

研究報告書

「完全ワイヤレス・インプラントブル光操作デバイスの実現」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 2016年10月～2020年3月

研究者: 徳田 崇

1. 研究のねらい

CMOS 集積回路技術(以下、CMOS 技術)を用いた光エネルギーハーベスト技術をキーテクノロジーとして、超小型ワイヤレス・インプラントブル光操作デバイスを開発し、機能実証を行った。実用性のあるデバイスであることを示し、研究ツールとしての実用化を目指した。

本研究で実現を目指したインプラントブル光操作デバイスは、以下の特長を備える。

- ・デバイスコア部のサイズ $1 \times 1 \times 1$ mm (1 mm 立方) 以内を実現する。
- ・生体透過性がよい赤外線デバイスを駆動することが可能。
- ・電力蓄積のメカニズムにより、刺激光より弱いパワーの赤外線動作可能。
- ・完全ワイヤレスとし、組織内の位置ずれに起因するダメージ(例:脳プローブ)を抑制する。

このインプラントブル光操作デバイスは、赤外線の照射を受けると電力を蓄積し、可視の光刺激に必要なエネルギーがたまれば LED を駆動する、という自律動作を行う。そのため多数のデバイスを簡便なシステムで制御することができる。すなわち、『デバイスが埋まっている部分を体外から赤外線で照らせば光刺激ができる』というシステムを実現することができる。

本研究プロジェクトは、インプラントブルエレクトロニクス技術として難度の高い研究であるが、開発に成功すれば、オプトジェネティクス研究における光操作技術としてトップクラスの低侵襲性・自由行動への適応性を実現し、*in vivo*(生きた動物での)オプトジェネティクスの強力なツールになり得る。研究を通して、『エレクトロニクス研究におけるプロトタイプデバイスの実証』にとどまることなく、『バイオ・医療分野の研究ツールとしての利便性』を確保したデバイス、システムとして完成させることを目指した。

2. 研究成果

(1) 概要

研究計画に基づき、生体埋め込み可能な超小型光刺激デバイスを開発した。デバイス構造は、当初のプラン通り

超小型太陽電池と制御回路を搭載した CMOS 集積回路チップ

1 回分の光刺激に必要なエネルギーを蓄積できるチップキャパシタ

InGaN 青色 LED

の 3 つを、プリント基板を用いずに直接集積した。研究プロジェクト前半の最重要課題はこのチップの開発・機能実現と、 - を超小型に集積化するデバイス構造実現であった。予測された困難としては、超小型化による発電量の低下であった。太陽電池の発電量は面積に比例するためである。加えて CMOS 集積回路技術で実現できるオンチップ太陽電池は、本来は別の用途に利用される PN 接合構造の流用であり、太陽電池としての最適化がなされているわけではなかった点も不利だった。本プロジェクトではこれらの課題を解決するた

めに、エネルギー蓄積と間欠動作としての現実的な機能実現に特化した回路とし、電力の無駄を最小限にする方法を選択した。

複数回の回路設計により、当初は2 μA であった[論文 3] 動作限界光電流を、200 nA 程度まで小さくすることができた[論文 2]。加えて、光起電力による正常なバイアス電圧の取得や電圧監視とスイッチング回路も実現した。ここでは最重要プロセスとして、CMOS 集積回路チップを独自のプロセスで裏面からエッチングして太陽電池を直列化することに成功している。これらの技術研究開発の結果、図 1、2 に示す完全ワイヤレス・インプラントブル光操作デバイスを実現した[論文 1、その他 1]。このデバイスは、赤外光を受けてエネルギーを蓄積し、必要なエネルギーがたまったら青色光刺激を実現するという、当初狙った機能を実現できた。サイズは最も小さいバージョンで1.3 mm \times 1.3 mm \times 0.6 mm ($\sim 1.0 \text{ mm}^3$)、重量 2.3 mg である。これらの値は論文発表時点から現在に至るまで、生体埋め込み光刺激デバイスとしては世界最小である。

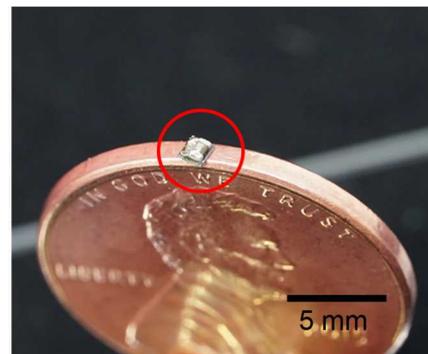
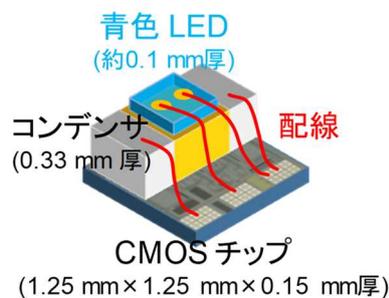


