

論文内容の要旨

博士論文題目 脳深部神経活動イメージング用埋込型高機能 CMOS
センサに関する研究
氏 名 田川 礼人

(論文内容の要旨)

脳科学において、脳深部の神経活動のイメージングは記憶や学習、認知等の高次脳機能の解明に重要である。これまでに fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging), NIRS (Near Infrared Spectroscopy), PET (Positron Emission Tomography) 等によって脳機能に関する理解が深まってきた。しかし、これらの手法はマウスなど実験用小動物の特に脳深部の神経活動をリアルタイムでイメージングすることが極めて難しく、時間的空間的な分解能を満足できる新しい技術が求められている。本論文では、これまでに提案され麻酔下マウスの海馬で神経活動の蛍光イメージングに成功した脳内埋込型の CMOS センサの高機能化を検討し、より有効な計測技術としてその機能を実証することを目的とした。

まず、自由行動下マウスの脳深部で蛍光イメージングが可能な CMOS センサの実現を目指した。脳内へ安定した装着を可能とするため画素サイズ $7.5 \mu\text{m}$ 角、画素数 120×266 、回路サイズ $1 \text{ mm} \times 3.3 \text{ mm}$ の CMOS センサを設計・試作、LED と共に基板に実装して縦長のモジュールを作製した。モジュールは大脳基底核を GFP (Green Fluorescent Protein) で標識したマウスの脳内へ埋植、輝度の高くなったエリアの内 3 点をモニタリングし、マウスが運動中もリアルタイムイメージングが可能であることを実証した。

次に、脳組織への侵襲性を低減するため、CMOS センサの回路構成の最適化について検討した。シンプルかつ効率的な信号処理が求められ、新たに考案した走査回路とバイアス回路の集積化を行うことで従来の 12 本の入出力信号を 4 本 (Vdd, clk, Vout, Gnd) まで低減した回路構成を実現した。前述と同形状の省配線駆動の CMOS センサを試作して動作に成功、配線数の削減によるマウスの運動への負荷低減について述べた。また、シンプルな回路構成を活かして画素サイズ $7.5 \mu\text{m}$ 角、画素数 60×60 、回路サイズ $0.70 \text{ mm} \times 0.55 \text{ mm}$ の超小型 CMOS センサを実現、3 つのセンサを単一モジュール化することで、複数センサの分散配置による各脳部位における神経活動の同時イメージングに道筋を立てた。

最後に、脳深部神経活動を多角的に計測するため、埋込型 CMOS センサのマルチモーダル化を検討した。これまでも電極を搭載した CMOS センサは検討され

たが電極が PD (Photo Diode) を遮光し撮像領域を圧迫する等の課題があった。そこで、PD 上のみメッシュ状の開口を設けた電極を搭載した CMOS センサを設計・試作した。チップ上へ LED も実装可能とすることで、チップエリアに全ての機能を集積、脳組織への低侵襲化も図った。直径 10 μm の蛍光ビーズと導電性脳ファントムを用いた実験により、電極エリアで蛍光と電位の同時イメージングに成功、さらに、蛍光イメージングと同時同位置で TBS (Theta Burst Stimulation) と等価な電荷注入が実行可能であることを示した。

以上のように、脳埋込型 CMOS センサの高機能化により脳深部神経活動の計測方法の可能性を広げることに成功した。本研究で得られた知見により、埋込型 CMOS センサがより有効な計測技術として脳科学の分野で広く用いられることが期待される。

(論文審査結果の要旨)

脳科学において、脳深部の神経活動のイメージングは記憶や学習、認知等の高次脳機能の解明に重要である。これまでに fMRI(functional Magnetic Resonance Imaging), NIRS(Near Infrared Spectroscopy), PET(Positron Emission Tomography) 等によって脳機能に関する理解が深まってきた。しかし、これらの手法はマウスなど実験用小動物の特に脳深部の神経活動をリアルタイムでイメージングすることが極めて難しく、時間的空間的な分解能を満足できる新しい技術が求められている。本論文では、これまでに提案され麻酔下マウスの海馬で神経活動の蛍光イメージングに成功した脳内埋込型の CMOS センサの高機能化を検討し、より有効な計測技術としてその機能を実証することを目的としている。

まず、自由行動下マウスの脳深部で蛍光イメージングが可能な CMOS センサの実現を目指した。脳内へ安定した装着を可能とするため画素サイズ 7.5 μm 角、画素数 120 \times 266、回路サイズ 1 mm \times 3.3 mm の CMOS センサを設計・試作、LED と共に基板に実装して縦長のモジュールを作製した。モジュールは大脳基底核を GFP(Green Fluorescent Protein)で標識したマウスの脳内へ埋植、輝度の高くなったエリアの内 3 点をモニタリングし、マウスが運動中もリアルタイムイメージングが可能であることを実証した。

次に、脳組織への侵襲性を低減するため、CMOS センサの回路構成の最適化について検討した。シンプルかつ効率的な信号処理が求められ、新たに考案した走査回路とバイアス回路の集積化を行うことで従来の 12 本の入出力信号を 4 本(Vdd, clk, Vout, Gnd)まで低減した回路構成を実現した。前述と同形状の省配線駆動の CMOS センサを試作して動作に成功、配線数の削減によるマウスの運動への負荷低減について述べた。また、シンプルな回路構成を活かして画素サイズ 7.5 μm 角、画素数 60 \times 60、回路サイズ 0.70 mm \times 0.55 mm の超小型 CMOS センサを実現、3 つのセンサを単一モジュール化することで、複数センサの分散配置による各脳部位における神経活動の同時イメージングに道筋を立てた。

最後に、脳深部神経活動を多角的に計測するため、埋込型 CMOS センサのマルチモーダル化を検討した。これまでも電極を搭載した CMOS センサは検討されたが電極が PD(Photo Diode)を遮光し撮像領域を圧迫する等の課題があった。そこで、PD 上のみメッシュ状の開口を設けた電極を搭載した CMOS センサを設計・試作した。チップ上へ LED も実装可能とすることで、チップエリアに全ての機能を集積、脳組織への低侵襲化も図った。直径 10 μm の蛍光ビーズと導電性脳ファントムを用いた実験により、電極エリアで蛍光と電位の同時イメージングに成功、さらに、蛍光イメージングと同時同位置で TBS(Theta Burst Stimulation)と等価な電荷注入が実行可能であることを示した。

以上のように、脳埋込型 CMOS センサの高機能化により脳深部神経活動の計測方法の可能性を広げることに成功した。本研究で得られた知見により、埋込型 CMOS センサがより有効な計測技術として脳科学の分野で広く用いられることが期待される。その成果は、学術的に新しい知見を見出していると判断され、審査委員一同は、本論文が博士(工学)の学位論文として価値あるものと認めた。