

Date of Submission:

平成 27 年 9 月 25 日

Department 電気・電子情報工学専攻	Student ID Number 学籍番号	第 083349 号	Supervisors 指導教員	河野 剛士 石田 誠
Applicant's name 氏名	山 際 翔 太			

Abstract

論文内容の要旨 (博士)

Title of Thesis 博士学位論文名	多機能性フレキシブルフィルム神経電極デバイスの製作技術と生体計測応用に関する研究 (Fabrication and applications of multifunctional flexible film neural electrode devices)
----------------------------	--

(Approx. 800 words)

(要旨 1,200 字程度)

本研究では、微小電極での電氣的記録・刺激を可能とする電極材料の開発と、生体適合性の高いパリレンを応用したフレキシブルかつ多機能なフィルム神経電極デバイスの提案、応用を行い、新たなフィルム電極を開発することを目的とした。

はじめに、微小電極による信号記録・刺激に向けた電極材料の開発を行った。神経信号記録あるいは刺激は電極が微細化し高密度化することで解像度を向上することができるが、電極面積の減少により電極界面のインピーダンスや流せる電流量が減少してしまう。この解決方法として、より特性の良い電極材料を使用することが提案されている。しかし、電極サイズが数 μm 直径となった場合、既存の電極材料のみでは信号の記録・刺激が行えないことが懸念された。そこで、本研究では電極の実効表面積を 100 倍～1000 倍にできる白金黒 (Pt-black) 上に電極特性の良い酸化イリジウム (IrOx) を成膜することで、より特性の優れた電極材料を開発することを目的とした。実験では原子間力顕微鏡、透過型電子顕微鏡により電極材料の表面ラフネス、ナノポーラス構造を観察し、実効表面積の増大を確認した。次に、提案した電極材料の電氣的特性を生理食塩水中で測定することにより確認した。結果として、1 kHz における電極インピーダンスを Pt 平面電極、Pt-black 電極と比較して 1/40、1/2 まで低減することができた。また、溶液中への電荷受け渡しのしやすさの指標となる電荷注入能力は Pt 平面電極、Pt-black 電極、平面電極上にめっきされた IrOx と比較して 12 倍、2 倍、2.4 倍となり、従来の電極材料よりも高い電荷注入能力を実現できた。また、本電極材料を用いてマウスの坐骨神経に対する刺激実験を行ったところ、直径 8 μm の電極では 700 mV、11 μm の電極では 300 mV という低電圧で刺激を行うことができた。

薄膜フィルムによる脳皮質電位 (Electrocorticogram, ECoG) 計測用電極は脳と電極との密着性や、長期埋め込み時の脳圧低減の観点から重要である。特に 10 μm 以下の薄膜基板であれば、脳表面上の凹凸に対し高い追従性を示すことが知られている。しかしながら、薄膜フィルム化することで取り扱いが非常に難しくなるという問題がある。そこで本研究では、測定対象となる脳表上で丸められた薄膜 ECoG 電極が水の表面張力によって自ら展開される自己展開型 ECoG 電極を提案した。はじめに、基板を丸める方法としてバイメタルのようにパリレンを張り合わせることを提案し、構造に関する計算を行った。また、その計算をもとに予備実験を行い、濡れた凹凸に対する薄膜パリレンフィルムの自己展開が可能であることを確認した。実際に合計厚さ 5 μm の電極を作製した後、電極インピーダンスを測定し、ECoG 信号記録が可能なインピーダンスであることを確認した。また、ヒトの脳を忠実に再現した脳モデル上への自己展開に成功した。これらの結果から、実際の脳からの信号計測ができる可能性が

示唆された。

作製した自己展開型 ECoG 電極を用いて、脳からの信号記録と脳表への自己展開を試みた。まず、ラットの脳表で視覚刺激に対する応答の計測実験を行った。結果として、ラットの第一次視野からの視覚応答を計測することができた。次に、猿の脳表への自己展開実験を行った。結果として、猿大脳皮質体勢感覚野への自己展開と、眼窩前頭皮質付近への電極の自己挿入に成功した。最後に、ヒト大脳皮質からの信号記録を実施した。その結果、腕部への皮膚刺激に対する感覚応答を脳表面から記録し、信号強度分布を得ることに成功した。これらの結果から、本電極の将来的な病理診断用 ECoG 電極や BMI への応用が期待できた。

