

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01289

研究課題名（和文）完全埋植型脳活動計測デバイス

研究課題名（英文）Fully implantable brain functional measurement device

研究代表者

笹川 清隆（Kiyotaka, Sasagawa）

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

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では分散配置型生体埋植型イメージセンサを開発した。イメージセンサの周辺回路を制御する信号を内部生成し、さらに制御信号を電源配線に重畳することで、入力配線数を2本まで削減した。複数センサを順次駆動させ、2配線入力でID管理による複数センサの同時制御システムを構築した。配線削減の手法の一つとして、生体内通信を用いた生体埋植デバイスを試作した。出力電極を搭載した小型イメージセンサをマウス脳表上に接触させることで、離れた位置に接触させた別の針状電極との間に微小電流を発生させ、信号を伝送した。

研究成果の概要（英文）：In this study, a distributed multiple image sensor device was developed. The control signals for the image sensor are generated in the chip. And, a chip control signal is transmitted on the power line. Thus, the number of the input lines is reduced to two. We built a multiple sensor system that sensors were driven sequentially with only two lines. As a way to reduce the number of lines, an implantable device based on intra-body communication technique. By contacting an image sensor with output electrodes on a mouse brain, weak electrical current signal was transmitted to another electrode on the body.

研究分野：電子工学

キーワード：生体埋植デバイス イメージセンサ 生体内通信

1. 研究開始当初の背景

脳神経活動の計測や刺激を行なう刺入型デバイスは、脳機能の解明等基礎的な分野から、パーキンソン病の様な脳疾患の治療、損傷した神経機能補綴などの応用研究でも利用されている。これまでに米国で開発されたミシガン電極、ユタ電極などが商用化され、国内では豊橋技術科学大学、東北大学などでも高機能化されたデバイスの研究が行われている。

これらは針型、もしくは、剣山型の多点計測デバイスであり、多数の電極により電位計測を行なうものであり、高い精度での加工を行うため、Siなどを微細加工することで作製されている。神経細胞近傍で計測を行なうため、高精度での神経活動信号検出が可能なることから、神経活動分布と行動や思考とを関連付ける研究等が行なわれている。

現在の課題として、埋植後の応答の劣化がある。手術直後に行う急性実験では成功する場合でも、時間の経過とともに生体の異物であるプローブに対する免疫反応により、グリア細胞が現れ、信号の取得が困難となる。この問題に対する対策は米国 DARPA のプロジェクトにおける課題の一つとしても挙げられている。これまでに、形状についての研究がなされているが、頭蓋骨に固定するという基本的な形は最初期から変わっていない。頭蓋骨は脳とは個別に動くため、頭部に与えられた振動などにより電極が脳を徐々に傷つけることが原因の一つとなることが報告されている。これに対する解決法として、プローブを柔軟性のあるポリイミドやパリレン等の樹脂によって作製する方法が提案されている。しかし、柔軟性が高いために脳組織への刺入が困難であり、結局剛性を高めて使用していることや、従来法と同様に体外との有線接続となるために長期埋植時に感染症リスクが高いことなどが問題となる。

申請者らの所属グループでは、生体内埋植型 CMOS イメージングデバイスの研究を進めてきた。これまでに脳内に刺入したデバイスによる蛍光を通じた脳神経活動のリアルタイム計測、および、デバイス上に集積化した電極での電位計測に成功している。また、脳内埋植型の通信デバイスであるマイクロ・コミュニケータについても研究を推進しており、生体を伝送媒質として利用した近距離の低消費電力伝送の基本実験に成功している。

このような伝送手法は体外に配置したデバイス間では、研究が進んできているが、体内間あるいは体内と体外の間での研究はまだほとんどなされていない。これらの成果をベースにすることで、生体内完全埋植可能な断面積 1mm^2 以下の微小センシングデバイスの可能性が見えてきている。

2. 研究の目的

本研究では、脳内に完全に埋植可能な寸法のニードル型デバイスの実現を目的とした。完全埋植とすることで、外部からの振動に対して、デバイスは脳と共に動くため、周辺組織の損傷を低減することが可能となる。また、電源電力供給および信号伝送を無線化することにより、感染症のリスク低減を図る。外部デバイスとの無線通信には、生体の伝導性を用いた無線通信法を用いる。本手法では、送信回路を単純化し、高速かつ低消費電力な信号伝送が可能となる。これにより無線給電回路の面積を縮小化することができる。さらにセンシング、電力供給の機能をニードル型センサに集積化し、長期かつ安定的な生体計測技術の確立を目指す。また、超小型デバイスにイメージング機能を集積化する場合、通常のレンズは寸法が大きき利用できないため、レンズレスで高分解能かつ高感度なイメージングを実現するための技術開発を行う。

