

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 24 日現在

機関番号：14603

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22800044

研究課題名（和文） 人工視覚への応用を目指した光による双方向情報伝達技術の創成

研究課題名（英文） Creation of an interactive communication technology by a light for an artificial vision

研究代表者

小林 琢磨 (KOBAYASHI TAKUMA)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・研究員

研究者番号：80582288

研究成果の概要（和文）：光検出半導体素子アレイと発光素子を備え、神経活動を可視化、誘発・抑制するための極小の脳内埋植型 CMOS デバイスを設計・試作した。培養神経細胞、及び、自由行動下動物の脳皮質視覚野においてデバイスを運用するためのシステムを構築し、実際に神経細胞の機能解析を行うことを可能とした。

研究成果の概要（英文）：To visualize, evoked and suppress a neural activity, a tiny implantable CMOS (complementary metal-oxide semiconductor) device with an optical sensing array and the luminous elements was designed and developed. To use the device with the cultured neurons and the visual cortex of a freely-moving animal, a system was constructed and able to really analyze the function of neural cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,260,000	378,000	1,638,000
2011 年度	1,160,000	348,000	1,508,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,420,000	726,000	3,146,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合基盤脳科学

キーワード：CMOS イメージセンサ、脳内埋植型デバイス、医用生体工学、脳機能解析、電気生理、optical imaging、視覚野、人工視覚

## 1. 研究開始当初の背景

視覚を回復するための人工視覚デバイスには以下の課題がある。(1)金属電極の低耐久性、(2)刺激の低空間分解能、(3)高侵襲性、(4)刺激の調律が困難、(5)刺激範囲が狭い、等である。これらの課題を解決するため、(1)光で、(2)極小な LSI チップで、(3)神経細胞を傷つけない構造で、(4)刺激と同時に測定し、(5)複数のデバイスを用いる新しい人工視覚デバイスのための技術開発を決心した。

## 2. 研究の目的

自由行動下動物の脳内で、低侵襲的に光によって神経細胞と双方向情報交換可能な技術の開発を目指した。

## 3. 研究の方法

(1)光検出半導体素子アレイと発光素子を備えた脳内埋植型 CMOS デバイスを設計・試作し、神経活動を可視化することを試みた。

(2)発光素子により神経活動を誘起・抑制することが可能な CMOS デバイスを設計・試作することを目指した。

#### 4. 研究成果

(1) 試作したデバイスを運用するための制御基板・中継基板・解析ソフトなどを製作し、新規 real-time imaging system を構築した。この system を運用してマウス大脳皮質から単離した培養神経細胞の活動を電位蛍光測定により光学的に可視化することに成功した。また同様に、自由行動下マウス大脳皮質視覚野の活動を可視化することに成功した。

(2) 光感受性遺伝子を発現する神経細胞を光刺激・光反応させるためのマイクロ LED アレイデバイスを試作することに成功した。

(3) 上記(1)、(2)で試作したデバイスを実際に生体脳内で運用することにより、光によって神経細胞とコミュニケーションすることができる。この新しい脳機能解析技術は脳科学の発展に寄与し、将来新しい脳刺激型人工視覚デバイスの開発につながるものと期待している。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 14 件)

① J. Ohta, **T. Kobayashi** (他 3 名, 2 番目), “Brain neural activity measurement with implantable imaging devices,” *IEICE Technical Report*, 111(197), pp.13-17, (2012), 査読有

② T. Tokuda, H. Kimura, T. Miyatani, Y. Maezawa, **T. Kobayashi** (他 3 名, 5 番目), “CMOS on-chip bio-imaging sensor with integrated micro light source array for optogenetics,” *Electron. Lett.* 48(6), pp.312-314, (2012), 査読有

③ K. Sasagawa, K. Ando, **T. Kobayashi**, (他 6 名, 3 番目), “Complementary metal-oxide-semiconductor image sensor with micro chamber array for fluorescent beads counting,” *Jpn. J. Appl. Phys.* 51(2), pp.02BL01, (2012), 査読有

④ A. Nakajima, H. Kimura, Y. Sawadsaringkam, Y. Maezawa, **T. Kobayashi** (他 6 名, 5 番目) “CMOS Image Sensor Integrated with Micro-LED and Multielectrode Arrays for the Patterned Photostimulation and Multichannel Recording of Neuronal Tissue,” *Optic Express*, Vol.20(6), pp.6097-6108, (2012), 査読有

⑤ Y. Sawadsaringkam, H. Kimura, Y.

