

埋め込み型低侵襲 Si マイクロプローブデバイスの開発に関する研究

論文要旨

近年、脳と機械を繋ぐ Brain Machine Interface (BMI) 技術に応用される神経インターフェースの開発が行われている。BMI 技術では、脳内の神経活動を正確に計測することが求められる。脳内の神経活動を計測する方法として、核磁気共鳴吸収 (functional magnetic resonance imaging :fMRI) による脳内の神経活動イメージングや近赤外光を用いた Near Infrared Spectroscopy (NIRS) 等、様々な方法が挙げられている。それらの計測技術の中で、神経細胞が活動時に発する細胞外電位を計測する神経電極は、時空間分解能が非常に優れており、実際に BMI 技術に応用されている。神経電極の中で神経組織に直接電極を刺入する刺入型電極は、電極を神経細胞の直近に配置させることができ、単一神経細胞の活動を計測することが可能である。しかしながら、脳内に直接電極を刺入させるため侵襲度が高いという難点も存在する。そのため、電極径を小さくすることや、電極を柔軟にすることが求められている。また、将来的に電極だけでなく信号処理回路や無線回路を搭載した埋め込みデバイスが検討されている。現状では、それらの要求を満たすデバイスは開発段階である。

本論文では、神経インターフェースの上記の要求を満たすため、単一神経細胞の活動電位が検出可能でかつ低侵襲な電極アレイの実現と将来的に必要とされる埋め込みデバイスの電極アレイを含めたパッケージング技術についての基礎技術構築に向けて研究を行ったのでまとめる。

刺入型電極アレイの形成は、主に MEMS 技術により行われているが、形成プロセスの制約上、微小な直径のプローブアレイの形成には至っていない。そこで、本研究では微小な直径のプローブ形成のため、Vapor-liquid-Solid (VLS) 結晶成長法を用いて直径 10 μm 以下で、Si プローブの長さが 1 mm 以上というハイアスペクト比を有する Si プローブ形成を行った。VLS 成長には、成長ガスの供給を早めることで高い成長速度が期待できる常圧 CVD 装置を用いた。また、成長ガスとして SiHCl_3 をキャリアガスとして H_2 を供給した。結果として、基板温度 750 $^\circ\text{C}$ で成長レート 10 $\mu\text{m}/\text{min}$ 、780 $^\circ\text{C}$ で 25 $\mu\text{m}/\text{min}$ という短期間でのミリスケールの長さを有する Si プローブの形成が可能であることがわかった。実際にプローブ長さ 1.5 mm、先端の直径が 2 μm という高いアスペクト比を有する Si マイクロプローブの形成に成功した。また、形成後のプローブを用いて生体を模した硬さのゼラチンへの刺入実験の結果、繰り返しゼラチン表面へ Si プローブの先端を衝突させることで徐々に刺

入された。単純にゼラチンに押し付けた場合、Si プロブが折れず高い柔軟性を有することがわかった。

過去の研究より、VLS-Si マイクロプローブによる神経電位計測では、多数の神経細胞の集合電位応答の検出はできていたが、単一の神経細胞の電位応答は検出できなかった。この原因として、微小な電極故に溶液と電極間に高い界面インピーダンスが発生し、また、デバイスのチップ内に大きな寄生容量及び負性抵抗が存在していたため、計測信号が減衰するという問題があった。そこで、微小な電極での界面インピーダンス低減を目的として、低い界面インピーダンスで知られる電極材料である Pt-black を電気メッキ法によりプローブ先端に電析させる提案をした。また、チップ内での寄生容量及び負性抵抗を低減するため、SOI 基板上の活性層をエッチングし、素子分離を行う提案をした。完成後のデバイスでは、Pt-black を電気メッキすることにより、直径 $7\ \mu\text{m}$ で従来の電極デバイスと同程度の界面インピーダンス($600\ \text{k}\Omega$)という低侵襲プローブでの単一神経電位計測が期待できる結果となった。

