

厚生省科学研究補助金（高度先端医療研究事業）

平成10年度研究報告書

マイクロマシン技術を利用した経
神経的循環器疾患治療の基盤技術
の開発に関する研究（H10-治療-003）

目 次

	頁
1. 総括研究報告書 国立循環器病センター研究所 砂川 賢二	1
2. 分担研究報告書 (株) 日立超 LSI システムズ 寺田 知之	2 5
3. 分担研究報告書 名古屋環境医学研究所 間野 忠明	3 7
4. 分担研究報告書 大阪大学大学院 福西 宏有	4 1
5. 主要論文別刷り	4 4

マイクロマシン技術を利用した経神経的循環器疾患治療の基盤技術の開発に関する研究

主任研究者 砂川 賢二（国立循環器病センター研究所 部長）

研究要旨：めざましい科学技術の進歩を背景に、病魔を克服すべく各種の人工臓器や機能代行装置が開発されつつあるが、現時点においてはこれらの装置と生体との機能的融合をめざした研究開発は全く行われていない。真に生体と融合した機能は、生体制御の中心的役割をになう神経系と人工臓器や機能代行装置が相互にインターフェイスし、生体によって経神経的に制御されて初めて可能となる。また、神経系とのインターフェイスが可能となれば、生体制御機構の失調が関与する疾患を経神経的な生体制御機構の最適化により治療できるようになる。

本研究は、近年著しく発展したマイクロマシン技術を利用して、

（１）埋め込み型微小神経電極（物理的インターフェイス）の開発に関する研究

ヒトにおける神経活動の記録および刺激を可能とするために、生体適合性の高い素材を用いて、きわめて微小な埋め込み型神経電極を開発する。

（２）神経活動に含まれている情報を生体情報へ翻訳する、あるいは生体情報を神経活動に符号化する規則（論理的インターフェイス）の解明に関する研究

生体制御中枢へ入力される求心性神経活動および中枢から出力する遠心性神経活動に含まれている情報を人工臓器や機能代行装置を制御するために必要な情報へと翻訳する規則、あるいは生体制御機能の最適化のために矯正情報を制御中枢に入力する際に必要な生体情報の神経活動への符号化の規則を解明する。

を官民共同で総合的に行い、生体と人工臓器や機能代行装置との機能的融合および生体制御機構の最適化治療に関する高度な基盤技術すなわち経神経的治療法を確立し、特に社会的ニーズの高い循環器疾患治療への応用技術を開発するために平成9年度から3年計画で開始された。

平成10年度は、2年目にあたり、物理的インターフェイスのための微小神経電極を超LSIプロセス技術を応用して試作したり、また論理的インターフェイスとして、バイオニック動脈圧受容器反射の動作原理を開発し、数多くの経神経的循環器疾患治療のための基盤技術を創出することができた。

分担研究者

寺田 知之（株）日立超LSIシステムズ 部長
間野 忠明 名古屋大学環境医学研究所 所長
福西 宏有 大阪大学大学院 教授

A. 研究目的

先天性奇形や事故により臓器欠損を有する患者や末期臓器不全に苦しむ患者に対する治療手段として、各種の人工臓器や機能代行装置の開発は、保健医療水準の向上にとって最重要課題であり、近年の工学・エレクトロニクス・マイクロマシン技術のめざましい進歩を背景に精力的に研究開発が進んでいるが、現時点においてはこれらの装置と生体との機能的融合をめざした研究開発は全く行われていない。真に生体と融合した機能は、神経系とインターフェイスして初めて可能となる。あるいはまた、高血圧や不整脈などの生体制御機構の失調が関与する疾患を経神経的な生体制御機構の最適化により治療できるようになる。

本研究は、生体と人工臓器や機能代行装置との機能的融合および生体制御機構の最適化治療に関する

基盤技術すなわち経神経的治療法を確立することを目的とする。

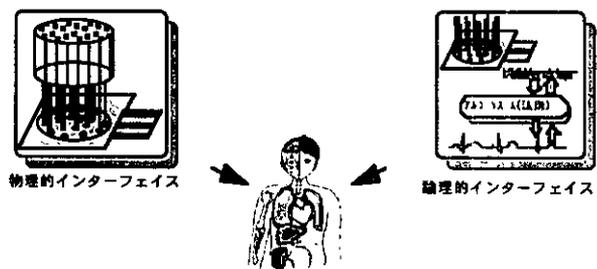


図 A-1 マイクロマシン技術を利用した経神経的循環器疾患治療のための二つの基盤技術

本研究は、図 A-1に示したように、二つの小課題を並行して推進することにより、基盤技術の開発を遂行する。

（１）マイクロマシン技術を利用した神経インターフェイスのためのプローブ（物理的インターフェイス）の開発に関する研究

神経活動の記録および刺激をするために、生体適合性の高い素材を用いた電気や光計測を利用した神経プローブの開発の基礎研究を行うとともに、実際に生体に埋め込む技術を開発する。

(2) マイクロマシン技術を利用した神経活動に含まれている情報を生体情報へ翻訳する、あるいは生体情報を神経活動に符号化する規則（論理的インターフェイス）の開発に関する研究

生体制御中枢へ入力される求心性神経活動および中枢から出力する遠心性神経活動に含まれている情報を人工臓器や機能代行装置を制御するために必要な情報へと翻訳する規則、あるいは生体制御機能の最適化のために矯正情報を制御中枢へ入力する際に必要な生体情報の神経活動への符号化の規則を解明する。

B. 研究方法

1. 物理的インターフェイス開発に関する研究

平成9年度は神経活動電位信号を生体外から測定出来ることを目的とした電極の設計、試作及び試作電極の動物への埋込み実験を行った。その結果、電極小孔を通して神経繊維が再生することが組織学的な研究で明らかとなった。しかしながら神経活動電位信号を生体外から測定することは出来なかった。平成9年度の検討より神経活動電位信号を生体外から測定できなかった原因として以下の2点が明らかとなった。

(1) 数 μV レベルの微小神経活動電位信号を測定するためには入力インピーダンスが $\sim 10\text{M}\Omega$ と極めて大きい測定系に接続する必要がある。従って生体内の電極部と測定系との間をつなぐ信号ケーブルは高インピーダンス状態のため、測定環境からの雑音が微小神経活動電位信号に重複しやすく S/N 比が低下し測定を困難とさせる。

(2) 生体内に埋め込まれた電極は神経繊維とともに電解質成分を含んだ生体組織とも接触するため、電極を構成する金属材料固有の mV レベルの接触電位が発生し微小神経活動電位信号に重複する。電極と生体組織との接触が一定ならこの接触電位は直流成分として測定系で取り扱えるため数 kHz の交流成分を含む神経活動電位信号の測定には障害とならない。しかしながら電極と生体組織との接触の変動が大きいためこの接触電位成分がドリフト成分となり S/N 比が低下し測定を困難とさせる。

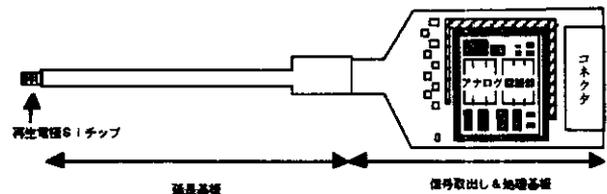
したがって、平成10年度はこれらの研究結果をふまえ、2次試作として超 LSI プロセス技術を活用した能動型の surface 型マイクロマシン構造を有する電極の試作を行った。

1-1. システム概要

(1) 全体構成

図B-1-1に示すように電極部、アナログ増幅回路部および両者をつなぐ接続部からなる構成とした。このシステム構成の利点は以下の2点である。

- ① 電極部で得られた微小神経活動電位信号を電極近傍に配置されたアナログ回路部でフィルタ処理、増幅処理が出来るため呼吸、心拍動、血管脈動、筋活動等の生体活動により生じる生体ノイズを効果的に除去できる。
- ② アナログ増幅回路の出力インピーダンスは低く、また出力信号電圧も mV レベルと入力信号電圧に比べ大きいため、接続ケーブルでの外部雑音の影響を低減でき S/N 比の向上が期待できる。



図B-1-1 システム構成

(2) 電極部

電極穴を介して切断された神経繊維の再生を容易にするため電極部の厚さは数 $10\mu\text{m}$ 以下とした。また将来電極部にアナログ、デジタル回路を搭載一即ちシステム LSI 化を可能とするため電極部は単結晶 Si とした。電極材料は生体への毒性、生体組織との接触電位の大きさを考慮し金(Au)とした。

(3) アナログ増幅回路部

接触電位のドリフト成分による S/N 比の低下、また外部雑音の侵入による S/N 比低下を低減するため、アナログ増幅回路方式は電極からの信号と不関電極からの信号を入力とした差動増幅方式を採用した。

また差動増幅回路による同相信号除去比(CMRR)を高めるため不関電極は神経活動電位測定用の電極と同一材質で形成するとともに、電極穴近傍に設置した。

(4) 接続部

接続部は生体内に埋め込まれた電極と体外に露出させたアナログ増幅回路を接続するものである。

電極を埋め込んだ動物の運動により電極に歪み等の力が加わることも防ぐため接続部はフレキシブル基板とした。

1-2. プロセス概要

1-2-1. 試作方針

(1) Si 半導体プロセス技術並びに実装技術を応用して、微細な電極を作成すること。

(2) 切断された神経の再生を容易にするため電極部のダイアフラム厚さを極力薄膜化し、かつ機械的強度を保つ構造とすること。

(3) 複数の神経電位を検出可能とするため、電極はマルチチャンネル化し、それぞれ独立に生体外に取りだし可能とすること。

(4) 生体内部に埋め込むため生体と親和性のある材料を用い、かつフレキシビリティを持つこと。

1-2-2. 基本構造

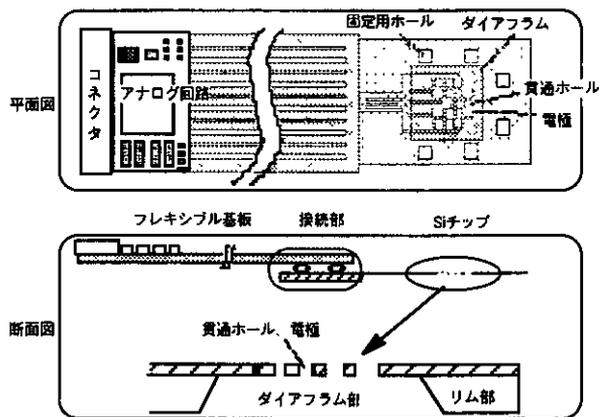
電極部をSiチップで形成する。ケーブル配線部ならびにアナログ回路部をポリイミド系のフレキシブル基板で作成し、Siチップをベアチップ実装技術を応用して組み立てる構造とした。

取りだした神経電位信号は、専用設計したアナログ回路を通して信号処理を行ない外部の測定機に接続する。図B-2-1に本方式の再生電極構成図を示す。

1-2-3. 特徴

ケーブル配線部にポリイミドのフレキシブル基板を用いることで電極のSiチップが2~5mm□程度に小型化でき、強度が得易いこと、信号増幅のための回路をチップ近傍に組込めること、外部接続のためのコネクタ取付が容易にできることである。

またプロセスとして、半導体プロセスを用いて電極、配線部を形成したSiチップに、ポリイミドのフレキシブル基板を接続した後、最終工程でSiをエッチングする方式を開発した。この手法を用いることで機械的強度の低下した薄膜Siチップを接続、組立する課題を回避した。



