

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：13904

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25249047

研究課題名(和文)脳内細胞長期モニタリング埋込みエレクトロニクス

研究課題名(英文)Brain implantable electronics for long-term neural recording

研究代表者

石田 誠 (Ishida, Makoto)

豊橋技術科学大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30126924

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,400,000円

研究成果の概要(和文)：脳内神経細胞を長期間計測するセンサデバイスは、神経科学の基礎研究から臨床応用まで幅広い要求がある。本研究では、直径1～5 μmの刺入型Si電極アレイを基板技術した脳内細胞長期モニタリング埋込みシステムを提案・開発する。この微細Si電極は、既存の市販電極(100 μm直径以上)と比較すると、脳組織内における低い侵襲性、低い生体反応が期待できるため、これまでにない長期(数ヶ月以上～年単位)脳埋込み電極デバイスの研究を推進する。そのため、電極デバイスとともに、埋め込み用エレクトロニクス(増幅器、送受信処理回路、チップアンテナ、バッテリーフリー回路)を一体化した脳センサシステムを実現していく。

研究成果の概要(英文)：This project aims to develop technologies for small-sized brain implantable microelectronics system for a long period monitoring of nervous systems. We have proposed very fine silicon needle electrode technology, which offers further low invasive electrode penetration compared to other conventional microdevices and enables stable recording for a long period (e.g. several months to a year). Based on the device technology, major achievements of the research during the project period include characterizations of the silicon needle electrodes for brain implantation, integration of the needle with MOSFETs, on-chip microsystem (amplifier, data/power wireless transmission system, and flexible antenna), and the in vivo animal tests. The proposed brain implantable microsystem could become a powerful technique to assist in a long period monitoring of nervous systems in medical applications.

研究分野：電子デバイス・電子機器

キーワード：電子デバイス 電子機器 集積回路 センサ MEMS

1. 研究開始当初の背景

半導体技術を基盤とした、センサ・LSI チップに電源、ワイヤレス送受信機能を1チップにまとめあげる理想のセンサチップ(スマートマイクロセンサチップ、図1)は、センシング分野での究極のセンサチップと考える。このようなチップを構成するために、既存の概念にとらわれない挑戦を行ってきた。その結果、エネルギーハーベストによるバッテリーフリーの理想マイクロチップ電源技術、オンチップアンテナ技術、低消費電力化はその代表的な成果である。世界でまだ実現されていないこの技術は理想的スマートマイクロセンサチップの可能性をもった大切なシーズであり、将来への発展が期待される。

現状の体内埋め込み型医療器具として、ペースメーカー、薬液投入器具などがあるが体内に埋め込むにはそのサイズが大きく、また電池交換など、人に優しい機器になっていない。このような背景のもとに体内埋め込み可能な低侵襲でバッテリーフリーの無線送受信チップの実現が望まれている。

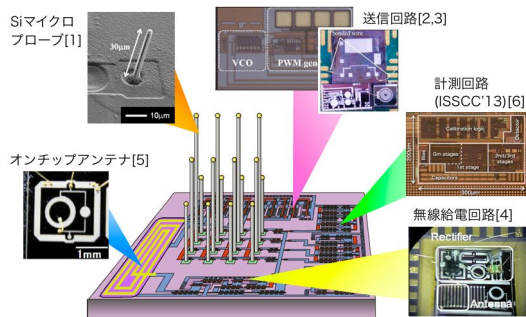


図1 本研究で提案するスマート神経電極。

2. 研究の目的

生体組織内、特に脳内神経細胞を細胞単位で細胞電位分布(マッピング)を長期間計測(モニタリング)するセンサデバイスは、神経科学の基礎研究から臨床応用まで幅広い要求がある。これまでの研究において生体組織内の細胞電位を多点計測可能とする直径1~5 μmの超微細刺入型Si電極アレイと、同形状の局所薬液投与を可能とする中空チューブアレイチップを開発してきた。この低侵襲性電極の実績を基盤技術とし、本研究では脳内細胞長期モニタリング埋込みシステムを新規に提案・開発する。特に、基盤技術となる微細神経電極は、既存の市販電極(100 μm直径以上)と比較すると、脳組織内で低い電極占有面積、低い生体反応が期待できるため、これまでに実現されていない脳内長期(数ヶ月以上~年単位)埋込み電極デバイスの研究を推進する。そのため、電極アレイとともに、生体内埋め込みエレクトロニクス(増幅器アレイ回路、送受信処理回路、チップアンテナ、バッテリーフリー回路)を一体化した超小型チップと実装技術による脳センサシステムを実現していく。