製作を行った Si マイクロプローブアレイで、神経計測が可能であるかを検証するため、実際の単一神経細胞の電位応答を疑似的に溶液内に印加し計測を行った。その結果、直径 $7\ \mu\text{m}$ の電極で入力信号に対する出力信号の比(入出力特性)が 97%であることを確認できた。また、デバイスの等価回路から計測した電極インピーダンスを元に、算出した入出力特性の結果とほぼ一致していることが確認できた。実際に、製作した VLS-Si マイクロプローブアレイを用いて、ラット大脳皮質で神経電位計測を行ったところ、ヒゲ刺激に対する単一神経電位応答に初めて成功した。刺入による脳へのダメージを検証するため、刺入直後の脳内の血管損傷及び組織損傷に対するミクログリアの免疫反応についても調べた。その結果、刺入による血管損傷は確認されなかった。また、VLS-Si マイクロプローブは、従来の電極に比べ電極径が小さいため($10\ \mu\text{m}$ 以下)、ミクログリアの免疫反応が少ないことがわかった。これらのことより、本研究で製作した VLS-Si マイクロプローブは低侵襲デバイスとして期待できる。

将来的な埋め込みデバイスを想定して、VLS-Si マイクロプローブを含めた信号処理回路や RF 回路との集積化に向けた柔軟なパッケージング技術の提案を行った。形成方法としては、従来の SOI 基板による Si-IC プロセス後にポリイミドレジストによる有機フィルムのパターニング及び各シリコンアイランド上に形成された集積回路をメタル配線で結線をし、再度、保護フィルムとしてポリイミドレジストのパターニングをする。最後に、SOI 基板のハンドル層を XeF_2 によりエッチングすることで、ポリイミドを支持基板とした柔軟かつ小型なパッケージングが可能となる。提案したプロセスを実証するために Si-NMOSFETs/(111)によるスイッチング回路を搭載した $7\times 8(56\text{ch})$ のフレキシブル電極ア

レイの製作を行った。製作の結果、SOI基板上で形成した直後のNMOSFETのMOS特性とフレキシブル化後のMOS特性は閾値が0.1 V程度変化したのみで、Sファクター(123 mV/decade)、リーク電流(1×10^{-11} 程度)でほぼ変わらない結果となった。また、生理食塩水中での動作確認を行ったところ、スイッチング動作していることが分かった。これらことは、将来的に柔軟でかつ信号処理回路やRF回路を搭載した埋め込みデバイスの形成が期待できることを示している。また、高度な信号処理回路を搭載した柔軟な多点計測電極が可能であると考えられる。

2014年 6月

藤城 彬史

Silicon microprobe arrays for low-invasive implantable neural interface devices

Abstract

Neural interfaces have been developing in many research groups for use in brain-machine interface (BMI) technology. Although several methodologies for neural recording have been proposed for the BMI technology, microelectrode arrays are a powerful tool, in terms of high spatiotemporal resolution of recording/stimulation of neuronal cells in a tissue. However, these devices need to be placed close to the cells in order to assure the quality of neuronal recording. Especially, penetrating needle-like microelectrode arrays have superior capability for recoding of single unit neuron activity. In contrast, such devices are concerned with the invasiveness for *in vivo* measurements. Therefore, important characteristics of a minimally invasive electrode array are flexibility, small size, and bio-compatibility. Recent researches have realized these requirements of the microelectrodes. However, fabrication technologies of the minimally invasive microelectrode array and small package of various modules (e.g., electrode arrays, signal processor, and RF circuit) have been still under developing.

This thesis summarizes two proposals: i) fabrication process generating low-invasive microelectrode array device and ii) small packaging technology to meet the aforementioned requirements of an implantable device for BMI applications. First, I propose the fabrication process of a micro-scale silicon (Si)-probe array by vapor-liquid-solid (VLS) growth using a silicon-on-insulator (SOI) substrate. Additionally, *in vivo* measurements of the fabricated device were carried out using a rat's brain (cerebral cortex). As second proposal, I fabricate a flexible and small package microelectronic system using a conventional Si integrated circuit (IC) process.