3. 研究の方法

本研究は、回路設計・試作、生体への侵襲性評価、生体計測の実証を行った。回路設計は、生体内通信、高効率電力伝送回路、センサ回路から構成される。それぞれの項目に関して個別に設計・試作を行い、性能評価を行った。また、これらの結果として得られた知見に基づいて設計仕様や評価内容の修正を行った。試作システムを用いて計測機能、通信機能の評価、および、実際の生体を用いた埋植実験を実施した。生体内での機能の模擬した基礎実験の他、実際に生体へ埋植実験を行い、ダメージを明らかにし、脳神経活動の長期観察用デバイスとしての可能性を検証した。

4. 研究成果

■分散配置型生体埋植型イメージセンサ

生体への埋植では、侵襲性を低くし、生体への影響を最低限とすることが重要となる。そのため、配線数は少なくすることが望ましい。本研究で開発したイメージセンサでは、周辺回路を制御する信号を内部生成し、さらに制御信号を電源配線に重畳することで、入力配線数を2本まで削減した。試作センサではフォトダイオードの蓄積電荷を増幅回路によって読み出す3トランジスタアクティブピクセル方式を基本とし、出力をパルス幅変調することで強度の変動に対する耐性を高くした。また、出力回路による消費電力を低減するとともに、光や電流などの信号媒体を用いた無線信号伝送を検討した。電力の入力線に、複数センサを順次駆動する制御信号を重畳させ、2配線入力でのID管理による複数センサの同時制御システムを構築した。

■生体内通信

生体内通信は生体中に微小電流を発生させることで信号を送る技術であり、生体内から生体外への伝送においては、超低電力化ができる可能性がある。本研究では、出力電極を搭載した小型イメージセンサをマウス脳表上に接触させることで、離れた位置に接触させた別の針状電極との間に微小電流を発生させ、信号を送った（図 1）。

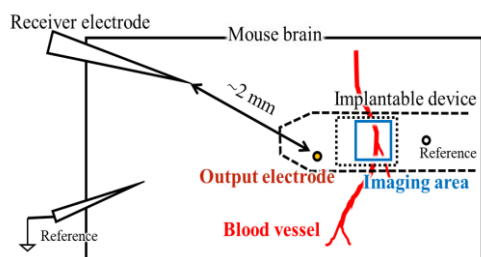


図 1 マウス脳表上での生体内通信実験

また、撮像した血管像をパルス幅変調信号によって伝送し、生体内画像伝送を実証した（図 2）。本成果により、生体埋植型イメージセンサにおいて、出力信号配線による侵襲性増大を抑制する手段を示した。

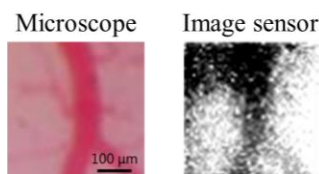


図 2 生体内通信による画像伝送例

■無線給電素子の設計

電力の伝送に高周波による無線給電の導入を検討した。LSI 設計により、生体埋植イメージセンサ向けの高周波整流回路を設計した。整流回路の変換効率を高くするため、直前の入力波形を検出し、能動的にスイッチングを行う技術を導入した。これにより、コイル等の素子の要求寸法の低減に寄与できるものと考えられる。

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 2 件）

1. Takahiro Yamaguchi, Hiroaki Takehara, Yoshinori Sunaga, Makito Haruta, Mayumi Motoyama, Yasumi Ohta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun 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. 4S, 04EM02,

Mar. 2016. doi: 10.7567/JJAP.55.04EM02 (査読あり)

2. Hajime Hayami, Hiroaki Takehara*, Kengo Nagata, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa*, Takashi Tokuda and Jun Ohta, "Wireless Image-Data Transmission from an Implanted Image Sensor through a Living Mouse Brain with Intra-Body Communication," Jpn. J. Appl. Phys., vol. 55, no. 4S, 04EM03, Mar. 2016. doi: 10.7567/JJAP.55.04EM03 (査読あり)