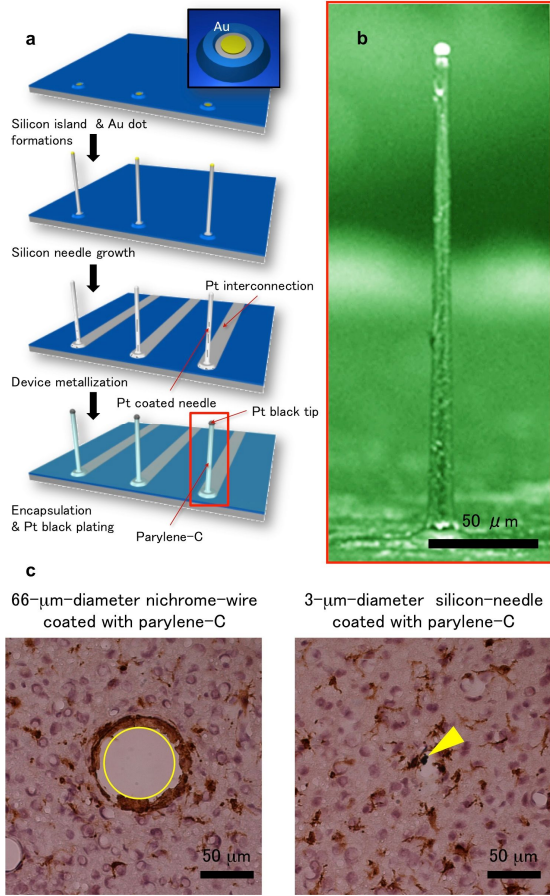


図2 Siマイクロプローブアレイ神経電極(a)製作工程の概略図。(b)製作したプローブの電子顕微鏡写真(長さ210 μm、プローブ直径7 μm、プローブ間隔は300 μm)。(c)免疫組織学的なプローブ刺入による脳組織反応の評価。

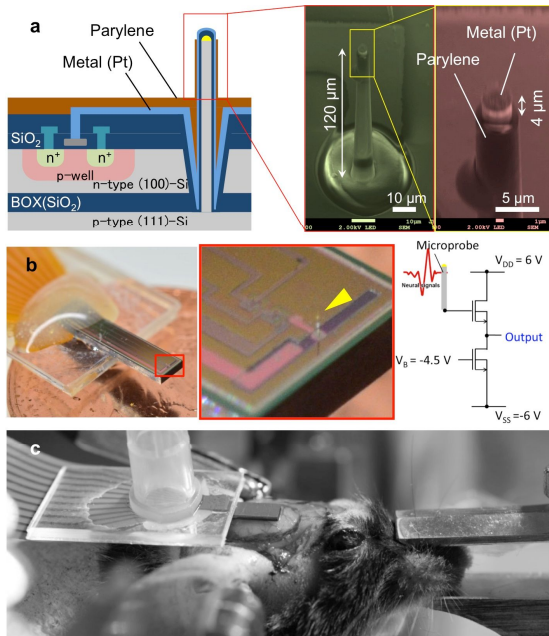
3. 研究の方法

本研究課題を達成するために、低侵襲プローブデバイスの検証、CMOS集積化プロセスの確立、低電力無線送受信回路の課題に取り組んだ。また、バッテリーフリー化に取り組んだ後、実装技術とこれら要素技術による1チップシステム化、生理実験、生体内埋込み検証を実施した。

4. 研究成果

低侵襲Siプローブデバイス

本研究では、Si結晶成長法の一つであるVapor-Liquid-Solid(VLS)法を駆使した直径数μmのSiニードル電極技術を基に、低侵襲性、高空間分解能電極アレイ、生体適合性、長期安定測定等、これまで国内外の神経電極デバイスが実現できなかった大脳皮質用電極デバイスを実現した。製作した電極デバイスは、そのプローブ間隔が300 μm、プローブ長200 μmあり、その先端直径は世界で最も細い7 μmを実現した(図2)。製作した電極



