

平成 17 年度 研究リソース開発 成果報告書

平成 18 年 3 月 10 日提出

ふりがな	むしあけ はじめ	所属・職	東北大学大学院医学系研究科・教授
開発代表者名	虫明 元		
開発課題名	インプラント用高機能集積化マルチ電極の開発		

**開発経過及び成果** (開発目標に対する成果を計画書に記載した内容に対応させて記載すること)

本年度は多機能マルチ電極用測定探針の構造設計と試作、評価をおこなった。工学部と山形電子株式会社で、それぞれ電極を試作した。測定探針材料の神経細胞への毒性や、細胞内刺入時に神経細胞に与える物理的な損傷、測定可能な神経細胞数などを考慮し、また、測定探針の等価回路的考察もおこなって探針構造パラメータを選択して試作を行った。測定探針試作プロセスを構築して、実際に探針を作製した。測定探針のインピーダンス評価と神経細胞電位測定をおこない、試作プロセスの改善と今後の探針高性能化への指針を得た。

■探針構造設計

設計したSi製測定探針の概要を図1に示す。脳神経細胞の活動電位を測定する測定点と、外部装置との接続用のパッド、測定点とパッドを接続する配線で構成されている。測定探針の基板にはSi、配線にはAl上にWを成膜した二重構造の配線(W/Al配線)を用いる。神経細胞への毒性を考慮し、Al成膜後に神経細胞刺激用電極として一般的に用いられているWを成膜している。W/Al配線は絶縁物であるSiO<sub>2</sub>で被覆し、測定点と外部接続用パッドの上部のSiO<sub>2</sub>を開孔する。また、神経細胞を破壊しないように測定探針の先端は丸みを帯びた形状とした。測定探針の長さは40mmとし、ニホンザル等の比較的大型の動物に対しても脳硬膜の外から測定探針を刺入できる。大掛かりな外科手術を行わずに済むため、同一被験動物を用いた慢性的な実験が可能となる。さらに、脳の深部への測定探針の刺入も可能となるため、パーキンソン病など、脳深部の部位が深く関係する病気のメカニズムの解明にも利用できると考えられる。

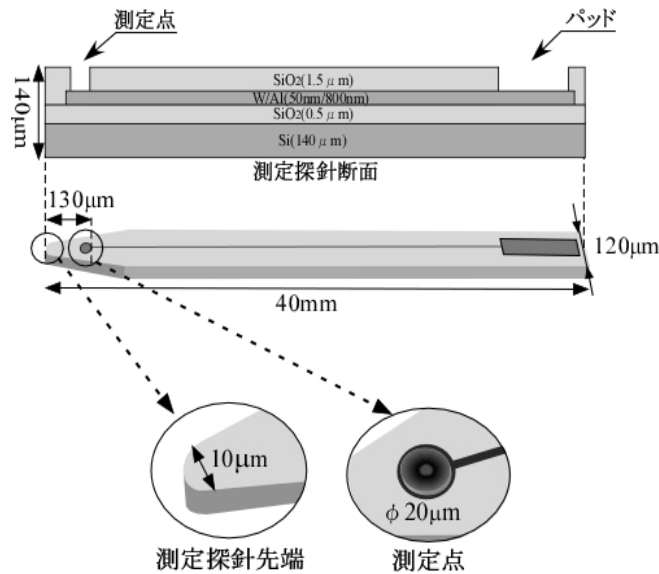


図1 Si製測定探針の構造

## ■測定探針試作

測定探針の作製プロセスと試作したSi製測定探針の顕微鏡写真を図2と3に示す。

(a) 厚さ $140\ \mu\text{m}$ のSiウエハを熱酸化して厚さ $500\text{nm}$ の $\text{SiO}_2$ を成膜する。

(b) スパッタリング法により厚さ $800\text{nm}$ のAlと厚さ $50\text{nm}$ のWを成膜する。その後、 $\text{Cl}_2$ ガスと $\text{BCl}_3$ ガスを用いた反応性イオンエッチング法(Reactive Ion Etching:RIE)によりW/Alを配線形状に加工する。

(c) プラズマを用いた化学的気相成長法(Plasma Enhanced Chemical Vapor Deposition:PECVD)により厚さ $1.5\ \mu\text{m}$ の $\text{SiO}_2$ を堆積させてW/Al配線を被覆する。

(d) 緩衝フッ酸水溶液によるウェットエッチング法を用いて測定点と外部接続用パッド上部の $\text{SiO}_2$ を除去して開孔する。

(e)  $\text{SF}_6$ と $\text{C}_4\text{F}_8$ を交互に用いるRIE(ボッシュプロセス法)によりSiを針の形状に加工する。

