

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：82636

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25560232

研究課題名(和文) 生体組織融合型神経電極に関する研究

研究課題名(英文) Research on a nerve electrode which can fuse with neural tissues

研究代表者

鈴木 隆文 (Suzuki, Takafumi)

国立研究開発法人情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター脳情報通信融合研究室・主任研究員

研究者番号：50302659

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ブレイン - マシンインタフェースの実現のために、あるいは脳科学分野の実験ツールとして、生体に対して安全で、かつ長期間の安定計測が可能な神経電極の開発が必要不可欠である。このため本研究では、電極界面の安定化によって長期及び短期の安定計測を実現するために柔軟神経電極の表面に、究極的には神経細胞に取り込まれるような形状の微小突起構造を作成することを試み、金めっきを利用した方法で作成可能であることを示した。

研究成果の概要(英文)：In order to realize clinical application of Brain-Machine interface and tools for brain science, it is necessary to develop a neural probe which is safe and enables long-term stable recording. In this research, we integrated a flexible neural probe with micro structures on the surface of electrodes to achieve stable interface between electrode and neural tissue using gold plating.

研究分野：神経工学

キーワード：神経電極

1. 研究開始当初の背景

運動出力型のブレイン・マシン・インタフェース (BMI) システムでは、生体の神経系の情報を多点の神経電極等を用いて計測し、それを解釈して運動意図等を抽出して、義手などの機器の制御に利用する。このため、その実用化にあたっては、生体の神経系の情報を長期間にわたり、安全に、安定して計測することが必要不可欠である。同様に神経科学、特に電気生理学的手法を用いる研究分野においても、同じニーズがある。このための基盤技術として神経電極の重要性が近年注目されてきた。しかしながら従来の微小神経電極はシリコンをベースとした固い構造のものであった。これはその電気的特性や作成面での利点がある一方、機械的侵襲に特に弱い性質を持つ神経細胞を痛めるだけでなく、装着した神経組織の柔軟な動きに追従できずに「ずれる」(目的とする神経線維と長期間の安定した接続ができない)原因ともなっている。そこで最近では柔軟な神経電極の研究開発が国内外で進められている。ポリイミドやパリレン C (ポリクロロパラキシリレン) 等の高分子素材を基板材料として用いることによって、様々な形状の柔軟電極が開発され、特に脳表面に留置する皮質脳波計測用の電極として適しているとされているが、こうした電極を長期間留置した場合に、柔軟電極の周囲が結合組織様の膜で覆われてしまい、結果として電極金属と神経組織との距離が広がってしまい、計測された神経信号の SN 比が悪化することが問題となっている。

2. 研究の目的

そこで本研究では、留置後に神経細胞 (あるいは神経組織) との接続を長期間維持できるような神経電極構造および装着方法の開発を目的とする。より具体的には、柔軟神経電極の電極金属の表面に微小突起構造を形成し、その形状を工夫することによって、究極的には微小突起構造が神経細胞の内部に取り込まれるようなことによる長期安定計測の実現を目指す。

これは、電極金属と神経組織との界面 (より正確には電極周囲の電解液との界面) を生体や神経組織の動きによらずに安定に保つことにもつながり、長期・短期の両面での安定計測が実現するものと期待される。

このような構造をもつ電極については、イスラエルのグループが培養細胞を用いた研究の報告を行っているが、生体で用いるためには、柔軟電極に対してこうした構造が付与できるかどうかなど、基本的な部分が未知のままである。本研究では、上述の目的の達成のため、下記の課題の達成を目指す。

(1)課題 1-1 柔軟な基板を有する神経電極の準備:

柔軟神経電極について、本課題の遂行のための改良・試作を行う。

(2)課題 1-2 評価系の準備:

神経電極の評価対象としてラット大脳皮質を利用できるよう評価系を構築する。

(3)課題 2 神経細胞との接続を長期間維持できるような電極構造の研究開発:

神経細胞との接続を長期にわたって安定に維持することを目指した微細構造を開発し、生体での評価を行う。

3. 研究の方法

本研究では具体的には以下の方法によって課題の実現を図った。

(1)課題 1-1 柔軟な基板を有する神経電極の準備:

パリレン C (ポリクロロパラキシリレン) を基板材料とした柔軟神経電極について、本課題の遂行のための改良・試作を行う。具体的にはすでに開発済みの柔軟電極 (次頁図 1) をベースとして、本研究の課題用に改良を加える。皮質内への刺入型電極と、脳表面用電極とを兼用可能な構造の電極を設計・試作する。電極各層の厚みなどは、課題 2 での電極微細構造の条件出しに都合がいいものを検討する。

(2)課題 1-2 評価系の準備:

試作した神経電極の評価対象としてラット大脳皮質を利用できるよう評価系を構築する。慢性埋込みを実現するため、脱落を防ぐようなチャンバ形状の改良など、装着方法も含めた開発を行う。

(3)課題 2 神経細胞との接続を長期間維持できるような電極構造の研究開発:

電極表面の微細構造の形状を工夫することによって、神経細胞との接続を長期にわたって安定に維持することを目指した構造を試作し、ラット大脳皮質での評価を行う。

4. 研究成果

(1)課題 1-1 柔軟な基板を有する神経電極の準備:

すでに開発済みの柔軟電極をベースとして、本研究の課題用に改良を加え、新たに柔軟神経電極を設計、試作した。電極の作成プロセス (図 2a~c) は従来のものと同様である。電極各層の厚みは、第 1 層のパリレン C を 5 あるいは 10 ミクロン厚とすることで柔軟性を保ちつつ、第 2 層のパリレン C は 1 ミクロン厚とすることで、微細構造形成のためのレジストの液溜りを軽減することとした。

(2)課題 1-2 評価系の準備:

