

様式 C - 7 - 1

平成30年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

所属研究機関名称		奈良先端科学技術大学院大学	機関番号	14603
研究代表者	部局	先端科学技術研究科		
	職	助教		
	氏名	笹川 清隆		

1. 研究種目名 基盤研究(B)(一般) 2. 課題番号 18H03519

3. 研究課題名 レーザー剥離加工による低侵襲かつ高感度な刺入型脳機能イメージングデバイス

4. 研究期間 平成30年度～令和2年度 5. 領域番号・区分 -

6. 研究実績の概要

本研究は、生体埋植可能な刺入型イメージングデバイスにおいて高い蛍光検出感度と数 μm 程度のマウス脳などの生体深部において神経活動等を明瞭に観察可能とすることを目的としている。これに対し、本年度は、励起光の放射スペクトルの改善、および、励起光除去フィルタの性能向上を試みた。生体埋植を目的とする微小なデバイス上に統合可能な光源としては、LEDあるいは光ファイバが挙げられる。光ファイバは、レーザー光を導入することが可能であるため、高い波長純度を容易に実現することができる。また、イメージセンサの撮像面に対して平行に配置することが可能である。本年度は、光ファイバを用いたデバイスを試作した。

刺入型のイメージセンサは、生体に対する侵襲性を低減するため、レンズを用いない構成をとっている。レンズレス系では、様々な方向から光が入射することが想定されるため、観察励起光除去フィルタとしては、透過スペクトルに入射角依存性の少ない吸収フィルタが用いられる。しかし、吸収色素は波長分離性が高くない、あるいは、自家蛍光を発するという課題点がある。これに対し、我々の研究グループでは、干渉フィルタと吸収フィルタを組み合わせたハイブリッドフィルタを開発した。当初のハイブリッドフィルタは、干渉フィルタを光ファイババンドルの板であるファイバオプティックプレート上に形成しており、素子厚が厚く刺入型のセンサへの適用ができないものであった。これに対し、紫外レーザーを用いたフィルタ層と基板の剥離・転写技術を開発し、刺入型センサへの搭載を実現した。

これらの手法を用い、緑色蛍光タンパクを発現したマウス脳スライスの観察を行い、蛍光観察性能を確認した。

7. キーワード

イメージセンサ 蛍光観察 蛍光フィルタ 脳機能計測 生体埋植デバイス

8. 現在までの進捗状況

区分 (2) おおむね順調に進展している。

理由
 本年度は、当初の計画通り、刺入型のイメージセンサへ搭載可能な光源およびフィルタの改善を行った。LEDを励起光源とした場合、光源のスペクトルが広く、例えば緑色蛍光タンパクを励起する場合、LEDからの緑色成分が観察対象の蛍光よりも強くなる場合がある。これに対し、光ファイバを用いた光源システムでは、発光スペクトルの狭いレーザー光源が使えるほか、不要な自発放射成分をフィルタで除去する構成も容易に取ることができる。しかし、光ファイバは、マウスの自由行動実験を想定した場合には、線の硬さや強度が問題になることが予想される。そのため、現在LEDを用いた狭線幅光源にも着手している。

励起光除去フィルタについては、UVレーザーを用いた剥離および転写手法によって、イメージセンサ上に吸収フィルタと干渉フィルタを積層することに成功している。この構成を取ることによって、高い波長選択性と励起光除去性能が実現できる。ただし、レーザー剥離では、作製プロセスに時間がかかることが課題となる。刺入型イメージセンサは、生体への刺入後にセメント等で骨に固定することを想定しており、再利用が難しい。そのため、複数のデバイスを同時に作製し、一台あたりの作製時間を短縮できることが望ましい。

2 版

9. 今後の研究の推進方策

現在までの進捗状況で述べたとおり、光源および励起光除去フィルタは、概ね狙い通りの効果を示している。しかし、動物実験を行う上で課題となる点も現れてきている。

励起光源については、現在の光ファイバを用いた系で脳スライス等の蛍光観察実験を進めイメージング性能の評価や画像処理手法の確立を進めていく。また、並行してLED光源の改良も進める。干渉フィルタの転写プロセスを用いることによって、LED光源の不要波長成分を除去する。干渉フィルタは、入射角によって透過スペクトルがシフトするため、不要波長成分が特に浅い角度で透過する。これに対する対策を施し、刺入型イメージセンサでの蛍光観察に適用可能な光源の実現を目指す。

励起光除去フィルタについては、十分な性能が得られるものの、今後の動物実験に向けて作製プロセスを改善することが必要になると考えられる。レーザー剥離だけでなく、可能な部分にエッチングプロセスを組み合わせることによって一括製造し、個体差の少ない多数のデバイスを同時に作製できるようにする。

