

論文内容の要旨

博士論文題目

生体埋植 CMOS イメージセンサの空間分解能の向上と細胞外電位計測機能の 搭載に関する研究

(Improvement of spatial resolution and integration of extracellular recording in an
implantable CMOS image sensor)

氏名 杉江 謙治

(論文内容の要旨)

脳機能解明のために神経細胞の活動を計測する様々なデバイスが開発されている。その一つである生体埋植 CMOS イメージセンサは、(1) コンタクトイメージングによるレンズレス構成のため小型・軽量であること、(2) CMOS イメージセンサは半導体集積回路であるため電気計測など他の機能をオンチップ集積化できること、等の特長を有している。(1)は利点であると同時に、観察対象がセンサから離れるに従い空間分解能が劣化する課題がある。また(2)については、その特長を活かした報告はなされていない。本研究では生体埋植 CMOS イメージセンサの高性能化と高機能化に向け、角度選択画素による空間分解能劣化の低減および神経アンプ機能の集積化による細胞外電位計測機能の実現を目的とした。

画素が検出する入射光角度を狭めて空間分解能を向上させるため、生体埋植 CMOS イメージセンサ専用に角度選択画素を開発した。角度選択画素は1つの開口部を4つのフォトダイオード (PD) が共有している。画素中の Al 配線層により垂直入射光を遮光し、斜め入射光が選択的に検出され、通常画素より入射光が絞られる。PD ごとに画素分離することで1フレームから4枚の視差像が取得できる。機能実証のために、蛍光ビーズ(直径: 15 μm)を観察対象とした画像の復元を行った。画像復元にはデコンボリューション手法を用いた。ビーズ像の半値幅は通常画素と角度選択画素を用いた場合でそれぞれ 55 μm と 35 μm であり、60 μm 程度離れた位置の蛍光ビーズ像の復元において約 20 μm 空間分解能が改善した。この結果は細胞体程度のスケールで空間分解能の向上ができることを示している。

イメージングと細胞外電位の同時計測を達成するデバイスは、両計測手法の相補的な関係のために、神経活動のより詳細な理解を助ける。本研究では、神経アンプと生体埋植 CMOS イメージセンサを同一チップ上に実現した生体埋植マルチモーダルセンサを試作した。神経アンプは局所場電位や活動電位などの細胞外電位が計測可能な 500 mHz - 4 kHz 帯域で増幅率 39 dB を達成し、入力換算雑音電圧 5 μVrms を実現した。作製したセンサを用いて in vivo 実験でのイメージングと細胞外電位の同時計測を行った。なお、動物実験は奈良先端科学技術大学院大学動物実験倫理規定に準拠して行った。イメージセンサが ON の時、1 kHz 以上で観察される振幅スペクトルピークは 1 μV 以下であり、振幅 100 μV 以上の細胞外電位に比べて十分低く、本センサによりイメージングと細胞外電位の同時計測が可能であることを示した。

レンズや細胞外電位計測デバイスを新たに追加することなく、生体埋植 CMOS イメージセンサの空間分解能の向上と細胞外電位計測機能の搭載を実証した。本デバイスによりマウスへの負担を増加させることなく脳領域のより詳細な理解が可能となることが期待される。

(論文審査結果の要旨)

脳機能解明のために神経細胞の活動を計測する様々なデバイスが開発されている。その一つである生体埋植 CMOS イメージセンサは、(1) コンタクトイメージングによるレンズレス構成のため小型・軽量であること、(2) CMOS イメージセンサは半導体集積回路であるため電気計測など他の機能をオンチップ集積化できること、等の特長を有している。(1)は利点であると同時に、観察対象がセンサから離れるに従い空間分解能が劣化する課題がある。また(2)については、その特長を活かした報告はなされていない。本研究では生体埋植 CMOS イメージセンサの高性能化と高機能化に向け、角度選択画素による空間分解能劣化の低減および神経アンプ機能集積化による細胞外電位計測機能実現を目的とした。

画素が検出する入射光角度を狭めて空間分解能を向上させるため、生体埋植 CMOS イメージセンサ専用角度選択画素を開発した。角度選択画素は1つの開口部を4つのフォトダイオード (PD) が共有している。画素中の AI 配線層により垂直入射光を遮光し、斜め入射光が選択的に検出され、通常画素より入射光が絞られる。PD ごとに画素分離することで1フレームから4枚の視差像が取得できる。機能実証のために、蛍光ビーズ(直径: 15 μm)を観察対象とした画像の復元を行った。画像復元にはデコンボリューション手法を用いた。ビーズ像の半値幅は通常画素と角度選択画素を用いた場合でそれぞれ 55 μm と 35 μm であり、60 μm 程度離れた位置の蛍光ビーズ像の復元において約 20 μm 空間分解能が改善した。この結果は細胞体程度のスケールで空間分解能の向上ができることを示している。

イメージングと細胞外電位の同時計測を達成するデバイスは、両計測手法の相補的な関係のために、神経活動のより詳細な理解を助ける。本研究では、神経アンプと生体埋植 CMOS イメージセンサを同一チップ上に実現した生体埋植マルチモーダルセンサを試作した。神経アンプは局所場電位や活動電位などの細胞外電位が計測可能な 500 mHz - 4 kHz 帯域で増幅率 39 dB を達成し、入力換算雑音電圧 5 μVrms を実現した。作製したセンサを用いて in vivo 実験でのイメージングと細胞外電位の同時計測を行った。なお、動物実験は奈良先端科学技術大学院大学動物実験倫理規定に準拠して行った。イメージセンサが ON の時、1 kHz 以上で観察される振幅スペクトルピークは 1 μV 以下であり、振幅 100 μV 以上の細胞外電位に比べて十分低く、本センサによりイメージングと細胞外電位の同時計測が可能であることを示した。

レンズや細胞外電位計測デバイスを新たに追加することなく、生体埋植 CMOS イメージセンサの空間分解能の向上と細胞外電位計測機能の搭載を実証した。本デバイスによりマウスへの負担を増加させることなく脳領域のより詳細な理解が可能となることが期待される。今後本技術を発展させることで、様々な生体計測への展開が可能であり、その成果は、学術的に新しい知見を見出していると判断され、審査委員一同は、本論文が博士(工学)の学位論文として価値あるものと認めた。