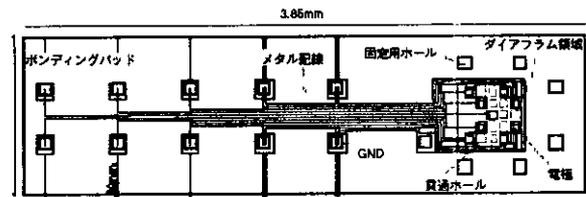
図B-2-1 再生電極構成図

1-2-4. Siチップ部プロセス

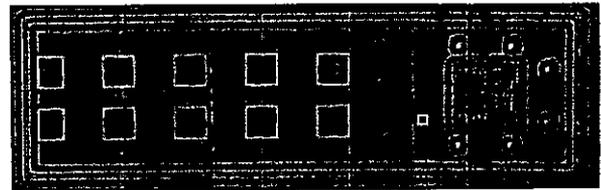
再生電極は薄膜ダイアフラムの貫通ホールを通して、一度切断された神経繊維が再生することを利用する。この貫通ホール周辺には電極を配置し、神経繊維の電位を検出する。すなわち再生電極で神経電位を検出するには高精度な薄膜ダイアフラムと電極形成の実現が最大の課題である。

図B-2-2にSiチップ構成図を図B-2-3にチップ外観を示す。電極は約4 x 1mm²のSiチップに形成した。チップは貫通電極が配置された薄膜ダイアフラムとそれを補強するリム部、フレキシブル基板を

接続するためのボンディングパッド、パッドと電極を接続するためのメタル配線で構成した。



図B-2-2 Siチップ構成図



図B-2-3 Siチップ外観図

(1) ダイアフラム形成

ダイアフラムは神経繊維の再生を容易にするため数 μm の薄膜化が必要である。この薄膜ダイアフラムは、生体内に埋め込む際の固定に耐えられる強度と埋め込み後の信頼性が要求される。

そこでチップ強度を確保するためにダイアフラム周辺には厚膜のリムを配する構造とした。KOHエッチングでSiの選択エッチングを行なうことでSi厚板を形成する。

今回の試作ではCVD法を用いて堆積した Si_3N_4 膜と SiO_2 膜を積層構造にして膜厚精度と強度を保つダイアフラムを形成した。ダイアフラムの膜厚は、 Si_3N_4 膜と SiO_2 膜の成膜時間を変更することで任意に調整可能であるが、今回の試作では $2.5\mu\text{m}$ とした。

またダイアフラムを補強するためダイアフラム周辺には厚膜のリムを配した。リム厚は $30\mu\text{m}$ とした。

リム作成はKOHによるウェットエッチングで行ない、Si/ SiO_2 /Siの張り合わせ基板(SOI基板)とEpitaxial(Epi)単結晶Siを組み合わせて高精度にエッチング形成する技術を開発した。

(2) 電極形成

神経電位を検出するための電極形状は、薄膜ダイアフラムに貫通ホールを開口し、このホール周辺に金属電極を配置する形状を採用した。1チップには19個の貫通ホールを形成し、うち9個に金属電極を配線した。電極ホールサイズは10、20、30、40、 $50\mu\text{m}$ の5種類とした。

金属電極材料には生体親和性とSiエッチングに用いるKOH液との耐性からAuを採用した。

さらに電極とボンディングパッド間の配線にはWを用いた。この配線の上部にはプラズマCVD- Si_3N_4

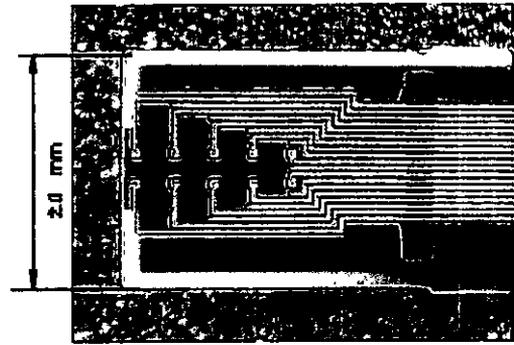
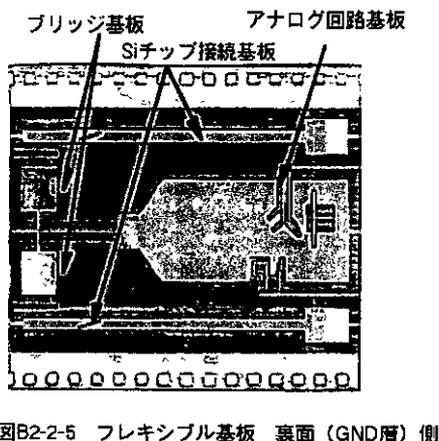
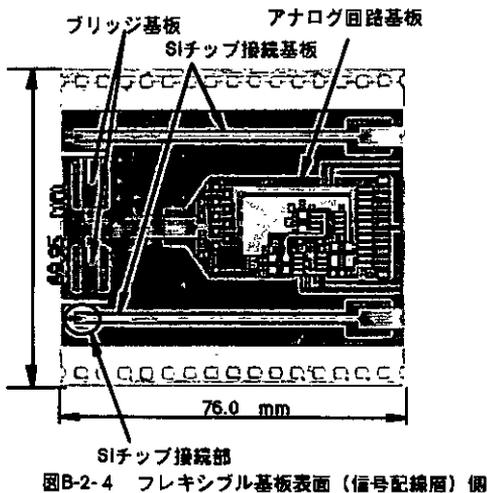
(P-SiN)膜を被覆し生体内部にWが露出しない構造とした。

1-2-5. フレキシブル基板部

Siチップからの電極取り出し基板は柔軟性が確保されていること、Siチップを薄膜化するためにKOH溶液でエッチングする予定であるため耐アルカリ性に優れていること、Siチップと基板との接続部分は電氣的導通を確保するために微細配線形成が可能でかつ機械強度が確保されること、が要求される。基板材料としては現在半導体用パッケージ基板材料として広く使用されているTCP (Tape Carrier Package) 用基板を使用することにした。以後TCPとの混乱を避けるために本報告ではフレキシブル基板(または基板)と呼ぶことにする。

フレキシブル基板はポリイミドフィルム(厚さ $50\mu\text{m}$)にCu箔(厚さ $18\mu\text{m}$)を張り合わせた基板でエッチング、メッキ、穴明けにより基板上に所定の回路配線を形成することができる。今回は最小配線ピッチ $80\mu\text{m}$ (ライン/スペース $40\mu\text{m}/40\mu\text{m}$)、Siチップ接続部の基板幅は 2mm で設計することができ、基板の柔軟性を確保することができた。

設計したフレキシブル基板を図B-2-4、図B-2-5、図B-2-6に示す。



フレキシブル基板はSiチップ接続基板、アナログ回路基板、ブリッジ基板の3つの部分から構成されている。Siチップ接続基板はチップ接続後にKOH水溶液でのエッチングによるSiチップの薄膜化のプロセスが必要であり、Siチップ接続プロセス、エッチングプロセス、薄膜化後の取り扱いによるSiチップの破損等、工程歩留の低下が懸念される。

一方、アナログ回路基板はチップ抵抗、コンデンサ、IC、ソケット等の部品を搭載するため、高価な部品搭載後にSiチップ接続部分の不良により基板全体が不良にならないように配慮する必要がある。そのため、フレキシブル基板ではSiチップ接続部とアナログ回路部を別々の基板として設計し、両者の良品のみを最後にブリッジ基板で接続することにした。

このような設計により回路配線の接続部分は増加するが、両者の組立プロセス上の不利を補うことができた。フレキシブル基板のベースフィルムとなるポリイミドフィルムの材質についてはSiエッチングのための耐アルカリ性に優れたネオフレックスを選択した。(表B-2-1参照)また、基板表面はポリイミド系ソルダーレジストでコーティングすることにした。しかし、事前評価で選択した基板の耐KOH性は不完全で有ることが確認できたのでSiチップ接続部には耐アルカリ性エポキシ樹脂のコート、基板全体にはフッ素樹脂のコートを行いフレキシブル基板の耐KOH性を強化した。

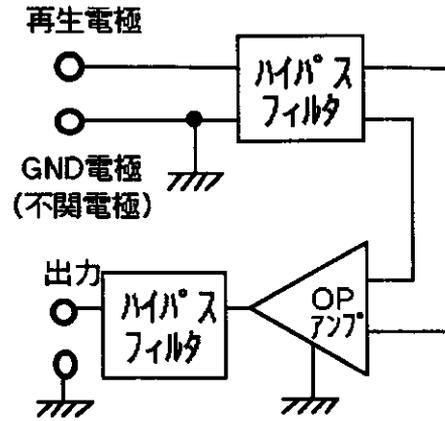
表B-2-1 基板材料(ポリイミド)物性比較

特性		ポリイミド材料	
		カプトン系	ネオフレックス
引張強度	(MPa)	216	255
引張伸び	(%)	70	45
引張弾性率	(MPa)	3430	5684
熱膨張係数	(ppm/°C)	27	25
吸水率	%	2.8	1.5
耐薬品性	有機溶剤	◎	◎
	強酸	○	○
	強アルカリ	×	○

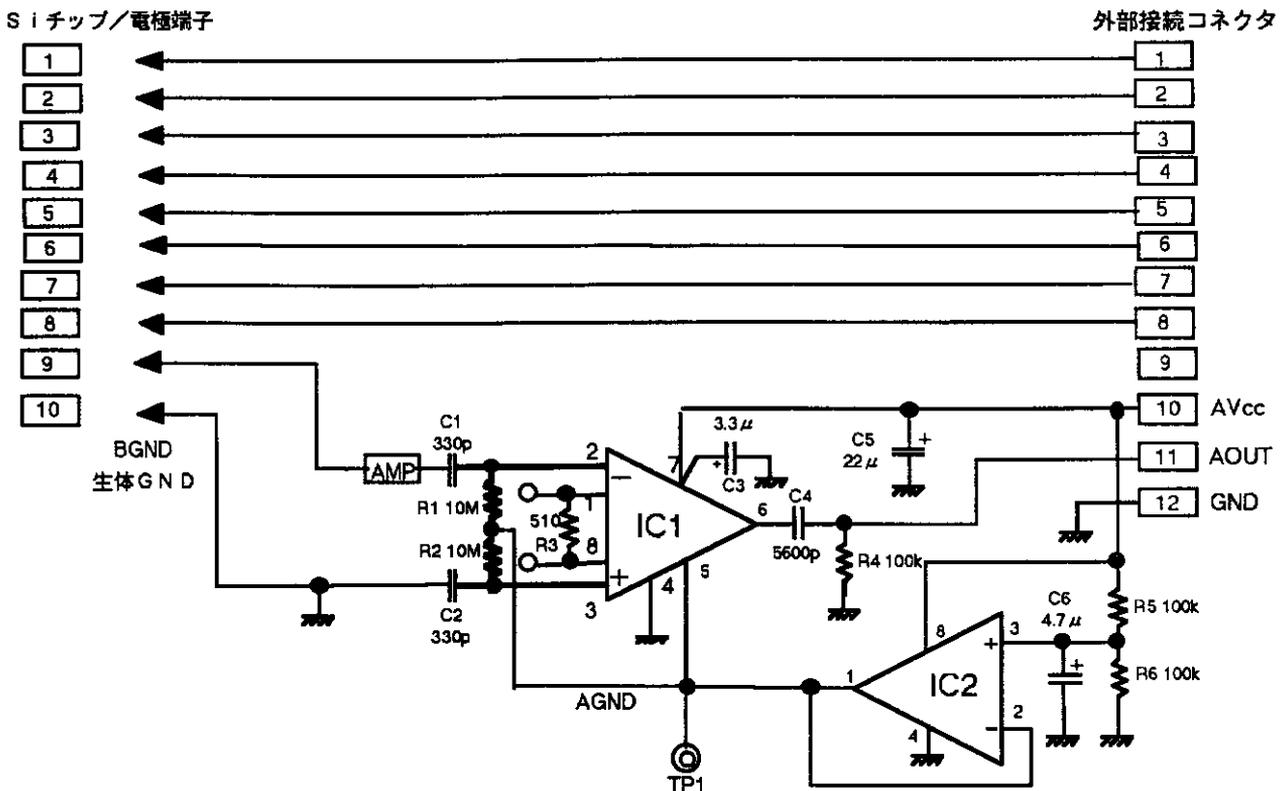
1-2-6. アナログ回路

図B-2-7にアナログ回路のブロックダイアグラムを示す。オペアンプには入力インピーダンスが高く、同相信号除去比 (CMRR) が大きく、且つ内部ノイズレベルが低いという特性を有する計装アンプを採用した。オペアンプの入力部、出力部にはそれぞれ一次のハイパスフィルタを設置しノイズの低減をはかっている。遮断周波数は50Hzとした。