Conventional penetrating microelectrodes have exhibited invasiveness against neurons/tissues. The minimalization of the probe's diameter is necessary to realize low invasive electrode penetrations. Our research group has addressed the issue by fabricating VLS grown needle-like Si-probes with a micro-scale diameter. The challenge is to fabricate and functionalize the VLS Si-microprobe with a millimeter/sub-millimeter scale length, which electrodes' geometry allow us the low invasive probe penetrations in a brain cortex (~2 mm in thickness) and the realization of the BMI technology. To confirm the fabrication possibility of the Si microprobe with a

high aspect ratio, the VLS growth of Si probes was carried out in an atmospheric pressure chemical-vapor-deposition (APCVD) chamber, using Au-particles as the catalyst and H₂-diluted SiHCl₃ as the Si gas source. The growth rate exhibited 10 μm/min at 750°C and 25 μm/min at 780°C. Those results indicated the growth capability of millimeter scale length probes in a short time. In addition, I succeeded in growing very high aspect ratio probes with the length of 1.5 mm and the diameter of 2 μm. To ensure the mechanical reliability of such high aspect ratio Si-microprobe during the tissue penetrations, a penetration experiment was performed using a gelatin membrane (6.5wt% in water). I investigated the mechanical reliability of the probe using a 450-μm-length Si-microprobe with the diameter of 1.2 μm. As the results, the Si-probe can gradually be inserted into the gelatin while the gelatin is vertically vibrated in manual. In the case of only forcing the Si-probe without the gelatin-vibration, the bended Si-probes were observed, however no broken Si-probe has been observed during the tests. The results of bending and insertion tests indicated that the VLS Si-probe has both great advantages of flexibility and robustness as a penetrating electrode.

Our previous devices have detected only the field potentials of neurons, and not the action potentials were detected. This is because the neuronal action potentials, which included higher frequency components compared to field potentials, were attenuated more than field potentials by a parasitic low-pass filter (~100-Hz cutoff frequency): the low-pass filter was induced by the high impedance of each electrode (e.g., > 1 MΩ at 1 kHz in saline for a micro-scale gold recording site) and embedded parasitic capacitances of the recording system. To overcome the issues, I improved the electrical properties of our previous VLS-Si microprobe array device. First, high impedance of electrode was decreased by electroplated platinum black (Pt black), which is known as a low impedance material in saline. Second, the parasitic capacitances existing device chip were decreased by using a SOI substrate. As the results, the electrode's diameter resulted in 7 μm with the plating time for 25 seconds, while the impedance measured in saline exhibited 600 kΩ at 1 kHz, which is low enough to be used in recording of neural signals.

To confirm the recording capability of the VLS-Si microprobe array device for neuronal action potentials, the output/input (O/I) signal ratios of the probes were measured in saline using test signals of 80 μV_{p-p} sinusoidal waves at frequencies swept from 20 Hz to 7 kHz. The Pt black-tipped probe-electrode prepared with a maximum plating time of 25 seconds exhibited an O/I signal ratio of 97% at 1 kHz. In addition, the

calculated characteristics of both the O/I signal ratios and phase delays agreed well with the measured results. Though the *in vivo* rat's brain measurements, the Pt-black-tipped Si microprobe array device can detect neuronal action potentials, which were evoked by the whiskers stimulations. In addition, I investigated acute damage of rat's brain associated with the penetration of the VLS Si-microprobe.

I propose a small package of various modules such as electrode arrays, signal processor, and RF circuit by using conventional Si-IC process. To verify the feasibility of proposed process, I then fabricated flexible switch-matrix microelectrode arrays. The fabricated device is a <12 μm thick film flexible 7 \times 8 (56 ch) switch-matrix microelectrode array, which can be used to record the electrical activity in numerous three-dimensional biological tissues. The embedded Si-NMOSFETs/(111) in a polyimide flexible film exhibit a controlled threshold voltage with a leakage current of 10^{-11} A and a subthreshold swing of 123 mV/decade at a 50 mV drain voltage. The electrical characteristics between the flat and bent (with a 3 mm curvature radius) devices do not significantly change in a saline environment. These results indicate that the proposed method, which does not utilize conventional transfer printing technology, may be used to fabricate high-performance flexible electronics via a high-resolution lithography process. Such flexible electrode arrays may be applicable to high spatial-resolution recordings of neuronal signals in three-dimensional tissues, such as the brain surface, retina and peripheral nerves.

January 2014
Akifumi Fujishiro