

生体埋植型 CMOS イメージングデバイスの
信号対雑音比向上とフレキシブル化に関する研究

— 博士学位論文 —

山口 貴大

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 本研究の背景	- 1 -
1.2 埋植型イメージングデバイスの位置付け	- 3 -
1.3 埋植型イメージングデバイス	- 4 -
1.3.1 CMOS イメージセンサ	- 5 -
1.3.2 イメージングシステムとポストプロセッシング	- 6 -
1.3.3 脳表面計測用イメージングデバイス	- 7 -
1.3.4 脳深部計測用イメージングデバイス	- 8 -
1.3.5 吸光度観察用イメージングデバイス	- 9 -
1.3.6 蛍光観察用イメージングデバイス	- 9 -
1.4 本研究の目的	- 10 -
1.5 本論文の構成	- 10 -
第 2 章 自己リセット型 CMOS イメージセンサによる明環境下蛍光イメージング	- 12 -
2.1 はじめに	- 12 -
2.2 自己リセット方式を用いたイメージセンサ画素	- 14 -
2.2.1 自己リセット画素の回路構造と動作	- 14 -
2.2.2 自己リセット画素の信号対雑音比	- 19 -
2.2.3 自己リセット画素のレイアウト設計	- 23 -
2.3 埋植用自己リセット型 CMOS イメージセンサ	- 24 -
2.3.1 埋植用自己リセット型イメージセンサのチップレベル設計	- 24 -
2.3.2 埋植用自己リセット型イメージセンサの特性評価	- 25 -
2.4 明環境下蛍光イメージング	- 29 -
2.4.1 明環境におけるマウス脳神経細胞蛍光イメージング実験系	- 29 -
2.4.2 自己リセット型イメージセンサによる撮像結果	- 30 -
2.5 考察とまとめ	- 32 -
第 3 章 低消費電力型自己リセットセンサによる高信号対雑音比脳機能イメージング ..	- 33 -
3.1 はじめに	- 33 -
3.2 神経活動に伴う内因性信号の発現機構	- 34 -
3.3 低消費電力型自己リセットセンサの開発	- 37 -
3.3.1 第 2 章で開発した自己リセット画素のノイズ解析	- 37 -
3.3.2 自己リセット画素回路の低消費電力化	- 39 -
3.3.3 低消費電力型自己リセットイメージセンサのチップ設計	- 41 -
3.3.4 低消費電力型自己リセットセンサの特性評価	- 43 -
3.3.5 出力特性の従来画素および理論式との比較	- 44 -
3.4 低消費電力型自己リセットセンサ搭載の埋植デバイス	- 47 -
3.5 内因性信号イメージング実験	- 49 -
3.5.1 実験動物の準備とイメージングデバイスの埋植	- 49 -

3.5.2 脳表面の撮像と自己リセットセンサ出力の復元.....	- 51 -
3.5.3 体性感覚刺激に応じた神経活動の測定	- 55 -
3.6 考察とまとめ	- 61 -
第 4 章 埋植用フレキシブルデバイスプラットフォームの開発.....	- 62 -
4.1 はじめに.....	- 62 -
4.2 フレキシブルデバイスによる広範囲脳機能イメージング	- 63 -
4.3 フレキシブルエレクトロニクスの応用	- 64 -
4.4 デバイスプロセス.....	- 65 -
4.4.1 デバイスの構成材料.....	- 65 -
4.4.2 プロセスチャート.....	- 66 -
4.4.3 プロセスの構築について	- 70 -
4.5 フレキシブルイメージングデバイスの試作と埋植実験.....	- 73 -
4.5.1 フレキシブルイメージングデバイス	- 73 -
4.5.2 実験動物の準備とフレキシブルイメージングデバイスの埋植.....	- 75 -
4.5.3 脳表面血流動態の観察	- 77 -
4.5.4 フレキシブルイメージングデバイスの埋植実験：考察とまとめ.....	- 83 -
4.6 デバイスの発展性について	- 84 -
4.7 まとめ.....	- 87 -
第 5 章 結論.....	- 88 -
5.1 本研究の成果	- 88 -
5.2 今後の展望	- 89 -
付録.....	- 91 -
自己リセット画素回路の遷移過程と低消費電力化の方策	- 91 -
発表目録	- 93 -
謝辞	- 101 -
参考文献	- 103 -

第 1 章 序論

1.1 本研究の背景

脳の働きを理解することは大いなる挑戦であり、17~18 世紀にかけて実験的に脳の実体を明らかにする試みが始まって以来、絶え間なく科学的知見が積み重ねられてきた[1]。特に近年では、細胞染色法の発達による細胞の分類や微小電極の開発による膜電位の観察、電子顕微鏡の開発によるニューロン構造の解明、Computed tomography (CT)やMagnetic resonance imaging (MRI)といった非侵襲的断層撮像法の開発による生体脳の画像化など、革新的な手法の開発によって急速に知見が拡大している[1]。

脳機能の解明においては、特に生体脳の観察が重要である。神経回路の物理的なネットワーク自体は、脳を極薄くスライスし、各切片を2光子顕微鏡で観察した後、コンピューティングによって再構築することで脳全体に渡る3次元構造を詳細に分析することができる[2]。しかし、脳機能の解明においては、物理的な構造の観察のみからその機能を十分に推察することは困難であり、生体脳において、特に生体の行動に関連した情報伝達構造を大量の実験データから統計的に明らかにしていくことが重要であると指摘されている[3]。そのため、多数の神経細胞が成す神経回路の物理的なネットワーク構造と情報伝達構造をリアルタイムで可視化できる、広視野・高時間・高空間分解能な計測装置を、生体が自由行動できるほど小型・軽量の形態で埋植する技術を開発することができれば、神経科学の発展において大きな飛躍をもたらすことができると期待される。

一方で、“現代の神経科学は元素表が提案される以前の化学のようだ。すなわち、元素や化合物についての知見はあるが、知見を分類する体系的な理論が欠落している。”[4]と評されるように、神経活動の機能面に関する体系的な理論は異なるスケールの事象が複雑に関連するため未だ解明されておらず[5]、個別の神経細胞から複雑な神経ネットワーク、ひいては脳全体までのダイナミクスをシームレスに観察する手法の開発が急務となっている[6]–[8]。

個別の神経活動を観察する方法としては微小電極を用いる手法が伝統的であり、1950年代から徐々に同時観察可能な細胞数を増やしているものの、原理的に複数の神経細胞に由来する信号を識別して切り分けることが困難であるなど、神経回路を解明するために必要となる数千もの細胞数を同時に測定するには未だ根本的な課題が残る[1], [8]。電子顕微鏡による観察も生体への適用は難しい。また、CTやMRI, Positron emission Tomography (PET), Optical tomography (OT) といった非侵襲的断層撮像法[9]–[12]も、原理的に空間分解能が数 mm 程度にとどまるため、sub-mm スケールの神経回路構造の解明に用いるのは難しい[2]。

それに対し、新たな神経活動の観察方法として光学的画像計測法が提案されている[1]。これは、電位感受性色素などの蛍光標識を脳内に導入したり[13]–[15]、生体が本来的に持つ内因性信号を利用したりして[16], [17]、神経活動を光強度の変化として光学的に可視化する手法であり、脳への侵襲性を減らしながら高い分解能で多数の神経細胞の活動を同時に観察できるため、幅広いスケールでの観察が可能になると期待される。これまでに自由行動下での光学的画像計測法による脳機能イメージングを実現する手法として、光ファイバ[18]–[21]や小型顕微鏡[22]–[24]を脳に埋植し光学的計測を行う手法が提案されているが、それぞれファイバの硬さや光学系の重さが小動物の行動を制限し、実用性が十分とは言えなかった[25]。

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では、上記技術を実現するため、小型 Complementary metal-oxide semiconductor (CMOS) イメージセンサを搭載した超軽量埋植型イメージングデバイスの開発を継続的に行っている[26]–[29]。埋植型 CMOS イメージングデバイスは、実験小動物の脳内に直接 CMOS イメージセンサを埋め込み、レンズレスでイメージングを行う。これにより、デバイスを小動物の自由行動に十分な超軽量・超小型形状としつつ、時間・空間分解能が十分高く広視野での観察が可能な脳機能計測装置を実現することができ、脳神経科学の飛躍的な発展に貢献すると期待される。本研究は上記埋植デバイスの実用化に向け、センサのダイナミックレンジおよび信号対雑音比向上による応用範囲の拡大と、フレキシブルな有機薄膜上への半導体素子実装技術の開発によるデバイス侵襲性の低減について、基礎的な検討を加えることを目的とする。

1.2 埋植型イメージングデバイスの位置付け

生体の脳神経活動を測定する手法としては、電気生理学的な手法[30]–[32]や核磁気共鳴による手法、超音響による手法、光学的手法などが提案されている。

電気生理学的手法では脳組織中に直接微小電極を埋植することで神経細胞の膜電位を測定し、神経活動を電位変化として直接観察する。伝統的な手法であり、個別の神経細胞または局所的な神経細胞群の神経活動を高い時間分解能で測定することができるものの、神経回路を解明するために必要となる数千もの細胞数を測定するにはそれに匹敵する電極を脳内に埋植せねばならず、生体侵襲性の面で根本的な課題が残る。

機能的核磁気共鳴(Functional magnetic resonance imaging, fMRI)を用いた手法[33], [34]は脳血流量の変化を核磁気共鳴信号の強度変化として測定するもので、非侵襲で生体脳の脳機能を可視化できることが最大の特徴であるが、装置の小型化が困難であり、分解能が低く（～数 mm）神経回路レベルの神経活動観察には不向きである。

超音響による手法[35], [36]はナノ秒レベルのレーザ光パルスを生体組織に照射し、生じる音響波を測定することによって組織構造や血液量、酸素飽和度をイメージングする手法である。照射光波長の数分の一に迫る高空間分解能のイメージングが可能となる一方で、光学系が複雑となり、自由行動下計測への応用には課題がある。

光学的な手法としては、電位感受性色素(Voltage sensitive dye, VSD)[18], [37], [38], カルシウムイオン濃度に感受性を持つ蛍光色素[39], [40], 内因性の蛍光物質（フラビン蛋白）[41], [42]などを用いた蛍光イメージング法や、代謝に伴う血流変化や酸素飽和度の変化といった内因性信号を可視光[43]や近赤外光[44]の吸光度変化として測定する手法が挙げられる。光学的手法は測定部が必ずしも神経細胞に隣接する必要がないため、測定装置を集約して侵襲性を低減しながら、多数の神経細胞を同時測定することができる。VSDは信号が微弱であるが応答が速いことから、神経活動を高い時間分解能（～ミリ秒）で測定することができる。またカルシウムイメージングは応答が遅い（～数秒）ものの細胞ごとに信号変化が特異的であり、個別の神経細胞を分別できる高空間分解能な観察が可能である。フラビン蛋白は応答が遅い（～数秒）ものの、生体に自然に存在する物質で、蛍光標識導入のデメリット（煩雑な実験手順や毒性）がなく、信号変化が比較的大きい（～数十%）。内因性信号の吸光度観察も応答が遅い（～数秒）ものの、信号が内因性であるメリットに加え、蛍光観察では複雑になる光学系が簡素で済むという長所を持つ。

埋植型イメージングデバイスは上記の光学的な手法をターゲットとしており、自由行動下で多数の神経細胞により構成される神経回路を測定できる程度の高空間分解能（～数十 μm ）かつ高時間分解能（～数十ミリ秒）、広視野（ $> 1 [\text{mm}^2]$ ）な低侵襲測定法を目指している。同様のコンセプトを持ったデバイスとしては光ファイバ[18]–[21]や小型顕微鏡[22]–[24]を脳に埋植し光学的計測を行う手法が提案されており、高

い時間空間分解能かつ高信号対雑音比での測定を実現しているが、それぞれファイバの硬さや光学系の重さが小動物の行動を制限し、実用性が十分とは言えない[25]. 埋植型イメージングデバイスはレンズなどの光学系を持たない超小型・軽量の構成とし、実用に十分な性能で行動制限を最低限に抑えることを目標としている.

1.3 埋植型イメージングデバイス

埋植型イメージングデバイスは、マウスやラットといった小動物の自由行動下における脳神経活動計測の実現を目指している[29]. マウスやラットは取り扱いや飼育が容易であること、繁殖の期間が短いこと、様々な病気や疾患のモデル動物が既に多く存在することから、脳神経科学の分野では一般的に実験に用いられている. 図 1-1 に示すように、埋植デバイスを超小型・軽量とすることで、実験動物に過剰な負荷を与えることなく脳機能イメージングが可能となり、よりストレスの少ない自然な状態に近い実験結果が得られると期待される. 例えば、図 1-1 に示す埋植デバイスは単体の重量がわずか0.02 [g]と生体マウスのおよそ 1/1000 ~ 1/1500 の重量となっており、極めて軽量のデバイスを実現することができている.

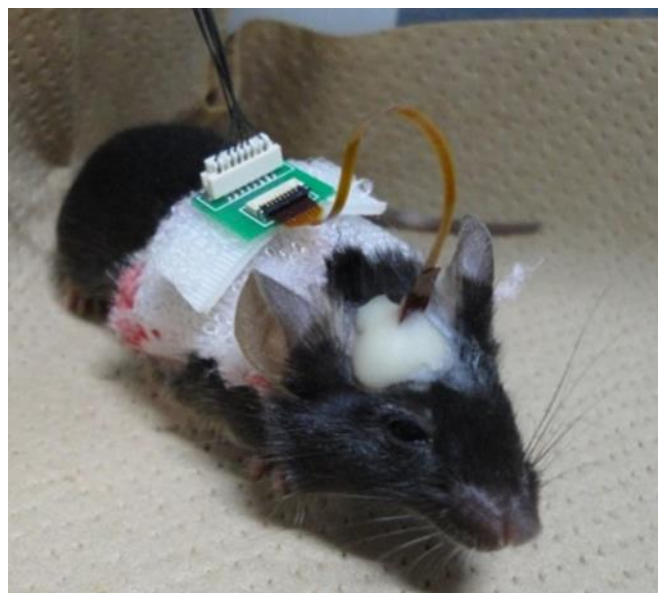


図 1-1 埋植型イメージングデバイスによる自由行動下の脳機能イメージング
[須永圭紀, *Ph. D. thesis*, 奈良先端科学技術大学院大学, 2017]

開発されているデバイスは、測定対象とする信号の違いや測定領域の違いからいくつかの種類に分類することができる. 以下、埋植デバイスで用いる CMOS イメージセンサとイメージングシステムについて述べた後、これまでに開発された埋植デバイスを脳表面計測用、脳深部計測用、吸光度観察用、蛍光観察用に分類して概観する.

1.3.1 CMOS イメージセンサ

埋植型イメージングデバイスでは、撮像素子として CMOS イメージセンサを用いている。CMOS イメージセンサは一般的な Large-scale integration (LSI) 素子の製作プロセスを用いて製作可能な素子であり、他の Charge-coupled device (CCD) といった撮像素子に比べ安価で、より低電圧での駆動が可能であるとの特徴を持つ。埋植デバイスでは万一の際の漏電時に生体へ与えるダメージや、電子回路と生体を分離する構造の複雑さなどを考慮すると、より低電圧で駆動できる方が好ましい。また、CMOS センサは素子内に信号処理を行うデジタル回路やアナログ回路を組み込むことができ、回路的な工夫による特性の向上が可能である点も大きな特徴である[45]。

埋植型イメージングデバイスで用いられている標準的な CMOS イメージセンサのレイアウト図とブロックダイアグラムを図 1-2 に示す。埋植用イメージングデバイスは侵襲性を抑制するため、チップ面積を最小限に抑える必要がある。また、チップと外部基板の配線数もデバイスのサイズや重量に大きく関わるため、これも最小限に抑える必要がある。そのため、市販されている CMOS イメージセンサでは一般的なオンチップの Analog-to-digital (A/D) コンバータなどは搭載しておらず、A/D 変換はオフチップで行う仕様となっている。また配線数も電源(VDD, GND)とクロック(xclk), 出力(OUTPUT)の 4 極で駆動可能となっている。本研究ではイメージセンサの基本的な構成は図 1-2 のセンサに準じ、必要に応じて改良を加えている。

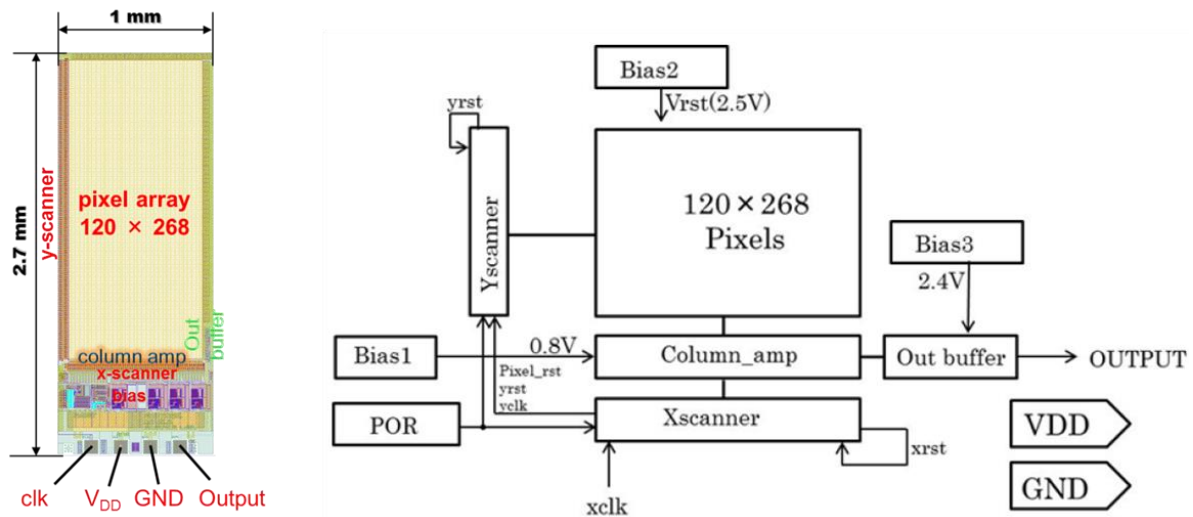


図 1-2 埋植用 CMOS イメージセンサ (左) レイアウト (右) ブロックダイアグラム
 [須永圭紀, *Ph. D. thesis*, 奈良先端科学技術大学院大学, 2017]

1.3.2 イメージングシステムとポストプロセッシング

図 1-3 に埋植用 CMOS イメージングデバイスによる脳機能計測システムのブロックダイアグラムを示す。イメージングデバイスの他、小動物の胴体に搭載される小型の信号中継器“中継基板”や、実験動物からは比較的離れた場所に設置され A/D 変換や電圧レギュレータなどを搭載する“制御基板”，そしてパーソナルコンピュータ(PC)を用いてシステムを構成している。イメージングデバイスはこれらの基板を通して PC によって制御され，撮像された画像は独自開発の制御プログラム(C++)によって記録，可視化される。また，制御プログラムは画像間の差分をリアルタイムに表示することなども可能であり，簡便な血流の可視化など円滑に動物実験を進められる構成としている。

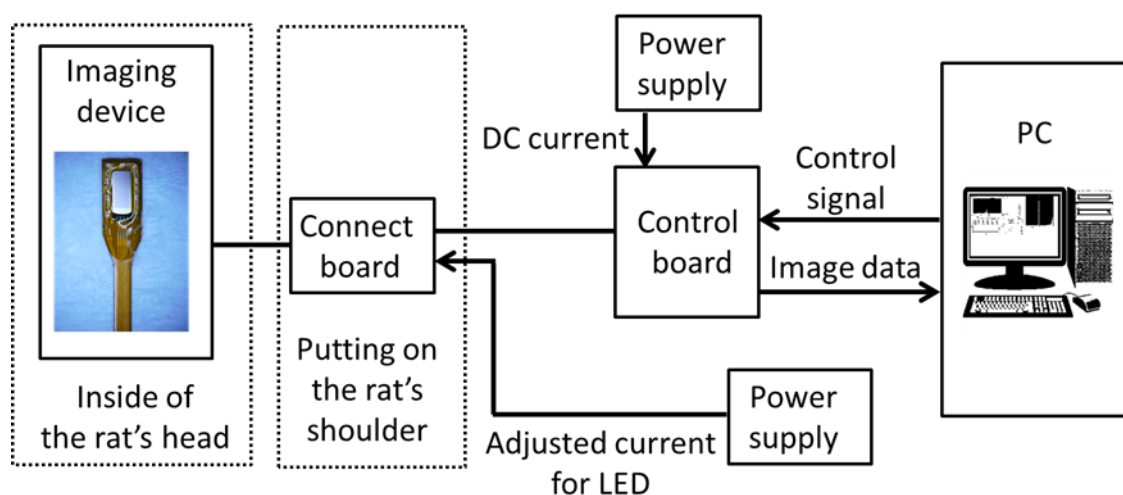


図 1-3 CMOS イメージングデバイスによる脳機能計測システム
[春田牧人, *Ph. D. thesis*, 奈良先端科学技術大学院大学, 2014]

1.3.3 脳表面計測用イメージングデバイス

大脳皮質は脳の高次機能が集中した領域であり，脳表面を光学的に計測することで，視覚野，感覚野，運動野，聴覚野など多様な脳領域を比較的容易に観察することができる．これは外部刺激に対する脳神経活動を測定する上でも有利であり，これらの領域を中心として多くの脳機能が解明されてきた．

埋植型イメージングデバイスにおいても観察が比較的容易な脳表面は重要なターゲットの一つであり，脳表面計測に特化したデバイスが開発されてきた[28], [46]．図1-4にこれまでに開発された脳表計測用イメージングデバイスを示す．これらのデバイスは $1.0 \times 2.7 \times 0.15$ [mm³]のCMOSイメージセンサを用いており，チップ面積の過半(0.9×2.0 [mm²])を画素が占めている．チップはFlexible printed circuit board (FPC)上に実装され，6~9個のLight emitting diode (LED)を搭載し，広い撮像領域を十分な光強度で照射可能となっている．脳表計測用埋植デバイスは脳表面の観察のためセンサの画素領域を直接組織に接触させ，レンズレスでイメージングを行っている（コンタクトイメージング）．これにより，競合する埋植デバイスに比べ遥かに軽量の構造を実現している．

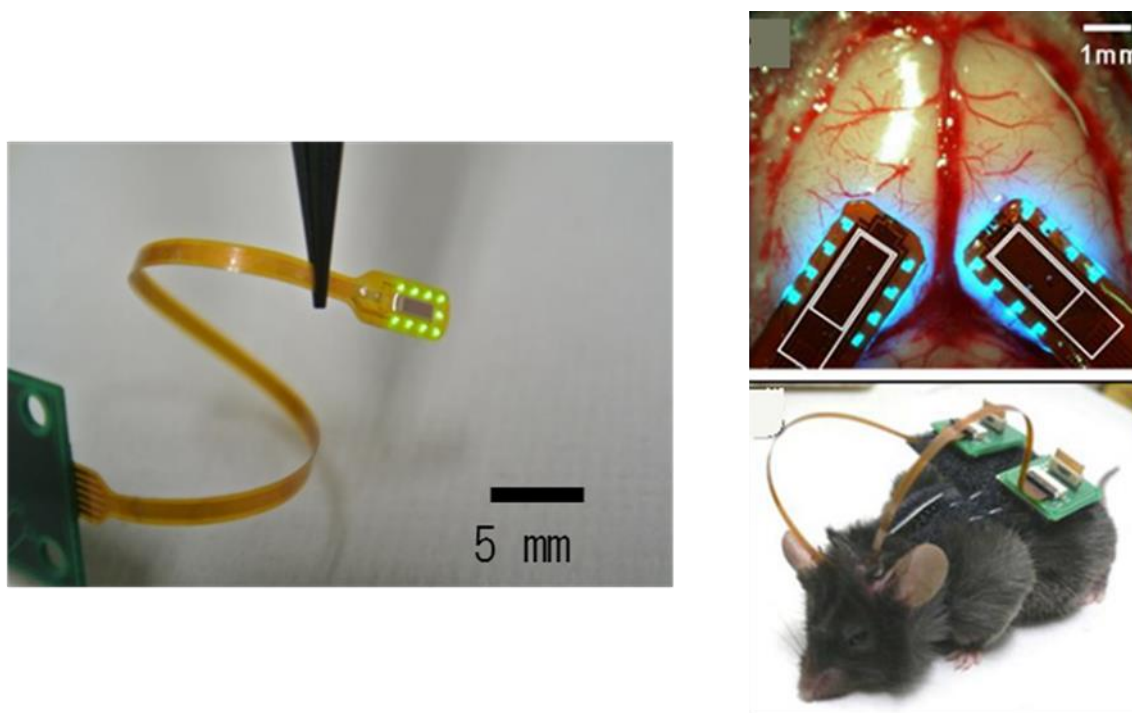


図 1-4 脳表計測用イメージングデバイス

(左) [春田牧人, *Ph. D. thesis*, 奈良先端科学技術大学院大学, 2014]

(右) [T. Kobayashi *et al.*, *Biosens. Bioelectron.*, vol. 38, no. 1, pp. 321–30, 2012]

1.3.4 脳深部計測用イメージングデバイス

一方で、脳の記憶や学習といったメカニズムの解明には、長期記憶を司る大脳皮質の他にも、短期記憶を司る海馬、感情を司る扁桃体など、脳深部の観察が重要となる。そこで、図 1-5 に示すような針状の埋植デバイスが提案されている[29]。脳表計測用のデバイスとは異なり、脳深部計測はデバイスを脳に直接刺入する必要があることから、本デバイスはチップサイズが $0.5 \times 3.0 \times 0.15$ [mm³]と小型であり、撮像領域は 0.3×0.9 [mm²]となっている。また、可能な限り侵襲する断面積を小さくするため、照明用の LED はチップ状に直接実装され、厚みも低減する工夫がなされている。本デバイスもコンタクトイメージングにより撮像する。

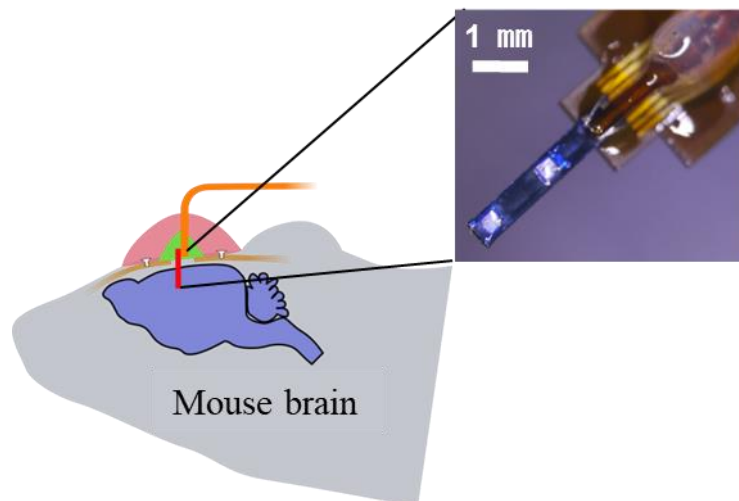


図 1-5 脳深部計測用埋植型イメージングデバイス
[須永圭紀, *Ph. D. thesis*, 奈良先端科学技術大学院大学, 2017]

1.3.5 吸光度観察用イメージングデバイス

脳神経活動を光学的に観察する手法の一つとして、脳内の血流やヘモグロビン動態を観察する手法が上げられる。詳しくは3章2節で後述するが、神経の興奮が生じると、神経細胞などで酸素の代謝を伴うエネルギー消費が起こり、一時的に酸素要求度が上昇する。これを補うため、神経細胞周囲の血管が自律的に伸縮し、血流量や血中ヘモグロビンの酸素飽和度が過渡的な応答を示す。血流量の変化やヘモグロビンの酸素飽和度の変化は特定波長の吸光度の変化として測定できるため、特定波長の照明とイメージセンサを用いて連続的な測定を行えば、間接的に神経活動を検出することができる。血中物質の影を追跡して血流速を測定することによっても同様の観察が可能である。デバイスとしては照明用の単色のLEDとカラーフィルタなどを搭載しないイメージセンサさえあれば測定できるので、デバイス構成が簡素で済み、試行回数の多い実験に有利である。ただし、血流やヘモグロビン動態の変化は神経活動の数ミリ秒の変化に対して～10秒程度のスケールと、応答性が悪い。吸光度の変化も数mmの範囲に渡って生じるので、神経活動が生じた神経細胞を特定するなども極めて困難である。デバイスの外観としては、例えば図1-4（左）のデバイスが該当する。

1.3.6 蛍光観察用イメージングデバイス

脳神経活動計測のもう一つの代表的な手法として、蛍光による観察が挙げられる。これは、脳内に元来存在する蛍光物質や、あるいは先天的・後天的に脳内に導入した蛍光標識を用いて脳神経活動を可視化する手法である。多様な蛍光標識が存在するが、特定の神経細胞中に発現させたり、神経活動による電位変化に高速に応答したりなど、吸光度計測に比べると空間分解能や時間分解能が高く、個別の神経細胞の特定や電位スパイクのリアルタイム計測などが実現される特徴がある。イメージングデバイスには蛍光の励起波長に合った光源や、励起光をカットしつつ蛍光のみの観察が可能な高性能の光学フィルタが要求されるなど、吸光度観察に対してデバイス構成が複雑となる。デバイスの例としては図1-5のデバイスが該当する。コンタクトイメージングによる撮像では光の入射方向が多様であるため、干渉フィルタのような角度依存性が高い光学フィルタは波長選択比が著しく悪化し不適當である。そのため、本デバイスには角度依存性が低い吸光型の光学フィルタが用いられている。

1.4 本研究の目的

埋植型イメージングデバイスは脳機能イメージングを目的としているが、脳機能イメージングに用いられる蛍光標識や内因性信号の輝度変化率は 0.01-1% であり、その測定には 40-80 [dB] の信号対雑音比が求められる。それに対し、従来の埋植用 CMOS イメージセンサのピーク信号対雑音比は一般的な CMOS イメージセンサと同等の 45 [dB] 程度に留まっており、検出するためには一般的な顕微鏡を用いた観察実験と比較してより強い刺激を行う必要があるか、場合によっては困難である。対応可能な蛍光標識や内因性信号の範囲を拡大するためには、より一層の信号対雑音比の向上が望まれる。蛍光標識を観察する際にはしばしば背景光や環境光などの意図しない漏れ光が検出されるため、ダイナミックレンジ拡大によるロバスト性の向上も重要となる。また、生体に対し比較的硬い構造のデバイスが生体組織を傷つけ、出血や抗体反応による結合組織の形成を招き、長期の継続した観察を困難にしている。埋植デバイスの実用化に向けては、生体の損傷を避ける構造の採用が課題となる。

そこで、本研究は生体埋植型 CMOS イメージングデバイスの実用化に向け、CMOS イメージセンサのダイナミックレンジおよび信号対雑音比向上による応用範囲の拡大と、フレキシブルな有機薄膜上への半導体素子実装技術の開発によるデバイス侵襲性の低減について、基礎的な検討を加えることを目的とする。

1.5 本論文の構成

➤ 第2章

蛍光イメージングによる脳機能測定は特定の神経細胞群を対象とした分解能の高い測定を実現するが、微弱な蛍光に対して白色のスペクトルを持つ環境光は大敵であり、その観察は暗室中に限られている。一方で、生理学の分野では、生物の明環境下と暗環境下における生理活動の差異、特に概日性リズムに関わる脳神経活動の変化に多大な関心が払われており、明環境中における蛍光観察を実現することができれば、脳をはじめとする生理活動の解明に大きな飛躍をもたらすと期待される。そこで、第2章では、センサの実効的なダイナミックレンジを拡張できる自己リセット方式に着目し、明環境下でも蛍光観察が可能な自己リセット型 CMOS イメージセンサの開発を目指した。

➤ 第3章

内因性信号は、蛍光標識による測定手法に比べ時間応答や空間分解能では不利であるものの、生体の標識など複雑な実験準備を行う必要がないため、脳機能の有力な計測法の一つである。しかし、血中酸素飽和度の変化に伴う内因性信号は微弱であり、その光学的な観察には高い信号対雑音比が求められる。一般的な CMOS イメージセンサと同じ構造のセンサを用いる従来の埋植型イメージングデバイスでは信号対雑音比が十分とは言えず、内因性信号の検出には複数回の試行の平均をとるなどしてノイズを低減しなければその検出は困難だった。そこで、第3章では自己リセット型 CMOS イメージセンサを用いて内因性信号検出における信号対雑音比の向上を目指した。

➤ 第4章

埋植型イメージングデバイスの課題として、従来から撮像視野の拡大が挙げられている。複数の脳領域を同時に観察することが可能となれば、他の脳機能イメージング手法には困難な神経細胞レベルの脳内ダイナミクス of 解明につながり、脳機能解明が飛躍的に進むと期待されるが、従来のほとんどの埋植型イメージングデバイスでは撮像視野が単一の脳領域程度に限られていた。これまでも視野の拡大が試みられたが、デバイスサイズがマウスなど小動物に対して大きく、埋植下での自由行動が困難であり、侵襲性も比較的大きくなってしまっていた。そこで、第4章ではデバイス構造を根本的に見直し、生体侵襲性を抑えつつ視野の拡張が容易な埋植用フレキシブルデバイスプラットフォームを提案した。

➤ 第5章

第5章では本研究の成果を総括し、課題や今後の展望について述べた。

第2章 自己リセット型 CMOS イメージセンサによる 明環境下蛍光イメージング

2.1 はじめに

蛍光によるイメージングは標的とする分子の特異性が高いため、脳機能計測の分野で広く用いられている手法である[15], [25]. 遺伝的に導入した蛍光標識や、後天的に投与した色素, あるいは組織自身の自家蛍光を用いて, 脳領域の特定や, 脳神経活動の動態観察, 神経伝達物質の可視化, 免疫反応の可視化などを実現することができる.

蛍光イメージングにおける大きな課題の一つとして, 環境光をほぼ完全に遮断した暗環境下で観察を行わなければならないという点が挙げられる. 通常, 蛍光観察は蛍光を励起する励起光と, 励起光波長を遮断し蛍光波長のみを透過する光学フィルタ, および光学フィルタを通して光強度を測定する光学センサを組み合わせで行われる. このとき, 蛍光波長を含むスペクトルを持つ環境光 (室内の電灯や太陽光など) が入射すると, 容易に蛍光の数万倍以上の強度を持つ光が光学センサに到達し, 蛍光と環境光の比が一般的な光学センサのダイナミックレンジを上回るため, 蛍光の観察が極めて困難となる (図 2-1). 一方で, 生理学の分野では, 生物の明環境下と暗環境下における生理活動の差異, 特に概日性リズムに関わる脳神経活動の変化に多大な関心が払われており[47]–[49], 明環境中における蛍光観察を実現することができれば, 脳をはじめとする生理活動の解明に大きな飛躍をもたらすと期待される.

そこで, 本章では, センサのダイナミックレンジを拡張することができる自己リセット方式に着目し, 明環境下でも蛍光観察が可能な自己リセット型 CMOS イメージセンサを開発した. 広ダイナミックレンジを実現する測定方式には他に対数出力方式[50]や多重露光方式[51], 画素並列出力方式[52]などが挙げられるが, これらは A/D 変換の分解能により, 得られる信号の精度に本質的な制限が存在する[53]. 広ダイナミックレンジかつ高信号対雑音比を実現した横型オーバーフロー方式[54]も提案されているが, 自己リセット方式の方がシステムとして簡便である. また, 自己リセット方式は幅広いレンジで一定の感度を保つことができるため, 大きなバックグラウンド信号に重畳する小さな信号の変化を検出する上で有利である.

開発した自己リセット型 CMOS イメージセンサを用い, 白色照明光を照射しながら緑色蛍光物質を発現したマウス脳スライスを観察し, 明環境中における蛍光観察が可能であることを実証した. なお, 本章の内容は論文[55]および論文[56]の一部を基に再構成したものである.