10. 研究発表（平成30年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著論文 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 K. Sasagawa, Y. Ohta, M. Kawahara, M. Haruta, T. Noda, T. Tokuda, J. Ohta	4. 巻 9
2. 論文標題 Wide field-of-view lensless fluorescence imaging device with hybrid bandpass emission filter	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 AIP Advances	6. 最初と最後の頁 035108-035108
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/1.5083152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 K. Sasagawa, A. Kimura, M. Haruta, T. Noda, T. Tokuda, J. Ohta	4. 巻 9
2. 論文標題 Highly sensitive lens-free fluorescence imaging device enabled by a complementary combination of interference and absorption filters	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedical Optics Express	6. 最初と最後の頁 4329-4329
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1364/BOE.9.004329	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 K. Sasagawa, M. Haruta, T. Tokuda, J. Ohta
2. 発表標題 Implantable CMOS image sensors for biomedical imaging
3. 学会等名 2019 Symposium for the Promotion of Applied Research Collaboration in Asia (SPARCA2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Sasagawa, A. Kimura, Y. Ohta, M. Haruta, T. Noda, T. Tokuda, J. Ohta
2. 発表標題 Lensless fluorescence microscope
3. 学会等名 4th International Workshop on Image Sensors and Imaging Systems (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年
1. 発表者名 K. Sasagawa, Y. Ohta, M. Haruta, T. Noda, T. Tokuda, J. Ohta
2. 発表標題 Composite bandpass emission filter for lensless fluorescence imaging
3. 学会等名 IEEE LSC 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年
1. 発表者名 K. Sasagawa, Y. Ohta, M. Haruta, T. Noda, T. Tokuda, J. Ohta
2. 発表標題 Excitation and emission filters for implantable fluorescence imaging devices by laser lift-off process
3. 学会等名 IEEE BioCAS 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年
1. 発表者名 W.-S. Hee, M. Haruta, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, J. Ohta
2. 発表標題 Small and compact in-vivo FRET image Sensor - fabrication and development using CMOS technology
3. 学会等名 2018 International Conference on Solid State Devices and Materials (招待講演)
4. 発表年 2018年

2 版

1. 発表者名 K. Sasagawa, N. Ikeda, M. Haruta, H. Takehara, T. Noda, T. Tokuda and J. Ohta
2. 発表標題 A lens-free imaging device with a hybrid emission filter for fluorescent microchamber counting
3. 学会等名 the 40th International Engineering in Medicine and Biology Conference (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀山 愛樹, HEE WAN SHEN, 木村 文香, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳
2. 発表標題 FRET計測に向けたハイブリッド型励起光除去フィルタ搭載CMOSイメージングデバイス
3. 学会等名 バイオ・マイクロシステム研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀山 愛樹, Hee Wan-Shen, 木村 文香, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳
2. 発表標題 FERT計測用レンズレス蛍光 CMOSイメージングデバイスの光学特性評価
3. 学会等名 映像情報メディア学会年次学会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笹川 清隆, 太田 安美, 野田 俊彦, 徳田 崇, 太田 淳
2. 発表標題 バンドパスハイブリッドフィルタによる高感度レンズレス蛍光イメージング
3. 学会等名 第79回応用物理学会 秋季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Erus Rustami, Yasumi Ohta, Kiyotaka Sasagawa, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, Jun Ohta
2. 発表標題 An Implantable CMOS Image Sensor Using Fiber Coupled Laser Excitation
3. 学会等名 第79回応用物理学会 秋季学術講演会
4. 発表年 2018年
1. 発表者名 笹川 清隆, 木村 文香, 春田 牧人, 野田 俊彦, 徳田 崇, 太田 淳
2. 発表標題 レンズレス蛍光イメージングによる細胞のタイムラプス観察
3. 学会等名 映像情報メディア学会情報センシング研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年
1. 発表者名 杉江 謙治, 笹川 清隆, ギント マーク, 春田 牧人, 徳田 崇, 太田 淳
2. 発表標題 入射角度分解画素CMOSイメージセンサの試作
3. 学会等名 第66回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2019年
1. 発表者名 Wan Shen Hee, Aiki Kameyama, Ayaka Kimura, Kiyotaka Sasagawa, Makito Haruta, Takashi Tokuda, Jun Ohta
2. 発表標題 Application of High Performance Hybrid Filter on CMOS Image Sensor for FRET Imaging
3. 学会等名 第66回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2019年

2 版

1. 発表者名 笹川 清隆, 太田 安美, 河原 麻実子, 春田 牧人, 徳田 崇, 太田 淳
2. 発表標題 ハイブリッドフィルタを用いた広視野レンズレス蛍光イメージングデバイス
3. 学会等名 第66回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Erus Rustami, Kiyotaka Sasagawa, Yasumi Ohta, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, Jun Ohta
2. 発表標題 A needle shape fluorescence micro-imager with interference and absorption filters
3. 学会等名 平成31年電気学会全国大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Erus Rustami, Kiyotaka Sasagawa, Yasumi Ohta, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, Jun Ohta
2. 発表標題 Implantable CMOS Image Sensor using Multilayer Filter Emission and Fiber Coupled Laser Excitation
3. 学会等名 4th International Workshop on Image Sensors and Imaging Systems (IWISS2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

1 1. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕 計 1 件

産業財産権の名称 蛍光観察用フィルタ及び蛍光観察顕微鏡	発明者 笹川 清隆, 春田 牧人, 野田 俊彦, 徳田 崇, 太田 淳	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-160638	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計 0 件

1 2. 科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

1 3. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

-

14. 備考

-