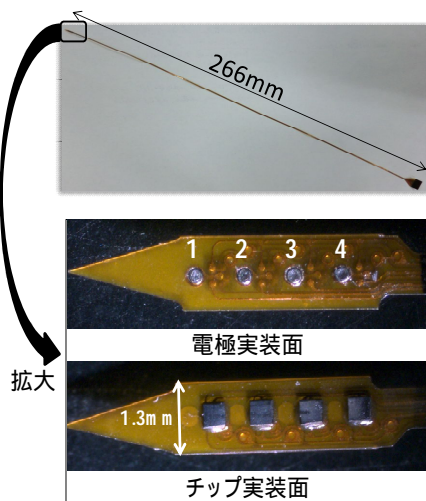


図 1 試作した刺入型デバイス写真

作製した刺入デバイスを生体模擬材料である生理食塩水、および生理食塩水ゲルに浸漬、刺入して動作テストを実施した。その結果、デバイスは正常動作し、設計通りの刺激動作が可能であることを確かめた。模擬信号を入力した計測能力評価では、50 マイクロ Vp-p の信号が計測可能であることを確かめた。これら結果より、試作したデバイスが動物実験に供試可能な性能を有して居ることが明らかになった。

動物実験に向けた準備として、試作デバイスの駆動・計測システムを構築した。動物実験時に要求される GND 分離したフローティング刺激が可能な構成とし、DC リーク電流が流れない安全機構も組み込んだ。微弱信号を計測するため、ハードウェアの要所にノイズ対策を施し、駆動・計測用の専用プログラムを開発した。

試作デバイスの最終的な評価として、ラッ

トを用いた in vivo 試験を実施した。麻酔下のラット脊髄に試作デバイスを刺入した。試作デバイスは計測モードで動作させ、計測出力端子を外部フィルタ及び計測アンプを介して、記録装置に接続した。またラット側部の末梢神経に刺激用電極を装着し、電気刺激装置に接続した。末梢神経を電気刺激し、脊髄に刺入した電極で、誘発電位を計測した結果を図 2 に示す。試作した刺入デバイス上に形成した 4 電極で計測したそれぞれの波形の潜時が等しいことから、全チャンネルで誘発電位が計測出来ている事を確認した。また、4 電極それぞれにおいて異なる誘発電位波形が得られたことから、各チャンネルが独立して計測出来ている事も確認した。

デバイスの刺激機能についても試験を実施し、脊髄の電気刺激を行った。その結果、末梢神経の活動電位に反応が見られ、刺激機能についても動作が実証された。

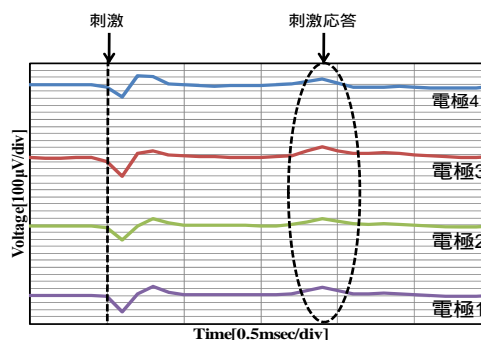


図 2 試作デバイスによる誘発電位計測結果

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 6 件)

Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Performance improvement and functionalization of an electrode array for retinal prosthesis by iridium oxide coating and introduction of smart-wiring technology using CMOS microchips," Sensors and Actuators A: Physical 211, pp.27-37, DOI:10.1016/j.sna.2014.03.001, 2014. 3.25 published online, 査読有り

Yi-Li Pan, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "Sputtering Condition Optimization of Sputtered IrOx and TiN Stimulus Electrodes for Retinal Prosthesis,"電気学会論文誌 IEEJ 8(3), pp.310-312, DOI:10.1002/tee.21860, 2013.4.10, 査読有り

Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Smart electrode array device with CMOS multi-chip architecture for neural interface," Electronics Letters 48(21), pp.1328-1329, DOI:10.1049/el.2012.2784, 2012.10, 査読有り