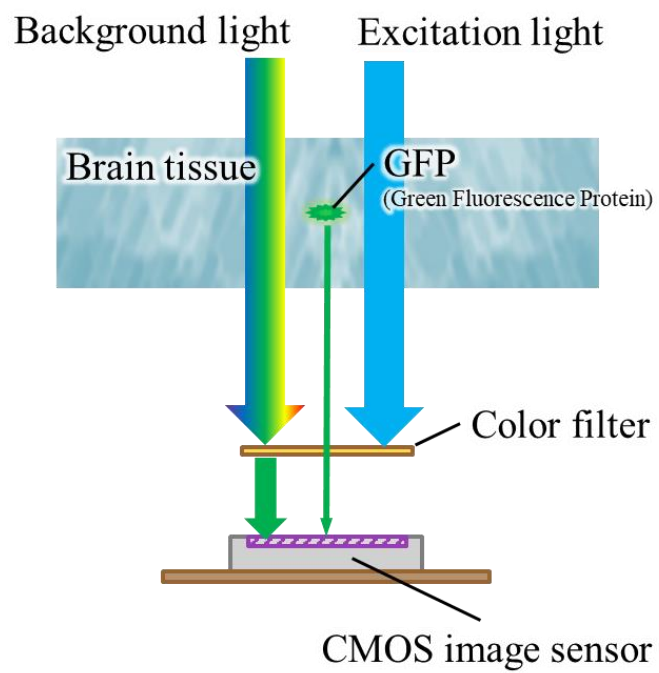


図 2-1 明環境下における蛍光イメージングの模式図
 A schematic image of a fluorescent imaging under background light

2.2 自己リセット方式を用いたイメージセンサ画素

2.2.1 自己リセット画素の回路構造と動作

自己リセットは露光過多による画素内容量の飽和を回避し、センサのダイナミックレンジを向上させる方式の一種である[57]–[61]。本項ではまず CMOS イメージセンサで一般的な 3-Transistor 型画素について、画素回路と動作およびその限界について述べ、その後開発した自己リセット画素について同様に述べる。

一般的な 3-Transistor 型画素の回路図およびタイミングチャートを図 2-2 および図 2-3 にそれぞれ示す。一般的な 3-Transistor 型画素では、画素に光が入射すると、光電変換素子 Photo Diode (PD) の寄生容量（画素内容量）に光強度に応じた電荷が蓄積され、画素内容量電圧 V_{PD} がリセット電圧 V_{rst} から下降していく。通常は、一定期間ごとに M_{SEL} および後段の素子が開かれ、数段のソースフォロワを経て画素内電圧 V_{PD} が読み出された後、外部リセット信号 Φ_{EXRST} により M_{RST} が開いて V_{PD} が再度リセット電圧 V_{rst} にリセットされ電荷の蓄積を再開する。以上の動作により 1 Frame 分の露光が行われ、図 2-7 に示すような入射光強度にほぼ比例する出力が得られる。ところが、このとき入射光強度が高すぎると、一定期間中に生じる電荷量が画素内容量の容量を超え、それ以上の測定が困難となる。すなわち画素の飽和が生じる。

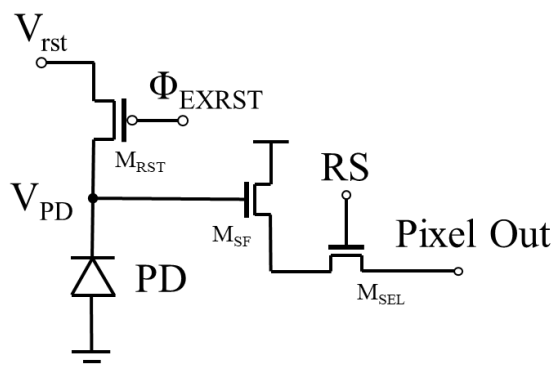


図 2-2 一般的な 3-Transistor 型画素回路

An ordinal 3-Transistor pixel circuit

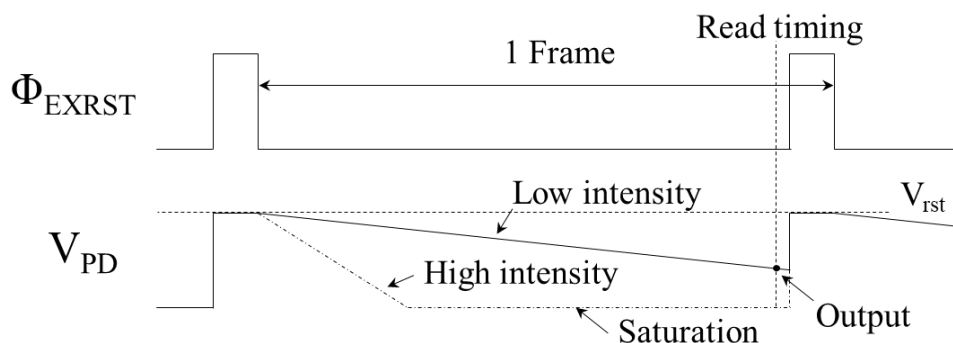


図 2-3 一般的な 3-Transistor 画素のタイミングチャート
Timing chart for the ordinal pixel

一方で、自己リセット画素は画素の飽和を回避し入射光強度の測定を継続するために、画素内に画素容量の電圧 V_{PD} の電圧低下を検出する機構を組み込み、飽和直前の電圧に達したことを検出すると読み出しタイミングの前であっても画素容量をリセット電圧 V_{rst} にリセットする。具体的な回路図を図 2-4 に、タイミングチャートを図 2-5 に示す。本章で開発した自己リセット画素は、一般的な 3-Transistor 画素に V_{PD} を閾値と比較する Schmitt trigger インバータと自己リセットを行うリセット回路を組み込み、10 トランジスタで自己リセット機構を実現したものである。低照度下における信号対雑音比や感度を改善する画素構造として 4-Transistor 型画素が挙げられるが、今回は高照度下での使用を前提としているため取り入れていない。

V_{PD} の電圧低下を検出する機構としてはインバータやコンパレータを用いる手法が考えられ、コンパレータを用いて自己リセット機構を実現した報告もあるものの[58]–[60]、今回はトランジスタ数を低減し小型画素を実現するためにインバータを用いた。コンパレータを用いた構成では画素外部から自己リセットトリガ閾値 V_{TH_RST} の参照電圧を与えることができ、画素アレイ内で均一な自己リセットを実現できるという利点がある。一方で、インバータを用いる構成では、インバータのトリガ閾値 V_{TH_RST} が半導体製造プロセスに依存するため、各画素間で一定のばらつきを持つ。しかし、このようなばらつきは各画素の固定パターン雑音として扱うことができるため、実用上は画像処理により回避できる。また、フレーム間の相対的な輝度変化に着目するような用途では問題となりにくい。

インバータを用いる上では、図 2-6 (a)-(c)に示すように、いくつかの回路構成が考えられる。例えば、最も基本的な(a) CMOS インバータは最低 2 つのトランジスタから構成できる。しかし、このような単純な CMOS インバータは雑音を含む入力電圧の変化に対して出力が反転する遷移領域で不安定になりやすい。これは今回のようなフィードバックを含む回路において意図しないフリッカを引き起こしかねず、不適である。そこで、今回は入力にヒステリシス特性を持ち比較的少数のトランジスタで構成

可能な(b) Schmitt trigger インバータを用いた。ヒステリシス特性により入力のゆらぎに対して出力が安定し、意図しないリセットやフリッカを抑制することができる。実際に用いた Schmitt trigger インバータは回路の半分を構成する n-sub-circuit を n 型トランジスタ 1 個に置き換えたもの(c)である。これは、ヒステリシスは入力が立ち下がる際のみにはしか持たない。しかし、フリッカを抑制する目的ではヒステリシス特性は片側だけで十分であり、また實際上立ち上がり入力のごく短時間に変化するため、立ち上がりの入力に対するヒステリシスは必須でない。そこで、今回は安定性を確保しながらトランジスタ数を低減するため、n-sub-circuit を省略した Schmitt trigger インバータを用いた。図 2-6 (左) には各インバータの回路構成とゆらぎを含む入力に対する出力のシミュレーション結果を示す。

リセット回路を構成する M_{EXRST} および M_{INRST} はそれぞれ外部リセットおよび自己リセットを制御するトランジスタであり、目的はどちらも V_{PD} を V_{rst} に初期化することである。従って、これらのソースドレイン極を V_{PD} - V_{rst} 間に直結する構成も考え得る。しかし、特に M_{INRST} のゲート電圧 V_{SR} は V_{PD} が閾値 $V_{TH,RST}$ を超えると、急激に Low 状態から High 状態に変化し、 V_{PD} をリセット電圧 V_{rst} に充電し始めるが、 V_{PD} が M_{n1} の閾値電圧を超えると再び急激に High 状態から Low 状態に変化する。 M_{n1} の閾値電圧はリセット電圧 V_{rst} より低いため、その結果、 V_{PD} がリセット電圧 V_{rst} に達する前にリセット動作が終了してしまい、外部リセットによるリセット条件よりも V_{PD} の出力振幅が著しく制限されてしまう。そこで、電流制限負荷 M_b および共通リセットトランジスタ M_{RST} を追加し、 M_{EXRST} を M_{INRST} と対照な位置に置いた。この構成では、タイミングチャート図 2-5 に示すように、外部リセットまたは自己リセットトリガにより V_{DRST} が Low 状態に瞬間的に変化した後、それらが基底状態に戻り M_{EXRST} および M_{INRST} が閉じた状態となっても、電流制限負荷 M_b および M_{RST} などの寄生容量によって RC 回路が形成され、 V_{DRST} が High 状態に戻るまで一定の遅れが生じる。実際には V_{DRST} が M_{RST} の閾値電圧 $M_{TH,RST}$ を超えた時点でリセットが終了するが、これはバイアス電圧 V_b を適切に調節すれば自己リセットのハードリセットに十分な時間となる。また、外部リセットと自己リセットが同じ M_{RST} で行われるため、トランジスタの製造ばらつきによる電圧のばらつきが抑えられる。さらに、 M_{RST} は p 型トランジスタで構成できるため、通常 n 型トランジスタのみで構成される 3-Transistor 画素よりもリセット電圧 V_{rst} を引き上げ、電圧スイング幅を大きくとることができる。

SPICE シミュレーションの結果、電源電圧 $V_{dd} = 3.3$ [V]、バイアス電圧 $V_b = 2.4$ [V]、リセット電圧 $V_{rst} = 2.8$ [V] とした。このとき、自己リセットに必要な時間は 1 [μs] 以下であり、これは本センサに求められる露光時間 (> 1 [ms]) より十分に短く、撮像結果に大きく影響しない。また、自己リセット回路の各ピーク電流は、それぞれ $I_{Mb} = 1.6$ [μA]、 $I_{s1} = 15$ [μA]、 $I_{s2} = 27$ [μA]、であった。ただし、n 型および p 型トランジスタの閾値電圧は Austria Micro Systems (ams) 0.35-μm 2-poly 4-metal standard CMOS process に基づき、それぞれ 0.8 [V]、2.4 [V] とした。

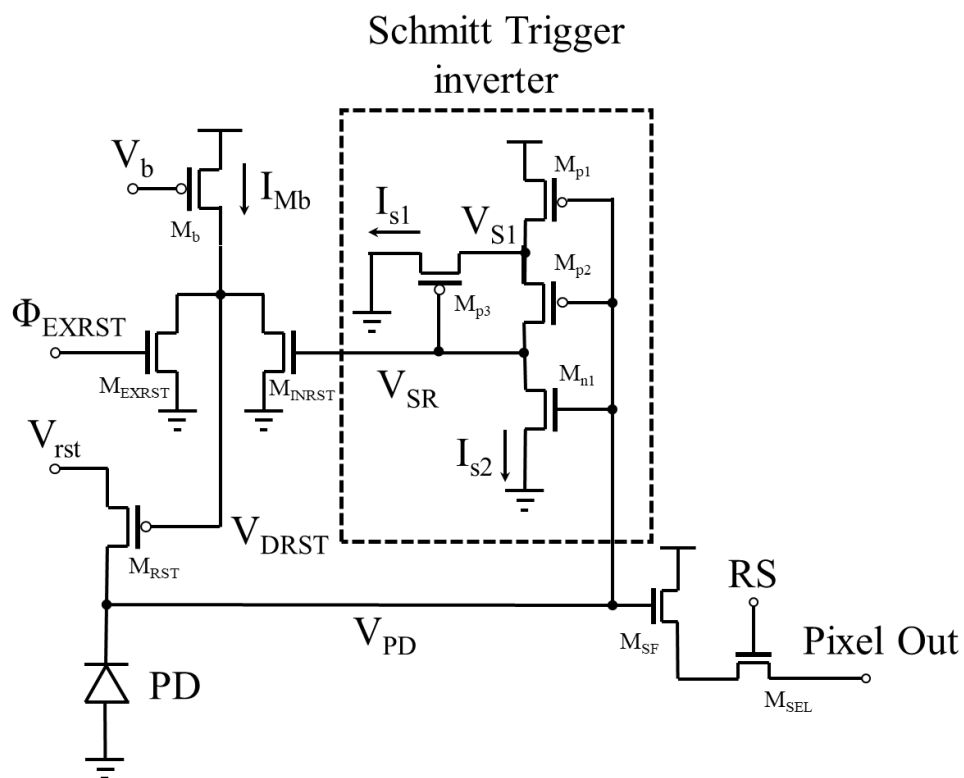


図 2-4 自己リセット画素回路
A self-reset pixel circuit

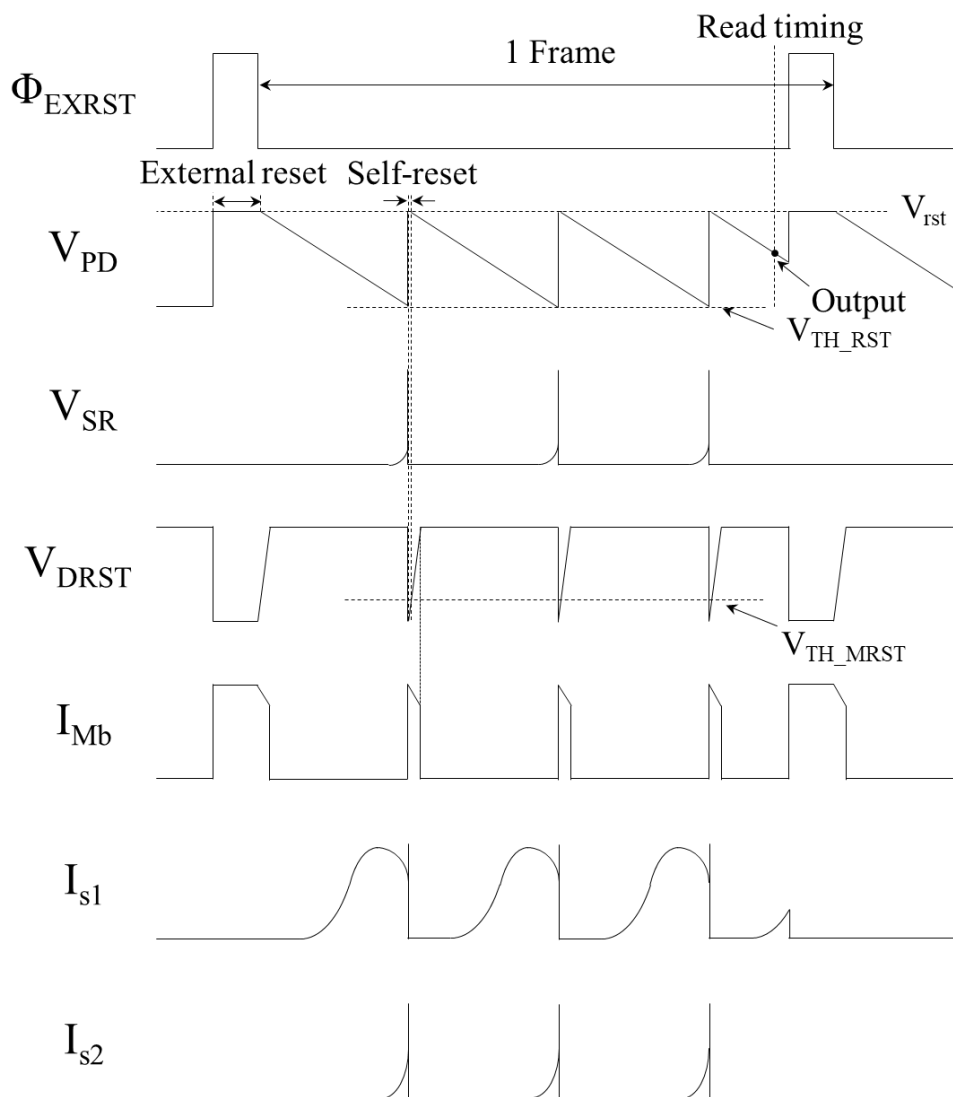


図 2-5 自己リセット画素のタイミングチャート

Timing chart for the self-reset pixel

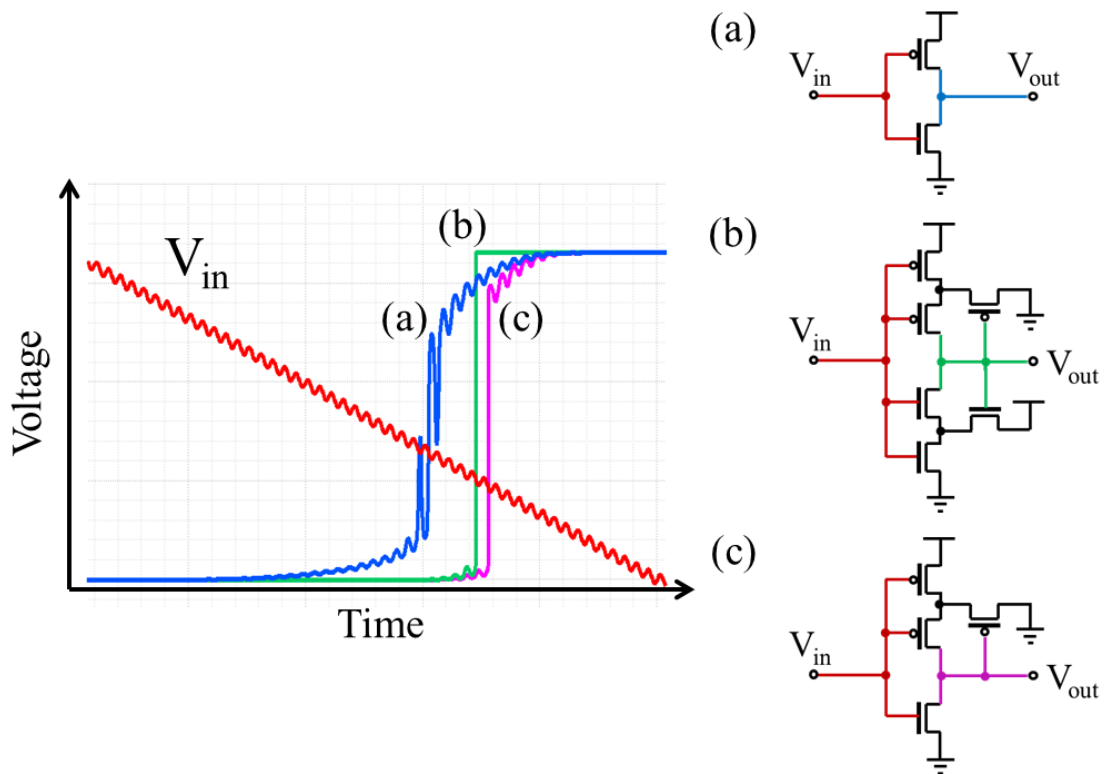


図 2-6 インバータ回路の遷移領域における安定性

- (a) CMOS インバータ, 2 トランジスタ (b) Schmitt trigger インバータ, 6 トランジスタ
(c) p-sub-circuit 構成の Schmitt trigger インバータ, 4 トランジスタ

Stability at the transition area of inverters

- (a) CMOS inverter, 2 transistors (b) Schmitt trigger inverter, 6 transistors
(c) Schmitt trigger inverter without n-sub-circuit, 4 transistors

2.2.2 自己リセット画素の信号対雑音比

画素のランダムノイズに関して、一般的な 3-Transistor 画素の場合、比較的低い光強度下では回路やトランジスタ構造に起因する雑音 (kTC 雑音, $1/f$ 雑音, 熱雑音, Random telegraph signal (RTS) 雑音) が支配的となる。これは照射光強度に関わらず一定である。一方より高い光強度下では、光の量子性に起因する光ショット雑音が支配的となり、光子密度 (および光電変換によって生じたフォトキャリア) がポアソン分布に従うため、ノイズ量はフォトキャリアの平方根に比例するようになる[45]。つまり、一般的な 3-Transistor 画素のノイズ量 σ_{NORMAL} は以下のように表せる。

$$\begin{aligned}\sigma_{NORMAL} &\approx \sqrt{\sigma_{RST}^2 + \sigma_{SN}^2} \\ \sigma_{RST} &\approx \text{const.} \\ \sigma_{SN} &= S\sqrt{n} \quad \dots 2-1\end{aligned}$$

$$= \sqrt{S \cdot V_{sig}} \quad \dots 2-2$$

$$(\because V_{sig} = S \cdot n) \quad \dots 2-3$$

ただし、 σ_{RST} はリセット雑音、 σ_{SN} は光ショット雑音、 S はセンサのアンプ増幅率やA/D変換等を含むゲイン、 n はフォトキャリア数、 V_{sig} は出力信号値．従って一般的な3-Transistor画素の信号値とノイズ量の関係を両対数グラフで模式的に示すと、図2-7のように表される．

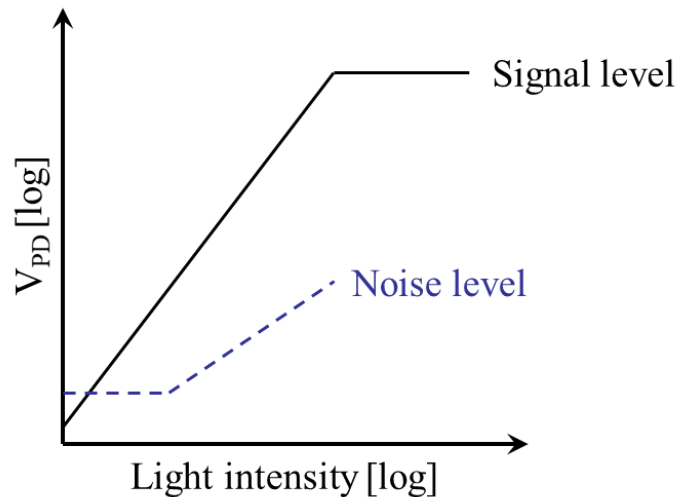


図 2-7 一般的な3-transistor型画素の出力特性
Output characteristic of the ordinal 3-Transistor pixel

自己リセットセンサにおいても基本的には同様だが、自己リセットのたびに生じる回路雑音がこれに加わる．理想的には外部リセットと自己リセットのノイズ量は同等とみなせる．すなわち、 N 回の自己リセット後の自己リセット画素のノイズ量 σ_{SELRST} は以下のように表せる．

$$\sigma_{SELRST} \approx \sqrt{(N+1)\sigma_{RST}^2 + \sigma_{SN}^2} \quad \dots 2-4$$

このとき、測定レンジ全域において感度一定とし、本来の信号量を V_{sig} 、出力信号の振幅を V_{SWING} 、出力信号を V_{SRout} とすると、理想的には以下の関係が成り立つ．

$$V_{sig} = N \cdot V_{SWING} + V_{SRout} \quad \dots 2-5$$

すなわち,

$$V_{SWING} = \frac{V_{sig} - V_{SRout}}{N}$$

このとき、自己リセット画素の性質から

$$\frac{V_{sig}}{N+1} < \frac{V_{sig} - V_{SRout}}{N} \leq \frac{V_{sig}}{N}$$

であるから、照射光強度が十分強く、自己リセット回数 N が十分多いとき、

$$V_{SWING} \simeq \frac{V_{sig}}{N+1} \quad \dots 2-6$$

とできる。よって、式 (2-2)、式 (2-4)、式 (2-6) より、

$$\begin{aligned} \sigma_{SELRST} &\simeq \sigma_{SN} \sqrt{\frac{(N+1)\sigma_{RST}^2}{\sigma_{SN}^2} + 1} \\ &\simeq \sigma_{SN} \sqrt{\frac{(N+1)\sigma_{RST}^2}{S \cdot V_{sig}} + 1} \\ &= \sigma_{SN} \sqrt{\frac{\sigma_{RST}^2}{S \cdot V_{SWING}} + 1} \\ &= \sigma_{SN} \sqrt{\frac{(\frac{\sigma_{RST}}{S})^2}{\frac{V_{SWING}}{S}} + 1} \quad \dots 2-7 \end{aligned}$$

となる。このとき、 $\frac{\sigma_{RST}}{S}$ はリセット雑音をキャリア数で表した値に相当し、 $\frac{V_{SWING}}{S}$ は画

素容量中に蓄えられるキャリア数の最大量を表すため、式 (2-7) は $(\frac{\sigma_{RST}}{S})^2 \ll \frac{V_{SWING}}{S}$

のとき $\sigma_{SELRST} \simeq \sigma_{SN}$ 、すなわち画素の Full well capacity (FWC)に対してリセット雑音

が十分小さい時、自己リセットにより加わるリセット雑音は無視し得る事を示している。自己リセット画素の信号量とノイズ量の関係を両対数グラフで模式的に示すと、図2-8のように表される。

実効的な信号対雑音比 SNR_{eff} は式(2-5)より

$$SNR_{eff} = 20 \log \frac{V_{sig}}{\sigma_{SELRST}} \quad \dots 2-8$$

と表せる。

次項で詳述するが、本章で開発した自己リセット画素は回路面積低減のため、画素内や外部回路に自己リセット回数を計数するカウンタを持たない。しかし本章の実験のように、自己リセット回数が増えないほど微小な輝度変化を測定する用途では自己リセット回数 N を測定または推定する必要はほとんどなく、自己リセットが生じたとしても変化が高速かつ過大でなければ N の変化を容易に推定することができる。また、自己リセットを起こさない程度の低照度で参照画像を撮像する、または低照度から徐々に強度を上げ信号値の時間的な不連続部分をリセット回数として数え上げるなどして、後処理によって推定可能である。

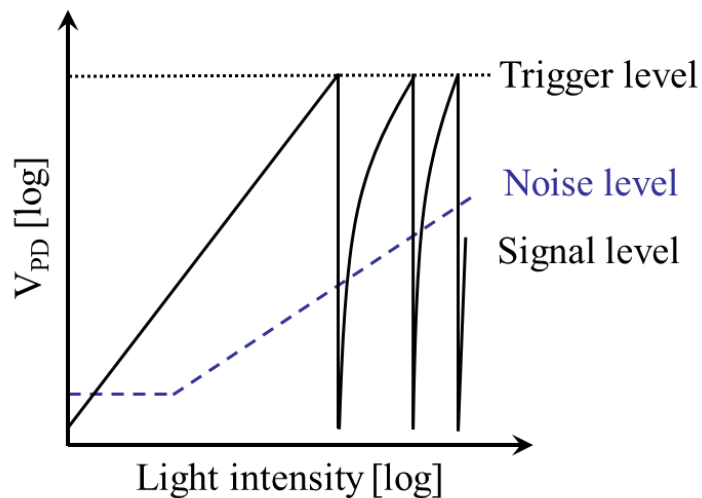


図 2-8 自己リセット画素の出力特性
Output characteristic of the self-reset pixel

2.2.3 自己リセット画素のレイアウト設計

これまでに報告された自己リセット型の画素[58], [59], [61]では、画素内に自己リセット回数を計数するカウンタを備え、このリセット回数と出力信号から本来の信号量の推定を行っている。しかし、このようなカウンタは回路規模が増大しがちであり、画素サイズが空間分解能に直結する埋植型のレンズレスイメージングデバイスの用途には不適となる。例えば、先行研究[58], [59], [61]では画素内のトランジスタ数が20-30程度となっており、画素サイズは $25 \times 25 [\mu\text{m}^2]$ から $49 \times 49 [\mu\text{m}^2]$ である。今回はセンサの使用条件を微弱な輝度変化の検出に特化することで、カウンタを不要とし、また回路構成を最適化することにより、トランジスタ数10、 $15 \times 15 [\mu\text{m}^2]$ の画素を実現した。これは脳神経細胞や毛細血管と同程度の大きさで、埋植型のレンズレス脳機能イメージャに十分な画素の小ささである。受光部のフィルファクターは31%である。図2-9に設計した自己リセット画素のレイアウトを示す。フォトダイオード(PD)はn-well/p-subのダイオード構造で構成されており、光電子の蓄積にはPDの寄生容量を用いている。

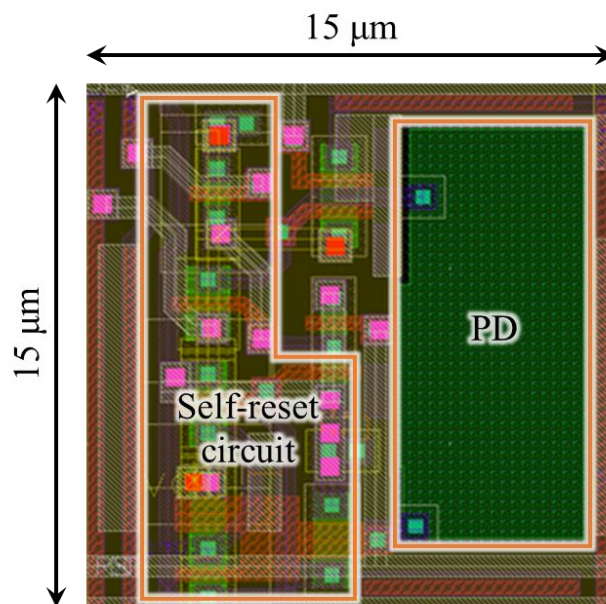


図 2-9 自己リセット画素の回路レイアウト
Circuit layout of the self-reset pixel

2.3 埋植用自己リセット型 CMOS イメージセンサ

2.3.1 埋植用自己リセット型 CMOS イメージセンサのチップレベル設計

設計した自己リセット画素をアレイ化し、画素アレイのスキヤナやアンプ、電圧バイアス回路などを加えて CMOS イメージセンサを構成した。チップの試作は $ams\ 0.35\text{-}\mu\text{m}\ 2\text{-poly}\ 4\text{-metal}\ \text{standard CMOS technology}$ を利用した。基板は p 型基板を用いている。図 2-10 および表 2-1 に試作した埋植用自己リセット型 CMOS イメージセンサの外観および仕様をそれぞれ示す。イメージセンサはマウス脳表への埋植を目的として設計しており、チップ寸法は $1050 \times 3000\ [\mu\text{m}^2]$ の小型形状とした。チップの電極パッドは電源(Gnd, V_{dd})、クロック入力、アナログ出力に加え、画素中の電流制限負荷 M_b を調節するバイアス電圧 V_b の計 5 極である。

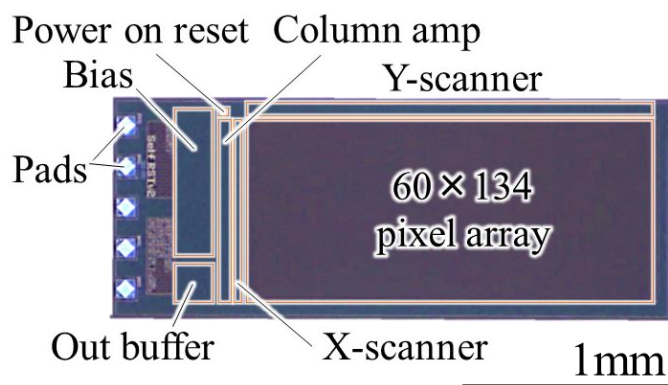


図 2-10 試作した自己リセット型 CMOS イメージセンサのチップ外観
Chip micrograph of the fabricated self-reset CMOS image sensor

表 2-1 自己リセット型 CMOS イメージセンサの仕様

Specification of the self-reset CMOS image sensor	
Technology	AMS 0.35 μm 2-poly 4-metal Standard CMOS process
Supply voltage	3.3V
Chip size	$1050\ \mu\text{m}^{\text{H}} \times 3000\ \mu\text{m}^{\text{V}}$
Pixel type	3-Tr APS with a self-resetting circuit
Pixel size	$15\ \mu\text{m}^{\text{H}} \times 15\ \mu\text{m}^{\text{V}}$
Array size	$60^{\text{H}} \times 134^{\text{V}}$
Photodiode type	n-well/p-sub
Transistors per pixel	10
Fill factor	31%
Average power consumption	185 mW

2.3.2 埋植用自己リセット型イメージセンサの特性評価

試作した CMOS イメージセンサの自己リセット動作を確認するため、図 2-11 に示すような系を用いて任意の画素の入射光強度に対する出力特性を測定した。照射光は中央波長 525 [nm]の緑色 LED とし、光強度を段階的に変化させながらオパール拡散板 (DFO-50C03-1, Sigma Koki) を通しセンサに照射した。センサは 13 [frames per second (fps)]で駆動させ、各光強度でそれぞれ 1,024 [frame]分の信号値を取得し、出力平均値(Pixel output)および標準偏差(Noise level)を得た。

測定時、CMOS イメージセンサの電源電圧 $V_{dd} = 3.3$ [V]とした。また、バイアス電圧 V_b について、 $V_b < 2.0$ [V]のとき画素中の負荷 M_b に流れる電流 I_{Mb} は過大となり、PD がリセット電圧に初期化される前に自己リセットによるリセット動作が終了してしまい、不適である。 2.0 [V] $< V_b < 2.2$ [V]のとき、出力電圧のレンジは最大となるが、これはリセット時にオーバーシュートが生じ、PD がリセット電圧以上に充電されているためであり、動作の安定性に欠き不適である。 $V_b > 2.6$ [V]のとき I_{Mb} は過小となり、リセットに必要な時間が著しく増加するため、不適である。従ってバイアス電圧 V_b の最適値は 2.2 [V] $< V_b < 2.6$ [V]から探索し、 $V_b \approx 2.4$ [V]とした。このとき、自己リセットに必要な時間はおよそ 8 [μ s]であった。イメージセンサのピーク消費電力は 185 [mW]だった。

図 2-12、図 2-13 に測定した出力およびノイズ量を示す。図 2-12 より、画素出力は光強度が 0 から上昇するに従ってほぼ線形に増加し、一旦閾値に達したあと、再び初期値から閾値までほぼ線形に上昇するという動作を繰り返し行っており、自己リセット動作が期待通り実現できていることがわかる。画素感度は全レンジに渡ってほぼ一定である。また、図 2-13 よりノイズ量は光強度が上昇するに従って増加していることがわかる。

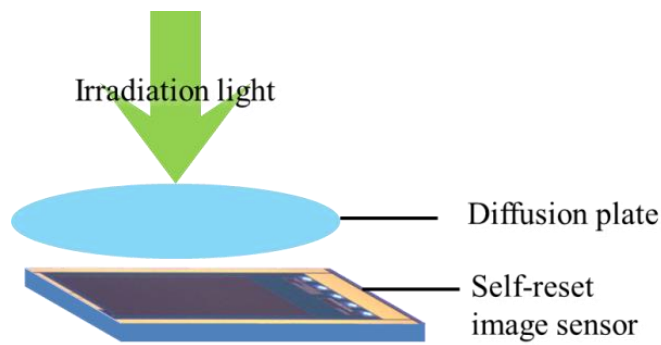


図 2-11 イメージセンサの出力特性測定系の概念図

A schematic image of a measurement system for the output of the image sensor

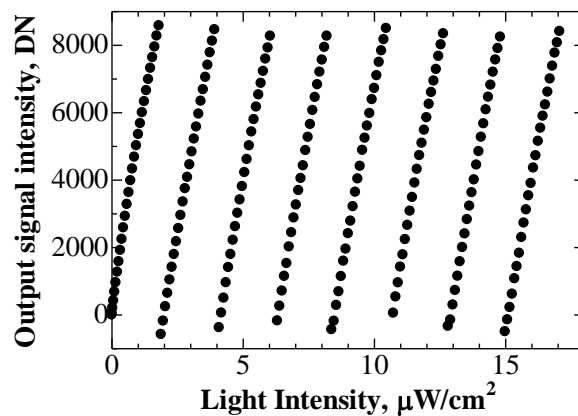


図 2-12 自己リセット型 CMOS イメージセンサの照射光強度に対する出力特性

A performance of pixel output as function of the light intensity of the self-reset image sensor

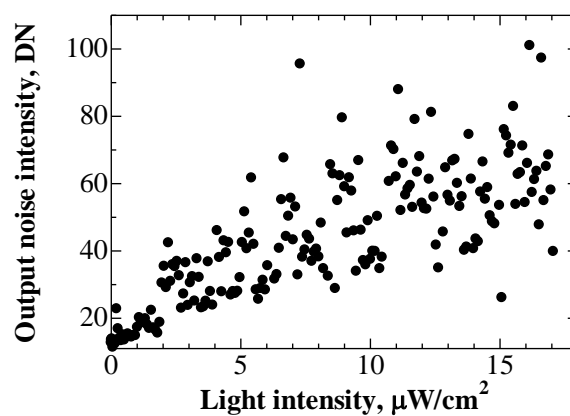


図 2-13 自己リセット型 CMOS イメージセンサの照射光強度に対するノイズ特性

A performance of noise level as function of the light intensity of the self-reset image sensor

自己リセットセンサの出力は、式(2-5)より、自己リセットの回数および初期値から閾値までのレンジが既知であれば、測定値にそれらの乗を加算して本来の信号値を推定することができる。図2-14に画素出力(Pixel output)および推定した本来の信号値(Estimated actual intensity)とノイズ量(Noise level)を両対数グラフにプロットした結果を示す。ただし測定点がグラフ上で適切な間隔になるよう照射光の条件を変更し再測定している。本実験ではセンサを230 fpsで駆動した。また、初期値及び閾値はそれぞれ測定点の最小値、最大値とし、リセット回数は連続する2点の測定点が初期値と閾値の差の半値以上変化している箇所として推定した。推定した信号値は幅広いレンジにおいて光強度に対して線形性を保って変化していることがわかる。またノイズ量も低照度領域においてはほぼ一定であるが、 1×10^{-6} [W/cm²]以上の領域においては自己リセット後も含めてほぼ光強度の平方根に比例して増加していることがわかる。 2×10^{-7} [W/cm²]および 1×10^{-5} [W/cm²]近辺にノイズ量の極大点がみられるが、これは測定時の周囲環境由来の雑音と考えられる。これより、 1×10^{-6} [W/cm²]以下の領域では回路由来のリセットノイズが支配的であり、 1×10^{-6} [W/cm²]以上の領域では光ショットノイズが支配的であるとみなすことができる。

図2-15に推定した信号値とノイズ量から求めた信号対雑音比(Signal-to-noise ratio: SNR)を示す。Active pixel sensor (APS)などの一般的な画素を持つセンサのピーク信号対雑音比は画素容量に蓄積可能な電荷量に制限され通常40-50 [dB]であるが[56], [62], [63], 本自己リセットセンサでは比較的小型画素にもかかわらず60 [dB]以上のピーク信号対雑音比を達成している。一方で、SNRは 3×10^{-5} [W/cm²]付近で一時的に低下しており、自己リセットのタイミングとも重なるため自己リセットによるリセットノイズの増加と考えられるが、予想されるよりも落ち込みの幅が大きい。これは、単純なリセットノイズ以外のノイズ成分が寄与していることを示唆しており、特に本センサは画素部分における電力消費が大きいことから、リセット時に熱ノイズが重畳している可能性が考えられる。

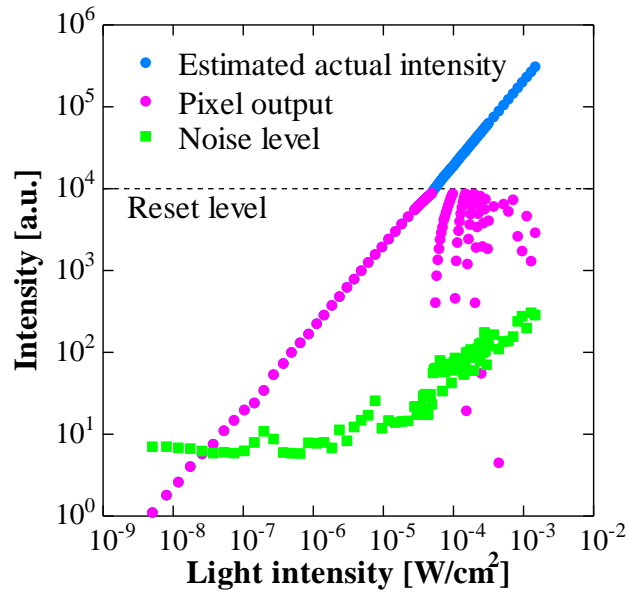


図 2-14 自己リセット型 CMOS イメージセンサの照射光強度に対する出力特性，ノイズ特性，および変換後出力（両対数表示）

A double logarithmic graph of the pixel output, noise level, and estimated actual intensity as the function of the light intensity of the self-reset CMOS image sensor

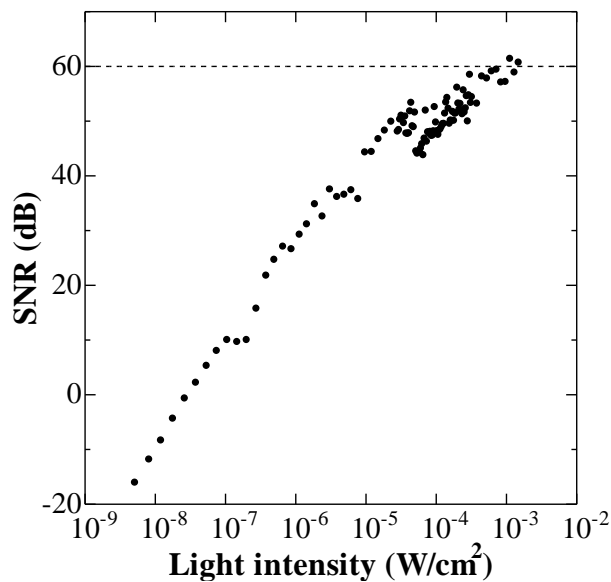


図 2-15 自己リセット型 CMOS イメージセンサの照射光強度に対する信号対雑音比（SNR）

A performance of the signal-to-noise ratio as a function of the light intensity of the self-reset CMOS image sensor

2.4 明環境下蛍光イメージング

2.4.1 明環境におけるマウス脳神経細胞蛍光イメージング実験系

自己リセット方式による明環境下蛍光イメージングを実証するため、試作した自己リセット型 CMOS イメージセンサを用いて背景光照射下で神経細胞に Green fluorescent protein (GFP)を発現したマウス脳スライスを観察した。図 2-16 に実験系の概略図を示す。実験では、神経細胞と画素の大きさがほぼ同等の大きさとなり、得られる画像が視認しにくくなるため、イメージセンサと脳スライスサンプルの間に一組の対物レンズを設置し、サンプルの像を 3.3 倍に拡大してセンサに投影した。このような光学系は本評価実験のみに用いるものであり、生体に埋植する際には不要である。観察する脳スライスは 40 [μm]厚であり、図 2-16 に示すようにスライドガラス上に固定して用いた。GFP 蛍光の励起光源には中央波長 470 [nm]の青色 Light-emitting diode (LED) (M470L2, Thorlabs)を、背景光には多色のスペクトルを持つハロゲンータングステンランプ(CLS 150 XD, Leica)を用いた。また、励起光は励起光強度を向上させるため平凸レンズを用いてサンプル上に集光し、背景光はオパール拡散板(DFO-50C03-1, Sigma Koki)を用いて均一光としている。さらに、自己リセット型 CMOS イメージセンサの画素アレイ上には黄色色素 (VALIFAST YELLOW 3150, Orient Chemical)を含む吸光型蛍光フィルタを塗布し、センサ側面には迷光による予期せぬ光電効果を抑制するため黒色レジストを塗布した。

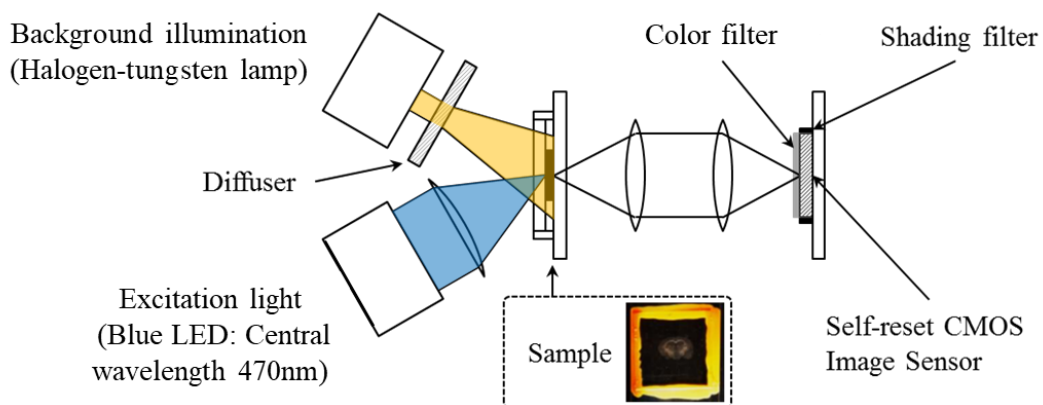


図 2-16 背景光下蛍光イメージングに用いた実験系の概略

A schematic of the experiment system for fluorescence imaging with the background illumination