図 1: 本研究で実現した完全ワイヤレス・インプラントブル光操作デバイス

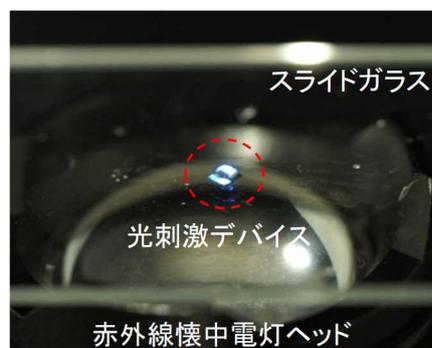


図 2: 完全ワイヤレス・インプラントブル光操作デバイスの動作の様子

プロジェクト後半は、このデバイスを用いた光刺激実験を進めるとともに、光強度の制御、バイアスの内部生成と動作下限電流の低減といった回路面の性能向上を行った。図 1 のデバイスの光出力強度は、励起用赤外光を強くすれば大きくすることができるが、両者の比はデバイスを構成する各要素の効率によって左右される。理論的には、図 1 のデバイスの性能(効率)からさらに1桁程度の改善が期待できる。また、図 1 のデバイス構造はシンプルだが、ツールとしての実用化のためには、安定して多数を作製できるようにする必要がある。そこで本プロジェクト最終年度においては、太陽電池の性能向上と両立可能なデバイ

ス構造の見直しを行い、新しいデバイス構造を開発した。

(2) 詳細

[課題] 基本型 CMOS 光刺激チップの開発

本さがけプロジェクトで開発した独自チップによる、生体内光給電による青色神経刺激パルス光の発生に成功した。複数回の設計・試作による回路性能の改善[論文 2, 3]と、独自のオンチップ太陽電池分離プロセスの開発に成功し、実験条件として現実的な赤外光によって青色光パルス(強度 10 mW/mm², パルス長さ 1 ms 以上)を周波数 1 Hz 以上で発生させることに成功した[論文 2]。

[課題] 基本型インプラント光操作デバイスの開発

課題 で設計・試作した CMOS チップに、発光デバイスである GaInN 青色 LED のほか、光発電エネルギーを蓄積するキャパシタを集積化した。プリント基板を用いない、CMOS チップ上直接実装により、世界最小のデバイスを実現した。最小体積 1 mm³、重量 2.3 mg は現時点においてもエレクトロニクス型のワイヤレス光刺激デバイスとして世界最小である。また、プローブ構造を搭載して、脳の内部を刺激可能なデバイスの開発にも成功した[論文 1]。

[課題] *in vivo* オプトジェネティクスでの機能実証

動物実験によって光刺激機能を評価した。ChR2 発現マウスの脳表にデバイスを配置し、赤外線デバイスを駆動、光刺激機能を確認した。脳神経細胞の反応については光刺激への反応の兆候が見られている。ただし再現性が不完全であるため、今後さらに実験による確認が必要である。

[課題] 高機能型インプラント光操作デバイス開発

課題 、 では、『赤外線から電力を得て、ためて、青色刺激を行う』というシンプルな機能に特化したチップとデバイスを開発した。課題 ではこのデバイスの機能を高度化、高性能化した。特に、基本型デバイスの課題であった、光強度の時間変動の解消、回路のバイアス電圧を小型太陽電池から得ていたことによる好ましくない励起赤外光強度依存性の解消、最低動作光電流の低減、複数デバイスからの選択動作可能な構造の開発などを行った。また、赤色 LED を搭載したバージョンも開発した。

[課題] 制御システムの開発

タブレット PC 等から制御可能な、励起光発生システムを開発した。ただし本課題は既存の情報処理システムの組み合わせとプログラミングによって実現可能なものであり、新規技術の研究開発ではなく、課題 - を利用するための補課題である。

3. 今後の展開

本プロジェクトが目的としたデバイスの実現にはめどが立ったが、『ユーザとなるバイオ・医療研究者が道具として遠慮なく利用する』ためには、実証データの蓄積、デバイスの物理的強度

の向上、光強度上限の向上など、さらに継続した評価、改善を行っていく必要がある。またプロジェクト後半では種々の機能向上を行ったが、さらに多様な機能搭載(脳計測機能や複数デバイスの統合的動作など)を期待することができる。

本プロジェクト終了後も本アーキテクチャの開発を進展させ、実用可能な光刺激デバイスを開発し、積極的にバイオ・医療系研究者に提供し、共同研究による評価を進める。おおむね 1-3 年程度を想定する。

並行して、回路開発とデバイス構造の改善、安定した製造技術の開発を行う。回路については研究課題として実施し、製造については外部企業による実装サービスを利用した体制を確立する。これにより、性能・数量両面で安定したデバイスを製造・提供できるようになると期待される。

