

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：14603

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26630186

研究課題名(和文) Smart Skull BMI技術に向けた頭蓋貫通プローブ技術の基礎実証

研究課題名(英文) Fabrication and demonstration of probe device toward Smart Skull technology

研究代表者

徳田 崇 (Tokuda, Takashi)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・准教授

研究者番号：50314539

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：申請者の提案した、広い範囲をカバーするフレキシブルな光・電気BMI(Brain machine interface)技術であるSmart Skull技術に搭載するための、光・電気プローブデバイスを開発・評価した。当該デバイスのためのCMOS集積回路チップ、マルチチップアーキテクチャに基づく実装用基板を試作し、これらを実装することで、多チャンネル、フレキシブル光刺激・電気計測神経インターフェースデバイスを実現し、機能を実証した。

研究成果の概要(英文)：Based on an idea of flexible and wide-area-covering BMI (Brain Machine Interface) device: "Smart Skull", a novel opto-electronic neural interface device was designed, fabricated. A CMOS chip with a switching capability and integrated neural amplifier was designed. Functionality as well as the device flexibility of the device was confirmed.

研究分野：半導体光デバイス・バイオチップ

キーワード：生体埋め込みデバイス 脳計測 プレインマシンインターフェース BMI オプトジェネティクス バイオチップ CMOS

### 1. 研究開始当初の背景

脳は自然科学における最大の研究対象の一つであり、特に現在は米国 NIH における "Brain Initiative" をはじめとして、各国において重点研究分野としての取り組みがなされている。また、科学的探究の対象としてだけでなく、各種の疾病や事故により生じた脳機能の障害を回復・あるいは補綴するための医療技術につながることへの社会的な大きな期待も大きい。申請者はこれまで、継続的に取り組んでいるエレクトロニクスによる脳神経へのインターフェースにおいて常に課題であったデバイスへの接続の問題を解決しうる手法として、Smart Skull 技術を着想し、基本概念について 2012 年に特許出願を行った。

現時点で脳科学や BMI の研究および医療的研究において利用されている侵襲的脳計測・刺激技術は、電気生理学における金属電極を出発点としており、頭蓋骨および脳の解剖学的構造への適合性が十分であるとは言えない。また一方で、研究が進む光学的な脳活動計測は、頭皮の外側に光源と光計測素子を配置する非侵襲的な計測技術を出発点としており、侵襲的計測としてのポテンシャルは未知数である。

### 2. 研究の目的

本研究では、主として哺乳動物の脳に対して、少ない制御配線で、広い範囲をカバーし、フレキシビリティを備えたデバイスを実現し、これを組み込んだ Smart Skull 技術を実現することを将来的な目的とする。本研究機関においては、主として脳とのインターフェースとなるプローブデバイス部の研究開発を行った。このデバイスは、電気と光の両方を用いた長期脳計測・刺激を統合的に実現するプラットフォーム技術となり得る。本申請ではその基礎原理の実証を目指しており、これが成功すれば、現在の ECoG 電極技術を、同等以上の性能で長期利用できるようになるとともに、光を利用した脳計測・刺激を統合できる見通しとなる。本申請研究による基礎実証の後、規模を拡大した研究開発を実施することにより、Smart Skull 技術を実現することを目指す。

### 3. 研究の方法

[CMOS チップ設計・試作・評価]

Smart skull 向けプローブデバイスに搭載するための CMOS チップを設計・試作・評価する。このチップは光刺激用 LED 駆動・電気計測機能を備えている。標準 CMOS プロセスにより設計し、外部の製造委託サービルを利用して試作する。試作完了したチップに対して、各種の機能評価を行い、必要な機能の動作を確認する。

[新世代脳皮質刺激・計測デバイス試作]

すでに医療分野で実用化されている脳皮

質電極 (ECoG) との形状互換性を維持しながら、大幅に電極サイズ・ピッチが小さい CMOS チップ搭載型新世代光刺激・電気計測デバイスを実現する。これまでの申請者らのバイオインプラントデバイス研究の知見をベースとしながら、よりユーザビリティの高い (ハンドリングに特別な配慮を必要としない) デバイスとすることを特に重視する。基本構造には、申請者らがこれまで培ってきたポリイミドフレキシブル基板とパリレンコーティングを用いたパッケージングが利用できるが、さらにこれをシリコン樹脂包埋と組み合わせる必要性が想定される。また、電極エッジ部からの内部への液体の浸透についても、構造面およびフェイルセーフのための回路設計の両面での対応が必要となる。