Maezawa, A. Nakajima, **T. Kobayashi** (他 4 名, 5 番目), “CMOS On-Chip Optoelectronic Neural Interface Device with Integrated Light Source for Optogenetics,” *Journal of Physics: Conference Series (JPCS)*, 352, 12004, (2012), 査読有

⑥ 太田淳, **小林琢磨** (他 3 名, 2 番目), “最先端半導体技術応用バイオメディカルデバイス,” *電気学会論文誌 E (センサ・マイクロマシン部門誌)*, 131(12), pp.404-408, (2011), 査読有

⑦ **T. Kobayashi** (他 9 名, 1 番目) “Functional neuroimaging by using implantable CMOS multimodal device in freely-moving mouse,” *Proc. IEEE BioCAS*, 10-12 Nov. 2011, pp. 110-113, (2011), 査読有

⑧ T. Noda, Pan Yi-Li, A. Tagawa, **T. Kobayashi** (他 7 名, 4 番目), “Development of in situ Imaging Probe for Surgical Operation of Deep Brain Stimulation,” *IEEJ Trans. EIS*, 131(12), pp.427-428, (2011), 査読有

⑨ J. Ohta, A. Tagawa, **T. Kobayashi** (他 3 名, 3 番目), “Implantable Distributed Biomedical Photonic Devices,” *Sensors and Materials*, 23(7), pp.369-379, (2011), 査読有

⑩ J. Ohta, **T. Kobayashi** (他 3 名, 2 番目), “CMOS Imaging Devices for Biomedical Applications,” *IEICE TRANS. Commun.*, E94-B, 9, pp.2454-2460, (2011), 査読有

⑪ 笹川清隆, 松田隆志, デイビス ピーター, 張兵, 李可人, **小林琢磨** (他 3 名, 6 番目), “マウス脳を媒体とするイメージセンサ信号の無線伝送,” *映像情報メディア学会技術報告・情報センシング研究会*, 35(28), pp.IST2011-45, (2011), 査読有

⑫ K. Sasagawa, K. Ando, **T. Kobayashi** (他 6 名, 3 番目), “An Implantable CMOS Image Sensor with Light Guide Array Structure and Fluorescent Filter,” *Proc. International Image Sensor Workshop(IISW2011)*, R25, 査読有

⑬ **T. Kobayashi** (他 9 名, 1 番目), “Potentiometric Dye Imaging for Pheochromocytoma and Cortical Neurons with a Novel Measurement System Using an Integrated Complementary Metal-Oxide Semiconductor Imaging Device,” *Jpn. J. Appl. Phys.*, 49, 117001 pp.1-7, (2010), 査読有

⑭ **T. Kobayashi** (他 2 名, 1 番目), “Coordinated regulation of dorsal bone morphogenetic protein 4 and ventral Sonic hedgehog signaling specifies the dorso-ventral polarity in the optic vesicle and governs ocular morphogenesis through fibroblast growth factor 8 upregulation,” *Dev Growth Differ.* 52(4), pp.351-363, (2010), 査読有

[学会発表] (計 4 8 件)

1. 岡林大恭, 安藤圭祐, **小林琢磨**(他 4 名), “ライトガイドアレイ構造による蛍光イメージング励起光除去特性の向上”平成 24 年電気学会全国大会,2012.3.23,広島工業大学

2. 宮谷友彰, 木村大志, Yosmongkol Sawadsaringkarn, 前澤安代, **小林琢磨**(他 4 名), “オプトジェネティクス応用のための光源アレイ搭載型 CMOS イメージセンサ”平成 24 年電気学会全国大会,2012.3.23, 広島工業大学

3. 橋本力, 増田博之, **小林琢磨**(他 4 名), “脳活動多点同時測定用 CMOS イメージセンサの開発”第 59 回 応用物理学関係連合講演会,2012.3.16,早稲田大学

4. Sawadsaringkarn Yosmongkol, 木村大志, 前澤安代, **小林琢磨**(他 4 名), “オプトジェネティクス研究への応用をめざした個片 LED 搭載型神経刺激計測デバイス”第 59 回 応用物理学関係連合講演会,2012.3.18,早稲田大学

5. 笹川清隆, 安藤圭祐, **小林琢磨**(他 6 名), “蛍光ビーズ計数用 CMOS イメージセンサの試作”第 59 回 応用物理学関係連合講演会,2012.3.15,早稲田大学

6. 春田牧人, **小林琢磨**(他 4 名), “広範囲

脳機能イメージング用埋植型 CMOS デバイスの開発”BMS 研究会,2012.3.14,東京医科歯科大学

7. 増田博之, **小林琢磨**(他 4 名), “埋込型脳機能 CMOS センサの蛍光検出性能向上と多点計測化”第 10 回関西学生研究論文講演会,2012.3.7,奈良先端科学技術大学院大学