2.4.2 自己リセット型イメージセンサによる撮像結果

図 2-17 (a)-(d)に撮像結果を示す。撮像はサンプル付近において励起光強度 18 [mW/cm²]および背景光照度 16 [lx]となるよう設定し、センサの露光期間を 75 [ms]と設定して行った。背景光照度 16 [lx]はセンサ出力のおおよそ 38,000 [DN]に相当し、1 [frame]間で数回の自己リセットを起こさせるに十分な光量である。図 3-17(a)は励起光のみを照射した場合の撮像結果であり、蛍光のみが観察され、本実験の対照画像となる。GFP が発現した神経細胞を白点として画像中にはっきりと確認することができる。図 2-17(b)は背景光のみを照射した場合の撮像結果であり、画像中に蛍光成分は含まれず、光学フィルタを透過した緑色以上の波長の背景光成分による脳組織の陰影が観察される。同等の光量を自己リセット機能のない通常のセンサに照射した場合、画素は飽和し有意な情報を取り出すことは不可能となるが、自己リセット機能を備えた本センサでは飽和を回避して画像を得ることができている。図 2-17(c)は背景光および励起光を同時に照射した場合の撮像結果であり、画像中には背景光による脳組織の陰影の情報と蛍光の情報が重畳している。背景光の強度が蛍光の強度に比べて極めて高いため(>1000 倍)、図 2-17(c)から蛍光を確認することは困難であるが、図 2-17(d)のように図 2-17(c)と図 2-17(b)の差分を取ることで蛍光成分のみを抽出することができる。図 2-17(a)と図 2-17(d)を比較すると、背景光下で撮像した図 2-17(d)でも通常の暗環境下で撮像した図 2-17(a)と同様にはっきりと神経細胞中に発現した GFP 蛍光の白点を観察することができる。これより、自己リセット型 CMOS イメージセンサを用いて励起光照射前後の撮像結果を比較することで、明環境下でも暗環境下と同様に蛍光観察が可能であることを示した。

図 2-17(d)中のノイズ量は図 2-17(a)に比べて大きくなっている。このノイズは背景光のショットノイズおよび自己リセットに伴う回路ノイズに起因しており、ランダムノイズであるため、加算平均処理によって低減可能である。また、図 2-17(d)中には図 2-17(a)には見られない黒点が観察されるが、これは励起光照射前後で自己リセットの回数が変化した画素である。これらの画素は負の画素値を持つため簡単に特定でき、解析から除外することができる。また、これらの画素値は自己リセット回数を推定して補正することで本来の画素値を推定することが可能であるが、本実験では取り扱っていない。

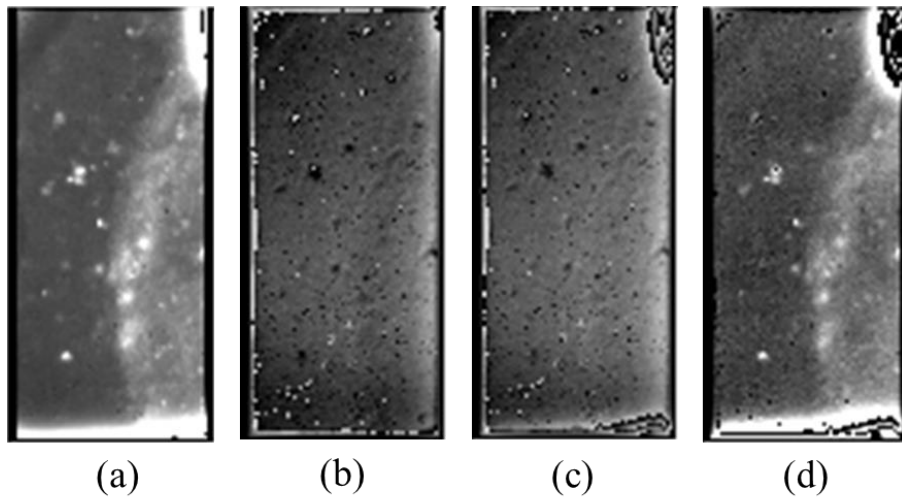


図 2-17 自己リセット型 CMOS イメージセンサによる脳スライスの撮像結果
(a)励起光下（自己リセット機能を用いない対照画像） (b)背景光下
(c)励起光および背景光の同時照射下 (d)画像(b)および(c)の差分像
Brain slice images taken by the self-reset CMOS image sensor
(a) Excitation light (control image without self-reset function) (b) Background light
(c) Excitation and background light (d) subtraction image of (b) from (c)

2.5 考察とまとめ

本章では自己リセット機能を各画素に備えた埋植用 CMOS イメージセンサを開発し、開発したセンサを用いて明環境中でのマウス脳蛍光観察を実証した。

開発した自己リセット型 CMOS イメージセンサは、通常のセンサでは画素の飽和が生じる高強度の照射光下でも自己リセットを繰り返すことで飽和を回避しながら光強度を測定可能であった。センサの感度は幅広いダイナミックレンジにおいて一定を保ち、微小な光強度変化と高強度の背景光の情報を同時に取得できた。

また、本センサは、構造上は小型の画素容量でありながら、繰り返し容量を再利用することで実質的には大型の容量を備えた画素と等価的に働く。これにより、蓄積可能な電荷量が増大し、高光強度下で測定を行うことで光ショットノイズ雑音を相対的に低減することができるため、一般的な小型画素を備えた CMOS イメージセンサよりピーク信号対雑音比を引き上げることができる。実際、一般的なイメージセンサのピーク信号対雑音比が 40-50 [dB]であるところ、本イメージセンサは 60 [dB]以上のピーク信号対雑音比を示した。なお、画素のさらなる微小化には、各画素のリセット回路を画素アレイから引き出し、素子の別領域にまとめることも考えられるが、配線距離の増大による寄生容量の発生やクロストークによるノイズの増大が生じ、自己リセット機能には画素と同数の自己リセット回路が必要であり配線数も膨大となるため、現実的ではない。

一方で画素内におけるピーク消費電力が大きく、生じる熱によってノイズ性能が損なわれていた。リセットノイズ自体も無視できないレベルで生じていた。過大な熱の発生はイメージセンサの生体への埋植時に侵襲性が増大することにもつながるため、可能な限り抑えなければならない。この点については次の章で取り組む。

また、開発した自己リセット型 CMOS イメージセンサを用いて、背景光下においてマウス脳神経細胞中に発現した GFP 蛍光が検出可能であることを実証した。一般的な CMOS イメージセンサや自己リセット以外の広ダイナミックレンジ方式[50]–[53]を用いたイメージセンサでは、重畳した GFP 蛍光と背景光の強度比があまりに大きすぎるため、露光時間を調節するなどしても、背景光にレンジを合わせれば蛍光成分が検出限界を下回り、蛍光にレンジを合わせれば画素が飽和して測定不可能となる。自己リセット方式は広ダイナミックレンジかつほとんどのレンジで感度が一定であるため、従来きわめて困難であった背景光と微弱蛍光の輝度情報の同時取得に成功した。蛍光輝度の取得も背景光下で励起光照射前後の差分をとるだけの簡素な処理であり、励起光とセンサの同期がとれるシステムであれば簡単に応用できる。本方式は明暗変化する環境下における自由行動下小動物の脳機能変化を継続的に測定可能な技術として応用可能であり、今後生体の概日リズムに伴った記憶形成過程の解明や覚醒時と睡眠時の脳活動の関連性の解明などが期待される。

第3章 低消費電力型自己リセットセンサによる高信号対雑音比脳機能イメージング

3.1 はじめに

光学的手法による脳神経活動計測[21], [64]は電気生理学的手法[30], [31]に比べ時間分解能や空間分解能に優れ, 多数の神経細胞を同時に計測することができるなどの長所を持つ[65]. 一方で, 多くの場合, 光学的な神経活動計測には神経細胞への蛍光標識の注入[13]や遺伝的導入[39], [66], [67]が必要となる. 生体への蛍光標識の導入はしばしば煩雑な実験手順を踏まねばならず, その応用範囲を制限する要因の一つとなっている. 神経活動に伴って, 神経細胞の周囲では血流量変化[17]や血中ヘモグロビンの酸化還元反応に伴う吸光度変化[16], [43]が観察される. このようなヘモグロビン動態に伴う光学的計測が可能な変化は生体一般にみられ, 内因性信号と呼ばれる. 内因性信号は生体の標識など複雑な実験準備を行う必要がないため, 脳機能の有力な計測法の一つである.

しかし, 内因性信号は微弱であり, その光学的な観察には計測装置に工夫が求められる. 例えば, 本章の実験で用いるようなオレンジ光($\lambda = 605$ [nm])に対するヘモグロビン動態に伴う吸光度変化は 1%以下であり, 測定には信号対雑音比(SNR) ~ 60 [dB]が求められるが, 一般的な CMOS イメージセンサの信号対雑音比は 40-50 [dB]であり, このようなセンサを用いて埋植可能な脳機能イメージングデバイスを構成することは困難である.

そこで本章では, 内因性信号の検出が可能な埋植型イメージングデバイスの実現を目標とし, 高信号対雑音比を実現する CMOS イメージセンサの開発および, 開発したセンサを用いたマウス生体脳中における内因性信号のイメージングの実証を行った. 高信号対雑音比イメージセンサの実現には, 前章で信号対雑音比の向上が示唆された自己リセット方式を改良して用いた. 本章で開発する自己リセット型 CMOS イメージセンサは, 前章で開発した自己リセット型 CMOS イメージセンサと区別するため, 以降は低消費電力型自己リセットセンサと呼称する. また, 神経活動に伴う内因性信号の検出は, 開発した低消費電力型自己リセットセンサを埋植デバイスに組み込み, マウス脳表面の一次体性感覚野に埋植したうえで, マウスの前肢および後肢を電気刺激した際のヘモグロビン動態を観察することによって行った. なお, 本章の内容は学会要旨[68]および論文[69]に基づいている.

3.2 神経活動に伴う内因性信号の発現機構

神経活動が生じると、神経細胞内でエネルギー消費が生じ、グルコースや酸素が消費される。それに伴い、神経系や周囲の血管には神経活動を生じた細胞に速やかに酸素やグルコースを補填する機構が存在する[70]。図3-1に脳内におけるエネルギー供給・消費の経路図と、それに伴う血流制御機構を示す。神経細胞やグリア細胞(Astrocyte)が他神経細胞のシナプスから神経伝達物質を受けると、各細胞中のイオンチャンネルが応答し、細胞壁内外のイオン濃度差が変化して神経細胞が興奮する。イオンチャンネルの駆動にはエネルギーが必要なため、細胞内の解糖系やミトコンドリアで酸素とグルコースが消費され、アデノシン三リン酸(ATP)としてイオンチャンネルに供給される。それと同時に、一酸化窒素(NO)やアラキドン酸(AA)といった伝達物質が細胞外に放出され、細胞周囲の血管の平滑筋を能動的に制御する。これにより、神経細胞の興奮に伴って速やかに周辺血管の一時的な膨張が生じる。このとき、毛細血管内の容積変化はごくわずかなのに対して、より上流の太い血管はより大きく容積変化を起こすため、上流血管内の血流量増大に伴って毛細血管内では血流速が増大し、毛細血管内の低酸素飽和度の血液は動脈の高酸素飽和度の血液に置換される[44]。以上の機構により、神経活動が生じた神経細胞周囲の毛細血管中では酸化型ヘモグロビンが増大し、還元型ヘモグロビンが減少する。増大した酸素量は神経細胞で消費された酸素量以上のものとなる。

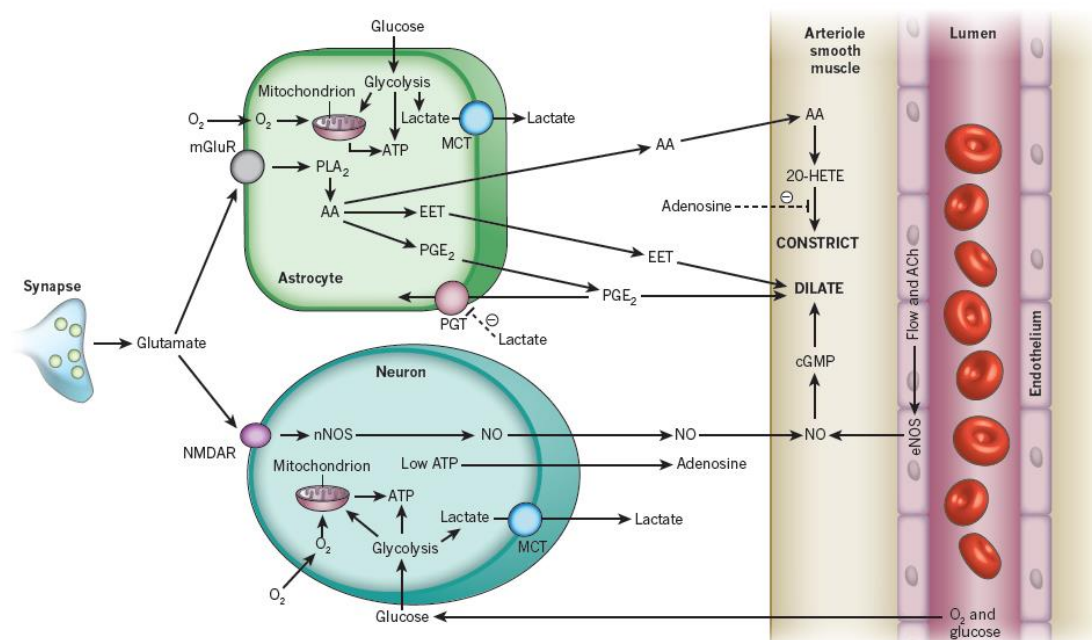


図 3-1 脳内における神経系のエネルギー供給と消費，および血流制御

Energy supply, usage and blood flow regulation in the brain

[D. Attwell *et al.*, *Nature*, vol. 468, no. 7321, pp. 232–243, 2010]

ここで、酸化型ヘモグロビン(HbO)と還元型ヘモグロビン(HbR)の吸光スペクトル [43]を図 3-2 に示す. 図には、ヘモグロビン動態の光学的な観察によく用いられる 3 色の LED ($\lambda = 530, 605, 630$ [nm])の発光スペクトルも付記されている. 緑色 LED ($\lambda = 530$ [nm])の波長域では酸化型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンの吸光度はほぼ変わらないため、緑色 LED を光源として脳組織の吸光度変化を観察すると血液の体積に強く関連した信号を得ることができる. また、橙色($\lambda = 605$ [nm])や赤色($\lambda = 630$ [nm])の LED の波長域では還元型ヘモグロビンの吸光度の方が酸化型ヘモグロビンの吸光度よりも大きくなるため、この波長域の LED 光源を用いて観察すると血中の酸素濃度に強く関連した信号を得ることができる.

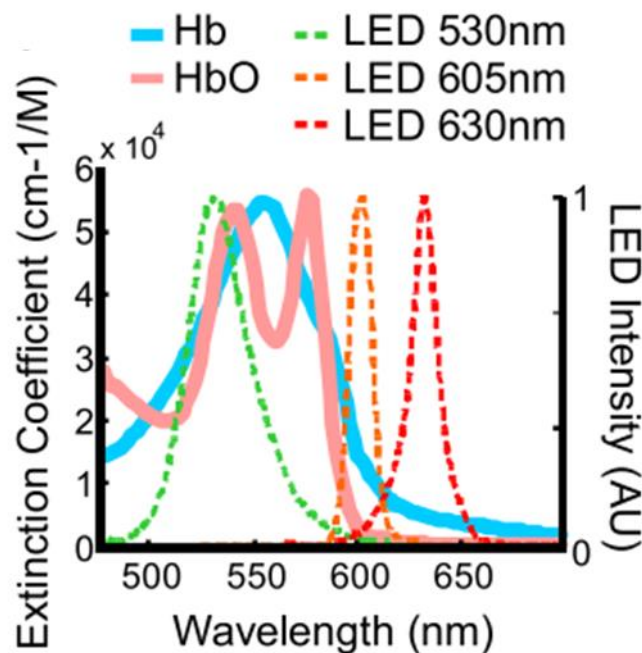


図 3-2 酸化型ヘモグロビン(HbO)および還元型ヘモグロビン(HbR; 図中では Hb)の吸光スペクトルおよび LED ($\lambda = 530, 605, 630$ [nm]) の発光スペクトル

In vitro absorbance spectra for HbR and HbO along with normalized emission spectra for the three LEDs ($\lambda = 530, 605, 630$ [nm]).

[Y. Sirotnin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no. 43, pp. 18390–5, 2009.]

実際にそれぞれの LED で脳表面の神経活動に応じた吸光度変化を観察すると、図 3-3 のような内因性信号を得ることができる[43]. それぞれ、生体への刺激直後から対応した脳領域で 10 秒程度のスケールの吸光度変化が生じている. 緑色 LED の場合は刺激から 2.9 [s]で 3.3%信号値が下降(吸光度が増大)し、橙色 LED では刺激から 1.5 [s]で一時的に 0.31%信号値が下降した後、3.7 [s]で 0.69%信号値が増大している. 赤色 LED も刺激から 1.3 [s]で一時的に 0.05%信号値が下降した後、3.6 [s]で 0.49%信

号値が増大している。これは、緑色 LED による観察では神経興奮に伴う血流量の増大が吸光度の増加として観察され、橙色および赤色では酸化型ヘモグロビンに対する還元型ヘモグロビンの相対的な比率の減少が吸光度の減少として観察されていることを意味する。なお、従来は橙色および赤色 LED で観察される一時的な吸光度の増大“Initial dip”が神経細胞の酸素消費による還元型ヘモグロビンの増大を示していると考えられていたが、血流量変化と酸素飽和度の変化をより厳密に解析した研究により、“Initial dip”は時間応答が僅かに早い血流量変化の信号成分が橙色や赤色の LED でも重畳して観察されることによる偽信号であると指摘されている[43]。

本章の実験では、より生体由来のアーティファクトが小さく、比較的応答の大きい橙色 LED を照射光として用いた。緑色 LED の波長帯は血中成分の吸光度差が大きいため血流そのものが大きなノイズとなり、解析には血管部分をマスクするなどの処理が必要となる。また、赤色 LED の波長帯は反応が比較的小さく、観察に適していない。

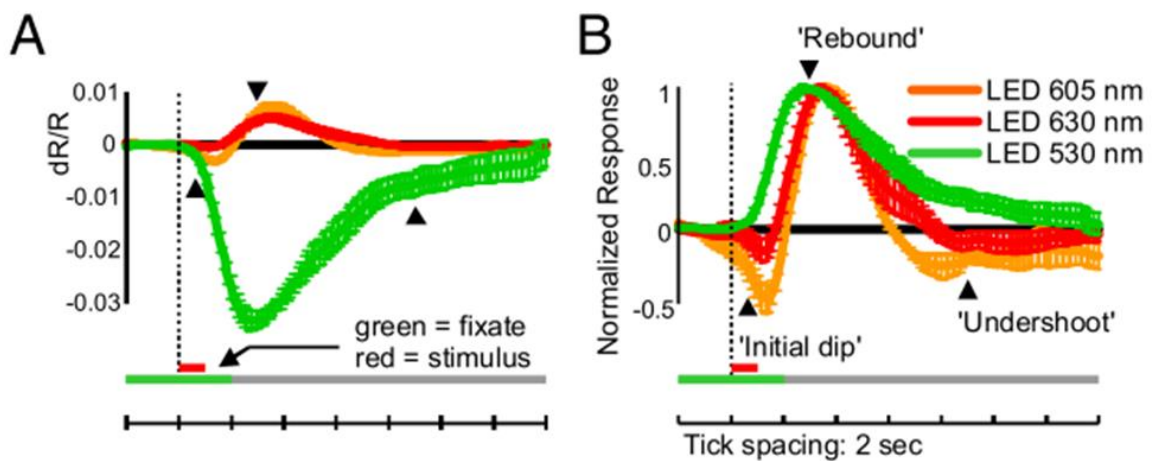


図 3-3 3 色の LED で観察した内因性信号の時間応答

Temporal profiles of signal changes of the three LEDs.

[Y. Sirotnin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no. 43, pp. 18390–5, 2009.]

3.3 低消費電力型自己リセットセンサの開発

前章では自己リセット型 CMOS イメージセンサを開発し、一般的な CMOS イメージセンサでは困難な、幅広いダイナミックレンジにおいて線形性の高い出力特性と、高光強度下における高い信号対雑音比の両立が示された。一方で、開発した自己リセット画素は消費電力が高く、発熱によって信号対雑音比が損なわれている可能性が示唆された。イメージセンサを生体に埋植する上では、センサの発熱が生体組織に与えるダメージも懸念される。

そこで、本節ではまず従来の自己リセット画素回路を見直し、画素の低消費電力化に向けた方策を示す。次に画素回路およびイメージセンサの具体的な設計を示し、試作したイメージセンサの評価について述べる。最後に従来の自己リセット型イメージセンサと比較し、低消費電力型自己リセットセンサの有用性を示す。

3.3.1 第2章で開発した自己リセット画素のノイズ解析

まず、第2章で試作した自己リセット型イメージセンサの出力特性を考察する。式(2-1)および式(2-4)より、自己リセット型イメージセンサのノイズ量 σ_{SELRST} は

$$\sigma_{SELRST} \approx \sqrt{(N+1)\sigma_{RST}^2 + S^2 \cdot n} \quad \dots 3-1$$

であるから、 σ_{SELRST} は暗時のランダムノイズ σ_{RST} とリセット回数 N 、ゲイン S 、およびフォトキャリア数 n から計算することができる。

一方で、図2-14の横軸は照射光強度 I_L [W/cm²]であるが、これは以下の式からフォトキャリア数 n に変換することができる。

$$n = I_L \cdot \frac{\lambda}{h \cdot c} \cdot \frac{Sr_{pix}}{F} \cdot Q$$

ただし λ は照射光の波長[m]、 h はプランク定数 6.626×10^{-34} [J·s]、 c は光速 2.998×10^8 [m/s]、 Sr_{pix} は画素面積[cm²]、 F はフレームレート[1/s]、 Q は量子効率。第2章の自己リセット型イメージセンサの場合、 $\lambda = 5.25 \times 10^{-7}$ [m]、 $Sr_{pix} = 6.97 \times 10^{-7}$ [cm²]、 $F = 229$ [1/s]である。また、量子効率 Q は不明であるため、一般的なSi半導体の波長525 [nm]における量子効率0.3を用いる。以上より、式(3-1)より推定される理論式と第2章3節2項で測定した実際の自己リセット型イメージセンサの偏差を比較すると、図3-4のようになる。ただし理論式について、リセットノイズ σ_{RST} は $I_L = 6.6 \times$

10^{-7} [W/cm²]以下の測定点の平均値，ゲイン S は測定点における変換した出力信号値 V_{sig} のうち最も大きな値とそのときのフォトキャリア数 n から算出し，リセット回数 N は測定値の出力信号値 V_{SRout} の最大値・最小値から求めた出力信号振幅 V_{SWING} を用いて計算した。

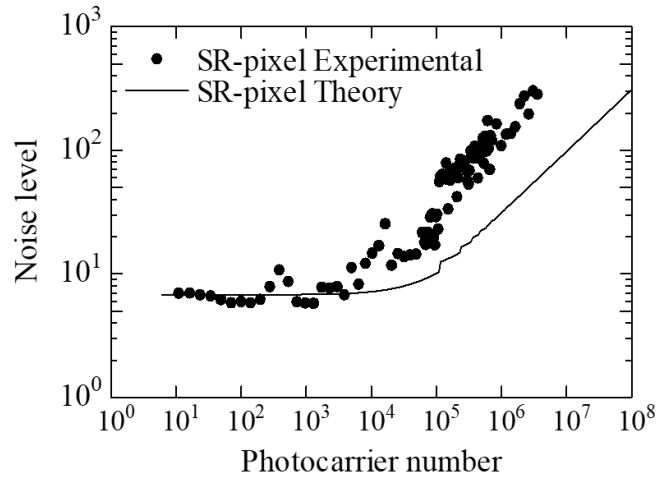


図 3-4 自己リセット画素のフォトキャリア数に対するノイズ量
Noise level versus photocarrier of the self-reset pixel

図 3-4 より，第 3 章で開発した自己リセット画素は特に高照度下（フォトキャリア数 10^4 以上）の領域で予想されるノイズ量よりも著しく高いノイズ量となっていることがわかる。フォトキャリア数の増加に対するノイズ量の上昇の傾向も理論値とは異なり，高照度下ではリセットノイズや光ショットノイズ以外に由来するノイズが重畳していると推測される。

ここで，自己リセット画素の回路図（図 2-4）およびタイミングチャート（図 2-5）をみると，画素容量の電圧 V_{PD} が低下するに従って，Schmitt trigger インバータ回路内の電流 I_{S1} ， I_{S2} が 10 [μA]以上の値となったり，自己リセット時にリセット回路内の電流 I_{Mb} が 1 [μA]以上となるなど，微小な画素回路面積で大きな電力消費が生じていることがわかる。これは画素内での局所的な温度上昇につながるものが懸念される。実際，第 2 章で開発した自己リセット型イメージセンサは V_{PD} が一定以上低下する高光強度下ではチップレベルでの消費電力が 185 [mW]となり，水中でも 100°C以上になるほど過熱した。このような温度上昇は，画素容量や画素回路において単純な熱雑音の増加だけでなく暗電流の増加にもつながり[71]，測定の精度・正確性に悪影響を及ぼしていることが予想される。また，生体にも著しい損傷を与えるため，自己リセット画素回路中で生じているこれらの短絡電流の抑制は急務である。

そこで，本研究では第 2 章で開発した自己リセット画素回路を改良し，低消費電力型自己リセット画素を開発した。

3.3.2 自己リセット画素回路の低消費電力化

本章で開発した低消費電力型自己リセット画素は、特に Schmitt trigger インバータ回路内やリセット回路内で非定常的に生じる貫通電流の抑制を目的とした。図 3-5 に低消費電力型自己リセット画素の画素回路を示す。

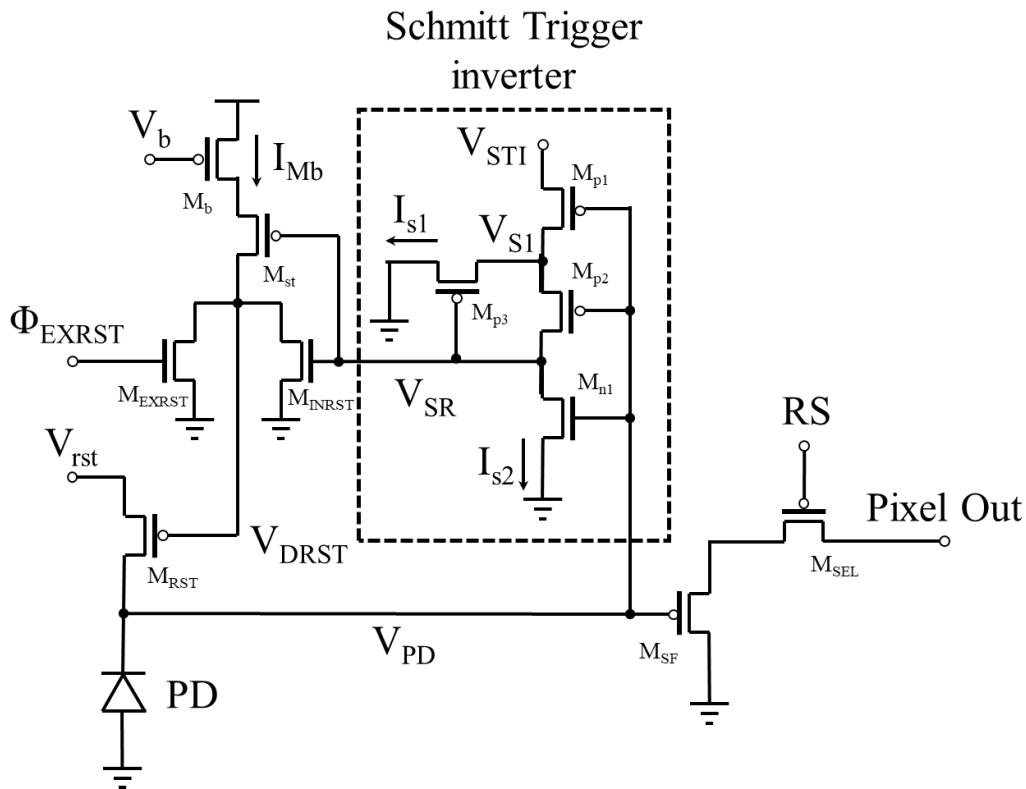


図 3-5 低消費電力型自己リセット画素回路

A schematic of the low-power consumption self-reset pixel circuit

低消費電力型自己リセット回路では、貫通電流 I_{s1} 、 I_{s2} を抑制する目的で Schmitt trigger インバータの電源電圧 V_{STI} を可変とし、さらにリセット回路の電流 I_{Mb} を抑制するために p 型トランジスタ M_{st} を付加した。回路構成変更の詳細は付録（自己リセット画素回路の遷移過程と低消費電力化の方策）にて述べている。簡潔にまとめると、従来の自己リセット回路では、貫通電流は画素容量の電圧 V_{PD} が 1.6 [V]前後にあるとき、Schmitt trigger インバータ中の全ての MOS トランジスタのゲート-ソース間が導通状態となるため生じていた。Schmitt trigger インバータの出力 V_{SR} が反転を起こす電圧付近まで M_{p1} のゲート-ソース間を遮断状態に保てられれば、動作上も問題なく貫通電流を抑止することができる。すなわち、 V_{SR} が反転を生じる最低電圧は n 型トランジスタの閾値電圧 V_{TN} 程度であるから、 M_{p1} のゲート電圧 V_{STI} が $V_{TN} + |V_{TP}| \approx 1.5$ [V]程

度であれば V_{PD} が自己リセットの閾値に達するまで十分 M_{p1} のゲート-ソース間を遮断状態に保つことができ、貫通電流を抑止することができる。一般的にはこのような貫通電流の抑止は飽和領域で動作する MOS トランジスタを高抵抗値の負荷として貫通電流の経路に加えることで行うが、本回路ではトランジスタ数を可能な限り抑制するため、上記のような手法を採用している。また、回路設計上 V_{STI} はセンサ外部から調整が可能な仕様とした。

図 3-6 に自己リセット画素回路で用いている Schmitt trigger インバータの電源電圧 V_{STI} に対する消費電力の SPICE シミュレーションの結果を示す。図 3-6 から、このインバータの消費電力は、電源電圧 V_{STI} を下げることにより、指数関数的に抑制されることがわかる。付録(自己リセット画素回路の遷移過程と低消費電力化の方策)や SPICE シミュレーションの結果から、理想的には V_{STI} は 1.5 [V]程度まで下げることができるが、実際には動作電圧の揺らぎやトランジスタの閾値電圧のばらつきにより画素動作の不安定性が無視できないレベルになるため、 $V_{STI} = 1.7$ [V]と設定して以降の実験を行った。この場合でも、 $V_{STI} = 3.3$ [V]であった従来に比べ 1/600 程度への低消費電力化が期待できる。

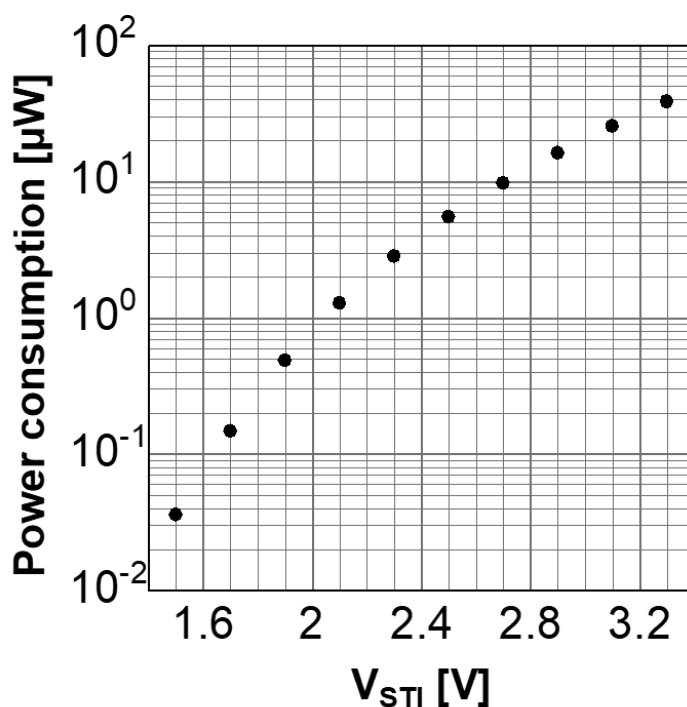


図 3-6 4-Transistor 型 Schmitt trigger インバータ回路の電源電圧に対する消費電力の SPICE シミュレーション結果
Simulation result of power consumption of the 4-Tr Schmitt trigger inverter as function of power supply voltage

図 3-7 に従来の自己リセット画素回路と低消費電力型自己リセット画素回路の画素内電圧および電流について、過渡応答の SPICE シミュレーションを行い比較した結果を示す。図 3-7 より、画素容量の電圧 V_{PD} が正常に自己リセット動作を行いながら、電流 I_{S1} 、 I_{S2} を効果的に抑制できていることがわかる。電流制限のために設けたトランジスタ M_{st} も I_{Mb} のピーク電流を効果的に抑制できた。また、画素全体の SPICE シミュレーションより、画素の平均消費電力を $0.15 [\mu\text{W}/\text{pixel}]$ に低減できることが分かった。

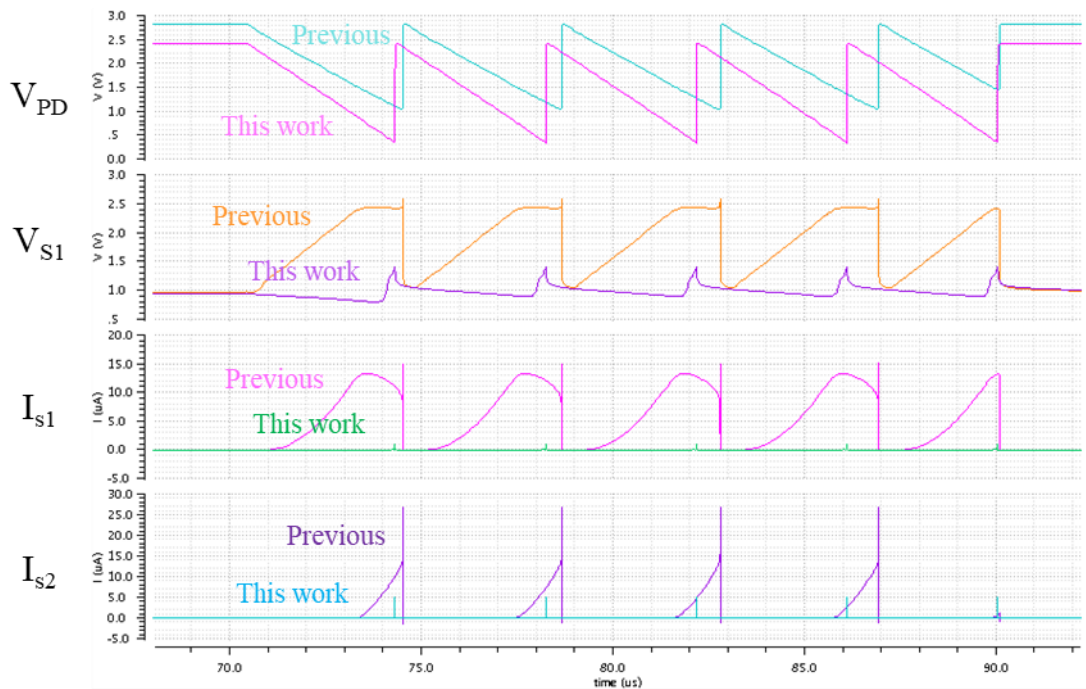


図 3-7 従来自己リセット画素と低消費電力型自己リセット画素の画素内電圧・電流の比較
Comparison for the internal voltages and currents of the previous self-reset pixel and the low-power consumption self-reset pixel

3.3.3 低消費電力型自己リセットイメージセンサのチップ設計

第 2 章 3 節 1 項と同様に、前項で設計した画素回路をアレイ化し、周辺回路を付加してイメージセンサを構成した。第 2 章との詳細な変更点は付録（自己リセット画素回路の遷移過程と低消費電力化の方策）に示している。低消費電力型自己リセット画素のレイアウト図、低消費電力型自己リセットセンサのチップ外観、およびセンサ仕様を、それぞれ図 3-8、図 3-9、表 3-1 に示す。画素は従来と同じ $15 \times 15 [\mu\text{m}^2]$ の外形寸法で、画素内トランジスタ数は 11 である。トランジスタを追加したため受光部のフィルファクターは 31% から 26% に減少した。チップサイズは $1050 \times 3000 [\mu\text{m}^2]$ であり、電極パッドは電源 (Gnd, V_{dd})、クロック入力、アナログ出力、バイアス電圧 V_b に加え、リセット電圧 V_{rst} とインバータ電源電圧 V_{ST1} の計 7 極である

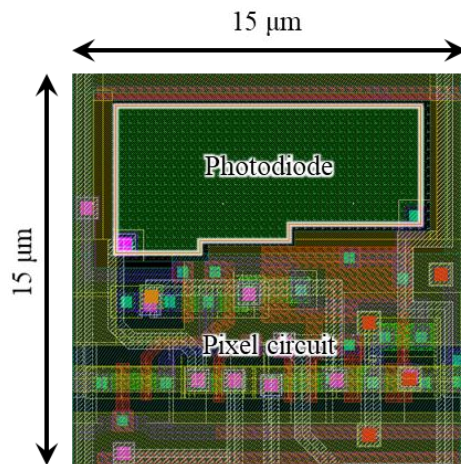


図 3-8 低消費電力型自己リセット画素の回路レイアウト
Circuit layout of the low-power consumption self-reset pixel

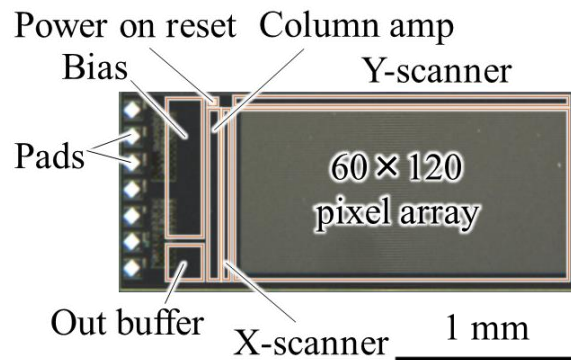


図 3-9 低消費電力型自己リセットセンサのチップ外観
Chip photograph of the low-power consumption self-reset image sensor

表 3-1 低消費電力型自己リセットセンサの仕様
Specification of the low-power consumption self-reset image sensor

Technology	AMS 0.35 μm 2-poly 4-metal Standard CMOS process
Supply voltage	3.3V
Chip size	1050 $\mu\text{m}^{\text{H}} \times 3000 \mu\text{m}^{\text{V}}$
Pixel type	3-Tr APS with a self-resetting circuit
Pixel size	15 $\mu\text{m}^{\text{H}} \times 15 \mu\text{m}^{\text{V}}$
Array size	60 ^H \times 120 ^V
Photodiode type	n-well/p-sub
Transistors per pixel	11
Fill factor	26%
Average power consumption	20 mW

3.3.4 低消費電力型自己リセットセンサの特性評価

試作した低消費電力型自己リセットセンサの動作を確認するため、第2章3節2項と同様にして出力特性を測定した。本実験では、イメージセンサはフレームレート 49 [fps]で動作させ、電源電圧 $V_{dd} = 3.3$ [V]、バイアス電圧 $V_b = 2.6$ [V]、リセット電圧 $V_{rst} = 2.0$ [V]、Schmitt trigger インバータ電源電圧 $V_{STI} = 1.7$ [V]とした。このとき、チップ全体での平均消費電力は 20 [mW]となり、従来の 185 [mW]から 90%近い改善が見られた。消費電力の大部分は画素以外の周辺回路でのものとなっている。

