

研究シーズ探索プログラム 研究課題別評価書

1. 研究課題名

マウス脳深部内埋植イメージングデバイスの無線化とその超低侵襲化に向けた試み

2. 研究代表者

太田 淳(奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 教授)

3. 研究シーズ探索成果の概要

マウス海馬における短期記憶メカニズムの解明など実験用小動物の脳深部における神経活動を蛍光を通じてモニタリングする埋植型イメージングデバイスのデータ・電力供給の無線化を実施した。また超小型イメージングデバイスの開発を実施し、この結果をもとに、無線機能を内蔵した超小型イメージングデバイスを多数分散埋植するシステムの検討を行い、超低侵襲分散型アーキテクチャ実現に必要な課題を明確にできた。具体的には以下を実施した。

(1)マウス脳内埋植イメージングシステムの無線化

ラット搭載用 Bluetooth モジュールを利用した無線イメージングシステムの基本動作を実証。ラットに搭載可能な小型化を実施中。

(2)マウス脳内埋植用超小型イメージングデバイスの試作

65nmCMOS プロセスで試作したイメージセンサの基本動作実証を行った。良好な画像を取得するためには課題がいくつかあることを明らかにした。

(3)分散型システムの構築

超小型イメージングデバイスを複数個マウス脳内に分散埋植するシステムの構築を行った。現在3個の駆動が可能となっており、脳ファントム中での動作実験を実施中。

4. 研究シーズ探索のねらい

本申請では、マウス脳深部へ低侵襲に埋植可能な無線機能を備えた超小型イメージングデバイスの実現を目指した研究を実施する。具体的には、マウス脳深部埋植型イメージングデバイスのデータ送信無線化を行い、また超小型イメージングデバイスの研究を実施する。これらの知見をもとに、無線機能を内蔵した超小型イメージングデバイスの脳内分散埋植実現に向けた検討を行う。

5. 研究シーズ探索の方法と成果

5.1 方法

本研究は、電子デバイスである半導体集積回路技術分野とバイオ・医療分野との融合を目指すものである。具体的な研究内容として、まず研究期間内に、研究代表者が研究を進めているマウス脳深部内埋植型イメージングデバイスの無線化を実施する。なおマウス脳深部内埋植型イメージングデバイス自体は CREST で進めているものであるが、CREST プロジェクトには無線化は含まれていない。1年間で基本実証を行うために、既存無線伝送技術である Zigbee や Bluetooth などの利用を検討する。画像データ伝送にはこれらの伝送技術を用い、電力伝送系は別のコイル

系を実装する予定であるが小型バッテリー搭載も検討する。

これらの研究と並行して、無線機能内蔵超小型(0.2mm 角以下)イメージングチップの基礎検討を進める。まずこれまで試作実績のあるファナダリサービス(AMS)による 0.35 μm 標準 CMOS プロセスでチップ試作を行うとともに、65nm プロセス(富士通マイクロエレクトロニクス)による超小型チップ試作を実施し、分散型マイクロチップアーキテクチャ実証に備える。なお研究代表者らは VDEC による 65nm プロセス試作実績をすでに有している。

5. 2 成果

(1) マウス脳内埋植イメージングシステムの無線化

Bluetooth による無線システムを試作し、基本動作を実証。現在ラットに搭載可能な小型化実施中。図1に試作した無線モジュールの外観写真を示す。本試作モジュールは、(a)イメージセンサとの接続のためのセンサ・インターフェース部、(b)無線通信のための無線インターフェース部、および(c)各々の動作を制御するため制御部から構成されている。試作モジュールによるイメージセンサ制御信号生成およびデータの無線転送機能の確認に成功している。今後は、転送されたイメージセンサの出力データからの画像生成、および、ラットへの適用により in-vivo イメージングの実証を目指す。