8. **T. Kobayashi** (他 11 名), “Dual imaging system using an implantable device to visualize the neural activities in both visual hemispheres of freely-moving mouse”第 34 回日本分子生物学会年会,2011.12.13,パシフィコ横浜

9. **小林琢磨**(他 5 名), “バイオメディカルフォトニクス LSI による神経活動イメージング 一細胞から脳まで”CREST 第 4 回公開シンポジウム「光・光量子科学技術の新展開」,2011.12.2,日本科学未来館

10. Y. Sawadsaringkarn, H. Kimura, Y. Maezawa, A. Nakajima, **T. Kobayashi**(他 4 名), “A CMOS On-Chip Neural Interface Device with an Integrated Light Source for Optogenetics”The Asia-Pacific Interdisciplinary Research Conference 2011,2011.11.18,Toyohashi University of Technology

11. 木村大志, Y. Sawadsaringkarn, 中島新, **小林琢磨**(他 4 名), “オプトジェネティクス応用を目指したマルチファンクショナル CMOS イメージセンサ”情報センシング研究会(IST) 2011 International Image Sensor Workshop,2011.11.18,機械振興会館

12. T. Tokuda, H. Kimura, Y. Sawadsaringkarn, Y. Maezawa, **T. Kobayashi**(他 3 名), “CMOS-based on-chip intelligent neural stimulation / imaging device with an integrated micro light emitter array for optogenetics”Neuroscience2011,2011.11.13,Washington DC, USA

13. **T. Kobayashi**(他 8 名), “Potential fluorescent imaging for on-chip cultured neurons, acute slice, and visual cortex by

using an implantable imaging device”  
Neuroscience2011, 2011.11.13,  
Washington DC, USA

14. **T. Kobayashi** (他 9 名) , “Functional Neuroimaging by Using an Implantable CMOS Multimodal Device in a Freely-Moving Mouse” Biomedical Circuits and Systems Conference 2011, 2011.11.11, San Diego, USA

15. M. Haruta, **T. Kobayashi** (他 4 名) , “Development of a CMOS-based implantable imaging device for wide-area brain imaging” GIST/NAIST/NCTU joint symposium on advanced materials, 2011.11.7, GIST, Korea

16. K. Sasagawa, H. Masuda, A. Tagawa, **T. Kobayashi** (他 3 名) , “Micro CMOS Image Sensor for Multi-area Imaging” 19th IFIP/IEEE International Conference on Very Large Scale Integration, 2011.10.3, Royal Plaza Hotel, 香港

17. 太田淳, 笹川清隆, **小林琢磨** (他 7 名) , “生体内埋植マイクロコミュニケーター ～超低侵襲生体・半導体インターフェイスデバイスを目指して～” 情報センシング研究会, 2011.9.30, 機械振興会館

18. A. Nakajima, **T. Kobayashi** (他 6 名) , “A novel CMOS image sensor with on-chip micro LED array for spatiotemporally controlled light stimulation and on-chip imaging of a neuronal tissue” 2011 International Conference on Solid State Devices and Materials, 2011.9.29, WINC AICHI 愛知

19. K. Sasagawa, K. Ando, **T. Kobayashi** (他 5 名) , “CMOS image sensor for fluorescent beads counting” 2011 International Conference on Solid State Devices and Materials, 2011.9.29, WINC AICHI 愛知

20. T. Tokuda, H. Kimura, Y. Sawadsaringkarn, Y. Maezawa, **T. Kobayashi** (他 3 名) , “CMOS bioimage sensor with integrated micro light source array for optogenetics” 第 26 回生体・生理工学シンポジウム, 2011.9.21, 立命館草

津キャンパス

21. 木村大志, Y. Sawadsaringkarn, 中島新, **小林琢磨** (他 4 名) , “CMOS Image Sensor with an Integrated Micro Light Source Array for On-Chip Biosensing Applications” 第 12 回情報フォトンクス研究グループ研究会(秋合宿), 2011.9.15, 神戸セミナーハウス

22. 増田博之, **小林琢磨** (他 4 名) , “Distribution image sensors by a few wires for multi area sensing in a brain” 第 12 回情報フォトンクス研究グループ研究会(秋合宿), 2011.9.15, 神戸セミナーハウス

23. **小林琢磨** (他 10 名) , “Investigation of detectability of a biomedical photonic LSI (BpLSI) device for voltage-sensitive dye imaging of mouse visual cortex” 第 34 回日本神経科学大会, 2011.9.15, パシフィコ横浜