近年の遺伝学の発展により、神経細胞を光で制御できるオプトジェネティクスが提案され、より詳細に神経ネットワークを調べられるようになってきている。そのため、オプトジェネティクス用に光を出力できる電極デバイスが近年提案されているが、電極刺入による生体へのダメージの観点から、電極デバイスは柔軟であることが好ましいと考えられる。そこで本研究では、パリレンによる柔軟な光導波路をフィルム電極上に混載することを提案し、柔軟性を有したオプトジェネティクス用電極の作製を目指した。まず、パリレン導波路の光学特性について計算し、その結果をもとに予備実験を行った。その結果、パリレン光導波路を光が伝搬し、導波路先端から光が出力されるのが確認できた。次に電極と混載し、パリレン導波路を混載した柔軟なパリレンフィルム電極を作製した。作製した電極のインピーダンスが神経信号記録にあたり十分低い値であることを確認した後、光の導波実験を行い、予備実験同様、導波路先端から光の出力を確認することができた。また、導波路の曲げによる減衰を確認したところ、計算値とほぼ一致し、脳表や脊髄などの曲率を有した対象に対しても使用可能であることが示唆された。将来的には、提案した電極はフォーク上に形状を変更することで刺入型電極を作製することが可能である。また、薬液投与用の流路も混載可能であると考えられる。加えて、フィルム電極と外部基板との接続方法を検討し、従来の導電性エポキシから異方導電シートを用いたものに変更することを提案した。

Date of Submission:

平成 27 年 9 月 25 日

Department 電気・電子情報工学専攻	Student ID Number 学籍番号	第 083349 号	Supervisors 指導教員	河野 剛士 石田 誠
Applicant's name 氏名	山 際 翔 太			

Abstract

論文内容の要旨 (博士)

Title of Thesis 博士学位論文名	多機能性フレキシブルフィルム神経電極デバイスの製作技術と生体計測応用に関する研究 (Fabrication and applications of multifunctional flexible film neural electrode devices)
----------------------------	--

(Approx. 800 words)

(要旨 1,200 字程度)

The brain, which has a lot of networks made by tens of thousand of neurons, enables sensing, movement and other many functions. However, most of the neural networks are still unknown and neuroscientists try to unveil the brain functions. Optical, magnetic and electrical measurement methods are used to measure the brain functions, in which electrical measurement is known as a better way because of the spatial/time resolution. To measure the electrical functions of the brain, the neural electrode devices were previously proposed. Additionally, so-called Brain-Machine Interface (BMI), which is the method to connect the brain and the machines, is demonstrated as an application of the neural electrode devices. These electrode devices are minimized by Micro Electro Mechanical Systems (MEMS) fabrication process techniques for increasing the spatial resolution. In addition, film type neural electrode device is proposed to reduce the damage of the device penetration. To advance these methods, I propose 1) the high performance electrode material for neural recording and stimulation with microelectrode, 2) fabrication of functional film type electrode for electrocorticogram (ECoG) recording and optogenetic applications.

The spatial resolution of the electrode array can be increased by minimizing/increasing the electrode/electrode density. However, since the electrode area is reduced by the electrode minimization, the electrode impedance is increased and the charge injection delivery capacity is decreased. Some electrode materials were proposed for such problems [e.g. platinum black (Pt-black), iridium oxide (IrOx), poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT)] but stimulating current of these materials may not be enough for micrometer-scaled electrode. To improve the electrical properties, here I propose the nanorough-IrOx/Pt-black electrode, which has IrOx on the nanoporous structure of Pt-black, to improve the electrical properties of electrode with effective surface area. The plating technique was used for the electrode fabrication process. First of all, the surface roughness and nanoporous structure was observed by Atomic Force Microscope (AFM) and Transmission Electron Microscope (TEM). As a result, the increased surface roughness was observed compared to the IrOx plated on the flat Pt electrode. In addition, the nanoporous structure was observed with the Ir plating process. These results indicate that the effective surface area of the IrOx was increased by nanoporous structure of Pt-black. After the roughness observation, the impedance and cyclic voltammetry of IrOx/Pt-black were measured as the

