

臨床応用— 脳波と筋電図 27: 35-48, 1998.

33. Fukunishi. Information processing Mechanisms in the Mammalian Brain: Analysis of Spatio-temporal Neural Response in the Auditory; The Practice of Time Series. Analysis (edts. by H Akaike and G. Kitagawa) Springer-Verlag, 1999
 34. Fukunishi, R. Tokioka, H. Kawaguchi, N. Murai. Dynamical coding structure in mammal auditory system revealed by optical imaging, Proceeding of Annual International Conference of the IEEE Medical and Biology Society vol.20, 3158/3161, 1998
 35. Kawaguchi, K. Fukunishi. Spatio-temporal signal propagation of neurites observed in cultured neuronal networks, Experimental Brain Research, 122, 378/392, 1998
 36. 福西宏有、村井伸行、時岡良、聴覚皮質における誘発応答時のランダム性神経活動の解析、計測自動制御学会第 13 回生体生理工学シンポジウム論文集、213/216,1998
2. 学会発表
 1. K. Sunagawa. Dynamic control of blood pressure by the sympathetic baroreflex. (口頭) Blood pressure variability in Health and disease (Nancy, France) Fundamental & Clinical Physiology 12(Suppl 1): 23S-28S, 1998
 2. T. Shishido, K. Hayashi, K. Shigemi, T. Sato, M. Sugimachi, K. Sunagawa. Single-beat estimation of left ventricular end-systolic elastance by approximating time-varying elastance with bilinear function. (ポスター) The Third World Congress of Biomechanics (札幌) Abstract of the Third World Congress of Biomechanics: 54, 1998
 3. M. Sugimachi, T. Shishido, T. Sato, K. Sunagawa. Preoperative prediction of the outcome of the volume reduction surgery based on myocardial stress-strain relationship. (ポスター) The Third World Congress of Biomechanics (札幌) Abstract of the Third World Congress of Biomechanics: 55, 1998
 4. H. Miyashita, K. Shimada, M. Sugimachi, T. Shishido, K. Sunagawa. Effects of altered aortic input impedance on wave intensity in rats. (ポスター) The Third World Congress of Biomechanics (札幌) Abstract of the Third World Congress of Biomechanics: 68, 1998
 5. T. Sato, T. Kawada, H. Miyano, T. Shishido, R. Yoshimura, M. Inagaki, T. Tatewaki, M. Sugimachi, K. Sunagawa. Baroreflex sensitivity of the control of sympathetic nerve activity markedly depends on the rate of pressure change: a transfer function analysis in rats. (口頭) xxth Congress of the European Society of Cardiology (Vienna, Austria) Eur Heart J 19(Suppl): 134, 1998
 6. H. Kanzaki, H. Takaki, N. Tahara, M. Fujimura, Y. Hara, M. Sugimachi, K. Sunagawa. A novel method for treadmill ramp protocol using VO₂ negative feedback. (口頭) xxth Congress of the European Society of Cardiology (Vienna, Austria) Eur Heart J 19(Suppl): 140, 1998
 7. N. Tahara, H. Takaki, T. Kawada, M. Inagaki, M. Sugimachi, K. Sunagawa. Exercise-induced QRS prolongation in patients with mild coronary artery disease and its removal after PTCA: computer analysis of the digitized 12-lead ECGs. (口頭) xxth Congress of the European Society of Cardiology (Vienna, Austria) Eur Heart J 19(Suppl): 369, 1998
 8. T. Sato, T. Kawada, H. Miyano, T. Shishido, R. Yoshimura, M. Inagaki, T. Tatewaki, M. Sugimachi, K. Sunagawa. Does the low-frequency component of heart rate variability result from baroreflex-mediated sympathetic nerve activity? Assessment by transfer function analysis in rats. (ポスター) xxth Congress of the European Society of Cardiology (Vienna, Austria) Eur Heart J 19(Suppl): 193, 1998
 9. N. Tahara, H. Takaki, M. Fujimura, T. Kurita, T. Kawada, M. Sugimachi, K. Sunagawa. Pronounced HR variability after exercise in inferior ischaemia: exercise-induced inferior ischaemia invokes the cardioinhibitory reflex. (ポスター) xxth Congress of the European Society of Cardiology (Vienna, Austria) Eur Heart J 19(Suppl): 216, 1998
 10. H. Takaki, T. Kawada, M. Sugimachi, K. Sunagawa. Random noise approach exaggerates the abnormal VO₂ transient response to submaximal exercise in patients with heart failure(HF). (ポスター) xxth Congress of the European Society of

- Cardiology (Vienna, Austria) *Eur Heart J* 19(Suppl): 219, 1998
11. T. Matsumoto, H. Takaki, Y. Hara, Y. Goto, M. Sugimachi, K. Sunagawa. Role of $1VO_2/1WR$ as a determinant of VO_2 max in cardiac patients: relation to the excessive oxygen deficit.. (ポスター) xxth Congress of the European Society of Cardiology (Vienna, Austria) *Eur Heart J* 19(Suppl): 219, 1998
 12. H. Kanzaki, H. Takaki, Y. Hara, I. Morii, Y. Yasumura, M. Sugimachi, Y. Goto, K. Sunagawa. Quick sympathetic withdrawal in sympathotonic subjects results in a transient decrease in heart rate in response to exercise. (ポスター) xxth Congress of the European Society of Cardiology (Vienna, Austria) *Eur Heart J* 19(Suppl): 220, 1998
 13. N. Tahara, H. Takaki, H. Kanzaki, Y. Hara, T. Matsumoto, T. Shishido, T. Kawada, M. Sugimachi, K. Sunagawa. Rate of workload increase affects the cardiopulmonary response more in patients with CHF than in normal subjects. (ポスター) xxth Congress of the European Society of Cardiology (Vienna, Austria) *Eur Heart J* 19(Suppl): 221, 1998
 14. T. Sato, T. Shishido, T. Kawada, H. Miyano, M. Inagaki, R. Yoshimura, T. Tatewaki, M. Sugimachi, K. Sunagawa. Single-beat estimation of end-systolic elastance in rats. (ポスター) XIII Congress of the Cardiovascular System Dynamics Society (Gent, Belgium) *J Cardiovasc Diagnosis and Procedures* 15(Suppl): 138, 1998
 15. T. Sato, T. Kawada, H. Miyano, T. Shishido, M. Inagaki, R. Yoshimura, T. Tatewaki, M. Sugimachi, K. Sunagawa. A new framework for identification of the operating point of arterial sympathetic baroreflex coupling of mechanoneural and neuromechanical arcs. (ポスター) XIII Congress of the Cardiovascular System Dynamics Society (Gent, Belgium) *J Cardiovasc Diagnosis and Procedures* 15(Suppl): 139, 1998
 16. H. Miyano, T. Sato, T. Kawada, K. Sunagawa. Septic shock desensitizes both central and peripheral baroreflex arcs. (口頭) 71st American Heart Association (Dallas, U.S.A.) *Circulation* 98(Suppl): I-336, 1998
 17. T. Sato, T. Kawada, H. Miyano, K. Sunagawa. The low-frequency component of heart rate variability in rats cannot reflect baroreflex-mediated sympathetic nerve activity: assessment by transfer function analysis. (口頭) 71st American Heart Association (Dallas, U.S.A.) *Circulation* 98(Suppl): I-646, 1998
 18. T. Sato, M. Sugimachi, H. Miyano, T. Shishido. Is a Conventional Index of Baroreflex Sensitivity Acceptable?: Its Apparent Dependency on the Rate of Pressure Change. (ポスター) 71st American Heart Association (Dallas, U.S.A.) *Circulation* 98(Suppl): I-446, 1998
 19. M. Inagaki, T. Tatewaki, H. Miyano, K. Sunagawa. Effects of changes in mechanical loading and sympathetic nerve stimulation on inhomogeneity of repolarization in isolated canine hearts. (ポスター) 71st American Heart Association (Dallas, U.S.A.) *Circulation* 98(Suppl): I-679, 1998
 20. T. Kawada, T. Yamazaki, T. Akiyama. Cardiac microdialysis offers a new approach to investigate local epinephrine kinetics in the in vivo cardiac sympathetic nerve terminals. (ポスター) 71st American Heart Association (Dallas, U.S.A.) *Circulation* 98(Suppl): I-828, 1998
 21. AT Kawaguchi, M. Sugimachi, T. Ujiie, S. Koide, Randal JV Batista. Limited preload reserve and milder myocardial fibrosis favors partial left ventriculectomy. (ポスター) 71st American Heart Association (Dallas, U.S.A.) *Circulation* 98(Suppl): I-829, 1998
 22. T. Mano, S. Iwase, S. Hokusui. Neural mechanisms of hypotensive episodes in humans. IX International Symposium on the Autonomic Nervous System (Fort Myers, Florida), 1998
 23. T. Mano. Sympathetic nerve response in humans to short and long term simulation of microgravity (Symposium). The 19th Annual International Gravitational Physiology Meeting (Rome), 1998
 24. T. Mano. Changes of sympathetic nerve traffic in central and peripheral autonomic disorders (Workshop). IXth International Congress on Neuromuscular Diseases (Adelaide) *Muscle & Nerve, Supplement 7* : S37, 1998.