〔学会発表〕（計 25 件）

1. Kiyotaka Sasagawa, Makito Haruta, Takahiro Yamaguchi, Hajime Hayami, Kenta Nakamoto, Koki Fujimoto, Yoshinori Sunaga, Yasumi Ohta, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda and Jun Ohta, "Implantable Imaging Devices for Observation of Neural Activities(invited)," The 2017 International Conference on Brain Informatics(BI2017), Nov., 2017, Grand Gongda Jianguo Hotel,China.
2. Kiyotaka Sasagawa, Makito Haruta, Koki Fujimoto, Yasumi Ohta, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "Fluorescence Imaging Device with an Ultra-Thin Micro-LED," The 13th IEEE BioCAS (BioCAS2017) , Oct., 2017, Polytechnical University of Turin, Italy.
3. 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.
4. Hajime Hayami, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, "Implantable multi-area imaging device with an optical data transmitter for brain function measurement," The 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'17), July 2017.
5. 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.
6. 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.
7. 速水 一, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, "複数の脳内埋植型イメージセンサを搭載した多点撮像デバイスと近赤外線光を利用した画像伝送によるマウス用脳機能計測システム," LSI とシステムのワークショップ 2017, 2017年5月.
 8. 速水 一, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, "非拘束リアルタイム脳機能計測に向けた埋植型多点撮像デバイス," 第64回応用物理学会春季学術講演会, 2017年3月.
 9. 藤本 光輝, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, "干渉フィルタを搭載した生体埋植型蛍光観察用デバイス用LED光源," 第64回応用物理学会春季学術講演会, 2017年3月.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Hajime Hayami, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "Multi-area Imaging Device by Using Implantable Image Sensors for Simple Brain Functional Imaging," 2016 GLOBAL RESEARCH EFFORTS ON ENERGY AND NANOMATERIALS, Dec. 2016.
 13. 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," 5th Int. Conf. BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS & Applications 2016 (Bio4Apps2016), Dec. 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, Oct. 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), Sep. 2016.
 16. 速水 一, "複数の生体内埋め込み型センサを順次駆動する無線給電システム," VDEC デザイナーズフォーラム 2016, 2016年8月.
 17. 速水 一, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, "生体内通信により画像伝送が可能な埋植型多点撮像デバイス," 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.
 18. 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.
 19. 速水 一, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, "完全埋植型PWM出力イメージセンサによる生体内多点撮像システム," LSI とシステムのワークショップ 2016, 2016年5月.
 20. 速水 一, 永田 健悟, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, "協調的な脳活動計測に向けた多点撮像デバイス," バイオマイクロシステム(BMS)研究会, 2015年12月16日, 物質・材料研究機構.
 21. Hajime Hayami, Kengo Nagata, Makito Haruta, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "Wireless Data Transmission in a Brain Tissue with Intra-Body Communication by a Micro-Sized Image Sensor," 2015 International Conference on Solid State Devices and Materials, Sep. 28, 2015, Sapporo Convention Center.
 22. Takahiro Yamaguchi, Yoshinori Sunaga, Makito Haruta, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, 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, Sep. 28, 2015, Sapporo Convention Center.
 23. 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15日, 名古屋国際会議場.
 24. 速水 一, 永田 健悟, 春田 牧人, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, "植型PWM出力イメージセンサを用いた生体内通信による画像伝送,"

応用物理学会秋季学術講演会, 2015年9月15日, 名古屋国際会議場.

25. 永田 健悟, 速水 一, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, "LEDによる画像情報出力可能な生体埋植型イメージングデバイスの開発," 映像情報メディア学会年次大会 2015, 2015年8月26日, 東京理科大学 葛飾キャンパス.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

「蛍光観察用フィルタ及び蛍光観察顕微鏡」
特願2017-160638
発明者: 笹川 清隆, 春田 牧人, 野田 俊彦, 徳田 崇, 太田 淳
権利者: 奈良先端科学技術大学院大学
出願年月日: 2017年8月23日
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

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

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

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし

(4) 研究協力者

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

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

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

竹原 宏明 (TAKEHARA, Hiroaki)
東京大学・大学院工学系研究科マテリアル工学専攻・助教
研究者番号: 60723088