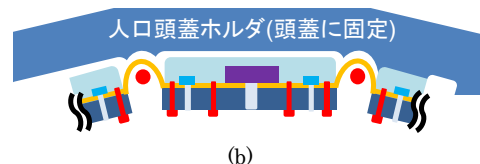
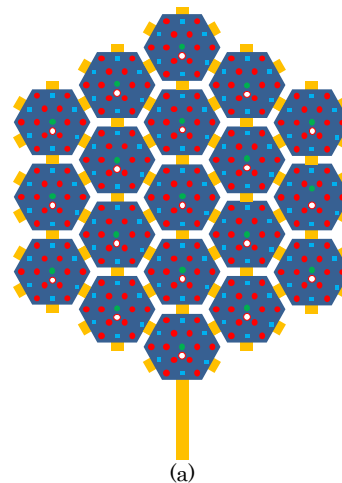


図 1 将来的に実現を目指す "Smart Skull" 技術。(a) コアとなる光・電気プローブデバイス、(b) smart skull デバイスの構造例

[プロトタイプ駆動システムの構築]

デバイスのハンドリングのデリケートさと合わせて、CMOS 搭載の高機能型デバイスをバイオ・医療分野のユーザに提供する上での壁となるのが、デバイス駆動システムの複雑さと独自性である。ユーザの利用の促進・実用化に向けては、デバイスの内部状態の詳細を把握しなくても機能面だけを考慮して運用できる安定性の高い駆動システムを実現する必要がある。

### 4. 研究成果

図 1(a) に示した、脳表に対して光・電気を用いてマルチサイト刺激・計測を行うための CMOS 神経インターフェースチップを設計・試作した。試作には AMS 社 0.35  $\mu\text{m}$  2-poly, 4-metal 標準 CMOS プロセスを用いた。図 2

レイアウト、表1に諸元を示す。本チップは、フレキシブルデバイスを構成する六角形デバイスごとに搭載し、六角形デバイスに搭載したLEDへの電流刺激および計測電極からの脳神経の信号の計測のためのスイッチングを行う。

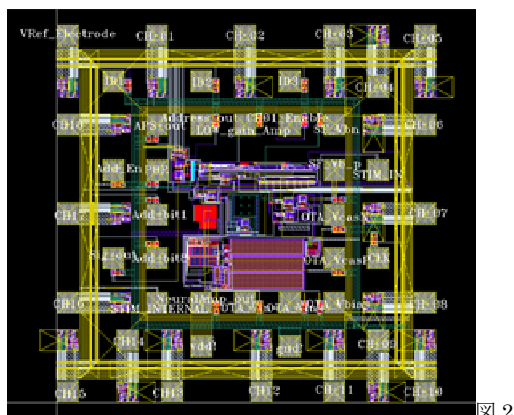


図2 Smart Skull 向け CMOS チップレイアウト

表1 CMOS チップの諸元

プロセス	0.35 $\mu$ m 2-poly 4-metal 標準CMOS
チップサイズ	1700 $\mu$ m $\times$ 1700 $\mu$ m
画素数	1
画素サイズ	100 $\mu$ m $\times$ 100 $\mu$ m
画素回路	3-TrAPS
LED駆動数	6個
電源電圧	5V
チャンネル数	32

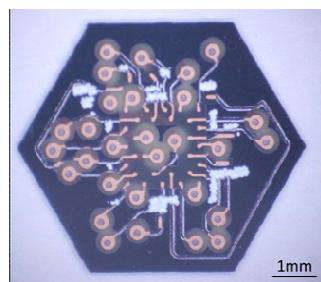
この試作チップの機能評価の結果、表2に示す動作が確認できた。ほぼ設計したすべての機能・性能を確認しており、特にLEDによる光刺激が可能であることが確認できた。一部シーケンス動作に不安定さがみられたが、いずれも検証用の予備パッドから信号を入出力することで動作させることができた。

表2 CMOS チップの動作検証の結果

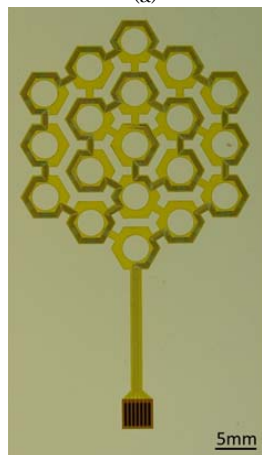
Power on Reset	△
チャンネル選択機能	○
アドレスモニタ機能	△
アンプ(単独回路の特性)	○
アンプ出力	×
STIM_IN 遮断スイッチ	○
外部アドレス指定	○
バイアス回路電圧	○