25. T. Mano. Gravity-dependency of muscle sympathetic nerve activity in humans (Invited Lecture). Special Seminar, The Prince of Wales Medical Research Institute (Sydney), 1998
26. T. Mano. Direct recordings from sympathetic efferent axons in human subjects (Invited Lecture). 8th Biennial Clinical Neurophysiology Workshop (Gold Coast, Australia), 1998
27. T. Mano. Sympathetic nerve response in humans to short and long term simulation of microgravity (Invited Lecture). Clinical Research Center Conference, Vanderbilt University (Nashville), 1998
28. J. Cui, S. Iwase, T. Mano. Sympathetic responses to caloric vestibular stimulation in humans. XI Conference on Space Biology and Aviation and Space Medicine (Moscow), 1998
29. S. Iwaase, Y. Sugiyama, C. Miwa, M. Kohno, T. Mano, Y. Ohira, A. D. Egorov, B. S. Sherkman. Change in muscle sympathetic nerve activity before and after three days of dry immersion in humans. XI Conference on Space Biology and Aviation and Space Medicine (Moscow), 1998
30. A. Kamiya, S. Iwase, H. Kitazawa, T. Mano, O. L. Vinogradova, I. B. Kharachenko. Effects of 120 days of 6° head down bed rest on autonomic regulation of cardiovascular functions. XI Conference on Space Biology and Aviation and Space Medicine (Moscow), 1998
31. K. Fukunishi, T. Miyashita, R. Tokioka, N. Murai. Tone discrimination in a guinea pig auditory cortex, Association for Research in Otolaryngology (St. Petersburg Beach, Florida), 1998
32. K. Fukunishi, R. Tokioka, N. Murai, H. Kawaguchi. Dynamical Coding Structure in Mammal Auditory System Revealed by Optical Imaging, IEEE BMEs (Hong Kong), 1998 [Invited-co-Chair]
33. K. Fukunishi, R. Tokioka, N. Murai, T. Miyashita. Effects of frequencies and amplitude modulation components in species-specific vocalization of guinea pig auditory cortex revealed by optical imaging, Society for Neuroscience: 28th Annual Meeting (Los Angeles), 1998
34. H. Kawaguchi, R. Tokioka, S. H. Wu, J. B. Kelly, K. Fukunishi. Optical imaging of neural activity in a cultured organotypic brain slice of the rat's superior olivary complex, Society for Neuroscience: 28th Annual Meeting (Los Angeles), 1998
35. J. He, K. Fukunishi. Regional cortical activation modulates neuronal response of the guinea pig thalamus to acoustic stimulus, Society for Neuroscience: 28th Annual Meeting (Los Angeles), 1998
36. K. Fukunishi, N. Murai, R. Tokio. Spatio-temporal Acoustic Evoked Stochastic Activities and On-going Activities in a Mammal Auditory Cortex, 3rd International Dynamic Brain Forum (Hakone), 1998
37. 相庭武司、松尾清隆、田口敦史、清水渉、須山和弘、栗田隆志、相原直彦、鎌倉史郎、陳旧性心筋梗塞(OMI)による持続性心室頻拍(sVT)に対するアミオダロンの有効性を予測:体表面電位図からみた薬効評価(口頭)第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):216, 1998
38. 稲垣正司、杉町勝、宍戸稔聡、川田徹、佐藤隆幸、立脇禎二、砂川賢二、相原直彦、鎌倉史郎 発作性心房細動(PAF)では右房自由壁の興奮はorganizationされている-機能的なmultiple reentrant circuitの新しい評価法-(口頭)第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):253, 1998
39. 稲垣正司、立脇禎二、宍戸稔聡、佐藤隆幸、川田徹、杉町勝、砂川賢二、清水渉、鎌倉史郎、松尾清隆 Ventricular Activation Time (AVT)の不均一性は肥大型心筋症(HCM)の心房細動(VF)(口頭)第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):199, 1998
40. 大塚頼隆、高木洋、蓮田聡雄、岡野嘉明、佐藤徹、安村良男、安田聡、馬場健、後藤葉一 心筋梗塞症患者の運動中の左室拡張機能の運動耐用能への関与(口頭)第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):145, 1998
41. 大西悦子、伊達裕、相原直彦、高木洋、鎌倉史郎 心房細動へ移行した右室流出路起源非持続型頻拍例での心室細分極過程の検討-トレッドミル運動負荷試験での検討-(口頭)第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):138, 1998