図B-2-8に回路図を示す。増幅率はIC1の抵抗値R3で設定した。また入力インピーダンスは10MΩとした。この増幅回路はIC2で発生させた1/2Vccをアナロググランド電位として供給しているため、出力信号は1/2Vccを中心としてプラス、マイナス方向に振れることになる。



図B-2-7 ブロックダイアグラム



図B-2-8 アナログ増幅回路

1-3. Siプロセス詳細

1-3-1. マスクレイアウト設計

Siチップ部のレイアウトを行なう際に考慮した点は以下の通りである。

- (1) 1/1 プロジェクション・アライナーで加工できる寸法、アライメント精度であること。
- (2) ボンディングが可能なパッドの大きさとピッチであること。
- (3) スクライブエリアは標準的な幅を用いること。
- (4) ホトリソグラフィ、エッチングでの加工精度に加えて、Si EpitaxyでのパターンずれやKOHによる裏面Siエッチングでのサイドエッチを考慮すること。

(5) 最終のチップサイズとなるチップ分離エリアとスクライブエリアとは、スクライブエリアからのSiエッチングの影響を受けないように充分な余裕を取ること。

Siチップ構成図を図B-3-1に、チップレイアウト一覧を表B-3-1に、ホトマスク一覧を表B-3-2に示す。

1-3-2. ダイアフラム形成プロセス

今回の再生電極にはCVD法を用いて堆積したSi₃N₄膜とSiO₂膜を積層構造にした薄膜をダイアフラムに用いた。形成方法はSiウェーハ上にSi₃N₄とSiO₂膜を堆積した後、基板のSiウェーハを除去して

薄膜化した。SiのエッチングにはHF+HNO₃とKOH液を用いた。

ダイアフラムとリムを形成するにはSiエッチング時にチップ中央の薄膜ダイアフラムと周辺の厚膜リム部でエッチング量を2段階に変える技術開発が必要であった。

今回、我々は次に述べる高精度なSi選択エッチング方法を開発した。

<高濃度Bドーピング法：(従来技術)>

KOH液を用いたSiエッチング速度はSi中のB濃度が $3 \times 10^{18} / \text{cm}^3$ 以上になるとエッチング速度が

低下し、B濃度が低濃度Si部に対し選択エッチングが可能となる。これまで報告されている再生電極作製例ではSi基板にB(ボロン)を部分的に高濃度に拡散して、Si選択エッチングを行なっている。しかしながらリム厚さを数10 μm 以上に形成する場合、Bの高濃度拡散層を深く形成することは、近年のLSIプロセスでは困難であり膜厚の不安定性を招く。

将来的にSiチップ上にトランジスタ回路を形成し、信号処理回路を形成する場合、高濃度B層はトランジスタ形成の障害になるため別の方法を検討することにした。

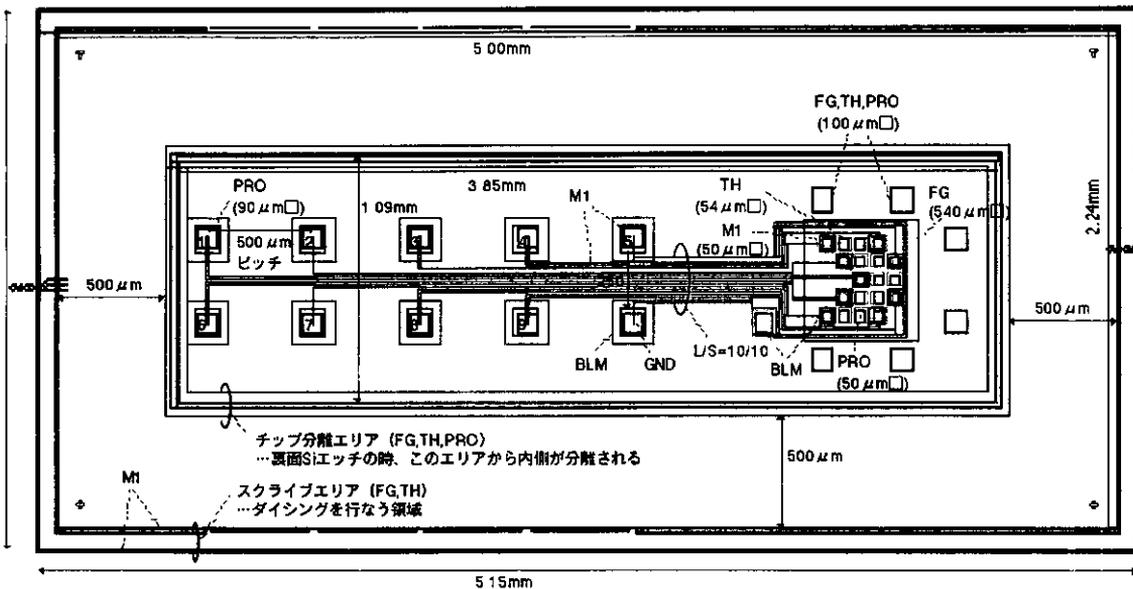


図 B-3-1 Siチップ構成図

表 B-3-1 チップレイアウト一覧

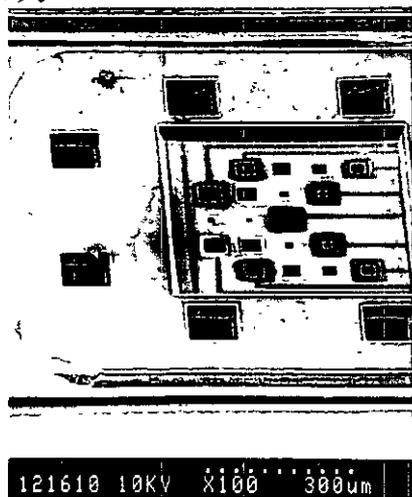
大項目	小項目	内容
チップサイズ	スクライプエリア含む	5.15mm×2.39mm
	スクライプエリア含まず	5.00mm×2.25mm
	最終サイズ	3.85mm×1.09mm
電極部	ホール径	10、20、30、40、50 μm
	個数	9個
	組合せ	9個全てが同一ホール径、あるいは異なるホール径の混在
配線	L/S	10 μm /10 μm

表 B-3-2 ホトマスク一覧

層	目的	定義領域
FG	リム形成	薄膜部を定義
TH	絶縁膜に電極部と固定用の穴を開口する	電極部と固定用の穴を定義
M1	メタル配線形成	メタル配線を定義
PRO	パシベーションに電極部と固定用の穴及びボンディングパッドを開口する	電極部と固定用の穴及びボンディングパッドを定義
BLM	電極部とボンディングパッドにAuを堆積する	電極部とボンディングパッドを定義

<SiO₂埋め込みマスク法：(新規技術)>

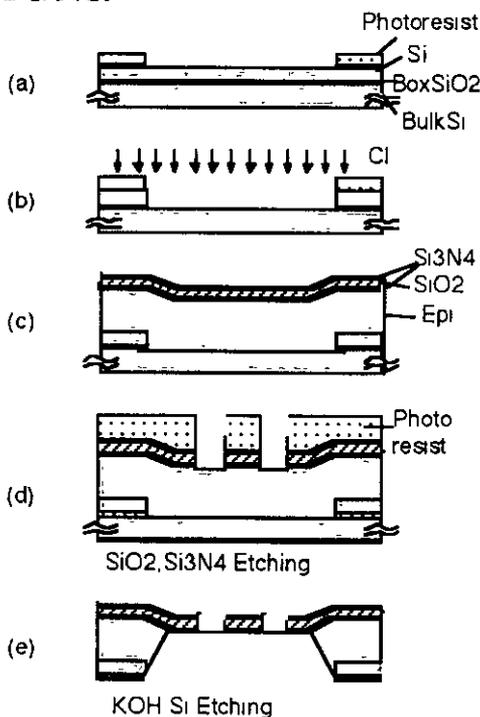
以下に我々が開発した選択エッチング技術を述べる。本方式を用いて作成したダイアフラムを図B-3-2に示す。



図B-3-2 ダイアフラムSEM像

KOH液でSiエッチングを行なう場合、一般的にはSi₃N₄, SiO₂膜をエッチングマスクに用いる。本研究ではウェーハの内部にSiO₂膜を埋め込み、マスクにする方法を検討した。すなわちリム部直下のSiウェーハ内部にSiO₂を埋め込んでおけば、裏面からSiをエッチングする際SiO₂がマスクとなりリムが形成できる。また埋め込みSiO₂の深さをすることでリム厚も任意に変更できる。

今回上記のSiO₂埋め込みがSOI基板とEpiを用いることで実現可能であることを見だし技術開発をおこなった。



図B-3-3 ダイアフラムプロセスフロー

(1) SOI基板にホトリソグラフィを行ない、リム

部のパターン形成をおこなった(a)。

(2) SOI基板の表面SiをClガスを用いてドライエッチングした。連続してBox酸化膜をF系のガスを用いてエッチングし下地のSiを露出させた(b)。

(3) レジスト膜を除去した後、Si面を洗浄し、SiH₂Cl₂ガスを用いて単結晶SiをEpi成長する。ここでSOI基板表面とエッチング面の基板Siを核に結晶成長が起こり連続した単結晶に成長する。

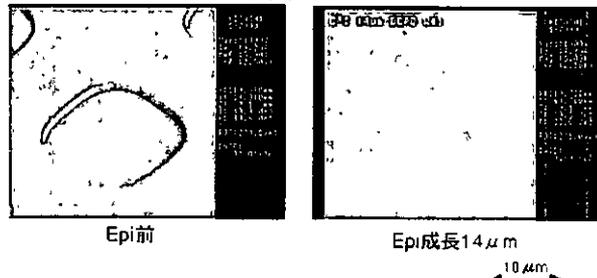
(4) Epi成長したSi基板の上にダイアフラムとなるSi₃N₄, SiO₂を成膜した(c)。