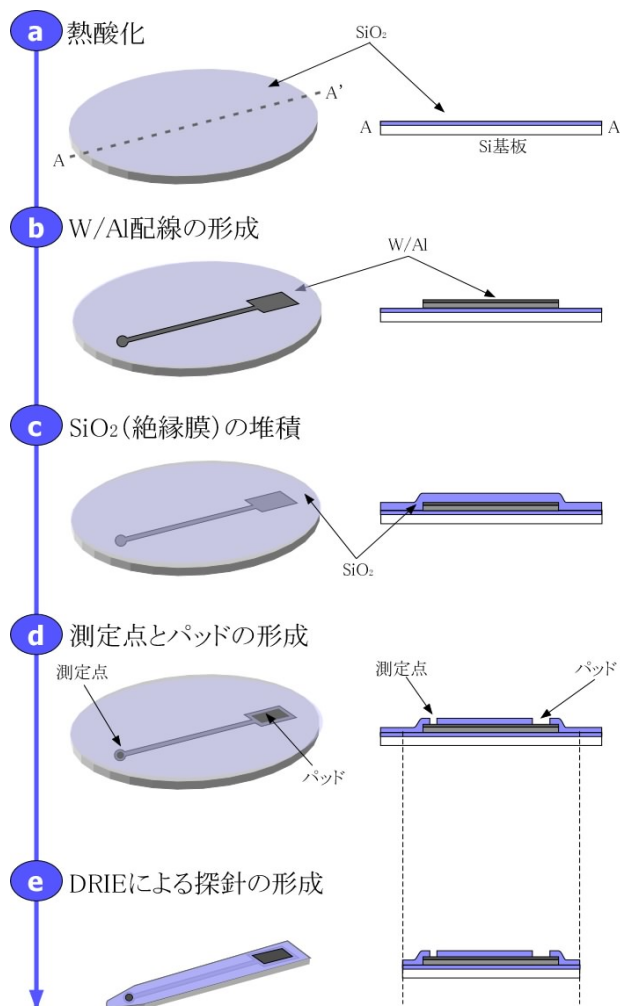


図2 Si製測定探針作製プロセス

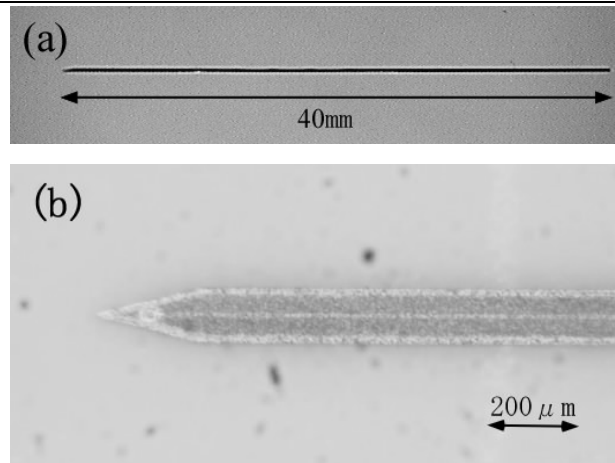


図3 試作したSi製測定探針の顕微鏡写真 (a)針全体 (b)先端部拡大

#### ■Si製測定探針のインピーダンス測定

一般的に、神経細胞の活動電位を測定する際に用いる測定探針のインピーダンスは周波数1kHzにおいて1~3 M $\Omega$  が妥当とされる。この値に比べてインピーダンスが極端に大きい場合はノイズの影響を受けやすくなり、神経細胞からの信号が測定できなくなる可能性がある。またインピーダンスが極端に小さい場合は、神経細胞の活動電位自体に影響を与えてしまう。試作した測定探針のインピーダンス測定結果を図4に示す。

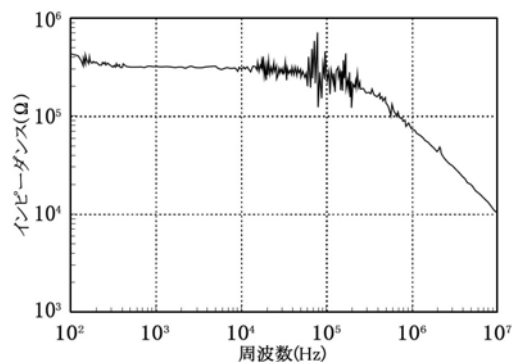


図4 測定探針のインピーダンス測定結果

試作した測定探針のインピーダンスは周波数1kHzで325k $\Omega$  となっており、電極界面の面積が大きくなっている可能性が考えられる。測定点の面積の制御ができていないと、単一神経細胞からの信号だけではなく、測定探針近傍の複数の神経細胞からの信号を測定してしまう恐れがある。また、10kHzから1MHzにかけてノイズが見られるが、測定点の形状の荒れに起因すると考えられる。試作した電極を新たに作成した可動式マイクロマニピュレータに装着してサル運動野より細胞活動記録を行った。マルチ電極により細胞活動が記録された。しかし、バックグラウンドノイズが高く S/N 比が期待したほど出ないことが判明した。