図3-10に画素出力(Output signal)および推定した本来の信号値(Reconstructed signal)とノイズ量(Noise level)の測定結果を示す。図3-10から、本センサでも、リセット閾値(Reset level)に達するまで照射光強度に比例して線形に出力信号が増大し、リセット閾値到達後は再び初期値から照射光強度に従って出力信号が増大するという自己リセット動作が実現できていることがわかる。自己リセット後も画素の感度はほとんど変わらないため、本センサでも第3章と同様に出力信号値を式(2-5)に従って補正したところ、幅広いレンジで照射光強度に線形に比例する信号値が得られている(図3-10 Reconstructed signal)。

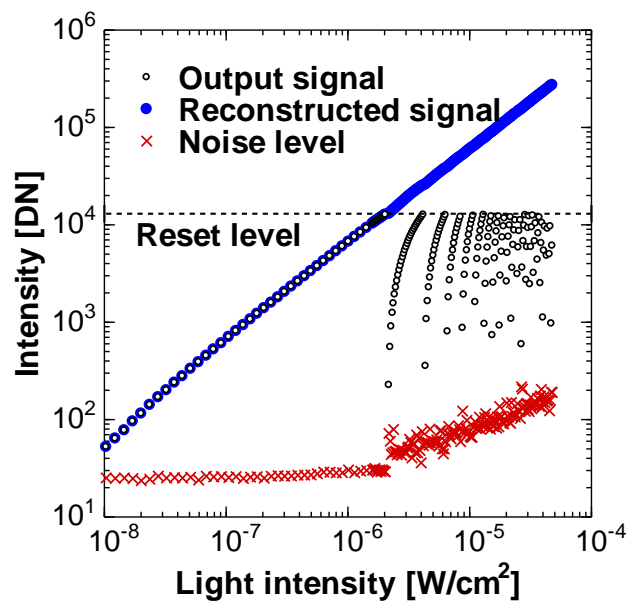


図 3-10 低消費電力型自己リセット画素の照射光強度に対するセンサ出力とノイズ量
Signal and noise intensities of the low-power consumption self-reset pixel

3.3.5 出力特性の従来画素および理論式との比較

本章で開発した低消費電力型自己リセット画素と第 2 章で開発した自己リセット画素，およびそれぞれの理論式を比較する。

まず，それぞれの感度特性を図 3-11 に示す．理論値は式 (3-3) に基づいている．従来の自己リセット画素と低消費電力型自己リセット画素の変換ゲインは，仮定を含むため不正確ではあるが，それぞれおおよそ $10 [\mu\text{V}/e]$ および $3 [\mu\text{V}/e]$ であった．低消費電力型自己リセット画素は従来の自己リセット画素に比べ受光部のフィルファクターが減少し，また出力電圧のスイング幅が制限されているため，感度が小さくなっている．しかし，自己リセット画素は高光強度下での使用を前提としているため，感度の低さは特に問題とならない．また，低消費電力型自己リセット画素はフォトキャリア数 1×10^5 以下の領域で比較的感度が低い．これは付録（自己リセット画素回路の遷移過程と低消費電力化の方策）に示す通り，低消費電力型自己リセット画素では従来からソースフォロワアンプの構成を変更したが，このアンプの出力の線形性が十分ではないことが影響したと考えられる．これについても比較的low光強度下での問題であるため，実用上は特に問題とならないが，出力の線形性を補正する回路を付加するなどの対策が考えられる．

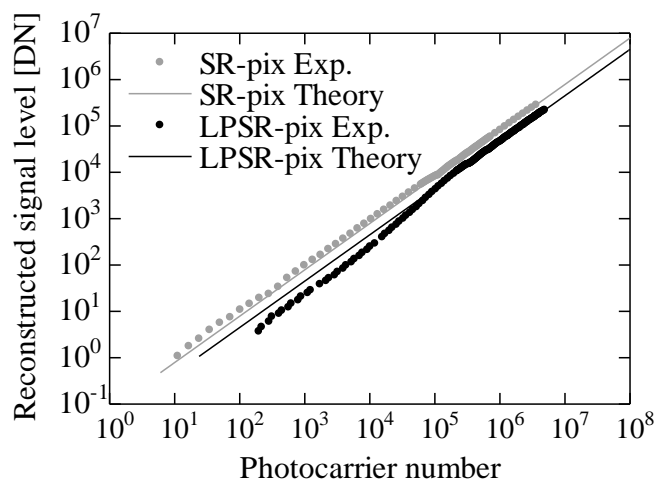


図 3-11 画素出力の比較 (SR-pix: 従来自己リセット画素,

LPSR-pix: 低消費電力型自己リセット画素, Exp.: 実測値, Theory: 理論値)

Comparison of the pixel outputs (SR-pix: Previous self-reset pixel, LPSR-pix: Low-power consumption self-reset pixel, Exp.: Experimental value, Theory: Theoretical value)

次に，図 3-12 に従来の自己リセット画素と低消費電力型自己リセット画素のノイズ量の実測値および理論値を示す．理論値は式 (2-4) に基づいている．図 3-12 から，従来の自己リセット画素に比べ低消費電力型自己リセット画素の実測値はより理

論値に近い傾向となり、値の差も小さくなっていることがわかる。低消費電力化により画素の発熱が抑制され、熱起因のノイズが大きく減少したと考えられる。ただし、低消費電力型自己リセット画素の実測値はフォトキャリア数 1×10^4 以上の領域で理論値から乖離する傾向にあり、また自己リセット直後の領域ではノイズの減少がみられる。これは本質的にノイズ量が減少しているのではなく、低光強度領域での感度の低さにより見かけ上他の領域よりもノイズが減少して観察されているためと考えられる。

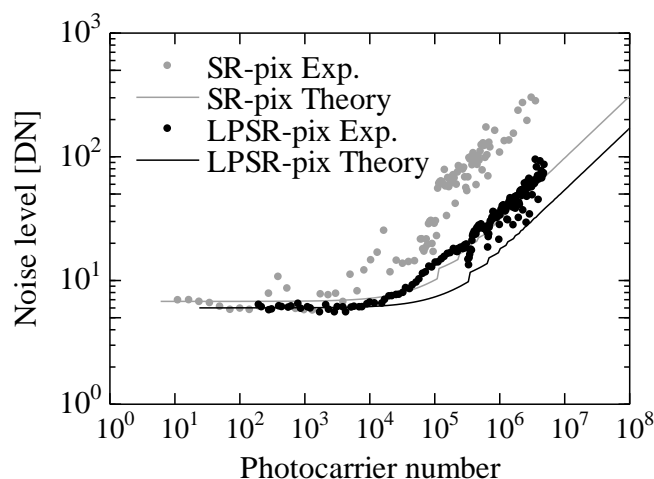


図 3-12 ノイズ量の比較 (凡例は図 3-11 に従う)

Comparison of the noise level (Captions follow fig. 3-11.)

最後に、図 3-13 に従来の自己リセット画素と低消費電力型自己リセット画素の信号対雑音比 (SNR) の実測値および理論値を示す。理論値は式 (2-8) に基づいている。図 3-13 から、従来の自己リセット画素に比べ低消費電力型自己リセット画素の実測値はより自己リセット後の SNR 向上が理論値に沿った傾向となっており、フォトキャリア数 1×10^5 以上の高光強度下では従来の自己リセット画素の SNR を超え、ピーク SNR では 70 [dB] を達成している。

以上から、自己リセット画素を低消費電力化することにより、従来よりもピーク SNR の高いイメージセンサを開発することに成功した。また、低消費電力化に伴って発熱も抑制することができており、センサの埋植においてより生体組織へのダメージを軽減できることが期待される。さらに、低消費電力化は将来の無線電力伝送やバッテリー駆動による省配線化の際にも、回路規模やデバイス規模の縮小に有利に働く。

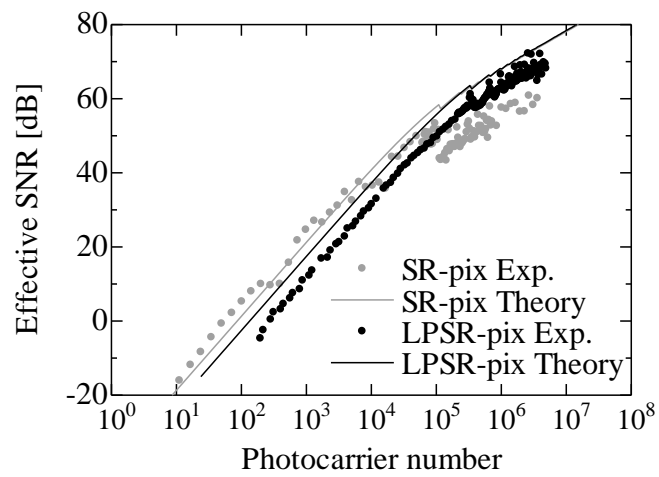


図 3-13 SNR の比較 (凡例は図 3-11 に従う)
 Comparison of the SNR (Captions follow fig. 3-11.)

3.4 低消費電力型自己リセットセンサ搭載の埋植デバイス

開発した低消費電力型自己リセットイメージセンサを用いてマウス生体脳の内因性信号を測定するため、自己リセットセンサを搭載する埋植用イメージングデバイスを製作した。本デバイスの実装方法は先行例[26]–[29]に基づく。以下に実装プロセスの概略を示す。

- 1) イメージセンサチップ外形の切り出し。
Austria Micro Systems (ams)社より納品されたイメージセンサチップを設計上のセンササイズ($3000 \times 1050 \mu\text{m}^2$)に切り出した。切り出しにはダイシング装置(A-WD-10B, ACCRETECH)を用い、ダイヤモンドカッタによる物理的な研削加工を行った。先行研究[26]ではDRIE (Deep Reactive Ion Etching)を用いたドライエッチングによる外形加工法が提案されているが、本研究では切り出しの要求精度が比較的低いため、プロセスがより簡略な研削加工を用いた。
- 2) イメージセンサチップおよびLEDのフレキシブル基板上への固定。
切り出したイメージセンサチップおよび既製のLEDチップ(SML-P12DT, Rohm; $\lambda = 605 \text{ nm}$)をフレキシブル基板(FPC)上にエポキシ樹脂(EPOTEK 730, Epoxy Technology)で固定した。チップのアライメント等は顕微鏡下でマニュアルにより行った。
- 3) 基板配線と素子電極のボンディング。
ウェッジワイヤボンダ(7700CP, West bond)を用いてフレキシブル基板の配線とLEDおよびセンサチップの電極を接続した。接続には $25 \mu\text{m}$ 径のAlワイヤを用い、超音波接合により金属材料同士を融合させ高い強度と電氣的安定性を実現する。本手法は産業界における半導体のパッケージング工程で一般的な手法である。
- 4) エポキシ樹脂によるワイヤ配線の固定。
基板の配線と素子の電極をつなぐワイヤは空中に浮いた状態となるため、このままでは埋植時などに突起物と接触してワイヤが切断されるなど脆弱である。そのため、ワイヤとフレキシブル基板間およびワイヤ表面をすべてエポキシ樹脂で埋め、ワイヤの変形によりデバイスに不具合が生じる余地をなくした。
- 5) パリレン樹脂によるデバイスの封止。
最後にデバイス全体を成膜装置(PDS 2010, Specialty Coating Systems)の真空チャン

バ内に吊るし、Parylene-C を $2\mu\text{m}$ の厚さで蒸着した。Parylene-C は化学気相成長法(CVD)によって自由形状表面にピンホールなく均一に成膜可能な有機ポリマーであり、透水性や透気性、導電性が低いため、比較的簡単にデバイスに防水性や絶縁性を付与することができる。さらに、Parylene-C は米国薬局方(United States Pharmacopeia; USP)より生体適合材料の分類 IV として認定されるなど高い生体適合性を持ち、埋植部の全表面にコーティングすることでデバイスに生体適合性をも付与することができる。

上記プロセスにより、図 3-14 に示す埋植用イメージングデバイスを製作した。搭載した LED はすべて直列接続している。本デバイスの測定対象は吸光度変化を生じる内因性信号であるため、先行研究[26], [27], [29], [55]にあるようなカラーフィルタは搭載していない。また、センサは自己リセット機能により高い光強度下でも撮像が可能であるため、センサ側面からの迷光は顕著な問題となりにくく、今回は特段の遮光措置をしていない。このように、本デバイスは撮像対象とセンサ動作の工夫により、簡素な実装でも脳機能計測が可能な構造を実現している。

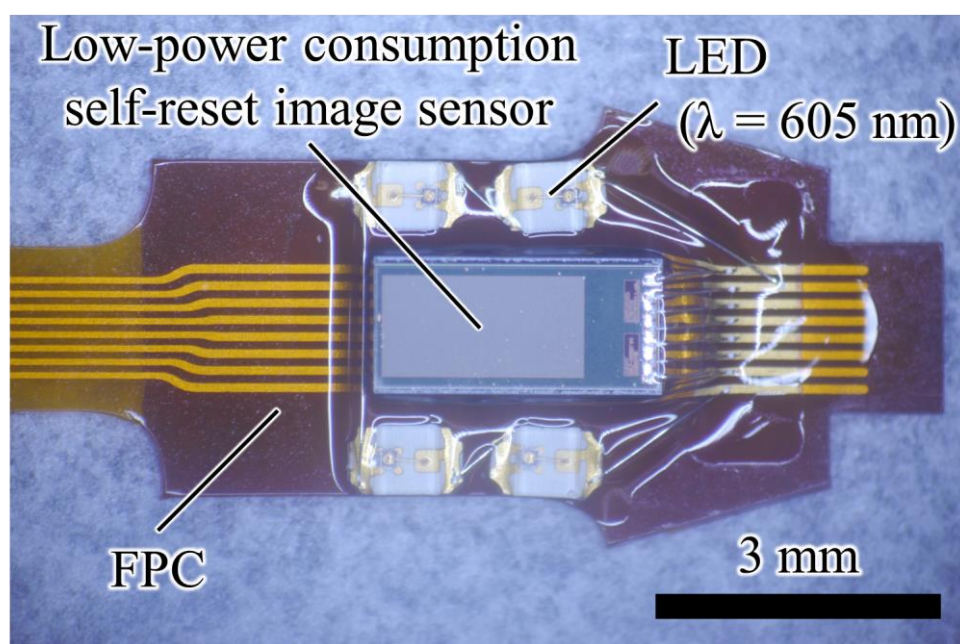


図 3-14 実装した埋植用イメージングデバイスの埋植部
Implant part of the fabricated implantable imaging device

3.5 内因性信号イメージング実験

3.5.1 実験動物の準備とイメージングデバイスの埋植

本研究の動物実験は奈良先端科学技術大学院大学の動物実験等の実施に関する規定に準拠して行った。埋植手順は基本的に先行研究[28], [72]に沿っている。実験動物には成熟マウス(C57BL6, wild type)を用いた。また、マウスは実験開始前に 10% ウレタン麻酔（カルバミン酸メチルを生理食塩水で希釈）の腹腔投与(1.0 g/kg)により麻酔した。まず、マウス頭部をステレオタキシク装置(SR-5M, Narishige)に固定し、マウス腹部をヒータにより保温した。次に、脳地図[37]を参考に、前肢に係る一次体性感覚野を中心として頭皮および頭骨を除去し、脳表面を露出させた（図 3-15）。このとき、脳表面の硬膜は撮像にほとんど影響せず、また除去に伴って脳表面の損傷や炎症、出血などを伴う恐れがあったため、今回は取り除いていない。その後、埋植型イメージングデバイスのセンサ部を脳表面に直接接触させた（図 3-16）。デバイスと脳表面はデバイス上に湿らせた拭き取り紙などを重しとして載せることで仮固定した。

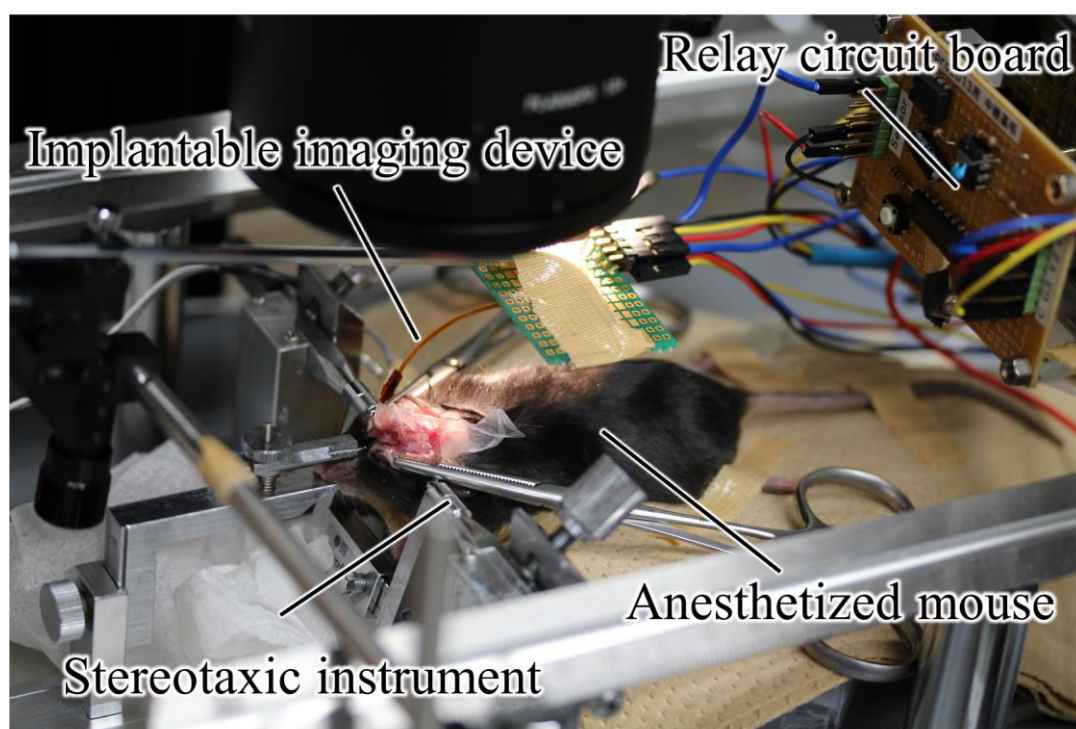


図 3-15 麻酔下マウスへのイメージングデバイスの埋植
Implantation of the imaging device for an anesthetized mouse

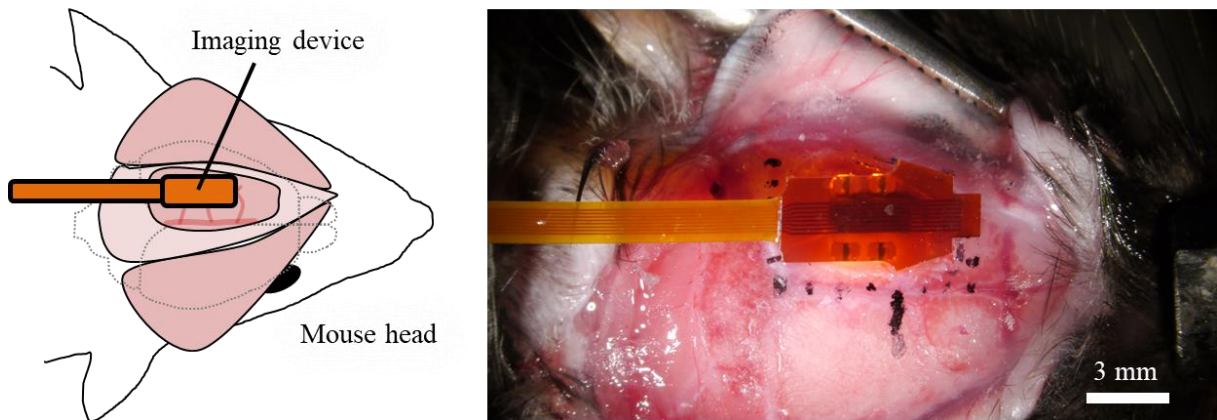


図 3-16 埋植型イメージングデバイスのマウス脳表面への埋植
 (左) 模式図 (右) 施術中の写真

Implantation of the implantable imaging device for the mouse brain surface
 (Left) schematic image (Right) photograph image

図 3-17 に埋植デバイスによって撮像した領域の顕微鏡像を示す。また、図 3-18 にマウスの脳地図と今回撮像した領域に相当する領域を示す。図 3-18 より、撮像した領域は前肢に関わる 1 次体性感覚野を含み、それ以外の主要な領野を含んでいない領域となっていることがわかる。

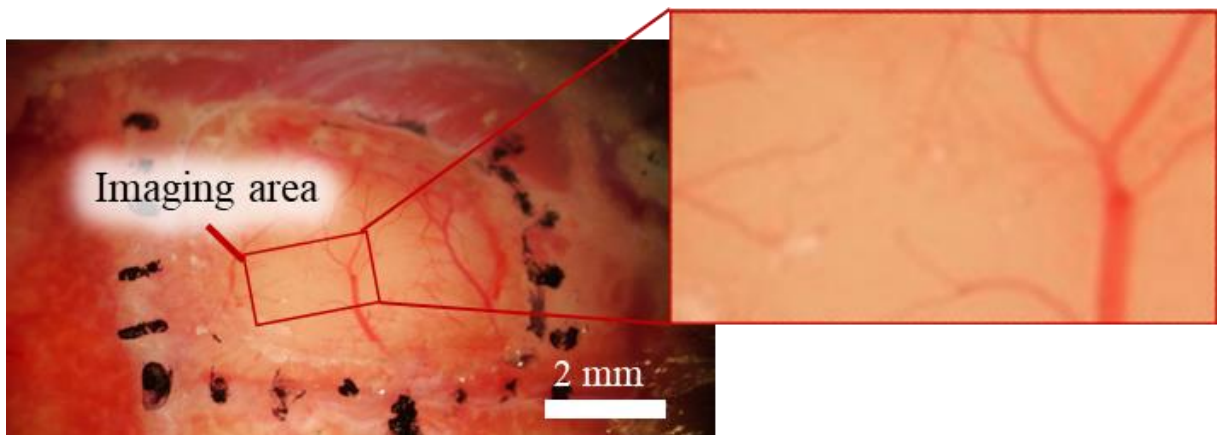


図 3-17 撮像領域の顕微鏡像
 Micrographic image of the captured area

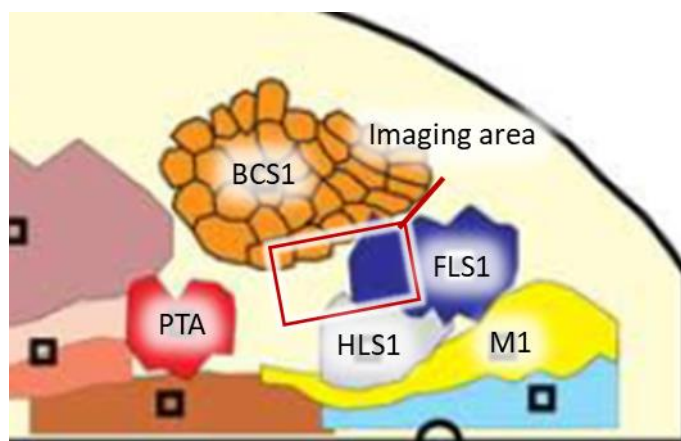


図 3-18 脳地図と撮像領域

(FLS1: Forelimb area of the primary somatosensory cortex, HLS1: Hindlimb area of the primary somatosensory cortex, BCS1: Barrel cortex area of the primary somatosensory cortex, PTA: Parietal association area, M1: Primary motor cortex)

Brain map and the captured area

Modified from [D. H. Lim *et al.*, *Front. Neural Circuits*, vol. 6, p. 11, 2012].

3.5.2 脳表面の撮像と自己リセットセンサ出力の復元

埋植したイメージングデバイスを中継基板や制御基板，電源系，PC に接続し，脳表面の撮像を試みた．図 3-19 にイメージングシステムのブロックダイアグラムを示す．使用した中継基板や制御基板は基本的に先行研究[29]で使用したものと同等である．イメージングデバイスは PC により制御され，任意のフレームレートで動作させることができる．今回の実験ではフレームレート 40.6 [fps]で撮像した．画像データは制御基板内でアナログ信号からデジタル信号に変換され，PC の制御プログラム(C++)で記録される．

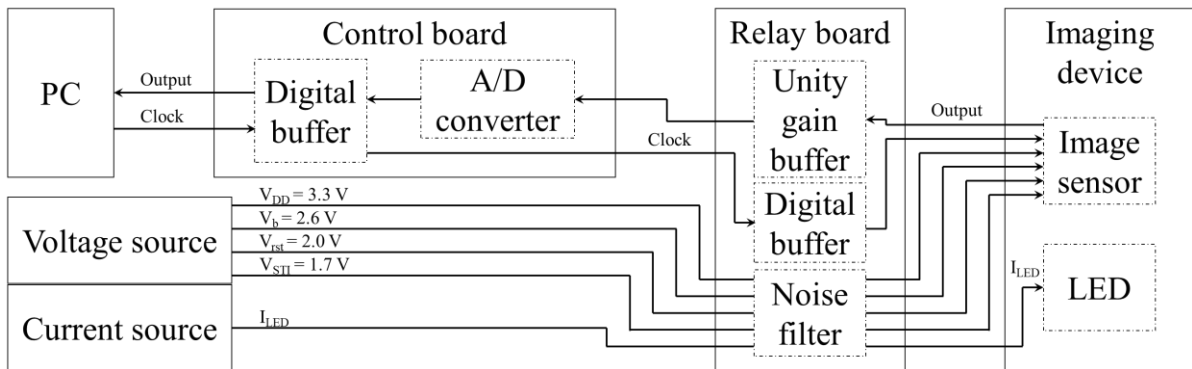


図 3-19 埋植実験に用いたイメージングシステムのブロックダイアグラム
Block diagram of the imaging system for the implantation experiment

LED の光強度を画像中心部で 5 回前後の自己リセットが生じる程度に設定し、脳表面を撮像した結果を図 3-20 に示す。図 3-20 より、低消費電力型自己リセットセンサにより撮像した脳表面画は顕微鏡像（図 3-17）とは大きく異なり、画面中に複数の縞模様が観察されることがわかる。この縞模様は画面内の光強度ムラにより自己リセット回数が異なっているために生じており、縞模様の境界を挟んで画素値の最高値付近と最低値付近をとっているものの、実際の光強度差はごくわずかである。

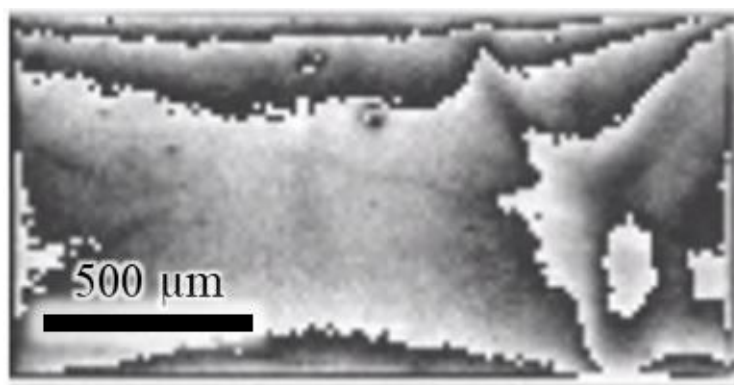


図 3-20 マウス脳表面の撮像結果
Captured image of the mouse brain surface

ここで、第 2 章の式 (2-5) より、画素値のスイング幅 V_{SWING} とリセット回数 N が既知であれば、本来の光強度に応じた出力 V_{sig} が得られることがわかる。それぞれの画素のスイング幅 V_{SWING} は事前のキャリブレーション等によって決定することができる。ところが、本自己リセットセンサは自己リセット回数 N のカウント機能を持たず、 N が不明であるため、 V_{sig} は得られない。

そこで、カウント機能を持たない自己リセットセンサでも本来の光強度に応じた出力 V_{sig} を測定するため、次のようなキャリブレーション手順を考案した。まず、LED光の強度以外の撮像条件を実際の実験条件に揃え、LED光の強度をゼロにセットして撮像を開始する。次に、LED光の強度を十分にゆっくりと上昇させる。最後に、測定に必要な光強度まで上昇させ、実際の神経活動計測に移る。このようにすることで、初期状態から自己リセット回数の変化を追って数え上げることで、 N を推定可能となる。自己リセット回数の変化は各フレーム間で画素値が $V_{SWING}/2$ 以上変化した場合を検出し、変化量の符号からカウントアップまたはカウントダウンを判断する。脳表面で生じる生理現象起因の光強度の変化は数%と微弱であり、フレームレートに比べて十分にゆっくりと生じる。また、LED光の強度も十分にゆっくりと変化させている。このため、急激な光強度変化による自己リセット回数のカウント誤りはほとんど考慮せずに済む。図3-21に、上記キャリブレーション法に従って任意の一画素の出力を補正した結果を示す。ただし、 V_{SWING} は測定データ中の画素値の最大値および最小値の差とした。図3-21に示すように、安定した補正が可能である。このようなキャリブレーションが適用できるのは、脳機能イメージング時のセンサに入射する光強度が完全にコントロール可能なためである。

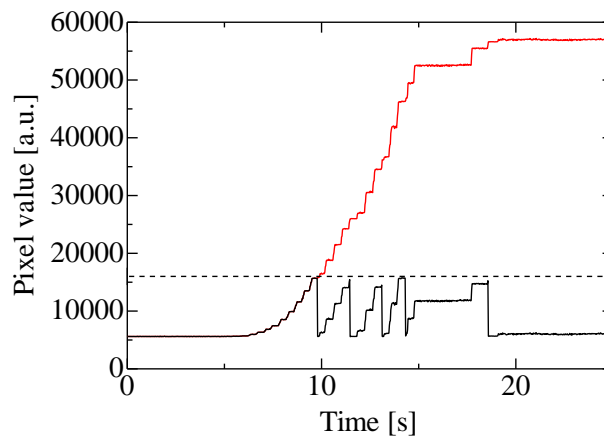


図 3-21 画素の自己リセット回数のキャリブレーション
 (黒実線) センサ出力 (赤実線) 補正したセンサ出力
 Calibration for the self-reset counts
 (Black line) Sensor output (Red line) Reconstructed output

上記のキャリブレーション法を全画素に適用するため、自己リセット出力の補正プログラム(MATLAB)を作成した。図3-22に、補正プログラムによって推定した図3-20に対する自己リセット回数 N の推定マップを示す。さらに、図3-23に、図3-20および図3-22から補正した画像を示す。図3-23から、上記キャリブレーションを実行することで、カウント機能を持たない自己リセットセンサであっても通常のセ

ンサで撮像した図 3-17 の顕微鏡像のような画像が得られることが示された。図 3-17 と図 3-23 を比較すると、図 3-23 は血管像がややぼやけたような印象を受けるが、これは撮像に用いた光源が図 3-17 では白色光であるのに対して、図 3-23 は橙色 LED の単色光であり、脳組織と血管や血中物質のコントラスト差が低くなるためである。より短波長の光を用いればより明瞭な画像が得られる。



図 3-22 図 3-20 に対する自己リセット回数の推定マップ
Estimated reset count map of the self-reset image (fig. 3-22)

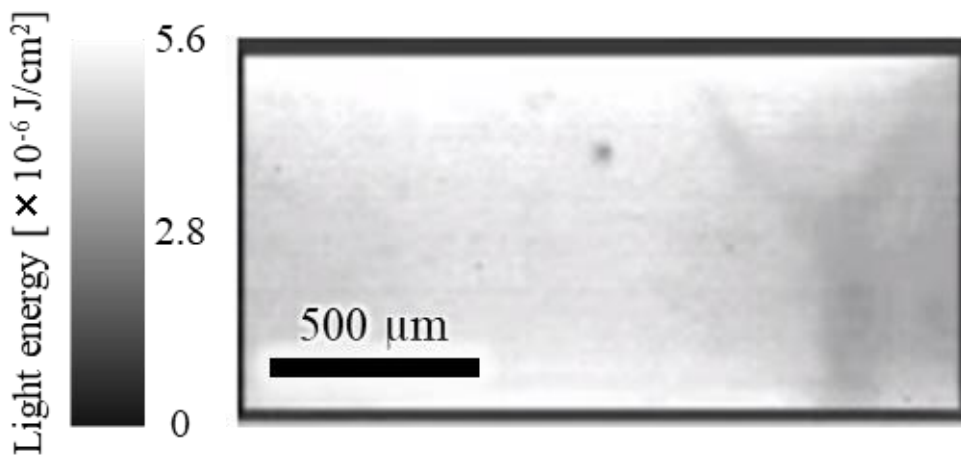


図 3-23 図 3-20 および図 3-22 から推定した脳表面画像
Brain surface image estimated from fig. 3-20 and fig. 3-22

3.5.3 体性感覚刺激に応じた神経活動の測定

次に、体性感覚刺激に応答するマウス脳の内因性信号の検出を試みた。撮像領域は前述の通り、マウス脳地図上で前肢に関わる一次体性感覚野に相当する領域である。また、本実験にあたってマウスの前肢および後肢に図 3-24 に示す刺激電極を取り付けた。さらに、刺激電極には電気刺激装置(SEN-3301, Nihon Kohden)および信号絶縁器(SS-202J, Nihon Kohden)を取り付け、図 3-25 に示すシーケンスでマウスの前肢および後肢を刺激した。刺激時の印加電流は、パルス幅 1 [ms]、パルスインターバル 250 [ms]、1 [mA]とし、一度の刺激で 12 パルスを与えた。図 3-26 に電気刺激システムの概略図を示す。シーケンスの“Start”および“Stimulation Start”時にトリガ信号が制御基板へ送られ、画像とともに記録される。“Stimulation stop”から“Finish”までは 143~173 [s]のランダムなインターバルが設定され、同期ノイズやマウスのタイミング学習などによるアーティファクトを回避する。通常、このシーケンスを 10 回程度繰り返して 1 回の実験とする。

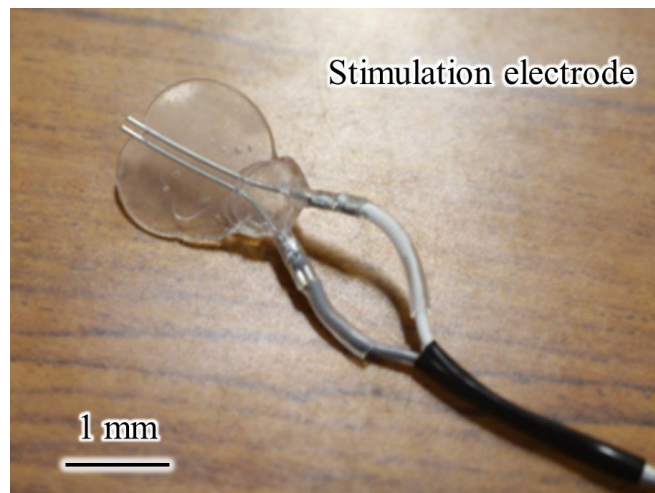


図 3-24 刺激電極
Stimulation electrode

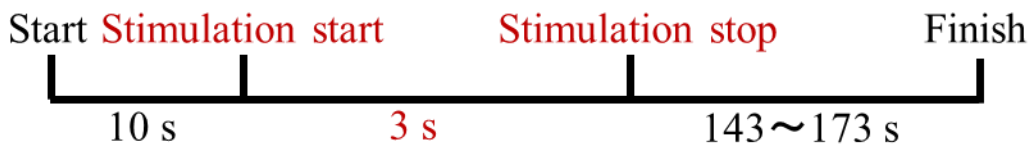


図 3-25 電気刺激シーケンス
Sequence for the electrical stimulation

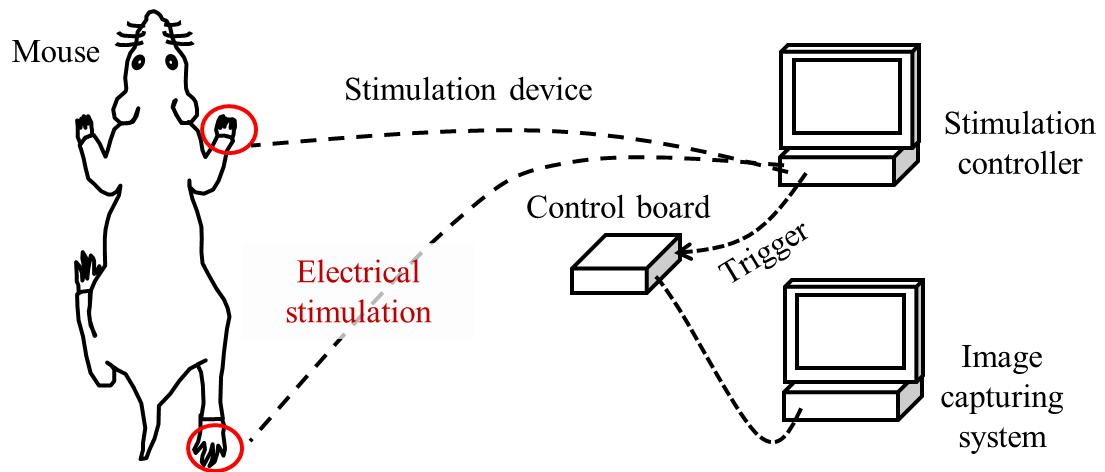


図 3-26 電気刺激システム
Electrical stimulation system

図 3-27 にマウスの前肢を刺激した際に低消費電力型自己リセットセンサを搭載したイメージングデバイスで得られた脳表の光強度変化を示す。画像は刺激直後から 1 秒ごとに抜き出して列挙しており、0.4~1%の変化を赤色で、-0.4~1%の変化を青色でオーバーレイし強調表示している。また、本画像は電気刺激 10 回の試行平均であり、生体の自発活動などのアーティファクトを低減している。図 3-27 から、刺激開始のおよそ 4 秒後をピークとして画面全体で光強度の変化が観察されることがわかる。特に、画像の上部の領域が他の領域よりも強い反応を示しているが、画像の上部がちょうど脳地図で示された前肢に関わる一次体性感覚野(FLS1)である。

オーバーレイした変化率の分布について、特に 4 秒後前後の画像では、高い変化率が期待されるにも関わらず 0.4%以上の変化を示していない（赤色で強調表示されていない）線状の領域が多数みられる。これはちょうど図 3-20 における自己リセットの境界部分にあっている。本章で開発した低消費電力型自己リセット画素は出力の線形性が十分でなく、特に画素値が小さい領域での感度が低くなっているため、感度一定を前提として処理した図 3-27 のような画像では補正前の画素値が小さい領域で相対的に変化率が小さく算出されてしまっていると考えられる。観察領域全域で正確な変化率を算出するためには、センサ自体に出力線形性を補正する回路を備えるか、全画素のキャリブレーションを行ってポストプロセッシングにより線形性を補正する必要がある。また、回路寸法やバイアス電圧の設計が不適切である可能性も考えられるため、回路設計の見直しも必要である。自己リセット閾値のぶれも補正後の出力線形性に影響するため、自己リセット機構の安定性もさらなる検討が必要である。

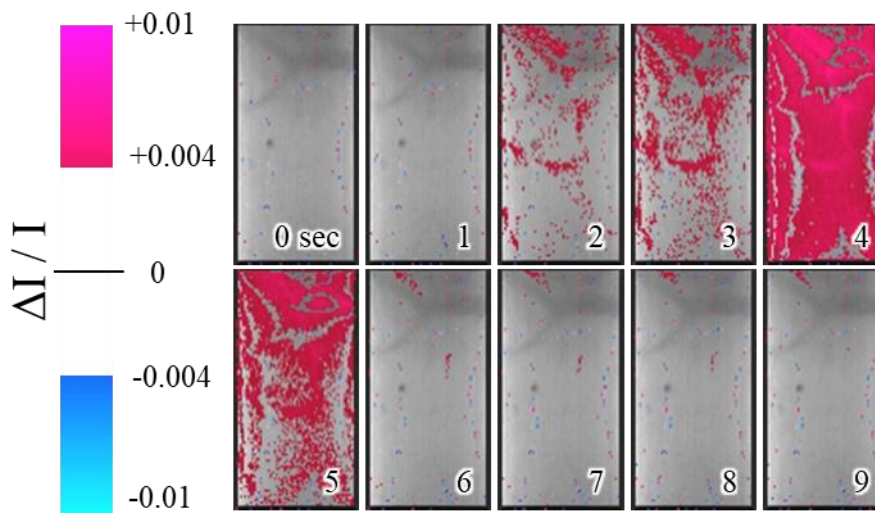


図 3-27 前肢刺激後の脳表における光強度変化

Light intensity change of the brain surface after the forelimb stimulation

また，対照実験として同条件で後肢を刺激した際の光強度変化を図 3-28 に示す．図 3-28 より，後肢刺激時にはほとんど光強度変化が観察されないことがわかる．ただし，刺激後 3 秒後前後の画像には血管に相当する部分などにわずかな光強度変化がみられる．これは，後肢に関する体性感覚野が観察領域に隣接しているため，血管などヘモグロビン動態がより顕在化しやすい部分で隣接する脳領域の影響が表れているのだと考えられる．