(5) ホトリソグラフィを行ない、電極部分のSi₃N₄, SiO₂エッチング開口した(d)。

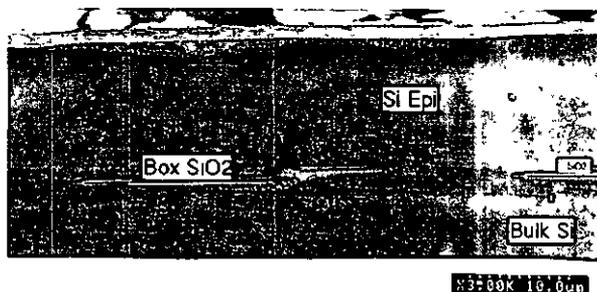
(6) KOHを用いてSiエッチを行った。SOI基板のベースSiが均一にエッチングされBox酸化膜に達する。チップ中央のダイアフラム部はBox酸化膜を除去してあるためEpi層がエッチングされ、チップ表面のSi₃N₄, SiO₂が露出して薄膜のダイアフラムが形成される。一方リム部ではBox酸化膜がマスクとなってEpi層がエッチングされないためSiの厚膜リムが形成される(e)。

以下に本方式の実証実験結果を示す。

実験には予めSOI基板にパターン形成を行い、Box酸化膜をエッチングしたウェーハを用いた。このウェーハにEpi成長を行ない単結晶Siを14μm堆積した。図B-3-4、B-3-5にそれぞれEpi成長後の平面、断面SEMを示す。Si単結晶がSOIウェーハ表面とBox酸化膜を除去したBulk Si面から成長し、連続した単結晶Si膜を形成できることを確認できた。さらにこのサンプルをKOHを用いてSiエッチングを行なった。実験にはSi表面の保護のためSi₃N₄を堆積し、Box酸化膜加工と同じパターンでエッチングしたものを用いた。



図B-3-4 Epi成長前後の平面SEM



図B-3-5 Epi成長後の断面SEM

KOHエッチング後のSEMを図B-3-6に示すように、Epi成長した単結晶Siが厚膜リムとして残り、マスクパターンに基づいてホールが開口できることを確認した。



図 B-3-6 SiO₂埋込みマスク法を用いたSi選択エッチ

KOHを用いたSiエッチではSiO₂のSi選択比は100以上望める。今回用いたSOI基板のBox酸化膜0.5 μmでは、50 μm程度のSiエッチングが可能である。そこで今回の試作品ではEpi膜厚を30 μmとしてリム形成を行った。

1-3-3. 配線並びに電極形成

Siチップには、神経電位を検出するための金属電極とともにフレキシ基板を接続するためのボンディングパッドを形成した。

プロセス概要で述べたようにSiチップはフレキシブル基板に接続した後Siのエッチングを行う。そのためこれらの電極はKOHの強アルカリ液に曝され耐腐食性が求められる。さらにボンディングパッドは、フレキシブル基板との接続にAu線熱圧着ができなければならない。本研究では神経細胞に接する電極に対し、Auメッキ法とAuスパッタ法によるプロセスを検討した。

a)Auメッキ法：この方法は電解Auメッキを用いて、パッド部と電極部にAu電極を形成する手法である。予め電極とパッドの接続用のW配線を電極とパッド部のみ露出させておき、ウエーハ外周からW配線に電圧を印加してAuメッキを行う。この方法では露出したW配線部分にのみ選択的にAuがメッキされることから、Au電極のパターン加工が不要である。図B-3-7のSEM外観を示すように、Auメッキ法で選択的にAu電極が形成することが可能である。今回の評価ではW配線上のAuの接着が弱く、ボン

ディング強度を得られないことが問題となり採用を見送った。

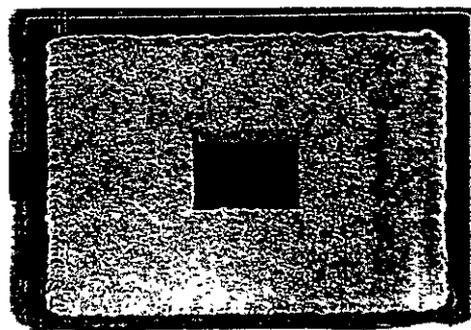


図 B-3-7 Auメッキ法を用いた電極

b)Auスパッタ法：今回の試作にはAuスパッタ法を採用した。この方法はW配線形成後にAuのスパッタ蒸着を用いて電極を形成する方法である。Auメッキに比べて膜質安定性に優れ、下地との接着強度も確保できるためである。一方ウエーハ全面にAuが堆積するためパターン加工が必要となるが、ウエットエッチングで比較的容易に加工出来る。

以下採用したAuスパッタ法のプロセスについてフロー図B-3-8に基づいて説明する。

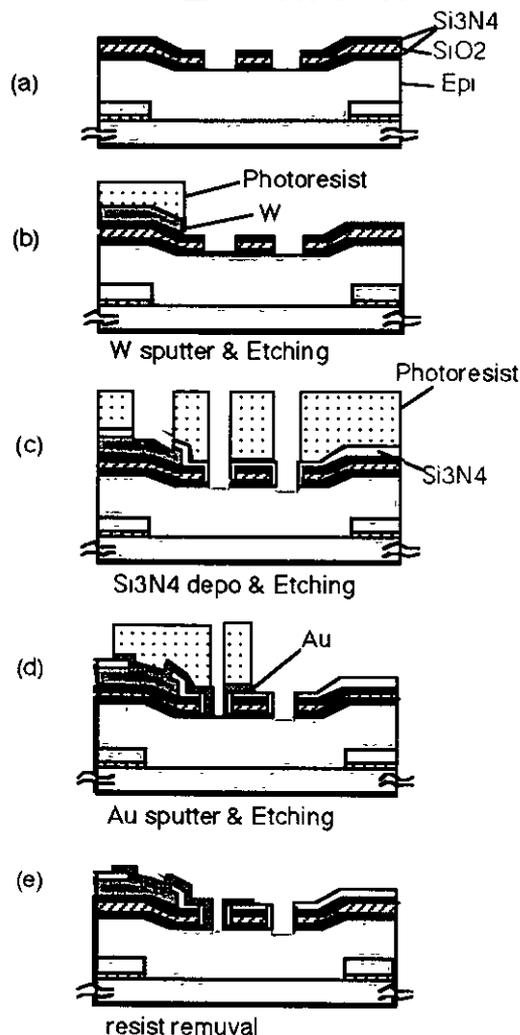


図 B-3-8 電極形成フロー図

- (1) Siチップには前述のSOI基板にEpiを堆積した後、ダイアフラム用のSi₃N₄膜とSiO₂膜を堆積した。
- (2) ホトリソグラフィを用いて電極部の貫通ホールをSi₃N₄膜とSiO₂膜に開口した(a)。
- (3) ウエーハ表面にWスパッタ金属膜を堆積した後、ホットエッチング加工を行いW配線を形成した(b)。
- (4) さらにSi₃N₄膜を成膜し電極とパッド部を開口した(c)。
- (5) 電極材料のAuをスパッタ堆積し、ホットエッチング加工を行い電極とパッド部にAuを被覆した(d)。
- (6) レジストを除去した(e)。

試作に際し、Auエッチング中にW配線が露出するとWがアノード極となりWが溶解するため、マスクパターンを工夫してWの露出を防止した。試作結果を図B-3-9に示す。メッキ法に比べてAu表面が平滑であり膜質が優れていることが観察される。

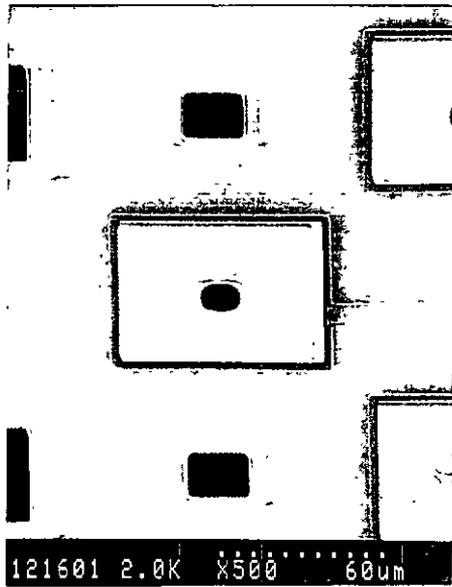


図 B-3-9 Au スパッタ電極

1-4. 組立プロセス詳細

フレキシブル基板（Siチップ接続基板、アナログ回路基板）とSiチップの組立プロセスフローを図B-4-1示す。

ウエーハはKOH溶液によるSiエッチング時間を短縮するために厚さ60 μmまで裏面研削、エッチングを行い、ダイシングによりチップ状態にする。一方、Siチップ接続基板の電極部分にAu線ボールボンダーを用いてAuバンパを形成する。

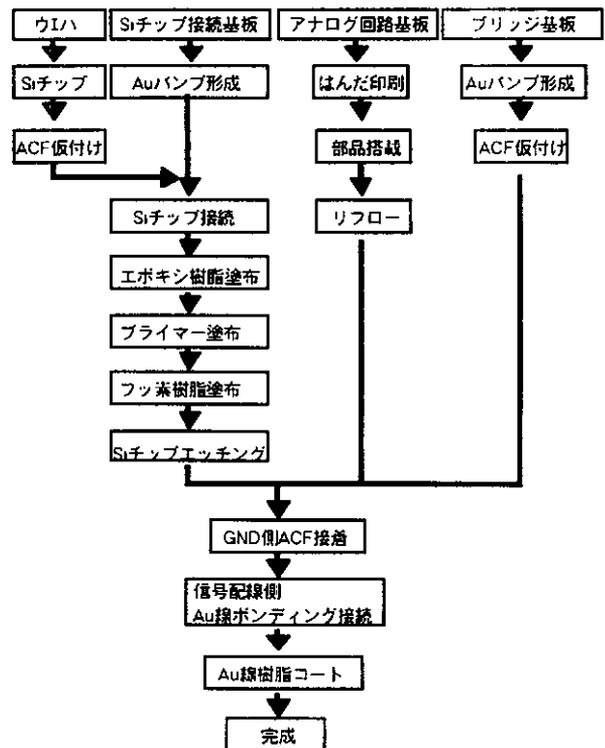
チップ側にはACF（異方性導電フィルム）を仮接着し、チップ側の電極パッドとSiチップ接続基板のAuバンパの位置合わせを行い、荷重（100g/バンパ）と温度（180℃/60sec）でACFフィルムを変形硬化させSiチップの電極と基板の電極との導通を確保し、同時に基板とチップを接着させることによ

り機械的接続を確保する。

接続部の周囲に耐アルカリ性エポキシ樹脂をはけ塗りで塗布しエポキシ樹脂を硬化させる。さらに、Siチップ接続基板の一部にフッ素樹脂を同じくはけ塗りで塗布するが、フッ素樹脂の密着性を向上させるためにプライマー処理をした後フッ素樹脂を2回に分けてコート、キュア（180℃/1hr）する。これでSiチップ接続基板組立が完了した。次にKOH水溶液を用いてSiチップをエッチングにより薄膜化する。

アナログ回路基板ははんだペーストをスクリーン印刷した後、所定の部品を搭載しリフローにより実装する。

アナログ回路基板とSiチップ接続基板の接続はまず両方の基板のGND面側を接続する。ブリッジ基板の両端にチップ接続部と同様にAu線ボールボンダーを用いてAuバンパを形成し、その上にACFを仮接着する。アナログ回路基板側とチップ接続基板側の位置合わせを行った後ACFを本圧着を行う。その後、アナログ回路基板の信号配線と対応するチップ接続基板の信号配線をAu線ボンディングを行うことにより接続する。接続されたAu線の機械的強度を確保するために接続されたAu線を完全に覆うようにエポキシ樹脂で覆いエポキシ樹脂を硬化させる。アナログ回路基板とチップ接続基板との接続部分はやや柔軟性が欠ける構造になったが機械的な接続信頼性を重視し本構造を採用した。