この試作デバイスを、図3(a)に示す六角形デバイス用のリジッドプリント基板と、(b)に示すフレキシブル基板と合わせてデバイスパッケージングを施した。試作例を図4に示す。図4のデバイスにおいて、マルチチップ

でのLED駆動に成功するとともに、動物の脳に沿わせるための十分なフレキシビリティが得られた。

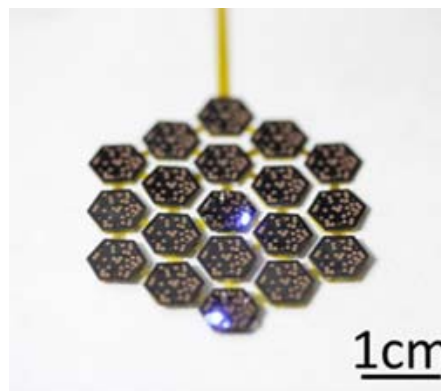


(a)

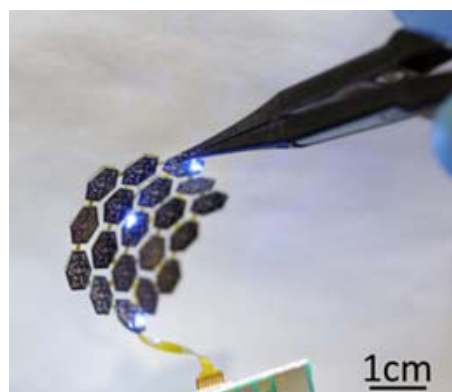


(b)

図3 Smart Skull 向け(a)六角形デバイス基板および(b)フレキシブル基板



(a)



(b)

図4 Smart Skull 向けデバイスの(a)外観およびLED駆動の様子、(b)柔軟性の様子

以上により、当初目的とした Smart Skull 向け光・電気プローブデバイスの試作と基本機能実証に成功した。今後は、*in vivo* (生きた動物での)機能検証を、バイオ・医療系研究グループの協力のもと進めるほか、ワイヤレス化を実現していく。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① T. Tokuda, Hiroaki Takehara, T. Noda, K. sasagawa, and J. Ohta, "CMOS-Based Optoelectronic On-Chip Neural Interface Device," IEICE Trans. Electron., E99.C(2) pp.165-172, 2016. DOI: 10.1587/transele.E99.C.165 (査読有り)

[学会発表] (計 12 件)

- ① T. Tokuda, S. Noguchi, S. Iwasaki, Hiroaki Takehara, T. Noda, K. sasagawa, and J. Ohta, "CMOS-based optoelectronic neural interface devices for optogenetics," The 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'16), 2016/08/16-20, Orland, FL, USA. (招待講演)
- ② T. Tokuda, Hiroaki Takehara, T. Noda, K. sasagawa, and J. Ohta, "CMOS-Based Opto-Electronic Flexible Brain Interface Device," CMOS Emerging Technologies, 2016/5/27, Montreal, Canada.
- ③ T. Tokuda, Hiroaki Takehara, T. Noda, K. sasagawa, and J. Ohta, "CMOS-Based on-Chip Neural Interface Devices for Optogenetics," IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference 2015 (BioCAS2015), 2015/10/23, Historic Academy of Medicine in Atlanta, USA (招待講演)
- ④ 徳田 崇, "生体埋植 CMOS 技術による光電機神経インターフェイスデバイス," 日本学術振興会第 174 委員会 第 53 回研究会, 2016/3/2, 京都大学東京品川オフィス, 東京都港区 (招待講演)
- ⑤ 徳田 崇, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 太田 淳, "CMOS センサ技術をベースとしたバイオメディカルフォトニックデバイスの研究開発," 電子情報通信学会 光エレクトロニクス研究会, 2014/11/21, 機械振興会館, 東京都港区 (招待講演)

[図書] (計 2 件)

- ① T. Tokuda, T. Noda, K. sasagawa, and J. Ohta, "CMOS-Based Neural Interface Device for Optogenetics," in "Optogenetics -Light-Sensing Proteins and Their Applications-", Chapter 27 (pp. 375-389), Springer (2015).
- ② 徳田 崇, 太田 淳, ホットとひといき"脳の中を直接見る," 応用物理学会誌 64, pp. 555-558 (2015).

[産業財産権] (計 0 件)

[その他]

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

徳田 崇 (TOKUDA Takashi)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・准教授

研究者番号：50314539

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

太田 淳 (OHTA Jun)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・教授

研究者番号：80304161

笹川 清隆 (SASAGAWA Kiyotaka)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・助教

研究者番号：50392725

野田 俊彦 (NODA Toshihiko)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・助教

研究者番号：20464159