以上より，体性感覚刺激に伴って対応する脳領域周辺のみで顕著な光強度変化が観察され，低消費電力型自己リセットセンサおよびそれを搭載した埋植デバイスを用いてマウスの脳神経活動に関連した内因性信号の測定に成功したといえる．

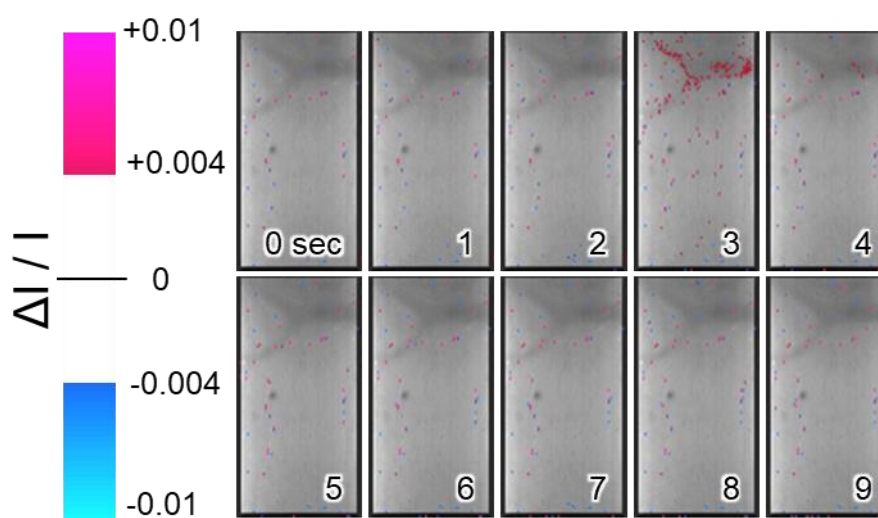


図 3-28 後肢刺激後の脳表における光強度変化

Light intensity change of the brain surface after the hindlimb stimulation

さらに，自己リセットセンサで測定した信号の測定精度を通常のイメージセンサと比較する．自己リセット画素は光強度が初回の自己リセットの閾値に達するまでは通常の画素と同等に動作する．そのため，自己リセットを起こす照度以下の条件で撮像することにより，通常のイメージセンサで撮像したものと同等の画像を得ることができる．そのような条件下での撮像を“通常モード(normal mode)”とし，自己リセットを生じる高い光強度下での撮像を“自己リセットモード(self-resetting mode)”と呼称する．図 3-29 に通常モードにおける内因性信号の測定結果を，図 3-30 に自己リセットモードにおける内因性信号の測定結果をそれぞれ示す．なお，実験条件は上記の内因性信号検出実験と同様であるが，ノイズ量の比較を行うため，試行平均ではなく単回の刺激時の測定結果を示している．また，グラフはそれぞれグラフ右上に示した画像中の赤点で示した画素の光強度変化を示している．

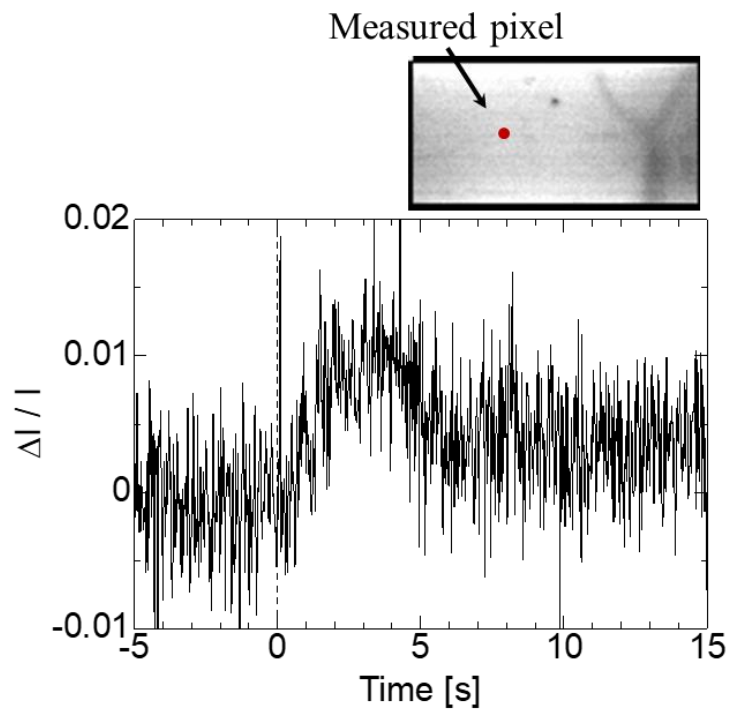


図 3-29 通常モードで測定した内因性信号
Intrinsic signal taken by the normal mode

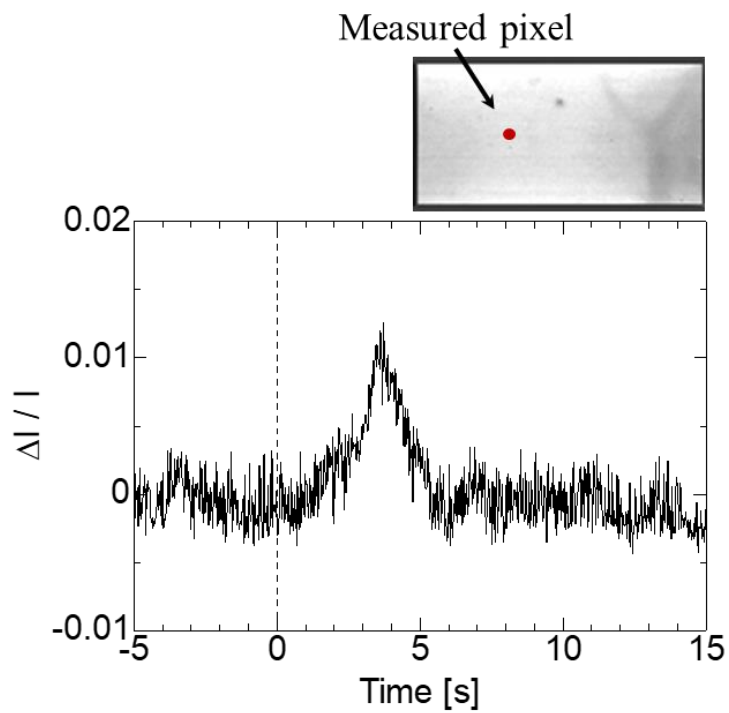


図 3-30 自己リセットモードで測定した内因性信号
Intrinsic signal taken by the self-resetting mode

図 3-29 および図 3-30 のグラフでは、それぞれ刺激(0 [s])から 3-4 秒後をピークとしておおよそ 1%の光強度変化が観察されている。これは既報[43]ともおおよそ整合し、ヘモグロビンの酸化還元に伴う内因性信号を測定できているといえる。ただし、既報[43]にある刺激直後のマイナス方向の微弱な変化“Initial dip”は観察されていない。これは観察した領域の血管の直径が比較的小さなものが多く、ヘモグロビンの酸化還元反応に比べて血量の体積変化が小さかったため、“Initial dip”のような応答がみられなかったと考える。

図 3-29 と図 3-30 を比較すると、図 3-29 の通常モードに比べ図 3-30 の自己リセットモードでは明らかにノイズ比を低減できていることがわかる。刺激前の-15~-5 [s]の区間での偏差をノイズ量とし、刺激後 15 [s]までの 20 点ごとの移動平均のうちベースラインからの変化量が最大となる点を信号量として信号対雑音比を算出すると、図 3-29 では 8.6 [dB]、図 3-30 では 16 [dB]となった。自己リセットモードでは一般的に信号の信頼区間の目安となる 3σ (9.5 [dB])を大きく超え、 6σ 程度の信頼性を確保することができている。これにより自己リセットモードでは、内因性信号の検出に関しては変化量の閾値を設定するなどの簡便な検出法でリアルタイムに脳神経活動を可視化できることが示された。

3.6 考察とまとめ

本章では低消費電力型自己リセットセンサを開発し、自己リセット画素の消費電力を低減することで熱の発生を抑制し、熱起因のノイズを大きく減じられることを実証した。また、開発したセンサを用いてマウス頭部に埋植可能な脳機能イメージングデバイスを作成し、従来より高い信号対雑音比(SNR)での脳機能イメージングが可能であることを示した。

本章で開発した自己リセットセンサは前章で開発したセンサに比べ 90%近い低消費電力化に成功しており、実用領域の SNR でおおよそ 5 [dB]の改善が得られた。実効的なピーク信号対雑音比は 64 [dB]が得られた。開発したセンサの画素サイズは $15 \times 15 \text{ [\mu m}^2\text{]}$ と小型であり、脳神経活動の観察に十分な分解能を持つ。

また、このセンサと橙色 LED を組み合わせ、脳内に直接埋植可能な脳機能イメージングデバイスを製作し、制御システムや PC、電気刺激装置と組み合わせたイメージングシステムを構築してマウスの脳機能イメージングを試みた。測定の対象としたのは脳内の自然な生理現象に由来する微弱な内因性信号であり、蛍光標識の導入を伴う他の手法に比べ簡便な実験手順で信頼性の高い脳機能可視化技術を提供することができる。

撮像された脳表面の画像は自己リセットセンサ特有の光強度情報が圧縮された状態であったが、自己リセット回数の推定手法を提案し、実際に画像を処理することで、通常のイメージセンサと同等の画像出力を復元可能であることを示した。一方で、出力の線形性や自己リセット機構の安定性に一部課題がみられた。センサの実用性を鑑みながら今後検討が必要である。自己リセットセンサの圧縮された画像出力情報の補正については、本研究の発表後、事前キャリブレーションが不要な補正理論[73]やノイズの低減が可能な補正理論[74]が提案されており、今後の適用による応用範囲の拡大が見込まれる。

自己リセット型 CMOS イメージセンサは内因性信号のような微弱信号を光学的に観察する上で有利であり、今後脳内に限らず小型・高分解能・高信号対雑音比のイメージングが要求される多様な用途での活用が期待される。

第4章 埋植用フレキシブルデバイスプラットフォームの開発

4.1 はじめに

埋植型イメージングデバイスの次の課題としては、撮像視野の拡大が挙げられる。埋植型イメージングデバイスは、原理的にはごく少数の神経細胞群または単一細胞の神経活動を可視化できるほどの分解能を持つが、現状その撮像視野は単一の脳領域程度($\sim 1 \text{ [mm}^2\text{]}$)に留まっている。これが、同程度の分解能で複数の脳領域を同時に観察することが可能となれば、他の脳機能イメージング手法には困難な脳内ダイナミクスの神経細胞レベルでの解明につながり、脳機能解明が飛躍的に進むと期待される。

ところが、埋植型イメージングデバイスはセンサ素子を被写体に直接接触させ、被写体と画素を1対1で相対させるコンタクトイメージングによって撮像しているため、観察視野がセンササイズに制限される。広域の撮像にはより大きな素子サイズのセンサを用いることが考えられるが、数 mm の曲率を持つマウスなど小動物の脳表面に対して $1\sim 2 \text{ [mm]}$ 以上の平面形状のセンサを埋植すると、センサと被写体である脳表面間に容易に数百 μm 規模の間隙が生じ、光の拡散によりイメージング時の分解能が著しく低下する。また、生体侵襲性の観点からも硬い1枚板形状のセンサを埋植するのは好ましくない。

これまでに先行研究[28]では六角形状の CMOS イメージングデバイスの複数埋植や、単一のフレキシブル基板の上に2個のイメージセンサを搭載した埋植デバイスを用いて視野の拡大が試みられたが、デバイスサイズがマウスなど小動物に対して大きく、埋植下での自由行動が困難であり、またデバイスが生体組織に対して硬すぎるため、自由行動中に生体組織を傷つける恐れがあった。デバイスの屈曲性も十分とは言えず、デバイスが脳の曲率に沿いにくいため分解能の低下も生じていた。

そこで、本章ではデバイス構造を根本的に見直し、生体侵襲性を抑えつつ視野の拡張が容易な埋植用フレキシブルデバイスプラットフォームを提案する。また、従来のデバイス製作工程は多くが手作業に依存しており、デバイスの製作数に比例して製作時間がかかり、生理学研究に必要な多数のデバイス需要を満たすには不適であった。本章の製作プロセスでは、半導体素子の製作で一般的なバッチプロセスを重視することで、多数のデバイスを同時かつ均質に製造可能なプロセスとすることにも留意した。

考案したプロセスの実用性を示すため、本章では実際に小型イメージセンサを搭載した埋植デバイスを試作し、生体脳中での血流動態イメージングも試みた。さらに、デモンストレーションとして試作したいくつかの複数素子搭載デバイスを示し、デバイスの拡張性を明らかにする。

4.2 フレキシブルデバイスによる広範囲脳機能イメージング

生理学の分野では感覚や運動に関わる脳領域の局在が一般的に知られている[1]が、さらに近年では活動領域だけでなく、異なる領域と連携した脳機能が構成されていることが発見されている[28], [75]. たとえば、マウスのひげや目、その他の体の運動とそれらの感覚情報は、脳表面の運動野および感覚野で処理されるが、それぞれが独立して機能するのではなく、互いに密接に協調していることが指摘されている[76].ところが、現状では十分な視野範囲を同時に高分解能で観察する脳機能イメージング手法が欠落しているため、より詳細な体部位同士の結びつきの解明は困難となっている。また、脳内で外界情報や抽象概念を表す神経表象がどのようにして生成されるかは、複数ニューロンによる神経回路を明らかにしなければ解明することができず[77], 脳内の複雑な思考の構造を明らかにするためにも広視野・高分解能の脳機能イメージング手法が必要となる。

現在、生理学で標準的に用いられている神経活動記録法は、脳組織中や脳表面に埋植した電極により細胞外電位を測定する手法である。この手法は単一神経細胞や局所的な神経細胞群の活動を記録することができ、時間分解能に優れている。しかし、同時に多数の神経細胞を同定しながら測定することは、原理的に複数神経細胞が重畳した信号を分離解析することが困難であることから、現状では十分に実現できているとは言えない[78]. 現在提案されている埋植型電極アレイの形態としては、剣山型電極アレイの“ユタ電極[79]”や、極細の針に多数の電極を配置したデバイス[80], 薄膜フィルム上に多数の電極を配置したフレキシブル電極アレイ[81]–[83]などが提案されている。特にフレキシブル電極アレイは高次機能の集中する脳表面の形状に沿って柔軟に変形し、広い範囲で電極と組織が密着を保つため、脳表面を広域にわたって観察するのに適している。生体に対する侵襲性も比較的抑えることができる。より空間分解能に優れた光学的観察をこのようなフレキシブルアレイに適用することができれば、侵襲性を抑えつつ、高次機能の集中する脳表面を、広範囲にわたって安定して十分な時間・空間分解能で観察可能な脳機能イメージング手法が実現すると考えられる。

4.3 フレキシブルエレクトロニクスの応用

近年、フレキシブルな薄膜上に機能素子を形成し、屈曲させたり物体の表面に張り付けるなどして用いることができる電子デバイスを製作する技術が急速に発達しており、この分野はフレキシブルエレクトロニクスと呼ばれている。特にフレキシブルエレクトロニクスの発達是有機トランジスタ技術の発展に依るところが大きく、Roll-to-Roll プロセスや常温常圧プロセスの適用などと相まって電子デバイスを安価に大量生産できる技術として注目を集めている。一方で、有機トランジスタは単結晶 Si をベースとした無機トランジスタに比べ特性の均一性や寿命に課題があり、また対応する動作周波数が比較的遅いため、CMOS イメージセンサのような大規模かつ高速・高信号対雑音比が求められるデバイスを作成するのに適していない。

そこで、本研究はフレキシブルデバイスで高速・高精度・高分解能の広範囲光学測定を実現するために、単結晶 Si ベースの無機固体素子を小型化、分散して薄膜上に実装する技術の開発を目指す。埋植デバイスを製作する上で、小型の無機固体素子をフレキシブル基板上に実装する技術はこれまでにいくつか報告されている[84], [85]が、基板厚が比較的厚かったり（数百 μm ～数 mm）、デバイス構造が光学測定に適していなかったりし、直接の適用は難しい。また、無機固体素子を薄膜上に実装する技術も報告されている[86]–[89]が、製作プロセスがあまりにも複雑で実用性を欠いたり、対応する素子の構造に制限があったりするため、これらの直接的な応用も難しい。さらに、埋植型イメージングデバイスでは CMOS イメージセンサは一般的な LSI の試作プロセスを利用して製作されるが、最表面の配線材料や電極パッドはほとんどが Al である。電極の Al は空気中で迅速に酸化され不導体の酸化膜を形成するため、電極パッドとフレキシブル基板の配線を接続するためには、この酸化層を除去する工夫が必要である。

本研究では、埋植デバイスに必要な生体適合性、防水性、絶縁性をクリアしつつ、CMOS イメージセンサと測定対象となる脳組織間の間隙やフレキシブル性に影響する基板の厚みが最小限となり、かつ一般的な LSI 素子や光学素子の組み込みを許容する、生産性の高いプロセス技術の開発を目標とし、従来のフレキシブルエレクトロニクスを部分的に応用しながら脳内埋植型イメージングデバイスに特化したプロセスの開発を行った。

4.4 デバイスプロセス

4.4.1 デバイスの構成材料

埋植可能なフレキシブルデバイスの被覆や基板となる材料には、柔軟性はもちろん、電子素子と体液を安全に隔離するための防水性・絶縁性や、埋植部の炎症を招かない生体適合性、無毒性が求められる。これらを満たし、埋植デバイスの材料として先行研究の多いものとしては、Polydimethylsiloxane (PDMS)[90], [91]や Polyimide[92], [93], SU-8[94], Parylene-C[82], [83], [95], [96]が挙げられる[97]。

PDMS は2液硬化性のシリコーンゴムであり、高い透明性と柔軟性、伸縮性を持ち、米国食品医薬局薬局方のクラス IV の生体適合性物質として認可されている。しかし、PDMS は配線との接着性や薄膜の形成に課題があり、薄膜状のデバイスの材料には最適とは言えない[8]。Polyimide は強靱で比較的耐熱性の高いポリマーであり、市販されている FPC 基板の基板材料である。生体適合性の高さも示されつつあるが、米国薬局方には未認可の材料である。応力によるクラックが生じやすいことが報告されており[97], [98], 吸湿性が高いことから生体中での絶縁性などの特性の変化が懸念される。SU-8 はエポキシ樹脂ベースのフォトレジストであり、フォトリソグラフィによる立体構造の形成に適している。しかし、比較的柔軟性に乏しく、これも目的とするデバイスの材料としては最適ではない。Parylene-C は Chemical vapor deposition (CVD) によるコンフォーマルフォーミングが可能なポリマーであり、薄膜では良好な光学的特性と柔軟性を発揮し、絶縁性、防水性、伸縮性に優れている。米国食品医薬局薬局方のクラス IV の生体適合性物質として認可されており、フォトリソグラフィに用いる様々な薬品に耐性を持ち、 μm オーダーの無欠陥の薄膜を形成可能など、薄膜デバイスを製作する上でメリットが大きい[99]。

以上の理由から、本研究では基板材料およびデバイスの被覆として Parylene-C を用いた。埋植デバイスでは第 2 章、第 3 章や先行研究[26]–[29], [100], [101]のように基板材料と被覆材料を分け、それぞれの欠点を補う方法もよく用いられるが、デバイス全体の厚みを最小化する上では、単一材料で全ての特性を満たせた方が好ましい。

また、配線材料としては Au を選択した。Au は電気伝導性が高いため配線厚を薄くでき、展延性に優れるためフレキシブルデバイスの変形にも断線することなく追従することが期待される。金歯にも使われるなど生体毒性も低く、万一のデバイスの破損の際にも安全性が保たれる。そのほか、金属配線を Parylene-C 基板に密着させる目的で Ti をバッファ層として成膜した上、Pt を成膜チャンバを移動する際の酸化防止膜として成膜している。Ti や Pt も生体毒性の小さい代表的な金属である。

4.4.2 プロセスチャート

開発したデバイスプロセスの概略図を図 4-1 に示す。プロセスの構築にあたっては、脆弱な薄膜に可能な限り応力が加わらないよう工夫したほか、生産性にも配慮している。各工程の詳細は以下のとおりである。

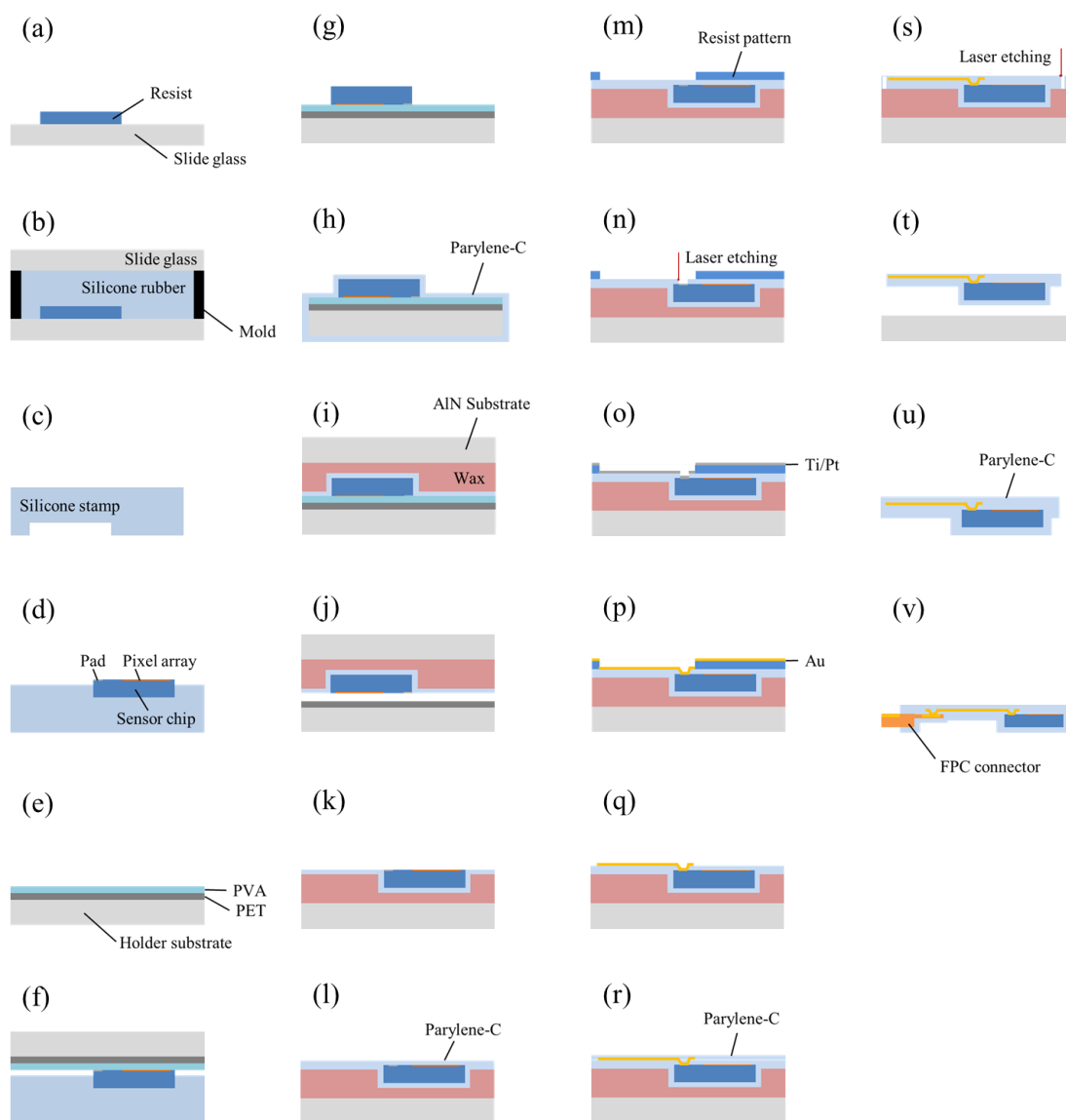


図 4-1 薄膜を基板としたフレキシブルデバイスの製作プロセス

Fabrication process for the flexible device based on the thin-film substrate

- (a) スライドガラス上にレジストで素子配置パターンを形成する。スライドガラスは Micro slide glass S2215(Matsunami, $26 \times 76 \times 1.2$ [mm³])の非フロスト加工面を使用し、使用前に Acetone 浸漬下での超音波洗浄 10 [min]および

IPA (2-propanol)でのリンス 3 [min], N₂ブローによる乾燥を行った。レジストはドライフィルムレジスト(RY-3315EE, Hitachi Chemical Co., Ltd.)を用い、ハンドローラを用いて 60°Cに加熱した状態でスライドガラスに貼付した。また、露光前に 110°Cで 5 [min]プリベークを行った。露光にはマスクアライナ(MA-10, MIKASA)を用い、露光条件は 9.0 [mW/cm²], 15 [s]とした。レジストの現像は常温の 0.8% NaHCO₃水溶液に 55 [s]浸漬して行い、その後脱イオン水で 30 [s]のリンスを 2 回繰り返した。最後に 90°Cで 5 [min]のポストベークを行った。

- (b) パターニングを行ったスライドガラス上に型枠を設置し、シリコーンゴムを流し込むことでシリコーンスタンプを作成した。型枠は 2 [mm]厚の亚克力板を CO₂ レーザ加工機(VLS2.30, Universal Laser Systems, Inc)により加工して作成した。シリコーン充填前には各部材にシリコーン離型剤を塗布した。シリコーンは KE-106 と CAT-RG(信越シリコーン)を 10:1 で混合し、150°Cで 30 [min]加熱することで硬化させた。また、シリコーンスタンプの背面を平面に保つため、硬化時に(a)と同条件で洗浄したスライドガラスによって充填したシリコーン上面を圧迫した。
- (c) スライドガラスおよび型枠をシリコーンから分離し、エタノールで洗浄した。
- (d) シリコーンスタンプ上に CMOS イメージセンサチップや LED, FPC コネクタといったデバイスを構成する素子を配置した。CMOS イメージセンサチップは事前にダイシング装置(A-WD-10B, ACCRETECH)で既定の寸法に加工し、(a)のスライドガラスと同様の方法で洗浄したものをを用いた。
- (e) 仮固定板を用意する。仮固定板(PROLEADER, 富士フィルム)には後に犠牲層となる粘着性 PVA (Polyvinyl alcohol)シート (アイセロ) を貼付しておく。PVA シートには台紙として PET (Polyethylene terephthalate)フィルムが貼りつけられており、PET フィルム側を直接仮固定板に貼付した。
- (f) 素子を配置したシリコーンスタンプを、仮固定板上の粘着 PVA 層に圧着した。圧着時の圧力は任意であるが、圧力が過小であると素子が PVA に十分密着せず、過大であると PVA 層の変形を招き、それぞれ転写不良の原因となる。
- (g) シリコーンスタンプを粘着 PVA から引きはがした。このとき、粘着 PVA と素子間の粘着力がシリコーンスタンプと素子間の粘着力に勝り、かつ粘着 PVA とシリコーン間にはほとんど粘着力が生じないため、安定した素子転写が可能となる。
- (h) 基板全面に Parylene-C をパリレンコータ(PDS2010, Specialty Coating Systems)で CVD 蒸着した。目標膜厚は 2.5 [μm]とし、成膜時のチャンバ内圧力は 35 [mTorr]とした。Parylene-C はコンフォーマルフォーミングが可能で、複数の素子が載った複雑な形状の基板にも均一な厚さの薄膜を形成

することができる。

- (i) 素子の載った基板面上で固形ワックス(マグネシウムワックス, 日化精工)を 80°C に熱して溶解し, 基板全面に塗布したうえで支持基板(窒化アルミニウムセラミックス, 26 × 76 × 2 [mm³])を接着した。
- (j) 徐冷しワックスを硬化後, 常温の脱イオン水に浸漬して粘着 PVA 層を溶解した。仮固定板の剥離が溶解作用によって行われるため, 素子や Parylene-C 薄膜にほとんどダメージを与えることなく作業を進めることができる。剥離後は常温の脱イオン水で数度のリンス洗浄を繰り返した。
- (k) 表面アッシングを行い残留 PVA の除去および Parylene-C 表面の活性化を行った。アッシングはアッシング装置(FA-1, samco)を用いた酸素プラズマエッチングで, チャンバ内圧力 10 [Pa], 酸素流量 10 [ml/min], プラズマ電力 50 [W]として 30 [s]行った。
- (l) 2 層目の Parylene-C 成膜を行った。目標膜厚は 1 [μm]とした。その他の条件は(h)と同条件である。この層は 1 層目と素子間の間隙を緩和する目的で成膜する。
- (m) レジストでパターニングを行う。レジストには(a)で用いたドライフィルムレジストを用いた。素子の載った基板面は理想的には平面だが, 実際は微細な凹凸やうねりが生じている。このような面に一般的なスピンドコーティングによる液体レジストの均一塗布を行うのは困難であり, パターニングの不良を招くため, 比較的曲面上にも対応しやすいドライフィルムレジストを用いた。また, 基板固定に用いている固形ワックスの融点は 65°C 程度であるため, (a)と同様の条件でのフィルム貼付は困難である。したがって, この工程ではフィルムは 45°C の加熱下でハンドローラを用いて貼付した。露光や現像, リンス条件は(a)と同様とした。プリベーク及びポストベークはそれぞれ 45°C, 5 [min] とした。
- (n) 蒸着工程で製膜する金属膜と素子電極の導通をとるため, 素子電極パッド上の Parylene-C 膜を Nd:YAG レーザ(λ = 266 [nm], Callisto VL-C30, V-Technology)でエッチングした。エッチング後は(k)と同条件でアッシングを行い, 素子上の残留した Parylene-C やパーティクルを除去した。
- (o) 真空スパッタ装置(CFS-4ES-II, SHiBAURA)内で逆スパッタ(エッチング), Ti スパッタ, Pt スパッタを連続して行った。逆スパッタは CMOS イメージセンサ電極パッド上の酸化膜を除去する目的で行い, Ti は金属膜と薄膜基板等の密着性を向上させる目的で成膜した。Pt は後の工程で Au の蒸着を行うが, その際成膜チャンバを移動し, 一度真空を破る必要があるため, Ti 表面の酸化を防ぐために成膜した。Au を同装置でスパッタリングにより成膜できれば Pt 層は不要である。逆スパッタはチャンバ内圧力 1.0 [Pa], Ar 流量 10 [sccm], プラズマ電力交流 50 [W]として 1 [min]行い, Ti スパッタはチャンバ内圧力 0.6 Pa, Ar 流量 20 [sccm], プラズマ電力直流

100 [W]として 1 [min], Pt スパッタはチャンバ内圧力 0.6 [Pa], Ar 流量 20 [sccm], プラズマ電力交流 200 [W]として 30 [s]行った. Ti および Pt の目標膜厚はそれぞれ 20 [nm], 30 [nm]である.

- (p) 続いて, 真空蒸着装置(VPC-260F, ULVAC KIKO Inc.)を用いて Au を抵抗加熱蒸着した. チャンバ内圧力は 7×10^4 [Pa]程度とし, ~ 1 [nm/s]程度の成膜速度で 400 [nm]成膜した. このとき, 基板裏面には冷却を目的として真鍮ブロックを真空グリスを用いて張り付けた. また, 成膜時に基板の過熱によりワックスが溶解することを防ぐため, 成膜は 200 [nm]ずつ 2 回に分け, 1 [hr]程度のインターバルを置いた. 成膜完了後, 真鍮ブロックを基板から取り外し, 真空グリスをエタノールで洗浄した.
- (q) 基板を常温の有機アルカリ(NMD-3, 東京応化工業)に 20 [min]浸漬し, フィルムレジストを溶解剥離した. この工程により素子を搭載した基板面の全面に成膜した金属膜をリフトオフし, 金属配線パターンを形成する. また, フィルムレジストのリフトオフは通常 2% NaOH 水溶液を用いて行われるが, NaOH 水溶液は CMOS イメージセンサの電極パッド(Al)を著しく損壊するため, 代替法として有機アルカリを用いている. リフトオフ後は脱イオン水で 1 [min] \times 2 回洗浄した. また, Parylene-C の表面を活性化するため, (k)と同条件でアッシングを行った.
- (r) 3 層目の Parylene-C (2.5 [μ m]厚)を蒸着した. この層は後工程のデバイスリリース時に金属配線パターンを保護する目的で成膜する. 成膜条件は(h)と同様である.
- (s) デバイス外形形状を(n)と同様に Nd:YAG レーザでエッチングした.
- (t) 基板を 80°Cのワックスリムーバ(ニッカゾール, 日化精工)に浸漬し, ワックスを除去した. ワックス除去後, 同条件のワックスリムーバおよび常温の IPA でそれぞれ 3 [min]リンス洗浄した.
- (u) デバイスのリリース後, フレキシブルコネクタ部にカプトンテープを貼付し, カプトンテープ部を支持部として Parylene-C 成膜装置内に吊るした. この状態で 5 [μ m]厚の Parylene-C を成膜した. このようにすることで, フレキシブルコネクタ部以外のデバイス全面に均一な Parylene-C 膜を成膜することができ, フレキシブルコネクタ部以外からの素子部への浸水の危険性が減少する. フレキシブルコネクタ部は埋植時体外に設置され, 通常濡れることは少ないので, 実質的にデバイスは十分な防水性を備える. 成膜条件は(h)と同様である.
- (v) フレキシブルコネクタの PCB 基板接続部の Parylene-C をピンセットなどで除去し, 電極を露出させる. 以上でフレキシブル埋植デバイスの完成であり, 実験動物の脳内などに埋植して用いる. フレキシブルコネクタは共通規格により市販のコネクタを通して PCB 基板に簡単に脱着することができ, 埋植部のみをディスプレイとして測定装置の流用が可能である.

4.4.3 プロセスの構築について

本プロセスの主要な改善点は、複数素子を一つの回路としてまとめるパッケージングに、平面フォトリソグラフィ技術を直接適用したことである。一般的に平面フォトリソグラフィ技術は Si 基板などの極めて平面度が高い面に素子構造を形成する技術であり、集積回路など密で微細な構造の形成に適している。古典的な研磨・切削・描画といった手法が構造の複雑さに比例した加工時間を要求するのに対し、フォトリソグラフィ法のようなバッチプロセスは構造の複雑さと加工時間が直接の比例関係になく、大量のパターン構造を一斉に作り込むことができ、デバイスの大量生産に適している。一方で、素子のパッケージングは一般的にはワイヤボンディング法やハンダなどのより古典的に近い加工法が用いられており、大量の素子を効率よく実装していくのにあまり適していない。バッチ処理では不良の発生が領域ごとなどの傾向として現れるが、古典的手法では傾向に関係なく不良が発生しうるため、デバイスの信頼性を向上させていく上でも、デバイスの製作にバッチ処理であるフォトリソグラフィ法を適用するのが望ましい。

これまでデバイスのパッケージングにあまりフォトリソグラフィ法が適用されなかった理由としては、フォトリソグラフィ法が液状感光材料のスピンコーティングによる均一な塗膜やコントラスト比の高い光照射パターンを要求するため、素子と基板が凹凸形状を成すような不均一な表面に実用的な配線パターンを形成することが困難であったことが挙げられる。凹凸形状にも対応した 3 次元フォトリソグラフィ法 [102], [103] も提案されているが、スプレーコーティング装置など従来の平面フォトリソグラフィから設備の更新が必要となり、即時の適用は難しい。また、複数素子を樹脂に包埋し、素子表面と樹脂の均一面を形成した上で平面フォトリソグラフィ法により素子間の配線を形成する Fan-out wafer level packaging (FOWLP) 技術 [104] も提案されているが、主にコンピューティング素子の実装密度を向上させるために開発されており、樹脂によってデバイス全体が硬い構造となるため、フレキシブルデバイスへの直接の適用は難しい。

そこで、本研究ではあらかじめ素子間に柔軟な薄膜による基板を形成した上で、FOWLP で用いられている樹脂包埋による均一な平面の形成を一時的に行い、平面フォトリソグラフィ法による配線形成などを行った後に樹脂を全て溶解除去するというプロセスをとっている。これにより、素子以外の基板や配線といった構造がフレキシブルとなり、デバイス全体では埋植に十分なフレキシブル性を確保できると期待される。包埋する樹脂がない分、デバイス全体の厚みの低減も期待できる。FOWLP で用いられる技術をフレキシブルデバイスの開発に容易に転用することも可能と考えられる。今回プロセスを構築する上では、素子のアライメントは PDMS スタンプ法 [84], [87], [91] を参考に、配線や基板の形成は Parylene-C 薄膜を基板とした埋植用の Electrocoercography (ECoG) デバイス [82] を参考とした。また、FOWLP などとは異なり、

脆弱な薄膜を基板として用いるため、加工表面への応力の集中は極力避けなければならなかった。そこで、プロセス中に用いる一時的なサポート基板などは溶解作用によって剥離できるよう工夫した。

ところが、実際のプロセス上では、素子表面と薄膜基板表面間に無視できないレベルの段差が生じ、配線を形成する上での大きな課題となった。配線はスパッタや蒸着によって基板に垂直方向に成膜されるため、素子表面と薄膜基板表面間のミスマッチにより素子側壁の垂直面が露出すると、その部分で断線が生じる危険性が高い。この段差の発生は工程(f)の素子転写の際に圧力を過大にかけてしまうことが原因となっており、転写圧力を最適化することで抑制できると考えられるが、本研究では手作業により転写を行っていたため、転写圧力の制御が困難であった。そこで、本研究では類似したコンセプトを持つデバイス[88], [89]のプロセスを参考とし、素子および基板表面に直接配線を形成するのではなく、表面形状を平滑化する目的で Parylene-C のバッファ層を取り入れた (工程(l))。Parylene-C は CVD によるコンフォーマルコーティングで成膜されるため、膜厚と同程度の間隙や直角形状などの急激な形状の変化を緩和し、より連続的な表面を形成することができる。これにより工程(l)および工程(n)が追加され、デバイス全体の厚みが増してしまいが、プロセス全体の歩留まりが大きく向上し、はじめて埋植実験が可能なデバイスの試作に繋がった。

また、プロセスを構築する上では多様な材料のプロセス耐性が課題であった。例えば、工程(i)で用いる仮固定用のワックスには有機溶剤やアルカリなどに対する耐薬品性の高いものを選定した。理想的にはワックスは常に耐薬品性の高い Parylene-C に保護されるため、ワックスには耐薬品性が不要なはずであるが、実際はサンプルを取り扱う上でデバイス部以外の領域に Parylene-C の破れが生じ、ワックスに耐薬品性がない場合はワックスが侵食され歩留まりの低下につながっていた。リフトオフ工程(q)で用いるアルカリ溶液も、レジストの仕様書上では 2 [wt%] NaOH 水溶液が指定されているが、NaOH 水溶液は素子の Al 電極を溶解し不適當であるため、より Al に対する侵食性が弱い有機アルカリを用いた。

プロセス中の温度も問題となった。例えば、ワックスは 65°C 程度で溶解し、Parylene-C は 100°C 程度で変質することが報告[105]されている。プロセス中にはスパッタや蒸着、アッシングなどサンプルの表面温度が上昇しやすい工程が含まれており、これらのプロセス中にサンプル温度が 65°C を超えないよう工夫する必要があった。具体的にはプロセス中に冷却期間を挟んだり、サンプルの支持基板に熱伝導率の高いセラミック板を用いたり、サンプル裏面に熱伝導率が高く比較的熱容量の大きい金属ブロックを貼り付けるなどして対策を行った。

さらに、プロセスの簡略化も課題であった。当初はプロセスのほとんどすべての工程をバッチ処理とするため、Parylene-C 膜のエッチング工程(n), (s)はフォトリソグラフィ法によって実現していた。ところが、フォトリソグラフィ法による Parylene-C 膜のパターニングは、Al 膜の蒸着・レジストの塗布・露光・現像・Al のウェットエッチング・レジストの洗浄・Parylene-C のプラズマエッチング・Al 膜のウェットエッチン