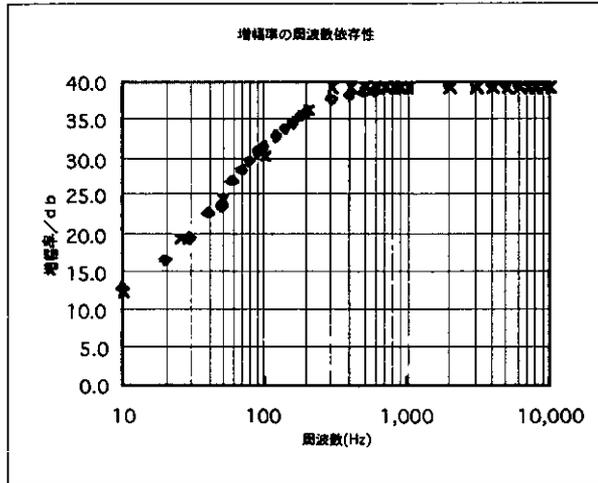


図B-4-1 組立プロセスフロー

1-5. アナログ回路詳細

(1) アナログ回路特性評価結果

アナログ回路の周波数特性を図B-5-1に示す。縦軸は増幅率 (dB)、横軸は入力信号の周波数である。また×は実測値、◆は計算から求めた理論値である。



図B-5-1 アナログ回路周波数特性

1 kHz以上の信号に対する増幅率は設計値とおおむね100倍になっていることが確認できた。

1 kHzより低周波数側ではハイパスフィルタの特性に従い増幅率が減少し、遮断周波数の50 Hzでは～25 dBに出力が減衰していることがわかった。

(2) プリント基板パターン

数 μ Vという微小信号を取り扱うアナログ回路ではノイズ対策及び計装アンプの高い同相信号除去比(CMRR)を引き出すためのプリント基板配線パターンの工夫が必要である。以下工夫した項目について報告する。

(a) ノイズ対策

信号線のガードリングを中心に配線パターンを作成した。電極部からの信号線は電極部から計装アンプ入力端子部のハイパスフィルタ用コンデンサ端子まで両側にGND配線を併走させガードリングを行った。

しかしながら計装アンプ入力部のハイパスフィルタ用コンデンサ端子からアンプ入力端子までの信号線はアナロググランド電位となっているため、この領域の信号線はGND配線ではなくアナロググランド線でガードリングした。プリント基板の裏面および配線がない領域はすべてGND層で覆い外部ノイズに対処した。

(b) 同相信号除去比 (CMRR) を引き出すための工夫

高い同相信号除去比を得るためには計装アンプの入力信号である生体に埋め込んだ電極からの信号、不関電極からの信号がノイズに対しても同じ影響

を被ることが必要である。このため上記2本の信号線はお互いに並行して配置した。また信号線の長さも同程度になるよう配慮した。

1-6. 薄膜化プロセス

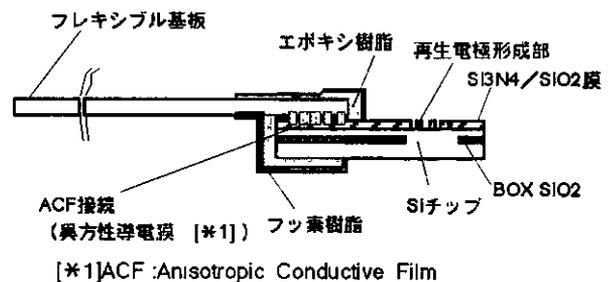
B-3、B-4節で説明したようにフレキシブル基板にSiチップを電氣的接続した状態でSiエッチングを行い、Siチップを薄膜化する技術を開発することが必要になった。Siエッチング時のサイドエッチ量を少なくするためには異方性エッチが必要なこと、また、Siチップ表面の酸化膜、窒化膜、電極金属が全くエッチングされないか極力少ない事が必須である。

Siエッチングを行う薬液は種々あるが上記条件を満たす薬品としてマイクロマシンの加工に一般的に使用されているKOH液を選択し、以下の検討を行った。

(1) ACF接続部の保護方法

フレキシブル基板とSiチップを電氣的に接続している部分 (ACF接続部) に強アルカリ液であるKOH液の侵入を防ぐため、又、フレキシブル基板のKOH液耐性を強化するため、アルカリ耐性のあるエポキシ樹脂とフッ素樹脂を2重に塗布した。

ACF接続部の保護膜断面構造については図B-5-1に示す。



図B-5-1 ACF接続部保護膜断面構造

フレキシブル基板とSiチップ周辺にエポキシ樹脂を両面に塗布し保護した。樹脂の塗布範囲はフレキシブル基板の柔軟性を損なわないように特にエポキシ樹脂の塗布は必要最小限とし、Siチップ周辺に限定した。

フッ素樹脂については塗布後も柔軟性が確保されるため、フレキシブル基板長手方向端面から40mm前後までに両面に塗布した。特にSi表面の再生電極近傍にある不関電極はフレキシブル基板端から350 μ m位と近いため、そこに樹脂が塗布されないように実体顕微鏡を覗きながら塗布を行った。それぞれの樹脂塗布前後に所定のベーク処理を行い、接着性の向上を図った。

(2) Siエッチング方法

薄膜化エッチングは図 B-5-2 に示すマグネットスターラ付ホットプレートを用いて行った。

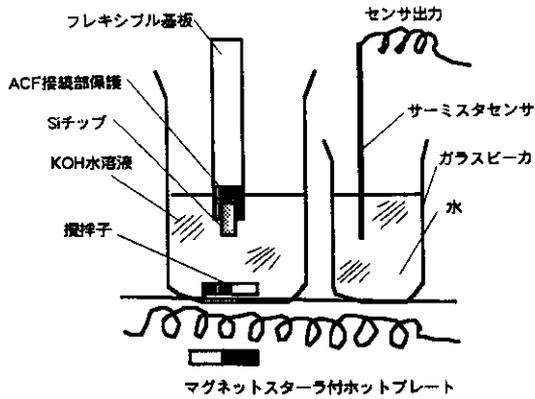


図 B-5-2 Si エッチング装置概略図

サーミスタ温度センサとヒータ制御によりプレート温度を $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に制御できる。液温は別のビーカーに入れた水温を温度センサで検出した。温度設定は 70°C とした。液組成はKOH濃度20wt%水溶液、イソプロピルアルコール5wt%である。このイソプロピルアルコールは界面活性剤の役割をし、表面のスムーズなエッチングを行う上で必要である。KOH水溶液中の攪拌子を約100RPMで回転することにより、薬液の攪拌を行い、ビーカー内の液温と濃度の均一性向上を図った。

ACF接続部の保護を行った後はフレキシブル基板にSiチップが接続されている状態でSiエッチングを実施した。

KOH水溶液に試料を浸漬する場合、KOH液耐性が比較的に無かったフレキシブル基板が直接KOH水溶液に接触しないようにエポキシ樹脂保護膜のある範囲に試料の高さを調整し、Siエッチングを行った。KOH水溶液中でのエッチング時間としては 55 ± 5 分である。

エッチングの終点判定はエッチング中にビーカーの外からSiチップのエッチングされる様子を観察しながら行う事が出来る。裏面Si全面($2.4 \times 2.2 \text{ mm}^2$)がエッチングされる間(裏面からの深さ $30 \mu\text{m}$ 位まで)はエッチング反応の副生成ガスの泡が勢い良く出ている。Siエッチングが進み、SOI基板のBox酸化膜に到達するとBox酸化膜がエッチストップ層の役割を果し、ダイアフラム部($400 \mu\text{m}$ 厚)のみがSiエッチングされる状態となり、泡の発生が少なくなる。

また、Siが $60 \mu\text{m}$ エッチングされる頃は Si_3N_4 膜でエッチングがストップし、ダイアフラム部($\text{Si}_3\text{N}_4/\text{SiO}_2$ 積層膜)のみ、光の透過量が多いのが観察される。同時に再生電極周辺の固定穴($100 \mu\text{m}$)が貫通しているのが観察されるのでエッチング停止の判定が可能である。

但し、Siチップ面に汚れがあるとエッチングの進行にムラが出来、エッチングの終点判定も難しい。

最悪のケースは再生電極形成部が開口せず、不良品となる。

一連のチップ作製プロセスは勿論、フレキシブル基板へのSiチップ接続、エポキシ、フッ素樹脂塗布工程においてもSiチップへの汚れの付着防止に関して細心の注意が必要である。

2. 論理的インターフェイス開発に関する研究

2-1. 自律神経系による循環調節の解析

平成9年度には、以下のような研究結果を得た。

(1) 心臓交感神経と迷走神経活動の心拍数への翻訳における相互作用

心臓交感神経と迷走神経は、互いに拮抗的に心拍数を制御しているが、拮抗作用は、他方がある程度の緊張を保っている場合には強く現れた。この交互作用は定常応答、過渡応答の両者で認められた。

(2) 迷走神経活動の心収縮性への翻訳

迷走神経の陰性変力作用は陰性変時作用を介した機序がほとんどで直接的な陰性変力作用は全陰性変力作用のうちたかだか数パーセント以内であった。

(3) 血圧の圧受容器神経活動への符号化

圧受容器における圧から神経活動への伝達特性は微分的で入力周波数の増大に伴ってゲインは増加した。この性質は比較的単純であるため血圧情報の符号化が可能になった。

(4) 圧受容器反射における設定値の解析的同定法の開発

頸動脈圧-交感神経関係および交感神経-体循環血圧関係の交点は、閉ループ時の動作点と一致した。この一致は、出血時、麻酔薬大量投与時にも見られた。

このようなことから、平成10年度は、人工的血管運動中枢からなるバイオニック動脈圧反射装置の開発を試みた。

2-1-1. バイオニック動脈圧反射装置の概要

さまざまな外乱による脳の灌流圧変化を抑制する機構としてはたらく動脈圧反射は、極めて重要なフィードバック制御システムである。時々刻々と変化する動脈圧は、頸動脈洞や大動脈弓の圧受容器で検知され、圧受容器神経活動として血管運動中枢にフィードバックされる。血管運動中枢はこの圧受容器神経活動に応じて交感神経活動を変化させる。その結果、血管の収縮・弛緩が生じ外乱の影響が抑制されることになる。したがって、動脈圧反射は、重力環境下での臥位から立位への体位変換時の血圧低下すなわち起立性低血圧を防止する血圧制御機構として必須である。中枢性動脈圧反射失調では、機能廃絶した血管運動中枢の機能代行装置として人工的血管運動中枢を有した血圧制御装置が必要となることから、本研究代表者は、バイオニック動脈圧反射

