

2026年1月5日

電気・電子情報工学専攻	学籍番号	第 171204 号	指導教員	河野 剛士 石川 靖彦
氏名	佐々木 陽向			

論文内容の要旨 (博士)

博士学位論文名	低侵襲マイクロニードル電極による慢性 <i>in vivo</i> ニューロン計測技術の開発
---------	--

(要旨 1,200 字程度)

脳神経科学、医療分野、およびBCI (brain-computer interfaces) の開発等において、マウスなどの実験動物のニューロン信号を長期的に記録する技術は極めて重要である。なかでも、高い時空間分解能を有する刺入型電極による手法が有力であるが、電極の太い刺入部 (>10 μm) や高い剛性に起因する侵襲性が課題となっている。近年、脳組織との機械的ミスマッチを低減するため、Paryleneやポリイミドなどの柔軟な材料を用いた電極の開発が進められている。しかし、これらの電極は慢性損傷を軽減する一方で、自立的な刺入が困難であり、ガイドなどの補助を必要とするため、依然として初期損傷は回避できていない。この問題を解決するため、VLS (Vapor-Liquid-Solid) 結晶成長技術を用いた直径5 μm のシリコン (Si) マイクロニードル電極が提案され、従来電極よりも急性組織損傷が少ないことが示されている。しかしながら、本電極は硬いSi基板上に形成されており、ニードル自体も剛性の高いSiで構成されているため、基板の圧迫やニードルの機械的ストレス等による慢性損傷が課題として残っていた。

そこで本研究では、フレキシブルな基板とニードルを有しつつ自立的な刺入を可能とする、先端直径5 μm のParylene製マイクロニードル電極デバイスを新たに開発し、マウスを用いた電気生理解学的および免疫組織化学的評価により、その有用性を実証した。さらに、電極の微小化に伴う高インピーダンス化による記録信号の劣化を抑制するため、ノイズ低減手法も併せて提案した。

まず、慢性損傷低減に向けて、VLS-Siマイクロニードル電極にParylene基板を導入し、脳組織上で浮遊可能なデバイス構造を実現した。作製した電極デバイスをマウス脳に埋め込みニューロン信号を計測した結果、電極埋め込みから1日後に単一ニューロンに由来するspike信号を取得し、さらに1年を超えてその信号取得能力を示した (最大617日間)。また、埋め込み1ヵ月後のパワースペクトル密度 (PSD : power spectral density) 解析では、ノイズレベルが低く、Siマイクロニードルによる組織損傷 (グリア細胞の凝集) が抑制されていることが示唆された。免疫組織化学解析においても、電極近傍 (0~50 μm) におけるニューロン死滅が市販のタングステン電極より少なく、電極を刺入していない組織 (sham control) と同程度のニューロン密度が確認された。

次に、記録信号の高品質化に向けて、デバイス構造を活かしたノイズ低減手法を提案した。記録電極であるSiマイクロニードル電極とリファレンス電極を近接配置し、局所的な差動計測を行うことでノイズを低減した。マウス自由行動下での計測において、高周波ノイズ (500~1500 Hz) が従来比で約20%に減少し、行動下でのspike記録が可能となった。

さらに、ニードルのフレキシブル化により、慢性損傷のさらなる低減を図った。Siマイクロニードル内部のSiを除去し、中空構造を有する直径5 μm のParyleneマイクロニードル電極デバイスを実現した。マウス脳を用いた刺入実験の結果、自立刺入が可能であり、急性損傷を最小限に抑えられることを確認した。免疫組織化学解析により、剛性の高いSiマイクロニードルと比較して、電極近傍 (0~10 μm) のニューロン密度が高く、マイクロニードルの柔軟性が慢性損傷の低減に寄与していることが明らかとなった。1ヵ月間の電気生理解学的評価においても、spike信号のSNRおよび発火率の上昇、LFP (γ 帯域) の回復が観察され、電極近傍組織の機能的回復を反映していることが示唆された。