本研究で実現したワイヤレス光電力伝送プラットフォームの展開として、生体内バイオセンサや IoT マイクロノードへの応用が可能である。本プロジェクト終了後は複数の研究展開として発展させる予定である。

4. 自己評価

本研究プロジェクトでは、最も重要な要素課題である『赤外線によってエネルギーを伝送し、極小の太陽電池構造で発生した電力を蓄積したうえで、十分な強度の青色刺激光を発生させる機構』を実証し、実際にデバイスを実現した。デバイスは発表当時(2018 年 4 月)から現在に至るまで世界最小の光刺激デバイスであり、“smallest optogenetic stimulator”あるいは“smallest optogenetic implant”といったキーワードで google 画像検索を行うとトップに表示される。多数の科学系ニュースサイトに掲載され、論文注目度指標である Altmetric Score は 86 となり、同サービスでスコアを持つ論文の上位 3-5%に含まれている。プロジェクトの最も重要なテクノロジーを、狙った形で実現することができた点について成功したと考えている。この技術は、本プロジェクトで目指した光操作だけでなく、生体埋め込みセンサ技術や IoT (Internet of things) の超小型センサにも応用できる革新的な技術である。

最終年度は、2019 年 4 月の所属機関異動によりプロジェクトの手法の調整が必要であった。設備面でのギャップについてはさきがけのスタートアップ支援によるサポートにより大部分を埋めることができた。一方で、大学院学生を含めた複数人の研究チームによるトライアル実験・開発の集積による実証や最適化を行うことができなくなり、研究者自身によるエレクトロニクス要素の研究開発を中心に注力することとなった。

しかしながら、異動に伴う研究体制のシフトは必ずしもデメリットばかりではなかった。2019 年度には、上述の世界最小の光刺激デバイス製造に利用した、特殊で難しいデバイス加工を回避し、汎用性の高い技術で本プロジェクトの成果(デバイス)を生産できる手法を開発することができた。このアイデアをもたらしたのは異動に伴って生じた設備面での変化と問題意識であり、特定の設備でなければ作れない、という制約を克服するきっかけとなった。

これら当初のプロジェクトに加え、さきがけ領域において複数の研究者が利用する生体内光刺激(照射)デバイスを提供することができた。エレクトロニクス研究者のノウハウを、バイオ・医療・薬学系研究者のニーズときめ細かくすり合わせて役立ててもらえる機会となり、大変有意義であった。彼ら、あるいはほかの研究グループに提供できる技術やノウハウはあると考えており、今後も共同研究のネットワークを構築していきたい。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. T. Tokuda, T. Ishizu, W. Nattakarn, M. Haruta, T. Noda, K. Sasagawa, M. Sawan, and J. Ohta, "1 mm³-sized Optical Neural Stimulator based on CMOS Integrated Photovoltaic Power Receiver," AIP Advances, 8(4) 045018 (2018)
2. T. Tokuda, T. Ishizu, N. Wuthibenjaphonchai M. Haruta, T. Noda, K. Sasagawa, M. Sawan, and J. Ohta, "Design Optimization of CMOS Control Circuit for Integrated Photovoltaic Power Transfer," Sensors and Materials 30, pp. 2343-2357 (2018).
3. W. Nattakarn, T. Ishizu, M. Haruta, T. Noda, K. Sasagawa, *T. Tokuda, M. Sawan, and J. Ohta, "CMOS-based Optical Energy Harvesting Circuit for Biomedical and Internet of Things Devices," Jpn. J. Appl. Phys. 57(4S), 04FM05 (2018).

(2) 特許出願

研究期間累積件数:1件(予定)(公開前の出願件名については件数のみ記載)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. (プレスリリース)『生体内で神経を光刺激する世界最小のワイヤレス型デバイスを開発』2018/4/23(奈良先端科学技術大学院大学、JST)、2018/4/25(EurekAlert!、英文)
2. (国際会議発表)(受賞) N. Wuthibenjaphonichai, M Haruta, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, M. Sawan, S. Carrara, and J. Ohta, "Battery-Free Sticker-Like Device for Health Monitoring Operated by Optical Power Transfer," 2018 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS2018), 2018/10/17-19, Cleveland, OH, USA, "Charles Desoer Awards"(最優秀学生トラベルアワード).
3. (国際会議招待講演) T. Tokuda, "1mm³-sized optogenetic stimulator with CMOS-integrated optical power receiver," The 1st Optical Wireless and Fiber Power Transmission Conference, 2019/4/25, Pacifico Yokohama.
4. (著作物) 徳田 崇, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 太田 淳, "超小型ワイヤレス神経光刺激デバイスの創製," 生物物理『理論/実験 技術』59(3) 156-160 (2019)
5. (著作物) 徳田 崇, 春田 牧人, 笹川 清隆, 太田 淳, "光電力伝送による超小型インプラントプル光神経刺激デバイス," 月刊 OPTRONICS 2019 年 12 月号 特集記事, 89-92 (2019)