electrical properties of the material. As the measurement result, compared to the flat-Pt and Pt-black, the impedance of nanorough IrOx/Pt-black electrode was 40-fold and 2-fold lower impedance at 1 kHz. In addition, according to the measurement result of the cyclic voltammetry, nanorough IrOx/Pt-black has 12 times, 2 times and 2.4 times higher charge injection delivery capacity compared to the flat-Pt, Pt-black and IrOx on flat-Pt, respectively. Finally, the electrical stimulation experiment was executed on the mice's sciatic nerve. As the result, 8- μm -diameter nanorough IrOx/Pt-black electrode could stimulate the nerve with the threshold voltage of 700 mV. And the threshold voltage could be decreased to 300 mV by 11- μm -diameter nanorough IrOx/Pt-black. Such low voltage stimulation is important for the electrode stability, neural tissue damage and low power consumption for implantable devices.

Thin film ECoG electrode device is important to increase the adhesion between the brain and the electrode. The thin film substrate, which thickness is less than 10 μm , can be fit on the brain with a roughness. However, such thin substrate cannot be handled easily because of the substrate stiffness. To solve such issues of the handling, I propose the thin ECoG electrode, which has 'self-actuation' function. The proposed electrode is rolled itself by combining the parylene-N and -C, and the film can be self-actuated on a wet brain surface because of the water surface tension between the film and the brain surfaces. First of all, the mechanical properties of the parylene substrate were calculated and preliminary experiment was executed. As the result, the prepared 'bi-parylene' structure was rolled itself and self-actuated on a wet rough surface. These results show that the self-actuating ECoG electrode can be fabricated with the proposed bi-parylene structure. After the preliminary experiments, the self-actuating ECoG electrode was fabricated. The electrical impedance of fabricated ECoG electrode, which has 5- μm -thickness, was low enough to record the neural signals. In addition, the fabricated ECoG electrode was self-actuated on a brain model. These result indicate that the proposed self-actuation ECoG electrode can be used for the neural signal measurement on the rough brain surface.

To confirm the recording capability of self-actuation ECoG electrode, the neural signal measurement was executed. First, the ECoG signal measurement test was executed on the rat's visual cortex. As a result, the ECoG electrode detects the ECoG signals, which responded to the visual stimulation. Next, to obtain the self-actuation capability, the proposed ECoG electrode was put on the somatosensory and orbitofrontal cortices of a monkey. As the result, the ECoG electrode was self-actuated on the somatosensory cortex. In addition, by 'self-inserting' into the narrow gap between dura-matter and brain surface, the ECoG electrode was reached to the orbitofrontal cortex. Finally, self-actuating ECoG electrode was used on a human brain. The ECoG electrode was placed on the somatosensory cortex. As a result, the ECoG signals were clearly observed while the skin stimulation. These results indicate that the proposed self-actuating ECoG electrode is applicable to use for the diagnostics of diseases and BMI applications.

In recent neuroscience, the light sensitive neuronal cell can be generated by genetic technology and it so called, 'optogenetics'. Optogenetics is used to research the details of the neural networks by combining the electrophysiology and a lot of optrode devices were proposed. To use the device on the spherical surface and to reduce the device penetration damage, the device should be flexible. In this thesis, flexible parylene optical waveguide is proposed for the completely flexible optrode

device. First, the optical properties of the parylene waveguide were calculated. Based on the calculation, the parylene optical waveguide was prepared and light propagation test was executed as a preliminary experiment. As a result, the light propagation was observed from the edge of the waveguide. Next, the optrode device was fabricated and electrode impedance was measured in Phosphate Buffered Saline (PBS). The measured impedance was low enough to record the neural signals. Similar to the preliminary experiment, the light propagation test was executed and the light illumination was observed from the edge of the waveguide. Additionally, the light propagation characteristics while the bending was measured and the result was almost same as the calculation result. These results indicate that the fabricated device can be used for the spherical sample, such as brain surface and spinal cord. The shank-shaped optrode device with parylene waveguide and microfluidics was proposed as a future work. Additionally, the anisotropic conductive sheet is proposed for the electrical connection between the parylene electrode subsequent FPC/PCB.