H. Makino et al., in preparation

図 3 細胞測定用信号処理回路を搭載する VLS プロブ神経電極。(a) インピーダンス変換回路 (Source-follower array) を搭載するシリコンプロブの電子顕微鏡写真。(b) 生理実験用に実装された電極デバイス。(c) マウス大脳皮質の神経計測の様様。

を用いたラット大脳皮質バレル野からの細胞記録においては、ラットのヒゲ刺激に対応した神経細胞発火 (action potential) 集合電位 (Local Field Potential : LFP) をそれぞれ確認した。

提案するシリコンマイクロプロブによる長期測定を可能とするために、生体反応のプロブサイズ依存性を検討した。実際のラット大脳皮質への埋込み評価により、提案する直径数ミクロンのプロブが既存の電極と比較して生体反応が少ないことも確認した。更に、低浸襲プロブの刺入れ法として、溶解性材料によるプロブ保護を新しく提案し、その刺入における有効性を確認した。

CMOS 集積化プロセス

電位振幅が $100 \mu\text{V}$ 以下の細胞外計測の問題点として、電極微細化に伴う生体溶-電極間の高いインピーダンス (例えば Au 電極で数 $\text{M}\Omega$ 以上、 1 kHz) と配線を含む測定システムの寄生インピーダンス (数 $\text{M}\Omega$ 、 1 kHz) に起因する信号の減衰 (20~60%) が挙げられる。そこで、本研究ではプロブ近傍にバッファアンプとして (100)-Si ソースフォロワを集積化したデバイスを設計・製作した。

混載するソースフォロワは NMOS 構成とし、本学 $5 \mu\text{m}$ -MOS プロセスを用いて製作した。プロブ形成の VLS 成長を 700°C 以上の高温、真空条件で行うため、MOS の回路配線には、VLS 成長の条件に耐える敗戦として

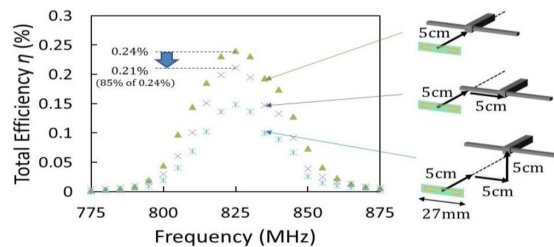
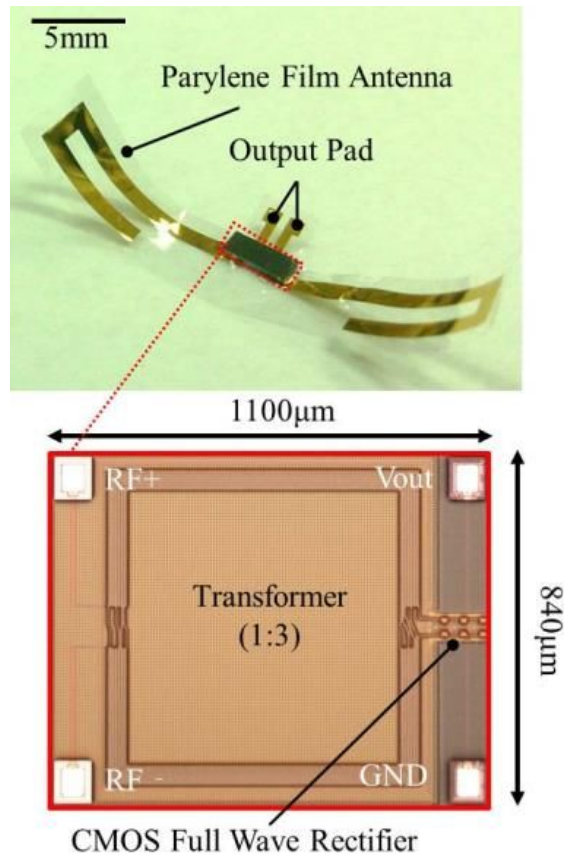