装置の開発を計画した。動作原理は、図 B-2-1 に示すように、「血圧を常時監視しながら、実時間演算で交感神経の電気刺激頻度を決定する」というものである。すなわち、圧センサー→人工的血管運動中枢→電気刺激装置→交感神経→血管床からなるフィードバック血圧制御である。このような機能代行装置を開発するには、いわば手本となる正常の動脈圧反射の機能とりわけそのダイナミクスを体系的かつ定量的に同定し、機能代行装置にそのダイナミクスを移植することができてこそ、真に「機能代行」できたことになる。本研究代表者は、すでに、後述のごとく動脈圧反射の各要素のダイナミクスを体系的・定量的に伝達関数の形で同定し、詳細な特性の記述に成功している。これらの成果を基盤に、バイオニック動脈圧反射装置の動作原理の開発を行った。

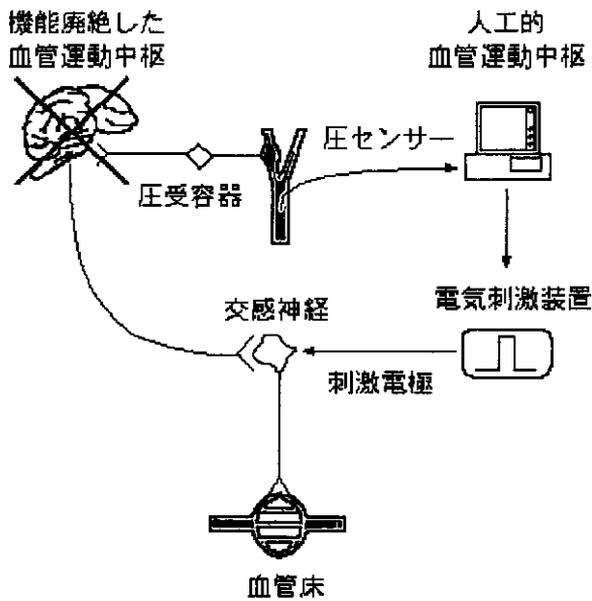


図 B-2-1 バイオニック圧反射装置

2-1-2. 動作原理開発の基本戦略

バイオニック動脈圧反射装置が機能的に生体固有の native な動脈圧反射を模倣することができるように (図 B-2-2)、次の手順でバイオニック動脈圧反射装置を開発・最適化し、ついで、その有効性を評価した。

(1) native な動脈圧反射の開ループ伝達関数 (H_{native}) の推定

native な動脈圧反射の開ループ伝達関数を求めるため、動脈圧反射を開ループにし、動脈圧受容器に任意の圧刺激が行えるよう、ラットの動脈神経を切断し頸動脈洞を体循環から isolation した。また体循環動脈圧測定用の圧センサーを大動脈弓に留置した。頸動脈洞圧を任意に制御するために頸動脈洞内にカニューレションしたチューブを独自に開発した圧刺激サーボポンプシステムにつないだ。サーボポンプシステムにホワイトノイズ様のコマンドを入力

し、頸動脈洞圧(CSP)を入力、体循環動脈圧(SAP)を出力とした伝達関数を求めた。

(2) 交感神経の電気刺激頻度変化から動脈圧変化までの開ループ伝達関数 ($H_{STM-SAP}$) の推定

動脈圧反射における血管床として腹部血管床がもっとも重要であることから、バイオニック動脈圧反射装置の血管運動神経として腹腔神経節を選び、これが刺激されるようワイヤー電極を埋込み、コンピュータ制御の電気刺激装置とつないだ。ホワイトノイズ様の刺激頻度変化にもとづいた電気刺激 (STM) を与え、STM を入力、SAP を出力とした伝達関数を求めた。

(3) 人工的血管運動中枢の開ループ伝達関数 ($H_{SAP-STM}$) の決定およびバイオニック動脈圧反射装置への移植

$H_{native}/H_{STM-SAP}$ から人工的血管運動中枢の開ループ伝達関数 ($H_{SAP-STM}$) を決定し、その逆フーリエ変換によりインパルス応答関数を求めた。このインパルス応答関数を用いて、SAP の実時間畳み込み積分を行うよう、人工的血管運動中枢となるコンピュータをプログラムした。

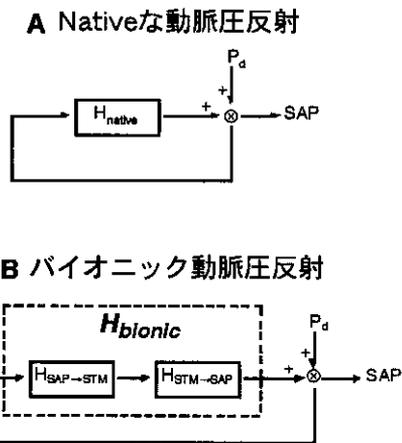


図 B-2-2 バイオニック圧反射の動作原理開発の戦略

2-1-3. バイオニック圧反射装置の有効性の評価

SAP 信号を AD 変換器を介して人工的血管運動中枢に入力し、バイオニック動脈圧反射装置を開ループ実時間動作の状態にした。急激な中枢性の交感神経虚脱による低血圧を誘発し、バイオニック動脈圧反射装置の有効性を検討した。

2-2. ヒトにおける交感神経活動の解析

平成 9 年度には、以下のような研究結果を得た。

(1) 筋交感神経活動はその活動を増加させ、体位傾斜角度の正弦値との間には正の相関が成立した。

(2) 経神経的治療により交感神経活動を、体位傾斜角度に依存して変化させることができれば、起立性低血圧の治療が可能となることが示唆された。

このようなことから、平成10年度は、加速度変化がヒトの交感神経活動にどのような影響を与えるか検討した。

2-2-1. 生体用増幅器の開発

雑音耐性の高い高感度の生体電位計測用増幅器を開発した。本装置は小型軽量でヘッドアンプとメインアンプからなる。ヘッドアンプは、同相信号除去のための差動入力方式を採用しており、その増幅率は生体電極間の分極を考慮し、10倍以内としてある。なお、信号対雑音比を向上させるため、集積回路は使用せず、ディスクリート方式としてある。

メインアンプは、タングステン微小電極を使用するため、高入力インピーダンス(100M Ω)方式とし、超低雑音型半導体集積回路を用いて、高感度、高周波特性で、200倍の増幅率を有するものとした。フィルターはNF回路製アクティブフィルターモジュールを使用し、500~5,000Hzのバンドパスフィルター回路で、オクターブあたり42dBの強力な減衰能力を有する。

さらに信号雑音比の低い条件下において確実な検出を可能とした雑音除去装置、および検出した信号のアナログ積分器、信号のサウンドモニター、末梢神経を経皮的に電気刺激することにより神経走行を明らかにするための電気刺激装置を具備するプロセッサも同時に開発した。さらに記録したニューログラムを観察するための携帯型オシロスコープを併用することにより、フィールドワークを可能とした。

2-2-2. 航空機内での記録

10名の男性と3名の女性(27 \pm 1.6歳)を対象とした。被験者を航空機内のシートに両脚を伸展した姿勢で着席させ、左脛骨神経から下腿三頭筋支配の交感神経活動(筋交感神経活動、MSNA)を導出、記録した。同時に心電図、血圧(フィナプレス)、呼吸(サーミスター)、胸腔内血液量(インピーダンス法)をモニターした。

名古屋空港に隣接するダイヤモンドエアサービス内にて準備の後、名古屋空港を離陸し、自衛隊訓練空域において、パラボリックフライトを行った。

ジェット機には三菱重工製MU-300を使用した。2分の水平飛行の後に、高度10,000mから5,000mへ急降下し、続いて30秒の「プルアップ」を行う。この30秒間、航空機内は2Gの過重力に曝露される。プルアップの後、エンジン出力を60%に絞ると20秒の「ブッシュオーバー」状態となり、この間、微小重力が得られる。さらに30秒間の1.8Gの過重力状態を経て、水平飛行に戻る。

本研究では、この最初の2分間のうち、前後の30秒を除いた1分間を1G状態、続く過重力状態と微小重力状態をそれぞれ2G、0Gとして比較した。

2-2-3. 直線加速度付加装置内での記録

18名の男性(年齢21 \pm 0.3歳)を対象とした。名古屋大学環境医学研究所内に設置された行程距離18m、最大加速度0.5Gの直線加速度付加装置内において、前後方向(8名)と左右方向(10名)に最大 \pm 0.10G、 \pm 0.15G、 \pm 0.20Gの加速度を正弦波状に負荷し、それぞれの負荷時における筋交感神経活動の変化について解析した。それぞれの加速度における周期は16.7、13.3、11.6秒である。

同時に心電図、血圧(フィナプレス)、胸腔内血液量(インピーダンス法)、呼吸(サーミスター)をモニターし、呼吸は0.25Hzの統制呼吸とした。

2-3. 聴覚皮質野における情報処理機構の解明

平成9年度には、以下のような研究結果を得た。

(1) 聴覚野では音刺激により誘発された電気的興奮が背側から腹側に伝搬することが明らかになった。

(2) 非刺激時に皮質神経活動にみられる自発発火活動に比べ、音刺激時には、音刺激に対して非決定論的に発火する自発発火活動が増加した。聴覚科学の分野では、これまで神経細胞の自発発火は単なるノイズとして処理されてきたが、今回の研究結果から、統計的揺らぎ解析が、このノイズの機能を探る手段として有効である可能性が示唆された。自律神経活動にみられる背景成分に含まれる情報を翻訳する場合にも応用し得る技術である。

このようなことから、平成10年度は、計測された多点の神経活動の中で相互に従属関係のあるものを除外した独立な神経活動因子を求め、その意味を解析することを目的として、モルモットの脳聴覚神経活動(音誘発応答)を高性能多点光計測によって計測し、その神経活動の独立因子を推定した。

2-3-1. 光学的測定システム

皮質上を220 μ mの空間分解能、1kHzの時間分解能(最高10kHz)で、128チャンネル計測した。麻酔下のモルモットの左側頭皮質聴覚野を露出させ、スティル系の蛍光性色素RH795で染色した。音刺激には1、7、16kHzのトーンバースト(立上り・立ち下がり各々10ms、持続時間30ms)を用いた。動物実験はRFシールド装備の半無響防音室内で行った。

2-3-2. Independent Component Analysis

多点神経活動の独立性の推定のために用いたICA(Independent Component Analysis)は、もともと独立した信号成分が線形的に混合して計測される場合を想定し、このような混合信号を複数の計測点で求めることによって、元の独立した信号成分を復元する方法である。現在、急速に研究が進んでいて、

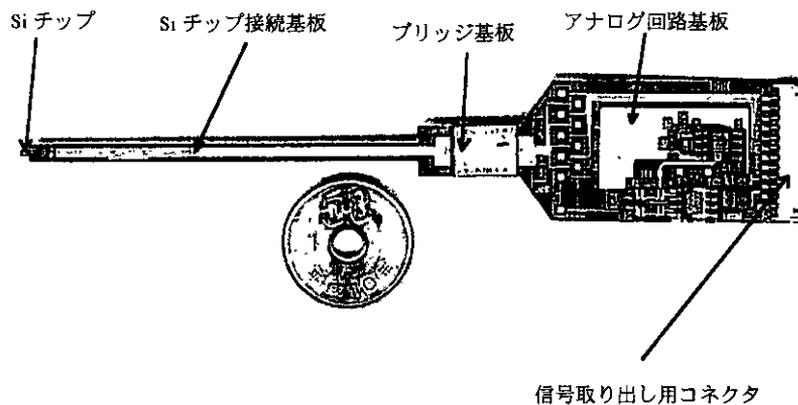
多くの方法が提案されているが、元の信号の独立性、信号の混合は線形性との前提は同じであり、複数の観測時系列から独立な時系列を線形変換により学習的に探索することになる。独立性を評価するには復元信号の確率密度関数を元にした相互情報量を求めることになるが、今回の実験データでは、各点のサンプル数が1000個（1msサンプル、1秒間計測）のため、評価の信頼性を得るため、復元信号の相互相関係数を求めた。