42. 川口章、Randas JV Batista、杉町勝、砂川賢二 術中左室圧容積測定による Batista 手術前後の心ポンプ機能の検討 (口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):175, 1998
43. 川田徹、佐藤隆幸、穴戸稔聡、杉町勝、砂川賢二、山崎登自、秋山剛 心臓微量透析法による交感神経終末のエピネフリン動態解析法の開発 (口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):144, 1998
44. 神崎秀明、佐藤徹、安村良男、相原直彦、安田聡、森井功、後藤葉一、高木洋、原泰志、砂川賢二 運動開始早期の一過性 HR 低下現象の臨床的意義—冠動脈バイパス術後運動療法施行例での検討— (口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):249, 1998
45. 佐藤隆幸、川田徹、穴戸稔聡、宮野博史、吉村亮一、稲垣正司、杉町勝、砂川賢二 圧受容器反射を介した交感神経による動脈圧調節機構解析の新しい枠組み: Mechanoneural (M-N) Arc と Neuromechanical (N-M) Arc (口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):132, 1998
46. 佐藤隆幸、川田徹、穴戸稔聡、宮野博史、吉村亮一、稲垣正司、杉町勝、砂川賢二 ラットにおける圧受容器反射を介した交感神経制御の伝達特性: ホワイトノイズ法を用いた解析 (口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):274, 1998
47. 佐藤隆幸、穴戸稔聡、川田徹、宮野博史、稲垣正司、吉村亮一、杉町勝、砂川賢二 ラットの左室収縮期末エラストランス (Ees) の新しい推定法: Single Beat (SB) 法 (口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):146, 1998
48. 里見和浩、栗田隆志、清水渉、松尾清隆、田口敦史、須山和弘、相原直彦、鎌倉史郎、下村克朗、高木洋、砂川賢二 先天性 QT 延長症候群における運動時 QT 過渡応答異常~Abrup 法と負荷漸増法の差異~ (口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):136, 1998
49. 穴戸稔聡、佐藤隆幸、砂川賢二、林和子、重見研司 左室時変エラストランスの二直線近似に基づく、新しい左室収縮期末エラストランスの推定法 (口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):146, 1998
50. 杉町勝、穴戸稔聡、宮野博史、佐藤隆幸、砂川賢二 Batista 手術による心ポンプ機能変化の術前予測—心筋ストレス歪み関係によるモデルでの検討— (口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):142, 1998
51. 立脇禎二、稲垣正司、穴戸稔聡、川田徹、佐藤隆幸、杉町勝、砂川賢二 交感神経のステップ刺激によって心筋活動電位持続時間 (APD) は一過性に延長した後に短縮する (口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):168, 1998
52. 立脇禎二、稲垣正司、穴戸稔聡、川田徹、佐藤隆幸、杉町勝、砂川賢二、清水渉、相原直彦、鎌倉史郎 先天性 QT 延長症候群 (CLQTS) における活動時発作型と安静時発作型の比較: Holter 心電図 (Holter) 上の RR 間隔 (RR)-QT 時間 (QT) 関係からの検討 (口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):273, 1998
53. 田邊康子、鎌倉史郎、松尾清隆、清水渉、田口敦史、須山和弘、栗田隆志、相原直彦、下村克朗、稲垣正司、杉町勝、砂川賢二 心室容量負荷の軽減に伴う再分極変化—体表面 mapping による検討— (口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):197, 1998
54. 田原宣広、高木洋、中川毅、小川正浩、松尾清隆、田口敦史、須山和弘、栗田隆志、川田徹、杉町勝、砂川賢二、橋本修治、大西悦子、伊達裕 下壁心筋虚血の指標としての運動回復早期の一過性心拍変動増大 (口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):130, 1998
55. 富田威、佐藤徹、安村良男、安田聡、森井功、相原直彦、後藤葉一、原泰志、高木洋 急性心筋梗塞症回復期運動療法による運動時換気亢進改善の機序—二酸化炭素感受性からの検討— 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) (口頭) Jpn Circ J 62(Suppl 1):248, 1998
56. 蓮田聡雄、佐藤徹、岡野嘉明、大塚頼隆、馬場健、安村良男、高木洋、後藤葉一 心疾患患者の運動耐用能の規定因子としての運動時左室収縮および拡張機能の相加的变化: 左室圧—容積角度を用いた解析 (口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):145, 1998
57. 原泰志、高木洋、佐藤徹、安村良男、相原直彦、安田聡、森井功、後藤葉一 心臓バイパス手術

- (CABG)後回復期運動療法による運動耐容能改善効果—骨格筋の量的変化に関連して(口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):249, 1998
58. 原泰志、高木洋、砂川賢二、佐藤徹、富田威、後藤葉一 慢性心不全患者(CHF)における運動時換気亢進はDLCOの低下及び二酸化炭素感受性の亢進に関連する(口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):177, 1998
 59. 藤村光則、安村良男、里見和浩、神崎秀明、田原宣広、後藤葉一、高木洋、原泰志、宍戸稔聡、杉町勝、川田徹、砂川賢二 慢性心不全患者のBeat-by-beat QT変動(口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):275, 1998
 60. 松尾清隆、田口敦史、清水渉、田邊康子、須山和弘、栗田隆志、相原直彦、鎌倉史郎、稲垣正司、杉町勝、砂川賢二 特発性右室流出路起源心室頻脈に関連した特発性心室細動の診断—体表電位図によるRecovery Timeの有用性—(口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):198, 1998
 61. 宮野博史、中山泰徳、宍戸稔聡、稲垣正司、川田徹、佐藤隆幸、杉町勝、砂川賢二 迷走神経による心収縮性制御は徐脈を介するか交感神経による陽性変力作用を抑制することによる(口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):145, 1998
 62. 安田聡、後藤葉一、高木洋、佐藤徹、馬場健、大塚頼隆、蓮田聡雄 心筋梗塞患者における運動終了直後の左室圧—容積応答(口頭) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):129, 1998
 63. 内田一生、後藤葉一、高木洋、安村良男、森井功、松本高宏、佐藤徹、岡野嘉明、相原直彦 心臓リハビリテーションにおける運動強度が運動耐容能の改善度に及ぼす影響:処方心拍数と実行心拍数(ポスター) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):583, 1998
 64. 川田徹、杉町勝、稲垣正司、宍戸稔聡、宮野博史、佐藤隆幸、砂川賢二 交感神経刺激に対する房室伝導時間の過渡応答は直接作用と間接作用の単純加算で決まる(ポスター) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):576, 1998
 65. 財田滋穂、安村良男、高木洋、安田聡、相原直彦、森井功、佐藤徹、後藤葉一 低左室機能患者に対する運動療法の効果:急性心筋梗塞症回復期と拡張型心筋症の比較(ポスター) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):581, 1998
 66. 佐藤徹、安田聡、安村良男、相原直彦、後藤葉一、原泰志、高木洋 急性心筋梗塞慢性期心臓リハビリテーションによる運動耐容能改善と下肢持久力との関係(ポスター) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):581, 1998
 67. 佐藤隆幸、川田徹、宮野博史、吉村亮一、宍戸稔聡、稲垣正司、杉町勝、砂川賢二 ラット大動脈減圧神経支配領域の圧受容器transudationの動的特性:生体内での圧受容器領域の分離法の開発とホワイトノイズ法による伝達関数の推定(ポスター) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):491
 68. 高木洋、原泰志、川田徹、杉町勝、砂川賢二 ランダム運動負荷による心不全例の運動早期VO₂応答異常の検出—一定量運動負荷との対比—(ポスター) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):568, 1998
 69. 田原宣広、藤村光則、神崎秀明、松本高宏、高木洋、原泰志、宍戸稔聡、砂川賢二 運動強度増大の程度(Ramp slope)の相違が運動時換気諸指標に及ぼす影響(ポスター) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):568, 1998
 70. 林和子、重見研司、田中義文、宍戸稔聡、砂川賢二 心収縮期時相解析による左室—動脈カップリングの新しい推定法(ポスター) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):403, 1998
 71. 原泰志、高木洋、佐藤徹、京谷晋吾、後藤葉一 心不全患者における $\Delta VO_2/\Delta Work Rate$ の意義:運動時心拍出量との関連(ポスター) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):568, 1998
 72. 水野均、佐藤徹、安村良男、相原直彦、安田聡、森井功、後藤葉一、原泰志、高木洋、砂川賢二 心臓バイパス手術(CABG)後回復期運動療法による運動耐容能改善効果—運動時換気亢進を中心として(ポスター) 第62回日本循環器学会総会・学術集会(東京) Jpn Circ J 62(Suppl 1):582, 1998
 73. 佐藤隆幸、川田徹、砂川賢二 圧受容器反射を介した交感神経による動脈圧調節機構解析の