24. 徳田崇, 木村大志, Y. Sawadsaringkarn, 前澤安代, 中島新, **小林琢磨** (他 3 名) , “CMOS-based intelligent neural interface device for Optogenetics” 第 34 回日本神経科学大会, 2011.9.15, パシフィコ横浜

25. K. Sasagawa, T. Matsuda, P. Davis, Z. B. K. Li, **T. Kobayashi** (他 3 名) , “Wireless Intra-Brain Communication for Image Transmission through Mouse Brain” , 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2011.9.1, Copley Place, Boston USA

26. 木村大志, Y. Sawadsaringkarn, 中島新, **小林琢磨** (他 4 名) , “オプトジェネティクス応用を目指したマイクロ光源アレイ搭載 CMOS バイオイメージセンサ” 第 72 回応用物理学会学術講演会, 2011.8.30, 山形大学

27. 笹川清隆, 松田隆志, ピーター デイビス, 張兵, 李可人, **小林琢磨** (他 3 名) , “無線脳内通信によるマウス脳内画像伝送” 2011 年映像情報メディア学会年次大会, 2011.8.26, 成蹊大学

28. 笹川清隆, 松田隆志, デイビス ピーター, 張 兵, 李 可人, 小林琢磨 (他 3 名), “マウス脳を媒体とするイメージセンサ信号の無線伝送” 映像情報メディア学会技術報告・情報センシング研究会, 2011.7.21, 広島工業大学 五日市キャンパス
29. T. Kobayashi (他 11 名), “Voltage-sensitive dye imaging for primary cultured neurons, acute slice of cerebral cortex, and visual cortex by using a biomedical photonic LSI (BpLSI) device” 8th IBRO2011 world congress of neuroscience, 2011.7.14, Viale Filippo Strozzi, Firenze, Italy
30. 中島新, 小林琢磨 (他 6 名), “マウス脳スライスをを用いた電気生理実験のための光電位計測 CMOS イメージセンサ” 電気学会 E 部門 バイオ・マイクロシステム研究会, 2011.5.30, 豊橋技科大
31. 安藤圭祐, 小林琢磨 (他 4 名), “ライトガイドアレイ構造による生体蛍光イメージングの高空間分解能化” 情報センシング研究会, 2011.5.27, 森戸記念館
32. Y. Sawadsaringkarn, 小林琢磨 (他 4 名), “二色フィルタ搭載蛍光観察バイオメディカルフォトニック LSI” 第 58 回応用物理学関係連合講演会, 2011.3.26 神奈川工科大学
33. Y. Sawadsaringkarn, T. Kobayashi (他 4 名), “CMOS-based Biomedical Photonic LSI (BpLSI) for dual-color on-chip bioimaging” 6th International Conference on Molecular Electronics and Bioelectronics, 2011.3.16, 仙台国際センター
34. 水田裕樹, 田川礼人, 小林琢磨 (他 8 名), “埋込型脳機能イメージングシステムの画質向上に関する研究” 第 9 回関西学生研究論文講演会, 2011.3.10, 大阪大学
35. 種子田浩志, 水田裕樹, 田川礼人, 小林琢磨 (他 8 名), “生体内蛍光イメージングの高解像度化に向けたライトガイドアレイ搭載 CMOS センサの開発” 第 9 回関西学生研究論文講演会, 2011.3.10, 大阪大学
36. 笹川清隆, 安藤圭祐, 種子田浩志, 水田裕樹, 田川礼人, 小林琢磨 (他 3 名), “In-vivo脳神経蛍光イメージング用ライトガイドアレイ搭載 CMOS イメージセンサ” 光エレクトロニクス研究会 (信学技報), 2011.3.4, 機械振興会館
37. 小林琢磨 (他 10 名), “バイオメディカルフォトニック LSI による神経細胞の電位イメージング” 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会, 2010.12.7, 神戸ポートアイランド
38. 野田俊彦, 小林琢磨 (他 6 名), “脳機能計測用バイオメディカルフォトニック LSI の開発と機能評価” CREST「光・光量子科学技術の新展開」領域の第 3 回公開シンポジウム, 2010.11.26, 日本科学未来館
39. 小林琢磨 (他 10 名), “BpLSI デバイスをを用いた培養神経細胞、脳スライス、視野での電位感受性色素イメージング” 第 3 回センシングアーキテクトシンポジウム, 2010.10.21, 名古屋国際センター.
40. 荒木正介, 小林琢磨 (他 2 名), “脊椎動物の眼胞発生と背腹軸の役割” 第 81 回日本動物学会大会, 2010.9.25, 東京大学駒場キャンパス
41. 小林琢磨 (他 10 名), “バイオメディカルフォトニック LSI による培養神経細胞のオンチップ電位感受性色素イメージング” 第 25 回生体・生理工学シンポジウム, 2010.9.24, 岡山大学
42. 小林琢磨 (他 10 名), “バイオメディカルフォトニック LSI による生体脳視野における神経細胞の電位イメージング” 第 71 回応用物理学学会, 2010.9.16, 長崎大学
43. T. Kobayashi (他 9 名), “Potentiometric dye imaging for cortical neurons with a novel measurement system using a implantable CMOS imaging device” Neuro 2010, 2010.9.3, 神戸コンベンションセンター.
44. 田川礼人, 水田裕樹, 種子田浩志, 小林

