

神経細胞記録・刺激・治療用生体内埋込みマイクロプローブ・チューブアレイチップ

An implantable chip with integrated microprobe/tube arrays for electrical neural recording, stimulation, and drug delivery applications

石田 誠 (Ishida, Makoto)

豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・教授



研究の概要

本研究課題は、“選択 Vapor-liquid-solid (VLS) 結晶成長法”というユニークな手法を用いて神経細胞記録・刺激・治療用生体内埋込みマイクロプローブ・チューブアレイチップを実現するものであり、このデバイスはこれまでの神経細胞計測用電極の限界を打ち破るものとして期待できる。本研究期間では、1) 記録・刺激用の低侵襲マイクロプローブと薬剤投与用チューブ混在アレイ、2) 3次元空間用として高さの異なるプローブ・チューブ構造の実現、3) 増幅器を含む信号処理回路のオンチップ集積化、及びチップ無線化に取り組むことで、完全埋め込み型の神経細胞用デバイスの実現を目指す。

研究分野：電子デバイス・電子機器

科研費の分科・細目：電気電子工学・電子デバイス・電子機器

キーワード：選択 VLS 成長、シリコンプローブアレイ、マイクロチューブアレイ、集積回路技術、細胞記録／刺激／薬剤投与、埋込み型マイクロデバイス、脳神経科学、ブレインマシン・インタフェース

1. 研究開始当初の背景

脳・神経科学、先端医療分野で求められる神経細胞測デバイス、生体内における細胞単位での電気信号記録、電気刺激や薬剤投与による細胞治療を可能とするものである。これまで米国を中心として細胞用電極が開発されてきているが、これらの電極直径は数十ミクロン以上であり、測定時の低空間分解能、刺入時の細胞損傷が懸念される。本研究で提案するデバイスは、“選択 Vapor-liquid-solid (VLS) 結晶成長法”という手法を用いたものであり、これまでの電極の限界を打ち破るものとして期待できる。

2. 研究の目的

このような研究背景をもとに本研究課題では、これまでのプローブ電極の研究結果と、新たに薬剤投与用チューブの集積化に着目し、①記録・刺激用の低侵襲マイクロプローブと薬剤投与用チューブ混在アレイ、また②3次元空間用として高さの異なるプローブ・チューブ構造を実現するデバイスを提案する。更に、これらの製作手法を集積回路技術で確立することで、同一シリコン基板上に③増幅器を含む信号処理回路、及び無線信号・電源搬送回路を集積化した完全埋め込み型の神経細胞用デバイスの実現を同時に

目指す。

3. 研究の方法

本研究課題では、1. 集積化薬剤投与用マイクロチューブアレイ、2. 極微小プローブ電極・チューブ評価、3. 実装技術とチップインプラント、4. 治療デバイス、神経インターフェースデバイスの各実験項目に取り組むことで本研究を推進する。

4. これまでの成果

これまでの研究実施期間で実施した代表的な事項に関して記述する。

- (1) 低侵襲マイクロチューブの集積化を行った。製作には、VLS 成長によるシリコンプローブ形成、プローブ側壁 SiO₂ 形成、その後の内部シリコンプローブ除去を用いた。また、シリコンプローブと MOSFET との集積化プロセスも同時に確立している。
- (2) マクロチューブの薬液投与特性評価を行った。内径 2.5~6.4 μm のチューブ薬液特性 (純水) において、0.5~1 mL/min の流出特性をチューブ内圧数十 kPa で実現した。
- (3) チューブを介した薬液投与の実証実験として、ラット坐骨神経系への麻酔液 (リドカリン) 投与と投与前後による神経ブ