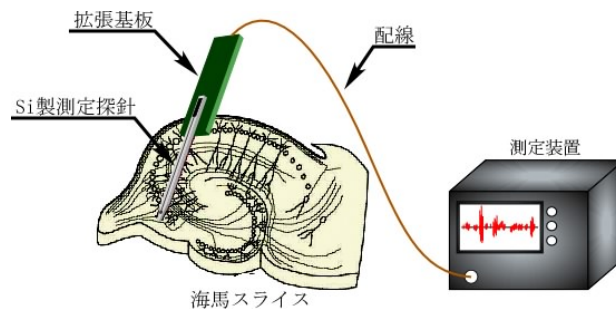
#### 文献

Taiichiro Watanabe, Keita Motonami, Kazuhiro Sakamoto, Jun Deguchi, Risato Kobayashi, Ken Komiya, Keiji Okumura, Takafumi Fukushima, Hiroyuki Kurino, Hajime Mushiake, and Mitsumasa Koyanagi  
Intelligent Neural Implant Microsystem Fabricated Using Multi-Chip Bonding Technique Extended Abstracts of the 2005 International Conference on Solid State Devices and Materials, 462-463 (2005).

渡部泰一郎、小林吏悟、坂本一寛、本波啓太、小宮謙、出口淳、福島誉史、虫明 元、栗野浩之、小柳光正  
マルチチップボンディング技術を用いた脳インプラント集積化デバイスの開発 第66回応用物理学会関連  
連合講演会予稿集、3、10p-N-6、1137、(2005).

## 開発成果を踏まえた今後の展開

今後は試作と評価を繰り返しながら、現時点で問題となっている①インピーダンスノイズの原因解明およびノイズ低減、②電極材料の変更(Pt、Au、Irなど)、③試作プロセスの変更(測定点开孔のドライエッチング化や測定点形成のリフトオフプロセス化)、④測定探針先端形状変更(測定点を神経細胞に近づける工夫)を早急におこなっていく。これまで行なってきた訓練されたサル殻の慢性実験による評価を行なうが、さらに直接記録部位の確認ができる利点を生かして脳スライス実験を用いた神経細胞電位測定による電極評価を行なう。そのためにまず、測定装置とSi製測定探針を接続するためのプリント基板で作製する。そしてその拡張基板に探針を取り付ける。外部接続用パッドと拡張基板は直径30 $\mu$ mの金細線を用い、ワイヤボンダで接続する。測定探針をステンレスパイプの中に通すことで、ノイズの低減と測定探針の補強をおこなう。次に、モルモットの脳から海馬を取り出し、その海馬を400 $\mu$ m厚のスライス状にする。神経細胞の活動維持のため、30 $^{\circ}$ C程度に温めた人工の脳脊髄液に浸す。この人工脳脊髄液は常に循環され、細胞の活動維持のために必要な酸素の補給と温度の維持をおこなう。拡張基板に取り付けたSi製測定探針は、刺入位置調整用のマニピュレータに固定される。測定時は、光学顕微鏡で測定探針の位置を確認しながらマニピュレータを操作し、神経細胞が密集した錐体細胞層に探針を刺入する。海馬スライスの状態により神経細胞を活性化させるグルタミンなどの化学物質の投与をおこなう。



海馬スライスを用いた神経細胞電位測定実験の概要

山形電子で、電極の現在変更可能なパラメータを組み合わせた電極の作成を行い、現在問題となっているノイズなどの問題の原因を明らかにする。将来の実用化を踏まえて、電極作成の歩留まりを上げる努力をし、電極のロットごとに生じるインピーダンスや、特性のばらつきを小さくするように工程の検討を行なう。電極とアンプとのインターフェースの接合は、個別の実験で異なるが、なるべく共通規格とするか、カスタマイズしやすいでデザインにするように検討する。東北大学工学部と医学部、そして山形電子で定期的に検討会を行い、協力して神経細胞活動電位のS/N比を上げて、電極のマルチ化、多機能集積化に発展させる。