- 新しい枠組み(口頭) 第75回日本生理学会(金沢) 第75回日本生理学会予稿集:77, 1998
74. 川田徹、佐藤隆幸、砂川賢二 自律神経系による房室伝導時間調節の動特性の解析(ポスター) 第75回日本生理学会(金沢) 第75回日本生理学会予稿集:258, 1998
75. 高木洋、藤村光則、稲垣正司、杉町勝、砂川賢二 慢性心不全患者における Beat-by-beat QT 変動の評価(口頭) 第13回生体・生理工学シンポジウム(金沢) 第13回生体・生理工学シンポジウム論文集:327-330, 1998
76. 川田徹、杉町勝、穴戸稔聡、佐藤隆幸、吉村亮一、稲垣正司、砂川賢二 左右の頸動脈洞圧受容器反射の動的な相互作用の解析(口頭) 第13回生体・生理工学シンポジウム(金沢) 第13回生体・生理工学シンポジウム論文集:359-362, 1998
77. 佐藤隆幸、川田徹、穴戸稔聡、宮野博史、杉町勝、砂川賢二 シャイ・ドレーガー症候群の起立性低血圧を克服するバイオニック圧受容器反射システムの開発:人工的血管運動中枢による血圧制御の試み(口頭) 第13回生体・生理工学シンポジウム(金沢) 第13回生体・生理工学シンポジウム論文集:363, 1998
78. 間野忠明、岩瀬敏 姿勢変換時の自律神経反応(シンポジウム) 第75回日本生理学会, シンポジウムS9行動と自律神経(金沢), 1998
79. 間野忠明 無重量下における自律神経系の可塑性(シンポジウム) 日本宇宙生物科学会第12回大会(名古屋):プログラム・予稿集p.9, 1998
80. 間野忠明 長期臥床と交感神経活動(シンポジウム) 第44回日本宇宙航空環境医学会総会(東京):プログラムp.8, 1998
81. 岩瀬敏、杉山由樹、美和千尋、河野通之、間野忠明 3日間の dry immersion がヒトの交感神経機能に及ぼす影響 第75回日本生理学会(金沢) 予稿集p.95, 1998
82. Fu Qi, 杉山由樹、神谷厚範、間野忠明 下半身陽圧負荷が筋交感神経活動に及ぼす影響 第75回日本生理学大会(金沢) 予稿集p.137, 1998
83. 崔建、岩瀬敏、間野忠明 前庭刺激時における筋および皮膚交感神経活動の変化 第75回日本生理学会大会(金沢) 予稿集p.328, 1998
84. 岩瀬敏、間野忠明 寒冷曝露時の交感神経反応と核温の相互作用 平成10年度生理学研究所研究会第4回「予測制御の生理学」研究会(岡崎), 1998
85. 福西宏有、村井伸行、時岡良 聴覚皮質における誘発応答時のランダム性神経活動の解析 13回生体生理工学シンポジウム(金沢) 日本自動制御学会, 1998
86. 福西宏有、時岡良、村井伸行、モルモット皮質聴覚野における音声処理要素の光計測による解析 第21回日本神経科学・第41回日本神経化学合同大会(幕張) P1-42-08, 1998
87. 川口、時岡良、SHWu, JB Kelly, 福西宏有 ラット上オリーブ核における両耳性入力の時間差検出過程の可視化 第21回日本神経科学・第41回日本神経化学合同大会(幕張) P1-42-04, 1998
88. 賀、福西宏有 大脳皮質フィードバック投射により変調される聴覚視床ニューロンの応答特性 第21回日本神経科学・第41回日本神経化学合同大会(幕張) P1-42-06 1998
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
- 発明品名:「マイクロ電極およびその製造方法」
出願番号:平11-47514
出願日:平成11年2月4日
発明者:国立循環器病センター研究所
砂川 賢二
佐藤 隆幸
日立製作所デバイス開発センター
堀内 光明
日立超 LSI システムズ
寺田 知之
野田 秀明
坪井 敏宏
田辺 慎一
国本 幸紀
森本 忠雄
- 上記以外にも2件出願準備中である。

マイクロマシン技術を利用した埋込み型微小神経電極の開発に関する研究

分担研究者 寺田 知之（（株）日立超 LSI システムズ 部長）

研究要旨：超 LSI プロセス技術を適用した surface 型マイクロマシン構造を有する穴径 10~50 μm の神経再生型微小電極を試作した。また、信号の S/N 比向上のため、電極近傍にアナログ回路を設け電極の能動化を実現した。研究開発過程でマイクロマシン技術に関する知的財産形成を果たした。

A 研究目的

平成 9 年度は神経活動電位信号を生体外部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、電極穴を介して神経繊維が再生することが組織学的な検査で明らかとなった。

しかしながら神経活動電位信号を生体外部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部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は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。

平成 10 年度はこれらの研究成果をふまえ、2 次試作として ULSI プロセス技術を適用した surface 型マイクロマシン構造を有する電極の試作を行った。

B 研究方法

B-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出来る。
- 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、外部測定系入力部のインピーダンスが高くて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。

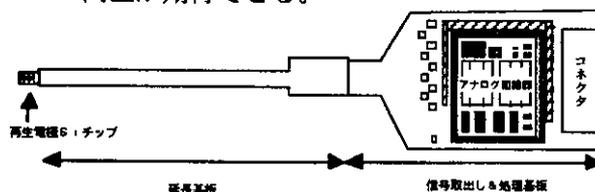


図 B-1-1 システム構成

(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 μm 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し即ちシステム 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。

B-2 プロセス概要

今回日立超 LSI システムズでは、微細加工が可能な Si 半導体プロセスを用いて、マルチチャンネルの神経再生電極を試作した。

<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。
- (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。

<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用いて組み立てる構造とした。

取り出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。

<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。

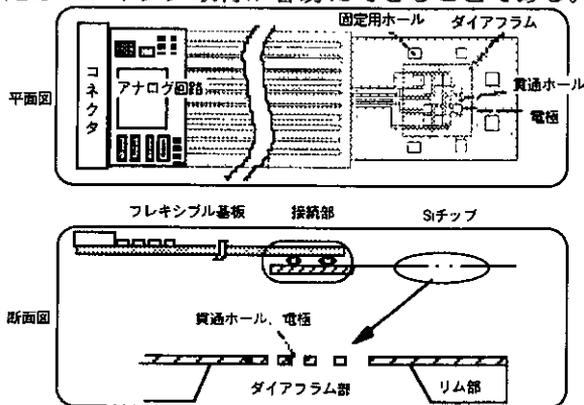


図 B-2-1 再生電極構成図

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。

B-2-1 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。この貫通ホール周囲には電極を配置し、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 $4 \times 1\text{mm}^2$ 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。