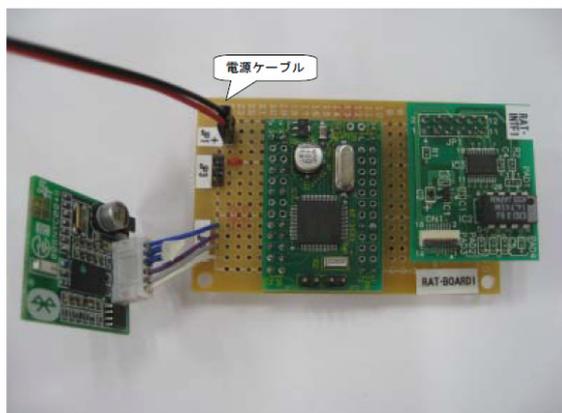


図1: 試作無線モジュール

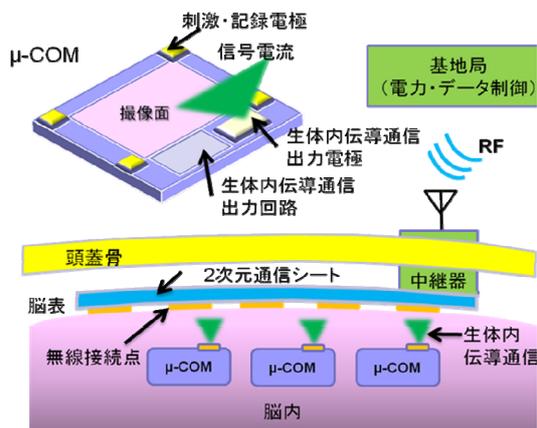


図2: $\mu\text{-COM}$ を埋植した脳内機能イメージングシステム概念

(2) マウス脳内埋植用超小型イメージングデバイスの試作

0.35 μm CMOS プロセスで画素数 60 \times 60, 画素サイズ 7.5 μm 角, チップサイズ 0.7mm \times 0.547mm の超小型イメージングデバイスを試作し良好な結果を得た。チップは我々が開発した4本の入出力で駆動が可能な省配線アーキテクチャを採用し、またチップ面積削減のため一部の回路をパッドの下に配置している。図3はチップ写真と試作チップを用いた撮像結果である。

更に 65nm 標準 CMOS プロセスを用いて 328 \times 248 画素イメージセンサを試作し、その基本動作確認を行った。今回用いた 65nm プロセスでは良好な画像を取得するためには課題がいくつかあることが明らかになった。

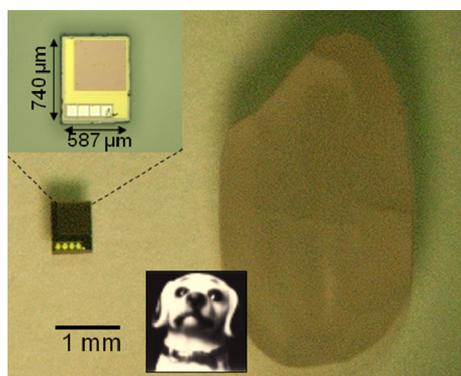


図3: 超小型 CMOS イメージングデバイスと撮像結果。米粒は大きさの比較用。

(3)分散システムの構築

(2)で述べた $0.35\mu\text{m}$ CMOS プロセスにより試作した超小型イメージングチップを 3 個用いて分散システムを試作した。チップを低ダメージで分割するために DRIE(Deep Reactive Ion Etching)を用いた。ポリイミド基板に実装後蛍光イメージングのために励起光除去用グリーンフィルタを塗布し、更に防水のためパリエコート全体に施した。図 4 は試作した分散システムの概観写真である。本システムを用いて 3 個のチップ各々の上に直径が $45, 20, 10\mu\text{m}$ の 3 種類の蛍光ビーズを載せ撮像を行った。図 5 は撮像結果である。良好な撮像結果を得ることができている。また撮像時の信号を解析することで、センサは最大 60 フレーム/秒(16.7 ms)で動作が可能であり、各センサ間の時間差は $15\mu\text{s}$ であることが実証できた。この時間差は脳内神経活動を計測するために問題がない値である。