C. 研究結果

1. 物理的インターフェイス開発に関する研究

Si LSIプロセス技術を用い、能動型の神経電極を試作した。完成したサンプルの外観を図C-1に示す。課題とした項目については、各々以下のような方法で解決し、目標の仕様を実現した。

(1) Siチップを最大30μm厚に薄くする技術は、LSIプロセスで用いているBGとフッ酸、硝酸混合液によるウェットエッチング、及びKOHによる



図C-1 再生電極完成サンプル外観図

ウェットエッチングを組み合わせることにより達成した。

(2) 4~5μm厚の電極部と30μm厚のリム部を形成する技術は、SOI基板の採用とEpitaxy、及びSiO₂マスクによる裏面エッチングにより、達成した。

(3) 電極部や配線のKOH耐性は、P-SiNパシベーションの採用と電極部へのAuスパッタにより達成した。

(4) ボンディング強度の確保は、ボンディングパッドへもAuをスパッタすることにより達成した。

(5) 薄膜チップの組立時の破損は、薄膜最終工程を組立後に行なうことにより回避した。

(6) フレキシブル基板やボンディング部のKOH耐性は、KOH耐性のある材料をコーティングすることにより確保した。

(7) 神経の微弱な信号を検知する為、フレキシブル基板に遮断周波数50Hzのバイパスフィルタと増幅率100倍のアナログ回路を組み込んだ。

2. 論理的インターフェイス開発に関する研究

2-1. バイオニック動脈圧反射装置の試作開発

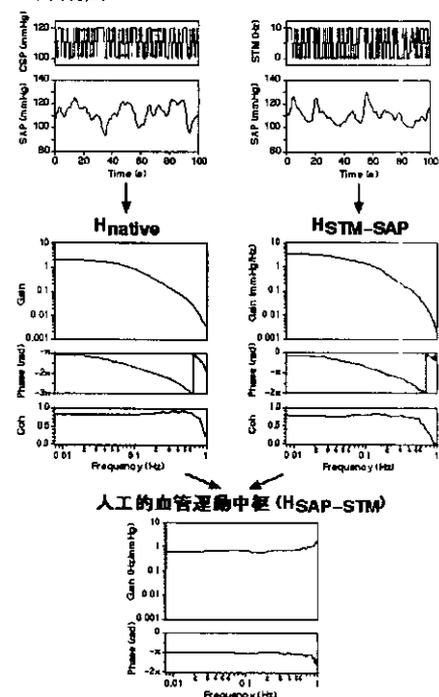
2-1-1. バイオニック動脈圧反射装置の動作原理

H_{native} は、0.1 Hz付近から利得が減少する低域通過特性を示した。 $H_{STM-SAP}$ も同様な低域通過特性を示したが、 H_{native} に比べ、減衰傾度が急峻であった（図C-2-1）。

したがって、バイオニック動脈圧反射装置における人工的血管運動中枢の動作原理をあらわす伝達関数 $H_{SAP-STM}$ には、高周波領域で利得が増加する微分的な特性が求められることが明らかになった。

2-1-2. バイオニック動脈圧反射装置の有効性

$H_{SAP-STM}$ を移植し、実時間駆動させた例を、図C-2-2に示す。10秒ほどで動脈圧が50mmHg低下するシャイ・ドレーガー症候群様の低血圧は、本装置により、迅速かつ十分に代償・防止された。この効果は、Nativeな動脈圧反射と統計学的には差がなかった（図C-2-3）。



図C-2-1 バイオニック圧反射装置の動作原理

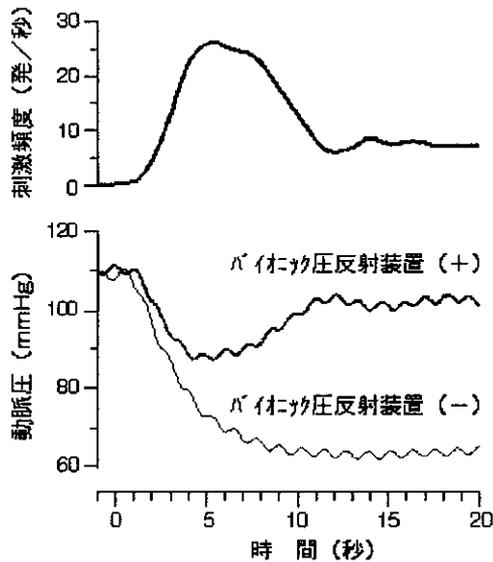


図 C-2-2 \bar{A} イオン性動脈圧反射の動作例

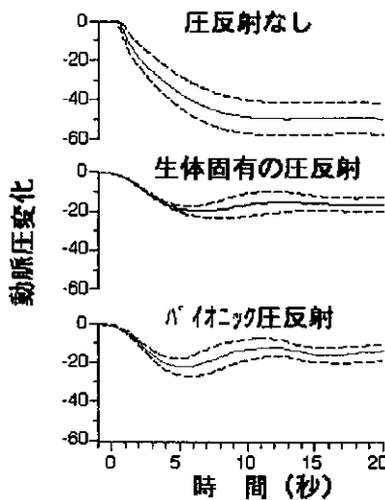


図 C-2-3 \bar{A} イオン性動脈圧反射の有効性(n=16)

2-2. ヒトにおける交感神経活動の解析

2-2-1. 計測法の改善効果

航空機内では、①インバーターノイズ、②イグニッションノイズ、および③交信ノイズが混入したが、基準電極を皿電極から針電極に変更し、ポディアースの分極を十分に除くことにより解決した。

直線加速度付加装置内においては、モーターの回転による雑音が大きかったが、記録部位を極力シールドすることにより、雑音は激減した。

2-2-2. 航空機内実験

筋交感神経活動は相動的な変化を示した。過重力時において胸腔内血液は軽度減少し、軽度の筋交感神経活動の亢進が観察された。2G から0G への変化に伴い、下半身から胸腔内へ血液が移動し、筋交感神経活動の抑制と心拍数の減少がみられた。続く血圧低下に伴い、筋交感神経活動の軽度亢進と心拍数の軽度増加が認められた。

0G における筋交感神経活動は、前半に抑制、後半に軽度亢進という動的な変化を示したが、平均すると2G 時には $191.4 \pm 14.2\%$ と有意な増加、0G 時には $82.8 \pm 2.5\%$ の有意な減少が認められた。

2-2-3. 直線加速度負荷実験

筋交感神経活動は、加速度非負荷時に比較して前後方向負荷時に $60.1 \pm 5.0\%$ 、左右方向負荷時に $73.9 \pm 3.2\%$ と有意に抑制された。前後方向負荷時と左右方向負荷時の筋交感神経活動に有意差は認められなかった。

0.10、0.15、0.20G 負荷時における筋交感神経活動の抑制を非負荷時と比較すると、前後方向負荷時においては、それぞれ $72.0 \pm 8.0\%$ 、 $55.2 \pm 8.7\%$ 、 $48.5 \pm 5.0\%$ 、左右方向負荷時においては、それぞれ $77.3 \pm 7.6\%$ 、 $76.1 \pm 5.2\%$ 、 $69.7 \pm 4.8\%$ と、負荷加速度の強さに応じた抑制を示した。

一方、後頭→鼻方向への加速度と鼻→後頭方向への加速度との間、右→左方向と左→右方向への加速度の間には有意な差は認められなかった。

2-3. 聴覚皮質野における情報処理機構の解明

従来の電気生理実験結果では議論されなかった、神経活動の動的応答特性が明らかになった。これまでは、純音に应答する神経細胞の並び（トノトピシティ）は吻側（低周波数）、尾側（高周波数）が背-腹側に帯状に存在するとされてきた。しかし、たとえば7 kHz 純音に対する应答領域は観測領野（聴覚野A、3 mm 角）の吻-尾側のほぼ中央に位置し、背-腹側に应答が広がっていたが、应答の初期では应答領野の背側の限られた位置に应答の中心があり、時間とともに应答中心が腹側の限られた位置に遷移する。このような動的な性質を議論することなくして、神経活動のもつ意味は理解できないことになる。1、7、16 kHz の純音刺激に対する应答は、これまでの電気生理学的実験で得られた知見と同じく、吻-尾側のトノトピシティを示すが、应答領野の空間パターンは多様であり、広がりも大きかった。そこで前应答領域が観測野に納まる7 kHz の应答をもとに解析した。全観測点128点（1点は0.22mm 角）のうち、7 kHz の应答領野が皮質空間で16、25、32、36、40、48点とした場合に、ICA により独立应答因子を求めた。この結果、16-40点の時系列を観測信号とした場合には、独立な应答時系列が应答潜時の異なる2つの因子によって表現できることが判明した。应答領野を48点とした場合にはこのような因子は求まらなかった。これは意味のない観測成分が加わることにより、独立因子の抽出が行えなかったことを意味している。この2つの独立应答因子の皮質空間の分布を推定すると、短潜時の应答中心と長潜時の应答中心に位置することが

判明した。このように、純音応答に見られる皮質の複雑な動的神経活動は、皮質の限られた位置での神経活動を起源としていると考えられた。

D. 考察

1. 物理的インターフェイス開発に関する研究

(1) システム構成

今回の試作品は前年度試作品に比べ電極近傍にアナログ増幅回路を有しているためS/N比の向上が期待できる。また、生体に埋め込まれた電極からの信号を導出するケーブルとしてフレキシブル基板を今回初めて適用した。これにより肉体の動き、外部からの力等が埋め込まれた電極部にかかることが軽減できるため長期にわたってデータの取得が可能になるものと考えられる。

(2) 電極部

今回の試作品はSi単結晶をベースに作製しているため、今後電極部と信号処理部をモノリシック化したシステムLSI化実現への可能性を有している。しかしながら数10 μ mという薄い基板が、電極埋込み手術、その後の肉体の動き、外部からの力等にどの程度信頼性を有するのかが現時点では不明である。

これらの点を明らかにするため早急な動物への埋込実験が望まれる。

2. 論理的インターフェイス開発に関する研究

2-1. バイオニック動脈圧反射装置の試作開発

Nativeな動脈圧反射をバイオニック動脈圧反射装置により機能的に再現することができた。本研究における最も重要な点は、バイオニック圧反射装置における人工的血管運動中枢の動作原理を伝達関数として、数式化することに成功したことである。

したがって、今回の試作開発は、まさに、経神経的循環器疾患治療を成功させるために不可欠な基盤技術として、われわれの用いた方法論が妥当であることを物語っていると考えられる。

2-2. ヒトにおける交感神経活動の解析

航空機やリニアモーター式の直線加速度付加装置のように雑音の多い状況において、筋交感神経活動のような微小電気活動を記録するには、低雑音型のバッテリー駆動型生体増幅器の開発が必要不可欠である。さらに混入する雑音を、電極・ボディアースの工夫、記録部位のシールドなどで減少させた。

パラボリックフライトによる微小重力時には筋交感神経活動の抑制、直線加速度負荷時においては加速度に応じた筋交感神経活動の抑制が観察された。その原因として、体液移動に伴う胸腔内心肺低圧受容器反射や動脈圧変化にともなう動脈圧受容器反射による機構が考えられる。また、直線加速度負荷時