図 4 製作したフレキシブルレクテナの写真 (上)と送受電デバイスの位置ずれによる電力伝送効率の変動の様子 (下)。

高融点材料の $\text{WSi}_2/\text{TiN}/\text{Ti}$ を用いた。ソース・ドレインコンタクト部に C54-TiSi_2 をバリア層として形成し、 700°C 以上におけるソース・ドレインコンタクト部の Ti と Si の反応 (C49-TiSi_2) 及びこれによるオフ電流の増加の問題を解決した。MOS プロセス後に VLS 成長させた $120 \mu\text{m}$ 長、 $5 \mu\text{m}$ 直径の Si プロブを Pt で電極化し、その後 Pt 電極プロブの先端以外を Parylene で絶縁した (図 3)。

実際の測定応用を考慮し、製作したデバイスを生理溶液中で評価した。細胞外電位の擬似信号を用いた評価において、同一基板に増幅器 (ソースフォロワ) を混載することで、細胞外電位を模擬した信号計測を高い信号対雑音 (S/N) 比で計測できることを実証した。また、マウス大脳皮質生理実験用として、製作したソースフォロワ混載 Si プロブ電極デバイスを実装し、マウス大脳皮質計測に

において、混載したバッファアンプを介した神経信号計測を確認した。

RF-MEMS 無線通信回路及び実装技術

送信回路と受信回路を切り替えるための経路切り替えスイッチ（送受切り替えスイッチ）が必要であり、このようなデバイスの受信感度を高めるために、低いオン抵抗や損失が求められる。そのため、MEMS 技術による高性能スイッチを用いることで送受信一体のワイヤレスシステムが実現可能となる。

RF システム全体における低消費電力化 RF-MEMS スイッチによる低損失送受スイッチの検討を行ったところ、制御部における高電圧駆動が必要であること、主に RF アンテナ及び送信回路の消費電力の寄与が支配的であったこと等を勘案して、MEMS 技術を用いたアンテナ構造の提案及び試作実証と低電力送信機との接続検証を行い、RF システムの小型化を実現しその有効性を確認した。

RF 無線通信・給電システムにおいて、その体内埋込み応用を実現するためには、生体適合性の高いデバイスシステムの実装技術開発が不可欠である。一方で、整流器や電源回路などの機能は CMOS LSI を用いて実現することが、消費電力、機能集積の観点で有利であると言える。

よて、本研究では、アンテナなどの受動素子をフレキシブルデバイスで、電源回路などの信号処理回路を CMOS LSI で実現するための実装プロセス技術を提案した。具体的には、無線電力伝送のためのフレキシブルレクテナを開発している。生理食塩水モデルで設計したフレキシブルアンテナと無線通信・給電の処理を行うための CMOS LSI 整流器をフリップチップボンディングによって接続する事で、薄膜のデバイスを実現する事に成功した（図 4）。また、実際の使用環境を模擬し、製作したデバイスを水槽に浸した評価において、10cm の距離で無線電力の伝送を確認した。今後は、電力伝送に加えて、データ通信機能、信号処理回路、電源回路などの機能も集積した LSI を実現し、また、センサデバイスも共に実装するために、本提案の LSI・フレキシブルデバイス一体化プロセスを駆使した、完全埋込システムの実現を目指す。

脳内デバイス埋込み検証

開発したデバイスのマウス大脳皮質による長期埋込評価を実施した。脳へのデバイス埋込みに、大脳皮質の表層にチップを配置し、その後頭部を封じる手術を実施した（図 5）。電極デバイスの長期埋込計測において、生体反応に伴う計測信号の劣化、さらには信号が取得できなくなる問題があるが、現在は数週間の埋込計測を実証している。今後も引き続き、長期埋込評価を継続していく。本研究課題では、主に齧歯類（マウス、ラット）におけるデバイス動物実験を実施してきた。