**琢磨** (他 4 名), “脳深層部機能計測用埋込型スマート CMOS イメージセンサ” 情報センシング研究会, 2010.5.31, 東京大学本郷キャンパス.

45. 田川礼人, **小林琢磨** (他 4 名), “脳深層部機能計測用マルチファンクショナル CMOS イメージセンサの開発” 学会会議会議シンポジウム, 2010.4.9, 日本学会会議講堂.

46. **T. Kobayashi** (他 9 名), “Potentiometric dye imaging for pheochromocytoma and cortical neurons with a novel complementary metal-oxide semiconductor imaging sensor.” 39th Annual Neural Interfaces Conference, NIH Beyond Brain Machine Interface Workshop: From Senses to Cognition 2010.6.21-23, Long Beach Convention Center, USA

47. **小林琢磨** (他 9 名), “Time-lapse imaging of neuronal activity of brain’s cortical neurons using biomedical photonic LSI” 分子科学研究所研究会「広がるロドプシンの仲間から“何がわかるか” “何をもたらすか”」, 2010.3.23, 岡崎コンファレンスセンター

48. **小林琢磨** (他 8 名), “バイオメディカルフォトニック LSI による培養神経細胞のオンチップ電位イメージング” 第 57 回応用物理学関係連合講演会, 2010.3.17, 東海大学 平塚キャンパス

〔図書〕 (計 2 件)

①**小林琢磨**, 野田俊彦, 笹川清隆, 徳田崇, 塩坂貞夫, 太田淳 “マウス脳内イメージング”、OPTRONICS 10 月号、pp.99-104、(2011)

②笹川清隆, **小林琢磨**, 野田俊彦, 徳田崇, 太田淳 “脳内埋植 CMOS イメージセンサ”、機能材料 2 月号、pp.24-32、(2011)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 生体光双方向情報交換システム及び該システムの制御方法  
発明者: **小林琢磨**、石川保幸、塩坂貞夫、太田淳

権利者: **小林琢磨**、石川保幸、塩坂貞夫、太田淳

種類: 特許

番号: 特願 2010-245186

出願年月日: 2010 年 11 月 1 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

<招待講演 (計 5 件)>

①太田淳, **小林琢磨** (他 3 名), “埋植イメージングデバイスによる脳内神経活動計測,” 集積回路研究会, 2012 年 3 月 26 日, 大阪大学銀杏会館

②K. Sasagawa, **T. Kobayashi** (他 6 名), “Implantable CMOS sensor for in-vivo brain imaging of freely moving mouse,” CMOS Emerging Technologies 2011, 2011 年 6 月 15 日, Hilton Resort & Spa, Whistler CANADA

③徳田崇, 笹川清隆, 野田俊彦, **小林琢磨**, 太田淳, “CMOS チップ搭載生体埋め込みデバイスの開発,” 第 1 回プラズマ医療・健康産業シンポジウム, 2011 年 3 月 15 日, 大阪大学中之島センター

④**小林琢磨** (他 4 名), “新たな癌マーカーと次世代蛍光センサーによる自動癌診断装置の開発,” 経済産業省近畿経済産業局支援事業 第 25 回バイオ技術シーズ公開会, 2010 年 12 月 6 日, 近畿バイオインダストリー振興会議 大阪科学技術センター

⑤**小林琢磨** “大脳皮質一次視覚野における神経活動の LSI センサによるタイムラプスイメージング” 第 10 回日本光学会 (応用物理学会) 情報フォトリクス研究グループ研究会, 2009.9.28, ウッディパル余呉

<広報>

・日経産業新聞 (7 面)、2011 年 3 月 9 日

<ホームページ等>

<http://mswebs.naist.jp/LABs/pdslab/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 琢磨 (KOBAYASHI TAKUMA)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・研究員

研究者番号: 80582288