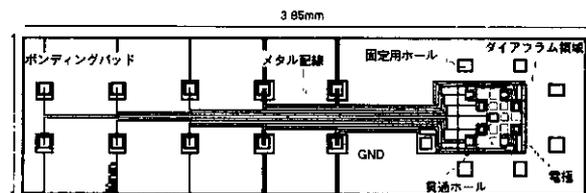


図 B-2-2 Si チップ構成図

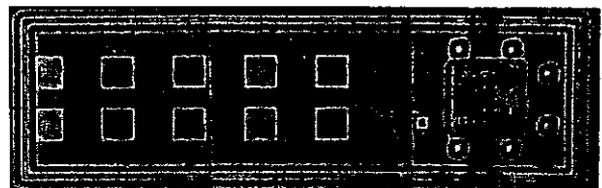


図 B-2-3 Si チップ外観図

<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囲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囲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によるウエットエッチングで行ない、Si/SiO₂/Siの張り合わせ基板(SOI基板)とEpitaxial(Epi)単結晶Siを組み合わせ高精度にエッチング形成する技術を開発した。

<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 μm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ト間の配線にはWを用いた。この配線の上部にはプラズマCVD-Si₃N₄(P-SiN)膜を被覆し生体内部にWが露出しない構造とした。

B-2-2 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 μm)にCu箔(厚さ18 μm)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 μm(ライン/スペース 40 μm/40 μm)、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。

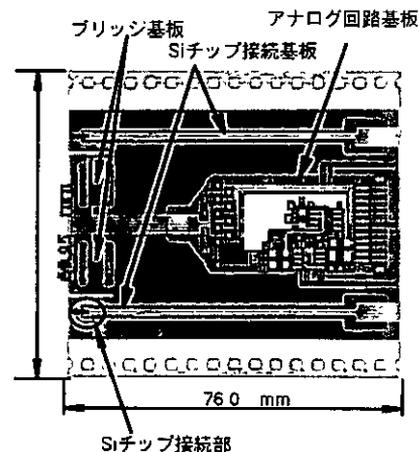
設計したフレキシブル基板を図B-2-4、図B-2-5、図B-2-6に示す。

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。

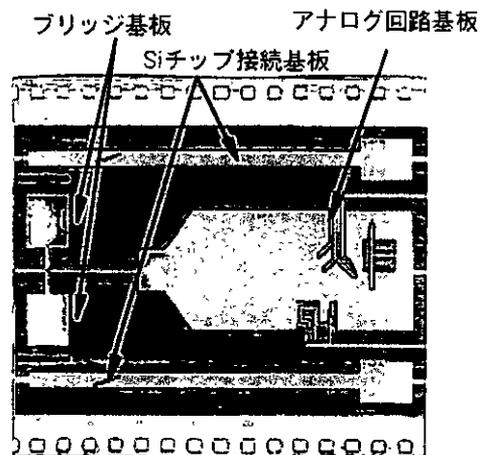
一方、アナログ回路基板はチップ抵抗、コンデン

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。

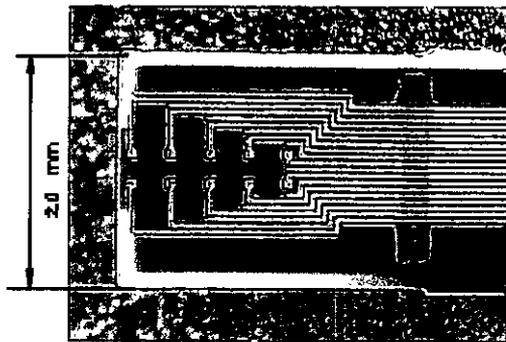
このような設計により回路配線の接続部分は増加するが、両者の組立プロセス上の不利を補うことができた。フレキシブル基板のベースフィルムとなるポリイミドフィルムの材質についてはSiエッチングのための耐アルカリ性に優れたネオフレックスを選択した。(表B-2-1参照)また、基板表面はポリイミド系ソルダーレジストでコーティングすることにした。しかし、事前評価で選択した基板の耐KOH性は不完全で有ることが確認できたのでSiチップ接続部には耐アルカリ性エポキシ樹脂のコート、基板全体にはフッ素樹脂のコートを行いフレキシブル基板の耐KOH性を強化した。



図B-2-4 フレキシブル基板表面(信号配線層)側



図B2-2-5 フレキシブル基板 裏面(GND層)側



図B-2-6 Siチップ接続基板 チップ接続部拡大

表B-2-1 基板材料（ポリイミド）物性比較

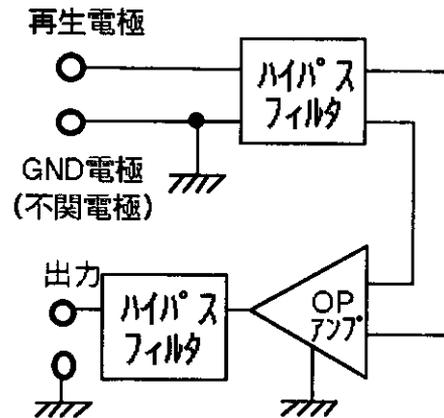
| 特性 | ポリイミド材料 | |
|----------------|---------|---------|
| | カプトン系 | ネオフレックス |
| 引張強度 (MPa) | 216 | 255 |
| 引張伸び (%) | 70 | 45 |
| 引張弾性率 (MPa) | 3430 | 5684 |
| 熱膨張係数 (ppm/°C) | 27 | 25 |
| 吸水率 % | 2.8 | 1.5 |
| 耐薬品性 | 有機溶剤 | ◎ |
| | 強酸 | ○ |
| | 強アルカリ | × |