Yi-Li Pan, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Optimization of Sputtering Condition of IrOx Thin Film Stimulation Electrode for Retinal Prosthesis Application," Journal of Physics: Conference Series (JPCS) 352(12005), pp.1-8,

DOI:10.1088/1742-6596/352/1/012005, 2012.3, 査読有り

野田 俊彦, Pan Yi-Li, 田川 礼人, 小林 琢磨, 笹川 清隆, 徳田 崇, 畠中 由美子, 中野 直樹, 加藤 天美, 塩坂 貞夫, 太田 淳, "脳深部刺激手術用 in situ イメージングプローブの開発," IEEJ Transactions on Sensors and Micromachines (IEEJ Trans. EIS) 電気学会論文誌 E (センサ・マイクロマシン部門誌) 131(12), pp.427-428, DOI:10.1541/ieejsmas.131.427, 2011.12

中野 直樹, 加藤 天美, 野田 俊彦, 太田 淳, 徳田 崇, 塩坂 貞夫, 畠中 由美子, "脳深部構造のイメージングの試み," 機能的脳神経外科 別冊 50(2), pp.146-149, 2011. 10, 査読有り

〔学会発表〕(計 9 件)

Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Intelligent Retinal Prosthetic Device Employs Smart Electrode Array Integrated with CMOS Microchips," International Conference on BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2013 (Bio4Apps 2013), O-1C-5, Oct. 29, 2013, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

藤本 裕介, 黒木 渉平, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 寺澤 靖雄, 太田 淳, "CMOS チップを電極内部に組込んだ人工視覚用スマート電極アレイの作製," 応用物理学会秋季学術講演会, 16a-C4-5, 2013/9/16, 同志社大学 京田辺キャンパス

Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "A Smart Electrode Array Devices with CMOS Microchip for Neural Interface," International Conference on BioElectronics, BioSensors, Biomedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2012

(Bio4Apps 2012), Oral Presentation 8:, Nov. 20, 2012, National University of Singapore

Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "Flexible Retinal Prosthesis Device with CMOS Microchip," CMOS-Emerging Technology 2012, Jul. 18, 2012, Vancouver, CANADA

黒木 渉平, 東丸 幸江, 平松 祐樹, 藤本 裕介, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 金 祉希, 関 和彦, 太田 淳, "脊髄刺激・計測用 CMOS チップ搭載スマート電極デバイスの作製と機能実証," 応用物理学会春季講演会, 28a-G17 - 3, 2013/3/28, 神奈川工科大学

東丸 幸江, 平松 祐樹, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 関 和彦, 太田 淳, "CMOS チップを搭載した脊髄刺激・計測デバイスの作製と機能評価," 応用物理学会学術講演会, 13p-F7-2, 2012/9/13, 愛媛大学

東丸 幸江, 伊藤 卓祐, 北尾 拓也, 平松 祐樹, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, "CMOS チップを搭載した刺入型刺激・計測デバイスの作製," 応用物理学関係連合講演会, 2012/3/16, 早稲田大学

伊藤 卓祐, 北尾 拓也, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, "CMOS チップ搭載 脳刺激・計測用インテリジェント電極アレイの作製," 応用物理学会学術講演会, 30a-ZG-7, 2011/8/30, 山形大学

野田 俊彦, 北尾 拓也, 伊藤 卓祐, 笹川 清隆, 徳田 崇, 神田 寛行, 田代 洋行, 寺澤 靖雄, 不二門 尚, 太田 淳, "CMOS チップ搭載インテリジェント生体インターフェースデバイス," バイオ・マイクロシステム研究会 (BMS 研究会), 2011/6/30, 東京工業大学

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 生体用高機能電極生体用高機能電極
発明者: 野田 俊彦, 徳田 崇, 笹川 清隆, 太田 淳

権利者: 奈良先端科学技術大学院大学

種類: 特許

番号: 特願 2013-028006

出願年月日: 2013 年 02 月 15 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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