グという比較的長いプロセスを経なければならず、デバイス試作に必要な期間の長期化を招いていた。このようなバッチ処理によるプロセスは、大量生産を行う際には有利に働くが、少量を試作する際には必ずしもプロセス期間の短縮には繋がらない。そこで、本研究では Nd:YAG レーザのビームを用いて Parylene-C を蒸散させることでエッチング工程を代替した。ビームをパターン形状に走査させることでフォトリソグラフィ法と同様にパターンニングできるが、走査距離に比例してプロセスに時間が必要となる。しかし、それを考慮してもプロセス全体では大幅な期間の短縮に繋がった。

デバイス全体の厚みに関して、最も影響が大きいのはセンサや LED といった素子自身の厚みである。デバイス全体の厚みを低減することができれば、後述するような生体組織間にデバイスを挿入するような用途において応用範囲が広がり、生体侵襲性の低減にも繋がる。そこで、センサや LED を薄型化する方策が求められる。まず、センサなどの Si 素子に関しては、素子裏面の Si 層を薄くすることができる。例えば CMOS の LSI 素子では Si 層を 1 [μm]程度まで削り込んだ例が報告されている[106]。CMOS イメージセンサの場合は受光部のウェルの深さが可視光の侵入長程度以上は必要であり、またウェルで生じた光電子が素子裏面の格子欠陥にトラップされると画像品質の劣化に繋がることを考慮すると、安全を見て 30 [μm]程度までなら Si 層を特性の劣化なく削減することができると考えられる。Si 層を薄型化する方法としては、50 [μm]程度までは機械的な研磨によっても可能であるが、それ以下では素子が脆弱となりすぎるため、素子に応力のかかりにくい化学的エッチングによる薄型化が適する。また、薄型化した脆弱な素子の搬送には PDMS スタンプ法が適することが示されている[84], [87], [91]。LED の薄型化には、青色や緑色 LED など GaN 層を含む LED に限られるが、Laser lift-off (LLO)プロセスによる支持基板の剥離[84]が適する。LLO により市販の LED をデバイス層のみとすることが可能であり、8 [μm]厚程度の LED を得られる[107]。本研究のプロセスは素子の厚みの差を吸収し、PDMS スタンプ法に基づいた素子への応力を最小化できる工程となっているため、今後これら薄型化した素子を用いてデバイス全体が薄く柔軟なデバイスを製作することも可能であると期待される。

4.5 フレキシブルイメージングデバイスの試作と埋植実験

4.5.1 フレキシブルイメージングデバイス

図 4-2 に第 4 章 4 節のプロセスに基づいて試作したフレキシブルイメージングデバイスを示す。本デバイスは 1 個の超小型 CMOS イメージセンサと FPC コネクタを搭載する。Parylene-C 薄膜基板が 11 [μm]厚, 金属配線が 400 [nm]厚, CMOS センサが 125 [μm]厚である。図 4-2 (a)に示すように, デバイスは直径 1.5 [mm]のガラス管に無理なく巻き付く程の良好なフレキシブル性を示した。図 4-2 (b)から良好なアライメント精度で製作できていることがわかる。設計上のアライメント余裕は各層 15 [μm]である。また, 図 4-2 (c)の SEM 画像から分かるように, イメージングデバイスの撮像面側はほとんど凹凸のないフラットな形状であり, 埋植時に接触する脳組織を傷つける恐れが低い。デバイス裏面(d)は素子が突き出したような形状になっているものの, こちらの面はデバイスの脳表面への埋植時には比較的頑丈な硬膜や頭骨が来るため, 侵襲性を大きく損なうことはない。

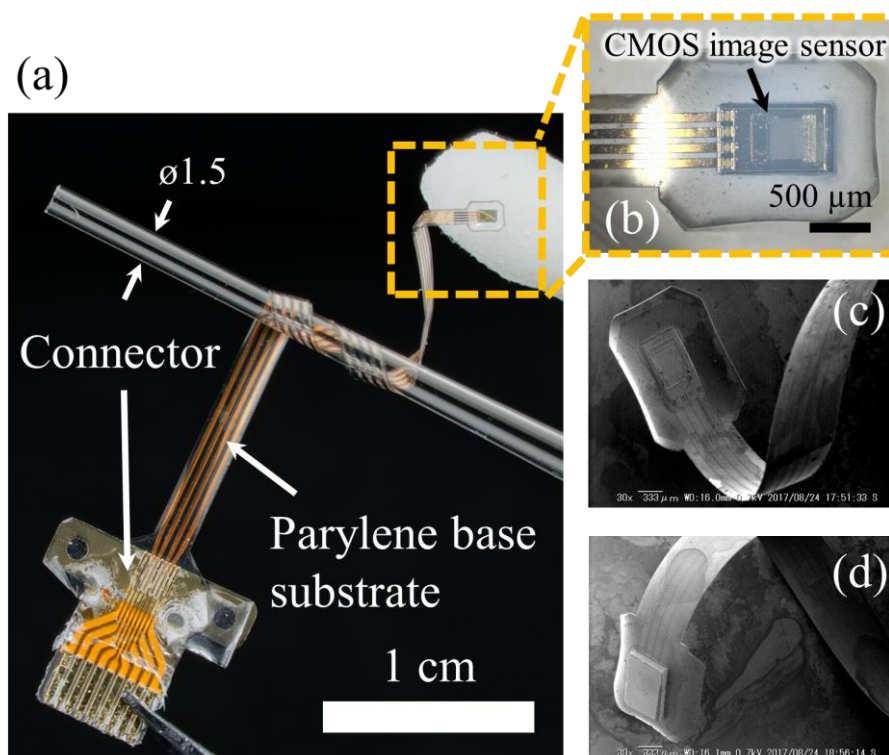


図 4-2 試作したフレキシブルイメージングデバイス (a)デバイス全体写真 (b)センサ部拡大写真 (c)デバイス表面 SEM 写真 (d) デバイス裏面 SEM 写真

Fabricated flexible CMOS imaging device (a) Entire image of the device (b) Microscopic image of the sensor part (c) SEM image of frontside (d) SEM image of backside

表 4-1 に搭載した超小型 CMOS イメージセンサの仕様を示す。本センサは amcs 社の 0.35 μm CMOS opto process を利用して製作された、 0.5×0.9 [mm^2]の超小型サイズのイメージセンサである。フレキシブルイメージングデバイスでは、多数のセンサチップによる広視野イメージングを実現する際、少数の大面積チップをアレイ化するよりも多数の小面積チップをアレイ化したほうがフレキシビリティの観点から有利であるため、このような超小型チップを専用設計した。画素数は 44×52 である。また、本デバイスのような配線厚が比較的薄いフレキシブルデバイスは、配線抵抗が高くなりがちであるため、電力消費・電力変動の大きい素子では素子における電圧変動が著しくなる。そのため、イメージセンサなどを駆動するには不向きなことが多い。そこで、本センサでは素子の小型化による消費電力低減と比較的ロバスト性の高いレギュレータを内部に搭載することにより対策を行った。実際には内部レギュレータは不具合により無効化して用いたが、比較的低い消費電力と、配線側の蒸着膜にしては比較的厚い膜厚により、センサ動作に顕著な影響は生じなかった。薄膜配線の配線抵抗は各ラインおおよそ 30 [Ω]であった。

表 4-1 超小型 CMOS イメージセンサの仕様
Specification of the ultra-small CMOS image sensor

Technology	AMS 0.35 μm CMOS opto process
Supply voltage	2.4 V
Chip size	$0.5 \text{ mm}^{\text{H}} \times 0.9 \text{ mm}^{\text{V}}$
Pixel type	3-transistor active pixel sensor
Pixel size	$7.5 \mu\text{m}^{\text{H}} \times 7.5 \mu\text{m}^{\text{V}}$
Fill factor	43.8 %
Pixel number	44×52
Average power consumption	0.96 mW @ 328 fps

また、基板配線と素子電極の接合部および接合部の I-V 特性を図 4-3 に示す。図 4-3 より、接合部はほとんど凹凸がない形状を実現できていることがわかる。また、I-V 特性より、Al 電極表面の酸化層を除去するプロセスを採用したことによりオーミックな接合を実現できていることがわかる。なお、接合抵抗は $\sim 1.1 \times 10^4$ [$\Omega \cdot \mu\text{m}^2$]であった。

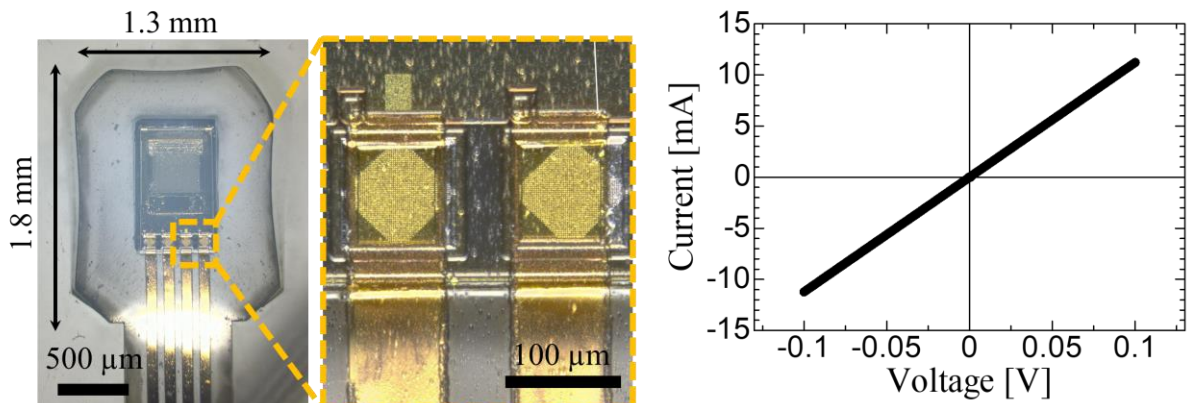


図 4-3 基板配線と素子電極の接合部顕微鏡像および接合部の I-V 特性

Microscopic image of the bonding junction between the sensor pad and the wiring,
and I-V characteristics of the bonding junction

4.5.2 実験動物の準備とフレキシブルイメージングデバイスの埋植

本実験は試作したフレキシブルイメージングデバイスによる脳表血流動態の可視化を実証する目的で行った。脳表面の血流速は第3章2節で概観したように、血管周囲の神経活動によって影響を受けている。したがって、脳表面の血流速は内因性信号の一種であり、これを測定することで間接的に神経活動を観察することができる[70], [72], [108], [109]。また、血流速の計測は脳梗塞や心拍の影響を直接観察する目的にも適している。

本研究の動物実験は奈良先端科学技術大学院大学の動物実験等の実施に関する規定に準拠して行った。実験には野生種の slc SD ラット(7 周齢, オス, 230 [g], 日本 SLC)を用いた。また、ラットは実験開始前に 10% ウレタン麻酔 (カルバミン酸メチルを生理食塩水で希釈) の腹腔投与(1.0 [g/kg])により麻酔した。まず、ラット頭部をステレオタキシク装置(SR-5M, Narishige)に固定し、次に頭皮および頭骨の一部を除去して脳表の適当な箇所を露出させた。さらに、脳表を覆う硬膜の一部を切除し、フレキシブルイメージングデバイスのセンサ部を硬膜の開口部から硬膜下に挿入した。図 4-4 にデバイスの埋植の様子を示す。フレキシブルイメージングデバイスが十分に薄く柔軟であるため、脆弱な硬膜や脳表面を傷つけることなく埋植が可能であった。また、硬膜の張力によりデバイスと脳表面が自然に密着し、安定した測定が可能となった。

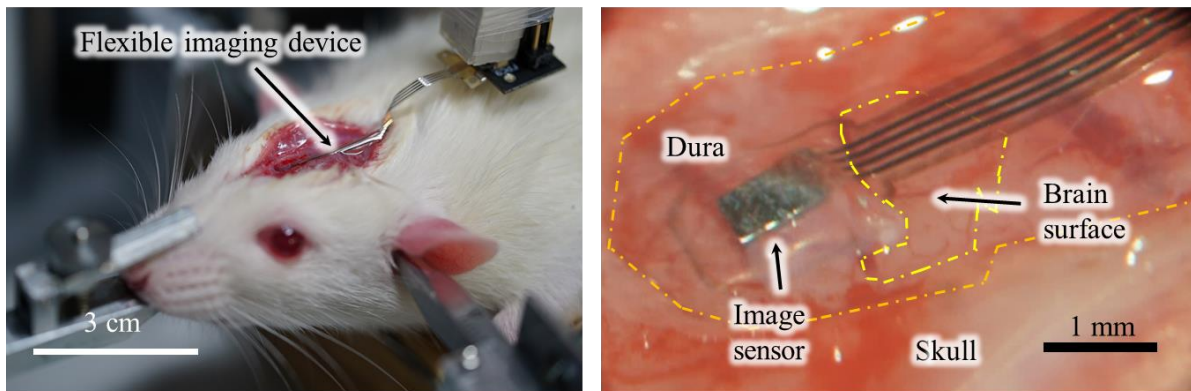


図 4-4 デバイス埋植の様子 (左) とセンサ部の拡大写真 (右)
 (Left) Device implantation (Right) Microscopic image of the sensor part

図 4-5 にフレキシブルイメージングデバイスを用いた脳表面血流動態の測定系を示す。イメージセンサは第 4 章と同様に中継基板および制御基板に接続され、PC によりデータの記録を行った。また、脳表面血流動態の可視化のため、デバイス埋植部に向けて外部から中央波長 470 [nm] の青色 LED 光(LEDGFP-3W, Optocode Corp.)を照射した。

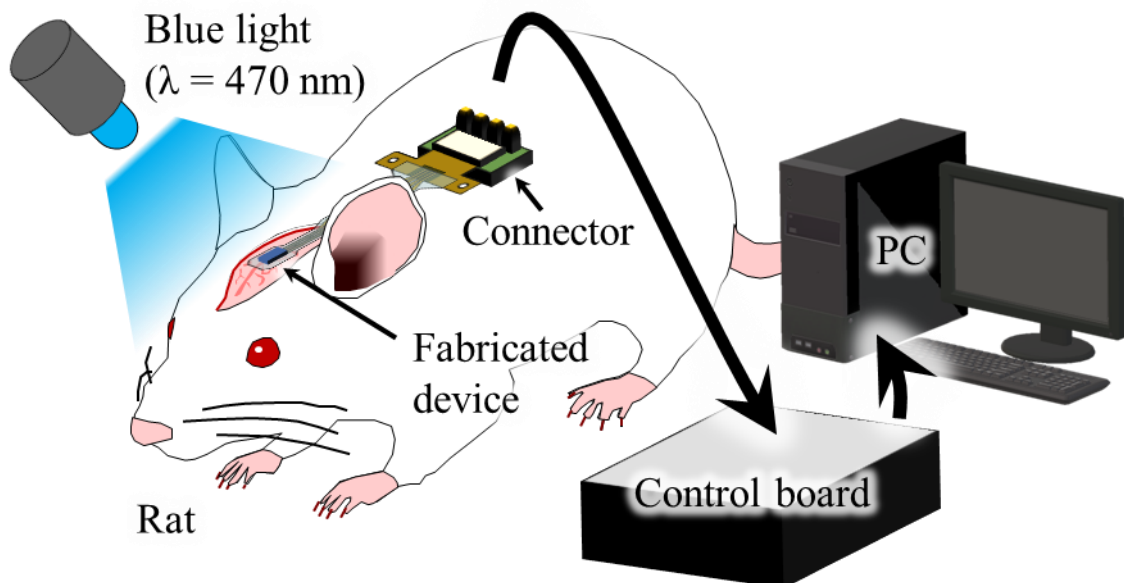


図 4-5 フレキシブルイメージングデバイスを用いた埋植実験
 Experimental setup for the implantation using the flexible imaging device

4.5.3 脳表面血流動態の観察

イメージセンサを 90.6 [fps]で動作させ、脳表面を撮像した。撮像例を図 4-6 に示す。図 4-6 の中央付近の画面上方から下方にかけて見える黒い太線が脳表面に走行する血管である。画面左端付近にはモザイク状の黒点や垂直方向の縞模様などが見えるが、これはデバイス製作時に Nd:YAG レーザの誤照射により画素にダメージが加わったためである。同様のダメージは画面の四方 2~3 画素にもみられる。画素ダメージが顕著な領域は今回の解析範囲からは除外した。

血管中の血流速を測定するため、先行研究[28]と同様に血管のラインスキャンを試みた。まず、図 4-7 に示すように、血管の血流方向に沿って線状の Region of interest (ROI) を決定する。血流方向の推定には撮像した動画のフレーム間差分動画が参考となる。次に、ROI 上にある画素の画素値を抜き出していき、点 A から点 B に向かって縦一直線に並べていく。この操作を連続する 80 [frame]にわたって行い、各フレームの結果を左から順に並べていくと、図 4-8 に示すようなラインスキャン画像が生成される。このとき、血液を青色光で観察すると赤血球をはじめとする血中物質の吸光度差によって血管内にコントラスト差が生じるため、もし ROI に沿って血流があれば、ラインスキャン画像には黒点や明点が時々刻々と移動して形成する縞状の模様が現れるはずである。このとき、縞模様の角度を θ とすると、血流速 v [$\mu\text{m}/\text{s}$]は以下の式で表せる。

$$v = F \cdot \Delta P \cdot \tan \theta \quad \dots 4-1$$

ただし F はフレームレート[fps]、 ΔP は画素ピッチ[μm]。

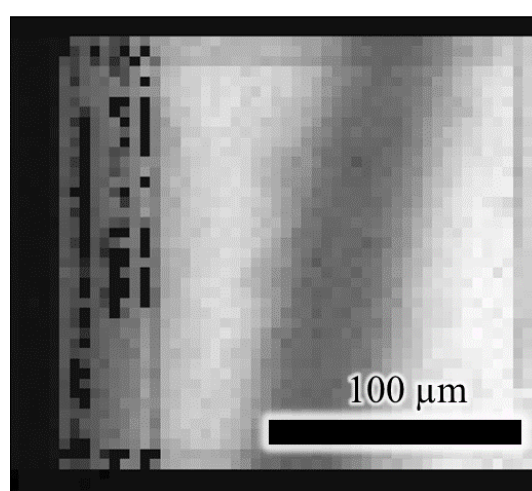


図 4-6 脳表面の撮像結果

Image example of the rat brain surface taken by flexible imaging device

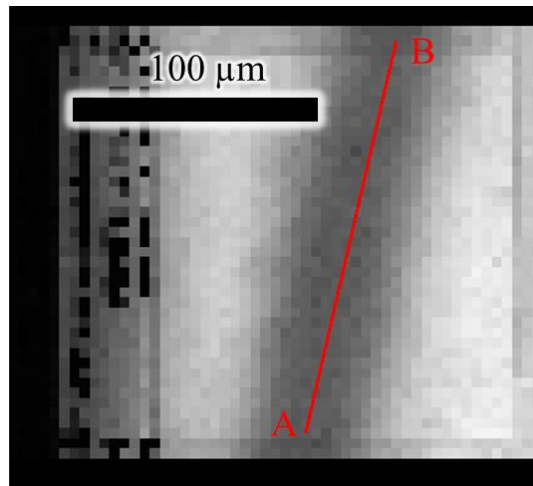


図 4-7 ROI (赤線 A-B)
Region of interest (ROI) (Red line A-B)

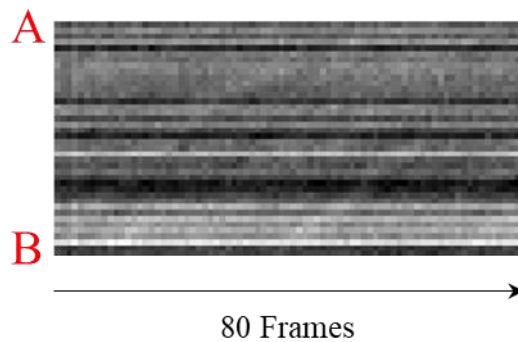


図 4-8 ROI のラインスキャン画像
Line scan image of the ROI

ところが、実際のラインスキャン画像は画素ごとに出力特性がばらついているため、図 4-8 に示すように明瞭な縞模様は現れない。また、縞模様が現れたとして、瞬間的な血流速度だけでなく継続的な血流速度変化を観察したい場合、先行研究[28]のように画像を逐一人力で計測しプロットしていくのは現実的ではない。そこで、本研究では次のような画像処理プログラム(MATLAB)を作成し、血流速度計測の自動化を試みた。

画像処理の結果を図 4-9 に示す。まず、画素ごとの特性ばらつきはラインスキャン画像の各行内では同一であり、同一血管中で生じる血流による光強度の変化はある程度の時間をとれば同程度であるとみなせるから、図 4-9 (a)のようにラインスキャン画像の各行を規格化することで特性ばらつきを低減した。実際、図 4-9 (a)から処理後のラインスキャン画像は処理前に比べ血流による縞模様がより明瞭となっている。

る。次に、画像を単純化してより縞模様の角度を検出しやすくするため、図 4-9 (b) 画像の 2 値化、図 4-9 (c) 微小領域の削除、図 4-9 (d) エッジ検出、図 4-9 (e) ハフ変換アルゴリズムによるエッジ角の測定を順次行った。実際の血流は血中物質が血管内で 3 次元的に動くためコントラストが一定ではなく、血流速は時々刻々と変化し、またラインスキャン画像は多くのノイズも含むため、縞模様を一直線と仮定しての推定は難しい。そこで、図 4-9 (e) に示すように、ハフ変換アルゴリズムによって画像内から全長の長い直線 300 本を検出し、検出された角度ごとに直線の長さを積算して、最も総延長の長かった角度をそのラインスキャン画像における代表角とした。実際に図 4-9 (e) から得られた角度ごとの直線長を図 4-10 に示す。この場合、代表角は 38° であり、式 (4-1) より血流速は 5.3×10^2 [$\mu\text{m/s}$] となった。ただし、ハフ変換アルゴリズムによる角度検出の分解能は 2° ごととし、総延長が最長の角度の決定は偶然による誤検出が起きやすいため、3 点ごとの移動平均を適用したうえで最長の角度を決定した (図 4-10)。以上より決定した代表角 θ をラインスキャン画像に重ねると、図 4-9 (f) のようになる。

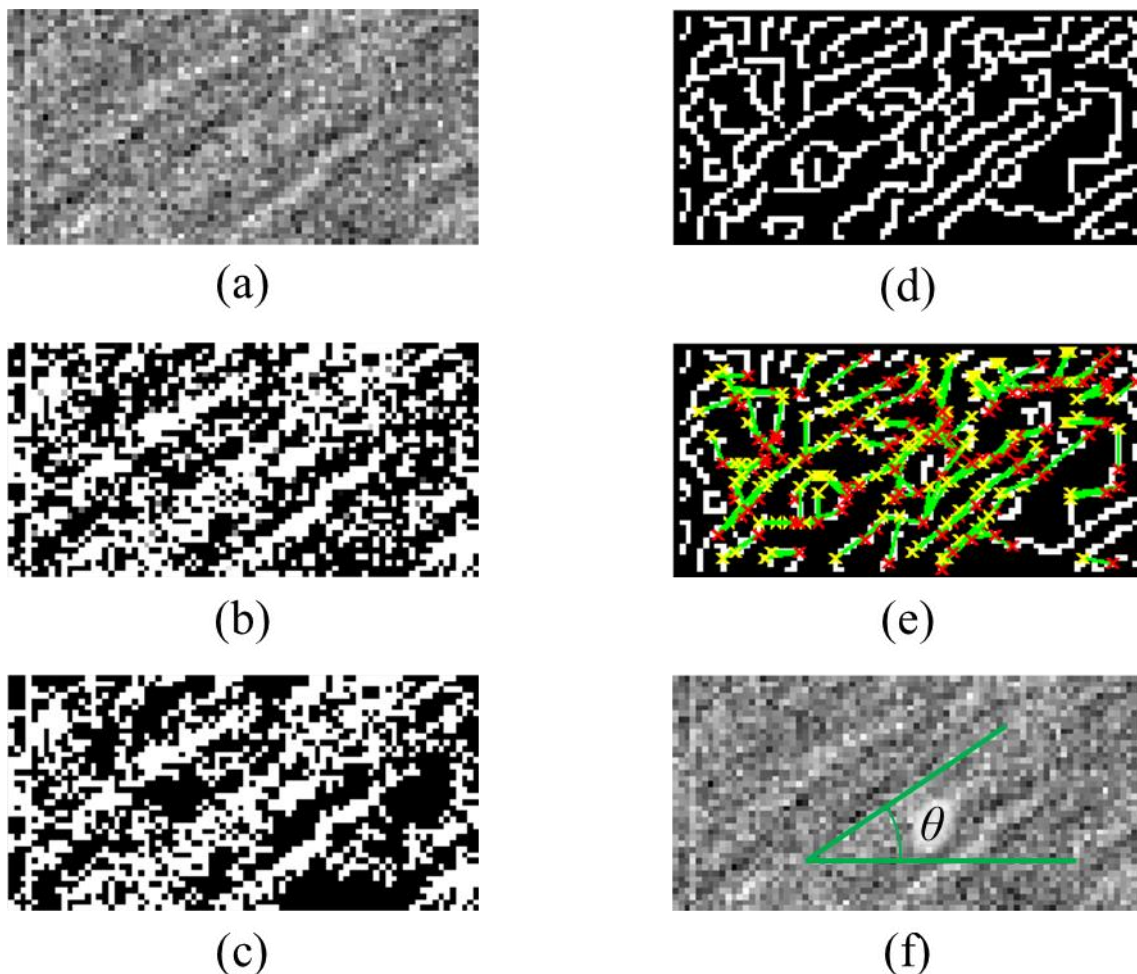


図 4-9 ラインスキャン画像の画像処理による血流速の推定

Estimation of the blood flow speed by image processing of the line scan image

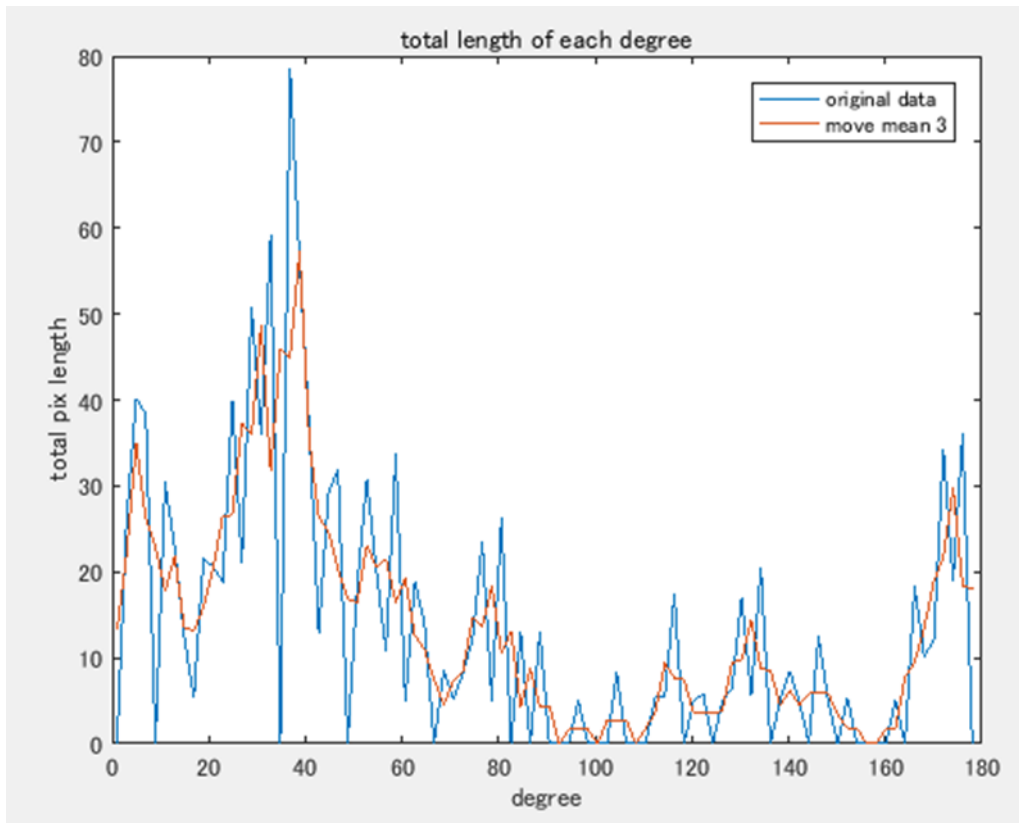


図 4-10 ハフ変換アルゴリズムにより得られた角度ごとの直線長
Total length of each degree calculated from Hough algorithm

以上の処理を各フレームごとに 110 秒分（およそ 10,000 [frame]）のデータについて適用することで，血流速度の時間変化を図 4-11 の通りグラフ化した．このグラフから，観察した血管の血流速は $4.5 \pm 1.5 \times 10^2 \mu\text{m/s}$ と推定された．これは赤血球追跡によって測定された他研究[23]の血流速や先行研究[28]の結果と比較しても同等の値である．

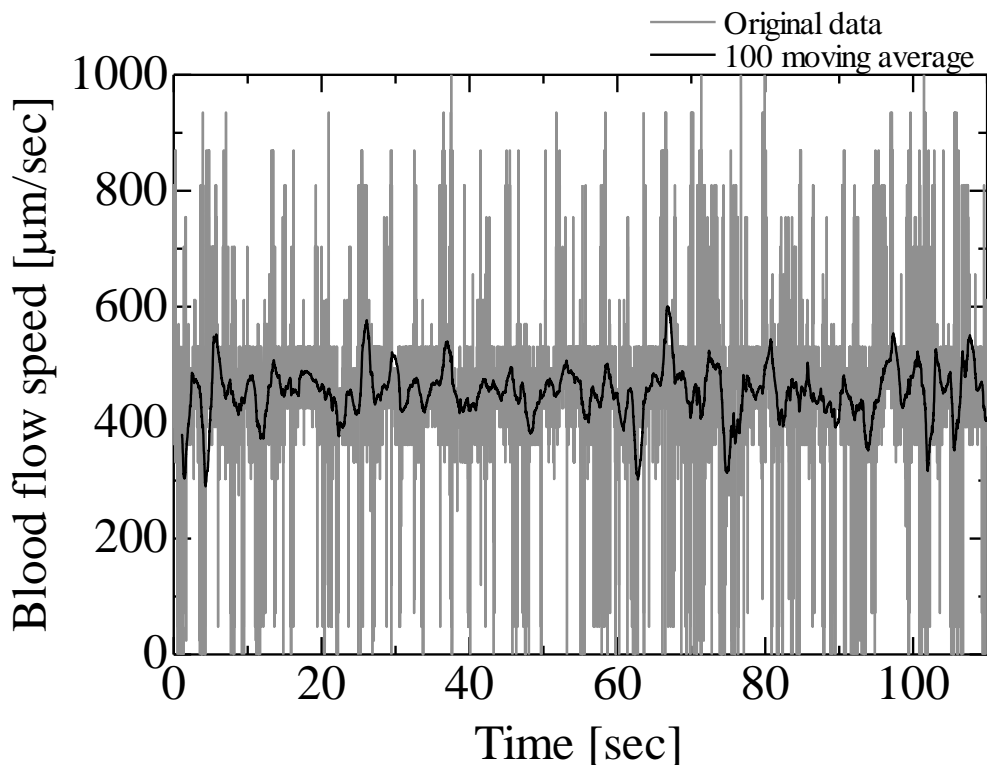


図 4-11 推定した血流速の時間変化
Estimated blood flow speed

また、測定結果が解析上の偶然性によるものではないことを示すために、血管外の領域を ROI として同様の解析を行った。血管外では一定した血流がないため、理想的には血流速は 0 となるはずである。図 4-12 に解析に用いた ROI を示す。図 4-12 に示すように、この ROI には血管を示す比較的暗い領域は含まれていない。図 4-13 に血流速の時間変化の解析結果を示す。解析の結果、血流速は $-0.09 \pm 3.8 [\times 10^3 \mu\text{m/s}]$ と推定された。本解析法では明確な信号がない場合微弱なノイズが増幅して結果に反映されるため、前述の結果に比べ誤差が 20 倍以上と大きな値となっている。また、血流速の平均値も前述の結果に比べ 1/4 以下となっており、誤差の大きさに比べ有意な値を示していない。このことから、本解析法による血流速の推定は確からしいことが示された。ただし、血流速の信頼性を検証するためには、今後ドップラー計測法[23]など他手法を併用しての比較検討が必要である。

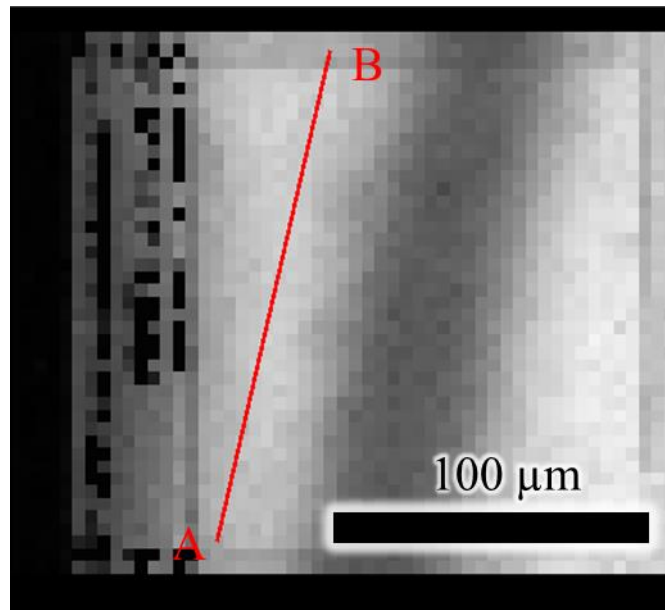


図 4-12 血管外に注目した ROI
ROI for out of the blood vessels

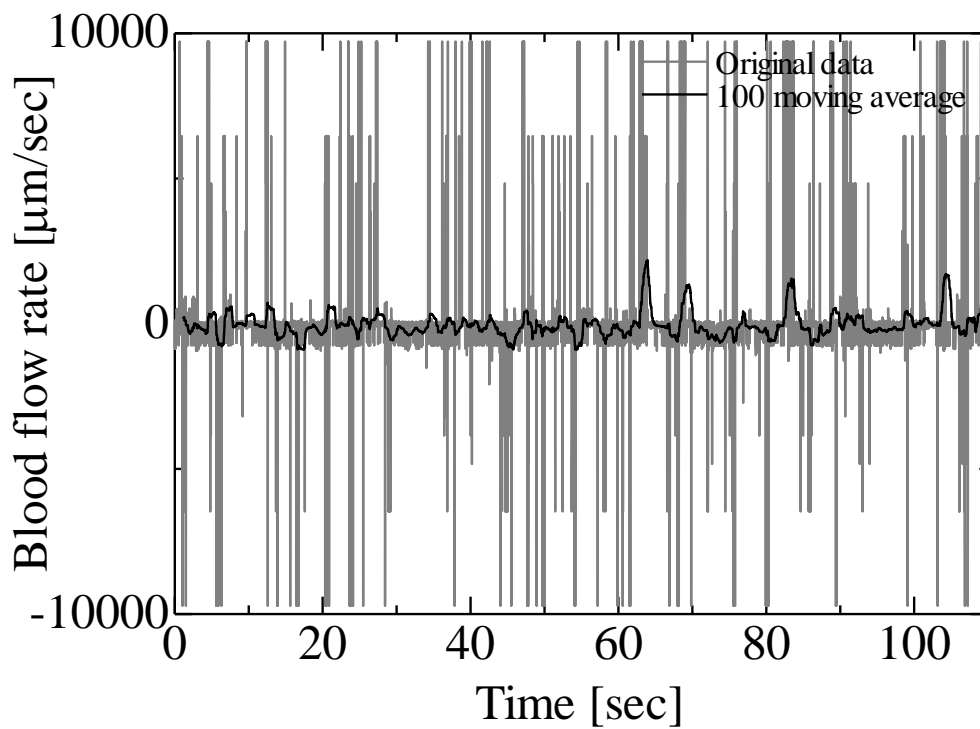


図 4-13 血管外の血流速推定結果
Estimated blood flow speed for the out of the blood vessels

さらに、図4-14に示すように、本デバイスは頭骨に覆われた硬膜下にも挿入することができた。これはデバイス埋植時に頭骨の開頭領域を最小限に抑えつつ、開口部から目的の箇所にデバイスをスライドさせることで、脳表面の多様な箇所に広くデバイスを展開できる埋植法の確立につながる。ただし、今回の実験では手技が熟達しておらず、出血が生じ、スムーズな挿入にはデバイスが柔軟すぎたりセンサ部の突起が障害になったりなどの問題も見られたため、それぞれの改善が必要である。

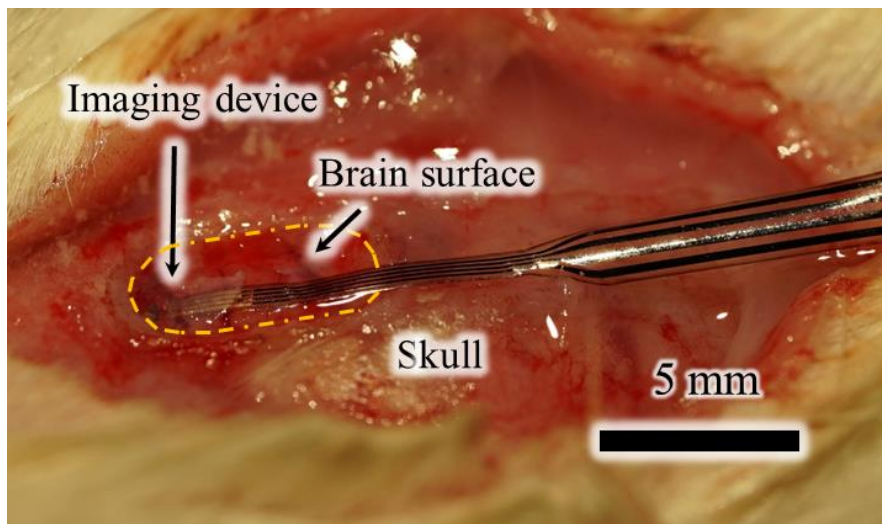


図 4-14 デバイスの頭骨に覆われた硬膜下への埋植

Device implantation under the dura which is covered by the skull

4.5.4 フレキシブルイメージングデバイスの埋植実験：考察とまとめ

本節では柔軟な有機薄膜を基板としたデバイス製作プロセスを基に、フレキシブルイメージングデバイスを製作し、生体ラット脳に埋植することで脳血流の計測を実証した。製作したデバイスは薄く平坦な構造で高いフレキシビリティを発揮し、ラットの硬膜や脳組織など軟弱な組織間に組織を傷つけることなく埋植可能であった。本デバイスの基板材料として用いた Parylene-C のヤング率は 2-4 [GPa] [99]であり、従来基板材料のポリイミド~8 [GPa] [110]と大差はない。しかし、曲げ剛性は長方形断面の場合厚みの3乗に比例するため、従来の基板厚数十~数百 μm から 11 [μm]まで基板厚を低減したことにより、従来より大幅に柔軟性が向上したと考えられる。また、埋植したデバイスにより脳表血流のイメージングを試み、脳表面の撮像や、ラインスキャン解析を行うことで血流の時間応答を観察可能であることを示した。一般的に配線厚の薄いフレキシブルデバイスは配線抵抗が高くなりがちであり、消費電力の高いイメージセンサなどを動作させるには不向きであるが、蒸着膜にしては厚い配線厚やセンサの消費電力低減などの効果により安定したセンサ動作を実現した。

4.6 デバイスの発展性について

提案したフレキシブルデバイス製作プロセスを応用して、図 4-15 および図 4-16 のようなデバイスも製作することができた。ただしこれらのデバイスは第 4 章 4 節のデバイスプロセス(l)-(r)を繰り返した 2 層配線構成となっており、基板厚は 13 [μm]となっている。図 4-15 は LED を複数アレイ状に配置した (50 [dpi]相当) デバイスであり、任意の LED を個別に点灯することができる。このようなデバイスは脳表面への埋植により、オプトジェネティクスの光刺激装置として用いたり、埋植イメージングデバイスの照明として用いたりする応用が可能である。図 4-16 は 2 色 (青, 緑) の LED を搭載したフレキシブルイメージングデバイスである。このようなデバイスは、例えば適したチャンネルロドプシンと組み合わせることにより、1 色は神経細胞の光刺激用として、もう 1 色は脳機能イメージング用として用いる、双方向の神経インターフェースとして使うことができる。また、あるいは 2 色で異なる脳内現象を観察するマルチモーダルイメージングシステムとして使うことができると想定している。