B-2-3 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

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。

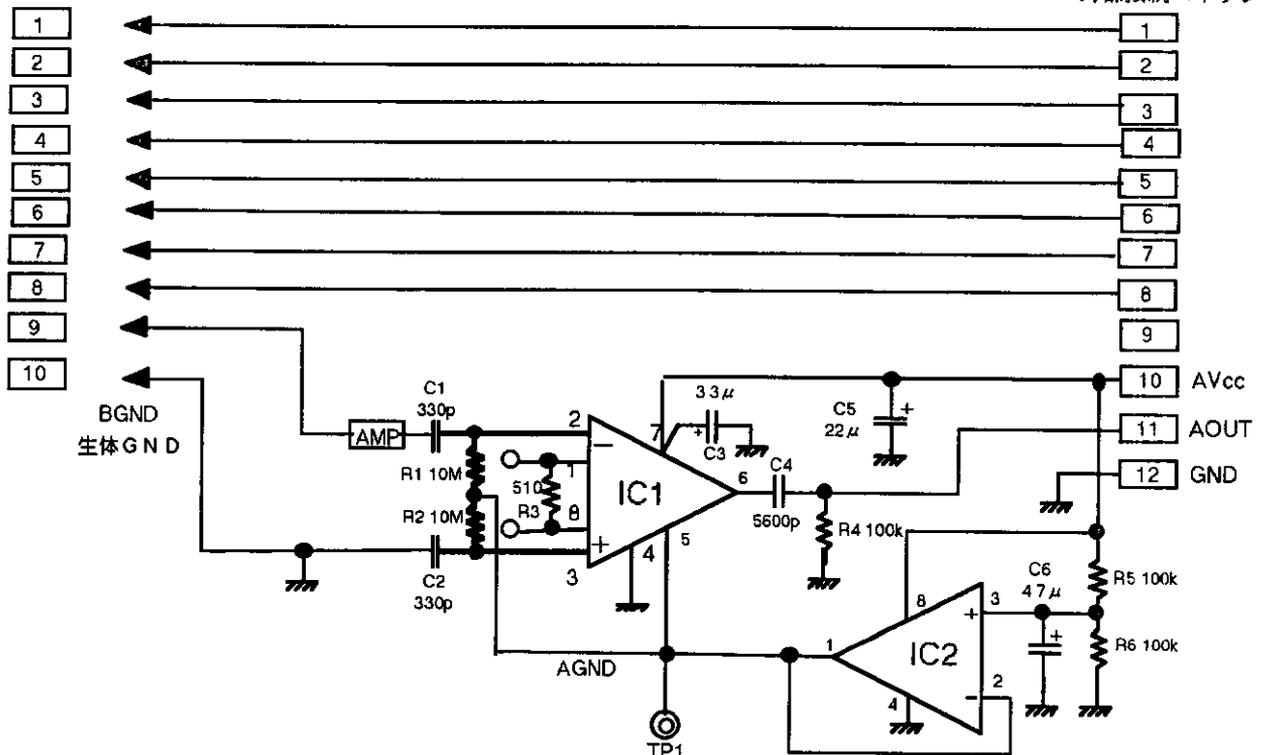
図B-2-8に回路図を示す。増幅率はIC1の抵抗値R3で設定した。また入力インピーダンスは10MΩとした。この増幅回路はIC2で発生させた1/2Vccをアナロググランド電位として供給しているため、出力信号は1/2Vccを中心としてプラス、マイナス方向に振れることになる。



図B-2-7 ブロックダイアグラム

Siチップ/電極端子

外部接続コネクタ



図B-2-8 アナログ増幅回路

B-3 Siプロセス詳細

SiプロセスはSOI基板、Epi成長、配線電極形成、裏面研削、ダイシング、ボンディング工程からなる。材料、構造の選定に際して、Siエッチングに用いるKOH等の強アルカリエッチ液耐性を考慮して設計した。

本節ではマスク設計、ダイアフラム形成、配線および電極形成について解説する。

B-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やピッチであること。
- (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十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。

B-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 Si_3N_4 膜と SiO_2 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 Si_3N_4 と SiO_2 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 $\text{HF}+\text{HNO}_3$ とKOH液を用いた。

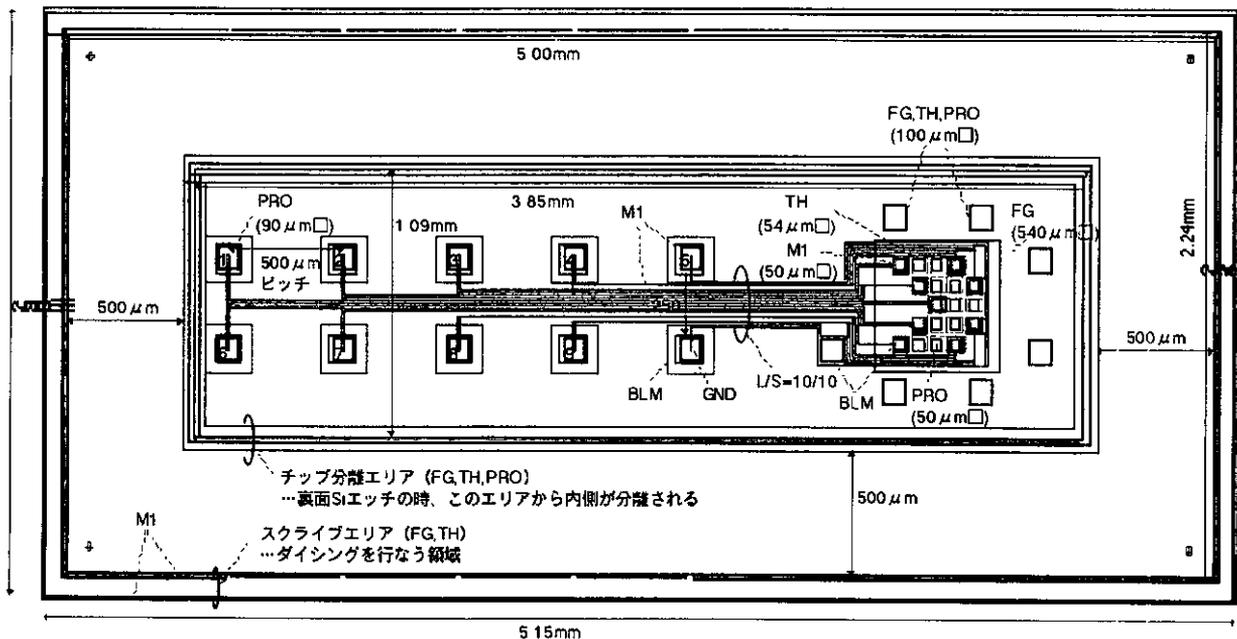
ダイアフラムとリムを形成するにはSiエッチング時にチップ中央の薄膜ダイアフラムと周辺の厚膜リム部でエッチング量を2段階に変える技術開発が必要であった。

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[1]となる。これまで報告されている再生電極作製例[2]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 $10 \mu\text{m}$ 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とした。



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

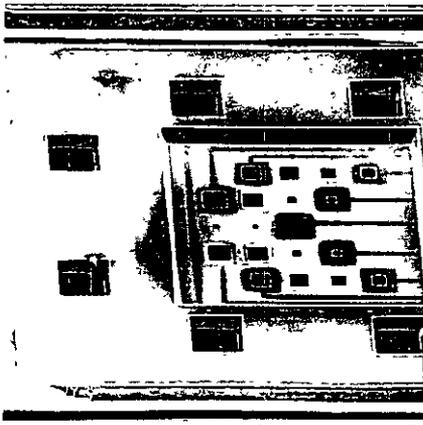
| 大項目 | 小項目 | 内容 |
|--------|-------------|----------------------------|
| チップサイズ | スクライプエリア含む | 5.15mm×2.39mm |
| | スクライプエリア含まず | 5.00mm×2.25mm |
| | 最終サイズ | 3.85mm×1.09mm |
| 電極部 | ホール径 | 10、20、30、40、50 μm |
| | 個数 | 9個 |
| | 組合せ | 9個全てが同一ホール径、あるいは異なるホール径の混在 |
| 配線 | L/S | 10 μm/10 μm |

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。



121610 10KV X100 300um
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 の深さを変え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。