- ロックを確認した。
- (4) 組織内 3 次元計測用として、長さの異なるプローブアレイを、VLS 再成長、選択的多段階シリコンエッチングの 2 つの方法で実現した。刺入型神経電極として、電気的評価、機械的観点としてプローブ曲げ試験を行った。
 - (5) シリコンプローブの溶液中界面インピーダンスの低減を行った。プローブ直径を維持する方法として、プローブ先端の実表面積を拡大できる白金黒のプロセスを確立した。
 - (6) 低インピーダンス白金黒先端マイクロプローブ (Pt-black 形成前に対し 1/50 倍以下の低インピーダンス (103 k Ω , 1 kHz)) の効果により、~100% の高い入出力信号比を確認し、細胞外電位記録の見通しを立てた。
 - (7) ラット (SD) 大脳皮質を対象とした電極デバイスの評価において、ラット大脳皮質バレル野に刺入、その後ヒゲ刺激に対応したスパイク応答 (Spike)、集合電位 (LFP) の記録に成功した。
 - (8) “高インピーダンス電極”に伴った細胞信号の減衰/位相遅れの問題を信号補正で解決した。提案手法は、コイ単離網膜の局所網膜電位図 (ERG) 多チャンネル記録で実証した。
 - (9) チップシステム化に向けた細胞測定用信号処理回路の設計・製作を実施した。インピーダンス変換回路 (Source-follower array) を含む各信号処理回路のプローブチップへの搭載技術を蓄積した。
 - (10) 電気的刺激用マイクロプローブ電極の基礎特性評価を実施した。電極材料には、酸化イリジウム (IrOx) を検討した。

5. 今後の計画

今後の方策として、これまでに確立したデバイスチップ技術を用いて、各種生理実験によるデバイス評価と成果のとりまとめを行う。生体内埋込みデバイスの実現には、先ずプローブ (チューブ) アレイのみを形成したチップに既存のワイヤレスシステムを接続し、これより多くの基礎データを取得する。その後は生体無拘束(無線) 生体計測用チップシステムを目指したデバイス設計・製作・評価を実施する予定である。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- (1) Akihiro Okugawa, Kotaro Mayumi, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "Heterogeneously Integrated Vapor-liquid-solid Grown Silicon probes/(111) and Silicon MOSFETs/(100)," IEEE Electron Device Letters, Vol. 32, No. 5, May 2011 (pp. 683-685).
- (2) Akihito Ikedo, Makoto Ishida and Takeshi

Kawano, "Out-of-plane High-density Piezoresistive Silicon Microwire/p-n Diode Array for Force and Temperature Sensitive Artificial Whisker Sensors," Journal of Micromechanics and Microengineering, Vol. 21, No. 3, March 2011(035007).

- (3) Tetsuhiro Harimoto, Kuniharu Takei, Takeshi Kawano, Akiito Ishihara, Takahiro Kawashima, Hidekazu Kaneko, Makoto Ishida and Shiro Usui, "Enlarged Gold-tipped Silicon Microprobe Arrays and Signal Compensation for Multi-site Electroretinogram Recordings in the Isolated Carp Retina," Biosensors and Bioelectronics, Vol. 26, No. 5, January 2011 (pp. 2368-2375).
- (4) Akihiro Goryu, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "Nanoscale Sharpening Tips of Vapor-liquid-solid Grown Silicon Microwire Arrays," Nanotechnology, Vol. 21, No. 12, March 2010(125302).
- (5) Takeshi Kawano, Tetsuhiro Harimoto, Akiito Ishihara, Kuniharu Takei, Takahiro Kawashima, Shiro Usui and Makoto Ishida, "Electrical Interfacing between Neurons and Electronics via Vertically-integrated Sub-4 Micron-diameter Silicon Probe Arrays Fabricated by Vapor-liquid-solid Growth," Biosensors and Bioelectronics, Vol. 25, No. 7, March 2010 (pp. 1809-1815).
- (6) Kuniharu Takei, Takeshi Kawano, Takahiro Kawashima, Kazuaki Sawada, Hidekazu Kaneko and Makoto Ishida, "Microtube-based Electrode Arrays for Low Invasive Extracellular Recording with a High Signal-to-noise Ratio," Biomedical Microdevices, Vol. 12, No. 1, February 2010 (pp. 1387-2176).
- (7) Akihito Ikedo, Takahiro Kawashima, Takeshi Kawano and Makoto Ishida, "Vertically Aligned Silicon Microwire Arrays of Various Lengths by Repeated Selective Vapor-Liquid-Solid Growth of n-type Silicon/n-type Silicon," Applied Physics Letters, Vol. 95, July 2009 (033502).
- (8) Kuniharu Takei, Takahiro Kawashima, Takeshi Kawano, Hidekazu Kaneko, Kazuaki Sawada and Makoto Ishida, "Out-of-plane Microtube Arrays for Drug Delivery - Liquid Flow Properties and an Application to the Nerve Block Test -," Biomedical Microdevices, Vol. 11, No. 3, June 2009 (pp. 539-545).

ホームページ等
研究グループホームページ

<http://www.int.ee.tut.ac.jp/icg/>