このように、提案したフレキシブルデバイス製作プロセスは素子の複数化や配線の多層化に対応しており、より大面積かつ複雑な埋植デバイスの製作にも適していると考えられる。さらに、Au 配線上の Parylene-C を一部除去し電気生理用の電極として用いたり [82]、Parylene-C でトンネル状の構造を作成しマイクロ流路や仮補強材の容器として用いたり [96]、あるいはフレキシブル基板上に無線送電アンテナや受電素子を設けて完全体内埋め込み型のデバイスとしたり [85] など、既存技術との組み合わせにより考え得る応用の幅は広く、有機トランジスタをベースとしたフレキシブルデバイスよりも高性能な埋植デバイスを開発できる見込みは大きい。

一方で、本研究は各層の厚みや材料、製造条件を最適化するには至っておらず、特に生体内での長期埋植性をはじめとした今後の調査・研究が必要である。また、脳機能イメージングデバイスはイメージセンサや LED といった光学素子を多数搭載するため、それぞれの光学的影響を考慮しなければならない。例えば、デバイス裏面に Al を蒸着するなどして素子間を遮光分離するなどの措置が考えられる。さらに、筋肉や心臓表面など変形量の大きい組織に埋植する際には、デバイスにはフレキシビリティだけでなくストレッチャビリティ (伸縮性) も求められる。これには、デバイス基板膜に多数の貫通穴を開けメッシュ状の基板にするなどの対応が考えられるが、Parylene-C は比較的伸縮性の高い材料であり、配線材料の工夫によっては大幅な構造の変更を必要とせず伸縮性を付与できる可能性がある。

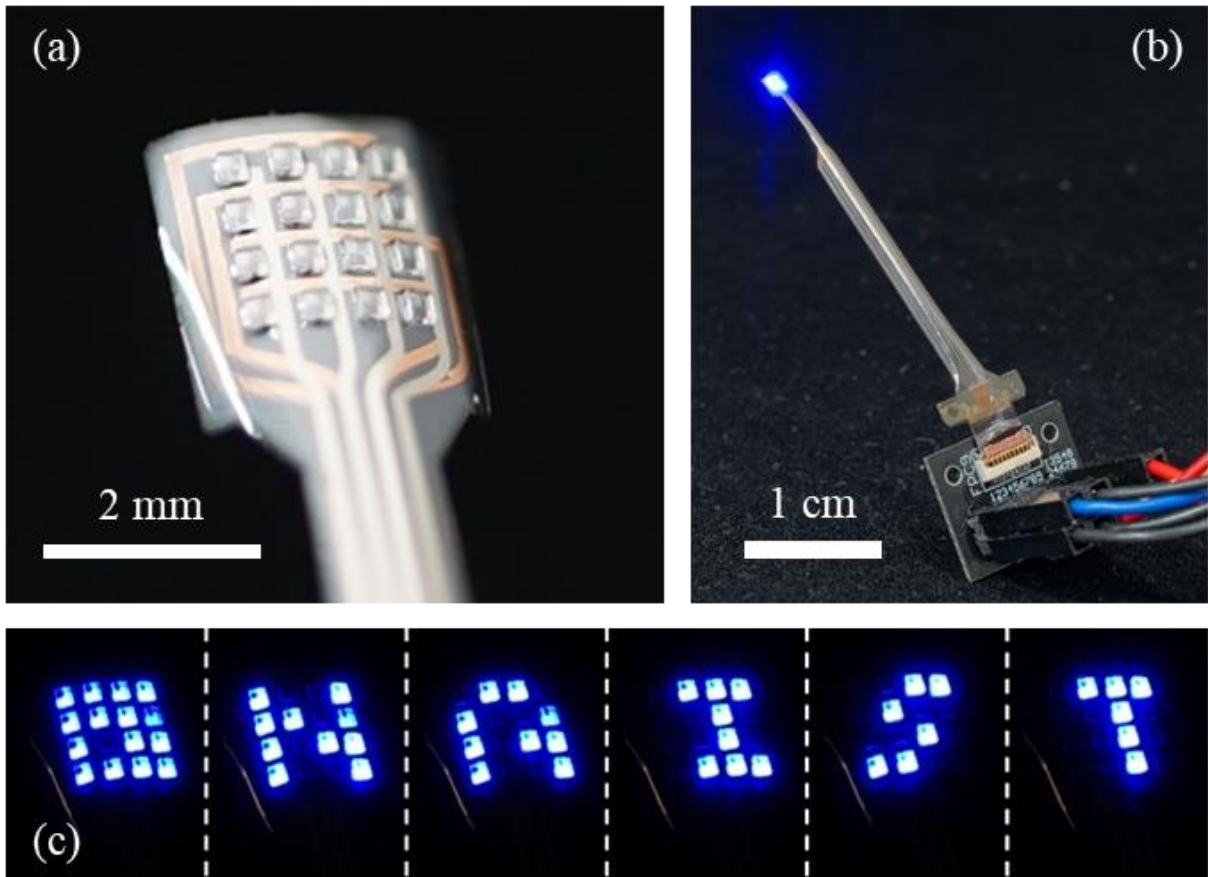


図 4-15 フレキシブル LED アレイ (a) LED アレイ拡大写真 (b) 全体図 (c)点灯例
Flexible LED array (a) Microscopic image (b) Entire device (c) Illumination example

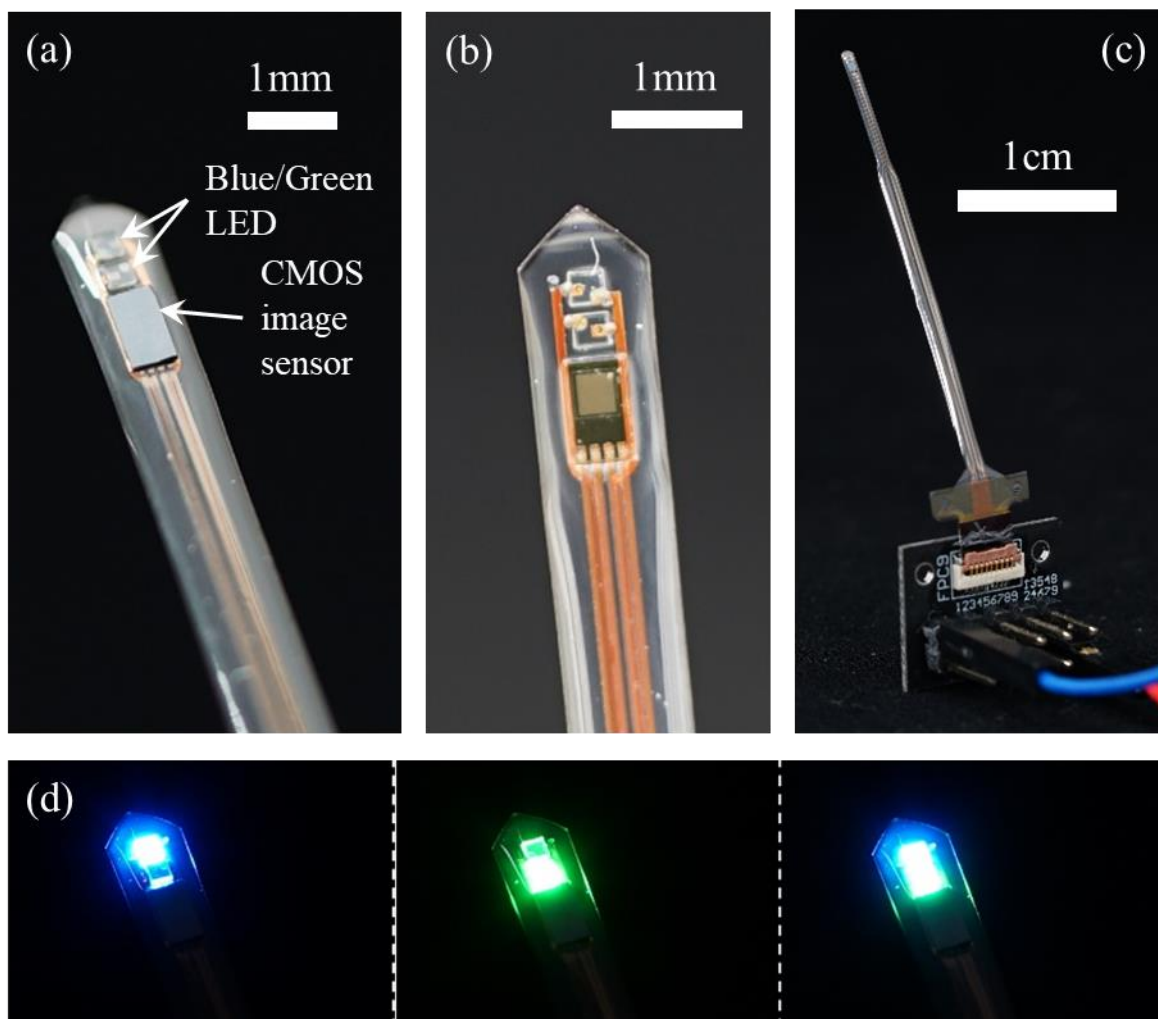


図 4-16 マルチカラー照明付きフレキシブルイメージングデバイス

(a)裏面拡大写真 (b)表面拡大写真 (c)全体写真 (d)点灯例

Flexible imaging device with multi-color LED (a) Microscopic image of the backside
 (b) Microscopic image of the frontside (c) Entire device image (d) Illumination example

4.7 まとめ

本章では、既存の電気生理用フレキシブルデバイス[82]やフレキシブルエレクトロニクス概念を融合し、無機固体素子ベースの埋植可能なフレキシブルデバイスおよびその製作プロセスを提案・実証した。提案したデバイス構造はイメージセンサなどの光学素子の搭載に適しており、生体内に埋植可能な防水性、絶縁性、生体適合性を備えた、薄膜状のフレキシブル構造である。製作プロセスはほとんどがバッチプロセスに対応しており、量産応用も期待できる。

また、試作したフレキシブルイメージングデバイスは良好なフレキシビリティを発揮し、ラットの硬膜や脳組織など軟弱な組織間に組織を傷つけることなく埋植可能であった。脳内では安定したイメージングが可能であり、脳表面の撮像や、撮像した画像からの血流速度解析を実証することができた。

さらに、個別点灯可能な多数の LED を搭載したフレキシブルデバイスや、2色の LED を搭載したフレキシブルイメージングデバイスを試作し、提案した構造およびプロセスの発展性を示した。実証した応用以外にも考え得る発展の余地は大きく、今後の開発が期待される。なお、本研究はフレキシブルデバイスの製作プロセスを提案・実証するに留まっており、デバイスの電氣的・機械的特性や環境耐性の最適化には至っていない。今後各要素の影響調査と最適化が必要である。

第5章 結論

5.1 本研究の成果

本研究では、生体埋植型 CMOS イメージングデバイスの実用化に向け、CMOS イメージセンサのダイナミックレンジおよび信号対雑音比向上による応用範囲の拡大と、フレキシブルな有機薄膜上への半導体素子実装技術の開発によるデバイス侵襲性の低減について、基礎的な検討を行った。本研究によって以下の成果を得た。

▶ 自己リセット型 CMOS イメージセンサによる明環境下蛍光イメージング

通常のイメージセンサはある一定以上の光が入射すると光電変換により生じた電荷が画素内のキャパシティを超過し出力が飽和するという現象を起し、測定可能な光強度に限界が存在する。本研究では、画素の動作を工夫することで、高い光強度下でも画素の飽和を回避し、かつ幅広いダイナミックレンジで一定感度を保つという特性を示す自己リセット型イメージセンサを開発することに成功した。また、本センサを用いることで、通常は暗室で行われる蛍光イメージングを明環境下でも行うことが可能であることを実証し、概日リズムに応じた脳機能の変化など従来は測定困難であった条件下での脳機能測定の実現可能性を示した。

▶ 低消費電力型自己リセットセンサによる高信号対雑音比脳機能イメージング

自己リセット型イメージセンサは高い光強度下でのイメージングを可能とするため、実効的な信号対雑音比を通常のイメージセンサよりも向上させることができる。本研究では自己リセットセンサの低消費電力化により熱起因のノイズを低減することで、通常のイメージセンサよりも信号対雑音比を 20 [dB]程度向上可能なセンサの開発に成功した。また、本センサを用いて神経活動に伴う微弱な内因性信号の可視化に成功した。特に、従来のセンサでは信号対雑音比の不足により試行平均を行うなどしなければ内因性信号の検出が困難であったところを、本研究では1回の試行で信頼性良く検出することに成功した。

▶ 埋植用フレキシブルデバイスプラットフォームの開発

埋植型イメージングデバイスの視野拡大を目的として、平坦な有機薄膜上に極めて低背に複数の半導体素子を実装したデバイス形態を提案し、その製作プロセスを開発した。また、開発したプロセスにより埋植可能なイメージングデバイスを試作し、脳機能に関わる血流動態の観察に成功した。開発したデバイスは高いフレキシブル性を示し、顕著なダメージなしに軟弱な生体組織間へ埋植可能であった。さらに、複数素子のアレイ化や配線の多層化も実証し、今後の高い発展可能性を示した。

5.2 今後の展望

本研究で得られた知見から，以下のような展望が考えられる．

▶ 自己リセット型イメージセンサ

本研究では自己リセット方式によるダイナミックレンジ拡大と信号対雑音比向上を実証することができたものの，特に信号対雑音比は理論値からの乖離がみられ，改善の余地がある．リセット雑音の低減や更なる低消費電力化による熱ノイズの低減など，回路上の工夫が求められる．また，信号出力の線形性に歪みが見受けられるため，より正確な測定を実現するために回路の改良やポストプロセッシングによる補正処理が必要である．さらに，現在は実験前にキャリブレーションを行うことで通常のセンサと同様の脳機能測定を実現しているが，事前キャリブレーションが不要な補正理論やノイズの低減が可能な補正理論が提案されており，今後の適用による応用範囲の拡大が見込まれる．自己リセット型 CMOS イメージセンサはコントラスト比の高い信号や内因性信号のような微弱信号を光学的に観察する上で有利であり，今後脳内に限らず，小型デバイスで高分解能・広ダイナミックレンジ・高信号対雑音比のイメージングが要求される多様な用途での活用が期待される．

▶ フレキシブルイメージングデバイス

本研究では，イメージセンサなどの光学素子の搭載に適し，生体内に埋植可能な防水性，絶縁性，生体適合性を備えた，薄膜状のフレキシブル構造を持つ埋植デバイスの概念と製作プロセスを示した．試作したデバイスは期待通りの高いフレキシビリティを示し，生体内への低侵襲な埋植を可能としたものの，デバイスの耐久性や長期生体適合性などの評価は行うことができていない．生体に最適な柔軟性や埋植方法，デバイス製作条件の最適化も済んでおらず，今後の調査・研究が必要である．一方で本手法は複数素子のアレイ化や配線の多層化など高い応用可能性を示しており，既存の LSI 技術との組み合わせも可能であるため，比較的容易に高性能な埋植デバイスを開発できると期待される．これにより，速いサイクルで革新的な広視野の脳機能イメージングデバイスやブレイン・マシン・インターフェースの開発につながり，神経科学のより速い発展に貢献すると考えられる．また，製作プロセスはほとんどがバッチプロセスに対応しており，量産応用も期待できるため，用途も脳機能イメージングデバイスに限らず，広く生体向けフレキシブルデバイスのプラットフォームとして発展するポテンシャルがあると考えられる．

今後は自己リセット型イメージセンサをフレキシブルイメージングデバイスに組み込むことで、それぞれの特徴を活かした、高信号対雑音比かつフレキシブルで侵襲性の低い埋植型イメージングデバイスの実現が期待される。自己リセット型イメージセンサは原理的には一般的な CMOS イメージセンサの画素を自己リセット型の画素に置き換えることのみにより実現されるので、自己リセット型イメージセンサをフレキシブルデバイスに組み込む上で不整合は生じない。フレキシブルデバイスはセンサ表面を撮像対象に従来よりよく密着させる効果も期待できるため、自己リセットセンサとの相乗効果により、従来の埋植デバイスでは観察が困難であった微弱な神経活動をより高精度かつ高分解能で観察可能になると考えられる。明環境下での蛍光観察など、自己リセットセンサの特徴を活かした観察も依然として可能であり、幅広い実験条件に適応可能な実用性の高い埋植デバイスが実現可能と期待される。

埋植デバイスの今後の大きな流れとしては、デバイスの完全無線化が見込まれる。現状ではセンサや発光素子に電力を供給し、信号の送受信を行うため、埋植デバイスと体外の制御装置が有線で接続されている。しかし、生体の表皮を貫通するケーブルはウイルスや細菌にとっての生体内への侵入口となり、安全性の低下をもたらす。また、ケーブルにより生体の行動が制限されるため、実験に与える影響も無視できない。ケーブルにかかる応力が埋植部に伝搬し、計測部のずれや生体の損傷が生じるのも問題である。埋植デバイスの無線化は電磁場[111]や光[112]を利用した手法が検討されつつあり、これらのいち早い適用が望まれる。

本研究では、これまでの埋植デバイスの視野がごく狭い領域に限られ、いわば点に近い形での観察を行っていたものを、フレキシブルデバイスによりアレイ化し、より広い面状の観察が可能ないように拡張を試みたものである。しかし、今後は脳全体を観察するため、脳内に立体的にセンサを分散可能なシステムを考慮すべきである。脳組織中での可視光の散乱長はおおよそ 25-100 [μm]程度であるため[113]、脳表面のみから脳全体を観察することは難しい。生体への侵襲性を考慮すると、脳全体に独立した超小型の無線素子をばらまく形態が最も適している。このような素子には本研究のフレキシブルデバイスのような基板や配線はもはや不要となる。しかし、それでも一般に無線送電や無線通信は伝送距離が短いほど有利であり、素子の微小化と無線伝送の効率は相反するため、脳表面にフレキシブルデバイスを用いて広い面積の高効率な無線中継器を構成し、体外と脳内をそれぞれに適した方法でカップリングするのは理に適った構造といえ、本研究の応用が期待される分野となる。

最後に、本研究が脳の機能的構造を明らかにする壮大な試みの一助となり、人類の自己理解の深化や能力の拡張、計算機科学をはじめとする様々な産業応用、神経疾患の治療法開発など、社会に幸福をもたらす技術に発展することを願ってやまないことを述べ、本論文の結びとする。

付録

自己リセット画素回路の遷移過程と低消費電力化の方策

図 3-4 の自己リセット画素の動作について、PD の寄生容量電圧 V_{PD} が $V_{dd} = 3.3$ [V] から徐々に下降する過程を考える。ただし、以下において V_{dd} は電源電圧 (= 3.3 [V])、 V_{SS} は Gnd 電圧 (= 0 [V])、 $V_{GS}(X)$ 、 $V_{SG}(X)$ は MOS X のゲート・ソース間電圧、 V_{TN} および V_{TP} はそれぞれ n 型、p 型 MOS の閾値電圧、 V_{DD} および V_{SS} はそれぞれ電源電圧、グラウンド電圧、 V_{bn} および V_{bp} はそれぞれ n 型、p 型ソースフォロワのバイアス電圧、 V_{Δ} は PD の寄生容量に生じた光電子による電圧の変分である。他は図中の表記に従う。

$V_{PD} = 3.3$ [V] のとき、 M_{p1} および M_{p2} は常に $V_{SG}(M_{p1}) - |V_{TP}| < 0$ および $V_{SG}(M_{p2}) - |V_{TP}| < 0$ でカットオフ状態にあり、 M_{n1} は $V_{GS}(M_{n1}) - V_{TN} > 0$ で ON 状態である。したがって V_{SR} は電圧源がなく M_{n1} を介して接地された状態となり、 $V_{SR} = V_{SS}$ となる。また M_{p3} は $V_{SG}(M_{p3}) - |V_{TP}| = V_{S1} - |V_{TP}|$ となり、 $V_{S1} - |V_{TP}| > 0$ ならば ON 状態で $V_{S1} - |V_{TP}| < 0$ ならば OFF 状態となるため、 $V_{S1} \approx |V_{TP}|$ 付近に収束する。

次に $V_{PD} = V_{dd} - |V_{TP}| = 2.6$ [V] (\approx リセット電圧) 付近のとき、 M_{p1} は $V_{SG}(M_{p1}) - |V_{TP}| = V_{dd} - (V_{dd} - |V_{TP}|) - |V_{TP}| = 0$ となり、OFF 状態から ON 状態への遷移過程にある。 M_{n1} は $V_{GS}(M_{n1}) - V_{TN} > 0$ で ON 状態であり、 $V_{SR} = V_{SS}$ である。 M_{p3} は $V_{SG}(M_{p3}) - |V_{TP}| = V_{S1} - |V_{TP}|$ となり、先程と同様に $V_{S1} = |V_{TP}|$ 付近に収束するが、 M_{p1} が半 ON 状態にあるため、 M_{p1} の抵抗値と M_{p3} の抵抗値で V_{dd} を分圧する形となり、先程より V_{S1} は高い電圧 $|V_{TP}| + V_{\alpha}$ となる。 M_{p2} は $V_{SG}(M_{p2}) - |V_{TP}| = \{|V_{TP}| + V_{\alpha} - (V_{dd} - |V_{TP}|)\} - |V_{TP}| = |V_{TP}| + V_{\alpha} - V_{dd} < 0$ であるため、依然として OFF 状態である。平衡状態において、全体として電流が流れる経路はない。

$V_{PD} = V_{dd} - |V_{TP}| - V_{\Delta} = 1.6$ [V] 付近のとき、 M_{p1} は $V_{SG}(M_{p1}) - |V_{TP}| = \{V_{dd} - (V_{dd} - |V_{TP}| - V_{\Delta})\} - |V_{TP}| = V_{\Delta} > 0$ となり、ON 状態となる。 M_{n1} は依然 $V_{GS}(M_{n1}) - V_{TN} > 0$ で ON 状態、 $V_{SR} = V_{SS}$ である。 M_{p3} は $V_{SG}(M_{p3}) - |V_{TP}| = V_{S1} - |V_{TP}| > 0$ で ON 状態であるため、 M_{p1} と M_{p3} を通した経路が導通状態となり、貫通電流が発生する。 V_{S1} は先程よりさらに高い電圧 $|V_{TP}| + V_{\alpha}'$ となる。また、 M_{p2} は $V_{SG}(M_{p2}) - |V_{TP}| = \{|V_{TP}| + V_{\alpha}' - (V_{dd} - |V_{TP}| - V_{\Delta})\} - |V_{TP}| = |V_{TP}| + V_{\alpha}' + V_{\Delta} - V_{dd}$ より $V_{\alpha}' (= V_{S1} - |V_{TP}|) > V_{dd} - |V_{TP}| - V_{\Delta} (= V_{PD})$ のとき $V_{SG} - |V_{TP}| > 0$ となり、ON 状態となる。よって、このとき M_{p1} 、 M_{p2} 、 M_{n1} も導通状態となり、貫通電流が発生する。

最後に $V_{PD} = V_{TN} = 0.6$ [V] 付近のとき、 M_{p1} 、 M_{p2} は $V_{SG}(M_{p1}) - |V_{TP}| > 0$ および $V_{SG}(M_{p2}) - |V_{TP}| > 0$ で ON 状態であり、 M_{n1} は $V_{GS}(M_{n1}) - V_{TN} = 0$ の半 ON 状態である。 M_{p1} 、 M_{p2} の抵抗値に比べて M_{n1} の抵抗値は著しく大きいいため、 $V_{SR} \approx V_{dd}$ となり V_{SR} が反転する。同様に $V_{S1} \approx V_{dd}$ であるから、 M_{p3} は $V_{SG}(M_{p3}) - |V_{TP}| < 0$ であり OFF 状態となる。 M_{p1} 、 M_{p2} 、 M_{n1} を通してわずかに漏れ電流が生じるが、画素全体の動作とし

て自己リセットが発生しすぐに V_{PD} が高電位に再チャージされる。

以上をまとめると、貫通電流が発生する原因となっているのは、 V_{PD} が1.6 [V]付近にあるときすべての MOS が ON 状態となってしまう、 M_{p1} と M_{p3} を通じた経路および M_{p1} 、 M_{p2} 、 M_{n1} を通じた経路を通して V_{dd} と V_{SS} が導通状態となるためである。

漏れ電流を抑止する対策としては、 M_{p1} を $V_{PD} = 3.3$ [V] ($= V_{dd}$)から $V_{PD} = 0.6$ [V] ($= V_{TN}$)付近まで OFF 状態に保たせることができればよい。すなわち、 $V_{SG}(M_{p1}) - |V_{TP}| = V_S(M_{p1}) - V_G(M_{p1}) - |V_{TP}| = V_S(M_{p1}) - V_{PD} - |V_{TP}|$ であるから、 $V_S(M_{p1}) - V_{PD} - |V_{TP}| \leq 0$ すなわち $V_S(M_{p1}) \leq V_{TN} + |V_{TP}|$ とすればよい。ただしこの $V_S(M_{p1})$ は V_{SR} の最大電圧となり、 V_{SR} は nMOS につながって画素リセットを行うので、 $V_S(M_{p1})$ はできるだけ高い電圧の方が望ましい。そこで、漏れ電流を抑止することを目的として、 $V_S(M_{p1})$ に与える電圧を V_{STI} とし、 $V_{STI} \approx V_{TN} + |V_{TP}| \approx 1.5$ [V]程度を与える構造とした。

ただし、Schmitt Trigger インバータの出力反転を起こす電圧が 1.0 [V]から 0.35 [V]程度に低下する。n 型のソースフォロワおよび p 型のソースフォロワはそれぞれ V_{bn} 以下および $V_{dd} - |V_{bp}|$ 以上の領域に入力電圧に不感領域が存在するため、 V_{PD} の最低電圧 0.35 [V]に対応させて後段の 3 段ソースフォロワを n 型-p 型-n 型という形から p 型-n 型-p 型という形に変更した (図 付録-1)。またこれに伴い、 V_{PD} の最大電圧となるリセット電圧を 2.8 [V]から 2.2 [V]と従来よりも低く変更した。

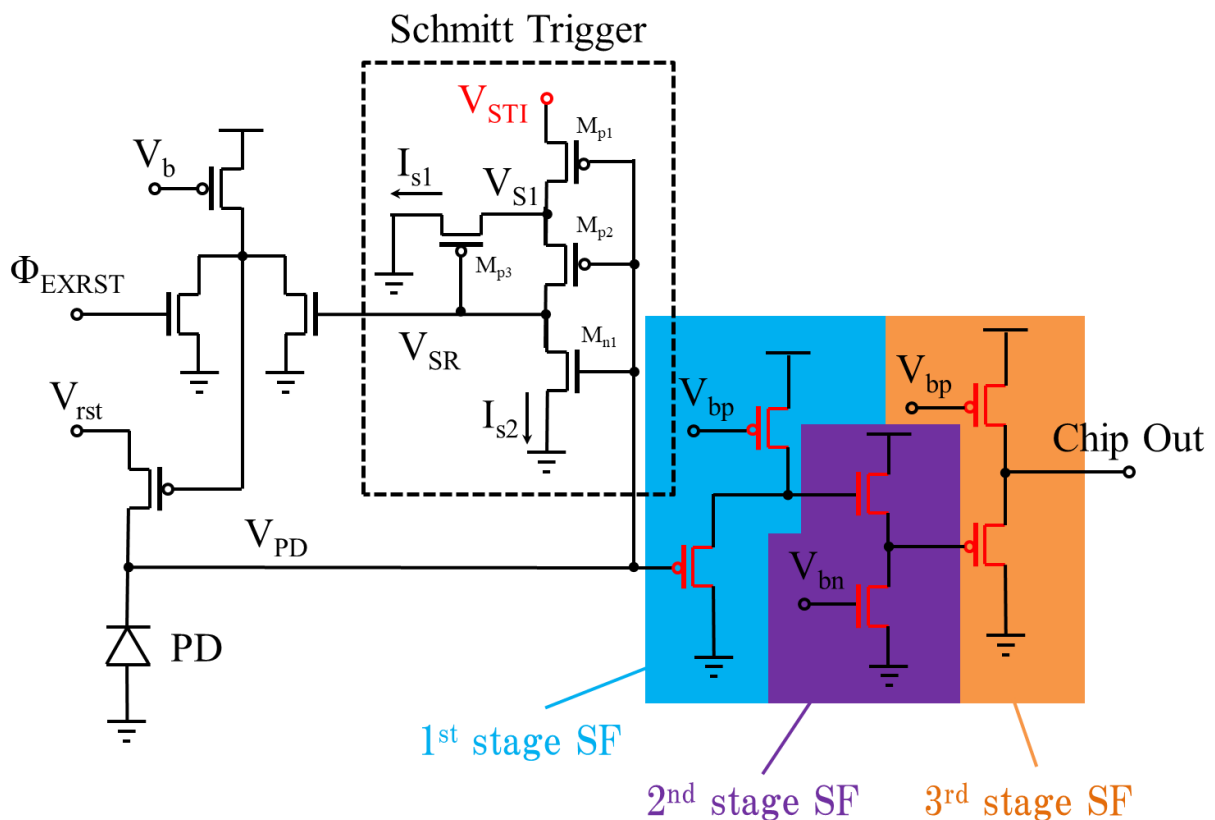


図 付録-1 低消費電力型自己リセット画素回路と pnp 型 3 段ソースフォロワ
A low power consumption self-reset pixel and pnp-type three-stage source followers

発表目録

【学術論文】

1. **Takahiro Yamaguchi**, Hiroaki Takehara, Yoshinori Sunaga, Makito Haruta, Mayumi Motoyama, Yasumi Ohta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “Implanrable self-reset CMOS image sensor and its application to hemodynamic response detection in living mouse brain”, *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 55, no. 4S, 04EM02, March 2016. (2016 JJAP Spotlights 選出, 第 39 回応用物理学会論文奨励賞受賞)
2. **Takahiro Yamaguchi**, Yoshinori Sunaga, Makito Haruta, Mayumi Motoyama, Yasumi Ohta, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “Fluorescence imaging under background light with a self-reset CMOS image sensor”, *The Journal of Engineering*, doi: 10.1049/joe.2015.0046, November 2015.
3. Kiyotaka Sasagawa, **Takahiro Yamaguchi**, Makito Haruta, Yoshinori Sunaga, Hironari Takehara, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “An implantable CMOS image sensor with self-reset pixels for functional brain Imaging,” *IEEE Transaction on Electron Devices* , vol. 63, no. 1, pp. 215-222, January 2016.
4. Yoshinori Sunaga, Hiroshi Yamaura, Makito Haruta, **Takahiro Yamaguchi**, Mayumi Motoyama, Yasumi Ohta, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yumiko Yoshimura, and Jun Ohta, “Implantable imaging device for brain functional imaging system using flavoprotein fluorescence,” *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 55, no. 3S2, 03DF02, January 2016.
5. Makito Haruta, Yoshinori Sunaga, **Takahiro Yamaguchi**, Hironari Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, “Intrinsic signal imaging of brain function using a small implantable CMOS imaging device,” *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 54, no. 4S, 04DL10, March 2015.

【国際会議における発表】

1. **Takahiro Yamaguchi**, Hajime Hayami, Yoshinori Sunaga, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “Parylene-based flexible imaging device for physiological measurement of rodent brain”, IEEE Sensors 2017, Scottish Event Campus, Scotland, November 2017 (Poster).
2. **Takahiro Yamaguchi**, Yoshinori Sunaga, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “A packaging method for an implantable brain-machine interface device with a thin film substrate”, The International Conference on BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS & Applications (Bio4Apps 2016), Griffith University, Australia, December 2016 (Oral).
3. **Takahiro Yamaguchi**, Yoshinori Sunaga, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “A fabrication process for an implantable brain-machine interface device on a thin film substrate”, GIST-NCTU-NAIST Symposium 2016, Nara Institute of Science and Technology, Japan, November 2016 (Oral).
4. **Takahiro Yamaguchi**, Yoshinori Sunaga, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, “A fabrication process for implantable brain-machine interface devices on a thin film substrate”, 2016 Taiwan-Japan Joint Symposium, Nara Institute of Science and Technology, Japan, October 2016 (Poster).
5. **Takahiro Yamaguchi**, Yoshinori Sunaga, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “Improvement of power consumption and SNR of self-reset pixels for an implantable CMOS image sensor”, 2015 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM 2015), Sapporo Convention Center, Japan, September 2015 (Oral).
6. **Takahiro Yamaguchi**, Yoshinori Sunaga, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “Noise performance of an implantable self-reset CMOS image sensor”, The 2014 International Meeting for Future of Electron Devices, Kansai (IEEE IMFEDK 2014), Ryukoku University, Japan, June 2014 (Poster).
7. Sunaga Yoshinori, Akari Shiraishi, **Takahiro Yamaguchi**, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yumiko Yoshimura, Jun Ohta, “GCaMP imaging associated with visual stimulation by implantable imaging device”, Neuroscience (SfN) 2017, November 2017.
8. Sunaga Yoshinori, Akari Shiraishi, **Takahiro Yamaguchi**, Yasumi Ohta, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, “Miniaturized-implantable device for optical imaging and stimulation”, Optogenetics Research Society Japan, October 2017.
9. Kiyotaka Sasagawa, Makito Haruta, **Takahiro Yamaguchi**, Koki Fujimoto, Yoshinori Sunaga, Yasumi Ohta, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “Implantable optoelectronic devices for measurement and control of neural functions,” The 39th Annual

- International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'17), July 2017.
10. Kiyotaka Sasagawa, Koki Fujimoto, **Takahiro Yamaguchi**, Makito Haruta, Yasumi Ohta, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "An ultra-thin LED light source with excitation filters for an implantable imaging devices," 9th International Conference on Molecular Electronics and bioelectronics (M&BE9), June 2017.
 11. Kiyotaka Sasagawa, Makito Haruta, **Takahiro Yamaguchi**, Yasumi Ohta, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "A miniature imaging device using a self-reset image sensor for hemodynamic imaging," 2017 International Image Sensor Workshop (IISW), May 2017.
 12. Makito Haruta, Yoshinori Sunaga, **Takahiro Yamaguchi**, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "An implantable imaging device for observing the recovery process from cerebrovascular disease in small animal brains (invited)," 2016 Global Research Efforts on Energy and Nanomaterials, December 2016.
 13. Yoshinori Sunaga, Makito Haruta, **Takahiro Yamaguchi**, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "Highly sensitive implantable imaging device for flavoprotein fluorescence imaging," Neuroscience 2016, November 2016.
 14. Kiyotaka Sasagawa, **Takahiro Yamaguchi**, Makito Haruta, Yasumi Ohta, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, "Hemodynamic imaging using an implantable self-reset image sensor," The 12th IEEE BioCAS, October 2016.
 15. Kiyotaka Sasagawa, **Takahiro Yamaguchi**, Makito Haruta, Yoshinori Sunaga, Yasumi Ohta, Hironari Takehara, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "An implantable needle shape image sensor with an on-chip thinned LED," 2016 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM2016), September 2016.
 16. Yoshinori Sunaga, Makito Haruta, **Takahiro Yamaguchi**, Yuji Katsuragi, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda and Jun Ohta, "Implantable micro imaging device for weak fluorescence imaging in feely moving mice," 10th FENS Forum of Neuroscience, July 2016.
 17. Kiyotaka Sasagawa, **Takahiro Yamaguchi**, Makito Haruta, Yoshinori Sunaga, Hironari Takehara, Mayumi Motoyama, Yasumi Ohta, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "Image processing technique for an implantable image sensor with self-resetting function," Neuroscience2015 SfN 45th annual meeting, McCormick Place Convention Center, Chicago, USA, October 2015.
 18. Yoshinori Sunaga, Hiroshi Yamaura, Makito Haruta, **Takahiro Yamaguchi**, Mayumi Motoyama, Yasumi Ohta, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yumiko Yoshimura and Jun Ohta, "Improvement of green fluorescence imaging system based on implantable CMOS imaging device for freely moving mice,"

Neuroscience2015 SfN 45th annual meeting, McCormick Place Convention Center, Chicago, USA, October 2015.

19. Makito Haruta, Yoshinori Sunaga, **Takahiro Yamaguchi**, Hironari Takehara, Yasumi Ohta, Mayumi Motoyama, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta., “An implantable hemodynamic imaging device for revealing relation between a blood flow and brain activity in animal behavior,” Neuroscience2015 SfN 45th annual meeting, McCormick Place Convention Center, Chicago, USA, October 2015.
20. Makito Haruta, Yoshinori Sunaga, **Takahiro Yamaguchi**, Hironari Takehara, Yasumi Ohta, Mayumi Motoyama, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, “An implantable hemodynamic imaging device for observing the process of recovery from cerebrovascular disease,” 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, MiCo, Milano Conference Center, August 2015.
21. Yoshinori Sunaga, Hiroshi Yamaura, Makito Haruta, **Takahiro Yamaguchi**, Mayumi Motoyama, Yasumi Ohta, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yumiko Yoshimura and Jun Ohta, “Implantable imaging device for brain functional imaging system using flavoprotein fluorescence,” M&BE8, タワーホール船堀, June 2015.
22. Yoshinori Sunaga, Makito Haruta, **Takahiro Yamaguchi**, Mayumi Motoyama, Yasumi Ohta, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, “An implantable green fluorescence imaging device using absorption filters with high excitation light rejection ratio,” Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS 2014), 1160, SwissTech Convention Center, Lausanne, Switzerland, October 2014.
23. Makito Haruta, Yoshinori Sunaga, **Takahiro Yamaguchi**, Hironari Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, “A multi-modal implantable CMOS imaging device with two-color light source for intrinsic signal detection in a brain,” International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM), D-7-3, Tsukuba International Congress Center, September 2014.
24. Makito Haruta, Yoshinori Sunaga, **Takahiro Yamaguchi**, Hironari Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, “Development of an implantable imaging device for observation of intrinsic signals in the brain,” International Conference on BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2013 (Bio4Apps 2013), PM-3, Tokyo Medical and Dental University, Japan, October 2013.

【国内学会における発表】

1. 山口 貴大, [論文奨励賞受賞記念講演] “Implantable self-reset CMOS image sensor and its application to hemodynamic response detection in living mouse brain,” 第78回応用物理学会秋季学術講演会, 2017年9月.
2. 山口 貴大, “イメージセンサのフレキシブルデバイス応用に向けた実装法の開発,” VDEC デザイナーズフォーラム 2017, 2017年9月.
3. 山口 貴大, 速水 一, 須永 圭紀, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “薄膜を基板とする CMOS イメージングデバイスの脳機能計測に向けた実証,” フィジカルセンサ バイオ・マイクロシステム合同研究会, 2017年8月.
4. 山口 貴大, 須永 圭紀, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “脳機能計測に向けた埋植型フレキシブルイメージングデバイスの開発,” LSI とシステムのワークショップ 2017, 2017年5月.
5. 山口 貴大, 須永 圭紀, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “無機固体素子を用いたフィルム状脳内埋植用 フレキシブルデバイスの開発,” H29年電気学会全国大会, 2017年3月.
6. 山口 貴大, 須永 圭紀, 春田 牧人, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “生体埋植用イメージングシステムに向けたフレキシブルデバイス,” フィジカルセンサ/バイオ・マイクロシステム合同研究会, 2016年8月.
7. 山口 貴大, 須永 圭紀, 春田 牧人, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “ブレイン・マシン・インターフェースに向けたフレキシブルデバイス,” LSI とシステムのワークショップ 2016, 2016年5月.
8. 山口 貴大, 須永 圭紀, 春田 牧人, 元山 真由美, 太田 安美, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “埋植用自己リセット型 CMOS イメージセンサによる内因性シグナルの検出,” 応用物理学会秋季学術講演会, 2015年9月.
9. 山口 貴大, “神経活動の検出に特化した時間微分出力 CMOS イメージセンサ,” VDEC デザイナーズフォーラム 2015, 2015年8月.
10. 山口 貴大, 須永 圭紀, 春田 牧人, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “埋植用自己リセット型イメージセンサの低発熱化による SNR 向上,” LSI とシステムのワークショップ 2015, 2015年5月.
11. 山口 貴大, 須永 圭紀, 春田 牧人, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “生体埋植用自己リセット型 CMOS イメージセンサ画素の低消費電力化,” 応用物理学会春季学術講演会, 11p-D6-2, 2015年3月.
12. 山口 貴大, 須永 圭紀, 春田 牧人, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “明環境下における蛍光タンパク質イメージングを実現する埋植用自己リセット型 CMOS イメージセンサ,” 関西学生研究論文講演会, 2015年3月.
13. 山口 貴大, 須永 圭紀, 春田 牧人, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “自己リセット機能を備えた生体埋植用 CMOS イメージセンサの開発,” 映像情報メディア学会年次大会, 20-1, 2014年9月.