以下プロセス概略図 B-3-3 に基づいて解説する。

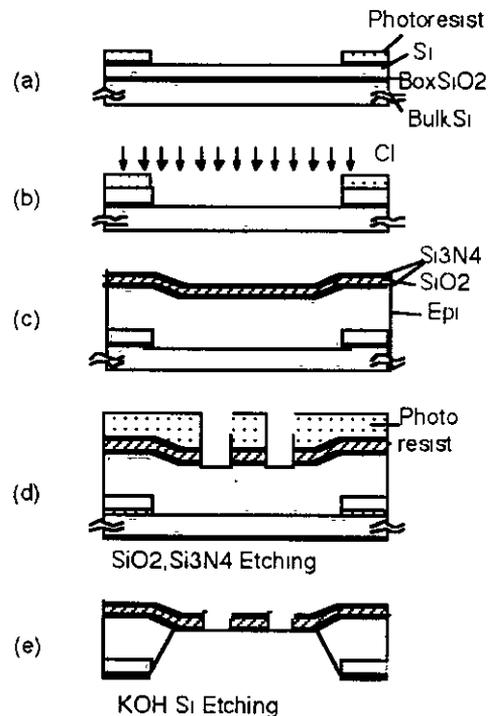


図 B-3-3 ダイアフラムプロセスフロー

- 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 Si_3N_4 , SiO_2 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 Si_3N_4 , SiO_2 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エーハを用いた。このウエーハに Epi 成長を行ない単結晶 Si を $14\ \mu\text{m}$ 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 ウエーハ表面と 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 Si_3N_4 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。

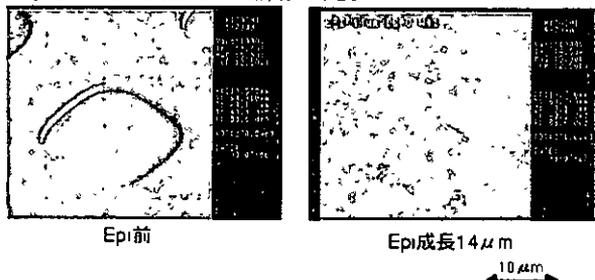


図 B-3-4 Epi 成長前後の平面 SEM

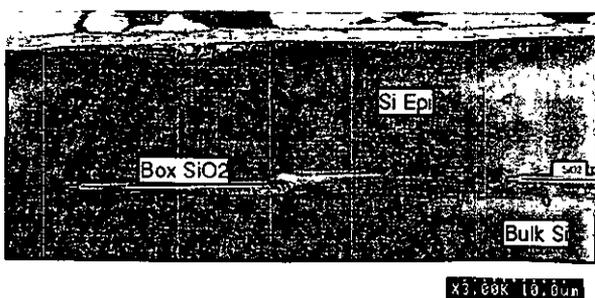


図 B-3-5 Epi 成長後の断面 SEM

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。

KOH を用いた Si エッチでは SiO_2 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 $0.5\ \mu\text{m}$ では、 $50\ \mu\text{m}$ 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 $30\ \mu\text{m}$ としてリム形成を行った。



図 B-3-6 SiO_2 埋込みマスク法を用いた Si 選択エッチ

B-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。

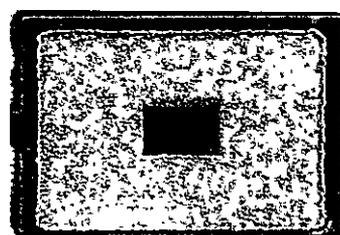


図 B-3-7 Au メッキ法を用いた電極

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。

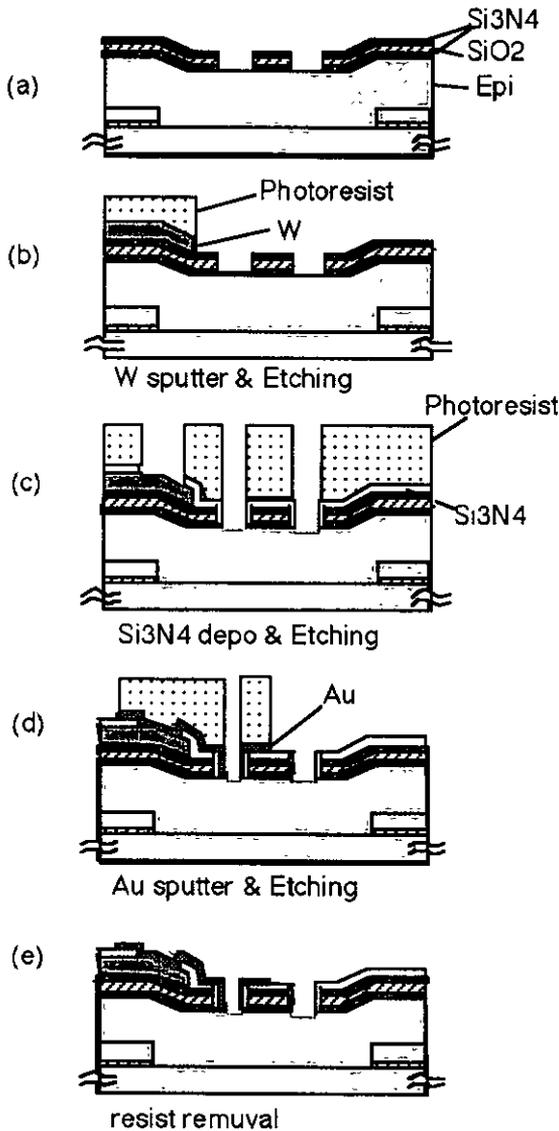


図 B-3-8 電極形成フロー図

(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 Si_3N_4 膜と SiO_2 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 Si_3N_4 膜と SiO_2 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 Si_3N_4 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。

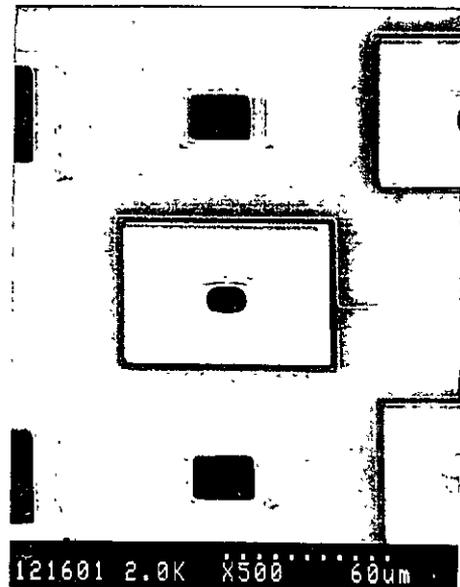


図 B-3-9 Auスパッタ電極

B-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 $60\mu\text{m}$ 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バンプを形成する。

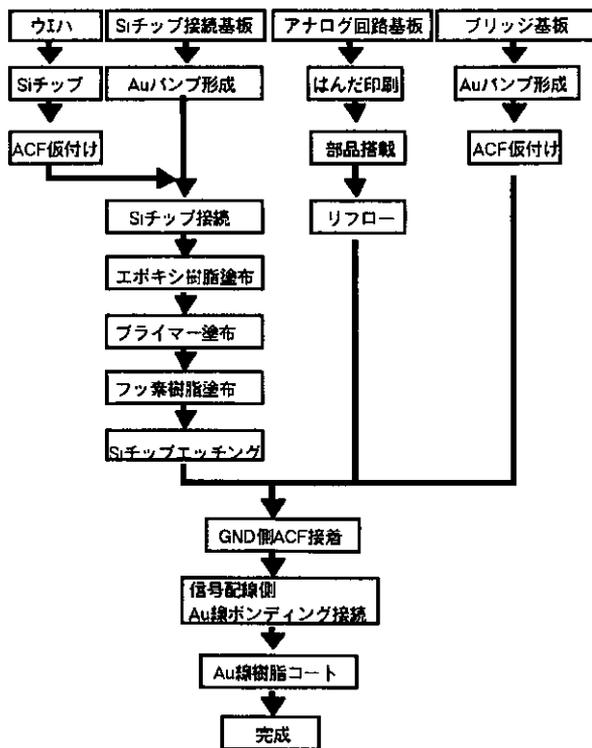
チップ側にはACF(異方性導電フィルム)を仮接着し、チップ側の電極パッドとSiチップ接続基板のAuバンプの位置合わせを行い、荷重(100g/バンプ)と温度($180^\circ\text{C}/60\text{sec}$)でACFフィルムを変形硬化させSiチップの電極と基板の電極との導通を確保し、同時に基板とチップを接着させることにより機械的接続を確保する。