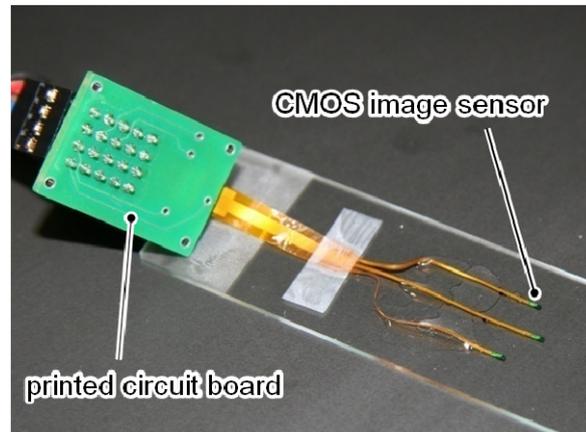


図 4: 超小型 CMOS イメージングデバイスを 3 個実装した分散型システムの外観写真。

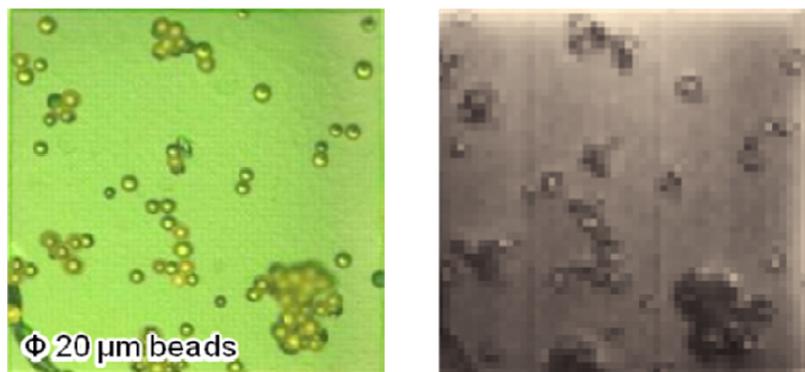


図 5: 超小型 CMOS イメージングデバイスを 3 個実装した分散型システムによる蛍光ビーズ撮像結果。左: 光学顕微鏡像。右: 本システムによる撮像結果。

6. 自己評価

当初目標とした内容はほぼ達成できたことと、さらに半導体生体インターフェイスに関して様々な研究者と議論を交わし、さらに新しい展開の芽を作ることができたことが評価できると判断する。特に生体内での 2 次元通信と生体伝導通信は今後重要な技術になると確信している。また先述のように技術調査委員会を発足させ国内での研究機運を高めていく組織を作ることができたことも大変良かったと思っている。今後はこの委員会をベースにさらに研究者と交流を深めこの分野を活性化し、また半導体メーカーを巻き込んで、日本初の高いオリジナリティを持つ有用な研究分野に育てていきたい。

7. POの見解

本研究はイメージングデバイスをマイクロチップ化し、脳内に埋込み、分散は位置し、脳内活動を観測しようとするものである。具体的には脳内埋植デバイスの無線化、小型化、分散アーキテクチャの提案であり、それぞれ計画された成果を得た。

将来展開としてイメージセンサーだけではなく電荷や化学物質などのセンサーを追加し、電圧／電流や化学物質などの刺激機能も搭載し、脳内のみならず他の臓器にも埋め込み生体内とのコミュニケーターとしての機能を狙っている。その段階では、生命科学、医学に新たな展開が期待される。それぞれの臓器での目的位置への埋込み、多量に埋込む場合の低侵襲性の確保などの難関がある。また、人体への蛍光剤投与には制約も大きく、イメージデバイスは利用が難しいと考えられ、今回のデバイスは動物実験に限られるものと思われる。

8. 研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

T. Kobayashi, A. Tagawa, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, Y. Hatanaka, H. Tamura, Y. Ishikawa, S. Shiosaka, J. Ohta, "Potentiometric Dye Imaging for Pheochromocytoma and Cortical Neurons with a Novel Measurement System Using an Integrated Complementary Metal-Oxide Semiconductor Imaging Device," Jpn. J. Appl. Phys., **49**, 117001 (7 pages), 2010.
DOI: 10.1143/JJAP.49.117001

(2)特許出願

研究期間累積件数： 1 件

発 明 者:小林 琢磨, 太田 淳, 塩坂 貞夫, 石川 保幸
発明の名称:生体情報収集システム及び該システムを用いた生体情報収集方法
出 願 人:国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学
出 願 日:平成 22 年 10 月

(3)口頭発表

①学会

国内 4 件, 海外 1 件

- ・桑山 将和, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, 「in vivo 脳神経イメージングデバイスのワイヤレス化の検討」, 第 57 回応用物理学関係連合講演会, 2010/03/17.
- ・小林 琢磨, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 畠中 由美子, 田村 英紀, 石川 保幸, 塩坂 貞夫, 太田 淳, 「バイオメディカルフォトニック LSI による培養神経細胞のオンチップ電位イメージング」第 57 回応用物理学関係連合講演会, 2010/03/17.
- ・水田 裕樹, 南 裕樹, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 畠中 由美子, 田村 英紀, 塩坂 貞夫, 石川 保幸, 太田 淳, 「脳内埋め込み型 CMOS イメージセンサを用いた in vivo 脳機能イメージングシステムの開発」, 電気学会全国大会, 2010/03/19
- ・徳田 崇, 太田 淳, 「CMOS 技術によるオンチップバイオイメージング・バイオインターフェースデバイス」, LSI とシステムのワークショップ 2010, 2010/05/18(招待講演).
- ・Takuma Kobayashi, Ayato Tagawa, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yumiko Hatanaka, Hideki Tamura, Yasuyuki Ishikawa, Sadao Shiosaka, Jun Ohta, Potentiometric dye imaging for pheochromocytoma and cortical neurons with a novel complementary metal-oxide semiconductor imaging sensor, Beyond Brain Machine Interface: From Senses to Cognition, 2010/06

②その他

国内 0 件, 海外 0 件

(4)その他の成果(受賞、著書、招待講演、特記事項等)

- ・J. Ohta, "Smart CMOS Image Sensors for Biomedical Applications," The 10th Emerging Information and Technology Conference (EITC-2010), 2010/8/15, Stanford, CA, USA. (Invited)
- ・J. Ohta, "Implantable Microelectronic Devices for Biomedical Applications," The 6th International Nanotechnology Conference on Communication and Cooperation (INC6), 2010/5/19, Grenoble, France. (Invited)