14. 山口 貴大, “自己リセット機能を備えた高 SNR 生体埋植 CMOS イメージセンサ,” VDEC デザイナーズフォーラム 2014, 2014 年 8 月.
15. 山口 貴大, 須永 圭紀, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “自己リセット機能を備えた高 SNR 生体埋植型イメージセンサ,” 電気学会全国大会, 3-124, 2014 年 3 月.
16. 須永 圭紀, 白石 愛香里, 山口 貴大, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 吉村 由美子, 太田 淳, “埋植型イメージングデバイスを用いた視覚刺激に伴う GCaMP 蛍光計測,” 平成 29 年度 E 部門総合研究会, 2017 年 6 月.
17. 須永 圭紀, 白石 愛香里, 山口 貴大, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 吉村 由美子, 太田 淳, “GCaMP 蛍光計測用埋植型 CMOS イメージングデバイスの開発と in vivo 性能評価,” 情報センシング研究会(IST), 2017 年 6 月.
18. 笹川 清隆, 山口 貴大, 春田 牧人, 太田 安美, 野田 俊彦, 徳田 崇, 太田 淳, “生体イメージングに向けた埋植型高実効 SNR イメージセンサ,” 光応用電磁界計測 (PEM) 時限研究専門委員会, 2017 年 2 月.
19. 須永 圭紀, 春田 牧人, 山口 貴大, 桂木 優治, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “埋植型イメージングデバイスの高画質化に向けた光学系の改善,” LSI とシステムのワークショップ 2016, 2016 年 5 月.
20. 須永 圭紀, 春田 牧人, 山口 貴大, 桂木 優治, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “埋植型デバイスによる広範囲イメージングに向けた励起光除去性能改善,” 応用物理学会春季学術講演会, 20p-W331-5, 2016 年 3 月.
21. 須永 圭紀, 山浦 洋, 春田 牧人, 山口 貴大, 元山 真由美, 太田 安美, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 吉村 由美子, 太田 淳, “埋植型 CMOS デバイスを用いたフラビン蛋白蛍光イメージング,” 応用物理学会秋季学術講演会, 2015 年 9 月.
22. 春田 牧人, 須永 圭紀, 山口 貴大, 竹原 浩成, 太田 安美, 元山 真由美, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “埋め込み可能な小型脳血流イメージングデバイスの開発,” E 部門総合研究会, 2015 年 7 月.
23. 須永 圭紀, 春田 牧人, 山口 貴大, 元山 真由美, 太田 安美, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “脳機能計測に向けた緑色蛍光観察用埋植型 CMOS イメージングデバイスの性能評価,” バイオ・マイクロシステム研究会, BMS-15-005, 2015 年 3 月.
24. 須永 圭紀, 春田 牧人, 山口 貴大, 元山 真由美, 太田 安美, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “自由行動下脳機能計測に向けた緑色蛍光観察用埋植型イメージングデバイス,” 応用物理学会関西支部 平成 26 年度第 3 回講演会「関西発グリーンエレクトロニクス研究の進展」, 2015 年 2 月.
25. 春田 牧人, 須永 圭紀, 山口 貴大, 竹原 浩成, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “行動実験を目的とした埋植用 CMOS イメージングデバイスによる脳機能イメージング,” 日本神経科学大会(Neuroscience2014), P2-397, 2014 年 9 月.

26. 春田 牧人, 須永 圭紀, 山口 貴大, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “生体埋植 CMOS イメージングデバイスを用いた血流計測による自由行動下脳機能イメージング,” 応用物理学会春季学術講演会, 18p-E15-4, 2014 年 3 月.
27. 須永 圭紀, 春田 牧人, 竹原 浩成, 山口 貴大, 元山 真由美, 太田 安美, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “生体埋植型 CMOS イメージングデバイスの緑色蛍光検出感度改善,” バイオ・マイクロシステム研究会, BMS-14-5, 2014 年 3 月.
28. 須永 圭紀, 春田 牧人, 山口 貴大, 元山 真由美, 太田 安美, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, “生体埋植型 CMOS イメージングデバイスに向けた緑色蛍光観察用フィルタの開発,” 関西学生研究論文講演会, 2014 年 3 月.

【受賞等】

1. 応用物理学会論文奨励賞, 第 39 回応用物理学会論文賞, 2017 年 9 月.
2. 奨励賞, VDEC デザイナーズフォーラム 2017, 2017 年 9 月.
3. **IEEE SSCS Kansai Chapter Academic Research Award**, LSI とシステムのワークショップ 2016, 2016 年 5 月.
4. 囑望賞, VDEC デザイナーズフォーラム 2015, 2015 年 8 月.
5. 優秀講演賞, 日本光学会第 13 回関西学生研究論文講演会, 2015 年 3 月.
6. 優秀賞, VDEC デザイナーズフォーラム 2014, 2014 年 8 月.
7. **Student Paper Award**, The 2014 International Meeting for Future of Electron Devices, Kansai (IEEE IMFEDK2014), 2014 年 6 月
8. 日本学術振興会特別研究員(DC2) 採択, 2016 年度 - 2017 年度.
9. 公益財団法人アイコム電子通信工学振興財団奨学生 採択, 2015 年度.

謝辞

本研究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において、太田淳教授の5年間に亘る厳しくも温かいご指導の下に遂行されました。太田淳教授には主指導教官として、研究方針や実験手法、行き詰った時の重要なお提言、研究者としての心構えに至るまで、懇切丁寧なお指導を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

同研究科 情報機能素子科学研究室 浦岡行治教授には、副指導教官として、本研究を遂行する上で有益なお提言やご指導を賜りました。ここに深く御礼申し上げます。

同研究科 生体プロセス工学研究室 細川陽一郎教授には、スーパーバイザーとして、本研究を遂行する上で有益なお提言やご指導、共同研究のご提案を賜りました。ここに深く御礼申し上げます。

同研究室 徳田崇准教授には、研究における姿勢や多様な観点からの考察・ご提言をはじめ、多岐にわたるご指導を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

同研究室 笹川清隆助教には、本研究を遂行する上で直接ご指導を頂き、豊富な知識と経験をもとに研究方針や実験手法、実験結果の考察に至るまで熱心なお指導と議論を頂きました。5年に亘る研究活動を遂行できたのも笹川清隆助教のご指導あってのものと、ここに深く感謝申し上げます。

同研究室 野田俊彦助教には、研究を遂行するにあたり、豊富な知識と経験をもとに多岐にわたるご指導・ご提言を頂きました。特に第4章の執筆にあたってはプロセス技術をはじめとして熱心なお指導を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

東京大学大学院工学系研究科 マテリアル工学専攻 一木研究室 竹原宏明助教には、光機能素子科学研究室において特任助教として着任されていた間に直接ご指導を頂き、豊富な知識と経験をもとに多岐にわたるご指導・ご提言を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

同研究室 春田牧人特任助教には、豊富な知識と経験をもとに多岐にわたるご指導・ご提言を頂きました。特に動物実験やデバイス開発に関連する実験方針の策定や考察には数多くの刺激のお提言・議論を頂きました。また、時には指導者として、時には友人のように身近な先輩として、公私に亘りご助力を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

同研究室 研究員 太田安美博士には、動物実験を中心として多岐にわたるご指導・ご提言を頂きました。特に第2章を執筆するにあたっては重要なお提言・ご助力を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

同研究室 研究員 竹原浩成博士には、センサ設計やプロセス技術をはじめとして常日頃から数多くのご指導・ご提言、刺激的な議論を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

同研究室 研究員 須永圭紀博士には、研究全般にわたって多岐にわたるご指導・ご

提言を頂きました。頼れる先輩として常に見本を示して頂き、ここに深く感謝申し上げます。

同研究室 研究員 野田佳子氏、河原麻実子氏、元研究員 元山真由美氏、蜂須賀亜依氏には、プロセス技術や動物実験に関するご指導をはじめ、多くのご助力を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

同研究室 秘書 福澤享子氏、元秘書 松本和美氏には、研究活動に伴う諸手続きをはじめ親身にご相談やご助力を頂き、円滑な研究環境をつくりだして頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

同研究室 博士課程3年 速水一氏、藤沢匠氏には、同期として5年間に亘り日頃から深い議論を頂き、また良き友人として公私にわたってご助力を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

同研究室の先輩、同期、後輩の皆様とは、互いに助け合い、公私にわたって良い刺激を受けるとともに、多くのご助言や議論の機会を頂き、実りある学生生活を送ることができました。平坦ではなかった研究生生活を乗り切れたのも、皆様の大きな支えあってのものでした。ここに深く感謝申し上げます。

豊田工業大学 工学部 マイクロメカトロニクス研究室 佐々木実教授には、学士卒業研究の主指導教官としてだけでなく、大学院での研究についてもプロセス開発を中心として甚大なご指導・ご協力を頂きました。特に第4章の執筆にあたっては共同研究のご提案をはじめ数多くの重要な示唆を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

情報通信研究機構 脳情報通信融合研究室 鈴木隆文室長には、第4章の研究を開始するにあたって議論の機会を頂き、重要な示唆を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校 Rogers Research Group, John A. Rogers 教授と研究室の皆様には、フレキシブルエレクトロニクスの素人であった私を研究室に受け入れ、貴重な研究の機会を与えて頂きました。第4章を執筆するにあたって重要な知見を得ただけでなく、異文化に浸った刺激的な時間を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

チップ試作にあたり、ご協力いただいた半導体理工学研究センター (STARC)、東京大学大規模集積センター、株式会社凸版テクニカルデザインセンターに心から感謝致します。

研究活動費、関連費においては、公益財団法人アイコム電子通信工学振興財団および日本学術振興会 (課題番号 26249051, 15K01289, 15K21164, 16J11518)、立石科学技術振興財団からのご支援を頂戴しました。心から感謝致します。

本研究で犠牲となった実験動物たちに、身を尽くしての科学技術への貢献に、心よりの感謝と、深い哀悼の意を表します。

最後に、5年間に亘る大学院での研究に理解を示し、身心ともに支えて頂きました家族に深く感謝致します。

参考文献

- [1] M. F. Bear, B. W. Connors, and M. A. Paradiso, (加藤宏司, 後藤薫, 藤井聡, 山崎良彦 訳), 神経科学 脳の探求, 初版第2刷. 西村書店, 2009.
- [2] J.-C. Rah, L. Feng, S. Druckmann, H. Lee, and J. Kim, “From a meso- to micro-scale connectome: array tomography and mGRASP,” *Front. Neuroanat.*, vol. 9, pp. 1–12, 2015.
- [3] D. H. O’Connor, D. Huber, and K. Svoboda, “Reverse engineering the mouse brain,” *Nature*, vol. 461, no. 7266, pp. 923–929, 2009.
- [4] P. G. Allen and F. S. Collins, “Toward the final frontier: The human brain,” *The Wall Street Journal*, 2013.
- [5] F. A. C. Azevedo, L. R. B. Carvalho, L. T. Grinberg, J. M. Farfel, R. E. L. Ferretti, R. E. P. Leite, W. J. Filho, R. Lent, and S. Herculano-Houzel, “Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain,” *J. Comp. Neurol.*, vol. 513, no. 5, pp. 532–541, 2009.
- [6] G. Buzsáki, “Neural Syntax: Cell Assemblies, Synapsembles, and Readers,” *Neuron*, vol. 68, no. 3, pp. 362–385, 2010.
- [7] L. Roux, E. Stark, L. Sjulson, and G. Buzsáki, “In vivo optogenetic identification and manipulation of GABAergic interneuron subtypes,” *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 26, pp. 88–95, 2014.
- [8] J. P. Seymour, F. Wu, K. D. Wise, and E. Yoon, “State-of-the-art MEMS and microsystem tools for brain research,” *Microsystems Nanoeng.*, vol. 3, pp. 1–16, 2017.
- [9] D. J. Brenner and E. J. Hall, “Computed tomography--an increasing source of radiation exposure,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no. 22, pp. 2277–2284, 2007.
- [10] M. D. Fox and M. E. Raichle, “Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 8, no. 9, pp. 700–711, 2007.
- [11] D. H. S. Silverman, G. W. Small, C. Y. Chang, C. S. Lu, M. A. K. de Aburto, W. Chen, J. Czernin, S. I. Rapoport, P. Pietrini, G. E. Alexander, M. B. Schapiro, W. J. Jagust, J. M. Hoffman, K. A. Welsh-Bohmer, A. Alavi, C. M. Clark, E. Salmon, M. J. de Leon, R. Mielke, J. L. Cummings, A. P. Kowell, S. S. Gambhir, C. K. Hoh, and M. E. Phelps, “Positron emission tomography in evaluation of dementia,” *JAMA*, vol. 286, no. 17, p. 2120, 2001.
- [12] J. P. Culver, A. M. Siegel, J. J. Stott, and D. A. Boas, “Volumetric diffuse optical tomography of brain activity,” *Opt. Lett.*, vol. 28, no. 21, p. 2061, 2003.
- [13] K. Ohki, S. Chung, Y. H. Ch, P. Kara, and R. C. Reid, “Functional imaging with cellular resolution reveals precise micro- architecture in visual cortex,” *Nature*, vol.

- 433, no. 7026, pp. 597–603, 2005.
- [14] A. Miyawaki, “Fluorescence imaging of physiological activity in complex systems using GFP-based probes,” *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 13, no. 5, pp. 591–596, 2003.
- [15] R. P. Haugland, *Handbook of Fluorescent Probes and Research*, 9th editio. Molecular Probes, Inc, 2002.
- [16] A. Grinvald, E. Lieke, R. D. Frostig, C. D. Gilbert, and T. N. Wiesel, “Functional architecture of cortex revealed by optical imaging of intrinsic signals,” *Nature*, vol. 324, no. 6095, pp. 361–364, 1986.
- [17] S. Zhang and T. H. Murphy, “Imaging the impact of cortical microcirculation on synaptic structure and sensory-evoked hemodynamic responses in vivo,” *PLoS Biol.*, vol. 5, no. 5, pp. 1152–1167, 2007.
- [18] I. Ferezou, S. Bolea, and C. C. H. Petersen, “Visualizing the cortical representation of whisker touch: voltage-sensitive dye imaging in freely moving mice,” *Neuron*, vol. 50, no. 4, pp. 617–29, 2006.
- [19] F. Helmchen, M. S. Fee, D. W. Tank, and W. Denk, “A miniature head-mounted two-photon microscope: High-resolution brain imaging in freely moving animals,” *Neuron*, vol. 31, no. 6, pp. 903–912, 2001.
- [20] A. D. Mehta, J. C. Jung, B. A. Flusberg, and M. J. Schnitzer, “Fiber optic in vivo imaging in the mammalian nervous system,” *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 14, no. 5, pp. 617–628, 2004.
- [21] B. A. Flusberg, E. D. Cocker, W. Piyawattanametha, J. C. Jung, E. L. M. Cheung, and M. J. Schnitzer, “Fiber-optic fluorescence imaging,” *Nat. Methods*, vol. 2, no. 12, pp. 941–950, 2005.
- [22] J. H. Park, J. Platasa, J. V Verhagen, S. H. Gautam, A. Osman, D. Kim, V. A. Pieribone, and E. Culurciello, “Head-mountable high speed camera for optical neural recording,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 201, no. 2, pp. 290–5, 2011.
- [23] K. K. Ghosh, L. D. Burns, E. D. Cocker, A. Nimmerjahn, Y. Ziv, A. El Gamal, and M. J. Schnitzer, “Miniaturized integration of a fluorescence microscope,” *Nat. Methods*, vol. 8, no. 10, pp. 871–8, 2011.
- [24] J. H. Jennings, R. L. Ung, S. L. Resendez, A. M. Stamatakis, J. G. Taylor, J. Huang, K. Veleta, P. A. Kantak, M. Aita, K. Shilling-Scrivero, C. Ramakrishnan, K. Deisseroth, S. Otte, and G. D. Stuber, “Visualizing hypothalamic network dynamics for appetitive and consummatory behaviors,” *Cell*, vol. 160, no. 3, pp. 516–527, 2015.
- [25] J. Ohta, Y. Ohta, H. Takehara, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, M. Haruta, T. Kobayashi, Y. M. Akay, and M. Akay, “Implantable microimaging device for observing brain activities of rodents,” *Proc. IEEE*, vol. 105, no. 1, pp. 158–166, 2017.
- [26] 田川礼人, “脳深部神経活動イメージング用埋込型高機能CMOSセンサに関する研究,” Ph. D. thesis, 奈良先端科学技術大学院大学, 2010.

- [27] 橋本, 力, “埋込型脳機能計測CMOSセンサの高画質化・低侵襲化に関する研究,” Master’s thesis, 奈良先端科学技術大学院大学, 2013.
- [28] 春田牧人, “自由行動実験における脳機能計測を可能とする超小型CMOSイメージングデバイスに関する研究,” Ph. D. thesis, 奈良先端科学技術大学院大学, 2014.
- [29] 須永圭紀, “自由行動下マウスの脳神経活動計測に向けた蛍光計測用埋植型CMOSイメージングデバイスの高感度化に関する研究,” Ph. D. thesis, 奈良先端科学技術大学院大学, 2017.
- [30] P. K. Campbell, K. E. Jones, R. J. Huber, K. W. Horch, and R. A. Normann, “A silicon-based, three-dimensional neural interface: Manufacturing processes for an intracortical electrode array,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 38, no. 8, pp. 758–768, 1991.
- [31] R. Bhandari, S. Negi, and F. Solzbacher, “Wafer-scale fabrication of penetrating neural microelectrode arrays,” *Biomed. Microdevices*, vol. 12, no. 5, pp. 797–807, 2010.
- [32] J. P. Donoghue, “Connecting cortex to machines: Recent advances in brain interfaces,” *Nat. Neurosci.*, vol. 5, no. 11s, pp. 1085–1088, 2002.
- [33] S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, and D. W. Tank, “Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 87, no. 24, pp. 9868–72, 1990.
- [34] S. Ogawa, D. W. Tank, R. Menon, J. M. Ellermann, S. G. Kim, H. Merkle, and K. Ugurbil, “Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 89, no. 13, pp. 5951–5955, 1992.
- [35] S. Okawa, T. Hirasawa, T. Kushibiki, and M. Ishihara, “Quantitative Photoacoustic Imaging of The Distribution of The Optical Properties in Biological Medium,” *日本レーザー医学会誌*, vol. 35, no. 2, pp. 140–150, 2014.
- [36] K. Maslov, H. F. Zhang, S. Hu, and L. V. Wang, “Optical-resolution photoacoustic microscopy for in vivo imaging of single capillaries,” *Opt. Lett.*, vol. 33, no. 9, p. 929, 2008.
- [37] D. H. Lim, M. H. Mohajerani, J. Ledue, J. Boyd, S. Chen, and T. H. Murphy, “In vivo large-scale cortical mapping using channelrhodopsin-2 stimulation in transgenic mice reveals asymmetric and reciprocal relationships between cortical areas,” *Front. Neural Circuits*, vol. 6, p. 11, 2012.
- [38] D. A. Dombeck, A. N. Khabbaz, F. Collman, T. L. Adelman, and D. W. Tank, “Imaging large-scale neural activity with cellular resolution in awake, mobile mice,” *Neuron*, vol. 56, no. 1, pp. 43–57, 2007.
- [39] D. J. Wallace, S. M. zum Alten Borgloh, S. Astori, Y. Yang, M. Bausen, S. Kügler, A. E. Palmer, R. Y. Tsien, R. Sprengel, J. N. D. Kerr, W. Denk, and M. T. Hasan, “Single-

- spike detection in vitro and in vivo with a genetic Ca²⁺ sensor,” *Nat. Methods*, vol. 5, no. 9, pp. 797–804, 2008.
- [40] M. B. Ahrens, M. B. Orger, D. N. Robson, J. M. Li, and P. J. Keller, “Whole-brain functional imaging at cellular resolution using light-sheet microscopy,” *Nat. Methods*, vol. 10, no. 5, pp. 413–20, 2013.
- [41] M. Tohmi, H. Kitaura, S. Komagata, M. Kudoh, and K. Shibuki, “Enduring critical period plasticity visualized by transcranial flavoprotein imaging in mouse primary visual cortex,” *J. Neurosci.*, vol. 26, no. 45, pp. 11775–11785, 2006.
- [42] Y. Sunaga, H. Yamaura, M. Haruta, T. Yamaguchi, M. Motoyama, Y. Ohta, H. Takehara, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, Y. Yoshimura, and J. Ohta, “Implantable imaging device for brain functional imaging system using flavoprotein fluorescence,” *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol. 55, no. 3, 2016.
- [43] Y. B. Sirotin, E. M. C. Hillman, C. Bordier, and A. Das, “Spatiotemporal precision and hemodynamic mechanism of optical point spreads in alert primates,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no. 43, pp. 18390–5, 2009.
- [44] T. Yamada, S. Umeyama, and K. Matsuda, “Separation of fNIRS signals into functional and systemic components based on differences in hemodynamic modalities,” *PLoS One*, vol. 7, no. 11, 2012.
- [45] 黒田隆男, イメージセンサの本質と基礎. コロナ社, 2012.
- [46] T. Kobayashi, M. Motoyama, H. Masuda, Y. Ohta, M. Haruta, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, H. Tamura, Y. Ishikawa, S. Shiosaka, and J. Ohta, “Novel implantable imaging system for enabling simultaneous multiplanar and multipoint analysis for fluorescence potentiometry in the visual cortex,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 38, no. 1, pp. 321–330, 2012.
- [47] S. M. Reppert and D. R. Wever, “Coordination of circadian timing system,” *Nature*, vol. 418, pp. 935–941, 2002.
- [48] W. J. Kim, L. Y. Jan, and Y. N. Jan, “Contribution of visual and circadian neural circuits to memory for prolonged mating induced by rivals,” *Nat. Neurosci.*, vol. 15, no. 6, pp. 876–83, 2012.
- [49] M. H. Hastings and M. Goedert, “Circadian clocks and neurodegenerative diseases: time to aggregate?,” *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 23, no. 5, pp. 880–7, 2013.
- [50] G. Storm, R. Henderson, J. E. D. Hurwitz, D. Renshaw, K. Findlater, and M. Purcell, “Extended dynamic range from a combined linear-logarithmic CMOS image sensor,” *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 41, no. 9, pp. 2095–2106, 2006.
- [51] O. Yadid-Pecht and E. R. Fossum, “Wide intrascene dynamic range CMOS APS using dual sampling,” *IEEE Trans. Electron Devices*, vol. 44, no. 10, pp. 1721–1723, 1997.
- [52] L. G. McIlrath, “A low-power low-noise ultrawide-dynamic-range CMOS imager with pixel-parallel A/D conversion,” *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 36, no. 5, pp. 846–

- 853, 2001.
- [53] D. X. D. Yang and A. El Gamal, "Comparative analysis of SNR for image sensors with enhanced dynamic range," in *Proc. SPIE 3649, Sensors, Cameras, and Systems for Scientific/Industrial Applications*, 1999, pp. 197–211.
- [54] N. Akahane, R. Ryuzaki, S. Adachi, K. Mizobuchi, and S. Sugawa, "A 200dB dynamic range iris-less CMOS image sensor with lateral overflow integration capacitor using hybrid voltage and current readout operation," in *2006 IEEE International Solid State Circuits Conference - Digest of Technical Papers*, 2006, pp. 1161–1170.
- [55] T. Yamaguchi, Y. Sunaga, M. Haruta, M. Motoyama, Y. Ohta, H. Takehara, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, and J. Ohta, "Fluorescence imaging under background light with a self-reset complementary metal–oxide–semiconductor image sensor," *J. Eng.*, vol. 1, no. 1, 2015.
- [56] K. Sasagawa, T. Yamaguchi, M. Haruta, Y. Sunaga, H. Takehara, H. Takehara, T. Noda, T. Tokuda, and J. Ohta, "An implantable CMOS image sensor with self-reset pixels for functional brain imaging," *IEEE Trans. Electron Devices*, vol. 63, no. 1, pp. 215–222, 2016.
- [57] S. Kavusi and A. El Gamal, "Quantitative study of high-dynamic-range image sensor architectures," in *Electronic Imaging 2004*, 2004, pp. 264–275.
- [58] A. Bermak, A. Bouzerdoum, and K. Eshraghian, "A vision sensor with on-pixel ADC and in-built light adaptation mechanism," *Microelectronics J.*, vol. 33, no. 12, pp. 1091–1096, 2002.
- [59] J. Yuan, H. Y. Chan, S. W. Fung, and B. Liu, "An activity-triggered 95.3 dB DR -75.6 dB THD CMOS imaging sensor with digital calibration," *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 44, no. 10, pp. 2834–2843, 2009.
- [60] D. Park, J. Rhee, and Y. Joo, "A wide dynamic-range CMOS image sensor using self-reset technique," *IEEE Electron Device Lett.*, vol. 28, no. 10, pp. 890–892, 2007.
- [61] S. Koppa, D. Park, Y. Joo, and S. Jung, "A 105.6dB DR and 65dB peak SNR self-reset CMOS image sensor using a Schmitt trigger circuit," in *Midwest Symposium on Circuits and Systems*, 2011.
- [62] J. Nakamura, *Image sensors and signal processing for digital still cameras*. CRC Press, 2005.
- [63] J. Ohta, *Smart CMOS image sensors and applications*. CRC Press, 2008.
- [64] B. A. Flusberg, A. Nimmerjahn, E. D. Cocker, E. A. Mukamel, R. P. J. Barretto, T. H. Ko, L. D. Burns, J. C. Jung, and M. J. Schnitzer, "High-speed, miniaturized fluorescence microscopy in freely moving mice," *Nat. Methods*, vol. 5, no. 11, pp. 935–938, 2008.
- [65] H. Takehara, A. Nagaoka, J. Noguchi, T. Akagi, H. Kasai, and T. Ichiki, "Lab-on-a-brain: Implantable micro-optical fluidic devices for neural cell analysis in vivo," *Sci.*

- Rep.*, vol. 4, pp. 1–6, 2014.
- [66] M. Mank, A. F. Santos, S. Drenberger, T. D. Mrsic-Flogel, S. B. Hofer, V. Stein, T. Hendel, D. F. Reiff, C. Levelt, A. Borst, T. Bonhoeffer, M. Hubener, and O. Griesbeck, “A genetically encoded calcium indicator for chronic in vivo two-photon imaging,” *Nat. Methods*, vol. 5, no. 9, pp. 805–811, 2008.
- [67] H. Tsutsui, S. Karasawa, Y. Okamura, and A. Miyawaki, “Improving membrane voltage measurements using FRET with new fluorescent proteins,” *Nat. Methods*, vol. 5, no. 8, pp. 683–685, 2008.
- [68] T. Yamaguchi, Y. Sunaga, M. Haruta, H. Takehara, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, and J. Ohta, “Improvement of power consumption and SNR of self-reset pixels for an implantable CMOS image sensor,” in *Extended Abstracts of the 2015 International Conference on Solid State Devices and Materials*, 2015, pp. 818–819.
- [69] T. Yamaguchi, H. Takehara, Y. Sunaga, M. Haruta, M. Motoyama, Y. Ohta, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, and J. Ohta, “Implantable self-reset CMOS image sensor and its application to hemodynamic response detection in living mouse brain,” *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol. 55, no. 4, 2016.
- [70] D. Attwell, A. M. Buchan, S. Charpak, M. Lauritzen, B. A. MacVicar, and E. A. Newman, “Glial and neuronal control of brain blood flow,” *Nature*, vol. 468, no. 7321, pp. 232–243, 2010.
- [71] S. Dimitrijević, *Understanding semiconductor devices*. Oxford University Press, 2000.
- [72] M. Haruta, C. Kitsumoto, Y. Sunaga, H. Takehara, T. S. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, and J. Ohta, “An implantable CMOS device for blood-flow imaging during experiments on freely moving rats,” *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol. 53, no. 4 SPEC. ISSUE, 2014.
- [73] A. Bhandari, F. Krahmer, and R. Raskar, “On unlimited sampling,” in *2017 International Conference on Sampling Theory and Applications (SampTA)*, 2017, pp. 31–35.
- [74] M. Cucuringu and H. Tyagi, “On denoising modulo 1 samples of a function,” *arXiv Prepr. arXiv1710.10210*, pp. 1–25, 2017.
- [75] R. Aronoff, F. Matyas, C. Mateo, C. Ciron, B. Schneider, and C. C. H. Petersen, “Long-range connectivity of mouse primary somatosensory barrel cortex,” *Eur. J. Neurosci.*, vol. 31, no. 12, pp. 2221–2233, 2010.
- [76] V. Sreenivasan, A. Kyriakatos, C. Mateo, D. Jaeger, and C. C. H. Petersen, “Parallel pathways from whisker and visual sensory cortices to distinct frontal regions of mouse neocortex,” *Neurophotonics*, vol. 4, no. 3, p. 31203, 2016.
- [77] T. Hirabayashi, D. Takeuchi, K. Tamura, and Y. Miyashita, “Microcircuits for hierarchical elaboration of object coding across primate temporal areas,” vol. 29, pp. 191–195, 2013.

- [78] A. H. Marblestone, B. M. Zamft, Y. G. Maguire, M. G. Shapiro, T. R. Cybulski, J. I. Glaser, D. Amodèi, P. B. Stranges, R. Kalhor, D. Dalrymple, D. Seo, E. Alon, M. M. Maharbiz, J. M. Carmena, J. M. Rabaey, E. S. Boyden, G. M. Church, and K. P. Kording, “Physical principles for scalable neural recording,” *Front. Comput. Neurosci.*, vol. 7, p. 137, 2013.
- [79] P. J. Rousche and R. A. Normann, “Chronic intracortical microstimulation (ICMS) of cat sensory cortex using the Utah intracortical electrode array,” *IEEE Trans. Rehabil. Eng.*, vol. 7, no. 1, pp. 56–68, 1999.
- [80] J. Scholvin, J. P. Kinney, J. G. Bernstein, C. Moore-Kochlacs, N. Kopell, N. Kopell, C. G. Fonstad, and E. S. Boyden, “Close-packed silicon microelectrodes for scalable spatially oversampled neural recording,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 63, no. 1, pp. 120–130, 2016.
- [81] B. Rubehn, C. Bosman, R. Oostenveld, P. Fries, and T. Stieglitz, “A MEMS-based flexible multichannel ECoG-electrode array,” *J. Neural Eng.*, vol. 6, no. 3, 2009.
- [82] H. Toda, T. Suzuki, H. Sawahata, K. Majima, Y. Kamitani, and I. Hasegawa, “Simultaneous recording of ECoG and intracortical neuronal activity using a flexible multichannel electrode-mesh in visual cortex,” *Neuroimage*, vol. 54, no. 1, pp. 203–12, 2011.
- [83] D. Khodagholy, J. N. Gelinas, T. Thesen, W. Doyle, O. Devinsky, G. G. Malliaras, and G. Buzsáki, “NeuroGrid: Recording action potentials from the surface of the brain,” *Nat. Neurosci.*, vol. 18, no. 2, pp. 310–315, 2015.
- [84] J. G. McCall, T. Kim, G. Shin, X. Huang, Y. H. Jung, R. Al-Hasani, F. G. Omenetto, M. R. Bruchas, and J. A. Rogers, “Fabrication and application of flexible, multimodal light-emitting devices for wireless optogenetics,” *Nat. Protoc.*, vol. 8, no. 12, pp. 2413–28, 2013.
- [85] J. Kim, A. Banks, Z. Xie, S. Y. Heo, P. Gutruf, J. W. Lee, S. Xu, K. I. Jang, F. Liu, G. Brown, J. Choi, J. H. Kim, X. Feng, Y. Huang, U. Paik, and J. A. Rogers, “Miniaturized flexible electronic systems with wireless power and near-field communication capabilities,” *Adv. Funct. Mater.*, vol. 25, no. 30, pp. 4761–4767, 2015.
- [86] K. Okabe, H. Jeewan, S. Yamagiwa, T. Kawano, M. Ishida, and I. 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, 2015.
- [87] R.-H. Kim, S. Kim, Y. M. Song, H. Jeong, T. Kim, J. Lee, X. Li, K. D. Choquette, and J. A. Rogers, “Flexible vertical light emitting diodes,” *Small*, vol. 8, no. 20, pp. 3123–8, 2012.
- [88] D. C. Rodger, J. D. Weiland, M. S. Humayun, and Y. Tai, “Scalable high lead-count parylene package for retinal prostheses,” vol. 117, pp. 107–114, 2006.

- [89] W. Li, D. C. Rodger, E. Meng, J. D. Weiland, M. S. Humayun, and Y. Tai, “Wafer-level parylene packaging with integrated RF electronics for wireless retinal prostheses,” vol. 19, no. 4, pp. 735–742, 2010.
- [90] F. Axisa, D. Brosteaux, E. De Leersnyder, F. Bossuyt, J. Vanfleteren, B. Hermans, and R. Puers, “Biomedical stretchable systems using mid based stretchable electronics technology,” *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. - Proc.*, pp. 5687–5690, 2007.
- [91] R.-H. Kim, D.-H. Kim, J. Xiao, B. H. Kim, S.-I. Park, B. Panilaitis, R. Ghaffari, J. Yao, M. Li, Z. Liu, V. Malyarchuk, D. G. Kim, A.-P. Le, R. G. Nuzzo, D. L. Kaplan, F. G. Omenetto, Y. Huang, Z. Kang, and J. A. Rogers, “Waterproof AllInGaP optoelectronics on stretchable substrates with applications in biomedicine and robotics,” *Nat. Mater.*, vol. 9, no. 11, pp. 929–37, 2010.
- [92] H.-J. Chung, M. S. Sulkin, J.-S. Kim, C. Goudeseune, H.-Y. Chao, J. W. Song, S. Y. Yang, Y.-Y. Hsu, R. Ghaffari, I. R. Efimov, and J. A. Rogers, “Stretchable, multiplexed pH sensors with demonstrations on rabbit and human hearts undergoing ischemia,” *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 3, no. 1, pp. 59–68, 2014.
- [93] T. Stieglitz, M. Schuettler, and J. Meyer, “Micromachined, polyimide-based devices for flexible neural interfaces,” *Biomed. Microdevices*, vol. 2, no. 4, pp. 283–294, 2000.
- [94] J. Liu, T.-M. Fu, Z. Cheng, G. Hong, T. Zhou, L. Jin, M. Duvvuri, Z. Jiang, P. Kruskal, C. Xie, Z. Suo, Y. Fang, and C. M. Lieber, “Syringe-injectable electronics,” *Nat. Nanotechnol.*, vol. 10, no. 7, pp. 629–636, 2015.
- [95] K. Fukuda, Y. Takeda, Y. Yoshimura, R. Shiwaku, L. T. Tran, T. Sekine, M. Mizukami, D. Kumaki, and S. Tokito, “Fully-printed high-performance organic thin-film transistors and circuitry on one-micron-thick polymer films,” *Nat. Commun.*, vol. 5, p. 4147, 2014.
- [96] S. Takeuchi, D. Ziegler, Y. Yoshida, K. Mabuchi, and T. Suzuki, “Parylene flexible neural probes integrated with microfluidic channels,” *Lab on a chip*, vol. 5, no. 5, pp. 519–23, 2005.
- [97] J. H. Lee, H. S. Kim, J. H. Kim, and S.-H. Lee, “Soft implantable microelectrodes for future medicine: prosthetics, neural signal recording and neuromodulation,” *Lab Chip*, vol. 16, pp. 959–976, 2016.
- [98] Y. Sun, S. P. Lacour, R. A. Brooks, N. Rushton, J. Fawcett, and R. E. Cameron, “Assessment of the biocompatibility of photosensitive polyimide for implantable medical device use,” *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, vol. 90A, no. 3, pp. 648–655, 2009.
- [99] C. Hassler, R. P. Von Metzen, P. Ruther, and T. Stieglitz, “Characterization of parylene C as an encapsulation material for implanted neural prostheses,” *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.*, vol. 93, no. 1, pp. 266–274, 2010.
- [100] D.-H. Kim, N. Lu, R. Ghaffari, Y.-S. Kim, S. P. Lee, L. Xu, J. Wu, R.-H. Kim, J. Song,

- Z. Liu, J. Viventi, B. de Graff, B. Elolampi, M. Mansour, M. J. Slepian, S. Hwang, J. D. Moss, S.-M. Won, Y. Huang, B. Litt, and J. A. Rogers, “Materials for multifunctional balloon catheters with capabilities in cardiac electrophysiological mapping and ablation therapy.,” *Nat. Mater.*, vol. 10, no. 4, pp. 316–23, 2011.
- [101] A. H. Park, S. H. Lee, C. Lee, J. Kim, H. E. Lee, S. B. Paik, K. J. Lee, and D. Kim, “Optogenetic mapping of functional connectivity in freely moving mice via insertable wrapping electrode array beneath the skull,” *ACS Nano*, vol. 10, no. 2, pp. 2791–2802, 2016.
- [102] S. Kumagai, N. Fukuda, H. Tajima, and M. Sasaki, “Photoresist spray coating using a shield plate with an aperture for uniform deposition onto trench-type three-dimensional microdevice structures,” *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol. 51, no. 2 PART 2, pp. 2–7, 2012.
- [103] T. Yamaguchi, M. Shibata, S. Kumagai, and M. Sasaki, “Thermocouples fabricated on trench sidewall in microfluidic channel bonded with film cover,” *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol. 54, no. 3, p. 30219, 2015.
- [104] X. Fan, “Wafer Level Packaging (WLP): Fan-in, fan-out and three-dimensional integration,” *2010 11th Int. Conf. Therm. Mech. Multi-Physics Simulation, Exp. Microelectron. Microsystems, EuroSimE 2010*, 2010.
- [105] T. A. Harder, T.-J. Yao, Q. He, C.-Y. Shih, and Y.-C. Tai, “Residual stress in thin-film parylene-c,” *Tech. Dig. MEMS 2002 IEEE Int. Conf. Fifteenth IEEE Int. Conf. Micro Electro Mech. Syst. (Cat. No.02CH37266)*, pp. 1–4, 2002.
- [106] C. Y. Hsieh, C. S. Chen, W. A. Tsou, Y. T. Yeh, K. A. Wen, and L. Fan, “A flexible mixed-signal/RF CMOS technology for implantable electronics applications,” *J. Micromechanics Microengineering*, vol. 20, no. 4, p. 45017, 2010.
- [107] K. Sasagawa, T. Yamaguchi, M. Haruta, Y. Sunaga, Y. Ohta, H. Takehara, H. Takehara, T. Noda, T. Tokuda, and J. Ohta, “An implantable needle shape image sensor with an on-chip thinned LED,” in *2016 International Conference on Solid State Devides and Materials(SSDM2016)*, 2016.
- [108] A. Devor, A. K. Dunn, M. L. Andermann, I. Ulbert, D. A. Boas, and A. M. Dale, “Coupling of total hemoglobin concentration, oxygenation, and neural activity in rat somatosensory cortex,” *Neuron*, vol. 39, no. 2, pp. 353–359, 2003.
- [109] A. Grinvald, E. Lieke, R. D. Frostig, C. D. Gilbert, and T. N. Wiesel, “Functional architecture of cortex revealed by optical imaging of intrinsic signals.,” *Nature*, vol. 324, no. 6095, pp. 361–4, 1986.
- [110] S. Lee, Y. Inoue, D. Kim, A. Reuveny, K. Kuribara, T. Yokota, J. Reeder, M. Sekino, T. Sekitani, Y. Abe, and T. Someya, “A strain-absorbing design for tissue–machine interfaces using a tunable adhesive gel,” *Nat. Commun.*, vol. 5, pp. 1–8, 2014.
- [111] H. Hayami, H. Takehara, K. Nagata, M. Haruta, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, and J. Ohta, “Wireless image-data transmission from an implanted image sensor through a

- living mouse brain by intra body communication,” *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol. 55, no. 4, 2016.
- [112] H. Takehara, H. Hayami, K. Nagata, Y. Ohta, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, and J. Ohta, “Implantable micro-sized image sensor for data transmission with intra-vital optical communication,” *J. Eng.*, vol. 2017, pp. 2–4, 2016.
- [113] A. N. Yaroslavsky, P. C. Schulze, I. V. Yaroslavsky, R. Schober, F. Ulrich, and H. J. Schwarzmaier, “Optical properties of selected native and coagulated human brain tissues in vitro in the visible and near infrared spectral range,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 47, no. 12, pp. 2059–2073, 2002.