本デバイスは、脳組織および神経ネットワークの構造と機能を保持しながら長期的な神経記録を可能とするプラットフォームとして、将来の神経インターフェース技術への応用が期待される。

Date of Submission (month day, year) : January 5, 2026

Department of Electrical and Electronic Information Engineering	Student ID Number D171204	Supervisors Takeshi Kawano Yasuhiko Ishikawa
Applicant's name Hinata Sasaki		

Abstract (Doctor)

Title of Thesis	Development of chronic <i>in vivo</i> neural recording technology using minimally invasive microneedle electrodes
-----------------	--

Approx. 800 words

Long-term recording of neuronal signals from experimental animals such as mice is essential for neuroscience, medical research, and the development of brain-computer interfaces (BCIs). Among various recording techniques, intracortical microelectrodes with high spatiotemporal resolution are particularly powerful. However, conventional electrodes with large shank diameters ($>10\ \mu\text{m}$) and high stiffness cause severe tissue damage, leading to signal degradation over time. To reduce mechanical mismatch with brain tissue, flexible electrodes made of polymers such as parylene, or polyimide have been developed. Although these flexible electrodes effectively reduce chronic damage, they require insertion guides due to their low stiffness, which still induces acute tissue damage during insertion. To address these issues, 5- μm -diameter silicon (Si) microneedle electrodes, fabricated using vapor-liquid-solid (VLS) crystal growth, have been proposed and shown to cause less acute damage than conventional electrodes. However, these electrodes are fabricated on rigid Si substrates, and the microneedle is composed of stiff Si, resulting in chronic damage caused by substrate compression and mechanical stress from the needle.

In this study, we developed a parylene-based microneedle electrode device with a 5- μm -diameter tip that possesses both a flexible substrate and a flexible needle while maintaining self-insertion capability. In addition, to suppress signal degradation due to high impedance associated with electrode miniaturization, we also proposed a noise reduction method to improve recording quality.

First, to reduce chronic tissue damage, we introduced a parylene flexible substrate to the VLS-grown Si microneedle electrodes, achieving a device structure capable of floating on brain tissue. Neural recordings from mouse cortex using the fabricated electrodes demonstrated detection of spike signals 1 day after implantation, and stable recording performance was maintained for more than one year (up to 617 days). Power spectral density (PSD) analysis 1 month after implantation revealed a lower noise level, suggesting that gliosis and impedance increases were suppressed by reducing tissue damage around the Si microneedles. Immunohistochemical analysis further confirmed that neuronal loss within 0–50 μm from the electrode was less than that observed for commercial tungsten electrodes and was comparable to the neuronal density in non-implanted regions (sham control).

Next, to further improve signal quality, we proposed a noise-reduction assembling method utilizing the device configuration. By placing the reference electrode near the recording Si microneedle electrode and performing local differential recording, noise was effectively reduced. During freely moving mouse recordings, high-frequency noise (500–1500 Hz) decreased to approximately 20% of that in conventional configurations, enabling spike detection during behavior.

Furthermore, to further reduce chronic damage, we developed flexible hollow parylene microneedle electrode devices with a 5- μm diameter by removing the internal Si core of the Si microneedles. Insertion experiments using mouse brain tissue demonstrated that the device was capable of self-insertion with minimal acute damage. Immunohistochemical analysis showed that neuronal density within 0–10 μm from the electrode was higher than that around stiff Si microneedles, indicating that the flexibility of the parylene microneedle contributed to reduced chronic damage. Electrophysiological evaluation over one month revealed increased spike signal-to-noise ratio (SNR) and firing rate, as well as recovery of gamma-band local field potentials (LFPs), suggesting functional recovery of the tissue surrounding the electrode.

These results demonstrate that the developed microneedle electrode device enables long-term, high-quality neural recordings while preserving the structural and functional integrity of brain tissue. This device is expected to serve as a promising platform for future neural interface technologies.