

## 論文内容の要旨

博士論文題目 CMOS集積回路技術による光電気神経刺激計測デバイスの研究

氏名 中島 新

### (論文内容の要旨)

本研究では、微細な構造、大規模な刺激計測点数、高速なスキャンの全ての特性を満足させる測定装置として高い実現可能性が期待出来る CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor)と MEMS (Micro Electromechanical System)を一体化させた超小型デバイスの実現を目指し、神経活動に付随する物理・生理現象を追跡するための主要なマーカーとして、電気と光のモダリティを採用した。神経インターフェイスを実現する上では、センサ面の表面修飾や複雑な流路構造等を必要とせず、標準プロセスと数段階のポストプロセスで作製が可能な、単純なデバイス構造によって実現出来るデバイスを提案した。大規模な生体計測、特に神経活動計測において、CMOS/MEMS技術が可能にする事をデバイスコンセプトとして提案し、基礎的な機能評価及び生体サンプルを用いた実験によって、コンセプトの有用性と将来の可能性を実証する事を目指した。

まず第1章では大規模な脳神経システムの計算原理を明らかにする意義を基礎科学、臨床医学、エンジニアリングの観点から議論した。またそれを達成する上でクリアすべき技術的な課題について議論した。

第2章では神経科学の分野で実際に用いられている刺激/計測技術についてその原理と実験構成を概説するとともに、CMOS/MEMSデバイスを用いた脳神経刺激計測への応用について述べた。また既存の刺激/計測技術によって達成されている各種性能指標をまとめ、これらの要求仕様を元に光と電気のモダリティを利用した神経インターフェイスの構築とそれにより実現する新たなアプリケーションに求められる新規デバイスの性能指標を設定した。

第3章では光計測と電位計測を組み合わせた新規デバイスとして、CMOSイメージセンサによるコンタクトイメージングの機能と多点電極アレイの電位計測/神経刺激デバイスの機能をオンチップで実現するため、多点電極アレイ一体型 CMOS イメージセンサの設計及び試作を行った。デバイスの性能指標として  $20\ \mu\text{m}$  以上の空間分解能と  $10\ \mu\text{V}$  以下のノイズレベルを達成した。神経組織

切片の形態観察と記録電極の割り当てを達成した。またマウス海馬スライスを用いた組織形態観察と細胞外電位記録によって、その機能実証を行った。

第4章では、3章で試作したデバイスの基本的な構成を継承し、更に光遺伝学応用への展開を目指し、組織形態観察、多点光刺激、多点電位計測の3つの機能を有する神経刺激計測デバイス提案し、CMOSチップの試作、実装及び機能評価を行った。イメージング機能評価では観察対象物体と撮像面との間にガラス基板等が挟まれた状態でも20  $\mu\text{m}$ 以上の空間分解能が保たれる事が分かった。光刺激機能評価では、ChR2を励起可能と推定される43  $\mu\text{W}$ の発光パワーにおいて、光照射範囲が670  $\mu\text{m}$ 程度になる事が分かった。電位計測実験ではLEDで連続的に光照射を行う場合でも、ノイズレベルは40  $\mu\text{V}$ 以下であり、細胞外電位で得られる反応の1/10程度のノイズに抑えられる事を示した。

以上のように、CMOS集積回路技術による光電気神経刺激計測デバイスの可能性を広げることに成功した。本研究で得られた知見により、神経科学への貢献だけでなく神経補綴デバイス等臨床応用にも発展が期待出来る。

## (論文審査結果の要旨)

本研究では、微細な構造、大規模な刺激計測点数、高速なスキャンの全ての特性を満足させる測定装置として高い実現可能性が期待出来る CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor)と MEMS (Micro Electromechanical System)を一体化させた超小型デバイスの実現を目指し、神経活動に付随する物理・生理現象を追跡するための主要なマーカーとして、電気と光のモダリティを採用した。神経インターフェイスを実現する上では、センサ面の表面修飾や複雑な流路構造等を必要とせず、標準プロセスと数段階のポストプロセスで作製が可能な、単純なデバイス構造によって実現出来るデバイスを提案した。大規模な生体計測、特に神経活動計測において、CMOS/MEMS 技術が可能にする事をデバイスコンセプトとして提案し、基礎的な機能評価及び生体サンプルを用いた実験によって、コンセプトの有用性と将来の可能性を実証する事を目指した。

光計測と電位計測を組み合わせた新規デバイスとして、CMOS イメージセンサによるコンタクトイメージングの機能と多点電極アレイの電位計測/神経刺激デバイスの機能をオンチップで実現するため、多点電極アレイ一体型 CMOS イメージセンサの設計及び試作を行った。デバイスの性能指標として 20  $\mu\text{m}$  以上の空間分解能と 10  $\mu\text{V}$  以下のノイズレベルを達成した。神経組織切片の形態観察と記録電極の割り当てを達成した。またマウス海馬スライスを用いた組織形態観察と細胞外電位記録によって、その機能実証を行った。

上述のデバイスの基本的な構成を継承し、更に光遺伝学応用への展開を目指し、組織形態観察、多点光刺激、多点電位計測の 3 つの機能を有する神経刺激計測デバイス提案し、CMOS チップの試作、実装及び機能評価を行った。イメージング機能評価では観察対象物体と撮像面との間にガラス基板等が挟まれた状態でも 20  $\mu\text{m}$  以上の空間分解能が保たれる事が分かった。光刺激機能評価では、ChR2 を励起可能と推定される 43  $\mu\text{W}$  の発光パワーにおいて、光照射範囲が 670  $\mu\text{m}$  程度になる事が分かった。電位計測実験では LED で連続的に光照射を行う場合でも、ノイズレベルは 40  $\mu\text{V}$  以下であり、細胞外電位で得られる反応の 1/10 程度のノイズに抑えられる事を示した。

以上のように、CMOS 集積回路技術による光電気神経刺激計測デバイスの可能性を広げることに成功した。本研究で得られた知見により、神経科学への貢献だけでなく神経補綴デバイス等臨床応用にも発展が期待出来る。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。