においては、耳石器官への刺激に伴う筋交感神経活動の抑制が推測された。

2-3. 聴覚皮質野における情報処理機構

最近、脳における情報の符号化は神経細胞の動的な集合化によるのではないかと考えられるようになってきている。我々が行ってきた聴覚皮質の光計測で、種々の音刺激に対する応答は皮質の領野を動的に推移するダイナミックな脳の神経活動の特徴が余すことなくあきらかにされた。脳の高次情報処理研究は大きな転機にあると考えられる。また神経活動の解析の面でも、電極間の相互相関関数を議論する方法が多く採られているが、この方法ではせいぜい神経細胞相互関係の十分条件を議論できるに過ぎない。多変数の時空間解析が必要とされるゆえんでもある。

今回用いた多変数自己回帰モデルも、計測点が多くなればなるほど適用、不適用の問題が大きくなる。したがって、多点の神経活動を計測するとともに、その多点データを出来るだけ圧縮し議論することが望ましい。本研究ではICAを用いることによって、多点の脳の計測データの中から代表点として取り出し得る独立な因子を求めようとしたものである。この結果は、潜時の異なる応答の中心位置に独立な応答因子があり、他の多くの応答データは、この応答因子の線形和によって表されるという、非常に興味深い結果であった。今後、この限られた独立応答因子の存在する位置における神経活動を解析することによって、皮質の神経活動による聴覚情報処理の意味があきらかになるものと期待される。

E. 結論

「マイクロマシン技術を利用した経神経的循環器疾患治療の基盤技術の開発に関する研究」は、埋め込み型微小神経電極の開発と神経活動に含まれている情報を生体情報へ翻訳する、あるいは生体情報を神経活動に符号化する規則の解明という二つの課題を同時に推進することにより可能となる。

本事業推進により、半導体製造技術・神経科学・システム生理学・循環器学などに関する学際的かつ統合的研究が遂行されたことにより、平成10年度は、以下のような成果を得た。

- (1) 第2世代ともいべき能動型の神経再生型電極の試作開発
- (2) バイオニック動脈圧受容器反射装置の試作開発
- (3) 重力のヒト交感神経活動に及ぼす影響の解明
- (4) 聴覚皮質における情報処理機構の解明

今後さらなる展開により、マイクロマシン技術を利用した経神経的循環器疾患治療が開発・確立され人類の福祉に貢献できることを願っている。

F. 研究発表

1. 発表論文

1. Sato, T. Kawada, M. Inagaki, T. Shishido, H. Takaki, M. Sugimachi, K. Sunagawa. New analytic framework for understanding sympathetic baroreflex control of arterial pressure. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* In press
2. Nakahara, T. Kawada, M. Sugimachi, H. Miyano, T. Sato, T. Shishido, R. Yoshimura, H. Miyashita, M. Inagaki, Alexander J Jr., K. Sunagawa. Neuronal uptake affects dynamic characteristics of heart rate response to sympathetic stimulation. *Am J Physiol (Regulatory, Integrative and Comparative Physiology)* In Press
3. Kawada, T. Sato, T. Shishido, M. Inagaki, T. Tatewaki, Y. Yanagiya, M. Sugimachi, K. Sunagawa. Summations of dynamic transfer characteristics of left and right carotid sinus baroreflexes in rabbits. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* In press
4. Toyofuku, H. Takaki, K. Sunagawa, T. Kurita, W. Shimizu, K. Suyama, N. Aihara, S. Kamakura. Exercise-induced ST elevation in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Electro Cardiol* 32(1): 1-5, 1999
5. Miyano, T. Shishido, T. Kawada, H. Miyashita, T. Sato, M. Sugimachi, K. Sunagawa. Acute Effect of TNA- α is minimal on mechanics but significant on Energetics in Blood-Perfused canine Left Ventricle. *Crit Care Med* 27: 168-176, 1999
6. Sato, T. Kawada, H. Miyano, T. Shishido, M. Inagaki, R. Yoshimura, T. Tatewaki, M. Sugimachi, Alexander J Jr., K. Sunagawa. New simple methods for isolating baroreceptor regions of carotid-sinus and aortic-depressor nerves in rats. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 276: H326-H332, 1999
7. Kawada, M. Sugimachi, T. Shishido, H. Miyano, T. Sato, R. Yoshimura, H. Miyashita, T. Nakahara, Alexander J Jr., K. Sunagawa. Simultaneous identification of static and dynamic vagosympathetic interactions in regulating heart rate. *Am J Physiol (Regulatory, Integrative and Comparative Physiology)* 279: R782-R789, 1999
8. Sunagawa, Y. Ikeda, T. Kawada, M. Sugimachi, T. Shishido, T. Sato, H. Miyano, W. Matsuura, M. Inagaki, Alexander J Jr. Dynamic control of arterial blood pressure by the sympathetic baroreflex. *Fundam Clin Pharmacol* 12 Suppl 1:23-28, 1998
9. Kawada, T. Yamazaki, T. Akiyama, T. Sato, T. Shishido, M. Sugimachi, M. Inagaki, Alexander J Jr., K. Sunagawa. Liquid chromatographic determination of myocardial interstitial epinephrine. *J Chromatography B* 714: 375-378, 1998
10. Takaki, K. Sunagawa, M. Sugimachi, Y. Hara, T. Kawada, T. Kurita, Y. Goto. Transient oxygen uptake response to exercise characterizes functional capacity of the cardiocirculatory system in patients with chronic heart failure: a random stimulus approach. *Eur J Appl Physiol* 78(4): 333-9, 1998
11. Nakayama, M. Sugimachi, N. Nakanishi, H. Takaki, Y. Okano, T. Satoh, K. Miyatake, K. Sunagawa. Noninvasive Differential Diagnosis between Chronic Pulmonary Thromboembolism and Primary Pulmonary Hypertension using Doppler Ultrasound Measurement. *J Am Coll Cardiol* 31: 1367-1371, 1998
12. Nakahara, T. Kawada, M. Sugimachi, H. Miyano, T. Sato, T. Shishido, R. Yoshimura, H. Miyashita, K. Sunagawa. Cholinesterase activity affects dynamic transduction properties relating vagal stimulation to heart rate in rabbits. *Am J Physiol (Regulatory, Integrative and Comparative Physiology)* 275: R541-R547, 1998
13. Nakahara, T. Kawada, M. Sugimachi, H. Miyano, T. Sato, T. Shishido, R. Yoshimura, H. Miyashita, M. Inagaki, Alexander J Jr., K. Sunagawa. Accumulation of cAMP augments dynamic vagal control of heart rate. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 275: H562-H567, 1998
14. Yamazaki, T. Akiyama, T. Kawada, H. Kitagawa, Y. Takauchi, N. Yahagi, K. Sunagawa. Norepinephrine efflux evoked by potassium chloride in cat sympathetic nervous: dual mechanism of action. *Brain Res* 794: 146-150, 1998
15. Miyano, Y. Nakayama, T. Shishido, M. Inagaki, T. Kawada, T. Sato, H. Miyashita, M.

- Sugimachi, Alexander J Jr., K. Sunagawa. Dynamic Sympathetic Regulation of Left Ventricular Contractility Studied in the Isolated Canine Heart. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 275: H400-H408, 1998
16. Shishido, M. Sugimachi, O. Kawaguchi, H. Miyano, T. Kawada, W. Matsuura, Y. Ikeda, T. Sato, Alexander J Jr., K. Sunagawa. A New Method to Measure Regional Myocardial Time-Varying Elastance Using Minute Vibration. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 274: H1404-H1415, 1998
 17. Takaki, K. Sunagawa, M. Sugimachi, Y. Hara, T. Kawada, T. Kurita, Y. Goto. Transient VO₂ response to exercise characterizes functional capacity of the cardiocirculatory system in patients with chronic heart failure: a random noise approach. *Eur J Appl Physiol* 28: 333-339, 1998
 18. Sato, T. Kawada, T. Shishido, H. Miyano, H. Miyashita, M. Sugimachi, M. Minamiyama, Knuepfer M M, K. Sunagawa. Dynamic Transduction Properties of In Situ Baroreceptors of the Rabbit's Aortic Depressor Nerve. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 274: H358-H365, 1998
 19. Sato, T. Shishido, T. Kawada, H. Miyano, H. Miyashita, M. Inagaki, M. Sugimachi, K. Sunagawa. End-Systolic Pressure-Volume Relationship of In Situ Rat Left Ventricle Shows Contractility-Dependent Curvilinearity. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 274: H1429-H1434, 1998
 20. Miyano, M. Inagaki, N. Hashimoto, T. Shishido, T. Kawada, Y. Miyake, K. Sunagawa. Regional Cerebral Blood Flow during Rewarming of Cardiopulmonary Bypass Correlates with Post-Hypothermic Regional Glucose Utilization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116: 503-510, 1998
 21. Nakatani, T. Imanishi, I. Nakasone, K. Sunagawa, K. Miyatake. Preload and incident angle independent index of left ventricular contractility determined by continuous wave Doppler echocardiography. *Jpn Circ J* 62: 469-471, 1998
 22. Sugeno, S. Iwase, T. Mano, Y. Sugiyama, T. Ogawa, T. Nishiyama, N. Nishimura, T. Kimura. Vasodilator component in sympathetic nerve activity destined for the skin of the dorsal foot of mildly heated humans. *J Physiol* 507.2 : 603-610, 1998.
 23. Fu, Y. Sugiyama, A. Kamiya, A. S. M. Shamsuzzaman, T. Mano. Responses of muscle sympathetic nerve activity to lower body positive pressure. *Am J Physiol (Heart and Circulatory Physiology* 44) 275: H1254-H1259, 1998.
 24. Matsukawa, Y. Sugiyama, T. Watanabe, F. Kobayashi, T. Mano. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Am J Physiol (Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 44(5)) 275: R1600-R1604, 1998.
 25. S. M. Shamsuzzaman, Y. Sugiyama, A. Kamiya, Q. Fu, T. Mano. Head-up suspension in humans : effects on sympathetic vasomotor activity and cardiovascular responses. *J Appl Physiol* 84 (5): 1513-1519, 1998.
 26. Matsukawa, Y. Sugiyama, T. Watanabe, F. Kobayashi, T. Mano. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity is attenuated in the elderly. *J Auton Nerv Syst* 73 (2, 3): 182-185, 1998.
 27. Yamazaki, M. Suzuki, T. Ohkuwa, H. Itoh, T. Mano. Transient changes in EMG frequency upon rapid increase in muscle contraction. *Environmental Med* 42 (1) : 64-67, 1998.
 28. Cui, S. Iwase, T. Mano, N. Katayama, S. Mori. Sympathetic nerve response to muscle during anteroposterior acceleration in humans. *Environmental Med* 42 (1) : 71-75, 1998.
 29. J Cui, S. Iwase, T. Mano, H. Kitazawa. Responses of sympathetic outflow to skin during caloric stimulation in humans. *Am J Physiol(Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 45) 276: R738-R744, 1999.
 30. 美和千尋、岩瀬敏、小出陽子、杉山由樹、松川俊義、間野忠明 入浴時の湯温が循環動態と体温調節に及ぼす影響. *総合リハビリテーション* 26 (4) : 355-361, 1998.
 31. 間野忠明、渡辺丈真 睡眠時無呼吸に伴う血圧異常の交感神経性機序 *臨床成人病* 28: 640-646, 1998.
 32. 間野忠明 *Microneurography—最近の進歩と*