試作した神経電極の評価対象としてラット大脳皮質を利用できるよう評価系を構築

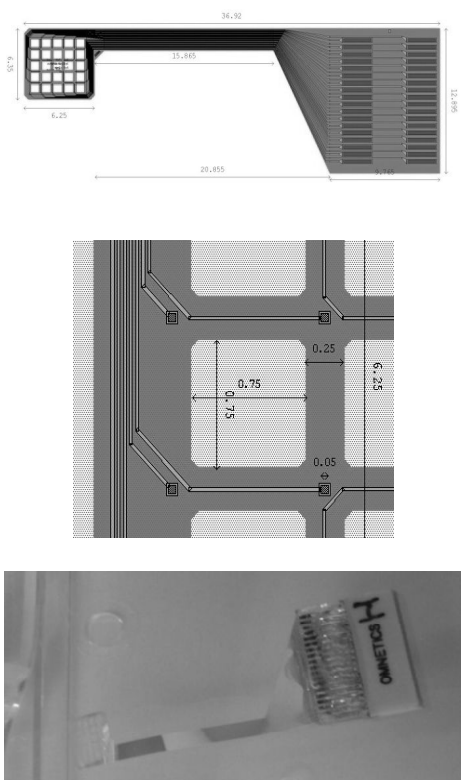


図 1：柔軟神経電極。(上より電極全体図、計測部拡大図、電極全体写真)

した。試作した電極のサイズに合わせた形に麻酔下のラットの頭蓋骨に穴をあけ、硬膜表面に電極を留置した上で、反対側の後脚部への電気刺激に対応する体性感覚誘発電位 (SEP) を計測することで評価するとともに、長期評価のための留置を行うために、チャンバ (筒状の保護具。ケージでの飼育中には蓋を閉め、計測時には蓋をあけてコネクタを露出して計測系と接続する) を設置することとした。

(3) 課題 2 神経細胞との接続を長期間維持できるような電極構造の研究開発：

電極金属表面に再度フォトリソを塗布して、微細穴を複数あけるパターニングを行い、その状態で電解金めっきを行うことによって (図 2 d~e) 電極表面に微細構造を形成した。最終的にアセトンによってレジストを溶解・除去することによって完成する。微細構造の一例を図 3 に示す。この例では 100 ミクロン四方の電極金属露出領域にレジストをパターニングし、直径 4 ミクロンの孔を 9 個あけ、金めっきにより微小構造を作成した。構造部高さは約 6 ミクロンであった。写真左上の構造はレジスト除去時に脱落し、もとのレジストの孔に対応した黒丸がみえている。微細構造はもとの電極金属からレジストの厚さ (約 1 ミクロン) だけ浮いた茸のような構造となっている。形状を様々に変化させるための電解金めっきの電流値、めっき時間等のパラメータの条件出しに成功した。

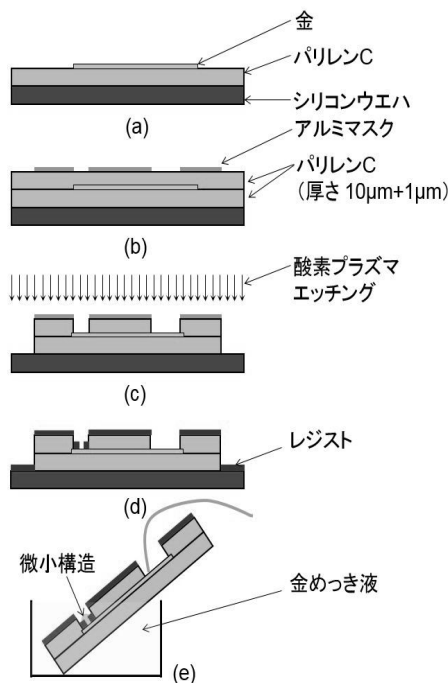


図 2：プロセス概略

(a) シリコンウエハ上にパリレン C をコーティングし、その上にスパッタリング装置で成膜した金の配線層をパターニングする。(b) 2 層目のパリレン C をコーティングして、外形形状マスク用のアルミ層を成膜してパターニングする。(c) 酸素プラズマエッチングで外形および電極孔を形成する。(d) レジストをスピコートし、微細構造形成用のパターニングを行う。(e) 金めっき液の中で電解金めっきを行い、微細構造を形成し、アセトンでレジストを除去することによって完成。

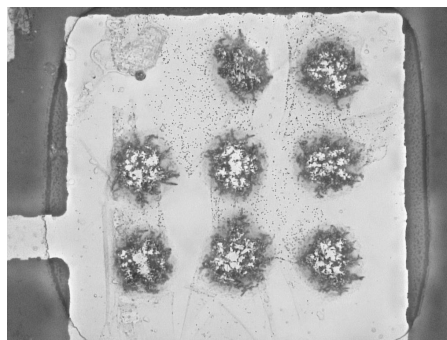


図 3：金微小構造の例

100 ミクロン四方の電極露出領域にレジストをパターニングし、この例では直径 4 ミクロンの孔を 9 個あけ金めっきにより微小構造を作成。構造部高さは約 6 ミクロン。写真左上の構造はレジスト除去時に脱落。

この電極を用いて課題 1-2 で準備したラット大脳皮質を対象とした評価実験を行い、SEP を計測できることを確認した上で、さらに長期埋込みを目指し、チャンバとともに留置した。長期埋込み後の計測特性や、微小構造形状の違いによる計測特性の変化については、今後の課題として継続して評価する計画である。

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)

なし(投稿準備中)

6．研究組織

(1)研究代表者

鈴木 隆文 (SUZUKI TAKAFUMI)

国立研究開発法人情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター脳情報通信融合研究室・主任研究員

研究者番号：50302659

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし