

人工視覚向け刺激電極材料・構造の
高性能化に関する研究

博士学位論文

藤澤 匠

2018年3月

奈良先端科学技術大学院大学

物質創成科学研究科

目次

第1章 序論.....	1
1.1 研究背景.....	1
1.2 眼の構造と視覚情報伝達の仕組み.....	2
1.3 網膜疾患.....	4
1.3.1 網膜色素変性症(RP :Retinitis Pigmentosa).....	4
1.3.2 加齢黄斑変性症(AMD : Age-related Macular Degeneration).....	4
1.4 目的.....	5
1.5 本論文の構成.....	5
第2章 人工視覚システムと刺激電極について.....	6
2.1 はじめに.....	6
2.2 人工視覚システムの原理.....	7
2.3 刺激方法.....	8
2.3.1 脳刺激型.....	8
2.3.2 視神経刺激型.....	8
2.3.3 網膜刺激型.....	9
2.4 人工視覚システムにおける刺激電極.....	11

2.5 電極性能評価方法	11
2.5.1 CV(Cyclic voltammetry) 測定	12
2.5.2 電極電位測定	12
2.5.3 電気化学インピーダンス測定 (EIS)	12
2.6 まとめ.....	13
第3章 高性能材料を使用した電極の作製と評価	14
3.1 はじめに.....	14
3.2 刺激電極の作製方法	14
3.2.1 スパッタリング IrO _x 平面電極 (SIROF) の作製方法.....	14
3.2.2 活性化 IrO _x 平面電極 (AIROF) の作製方法.....	16
3.2.3 TiN 電極の作製方法	18
3.3 刺激電極の性能評価方法.....	19
3.3.1 はじめに.....	19
3.3.2 Cyclic Voltammetry (CV) 測定	19
3.3.3 電極電位測定	20
3.3.4 EIS 測定.....	21
3.4 作製電極の特性評価	22
3.4.1 IrO _x 電極 (SIROF) の特性評価	22

3.4.2 活性化 IrO _x 電極 (AIROF) の特性評価	25
3.4.3 TiN 電極の特性評価	29
3.5 まとめ.....	33
第4章 電極の構造による刺激効率向上.....	34
4.1 はじめに.....	34
4.2 立体形状電極の作製と評価	34
4.2.1 スタッドバンプ立体電極の作製方法	34
4.2.2 スタッドバンプ立体電極の <i>in vitro</i> 環境下での性能評価	36
4.2.3 スタッドバンプ立体電極の <i>ex vivo</i> 環境下での性能評価.....	38
4.2.4 スタッドバンプ立体電極を用いた測定のまとめ.....	41
4.2.5 SU-8 による立体電極の作製と評価	42
4.3 電極性能の電極形状依存性の評価	50
4.3.1 様々な形状の電極を作る目的	50
4.3.2 様々な電極の作製方法	50
4.3.3 性能評価（形状の変化による特性評価変化）	53
4.4 まとめ.....	57
第5章 結論	58
5.1 成果	58

5.2 今後の展開	59
参考文献.....	61
研究発表目録	66
謝辞	68

第1章 序論

1.1 研究背景

人間は外界を感知するために、主に視覚・聴覚・触覚・味覚・嗅覚の5つの感覚から情報を得ている。このうち、視覚から得られる情報は、全体の83%を占めるとされており、眼の疾患はQOL(Quality of life)の低下に直結する。国内での身体障害者福祉法に基づく視覚障害者数は31万人とされている[1]。視覚障害の原因内訳を図1-1に示す。

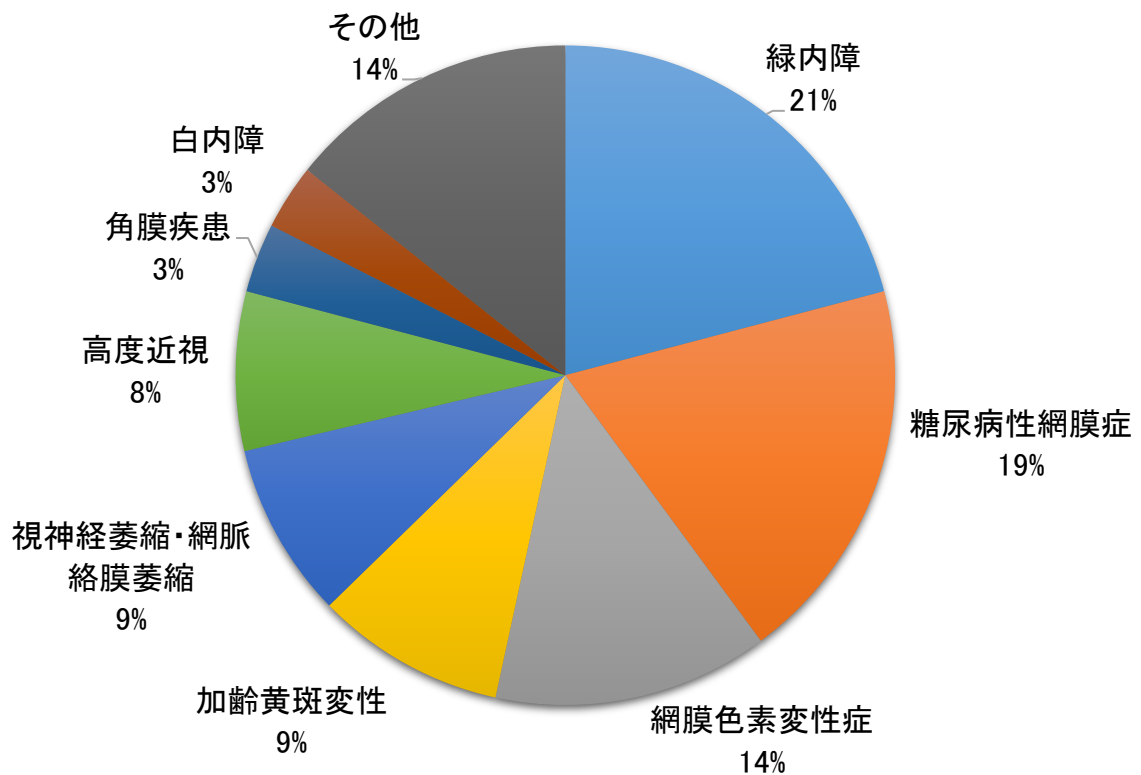


図 1-1 視覚障害原因疾患の内訳
[2007年厚生労働省調査研究班の調査報告書より]

このうち、ともに国の難病に指定されている網膜色素変性症と加齢黄斑変性を併せると視覚障害全体の2割以上を占める。また、視覚障害の年齢別有病率を見ると、図

1-2 に示すように年齢を重ねるにつれて有病率が増加していることが分かる[2].

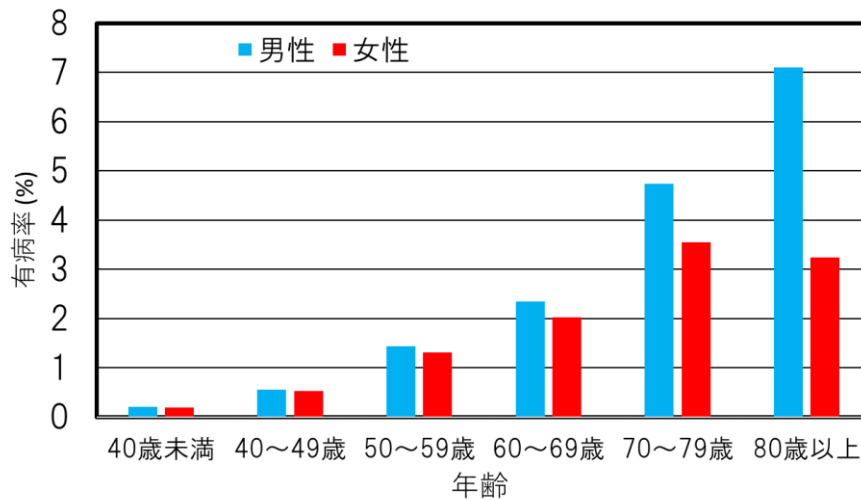


図 1-2 年齢と視覚障害有病率の関係[2]

現在、日本は全人口に占める 65 歳以上の割合が 26.7 %を超える超高齢社会であり [3], 今後高齢化の急速な進行に伴いこれらの疾患の有病者数も増加すると考えられ、効果的な治療法の確立が急務の課題となっている。

1.2 眼の構造と視覚情報伝達の仕組み

人間の視覚において重要な役割を果たす器官が眼球である。図 1-3 に眼球の断面模式図を示す。人の眼球は直径約 24mm の球形で、外側から強膜、脈絡膜、網膜の三種類の膜から構成されている。

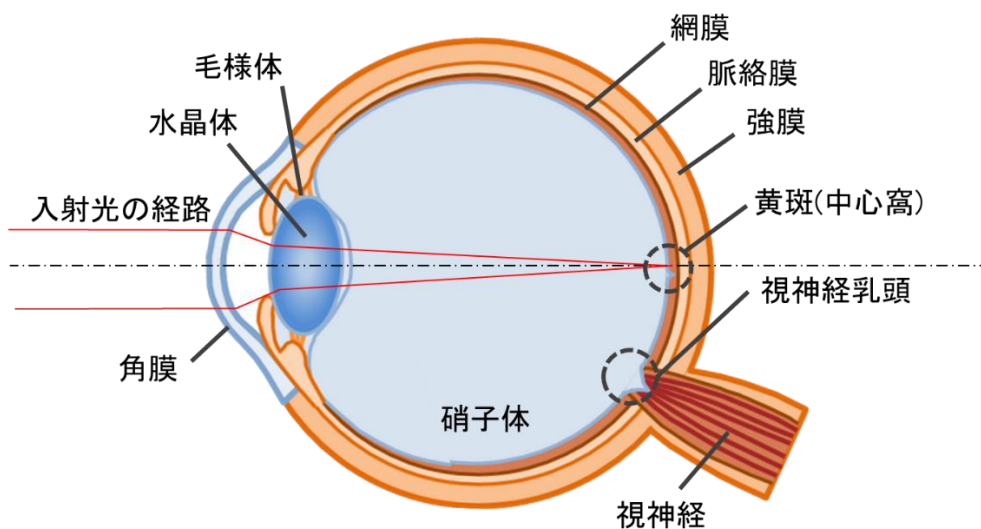


図 1-3 眼内の断面模式図

外界からの光はカメラのレンズに当たる角膜及び水晶体で屈折される。そして、瞳孔によって光量を調節した後に、硝子体を通り、網膜の神経細胞の層を透過して、眼底の網膜に結像する。網膜に到達した光は網膜内の視細胞で電気信号に変換され、双極細胞、網膜神経節細胞へと順に視覚情報が伝えられる。網膜神経節細胞の軸索は視神経を介して脳視覚野とつながっており、視覚情報はこの視神経を通して脳視覚野へと伝えられる(図 1-4) [4].

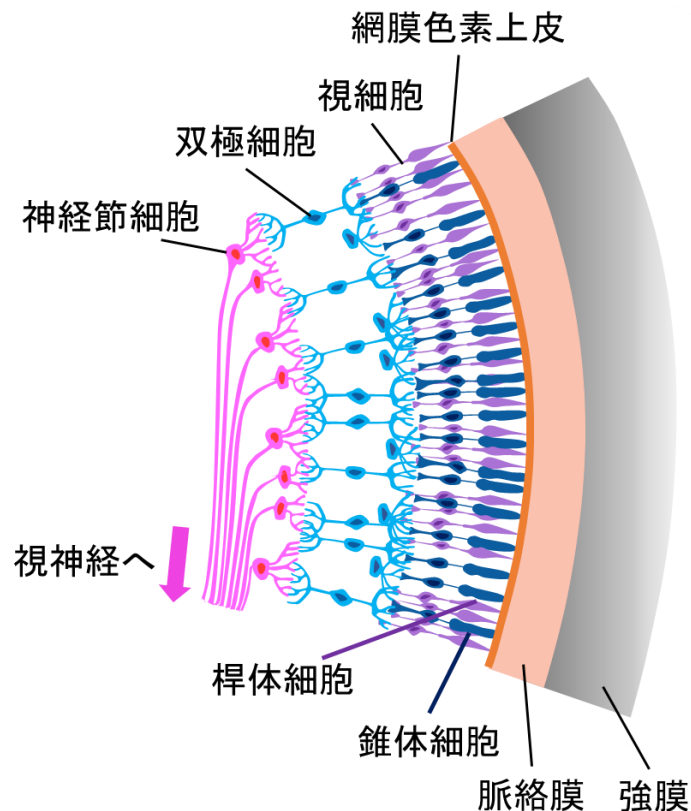


図 1-4 網膜周辺の細胞と組織

外部からの光を電気信号に変換する網膜は、視覚系において重要な組織である。網膜はカメラのフィルムに当たり、複数の細胞の層からなる厚さ 200~250 μm の薄い膜である。網膜を構成する細胞の中でも視細胞は光受容体であり、桿体細胞と錐体細胞に分けられる。錐体細胞は一つの眼内に 600 万個、桿体細胞は 1 億個ほど存在するとされている。錐体細胞は、明るいところで色の識別や形態を認識することに用いられる。一方、桿体細胞は、暗所で働き、色覚に関わらず暗視野に関与する[5]。2つの異なる点の弁別には 4 μm 離れた二つの視細胞が関わりとされており、視細胞は高い解像度を誇る。

眼球後端の後極近くには、黄斑と呼ばれる直径約 3mm の円形の部分があり、その

更に中心のくぼんだ約直径 1.5mm の部分を中心窩と呼ぶ。黄斑は網膜の中心部で視細胞が集中している部分であり、ものを注視するとき像を結ぶのも黄斑部である。このうち、黄斑周辺の特に中心窩には錐体細胞が多く分布する。一方桿体細胞は中心窩付近にはほとんど存在せず、その周囲に高い密度で存在し、中心窩からの距離が更に遠ざかると密度は再び低下する[6]。

このように様々な細胞などから構成される網膜は視覚系において重要な働きを担っている。疾患等により網膜が変性・消失すると不可逆的な視覚障害を生じることになり、QOL 向上の面でも効果的な治療法を確立することが急がれている。

1.3 網膜疾患

本節では、1.1 節にて取り上げた難治性の視覚疾患について詳しく記す。

1.3.1 網膜色素変性症(RP :Retinitis Pigmentosa)

網膜部分に異常をきたす進行性の疾患である。網膜色素変性症では、網膜を構成する細胞のうち、主に桿体細胞が障害を受ける。そのため、暗いところで物が見えにくくなったり、視野が狭まったりする。ビタミン A や循環改善薬の服薬などによって症状の進行を遅らせるという治療が行われているが、現在のところ根治につながるような有力な治療法はなく、網膜の機能を元に戻したり、確実に症状の進行を止める方法もないとされている[7]。

1.3.2 加齢黄斑変性(AMD : Age-related Macular Degeneration)

先進工業国の主な失明原因であり、日本でも高齢化により増加傾向にある。加齢に伴い網膜色素上皮と脈絡膜の間に老廃物が蓄積し、それにより網膜中心部の黄斑に障害が生じる疾患である。加齢黄斑変性には大きく分けて萎縮型と滲出型の 2 種類がある。滲出型は、蓄積した老廃物を吸収するために異常な新生血管が脈絡膜から網膜色素上皮の間に侵入して網膜が障害される疾患である。滲出型の加齢黄斑変性には薬物治療やレーザー凝固治療、光線力学的療法などの治療法がある。また、萎縮型は、蓄積した老廃物の影響で黄斑上の網膜色素上皮が栄養不足に陥り、徐々に萎縮していき視力低下に至る疾患である。この萎縮型の加齢黄斑変性には現在のところ有効な治療法はない[7]。

上記のような疾患に対しては、iPS 細胞等の再生医療により網膜内の神経細胞を再生する治療の可能性も模索されている[8]。また、残存神経細胞に遺伝子を導入して光感受性を与える研究[9-15]も進められているが、再生した神経細胞と残存する網膜内

神経回路との間のシナプス形成に関して解明すべき点や、長期に渡っての生体安全性の検証など克服すべき課題は多い。

1.4 目的

大阪大学大学院医学系研究科，株式会社ニデック，および奈良先端科学技術大学院大学のコンソーシアムでは人工視覚システムの中でも安全性などが高く評価されている STS (Suprachroidal-Transretinal-Stimulation, 脈絡膜上経網膜刺激) 方式を採用し，人工視覚システムによる失明した患者の視覚再建を目指している [16]。所属研究室では人工視覚システムのうち，刺激電極デバイスの開発を行なっている。これまで，省配線での多点刺激の実現を目指した CMOS チップ分散配置型デバイスの試作・評価を行なってきた [17]，高解像度な像を提供するために電極の高密度配置を目指して，CMOS チップ内蔵スマート電極デバイスの提案・試作を行なってきた [18-20]。一方，電極の高密度刺激を実現するためには小型かつ高い電荷注入能力を有した電極の開発も重要な課題である。小型かつ高い電荷注入能力を有する刺激電極の開発において，刺激電極の材料および形状は，網膜組織を安全に，効果的に，そして高密度に刺激するために考慮すべき重要な問題である。

本研究は，人工視覚システムにおいて電極の表面材料および形状の両面から検討を行い，小型で高性能な刺激電極の実現を目的とした。

1.5 本論文の構成

本論文の構成を以下に述べる。

- 第1章 本論文の背景である視覚疾患の置かれた状況と，失明疾患について述べた。目的の項では，人工視覚システムの高解像度化につながる高性能電極開発の必要性について述べた。
- 第2章 人工視覚システムの構成と，その様々な方式について述べる。また，人工視覚システムの高性能化における刺激電極の重要性とその評価方法に詳述する。
- 第3章 表面材料の面から刺激電極の高性能化について検討を行った。注目される様々な表面材料を用いた平面電極の作製方法と評価結果について述べる。
- 第4章 電極の立体化や形状面からの刺激電極の高性能化について検討を行った。様々な形状やサイズの立体形状電極の作製方法と評価結果について述べる。
- 第5章 本研究の成果と今後の展開について述べる。

第 2 章

人工視覚システムと刺激電極について

2.1 はじめに

脳と機械をコンピュータを介して接続し、直接信号をやり取りすることにより、人の感覚や運動機能を代替・補完する技術である BMI(Brain-machine interface)が、近年活発に研究されている。BMI は、脳信号を復号化（デコーディング）して外部機器に伝え、これらを考えるだけで操作することができる出力型 BMI と、外部機器で感知した信号を符号化（コーディング）して脳に伝え、感覚器や感覚神経を介さずに感覚を得ることにより、疾患や外傷により失われた身体機能を代替・補完する入力型 BMI の 2 つにわけることができる[4]。入力型 BMI としては、高度難聴者を対象とした人工内耳は早くから実用化され、世界で普及している人工臓器の一つである[21]。人工内耳は、蝸牛内部へ電極を埋植し、外部のマイクで収録した音声をもとに電気刺激することで、聴覚の補綴を図るものである（図 2-1）。人工視覚システムは、この人工内耳の仕組みを発展応用させたシステムである。

本章ではこの人工視覚システムの原理と方式について述べた後に、人工視覚デバイスの重要な要素である刺激電極について説明する。

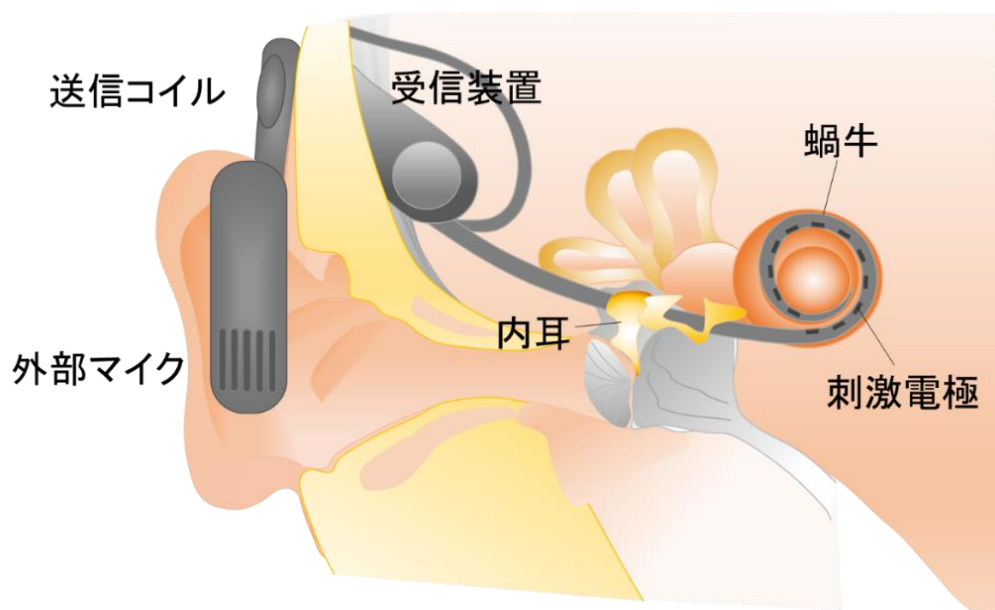


図 2-1 人工内耳の模式図

2.2 人工視覚システムの原理

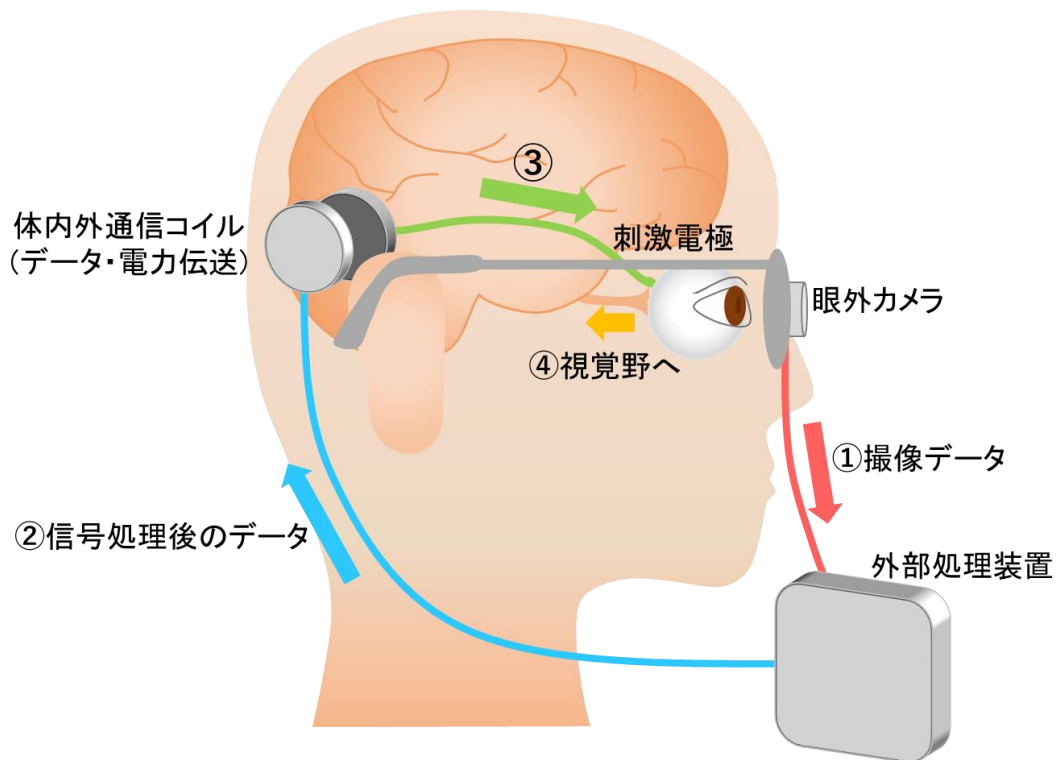


図 2-2 人工視覚システムの模式図

図 2-2 に人工視覚システムの基本構成を示す。眼の代わりにカメラを用いて外の景色を取得し、障害部位をバイパスして画像情報を視覚中枢へ伝えるのが基本的な流れである[4]。人工視覚システムについては、いくつかの方式にて研究開発が進められているが、本項では、所属研究室が対象としている対外撮像型の網膜刺激方式人工視覚システムを用いて説明を行う。

人工視覚システムを構成するデバイスは体内に埋植され駆動する装置と、体外で働く装置に大きく分けられる[22]。ここで、人工視覚システムを構成する各デバイスの働きを順を追って説明する。まず、眼外のカメラによって外部の風景を取得し、その情報が外部処理装置へ伝送される。外部処理装置では、刺激ターゲットとする細胞特有の刺激パターンへの変換等、網膜での情報処理のアルゴリズムに沿ったデータへのエンコーディングを行う。外部処理装置にて処理された信号は、体内装置を駆動させるための電力とともに、体外の一次コイルおよび体内の二次コイルを用いて体内装置に伝送される。伝送されたデータをもとに、眼球に埋植された刺激デバイスによって、機能不全となっている網膜細胞より後段の細胞を刺激する。その信号は、人間の本来持つ信号伝送路である視神経を通して脳視覚野に伝わり、

フォスフェンと呼ばれる疑似的な光覚を発生させる。

2.3 刺激方法

人工視覚デバイスは、刺激対象となる部位により、脳刺激型、視神経刺激型、網膜刺激型の3種に大別され、世界各国で研究開発が進められている[4]。本節では、それぞれの方式のもつ、対象疾患の広さや手術の難易度・リスク等の特徴について詳細に述べる。

2.3.1 脳刺激型

脳において視覚情報を司る領域である視覚野を直接刺激する方式である。古くより研究されている手法であり[23, 24]、眼球や視神経より後段で、視覚情報処理系の最後段にあたる視覚野を直接刺激するこの方式は、眼球や視神経などの広い範囲の疾患に対応可能であるという利点がある。一方、脳に刺激デバイスを設置するため、眼球等への埋植に比べて安全性の面でリスクが伴う。

また、レチノトピーの問題もある。例えば「A」という文字を電気刺激によって認識させる場合に、脳視覚野を「A」という形で刺激しても、認識される光点は「A」という形を成さない。このように、刺激の基となる画像と電気刺激による光点の再現位置との対応関係の事をレチノトピーという。脳刺激型では脳視覚野での刺激によって光点を感じる位置のマッピングを正確に解明し、基となる画像情報を脳視覚野での刺激に適した形に処理したうえで刺激しなければならないという問題点がある。

2.3.2 視神経刺激型

視神経は網膜からの出力細胞である神経節細胞の神経線維の束であり、眼球裏側の視神経乳頭から眼球外部へ伸び、脳の視覚野と接続している。この視神経軸索を電気刺激する方法が視神経刺激型である。視神経刺激型には、視神経軸索に電極を搭載した刺激アレイを巻きつけるカフ型刺激や、眼内からワイヤ型電極で視神経乳頭を刺激する方式等がある[25, 26]。

視神経刺激型では眼球より後段の視神経を刺激するため、眼球での様々なタイプの疾患に対応可能であるという利点がある。一方、脳刺激型と同じくレチノトピーの問題があり、視神経軸索での刺激位置と、再現される光点との位置関係を解明する必要がある。

2.3.3 網膜刺激型

眼球裏側の網膜上に刺激デバイスを埋植し電気刺激を行う方式であり、人工網膜とも呼ばれる[4]。1.3 節で述べたような疾患において、網膜外側（信号伝送路の前段）の細胞が機能不全となっても、網膜内側（信号伝送路の後段）の細胞は比較的残存していることが多く、その細胞を対象として刺激を行う。先に述べた2つの方式に比べて、視覚情報処理系の入り口である網膜に近い部分を刺激するため、レチノトピーを維持できるという大きな利点がある。また、埋植場所が眼球とその周辺に限定されることから、埋植デバイスに万が一不具合が起きた場合でも、重篤な身体障害につながりにくいという点で、長期埋植や手術の面で有利である。

網膜刺激型には、刺激電極の埋め込み位置の違いにより、主に次の3種類の方式の研究開発が進んでいる[22]。

2.3.3.1 網膜上刺激方式 (epi-retinal stimulation)

網膜と硝子体の間に刺激電極を埋植する方法である(図 2-3a)。網膜上刺激方式は人工内耳に近いシステムをそのまま使用可能であり、開発期間の短縮が期待できる[22]。また、刺激対象の網膜神経節細胞に近い部位に刺激電極を埋植できるため、刺激効率が良いという利点がある。アメリカでは Second sight medical products 社が Argus I 及び、その改良型である Argus II と呼ばれる網膜上刺激方式を用いた人工視覚システムを開発しており[27-32]、Argus II は欧州連合内での基準適合を示す CE マーク及び、アメリカ食品医薬品局 FDA の認可を受けている[33]。60 極の白金グレイ刺激電極を搭載した Argus II においては 2012 年の時点で最長 2.7 年に及ぶ長期埋植を伴う臨床試験も進められており[34]、装置を埋植した患者において歩行や文字の判読が可能になったことが報告されている[35]。また、ドイツの IMI(Intelligent Medical Implants) 社も網膜上刺激方式の人工視覚システムを開発しており[36]、150 極の刺激電極を搭載した IRIS II の商用化を進めている。

一方で、網膜上刺激方式は、刺激電極の固定が難しく、タックと呼ばれる小型のピンを用いて固定しなければならず、網膜組織に傷をつける恐れがある。また、手術に際して繊細な網膜組織に触れる必要があり、リスクを伴うという課題がある[4]。

2.3.3.2 網膜下刺激方式 (sub-retinal stimulation)

刺激電極を網膜と脈絡膜の間に埋植する方法である(図 2-3b)。この方式は、刺激電極が眼球内側を向いて固定されることから、刺激電極とともに集積化した受光素子を眼球内に置くことで、自然な眼球運動を活かせるという利点がある[4]。ドイツの Retina implant 社が、この網膜下刺激方式を採用した Alpha IMS とよばれる人工視覚

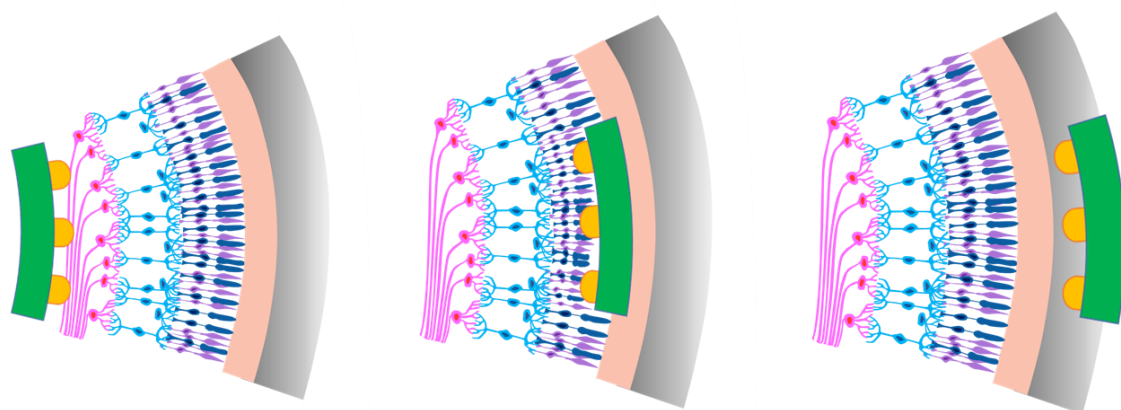
システムを開発しており[37]、1500個のTiN刺激電極と受光素子を集積化し搭載したデバイスの開発に成功している。Alpha IMSにおいても長期臨床試験が進められており、埋植した患者において歩行が可能になったという報告がなされている[38]。また、Alpha IMSは2013年にCEマークの認可を受けている。

一方で網膜下刺激方式では、埋植手術時に繊細な網膜組織を一時的に剥がす必要があり、手術の難易度が高い点や、脈絡膜から網膜への栄養供給が遮断されてしまう点などに課題がある[22]。

2.3.3.3 脈絡膜上一経網膜刺激方式 (STS : Suprachoroidal-transretinal stimulation)

大阪大学を中心として日本の研究グループにより考案された手法であり[16]、刺激電極を脈絡膜より外側の強膜部に留置する方法である(図2-3c)。網膜組織に触れる必要がないため手術が容易であり、網膜組織と比較して強い強膜組織に作製したポケットに刺激電極デバイスを埋植するため、固定が容易であるという利点がある。一方で他の方式に比べ、刺激対象である残存網膜細胞から離れた場所に刺激電極を埋植するため、刺激に大きな電流が必要となり、刺激電極サイズが大きくなる傾向がある[22]。

同様に脈絡膜上に電極を埋植する方式としては、オーストラリアの Bionic Vision Australia[39]と韓国のグループ[40]も、それぞれ開発を進めている。



(a) 網膜上刺激方式

(b) 網膜下刺激方式

(c) STS方式

図 2-3 各網膜刺激方式での刺激電極埋植位置の違い

2.4 人工視覚システムにおける刺激電極

人工視覚システムにおける刺激電極として十分に機能するためには、光覚を誘発するのに十分な電流を、生体組織に損傷を引き起こすことなく流すことができる高い電荷注入能力を有していることが必要となる。また、高い電荷注入能力を有した電極を開発することは、人工視覚システムの高解像度化を目的とする電極の小型化につながる。さらに、人体への埋植を目指した電極であるため、慢性的埋植下での高い耐久性や人体への影響を考慮した非毒性及び生体適合性を有していることが求められる[41]。

電極の材料として Pt は、刺激電極などで広く用いられている材料である。優れた生体適合性と安定性を有している点で優れており、従来の我々の研究でもデバイスに使用してきた。一方、比較的やわらかく、電荷注入能力が ($0.1\sim 0.35\text{ mC/cm}^2$) ほどと十分には高くない。

IrOx[42]は高い電荷注入能力を示す非毒性の材料であり、高い電荷注入能力を有する高性能な電極材料として注目されている。IrOx は酸化還元反応によって電荷を移動させることができ、中でも 3 価と 4 価の間の反応が支配的に起こると考えられており、特定の価数に固定できないことから IrOx と表記される。

IrOx の電極特性は、成膜方法やプロセス条件によって様々な性質が報告されており、金属イリジウムを電気化学的に陽極酸化させた活性化 IrOx(AIROF : Activated IrOx film)[43]や反応性スパッタリングによる堆積法を用いた SIROF(Sputtered IrOx film)[44]など様々な成膜方法が報告されている。

さらに、TiN[44]も電極材料として注目されている。TiN は生体埋め込み材料として広く使用されている。機械的、化学的安定性に優れているという点で魅力的な材料であり、耐食性や生体適合性に優れ、高い電荷注入能力を有している。

また、電極の幾何学的及び有効表面積を拡大することは、人工視覚システムの高解像度化を目指す中で、電極を小型化しつつ、電荷注入能力を維持するために有用な手段である。有効表面積を拡大する方法としては、レーザー加工により電極表面をポーラス化する方法などが報告されている[46]。

2.5 電極性能評価方法

電極の性能を評価する方法として様々な電気化学的手法がとられている。以下にその手法を示す。

2.5.1 CV(Cyclic voltammetry)測定

電極の電位を特定の範囲で走査し、応答電流の変化を測定する手法である。電気化学的な様々な情報を得ることができることから、電気化学分野で多用される。一般に作用電極、電圧値の基準とするための参照電極、作用電極との間で電流を流すための対向電極で構成される。

一般的な CV 測定では可逆的な反応が起こりにくい電位窓の範囲内で設定した2つの電圧値の間を 50-100 mV/s の低速で掃引し、作用電極と対向電極の間に流れる電流値の変化を測定する。測定された電流値を電位-電流密度という形でプロットしたものはサイクリックボルタモグラムと呼ばれる。この CV 測定においては酸化・還元や電解反応のような電気化学的な反応を観察することができ、CV 曲線上でのピークはこれらの電気化学反応と相関する。また、CV 曲線の閉区間面積を積分することで電荷蓄積能力(CSC : Charge storage capacity)を求めることができる[47]。CSC は電極における電荷蓄積容量で、電極に蓄積され電解液側に注入された電荷の総量を示している。よって CV 曲線の閉区間の面積が大きいほど、その電極は高い電荷貯蔵容量を有しており、電荷注入能力の面において電極として高い性能を有しているとみなすことができる。

2.5.2 電極電位測定

電極電位測定は、刺激電流パルスを用いて注入可能な最大電荷を推定するために使用される手法である。神経細胞への電気刺激において、刺激電流の印加により電極-電解質界面で細胞に有害な不可逆的な反応が起こらないかをあらかじめ確認することが重要である。電流パルス印加時に電極電位が電位窓の範囲を超えるような値をとると、電極の電気分解や水素が発生し、細胞へ悪影響を与えることにつながる。そこで、実際に人工視覚システムにおいて網膜細胞刺激に用いる双極性電流パルスを印加することで、電極電位が電位窓の範囲に収まる最大電流値を測定することができる。また、その時の電荷量を求めたものは電荷注入能力(CIC : Charge injection capacity)とし電極特性の評価の指標として用いることができ、CIC が大きいほど、高い電荷注入能力を有しており、電極として高い性能を有しているとみなすことができる。

2.5.3 電気化学インピーダンス測定(EIS : Electrochemical impedance spectroscopy)

電気化学インピーダンス測定は電極界面のインピーダンスの周波数応答特性を測

定する手法であり，電荷移動などを解明するための有力な手段の一つである．インピーダンスが低いほど材料ほど，小さな抵抗で多くの刺激電流を流すことができ，電極材料として優れた材料であると判断できる．測定では作用電極と対向極の間に微小な正弦波電圧を印加し，その間に流れる電流を測定する．得られた入力電圧および測定された電流の比からインピーダンスが計算できる．

2.6 まとめ

人工視覚システムの構成と，現在世界中で開発がすすめられている様々な方式について説明した．我々が研究を進めている網膜刺激型 STS 方式人工視覚システムは，様々な方式の中でも，レチノトピーや埋植時の安全性の面から高い利点を持つ方式である．

そして，人工視覚システムの中でも，刺激電極の高性能化について研究することはシステムの高解像度化を目指す上では非常に大きな意味を持つ．そして，様々な電気化学的手法によって，定量的に刺激電極の性能を評価することが可能である．表面材料や電極構造の面から刺激電極の高性能化を目指し，評価を行った結果を第3章以降に述べる．

第 3 章

高性能材料を使用した電極の作製と評価

3.1 はじめに

2.4 節で述べたように、高性能な材料を用いて高い電荷注入能力を有した電極を開発することは、人工視覚システムの高解像度化を目的とする電極の小型化につながる。そこで、電極の表面材料の違いが電極性能に与える影響を解明することを目的として、様々な高性能材料を成膜した平面電極を作製した。電極の作製プロセスとしては様々なものが報告されているが、本研究では既存の人工視覚デバイスに用いている CMOS 技術と親和性の高い反応性スパッタリングを用いた。高性能材料として注目されている TiN と IrO_x を成膜した平面電極を作製し、電気化学測定を行うことで性能評価を行い、従来のデバイスで電極として使用していた Pt 電極との性能比較を行った。さらに、IrO_x については、反応性スパッタリングにより作製した IrO_x(SIROF)及び、スパッタリングによって成膜した Ir を、電気化学的に活性化した活性化 IrO_x(AIROF)の両サンプルを作製・比較することで、成膜方法の違いが電極性能に与える影響も調査した。

本章では、各電極の作製方法及び、電気化学測定の結果を示す。

3.2 刺激電極の作製方法

3.2.1 スパッタリング IrO_x 平面電極(SIROF)の作製方法

図 3-1 にスパッタリング IrO_x(SIROF)平面電極の作成プロセスを示す。電極は CMOS チップ上の 65 μm 角(表面積 $4.23 \times 10^{-5} \text{ cm}^2$)の Al 電極上に作製した(図 3-1a)。Al 電極は外部と電氣的に接続するためのパッドと繋がっており、直接、電気化学測定を行うことができる構造とした。

まず、フォトレジスト(AZ 5214E, Merck Performance Materials)を CMOS チップ上にスピコートし、フォトリソグラフィーによって電極部分のみを露出させる形でチップ全体をカバーした(図 3-1b)。フォトレジスト断面は、リフトオフしやすいように逆 V 字型になるように条件を調整した。フォトリソグラフィーによって電極部を露出させた CMOS チップをスパッタ装置にセットし、電極基板側に電圧を印加す

ることで基板表面のクリーニングを行う逆スパッタを行い，露出した Al 電極表面を清浄した．次に IrOx 膜と Al 電極間の密着性を高めるための Ti 密着層（200 nm）を成膜し，O₂ ガスを用いた反応性スパッタリングによって IrOx 膜（1μm）を成膜した．表 1 にスパッタリング条件を示す．成膜した CMOS チップをフォトレジストリムーバー（AZ Remover 100, Merck performance materials）に 80°C で浸漬させ，図 3-1d に示すようにリフトオフプロセスによって膜をパターンニングした．図 3-2 に作製した平面電極の顕微鏡写真を示す．

また，比較のための Pt 平面電極も作製した．Pt 平面電極は，IrOx 平面電極と同様の手順により作製し，IrOx に代わり Pt を成膜した．Pt のスパッタリング条件も併せて表 3-1 に示す．

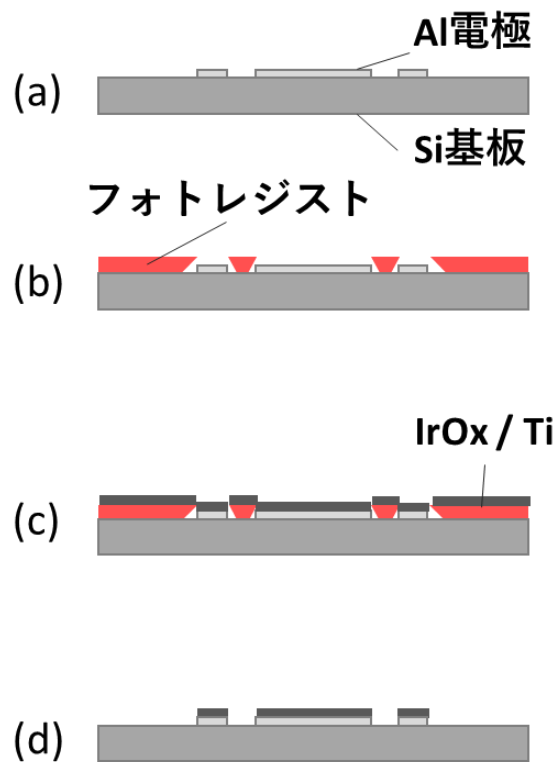


図 3-1 IrOx 平面電極(SIROF)の作製プロセス

表 3-1 IrOx および Pt 平面電極のスパッタ条件

	逆スパッタ	Ti	IrOx	Pt
ガス	Ar	Ar	O ₂	Ar
ガス流量	10 sccm	20 sccm	10 sccm	20 sccm
圧力	1.0 Pa	0.6 Pa	1.0 Pa	0.6 Pa
電力	RF 50W	DC 100W	RF 200W	RF 200W
時間	1 min	5 min	60 min	10 min

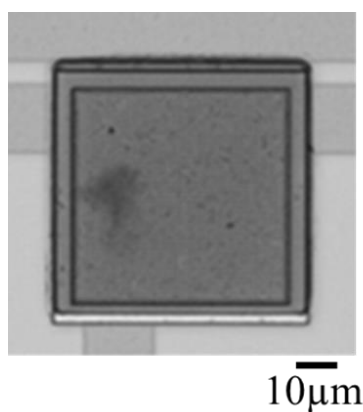


図 3-2 IrOx 平面電極の表面顕微鏡写真

3.2.2 活性化 IrOx 平面電極(AIROF)の作製方法

活性化 IrOx 平面電極は反応性スパッタによって作製した Ir 電極を，電氣的に活性化する方法で作製した．0.17 mm 厚のカバーガラスを基材とし，反応性スパッタを用いて Ir の成膜を行った．カバーガラスをスパッタ装置（CFS-4ES-231 SHIBAURA）にセットし，カバーガラス表面の清浄のために逆スパッタリングを行った．次に，Ir 膜と基材との密着性を向上させることを目的として Ti の密着層の成膜を行い，Ir の成膜を行った．各スパッタリング条件を表 3-2 に示す．

表 3-2 活性化 IrO_x 平面電極 (AIROF) 向け Ir 膜のスパッタ条件

	逆スパッタ	Ti密着層	Ir
ガス	Ar	Ar	Ar
ガス流量	10 sccm	20 sccm	10 sccm
圧力	1.0 Pa	0.6 Pa	1.0 Pa
電力	RF 50W	DC 100W	RF 100W
時間	1 min	5 min	80 min
厚さ		200 nm	1 μm

その後、成膜サンプルの表面直径 8 mm の円形部分がリン酸緩衝水溶液(PBS: Phosphate buffered saline)中に電極として露出するように治具にセットした(図 3-3)。活性化用の実験系は、Ag/AgCl 電極を参照電極、Pt ワイヤを対向電極としてリン酸緩衝生理食塩水中で三電極系となるように構築した。事前実験により活性化に適していると判断した、パルス幅 1 sec, 印加電圧 1 V~-1V, デューティー比 50% の矩形波の電圧パルス波形をファンクションジェネレータ(Tektronix AFG3252)によって生成し、ポテンシオスタット(Metrohm Autolab PGSTAT204)を用いて所定の時間印加し、Ir 膜の活性化処理を行った。電圧パルスの印加時間を 2000 秒, 4000 秒, 8000 秒, 9000 秒, 10000 秒とし、それぞれの時間電圧パルスを印加し、活性化した AIROF 電極を作製した。

活性化によって電極表面には堆積膜に亀裂が入ったような黒青色の IrO_x が成膜され、活性化時間が長いほど濃い黒青色の IrO_x 膜が得られた(図 3-4)。活性化による IrO_x の生長機構については、活性化における電位走査によって Ir 金属上に緻密な酸化物を成膜されていくと考えられており、まず緻密な IrO₂ が成長し、活性化波形の電圧が 1V 近傍になると IrO₂ 層外側が水和される。そして、酸化物の一番下の層が残り、さらに電位走査を繰り返すことにより、水和酸化物の蓄積が起こる。このように二重構造の被膜が成膜されたと考えられる [48,49]。

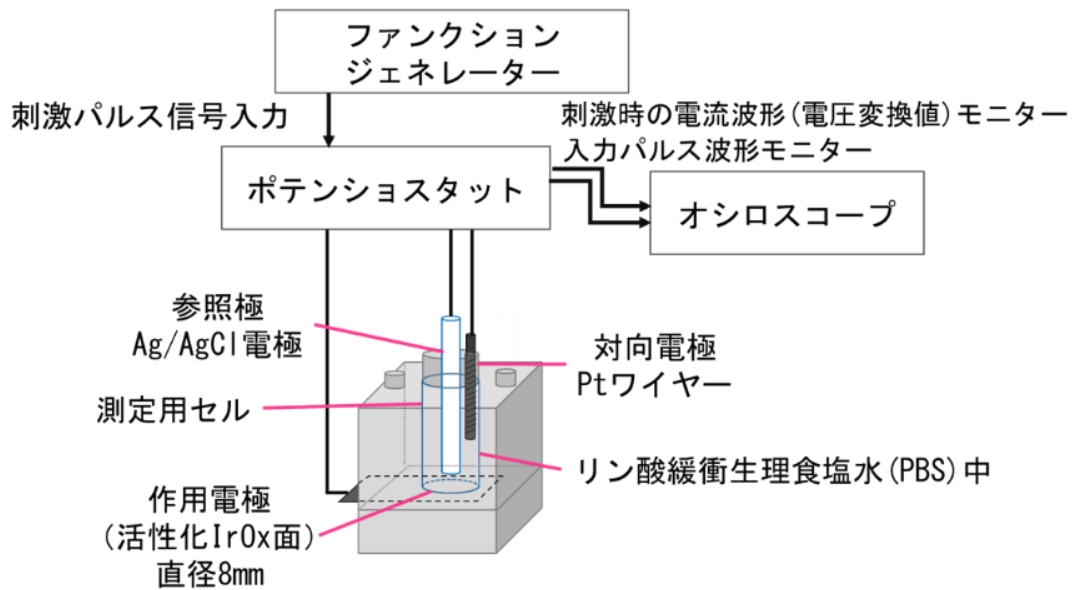


図 3-3 活性化 IrO_x 平面電極 (AIROF) の活性化系

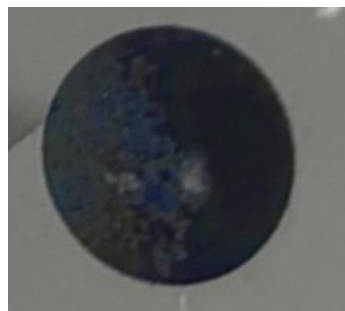


図 3-4 活性化 IrO_x 電極表面

3.2.3 TiN 電極の作製方法

高い窒素雰囲気下での反応性スパッタを用いて TiN 平面電極を作製した。0.17mm 厚のカバーガラスを基材とし、スパッタ装置にセットした。逆スパッタによりカバーガラス表面を清浄後、Ti 密着層、TiN 層の順に成膜を行った。反応性スパッタリングでは、成膜条件を変化させることで TiN 層の膜質を制御可能である。成膜条件の変化による電極性能の違いを調査するために、先行研究を参考に成膜時雰囲気とプロセス圧力を変化させた 3 種類の電極を作製した[50]。各スパッタリング条件を表 3-3 に示す。

表 3-3 TiN のスパッタリング条件

	逆スパッタ	Ti密着層	TiN条件A	TiN条件B	TiN条件C
Ar ガス流量	10 sccm	20 sccm	8 sccm	8 sccm	0 sccm
N ₂ ガス流量	—	—	2 sccm	2 sccm	10 sccm
圧力	1.0 Pa	0.6 Pa	0.5 Pa	5 Pa	0.5 Pa
電力	RF 50W	DC 100W	DC 500W	DC 500W	DC 500W
時間	1 min	5 min	60 min	60 min	60 min

3.3 刺激電極の性能評価方法

3.3.1 はじめに

作製した電極について、生体内で電気刺激を行った際の電極性能を評価するために、生体内を模擬した環境としてリン酸緩衝生理食塩水(PBS)を用いて電気化学的測定を行った。本節では、それぞれの電気化学測定による評価方法について述べる。

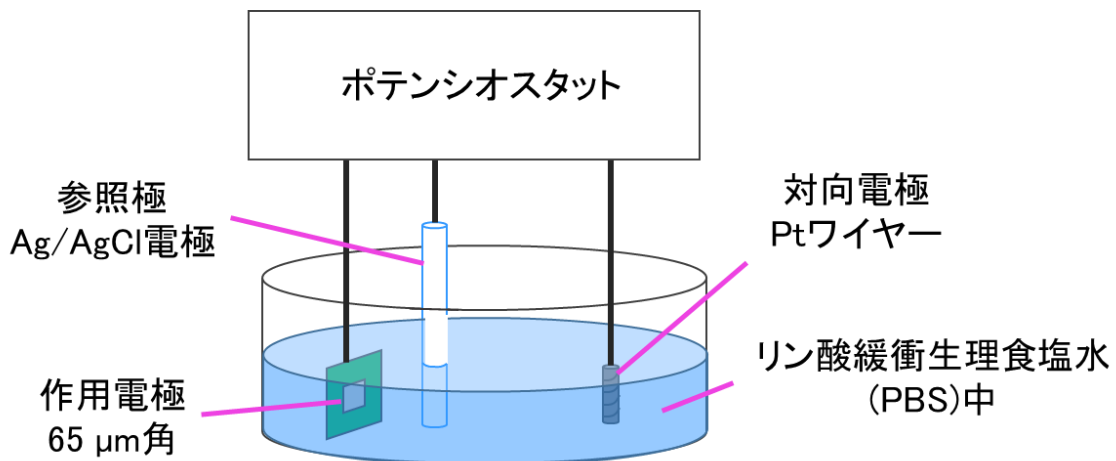
3.3.2 Cyclic Voltammetry (CV)測定

電気化学的な基礎特性を評価するため CV 測定を行った。CV 測定の実験系を図 3-4 に示す。CV 測定は、作製した電極を作用電極、Ag/AgCl 電極を参照電極、Pt ワイヤを対向電極として用いて、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)中で三電極系を構築し測定した。

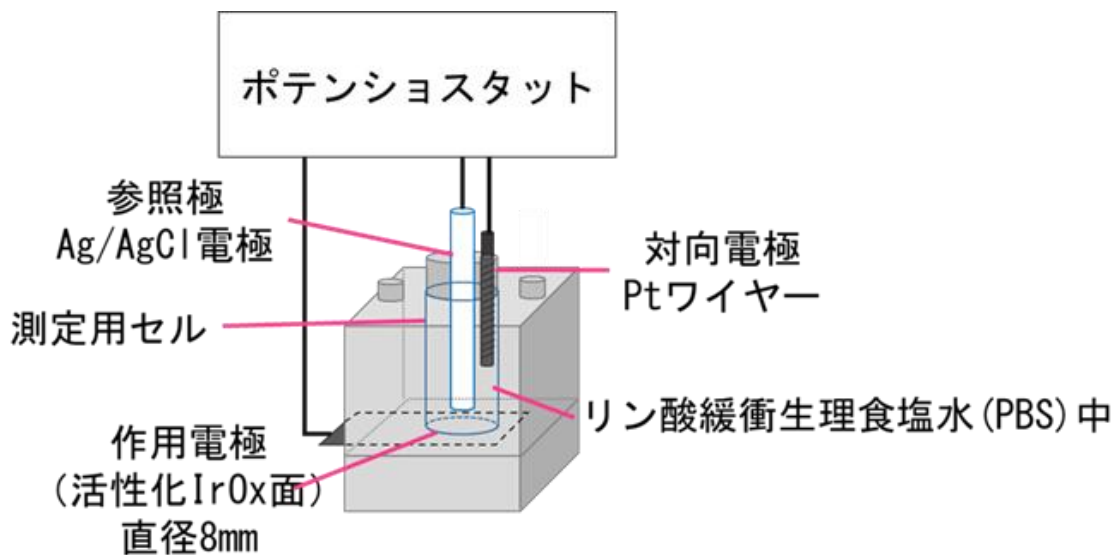
CMOS チップを基板とした 65 μm 角の IrO_x 平面電極(SIROF)及び Pt 平面電極は、電極部をビーカーに浸し図 3-5 a に示す実験系を用いて測定した。また、カバーガラスを基板とした TiN と活性化 IrO_x(AIROF)電極に関しては、作製した電極サンプルに導電性ペーストにより金属リード線を電氣的に接続した後に、図 3-5 b に示すような治具に固定し、直径 8mm の円形表面が作用極として働くようにセットした。どちらの測定系においても三電極をポテンシオスタット (PGSTAT204、Metrohm) に接続後、電極の水素過電圧や酸素過電圧、電極の溶解などの可逆的な反応が起きづらい電位窓の範囲内で三角波を掃引し、電極サンプル (作用電極) と対向電極の間に流れる電流変化を測定した。CV 曲線は電圧パルスが 3 サイクル掃引後の電極状態が安定した状態の値を計測した。測定には以下の条件を用いた。

電位走査範囲 IrO_x : -0.65~0.8 V, Pt : -0.6~1.05 V, TiN : -0.85~0.85 V,

電位走査速度 : 50 mV/s



(a) CMOS チップベースの 65 μm 角平面電極の CV 測定系



(b) カバーガラスベースの直径 8mm の円形平面電極の CV 測定系

図 3-5 CV 測定の実験系

3.3.3 電極電位測定

図 3-6 に電極電位測定の測定系を示す。電極電位測定は、CV 測定と同様の三電極法を用いて行った。電気刺激装置によって生成した両極のバイフェージック波形の電流パルスを対向電極と作用電極との間に印加した。アノードパルスから印加するアノードパルスファーストパルス (AF)、カソードパルスから印加するカソードパルスファーストパルス (CF) を用いた。

アーストパルス (CF) の 2 パターンの波形を用いて測定を行った。電流パルスは正極負極ともに 0.5 ms 間電流を印加し、正極と負極の間に 0.3 ms のインターパルスを設定した。電流波形をファンクションジェネレータ (AFG63252 日本テクトロニクス) で生成後、参照電極を基準とした作用電極の電極電位を電位計 (PGSTAT204、Metrohm Autolab) によって測定し、電位が電位窓の範囲内に収まる最大電荷量を算出した。

また、測定に際しては電解液の抵抗によって引き起こされる電圧降下の電位差を考慮する必要がある。電位差は通電する電流値に比例するが、測定後に IR 補正を行うことで電極電位を正確に読み取った。本測定では、インターパルスの間は電極電位が 0 V となるため、この間の電流値を読み取ることで作用電極と対向電極間の溶液抵抗を実測値から差分した。

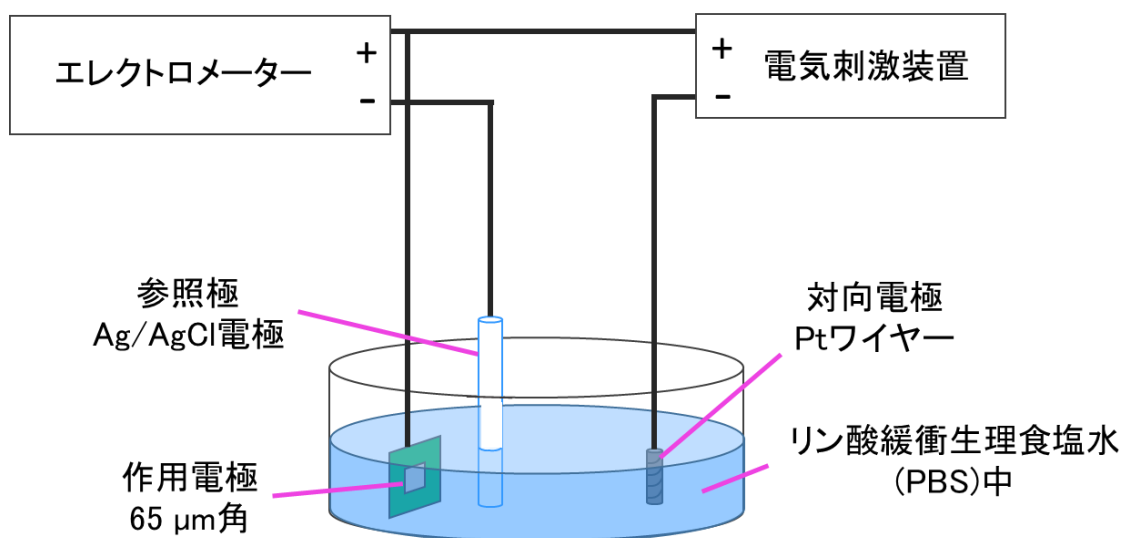


図 3-6 電極電位測定の実験系

3.3.4 EIS 測定

EIS 測定は HIOKI 3532 LCR HiTESTER を用いて、対向電極には Pt ワイヤを使用した。作用電極と対向電極の間に 0.1 Vrms の振幅の交流信号を印加し、42 Hz から 100 kHz までの間の 16 の周波数におけるインピーダンスを計測した。

3.4 作製電極の特性評価

3.4.1 IrOx 電極(SIROF)の特性評価

図 3-7 に、IrOx および Pt 平面電極の CV 測定の結果を示す。また、CV 曲線の閉領域を積分することによって計算した CSC 値を表 3-4 に示す。IrOx 平面電極の CSC 値は、Pt 平面電極の 12 倍の CSC を示し、Pt に比べて優れた電極性能を示すことが分かった。

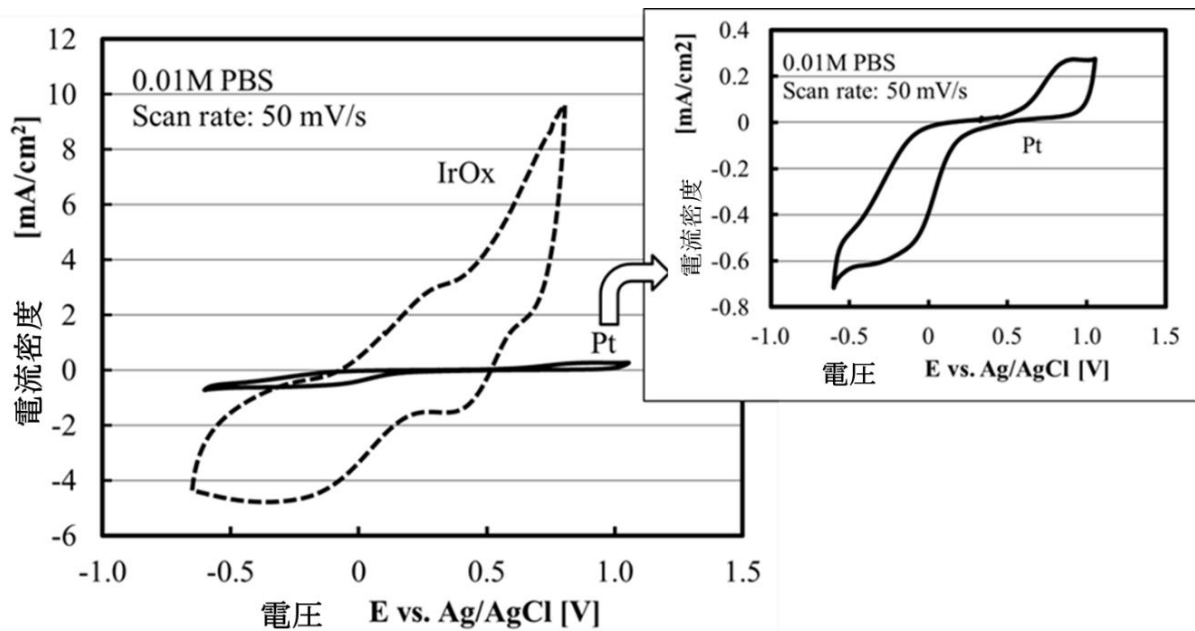


図 3-7 IrOx 及び Pt 平面電極の CV 測定結果

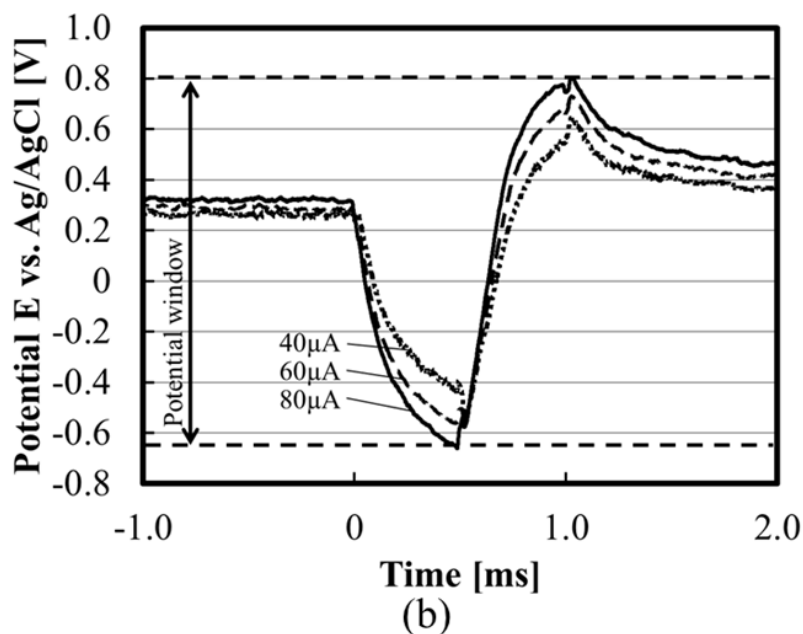
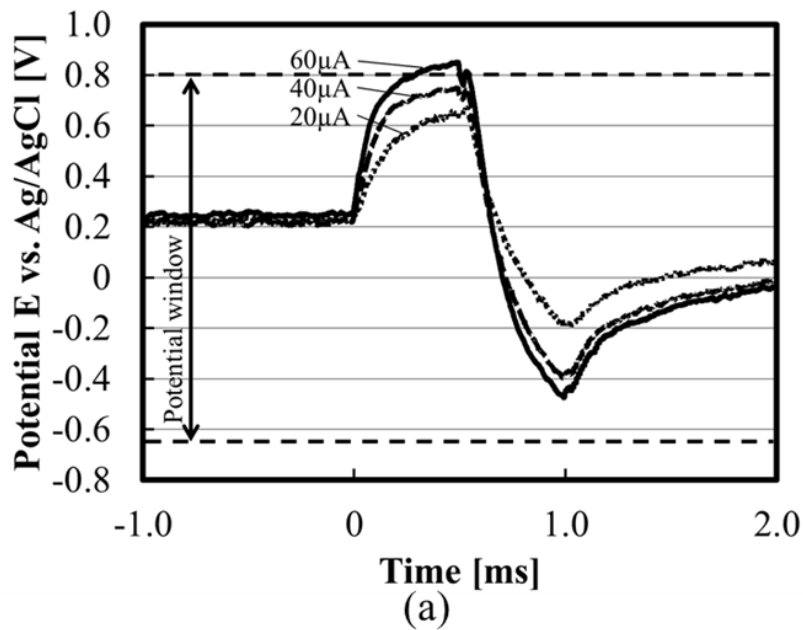
表 3-4 IrOx 及び Pt 平面電極の CSC

	CSC [mC/cm ²]
IrOx	110
Pt	9.4

図 3-8 に、IrOx 電極の電極電位測定の結果を示す。アノードファースト (AF) 二相パルスにおける電極電位は、60 μ A のパルスで電位窓の正側の限界である 0.8 V に達し、最大許容電流は 60 μ A と見積もることができた。

これより 0.5 ms のパルスで電荷量が 0.03 μ C であると求めることができた。電極の幾何学的表面積は 4.23×10^{-5} cm² であり、電極の単位面積当たりの CIC は 0.71 mC/cm² であった。同様に、カソードファースト (CF) パルスにおける最大許容電流は 80 μ A であり、単位面積当たりの CIC は 0.95 mC/cm² であった。表 3-5 に、Pt 電

極にて測定された CIC と合わせて示す。IrO_x 電極の CIC は Pt 電極と比べて、AF パルスの場合 6 倍、CF パルスの場合 1.6 倍大きな値を示した。AF パルス印加時と CF パルス印加時における最大印加電流値が異なるのは、IrO_x の電位窓の上限が 0.8V、下限が-0.65V と偏りがあるためである。また、AF パルス印加時と CF パルス印加時では、電極界面において起こる酸化還元反応の順序が異なることも影響を与えていると考えられる。



- (a) アノードファースト(AF)バイフェージックパルス
- (b) カソードファースト(CF)バイフェージックパルス

図 3-8 IrO_x 平面電極(SIROF)の電極電位測定結果

表 3-5 IrOx 及び Pt 平面電極の最大許容電流値と CIC

	Maximum current [μA]		CIC [mC/cm^2]	
	AF	CF	AF	CF
IrOx	60	80	0.71	0.95
Pt	50	10	0.12	0.59

測定により求めた CSC および CIC より，IrOx が Pt よりも高い電極性能を示すことがわかった．また，Pt と IrOx (SIROF) の電極性能を比較すると，CIC より CSC の結果において数値に大きな開きが出た．CIC 測定に用いるパルス電流には高周波成分が含まれるため，CIC は高周波領域における電極性能も示す．そのため，電極性能の差は、周波数増加とともに減少すると考えた．

そこで，IrOx と Pt の平面電極の電気化学インピーダンス測定を行った．この測定には CMOS チップ上の $65\ \mu\text{m}$ 角の電極ではなく，カバーガラス上に IrOx と TiN をそれぞれ成膜した直径 8mm の円形電極を用いた．図 3-9 に， $10\ \text{kHz}$ 以下の IrOx 平面電極及び Pt 平面電極のインピーダンスを示す．EIS 測定の低周波域では、電極材料は容量性の挙動を示すため，優れた電極性能を持つ材料は大きなキャパシタンスを持ち低いインピーダンスにつながる．一方，高周波域で測定されたインピーダンスは電解質抵抗とみなすことができる．本測定により，低周波数域では IrOx 平面電極が Pt 平面電極に比べ大幅に低いインピーダンスを示すが， $10\ \text{kHz}$ に近づくとつれ，その差は小さくなることが分かった．

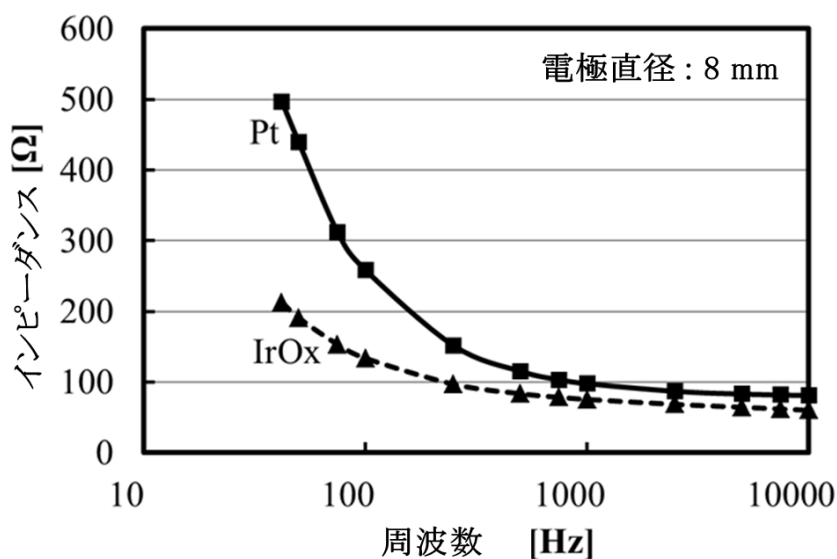


図 3-9 IrOx 及び Pt 平面電極のインピーダンス測定結果

3.4.2 活性化 IrO_x 電極(AIROF)の特性評価

図 3-10 に、活性化 IrO_x 平面電極(AIROF)の CV 測定の結果を示す。また、CV 曲線より求めた CSC 値を表 3-6 に示す。

表 3-6 より、電気化学的に活性化を行った AIROF 電極では、活性化の時間によらず、活性化前の電極より大きな CSC 値をとり、活性化により電極性能が向上していることが確認できた。

また、活性化時間の長さに着目すると、4000 秒を超える活性化によって、スパッタリングを用いて作製した IrO_x 平面電極 (SIROF) よりも大きな CSC を示し、優れた電極性能を有することが分かった。また、活性化時間が長くなるほど CSC は大きくなり、8000 秒間活性化を行った AIROF 電極において、SIROF 電極の約 2 倍の CSC を示した。

CV 曲線においては、酸化・還元や電解反応のような電気化学的な反応と曲線のピークは相関する。AIROF と SIROF の CV 曲線を比べると、AIROF の CV 曲線の方がピークが大きく、より凹凸のある形状となっていることから、AIROF では電極界面においてより活発な反応を伴う異なるメカニズムの酸化還元反応が起きており、化合物として異なる IrO_x が成膜されている可能性がある。そのため、今後 X 線回折測定等により成膜された IrO_x の解析を行い、電極として高い性能を示すメカニズムを解明する必要があると考えられる。

一方、活性化時間を 8000 秒より長くすると CSC は減少した。これは、活性化時間が延びることにより、下地である Ir に悪影響を及ぼし、電極性能が低下するのではないかと考えた。

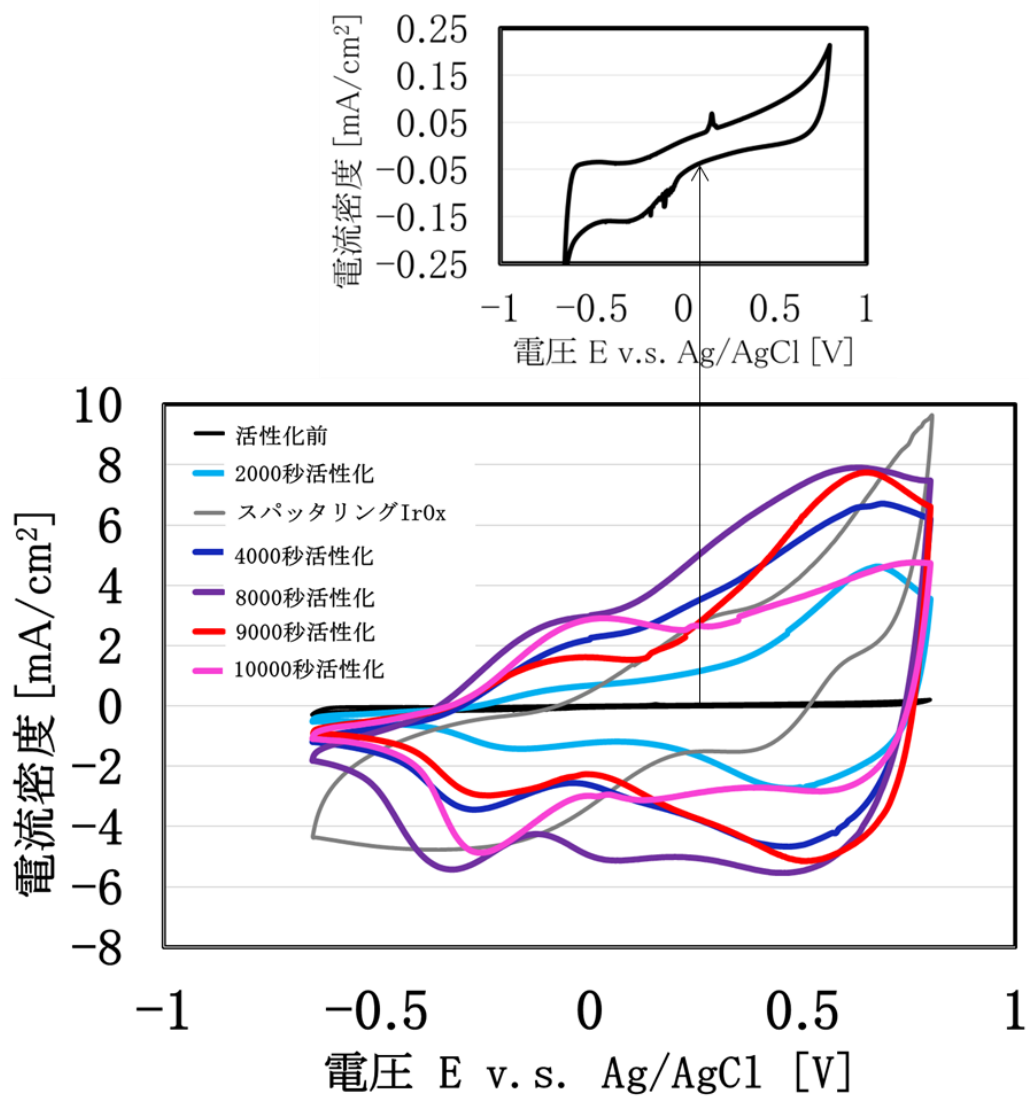


図 3-10 活性化 IrO_x(AIROF)の活性化時間別の CV 測定結果

表 3-6 活性化 IrO_x(AIROF)の活性化時間別の CSC

	CSC (mC/cm ²)
活性化前	2.7
2000秒活性化	76.2
4000秒活性化	158.7
8000秒活性化	223.5
9000秒活性化	149.2
10000秒活性化	137.7
スパッタリングIrO _x (SIROF)	113.9

そこで、2000 秒及び、8000 秒間活性化した AIROF 電極の表面 IrO_x を除去し、下地である Ir を対象とした CV 測定を行った。CV 測定の結果を図 3-11 に、CV 曲線より求めた CSC を表 3-7 に示す。

電極表面の IrO_x の除去により、活性化の時間によらず CSC は大きく減少した。このことから、電気化学的活性化による電極性能の向上に、電極表面に成膜された IrO_x が大きく関与していることが分かった。また、IrO_x 除去後の CSC を比較すると、活性化時間によらず大きな差は確認できなかった。このことから、活性化時間を長くしても、下地である Ir には大きな影響を及ぼさないことが分かった。

本実験により得られた IrO_x の構造は、水和した水酸化物が八面体の環状構造中に含まれるような形で集積しており、ゲルまたは重合体であると考えられる [51]。活性化時間を伸ばしていくことによる電極性能の低下に関しては、この微細な水和物層が厚くなっていくことにより、層内に含まれる微細な空孔が増加し、層全体での導電率が低下することが原因ではないかと考えられるが、今後 AIROF 電極表面に対する原子間力顕微鏡による測定や、電極電位測定など追加の測定を行うことで、更に詳細な原因が明らかになると考えられる。

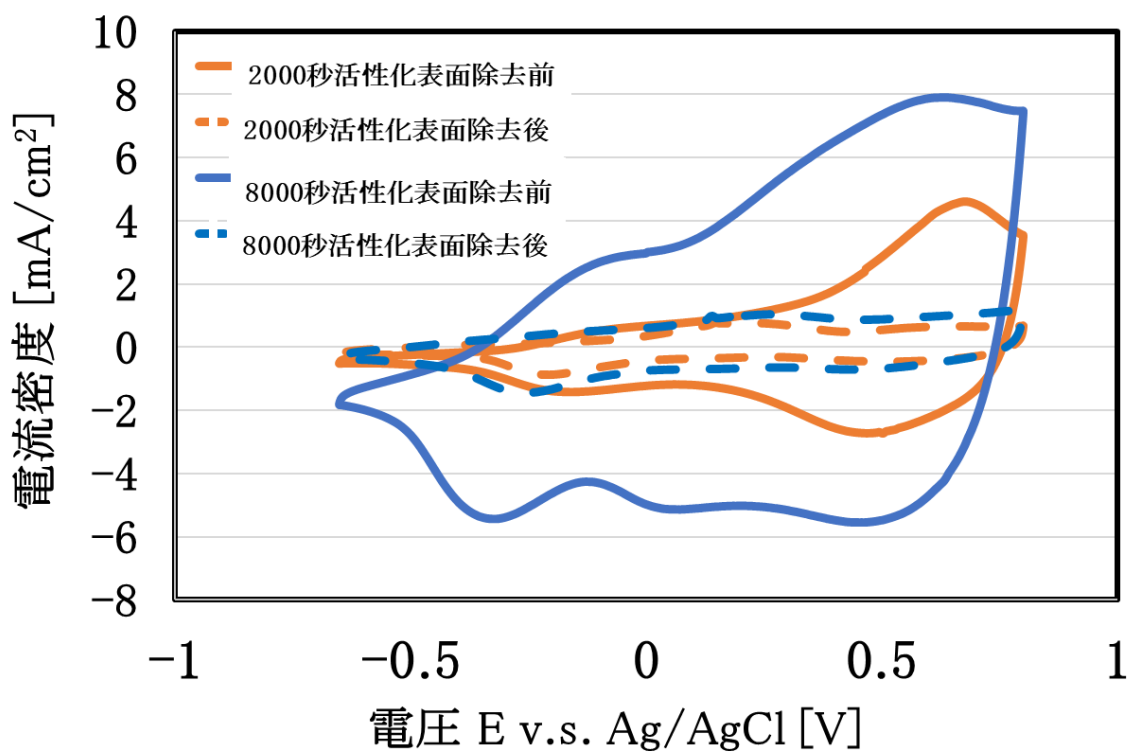


図 3-11 AIROF 表面の IrO_x 除去後の Ir 下地の CV 測定結果

表 3-7 AIROF 表面の IrO_x 除去後の Ir 下地の CSC

	CSC (mC/cm ²)
2000秒活性化 表面除去前	76.2
2000秒活性化 表面除去後	22.6
8000秒活性化 表面除去前	223.5
8000秒活性化 表面除去後	37.9

3.4.3 TiN 電極の特性評価

図 3-12 に TiN の CV 測定の結果を示す。また、そこから求めた CSC を表 3-8 に示す。

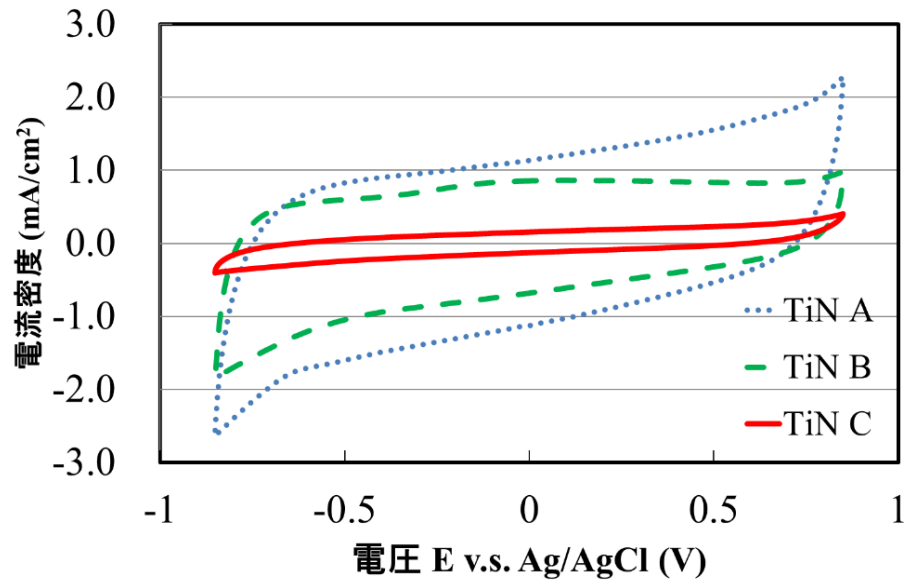


図 3-12 TiN の CV 測定結果

表 3-8 TiN の CSC

	CSC (mC/cm ²)
TiN 条件A	47.6
TiN 条件B	47.4
TiN 条件C	8.9
SIROF	110

CV 測定の結果より、Ar 及び N₂ 雰囲気下で低いプロセス圧力下で成膜した、条件 A の TiN 電極で最も大きな CSC を示した。また、SIROF 電極の CSC と比較すると、条件 A の CSC は SIROF 電極の約半分であった。

次に TiN 電極の EIS 測定結果を図 3-13 に示す。すべての TiN 電極において SIROF 電極よりも低いインピーダンスを示した。しかし、各 TiN 電極の測定結果の間に大きな差は認められなかった。今後さらにサンプル数を増やしての測定が必要であると考えられる。

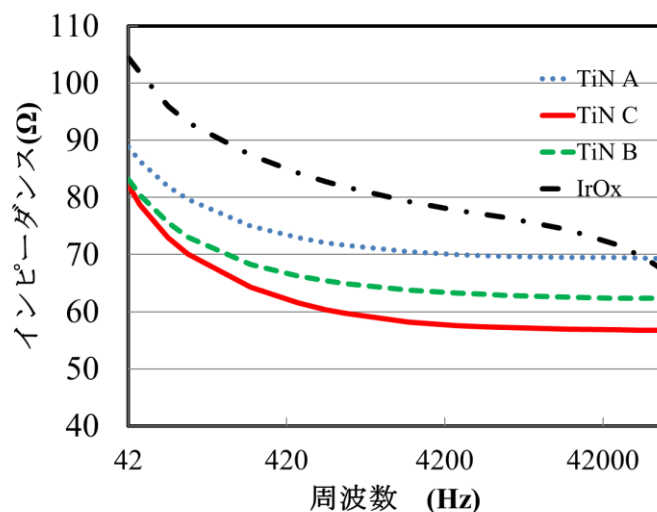
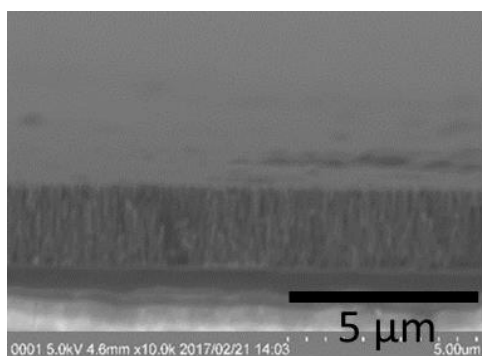
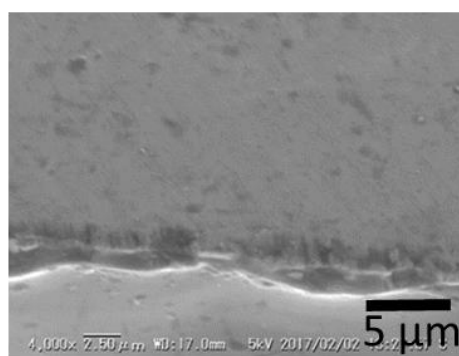


図 3-13 TiN の EIS 測定結果

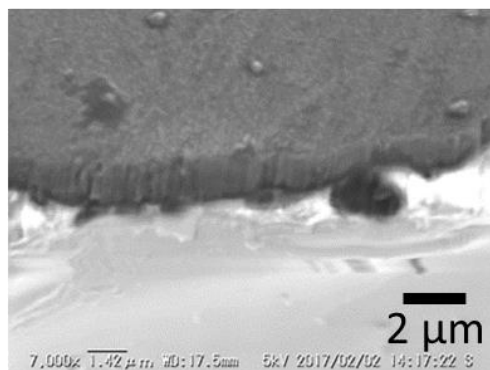
次に、TiN 電極の断面構造の観察を行った。各 TiN 電極の断面 SEM 像を図 3-14 に示す。SEM 像より、条件 A、条件 C、条件 B の順に膜厚が厚く、特に条件 A の TiN 電極の膜厚が他の 2 条件と比べても特に厚いことが分かった。また、TiN 電極は微細な柱状構造が集まって構成されていることが確認でき、条件 A の TiN では、緻密な柱状構造をとっていることが確認できた。



(a)条件A



(b)条件B



(c)条件C

図 3-14 TiN 断面の SEM 像

この微細な柱状構造において、深さ方向の途中で組織構造が変化していることが確認できたため、柱状構造の深さ方向での TiN の組成の変化の有無を確認するために SIMS 測定を行った。

SIMS は、 Cs^+ や O_2^+ 等のイオンを試料表面へ照射することでスパッタリングし、それにより真空中に放出された二次イオンを検出する。検出した二次イオンの各質量における検出量を測定することで、試料中に存在する元素およびその濃度を測定する手法である。表面分析手法として感度が高く、ppb の検出限界を達成することができるとともに、深さ方向分析が可能である(図 3-15)[52]。

SIMS 測定の結果を図 3-16 に示す。SIMS 測定結果より、すべての TiN 電極において深さ方向で大きな組成の変化はなく、均一な組成の TiN で構成されていることが分かった。

以上の測定結果より、TiN の成膜については、スパッタ時の圧力が低いほうが成膜される TiN の膜厚が厚くなる傾向があることが確認できた。また、各条件中最も厚い膜が成膜された条件 A の TiN は、高い CSC を示した。これは、膜厚が厚い電極ほど緻密な柱状構造をとり、電極表面での実行表面積が増大するためであると考えられる。さらに、成膜雰囲気窒素を用いた TiN ほど膜厚が厚くなる傾向が見られ、成膜雰囲気を制御することで膜厚を変化させることができる可能性がある。成膜された TiN の膜厚や柱状構造の緻密さと電極性能の関係には、不明な部分も多く、今後定量的な TiN 膜構造の評価が必要であると考えられる。

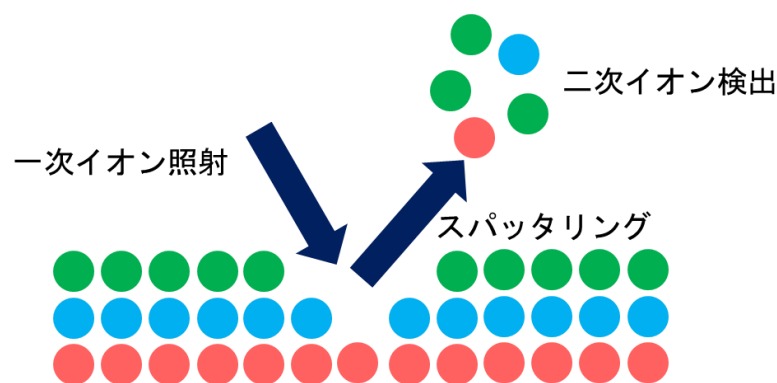
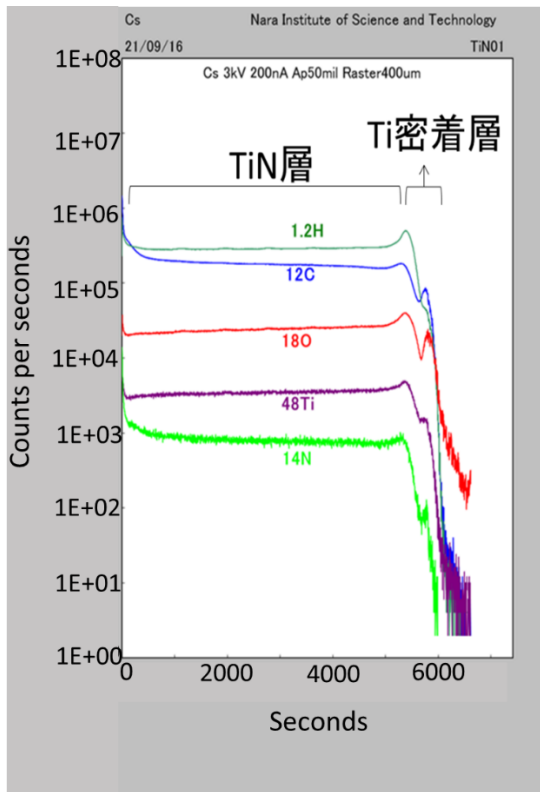
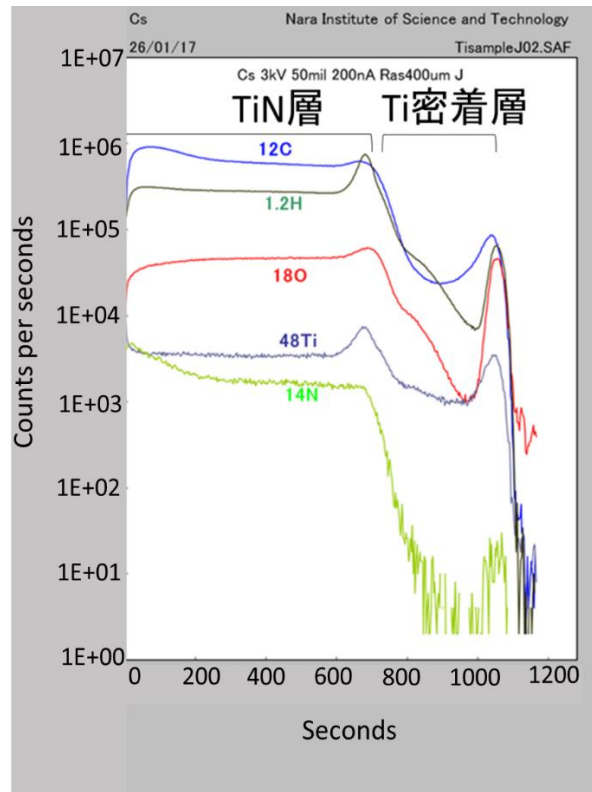


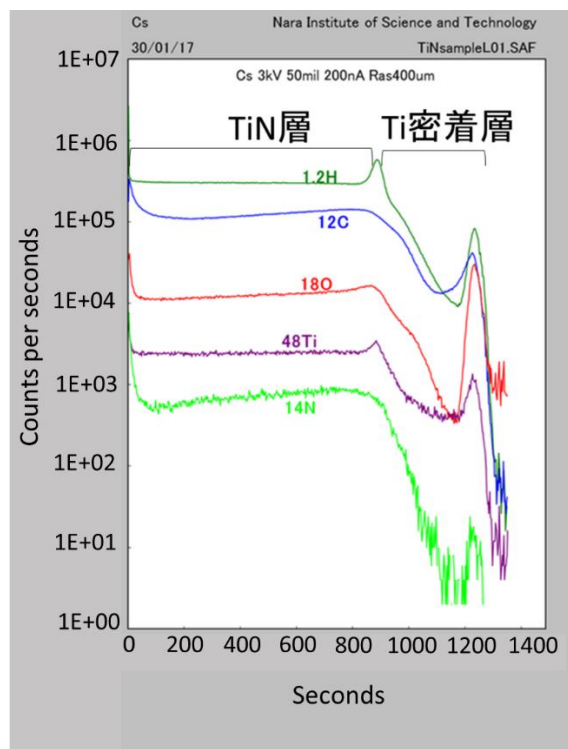
図 3-15 SIMS 測定原理



(a) TiN 条件 A



(b) TiN 条件 B



(c) TiN 条件 C

図 3-16 TiN の SIMS 測定結果

3.5 まとめ

人工視覚向け刺激電極に高性能材料の適用する有効性を確認するために、スパッタリング IrO_x(SIROF) 平面電極および活性化 IrO_x(AIROF)平面電極, TiN 平面電極, Pt 平面電極を作製し, 電気化学測定によって電極性能を定量的に比較・評価した。

測定結果より求めた CSC および CIC により, 従来の人工視覚用デバイスに用いていた Pt 電極と比較して IrO_x 電極の高い電極性能が定量的に示された。特に活性化 IrO_x(AIROF)電極は優れた電極性能を示し, 8000 秒の活性化により SIROF 電極の 2 倍近い CSC を示した。また, AIROF の活性化時間に関しては, 活性化時間を 8000 秒より長くすると電極性能が低下することが判明した。この理由を解明するために AIROF の表面 IrO_x を除去した電極を用いての電気化学測定を行った。その結果, 活性化時間を長くしても, 下地である Ir には大きな影響を及ぼさないことが分かった。

また, TiN 電極は SEM による観察から微細な柱状構造から構成され, 成膜条件により構造を制御可能であることが分かった。微細な柱状構造によってもたらされる実行表面積の増加が, 電極性能を向上させることが判明した。

実際の人工視覚用刺激電極としての使用を考えた場合, 電荷注入能力の高さでは Pt や TiN と比べ, SIROF や AIROF 等の IrO_x が優れていると考えられる。特に AIROF は活性化時間を変化させることにより電極性能を制御できるという点で優れている。しかし, 電極材料の強度を考えた場合, AIROF は引っ掻きなどの物理的強度に弱く SIROF のほうが耐久性に優れていた。刺激電極として使用する場合, 高い耐久性を保持していることも必要な要素となってくるため, 今後 AIROF の耐久性の向上については検討を行う必要があると考えられる。また, AIROF に関しては電気的な活性化処理を行っているため, 表面が細胞に対して親水性となることが予想され, 実際に生きた生体組織に長期に埋植した際に, 電極と細胞の親和性が高くなることから電極としてより優れた性能を発揮すると考えられる。また, TiN に関しては, 電荷注入能力の面では IrO_x には劣るものの, 成膜プロセスを変化させることで様々な膜質を持つ電極の作製が可能であるという点で有望であると考えられる。

第 4 章

電極の構造による刺激効率向上

4.1 はじめに

電極の微細化の場合、単位面積当たりの電荷注入能力は材料の変更なしには影響を受けないので、電極表面積の減少に応じて電荷注入の総容量は減少する。一方、刺激電極を小型化しても、細胞の刺激に必要な電荷量はそれほど変わらないことから、単純に電極を小型化しただけでは、刺激に必要な電荷を、細胞にダメージを与えたり、電極を破損させることなく安全に注入することができなくなる。

そこで、電極の幾何学的及び有効表面積の拡大が、電極の微細化を達成しつつ CIC の低下を防ぐための有用な方法と考えられる。2.4 節で述べたように、電極の幾何学的及び有効表面積を拡大することは、人工視覚システムの高解像度化を目指す中で電極を小型化しつつ、電荷注入能力を維持するために有用な手段である。

そこで、電極の有効表面積拡大による電極性能の向上を評価することを目的として様々な方法で立体電極を作製し、立体化が電極性能に与える影響を評価した。また、立体化に際して刺激電極として相応しい形状や、電極形状が性能に及ぼす影響を評価することを目的として、様々な形状の電極を作製し性能を評価した。本章ではこの結果について述べる。

4.2 立体形状電極の作製と評価

4.2.1 スタッドバンプ立体電極の作製方法

電極形状の立体化による電極性能向上を評価するために、まず、簡便な方法で立体形状電極を作製可能な方法として、本研究では CMOS チップの実装工程などにおいて用いられる Au バンプに着目し、Au バンプを用いた IrO_x 立体電極を作製した。作製プロセスを図 4-1 に示す。平面電極作製時と同じく CMOS チップ上に形成された 65 μm 角の Al 電極をベースとして、フォトリソグラフィによって電極以外の部分をカバーした(図 4-1 a)。次にボールボンダーを用いて、Al 電極上に Au のスタッドバンプを形成した(図 4-1 b)。形成した Au スタッドバンプを含む電極上にスパッタリング装置を用いて SIROF 平面電極作製時と同様のプロセス条件で IrO_x を成膜した(図 4-1 c)。最後にリフトオフを行うことで、Au スタッドバンプを用いた IrO_x 立体

電極を作製した。

電極のバンプ部分は、直径 $75\mu\text{m}$ 、高さ $46\mu\text{m}$ 、表面積 $1.55 \times 10^{-4}\text{cm}^2$ と概算した。
図 4-2 に作製した 3D 電極の光学顕微鏡写真及び SEM 像を示す。

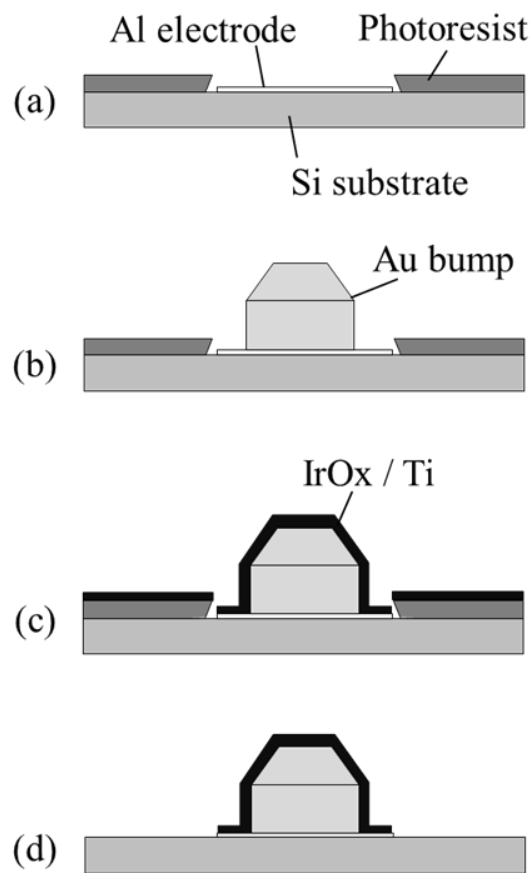


図 4-1 立体電極の作製プロセス

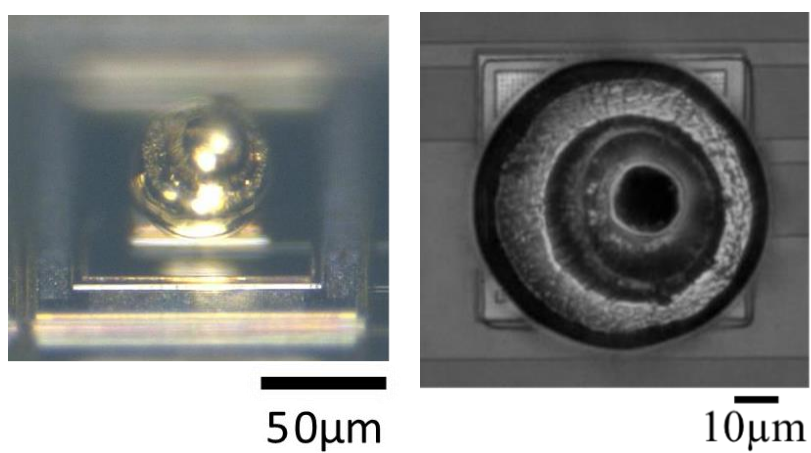


図 4-2 立体電極の光学顕微鏡像及び SEM 像

4.2.2 スタッドバンプ立体電極の *in vitro* 環境下での性能評価

作製した立体電極について、平面電極と同様に生体を模擬した環境下で電気刺激を行った際の電極性能を評価するために、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を用いて電気化学的測定を行った。

PBS 中における CV 測定および電極電位測定を、3.3 節の平面電極の電気化学測定と同様の実験系および条件を用いて行った。図 4-3 に、IrO_x 平面電極および IrO_x 立体電極の CV 測定の結果の比較を示す。CV 曲線は平面電極よりも立体電極のほうが大きな閉区間を有しており、より高い CSC を有していることが分かった。今回の実験では、立体電極の幾何学的表面積を正確に測定することが困難であるため、単位面積当たりへの変換のない総 CSC で考察した。平面電極および立体電極の総 CSC は、それぞれ 4.7 μC および 9.1 μC であり、立体電極は、平面電極よりも 1.9 倍高い性能を示した (表 4-1)。

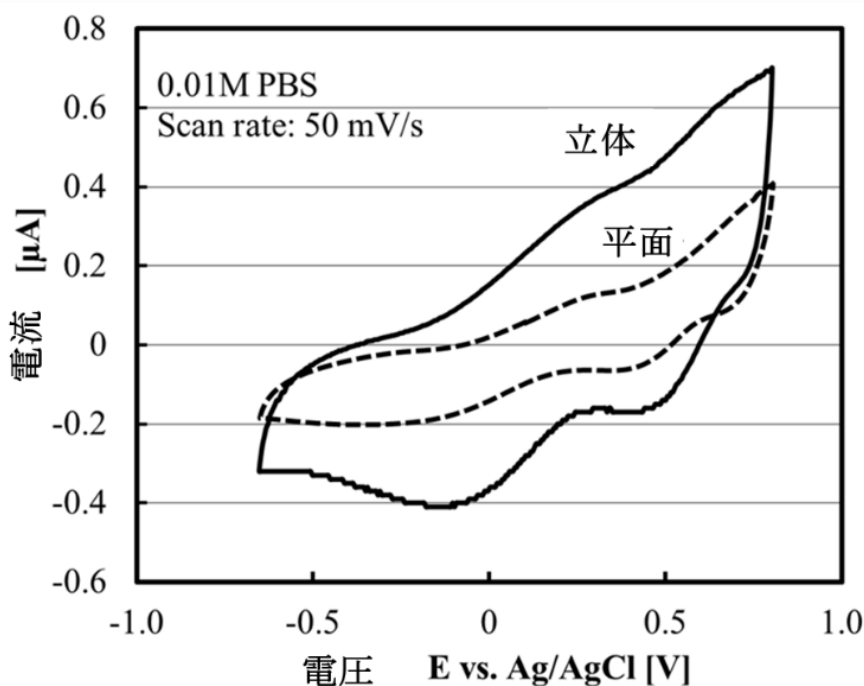


図 4-3 IrO_x 立体電極の CV 測定結果

表 4-1 IrOx 平面電極と立体電極の CSC

	CSC [μC]
Planer	4.7
3D	9.1

図 4-4 に平面電極および立体電極の電極電位測定の結果を示す。また、表 4-2 に単位面積あたりに変換していない最大許容電流値と CIC を示す。平面電極と比較すると、立体電極において CF パルスで 2 倍、AF パルスで 4 倍の性能を有することが分かり、立体構造を導入することによって得られる電極性能の向上が確認された。しかし、表面積が 4 倍以上に増加していることに比べると、CSC や CIC での立体構造化による性能の改善量は不十分であった。この原因としては、PBS 中での電極表面と電解質との間の電荷移動の偏りがあった可能性が考えられる。また、スタッドバンプ特有の形状により、スパッタリングにおいてスタッドバンプ側面の膜厚が不均一に成膜されていた可能性が考えられる。

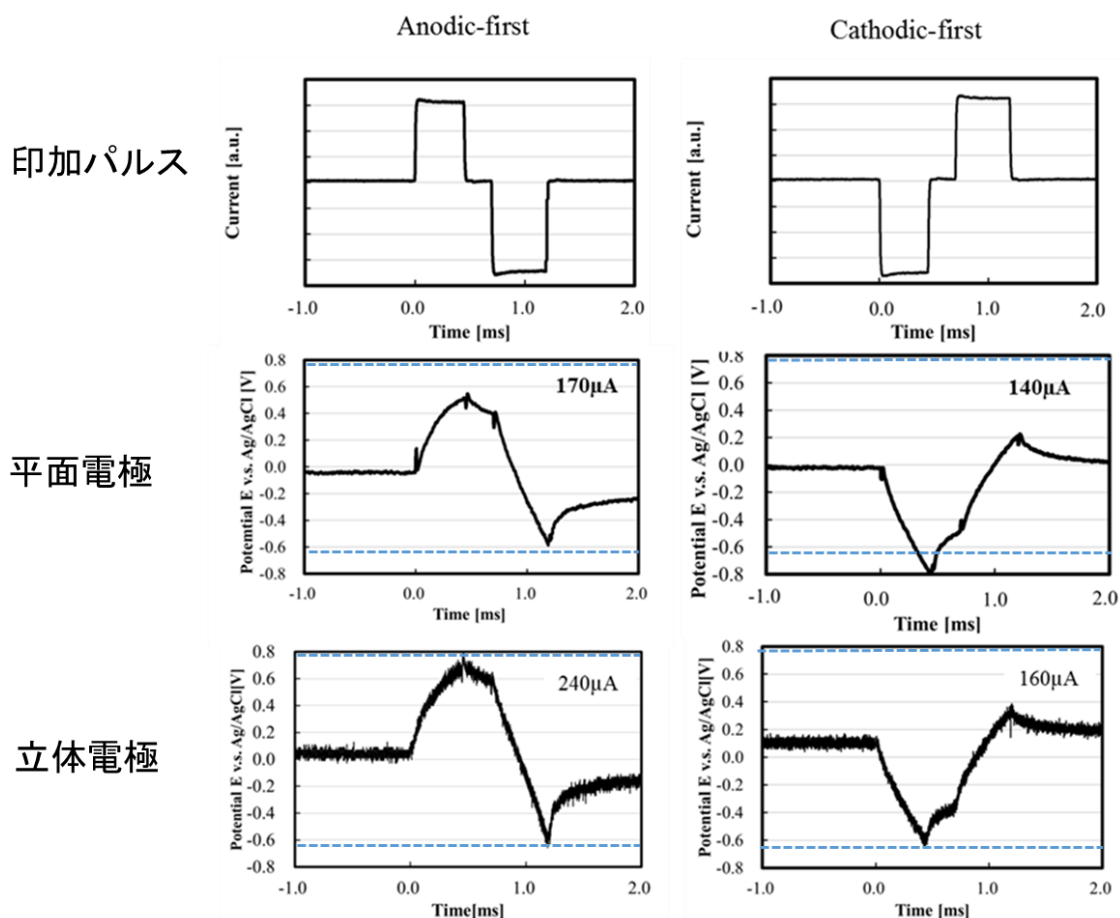


図 4-4 IrOx 立体電極の電極電位測定結果

表 4-2 IrO_x 平面電極と立体電極の CIC 及び最大許容電流

	最大電流量 [μA]		CIC [mC/cm ²]	
	AF	CF	AF	CF
平面電極	170	140	0.03	0.04
立体電極	240	160	0.10	0.06

4.2.3 スタッドバンプ立体電極の *Ex vivo* 環境下での性能評価

4.2.3.1 はじめに

前項にて生体環境を模擬した PBS 中での電気化学測定を行ったが、実際の眼球は様々な抵抗体からなる複合物である。そのため、作製した電極を人工視覚デバイスにおいて使用する場合、実際の生体組織への埋植下での電極性能をあらかじめ測定し、所定の性能及び安全性を確認することは実用上、非常に重要である。そこで、作製した IrO_x 立体電極を摘出した豚の眼球に埋植し、*ex vivo* 実験を行った。

4.2.3.2 *Ex vivo* 測定方法

測定は、前章でも用いた PBS を使用しての 3 電極系を構築して行った。図 4-5a に、*ex vivo* での CV 測定の実験系を示す。まず強膜ポケットを形成し、IrO_x 立体電極を挿入した。次に、Pt 対向電極を硝子体に挿入した。PBS で満たし針を備えた注射器に Ag/AgCl 参照電極を浸し硝子体に挿入し、電解質としての硝子体の電位を測定した。また、網膜刺激に使用されるパルス電流による電荷注入能力を評価するために、電極電位の *ex vivo* 測定を行った、図 4-5b に *ex vivo* での電極電位測定の実験系を示す。測定条件は PBS 中での測定と同様の条件で行った。

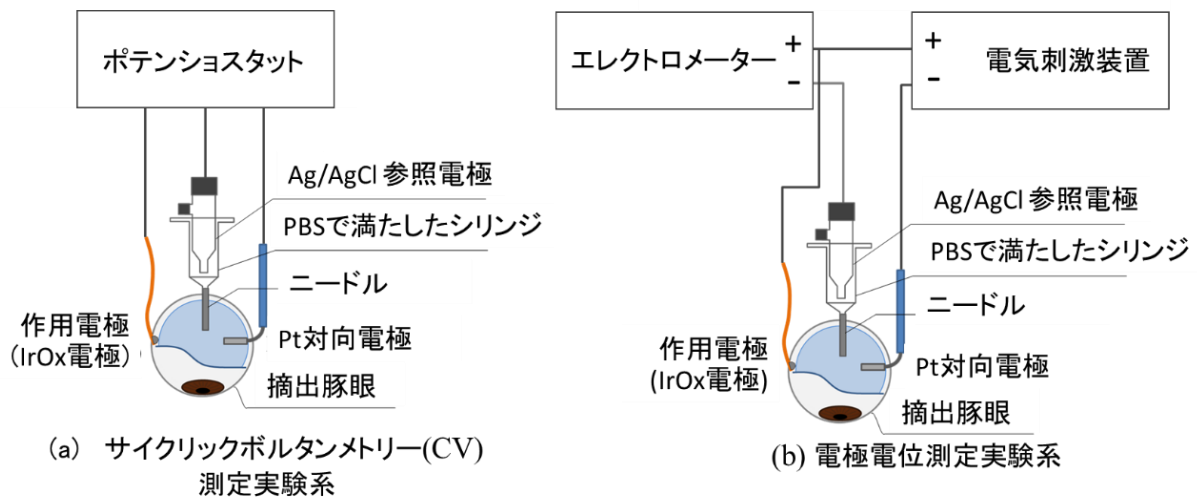


図 4-5 *Ex vivo* 実験系

4.2.3.3 *Ex vivo* での CV 測定結果

図 4-6 に摘出豚眼を用いた IrOx 立体電極の CV 測定結果を示す。

Ex vivo 測定では PBS 中での測定に比べ酸化還元ピークが若干減少したが、基本的な傾向は類似したものを示した。CV 曲線から算出した CSC を表 4-3 に示す。

Ex vivo 実験での CSC は、PBS 中での実験の CSC 値の 76%まで減少した。この理由としては、電極-組織界面における電解質の量が少ないことが原因の一つと考えられる。また、摘出眼球を使用したことにより、電極近傍での電解質の循環が不十分であったことも原因であると考えられる。

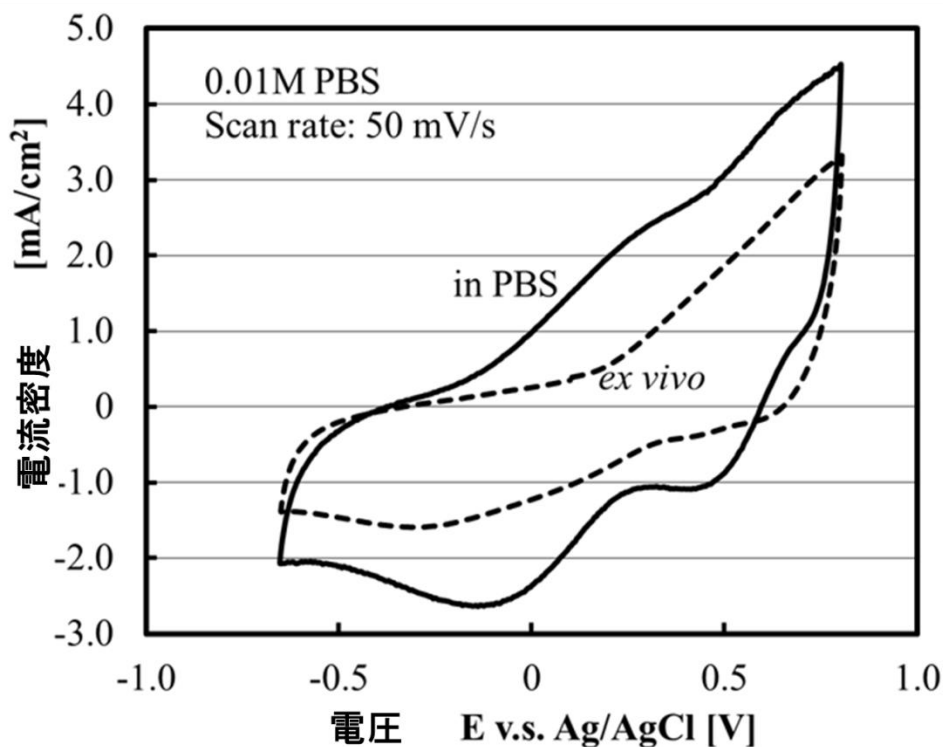


図 4-6 摘出豚眼中と PBS 中での CV 測定の結果の比較

表 4-3 摘出豚眼中と PBS 中での IrOx 立体電極の CSC の比較

	CSC [mC/cm ²]
<i>ex vivo</i>	46.2
In PBS	60.6

4.2.3.4 *Ex vivo* での電極電位測定結果

図 4-7 に摘出豚眼を用いた IrOx 立体電極の電極電位測定結果を示す。

Ex vivo での測定時の最大許容電流の値は、AF 及び CF バイフェージックパルス
の時、それぞれ 130 μ A および 80 μ A であった。表 4-4 に、結果から計算した CIC を
示す。*Ex vivo* 測定での CIC は、PBS 中での CIC のおよそ半分であった。CIC が半減
した理由としては、*Ex vivo* における CSC が減少した理由と同様に、電極－組織界面
における電解質の量が少ないことなどが影響していると考えられる。*Ex vivo* 実験で
は、埋植により電極性能は低下したが、過去に報告されている細胞の刺激閾値である
0.039 mC/cm²を満たしていることから、実用上での刺激に対しては十分な性能を維

持しており，作製した電極は安全な刺激に十分な性能を有していると考えられる。

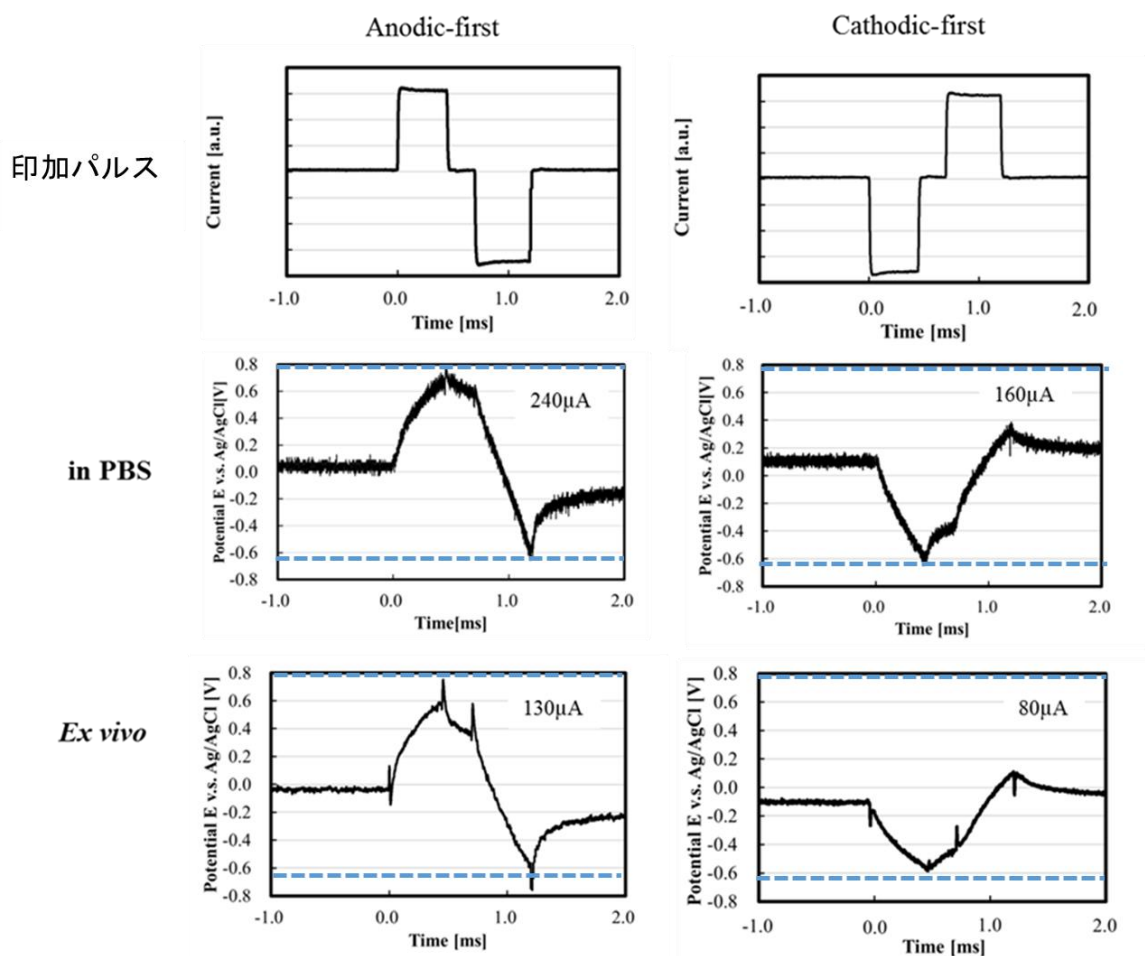


図 4-7 Ex vivo での電極電位測定結果

表 4-4 摘出豚眼を用いた測定での CIC 及び最大許容電流

	最大電流量[μA]		電荷注入能力[mC/cm^2]	
	AF	CF	AF	CF
豚眼中	130	80	0.42	0.26
PBS中	240	160	0.77	0.51

4.2.4 スタッドバンプ立体電極を用いた測定のまとめ

4.2 節前半では，容易に立体形状を作製可能な Au スタッドバンプを用いて立体構造を形成し作製した，バンプ形状の IrO_x 立体電極を用いた測定により，立体構造を導入することによって得られる電極性能の向上が確認された。また，*ex vivo* 測定によ

り実用上での安全な刺激に十分な性能を有していることを示した。この結果により、他の立体構造が、さらに電極性能を向上させる可能性が高まった。しかし、スタッドバンプ形状は、簡便に立体形状を作成可能な反面、狙った表面積をもつ立体電極の作製や、同一の立体形状を複数作製するプロセスには不向きである。一方、マイクロオーダーやサブマイクロオーダーの立体形状は、マイクロエレクトロニクス業界で広く使用されている SU-8 等のフォトレジストを使用して製造することが可能であり、IrOx による 3D 樹脂構造および表面コーティングは、小型化された高性能電極の製造に適している可能性がある。そこで、サイズや表面積の異なる IrOx 立体電極を SU-8 を用いて作製し、立体構造が電極性能に与える影響をより詳細に調査することとした。

4.2.5 SU-8 による立体電極の作製と評価

4.2.5.1 SU-8 立体電極の作製

SU-8 を用いた立体電極の作製プロセスを図 4-8 に示す。

本研究では CMOS チップの刺激電極上にフィルムレジストを用いてパターンニングを行い、SU-8 立体構造を作製した。アッシングによる表面クリーニング後、ネガレジスト用フォトマスクを用いて、フォトリソグラフィーにより SU-8 の立体形状を作製した(図 4-8 b)。SU-8 のパターンニング条件を表 4-5 に示す。

SU-8 による立体構造を作製後、フィルムレジスト(RY-3315EE, 日立化成株式会社)を用いたフォトリソグラフィーによって、SU-8 立体構造を含む電極部以外をカバーした(図 4-8 c)。その後、スパッタ装置にセットし、表 4-6 の条件で、SU-8 立体構造を含む電極表面に IrOx を成膜した。SU-8 を用いた立体電極作製では、立体部分の側壁がスタッドバンプを用いた立体電極よりも切り立っているため、スパッタリングの原理上、成膜される IrOx の膜厚が薄くなり電気抵抗が大きくなることが予想された。そのため、Ti 密着層と IrOx 層の間に Pt 層をスパッタすることで、導電性を向上させた。

SU-8 を用いた立体電極は、サイズや表面積の変化による電極性能の変化を検討するために図 4-9 に示すようなサイズ $50 \times 50 \mu\text{m}$ 、高さ $10 \mu\text{m}$ のピラー状電極を 5×5 で 25 本並べた形状のもの(以下小型ピラーアレイ電極)と図 4-10 に示すような $400 \times 400 \mu\text{m}$ 、高さ $70 \mu\text{m}$ のシングルピラー形状電極の両方を作製した。

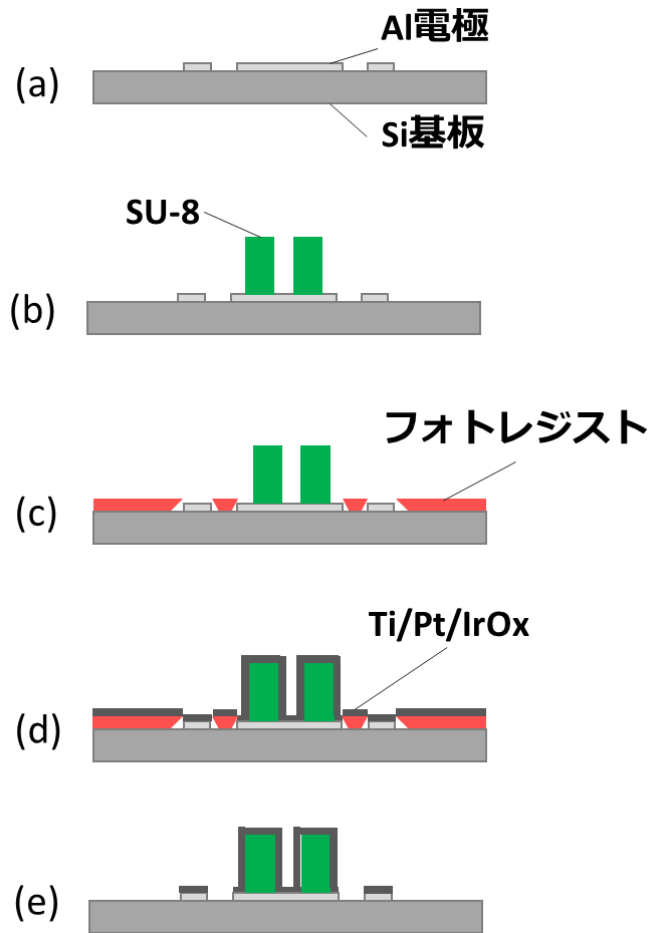


図 4-8 SU-8 を用いた立体電極の作製プロセス

表 4-5 SU-8 パターニング条件

スピンコート	4000 rpm 30 sec
プリベーク	3 min 95 °C
露光	30 sec
ベーク	1 min 95 °C
現像 (SU-8 developer, 日本化薬)	3 min

表 4-6 SU-8 立体電極のスパッタリング条件

	逆スパッタ	Ti密着層	Pt	IrOx
ガス	Ar 10 sccm	Ar 20 sccm	Ar 50 sccm	O ₂ 10 sccm
電力	RF 50 W	DC 100 W	RF 200 W	RF 200 W
圧力	1.0 Pa	0.6 Pa	6.0 Pa	1.0 Pa
プロセス時間	1 min	5 min	20 min	60 min

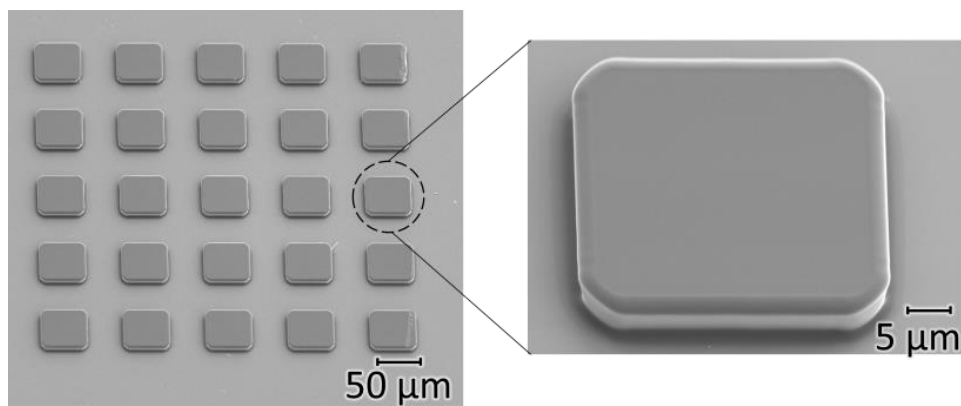


図 4-9 SU-8 を用いた小型ピラーアレイ電極構造

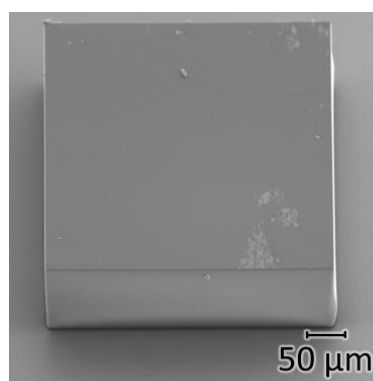


図 4-10 SU-8 を用いたシングルピラー電極構造

4.2.5.2 SU-8 による立体電極の性能評価

作製した SU-8 立体電極に対して、3.3 節と同様の方法と条件を用いて CV 測定、電極電位測定及び EIS 測定を行った。

SU-8 立体電極の CV 測定の結果を図 4-11 に示す。また、CV 曲線から求めた CSC を表 4-7 に示す。この結果より、小型ピラーアレイ電極及びシングルピラー電極では、平面電極と比して CSC が増加していることが分かった。単位面積当たりに換算せず、表面積の増大による効果に着眼すると、平面電極と比較して小型ピラーアレイ電極では電極表面積が約 1.2 倍、シングルピラー電極では約 1.5 倍に増大していることから、面積増加分に比例して CSC が増大していることが確認できた。

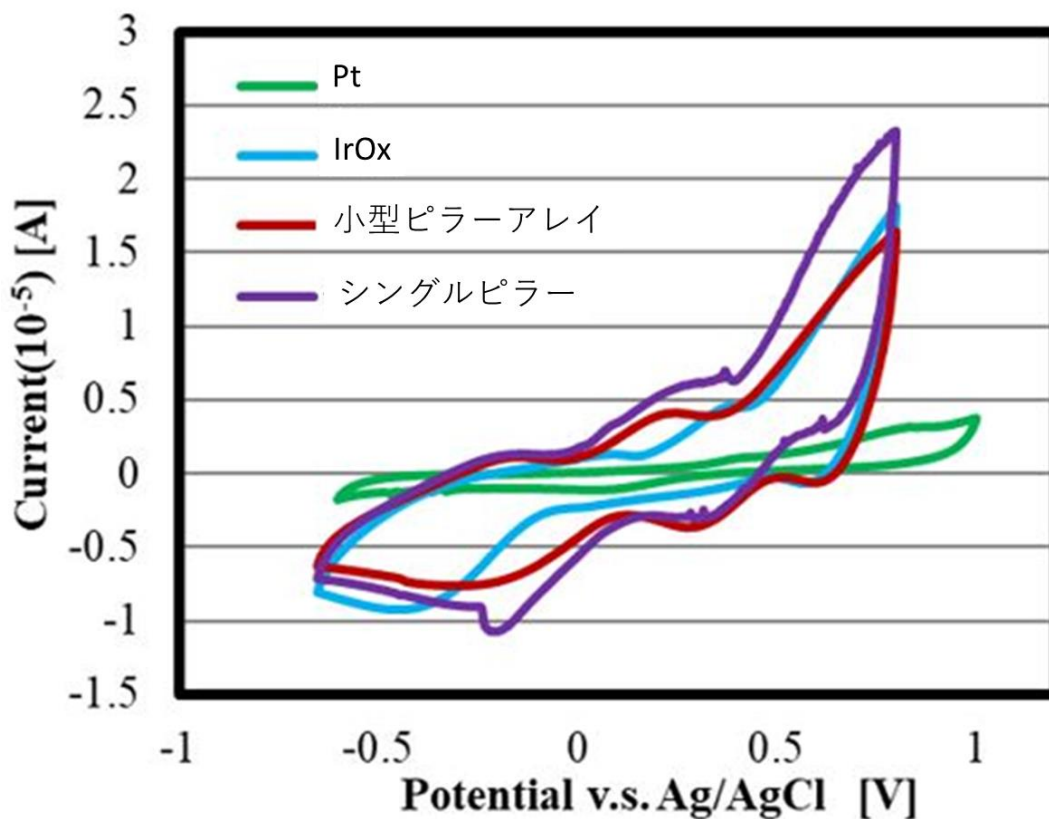


図 4-11 SU-8 を用いた IrOx 立体電極と平面電極の CV 測定結果の比較

表 4-7 SU-8 を用いた IrOx 立体電極と平面電極の CSC の比較

電極	幾何学表面積 (mm ²)	CSC(μc)
Pt平面電極	0.25	37.7
IrOx平面電極	0.25	160
小型ピラーアレイ形状 IrOx立体電極 5×5	0.3	199
シングルピラー立体 IrOx電極	0.36	249

次に SU-8 立体電極に対する電極電位測定の結果を図 4-12 及び図 4-13 に示す。また、電極電位測定の結果より算出した CIC を表 4-8 に示す。この結果より、直方体電極において最も優れた電荷注入能力を示し、電極電位測定からも表面積増大による電極性能向上が確認できた。

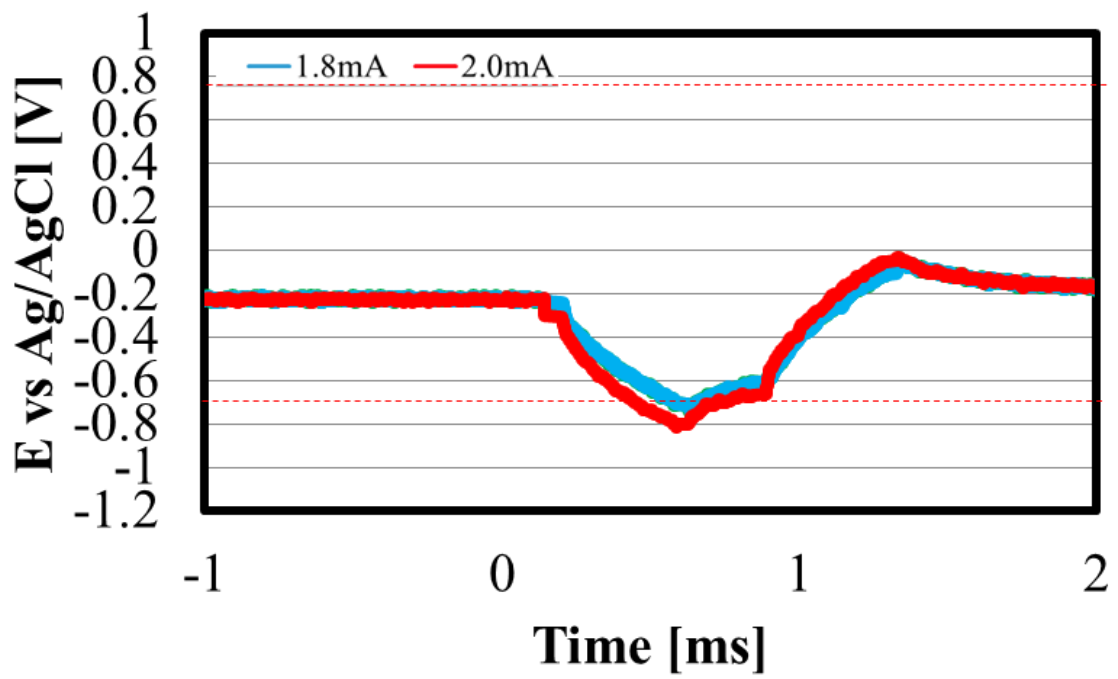
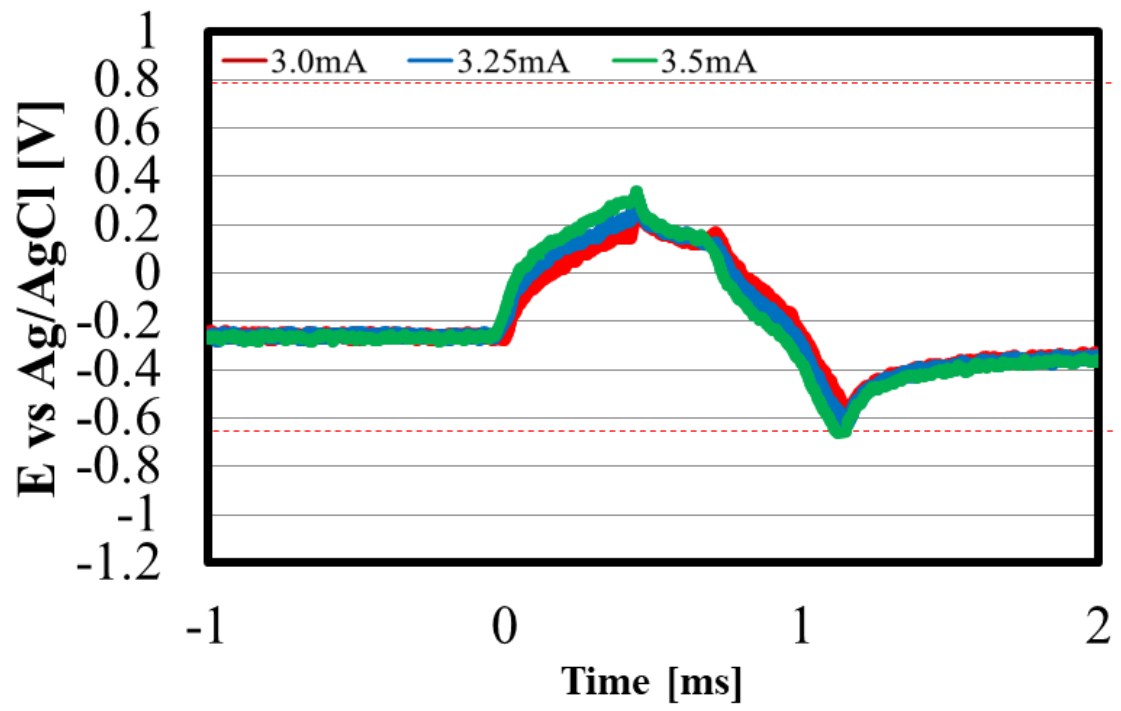


図 4-12 小型ピラーアレイ SU-8 立体電極の電極電位測定結果

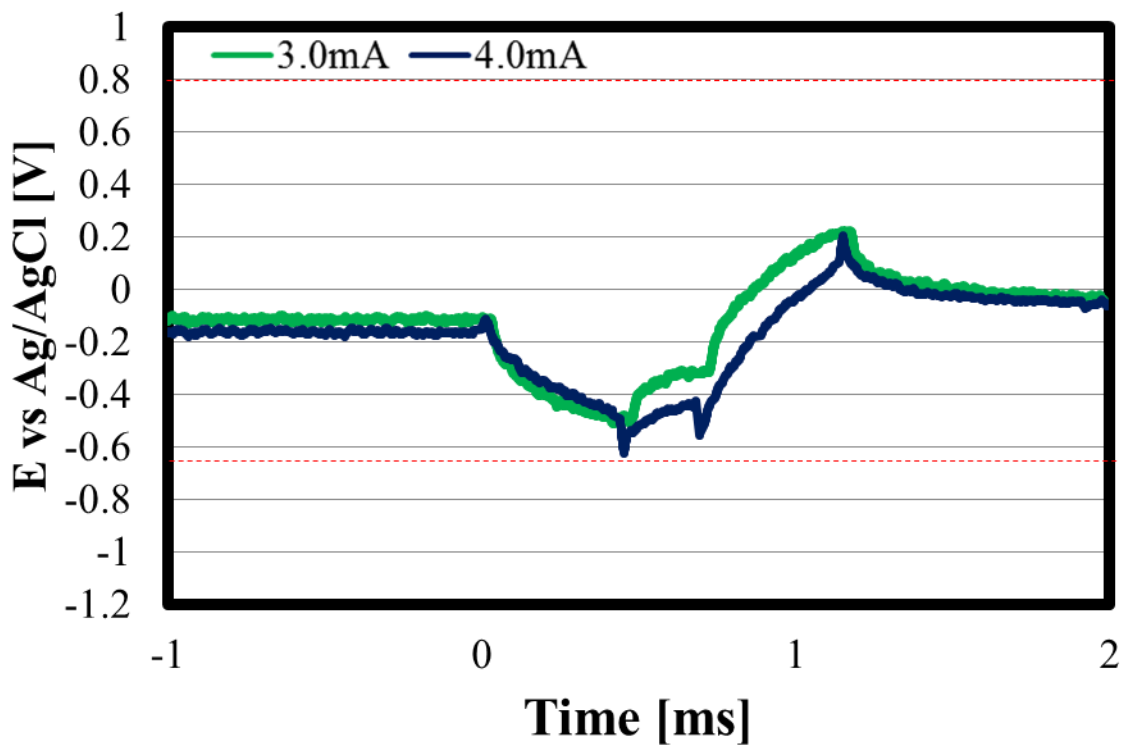
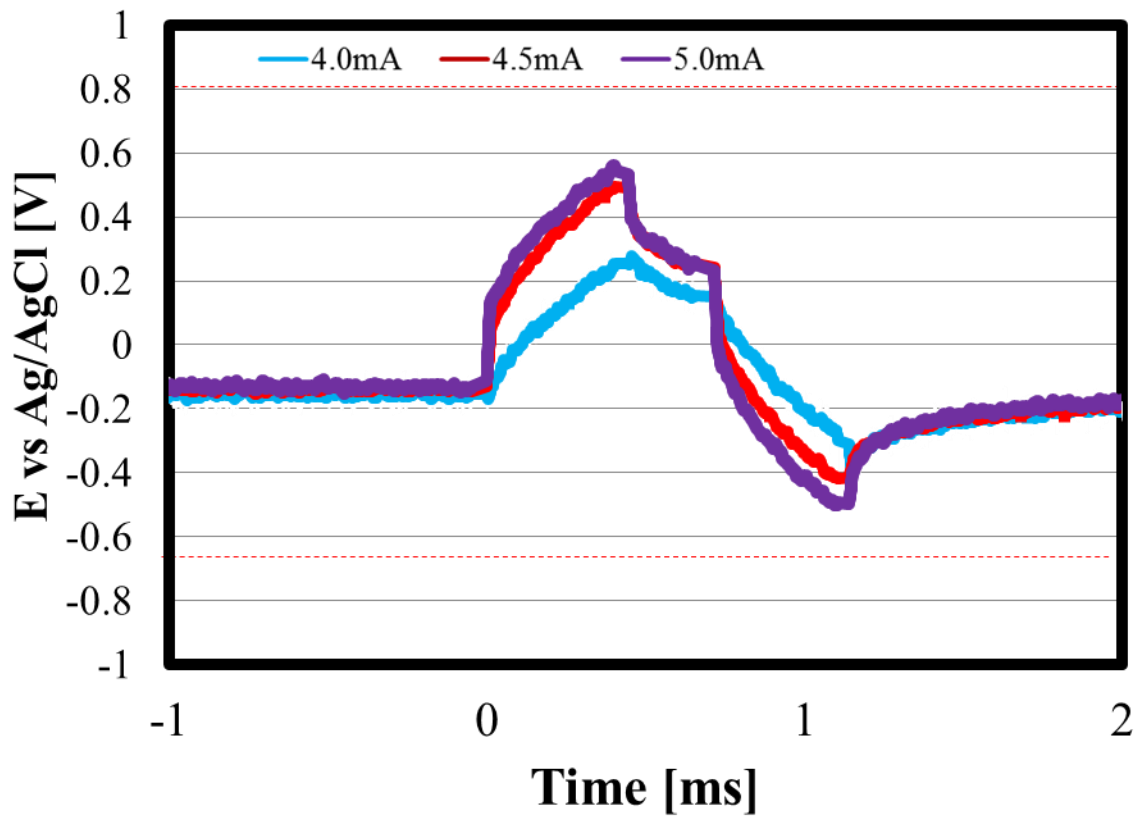


図 4-13 シングルピラーSU-8 立体電極の電極電位測定結果

表 4-8 SU-8 立体電極と平面電極の CIC の比較

電極材料	電極形状	表面積 [mm ²]	AF[μ C]	CF[μ C]	AF[mC /cm ²]	CF[mC /cm ²]
Pt	平面500 μ m角	0.25	0.35	0.25	0.14	0.10
IrOx	平面500 μ m角	0.25	1.0	0.75	0.40	0.30
IrOx	小型ピラーアレイ 立体形状 50 μ m角 高さ10 μ m 5×5	0.30	1.75	0.90	0.58	0.33
IrOx	シングルピラー 立体形状400 μ m角 高さ70 μ m	0.36	2.5以上	2.0	0.69	0.41

作製した SU-8 立体電極に対しては、EIS 測定も行った(図 4-14)。この結果より、低周波数域では表面積の増大に伴い低いインピーダンスを示した。高周波数域では、その差は小さなものとなった。

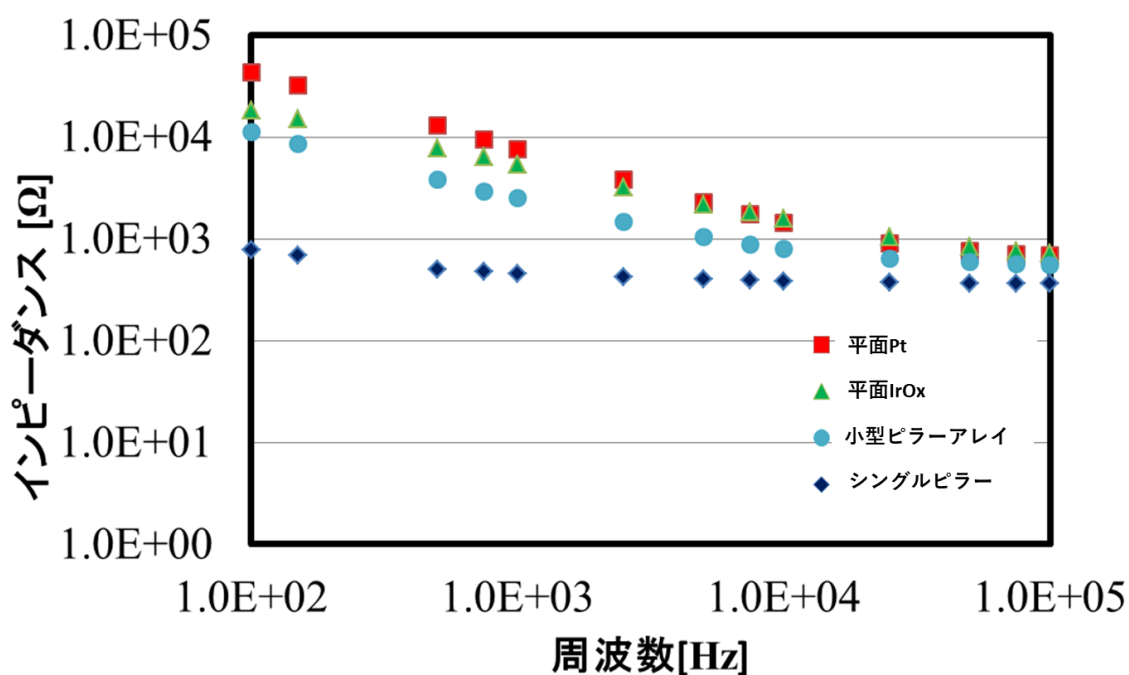


図 4-14 SU-8 を用いた IrOx 立体電極と平面電極の EIS 測定結果の比較

以上のように、SU-8 を用いた立体電極の電極性能を測定することで、電極表面積の増大に比例した電極性能の向上が確認できた。また、SU-8 を用いた立体電極が側

面を含め機能することが確認でき、優れた電荷注入能力を持つ立体電極を高密度に作製・配置することが可能であるということが示唆された。

4.3 電極性能の電極形状依存性の評価

4.4.1 様々な形状の電極を作る目的

前節までの評価において、刺激電極の実行表面積の増大が電極性能の向上につながることを確認された。一方、面積の同じ刺激電極でも形状によって電極性能が異なる可能性や、より刺激電極に適した形状が存在する可能性があり、様々な電極形状に関して電荷注入能力を検討する必要がある。そこで、同面積で形状が異なる様々な電極を作製し、電極性能を調査することで、電極形状が電極性能に与える影響を評価した。

4.3.2 様々な電極の作製方法

電極形状が電極性能に与える影響を評価するうえでは、電荷注入能力に電極の周辺長やエッジ部分が影響を与えることが考えられる。そこで、Si 基板上に三角形、正方形、長方形、六角形、円形の 5 種類の形状の電極を各 5 サイズの計 25 種類の電極を作製した。作製した電極形状とサイズを表 4-9 に示す。

表 4-9 電極形状依存性評価用電極の形状とサイズ

電極形状	電極寸法	表面積[mm ²]
正方形	0.30mm四方	0.1
正方形	0.5mm四方	0.25
正方形	1mm四方	1
正方形	2mm四方	4
正方形	2.45mm四方	6
長方形	0.25mm × 0.4mm	0.1
長方形	0.25mm × 1mm	0.25
長方形	0.5mm × 2mm	1
長方形	1mm × 4mm	4
長方形	1mm × 6mm	6
正三角形	一辺0.47mm	0.1
正三角形	一辺0.76mm	0.25
正三角形	一辺1.51mm	1
正三角形	一辺3.09mm	4
正三角形	一辺3.72mm	6
六角形	一辺0.19mm	0.1
六角形	一辺0.30mm	0.25
六角形	一辺0.62mm	1
六角形	一辺1.24mm	4
六角形	一辺1.51mm	6
円形	半径0.17mm	0.1
円形	半径0.28mm	0.25
円形	半径0.56mm	1
円形	半径1.12mm	4
円形	半径1.38mm	6

図 4-15 に電極形状依存性を評価するためのチップの作製プロセスを示す。サンプルには 2 インチの酸化膜付き Si 基板をベースとして用いた。スパッタプロセスの違いが与える影響を抑えるために、各形状の電極を同一の基板上に作製した。2 インチ基板の表面をプラズマアッシング(Plasma system FA-1, Samco)によりクリーニング後、レジスト(AZ 5214E, Merck Performance Materials)を用いてフォトリソグラフィーにより各刺激電極形状をパターンニングした(図 4-15b)。その後、表 3-1 と同様の条件で Ti 密着層及び IrO_x 層をスパッタリングし、リフトオフにより電極を作製した(図 4-15c, d)。

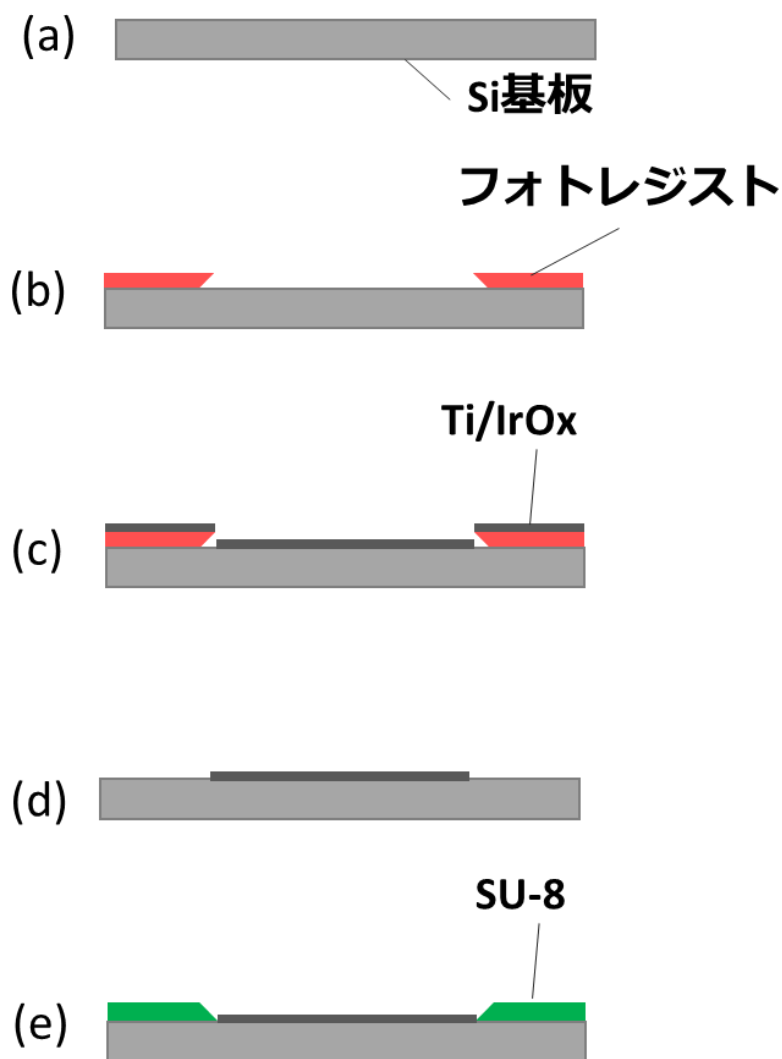


図 4-15 形状依存性確認用電極の作製プロセス

4.3.3 性能評価（形状の変化による特性評価変化）

表 4-7 に示すように、5 種類の形状それぞれにサイズの異なる 5 種類の電極を作製し、計 25 種類の電極について測定を行った。また、同一形状、同面積の電極についても 4 サンプル作製、測定し平均値を求めた。電気化学測定の方法については 3.3 節に則った。

CV 測定より求めた CSC をまとめたものを図 4-16 に示す。電極の表面積の増加に対して、CSC はほぼ比例し増加する傾向が確認できた。また、面積が同一で形状が異なる電極を比較すると、形状による CSC の差異はあったが、有意な傾向は確認できなかった。次に CSC を単位面積あたりに換算したものを図 4-17 に示す。この結果からも電極形状が CSC に与える有意な影響は確認できなかった。

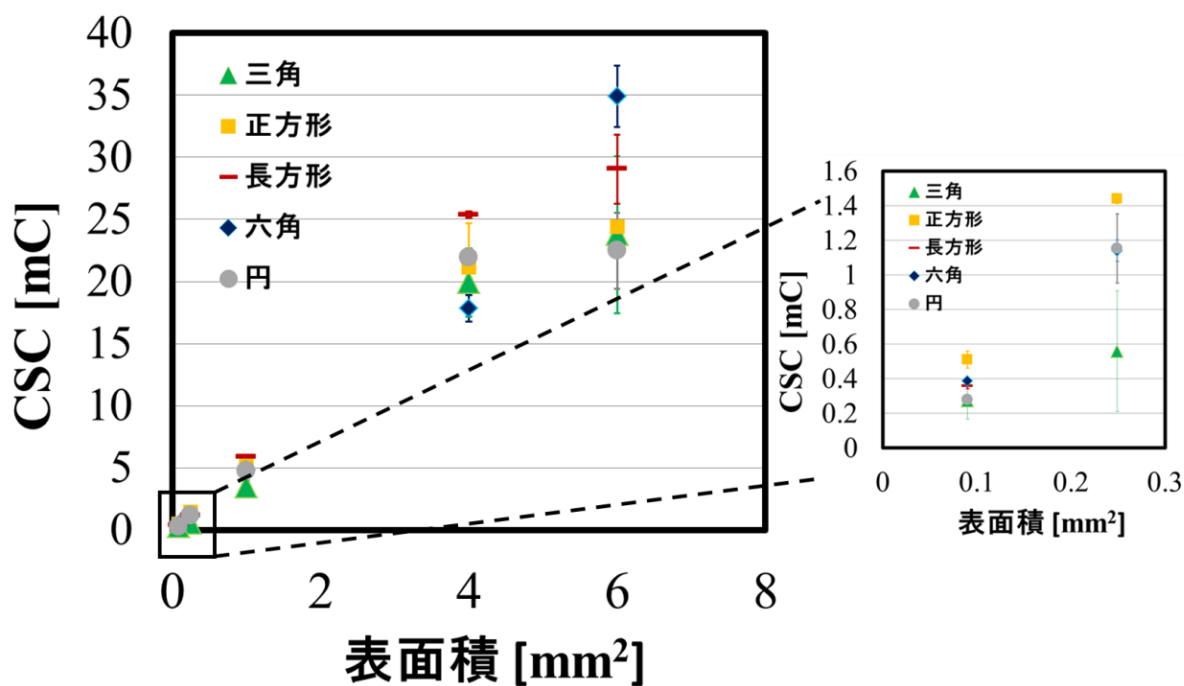


図 4-16 電極形状及び表面積毎の CSC

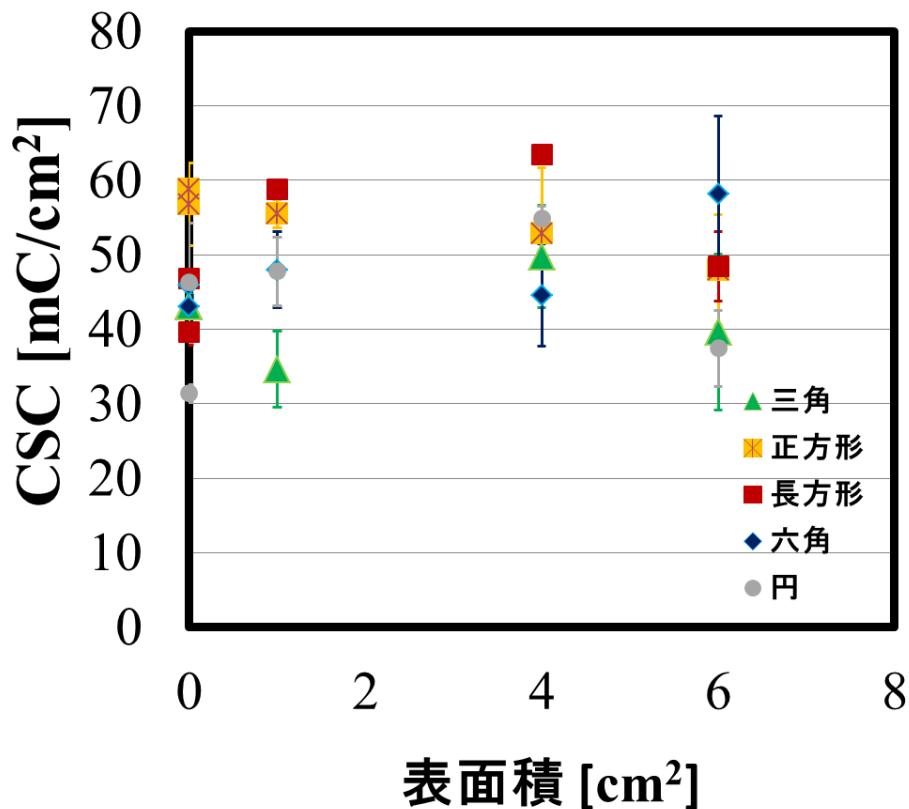


図 4-17 表面積及び形状毎の単位面積当たりに換算した CSC

次に 電極電位測定の結果より算出した CIC を図 4-18 に示す. 図 4-18 より実行表面積の増大により, 電荷量は増加する傾向が確認できた. 図 4-19 に最も表面積の大きい 6mm² の電極の CIC をまとめたグラフを示す. グラフより, 円形, 六角, 四角, 三角の順に電極の角の数が減少し角が鋭角になるにつれ, CIC が増大する傾向が見られ, 他の表面積ごとに比べても概ね同様の傾向が見られた. これは, 微小なサイズの電極において, 鋭角な部分への電界集中が影響していると考えられる. しかし, CIC は標準偏差が大きく明確な判断はできなかった. また CSC, CIC とともに電極の角が鋭角であるほどが比較的標準偏差が大きくなる傾向が確認できた. これは電極に角部において電極作製時のパターンニングの誤差が影響しているものと考えられる.

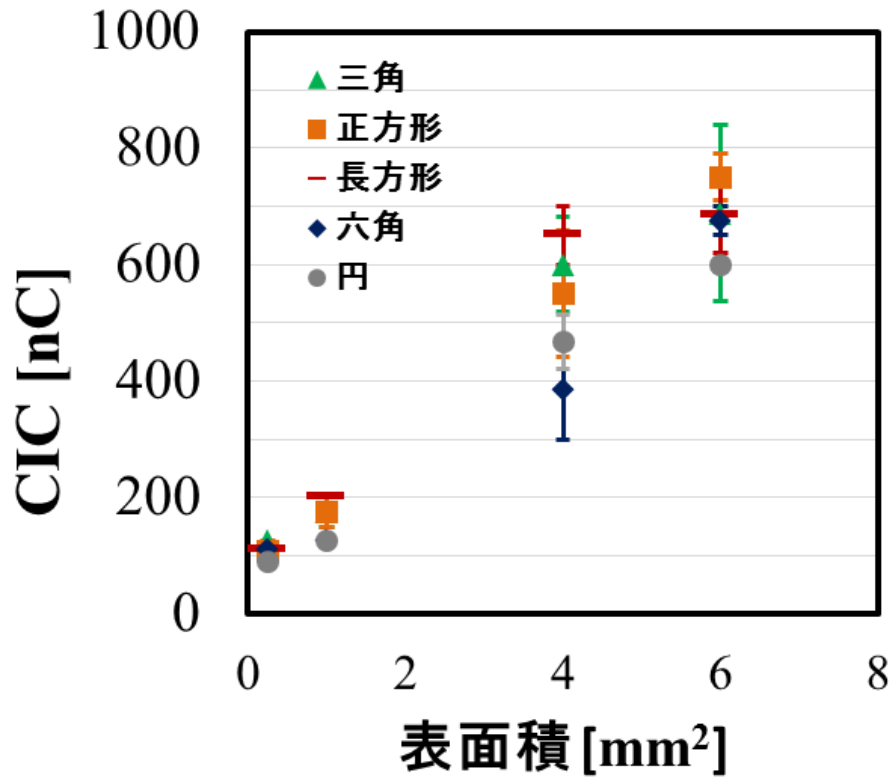


図 4-18 CIC と表面積の関係

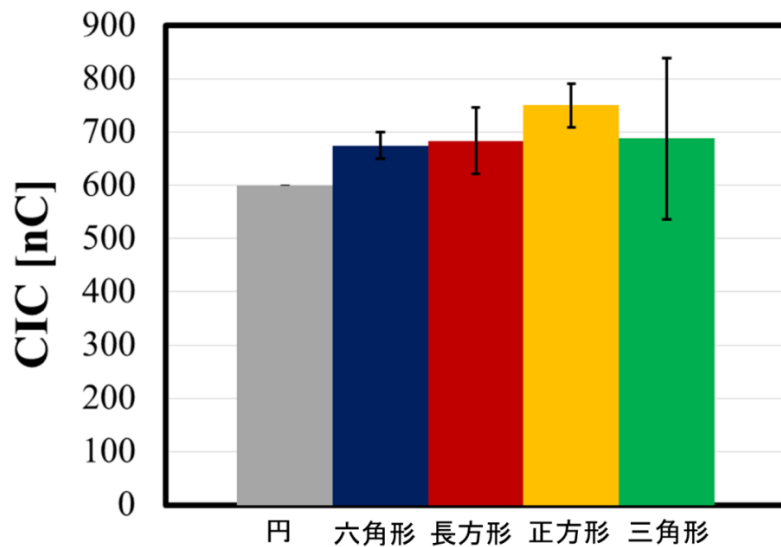


図 4-19 表面積 6mm² の電極での CIC の比較

次に CIC を面積あたりに換算したグラフを図 4-20 に示す. 面積換算した場合, 同一表面積の電極は形状によらず単位面積当たりの電荷量がおおよそ同等の値を示し, 単位面積あたりに換算した CIC 値と電極形状間に有意な関係性は確認できなかった.

そこで、各電極に周辺長について着目した。横軸を周辺長、縦軸を CIC としてまとめたグラフを図 4-21 に示す。図 4-21 のグラフより電極の周辺長が長いほど CIC が増大する傾向が確認されたが、電極性能の形状依存性に関する有意な関係は確認できなかった。

以上のように様々な電極形状の電荷注入能力を測定し、電極性能の評価を行ったが、明確な電極性能の形状依存性を確認する事ができなかった。しかし電荷注入能力向上には電極面積が支配的であることが確認できた。

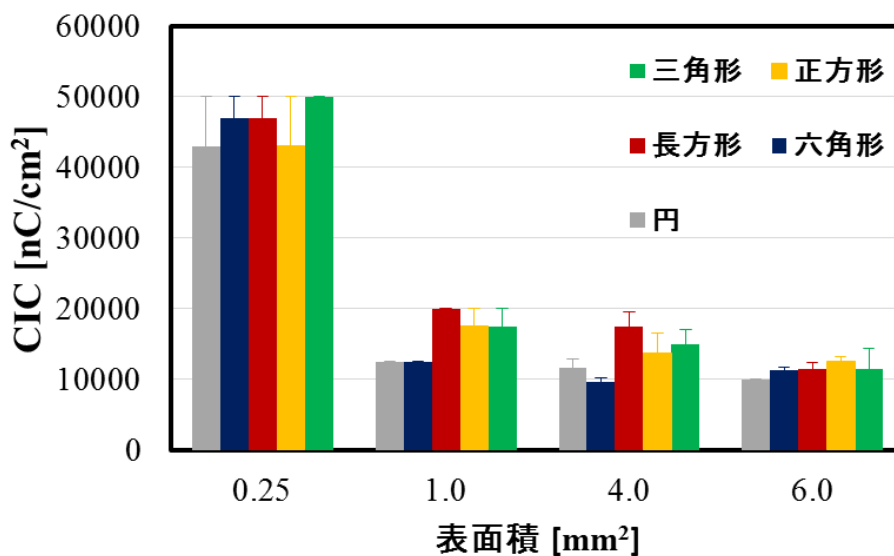


図 4-20 表面積毎の CIC の比較

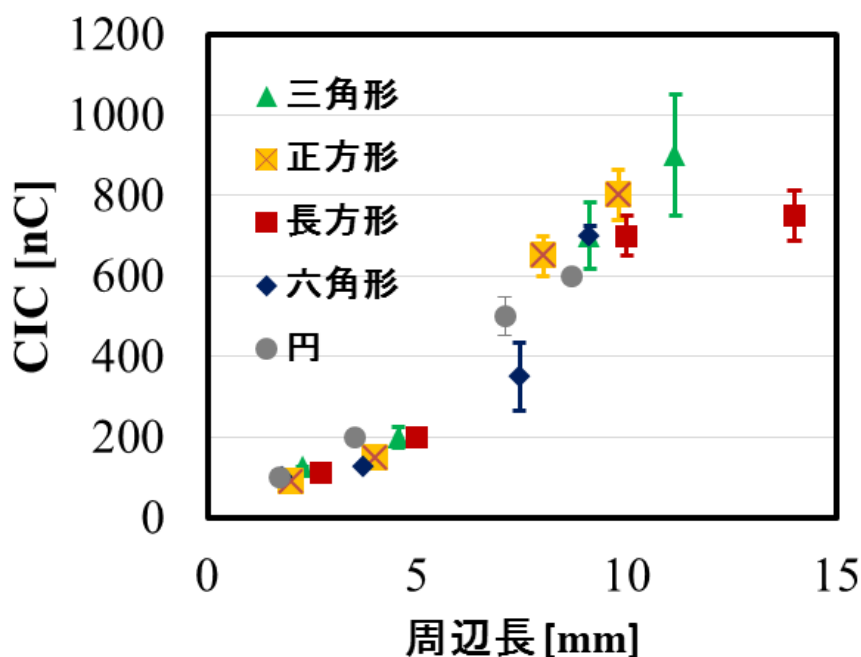


図 4-21 電極周辺長と CIC の関係

4.4 まとめ

人工視覚デバイスにおいて高解像度の光覚を得る事を目指して、電極を小型化させるために電極性能を高めるアプローチとして、電極の表面積増大を狙い、立体構造を導入した。バンプ状の IrO_x 立体電極を作製し、この電極の電気化学的特性を調査し、平面電極の電気化学特性と比較した。その結果、同じ材料を用いた平面電極と比較して立体構造導入により電荷注入能力が向上することが確認できた。

また、実際の生体組織埋植下での電極性能の調査することは実用を目指すうえで非常に重要である。そこで、摘出した豚の眼球に、バンプ状 IrO_x 立体電極を埋植して *ex vivo* 実験を行った。実際の刺激と同様のパルス電流を用いて生体組織への電荷注入を実証した。PBS 中での測定と比較して、埋植されたデバイスのおかれる環境がより厳しいことから、豚眼埋植下での CSC および CIC 性能は低下したが、実用上での刺激に対しては十分な性能を維持しており、安全な刺激に十分な性能を有していることが確認できた。

そして、バンプ状の IrO_x 立体電極を用いた実験から、他の立体構造が、さらに電極性能を向上させる可能性が高まった。そこで、フォトレジスト SU-8 を使用して、サイズと表面積の異なるピラー及び直方体形状の微小 IrO_x 立体電極を作製し、立体構造が電極性能に与える影響をより詳細に調査した。この結果、フォトレジストによって立体構造を作製した微小なピラー電極及び直方体電極が立体電極として機能し、平面電極と比して CSC が増加していることが分かり、電極表面積の増大に比例した電極性能の向上を確認した。

さらに、電極性能の電極形状依存性を検討するため、面積や形状が異なる様々な電極を作製し、電極性能を調査した。その結果、同一の電極面積であれば電極形状によらず、ほぼ同一の電荷注入能力を示した事から、電極形状と電極性能の間に有意な関係性は見いだせなかった。しかし、電荷注入能力には電極の実行表面積が強い影響を及ぼしていることが分かった。

第5章 結論

5.1 成果

本研究は、人工視覚システムにおいて電極の高密度刺激を実現するために、電極の表面材料および形状の両面から検討を行い、小型で高性能な刺激電極の実現を目的として行った。

電極の表面材料の面からの検討では、スパッタリング IrO_x(SIROF) 電極、活性化 IrO_x(AIROF)電極、TiN 電極、Pt 電極を作製し、電気化学測定によって電極性能を定量的に評価・比較した。その結果、従来の人工視覚用デバイスに用いていた Pt 電極と比較して IrO_x 電極が高い電極性能を示し、特に活性化 IrO_x(AIROF)電極の優れた電極性能が明らかになった。また、AIROF 電極の活性化時間を変化させることにより、電極性能を制御可能であることが分かった。TiN に関しては、成膜プロセスの条件を変化させることにより構造を制御可能であることを明らかにするとともに、微細な柱状構造によってもたらされる実行表面積の増加が電極性能を向上させることを明らかにし、刺激電極への利用においてさらに高性能な TiN 成膜の可能性があることを明らかにした。

電極の形状面からの検討では、電極の表面積増大を目指し、立体構造を導入したバンプ状の IrO_x 立体電極を作製し、この電極の電気化学的特性を調査した。その結果、IrO_x 電極に対して立体構造を導入することにより電荷注入能力が向上することが確認できた。また、実用を目指し、摘出豚眼にバンプ状 IrO_x 立体電極を埋植しての *ex vivo* 実験を行い、実際の刺激と同様のパルス電流を用いて生体組織への電荷注入を実証した。PBS 中での測定と比較して、埋植されたデバイスのおかれる環境がより厳しいことから、豚眼埋植下での CSC および CIC 性能は低下したが、IrO_x を成膜した立体形状電極が実用上での刺激に対しては十分な性能を維持しており、安全な刺激に十分な性能を有していることが確認できた。

そして、バンプ状 IrO_x 立体電極を用いた実験から、他の立体構造が、さらに電極性能を向上させる可能性が高まったため、フォトレジスト SU-8 を使用して、サイズと表面積の異なる微小な IrO_x 立体電極を作製し、立体構造が電極性能に与える影響をより詳細に調査した。この結果、フォトレジストによって微小な形状の電極が作製可能であることを示した。また、微小なピラー電極及び直方体電極では、平面電極と

比して CSC が増加していることが分かり、電極表面積の増大に比例した電極性能の向上を確認した。

さらに、電極形状が電荷注入能力に与える影響を検討するため、面積や形状が異なる様々な電極を作製し、電極性能調査した。その結果、同一の電極面積であれば電極形状によらず、ほぼ同一の電荷注入能力を示した事から、電極形状と電極性能の間に有意な関係性は見いだせなかったが、電荷注入能力には電極の実行表面積が強い影響を及ぼしていることを明らかにした。

5.2 今後の展開

本研究において IrOx 電極や TiN 電極の優れた性能が明らかになった。2.4 節でも述べたように人工視覚システムにおける刺激電極として十分に機能するためには、光覚を誘発するのに十分な電流を、生体組織に対して安全に流すことができる高い電荷注入能力を有していることはもちろん、慢性的な埋植下でも高い耐久性を有し、非毒性及び生体適合性といった人体への影響を考える必要がある。本研究により優れた電極性能を有することが明らかになった活性化 IrOx 電極であるが、今後、長期間人体に埋植するようなデバイスとして実用するには、長期の埋植実験などを行い、安全性、生体適合性及び耐久性を確認する必要があると考えられる。

また、TiN に関しては、スパッタリング条件により構造を制御可能であることを明らかになったが、生体への埋植を目指した人工視覚電極へ適用するには、さらに緻密な構造制御を行う必要があり、成膜時の圧力や雰囲気制御することで、それが実現できる可能性がある。そのためには、柱状構造の複雑な構成や形成過程を明らかにする必要があり、今後更なる定量的な評価が必要である。

電極性能の形状依存性の検討では、形状が異なる様々な電極を作製し、電極性能調査した。その結果、電極性能の形状依存性に関する有意な関係は確認できなかったが、角が鋭角になるにつれ、CIC が増大する傾向が見られた。このように本研究では、平面の電極の形状を変化させて形状依存性を検討したが、電極の立体化による性能向上が確認されたことと併せて、立体形状の電極についても性能の形状依存性を明らかにしていく必要がある。

STS 方式では、電極と刺激対象の細胞の間に距離があることから、刺激に大きな電流を流す必要があり、他方式に比べ電極が大型になる傾向があった。しかし、本研究により、優れた表面材料と立体形状を併せることで、小型化しつつ電荷注入能力を保った刺激電極が開発可能であることが示唆された。また、今後、電界を集中するような立体電極形状を探求することで、さらに局所的な刺激が可能になり、刺激の高分解

能化につながる可能性も考えられる。網膜下刺激方式や網膜上刺激方式においても高性能電極材料と立体構造を導入することにより電極の小型化は有用であると考えられ、幅広い網膜刺激型人工視覚システムへの応用が期待できる。

参考文献

- [1] 平成 18 年厚生労働省身体障害児・者実態調査結果
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/shintai/06/dl/01.pdf>
- [2] 山田 昌和, 平塚 義宗, “本邦の視覚障害者の数 現況と将来予測 ” 日本眼科
医(2009) pp.9-10, http://www.gankaikai.or.jp/press/20091115_socialcost.pdf
- [3] H28 年度版内閣府 高齢社会白書
http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/zenbun/28pdf_index.html
- [4] 吉峰俊樹 企画, 別冊「医学のあゆみ」BMI の現状と展望, 医歯薬出版株式会社
(2014)
- [5] 仲泊聡, 視覚の話 3.視覚の仕組み-光学系・情報処理系・制御系-, 弱視教育 Vol.48
No.3 (2010) pp.12-19
- [6] 内川恵二, 篠森敬三, 感覚・知覚の科学 視覚 I -視覚系の構造と初期機能-, 朝倉
書店(2012)
- [7] 日本眼科学会 HP
<http://www.nichigan.or.jp/public/disease.jsp>
- [8] 杉田直, “iPS 細胞の網膜再生医療—網膜変性疾患への臨床応用,” 日本臨床免疫
学会会報, 38 卷 2 号(2015) pp. 79-85
- [9] Bi. A, Cui. J, Ma. Y. P, Olshevskaya. E, Pu. M, Dizhoor. A. M, Pan. Z. H, “Ectopic
expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with
photoreceptor degeneration.” *Neuron*, vol.50 (2006) pp.23-33.
- [10] Busskamp. V, Picaud. S, Sahel. J. A, Roska. B, “Optogenetic therapy for retinitis
pigmentosa.” *Gene Ther*, vol.19 (2012) pp.169-175.
- [11] Cehajic-Kapetanovic. J, Eleftheriou. C, Allen. A. E, Milosavljevic. N, Pienaar. A,
Bedford. R, Davis. K. E, Bishop. P. N, Lucas. R. J, “Restoration of vision with ectopic
expression of human rod opsin.” *Curr. Biol*. Vol.25 Issue16 (2015) pp.2111-2122
- [12] Degenaar. P, McGovern. B, Berlinguer-Palmini. R, Vysokov. N, Grossman. N,
Pohrer. V, Drakakis. E, Neil. M, “Individually addressable optoelectronic arrays for
optogenetic neural stimulation.” In: *Biomedical Circuits and Systems Conference
(BioCAS), IEEE*, (2010) pp. 170-173.

- [13] Doroudchi. M. M, Greenberg. K. P, Liu. J, Silka. K. A, Boyden. E. S, Lockridge. J. A, Arman. A. C, Janani. R, Boye. S. E, Boye. S. L, Gordon. G. M, Matteo. B. C, Sampath. A. P, Hauswirth. W. W, Horsager. A, “Virally delivered channelrhodopsin-2 safely and effectively restores visual function in multiple mouse models of blindness.” *Mol. Ther.* 19, (2011) pp.1220-1229.
- [14] Kleinlogel. S, Feldbauer. K, Dempski. R. E, Fotis. H, Wood. P. G, Bamann. C, Bamberg. E, “Ultra light-sensitive and fast neuronal activation with the Ca²⁺-permeable channelrhodopsin CatCh.” *Nat. Neurosci.* 14, (2011) pp.513-518.
- [15] Thyagarajan. S, van Wyk. M, Lehmann. K, Lowel. S, Feng. G, Wassle. H, “Visual function in mice with photoreceptor degeneration and transgenic expression of channelrhodopsin 2 in ganglion cells.” *Neurosci.* 30, (2010) pp.8745-8758.
- [16] 田野 保雄 他 “人工視覚システムの臨床応用を目指して.” 日本眼科学会雑誌 Vol.113, 3 (2009) pp.315-343
- [17] T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, Y. Terasawa, H. Tashiro, H. Kanda, T. Fujikado, J. 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 (2014) pp.27-37
- [18] 藤澤 匠, “人工視覚デバイス向け CMOS チップ内蔵スマート電極の機能実証と AC 駆動化に向けた研究,” 奈良先端大修士論文 (2015).
- [19] 川崎 凌平, “人工視覚向け CMOS チップ内蔵スマート電極デバイスの刺激機能向上に関する研究.” 奈良先端大修士論文 (2016)
- [20] 吉村 彰人, “多極化に向けた人工視覚用 CMOS チップ内蔵スマート電極デバイスの実装工程最適化に関する研究.” 奈良先端大修士論文 (2017)
- [21] 伊藤 壽一, “人工内耳について.” 耳鼻咽喉科臨床 81 巻 6 号(1988) pp. 779-786
- [22] 太田 淳, “人工視覚デバイス” 人工臓器 42 巻 1 号(2013) pp.70-74
- [23] Brindley. G. S, Lewin W.S, ”The sensations produced by electrical stimulation of visual cortex.” *J. Physical* Vol.196 (1968) 479-93
- [24] W. H. Dobbelle, “Artificial Vision for the Blind by Connecting a Television Camera to the Visual Cortex.” *American Society of Artificial Internal Organs Journal* vol.46 (2000) pp.3-9.
- [25] Delbeke. J, Oozeer. M, Veraart. C, “position size and luminosity of phosphenes generated by direct optic nerve stimulation.” *Vision Res* Vol.43 (2003) 1091-102
- [26] Brelem. M. E, Duret. F, Gerard. G, “Creating a meaningful visual perception in Blind volunteers by optic nerve stimulation. *J Neural Eng* Vol.2 (2005) S22-8

- [27] de Balthasar. C, Patel. S, Roy. A, Freda. R, Greenwald. S, Horsager. A, Mahadevappa. M, Yanai. D, McMahon. M. J, Humayun. M. S, Greenberg. R. J, Weiland. J. D, Fine. I, "Factors affecting perceptual thresholds in epiretinal prostheses." *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* vol.49 (2008) pp.2303-2314.
- [28] Horsager. A, Greenwald. S. H, Weiland. J. D, Humayun. M. S, Greenberg. R. J, McMahon. M. J, Boynton. G. M, Fine. I, "Predicting visual sensitivity in retinal prosthesis patients." *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* vol50 (2009) pp.1483-1491.
- [29] Mahadevappa. M, Weiland. J. D, Yanai. D, Fine. I, Greenberg. R. J, Humayun. M. S, "Perceptual thresholds and electrode impedance in three retinal prosthesis subjects." *IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* Vol.13, (2005) pp.201-206.
- [30] Yanai. D, Weiland. J. D, Mahadevappa. M, Greenberg. R. J, Fine. I, Humayun. M. S, "Visual performance using a retinal prosthesis in three subjects with retinitis pigmentosa." *Am. J. Ophthalmol.* Vol.143(2007) pp.820-827.
- [31] Arsiero. M, da Cruz. L, Merlini. F, Sahel. J. A, Stanga. P. E, Hafezi. F, Greenberg. R. J, "Subjects blinded by outer retinal dystrophies are able to recognize shapes using the Argus II retinal prosthesis system." *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* vol.52 (2011) pp. 4951.
- [32] Rose. S, "First AMD Patient Receives Argus II Bionic Retina" (2015)
<http://www.blindness.org/blog/index.php/first-amd-patientdelighted-to-receive-argus-ii-bionic-retina/>.
- [33] Second Sight 社 HP
 "FDA Panel Recommends FDA Approval for Second Sight's Argus® II"
<http://www.secondsight.com/315-landing-spot-fda-panel.html>
- [34] P. E. Stanga, J. A. Sahel Jr, F. Hafezi, F. Merlini, B. Coley, R. J. Greenberg, "Patients blinded by outer retinal dystrophies are able to perceive simultaneous colors using the Argus® II retinal prosthesis system." *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* vol.53 (2012) pp. 6952
- [35] Ahuja. A. K, Dorn. J. D, Caspi. A, McMahon. M. J, Dagnelie. G, Dacruz. L, Stanga. P, Humayun. M. S, Greenberg. R. J "Blind subjects implanted with the Argus II retinal prosthesis are able to improve performance in a spatial-motor task." *Br J Ophthalmol.* vol.95(2011)539-43
- [36] R. Hornig, T. Zehnder, M. Velikay-Parel, T. Laube, M. Feucht, G. Richard, "The IMI Retinal Implant System." *Artificial Sight* (2007) pp.111-128
- [37] K. Stingl, K. U. Bartz-Schmidt, D. Besch, A. Braun, A. Bruckmann, F. Gekeler, U. Greppmaier, S. Hipp, G. Hortdorfer, C. Kernstock, A. Koitschev, A. Kusnyerik, H. Sachs, A. Schatz, K.T. Stingl, T. Peters, B. Wilhelm, E. Zrenner, "Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS." *Proc. Biol. Sci./R. Soc.*, vol.280 (2013)

- [38] Stingl. K, Bartz-Schmidt. K. U, Besch. D, Chee. C. K, Cottrill. C. L, Gekeler. F, Groppe. M, Jackson. T. L, MacLaren. R. E, Koitschev. A, Kusnyerik. A, Neffendorf. J, Nemeth. J, Naeem. M. A. N, Peters. T, Ramsden. J. D, Sachs. H, Simpson. A, Mandeep. S. S, Wilhelm. B, Wong. D, Zrenner. E, “Subretinal visual implant alpha IMS clinical trial interim report.” *Vis. Res.* Vol.111 (2015) pp.149-160.
- [39] Burkitt A: “The Bionic Vision Australia 'High Acuity' Retinal-Implant.” *The eye and the chips.* Vol.14 2002
- [40] Kim. E. T, Seo. J. M, Zhou. J. A, “A retinal implant technology based on flexible polymer electrode and optical/electrical stimulation.” *IEEE International Workshop on Biomedical Circuits and Systems*, S1.8-12-15 (2004)
- [41] 野田俊彦, 竹原宏明, 笹川清隆, 徳田崇, 太田淳, “表面コーティングによる人工視覚用電極の高性能化” *表面技術 Journal of The Surface Finishing Society of Japan* Vol.65 No.6 (2014) pp.257-261
- [42] S. F. Cogan, “Neural Stimulation and Recording Electrodes.” *Annual Review of Biomedical Engineering*, Vol.10 (2008) pp. 275-309
- [43] Xiaoyang Kang, *Sensors and Actuators B: Chemical* 190 (2014) 601-611
- [44] S. F. Cogan, J. Ehrlich, T. D. Plante, A. Smirnov, D. B. Shire, M. Gingerich, J. F. Rizzo, “Sputtered iridium oxide films (SIROFs) for neural stimulation electrodes.” *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* Vol.6 (2004) pp.4153–4156.
- [45] Weiland. J. D, Anderson. D. J, Humayun. M. S, “In vitro electrical properties for iridium oxide versus titanium nitride stimulating electrodes.” *IEEE Trans Biomed Eng.* Vol.49 (2002)1574-9.
- [46] Y. Terasawa, H. Tashiro, Y. Nakano, K. Osawa, M. Ozawa, T. Noda, T. Tokuda, J. Ohta, T. Fujikado, “Charge Injection Capacities of Femtosecond Laser-induced Porous Electrodes measured in vitro and in vivo: Comparison between porous and smooth electrodes.” *Investigative Ophthalmology & Visual Science* April 2014, Vol.55, pp.1803.
- [47] E. Slavcheva, z, R. Vitushinsky, W. Mokwa, U. Schnakenberg, “Sputtered Iridium Oxide Films as Charge Injection Material for Functional Electrostimulation.” *J. Electrochem. Soc.* vol.151 issue 7 (2004) pp.226-237
- [48] P. G. Pickup, V. I. Birss, “A model for anodic hydrous oxide growth at iridium.” *J.*

Electroanal. Vol.220, (1987) pp.83-100

[49] L. D. Burke, E. J. M. O'Sullivan, "Oxygen gas evolution on hydrous oxides — An example of three-dimensional electrocatalysis?" J. Electroanal. Vol.117, (1981) pp.155–160

[50] Yi-Li Pan, "高分解能人工視覚デバイスの刺激電極に関する研究." 奈良先端大博士論文 (2013)

[51] L.D. Burke, D.P. Whelan, "A voltammetric investigation of the charge storage reactions of hydrous iridium oxide layers." J. Electroanal. Vol.162, (1984) pp.121-141

[52] 株式会社東レリサーチセンター 分析機能と原理
http://www.toray-research.co.jp/kinougenri/hyoumen/hyo_004.html

研究発表目録

発表論文

Takumi Fujisawa, Toshihiko Noda, Megumi Hayashi, Ryo Kobe, Hiroyuki Tashiro, Hiroaki Takehara, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Chung-Yu Wu, and Jun Ohta, “Performance Improvement of a Micro-stimulus Electrode for Retinal Prosthesis by Introducing a High Performance Material and a Three-dimensional Structure”, Sensors and Materials, Vol. 28, No. 12 (2016) 1303-1315

国際会議における発表

1. **Takumi Fujisawa**, Ryohei Kawasaki, Megumi Hayashi, Toshihiko Noda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroaki Takehara, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “Fabrication of a smart electrode device with built-in CMOS chip for retinal prosthesis,” Taiwan and Japan joint symposium 2014, NAIST, Japan, ポスター発表
2. **Takumi Fujisawa**, Toshihiko Noda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroaki Takehara, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “Development of a smart electrode device with built-in CMOS chips for retinal prosthesis,” BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2014 (Bio4Apps 2014), Shanghai jiao tong university, China, November. 17-19, 2014, ポスター発表
「Best Paper Award」受賞
3. **Takumi Fujisawa**, Toshihiko Noda, Hiroyuki Tashiro, Hiroaki Takehara, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Ching-Yu Wu and Jun Ohta, “Optimization of fabrication condition and characterization of IrOx electrode for retinal prosthesis,” BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2015 (Bio4Apps 2015), Kyusyu university, Japan, November. 9-11, 2015, ポスター発表
4. **Takumi Fujisawa**, Ryo Kobe, Toshihiko Noda, Hiroaki Takehara, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Ching-Yu Wu and Jun Ohta, “Verification of Stimulus Safety of IrOx Three-dimensional Electrode for Retinal Prosthesis Device in Biological Tissue,” Irago conference 2016, University of Electro-Communications, Japan, November. 1-2, 2016, ポスター発表

国内学会における発表

1. **藤沢 匠**, 黒木 渉平, 石井 孔明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “AC 駆動型人工視覚向け網膜刺激デバイスの駆動検証,” 応用物理学会春季講演会, 17a-E14-8, 青山学院大学相模原キャンパス, 2014/3/17, 口頭発表
2. **藤沢 匠**, 野田 俊彦, 寺澤 靖雄, 田代 洋行, 竹原 宏明, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “人工視覚用 CMOS チップ内蔵型スマート電極デバイスの刺激機能実証,” 応用物理学会秋季講演会, 17a-A7-4, 北海道大学, 2014/9/18, 口頭発表

3. 藤沢 匠, 野田 俊彦, 寺澤 靖雄, 田代 洋行, 竹原 宏明, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “刺激電極に CMOS チップを内蔵した人工視覚デバイスの作製と機能実証,” 電気学会バイオ・マイクロシステム研究会, BMS-15-004, 明治大学生田キャンパス, 2015/3/10, 口頭発表
4. 川崎 凌平, 藤沢 匠, 野田 俊彦, 竹原 宏明, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “スマート電極型人工視覚デバイスの刺激電極内蔵用 CMOS チップの設計,” 応用物理学会春季学術講演会, 11p-D6-6, 2015/3/11, 東海大学 湘南キャンパス.
5. 川崎 凌平, 藤沢 匠, 野田 俊彦, 田代 洋行, 竹原 宏明, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “人工視覚用 CMOS チップ内蔵スマート電極デバイスの作製と負荷駆動能力の向上,” 応用物理学会秋季学術講演会, 2015/9/15, 名古屋国際会議場
6. 藤沢 匠, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, Edoardo Charbon, 太田 淳, “STS 方式人工視覚向け網膜刺激デバイスへの光検出機能の搭載,” 応用物理学会秋季講演会, 15a-2B-4, 名古屋国際会議場 2015/9/15, 口頭発表
7. 藤沢 匠, 小部 涼, 野田 俊彦, 竹原 宏明, 笹川 清隆, 徳田 崇, 呉 重雨, 太田 淳, “人工視覚デバイス向け 3 次元 IrOx 電極の生体組織中における特性評価,” 応用物理学会秋季講演会, 16a-B8-3, 朱鷺メッセ新潟, 2016/9/16, 口頭発表
8. 小部 涼, 藤沢 匠, 野田 俊彦, 陳 柏均, 竹原 宏明, 笹川 清隆, 徳田 崇, 呉 重雨, 太田 淳, “人工視覚デバイス用刺激電極の形状依存性の評価” 応用物理学会秋季学術講演会 14p-P19-4, 朱鷺メッセ新潟 2016/9/14, 口頭発表
9. 藤沢 匠, 野田 俊彦, 春田 牧人, 笹川 清隆, 徳田 崇, 陳 柏均, 呉 重雨, 太田 淳, “人工視覚デバイス向け活性化 IrOx 電極の作製と特性評価”, 応用物理学会秋季講演会, 7a-A502-7, 福岡国際会議場, 2017/9/7, 口頭発表

謝辞

まず、本論文は奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 光機能素子科学研究室 太田淳 教授によるご指導ご鞭撻のもとにまとめることができました。

多大なご迷惑をかける状況の中、様々な面からの熱心なご指導頂きました太田淳 教授に甚大なる謝意を申し上げます。

同研究科 量子物性科学研究室 柳久雄 教授には副指導教員として、本研究に対して様々な面からご指導を賜り、様々な事象に対して疑問を持って向かっていく姿勢を学びました。ここに深い感謝を申し上げます。

同研究科 分子複合系科学研究室 上久保裕生 教授には、副指導教員として、研究に対して様々なご指摘賜り、多方向から研究を捉えることができました。ここに深い感謝を申し上げます。

同研究科 光機能素子科学研究室 徳田崇 准教授には、研究に対する姿勢をはじめ、研究内容に至るまで多大なご指導ご鞭撻を賜りました。ここに深い感謝を申し上げます。

同研究室 笹川清隆 助教には、半導体設計に関する知識をはじめ、様々な面からご指導ご鞭撻賜りました。ここに深い感謝を申し上げます。

同研究室 野田俊彦 助教には、直接の指導教員として、研究生活におけることから、実験方法や装置使用法に至るまで様々な面からご指導ご鞭撻を賜りました。ここに深く感謝いたします。

同研究室 春田牧人 特任助教には、研究に対する姿勢や学生生活など、多くのことにご指導賜りました。ここに深く感謝いたします。

同研究室 元特任助教 現東京大学工学系研究科 助教 竹原宏明先生には、研究に対する取り組み方などをご助言いただきました。ここに深い感謝を申し上げます。

台湾国立交通大 Chung-Yu Wu 教授及び学生諸氏には、本研究に関して様々なアイ

デアを頂くとともに、貴重な国際経験をさせていただきましたことを深く感謝申し上げます。

光機能素子科学研究室 研究員 竹原浩成 氏には、デバイスの設計などの半導体技術に関し、ご指導ご鞭撻頂くとともに、研究や学問に対する姿勢を学ばせていただきました。ここに深い感謝を申し上げます。

同研究室 研究員 太田安美 氏，野田佳子 氏，河原麻実子 氏，嶋田円 氏および元研究員 元山真由美 氏には、研究活動のみならず学生生活の様々な面において、多くのお力添えをいただきました。ここに深く感謝いたします。

同研究室 秘書 福澤亨子 氏には、出張等の各手続を迅速にさせていただき、円滑な研究を進めることを手助けいただきましたことに深い感謝を申し上げます。

同研究室 元秘書 松本和美 氏には、事務関連のみならず学内活動においてもたくさんのお手助けをいただき、NAIST での学生生活を実り多きものにすることができました。ここに深い感謝を申し上げます。

同研究室メンバー Nattakarn Wuthibenjaphonchai 氏， Erus Rustami 氏，池田斉仁 氏，石津岳明 氏，白石愛香里 氏，中元健太 氏，西村信耶 氏，藤本光輝 氏，宮崎駿佑 氏，亀山愛樹 氏，川野裕祐 氏，白髭大貴 氏，寺田啓介 氏，長沼京介 氏，森康登 氏，Mark Christian Guinto 氏，Pakpuwadon Thanet 氏，並びに在学中に修了された諸氏には、研究活動や学習において様々な刺激を受けるとともに、実りある学生生活を送れる環境を提供していただきました。ここに深く感謝いたします。

同研究室 博士後期課程 3 年 速水一 氏並びに山口貴大 氏は、共に 5 年間の NAIST での学生生活を歩んだ同級生として、研究への姿勢や大きな刺激を受ける存在でした。ここに深い感謝を申し上げます。

奈良先端科学技術大学院大学 茶道部 顧問 横矢エリ先生には、茶道に没頭し、頭をリセットできる環境を提供していただき、それにより、新たな発想を生み出すことができました。心よりの感謝を申し上げます。

最後に、大学院博士課程までの長い学生生活のなか、万全でない体調により、たびた

び迷惑と心配をかける状況でも、支え見守ってくれた両親に特別に深い感謝の意を伝え、この論文を結ぶものとする。