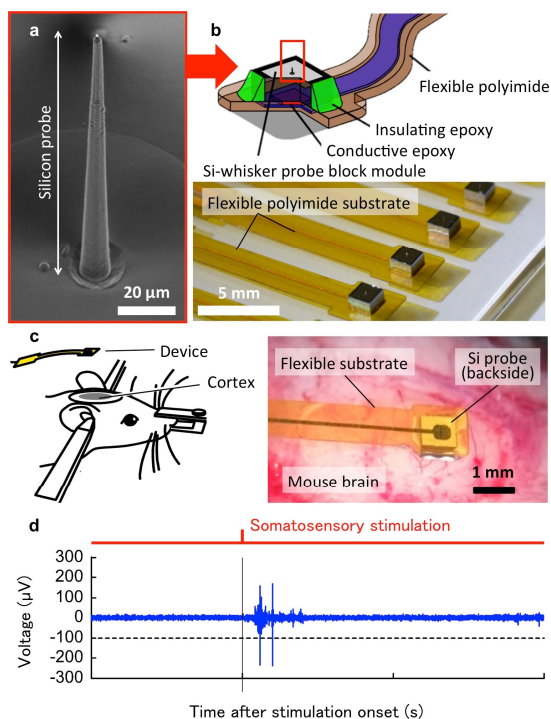


図 5 生体内長期埋込評価用デバイス実装とマウス大脳皮質計測。(a, b)フレキシブル基板に実装した Si プローブ電極デバイス。

(c) 実装したデバイスを用いたマウス生理実験の様子。(d) Si プローブ電極デバイスを用いて計測されたマウス脳活動（スパイク信号）。

これらの成果を基に、現在はサル大脳皮質での計測へ研究を展開している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 19 件)

1. Satoshi Yagi, Shota Yamagiwa, Yoshihiro Kubota, Hirohito Sawahata, Rika Numano, Tatsuya Imashioya, Hideo Oi, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “Dissolvable Base Scaffolds allow Tissue Penetration of High-aspect-ratio Flexible Microneedles”, *Advanced Healthcare Materials*, Vol. 4, pp. 1949-1955, September 2015.
2. Kenji Okabe, Horagodage Prabhath Jeewan, Shota Yamagiwa, Takeshi Kawano, Makoto Ishida and Ippei Akita, “Co-Design Method and Wafer-Level Packaging Technique of Thin-Film Flexible Antenna and Silicon CMOS Rectifier Chips for Wireless-Powered Neural Interface Systems”, *Sensors*, Vol. 15, No. 12, pp. 31821-31832, December 2015.
3. Akifumi Fujishiro, Hidekazu Kaneko, Takahiro Kawashima, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “In-vivo Neuronal Action Potential Recordings via Three-dimensional Microscale Needle-electrode Arrays,” *Scientific Reports*, Vol. 4, No. 4868, May 2014.

4. Akifumi Fujishiro, Sou Takahashi, Kazuaki Sawada, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "Flexible Neural Electrode Arrays with Switch-matrix based on a Planar Silicon Process," *IEEE Electron Device Letters*, Vol. 35, No. 2, pp. 253-255, February 2014.
5. Kenji Okabe, Ippei Akita and Makoto Ishida, "High gain On-chip Antenna using a Sapphire Substrate for Implantable Wireless Systems", *Japanese Journal Applied Physics*, Vol. 53, No. 4S, March 2014.

[学会発表](計 61 件)

1. Kenji Okabe, Ippei Akita, Shota Yamagiwa, Takeshi Kawano and Makoto Ishida, "A Thin Film Flexible Antenna with CMOS Rectifier Chip RF-powered Implantable Neural Interfaces", *18th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers '15)*, Anchorage, Alaska, USA, June 2015.
2. Hiroki Makino, Kohei Asai, Masanori Tanaka, Shota Yamagiwa, Hirohito Sawahata, Ippei Akita, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "Vertically Aligned Extracellular Microprobe Arrays/(111) Integrated with (100)-Silicon MOSFET Amplifiers", *IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2015*, Estoril, Portugal, January 2015.
3. Shota Yamagiwa, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "Self-curling and -sticking Flexible Substrate for ECoG Electrode Array," *IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2013*, Taipei, Taiwan, January 2013.

[その他]

ホームページ等

ICG

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

石田 誠

<http://www.tut.ac.jp/university/faculty/ec/114.html>

河野 剛士

<http://www.int.ee.tut.ac.jp/icg/member/~takekawano>

秋田一平

<http://www.int.ee.tut.ac.jp/~akita>

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

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：70752216

秋田 一平 (Akita, Ippei)
豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号：10612385