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($180^\circ\text{C}/1\text{hr}$)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バンプを形成し、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。

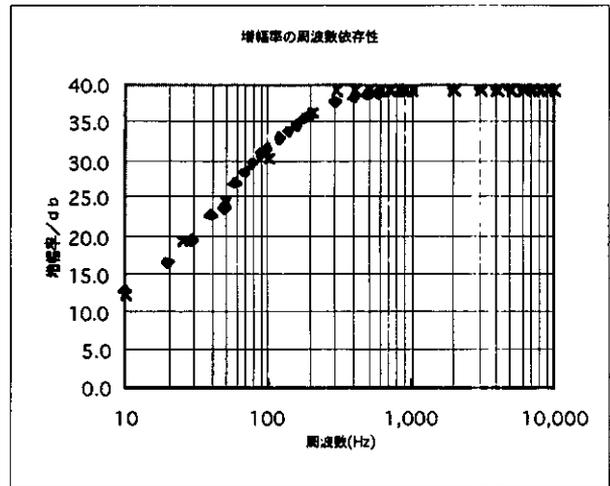


図B-4-1 組立プロセスフロー

B-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X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り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μV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

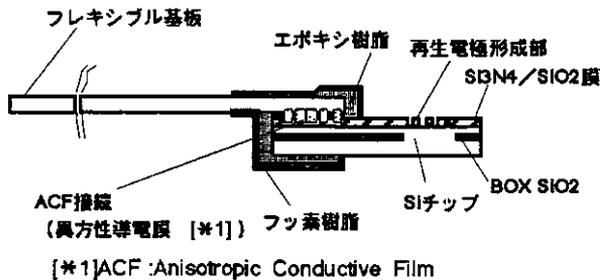
高い同相信号除去比を得るためには計装アンプの入力信号である生体に埋め込んだ電極からの信号、不関電極からの信号がノイズに対しても同じ影響を被ることが必要である。このため上記2本の信号線はお互いに並行して配置した。また信号線の長さも同程度になるよう配慮した。

B-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[3]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。



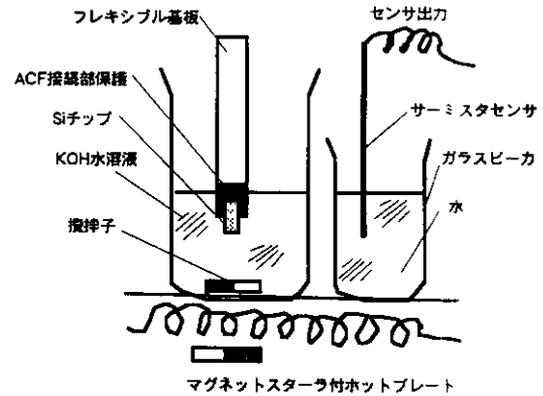
図B-5-1 ACF接続部保護膜断面構造

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350μm位と近いので、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ペーク処理を行い、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±0.5℃に制御できる。液温は別のピーカに入れた水温を温度センサで検出した。温度設定は70℃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、ピーカ内で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ピーカの外から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

(2.4X2.2mm²)がエッチングされる間（裏面からの深さ30μm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（400μm□）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60μmエッチングされる頃はSi₃N₄膜でエッチングがストップし、ダイアフラム部（Si₃N₄/SiO₂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（100μm□）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。

C 試作成果のまとめ

Si LSIプロセス技術を用い、受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30 μm 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によるウェットエッチングを組合せることにより、達成した。
- (2) 4~5 μm 厚の電極部と30 μm 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50 Hz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。

D 今後の展望

1) システム構成

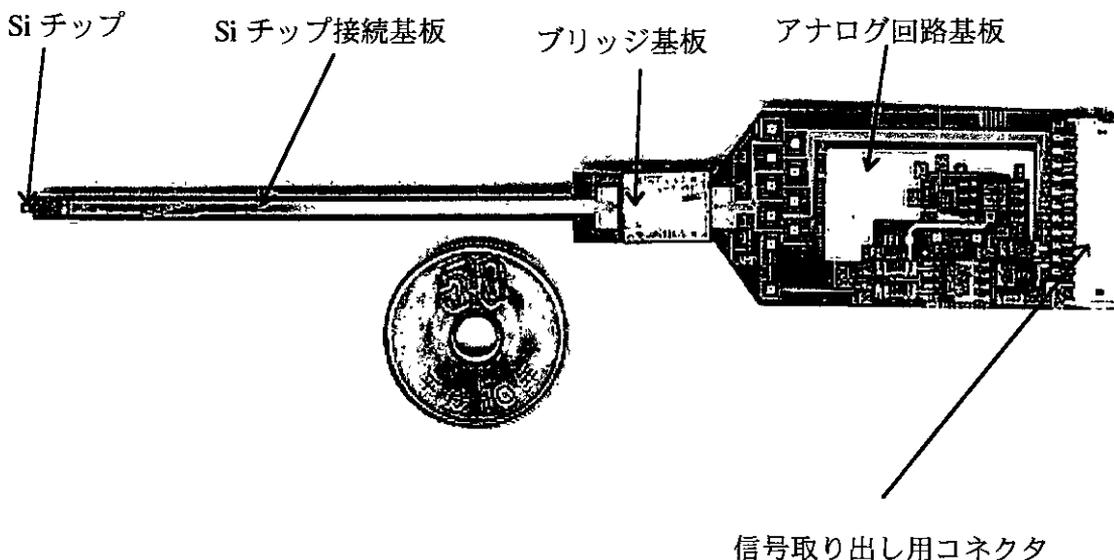
今回の試作品は前年度試作品に比べ電極近傍にアナログ増幅回路を有しているためS/N比の向上が期待できる。

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ったと考えられる。

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 μm 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。



図C-1 再生電極完成サンプル外観図

E 知的所有権

1.発明名称：「マイクロ電極およびその製造方法」

2.出願番号：平 11-47514

3.出願日：平成 11 年 2 月 25 日

4.発明者：国立循環器病センター研究所
砂川 賢二、佐藤 隆幸
日立製作所デバイス開発センタ
堀内 光明
日立超 LSI システムズ
寺田 知之、野田 秀男
坪井 敏宏、田辺 慎一
国本 幸紀、森本 忠雄

上記以外にも 2 件出願準備中である。

F 参考文献

1. 電子通信学会編“LSIハンドブック”、オーム社、PP266 (1983)
2. Tayfun Akin “A micromachined Silicon Sieve Electrode for Nerve Regeneration Applications”, IEEE Trans. on Biomedical Engineering, 41: PP305 (1994)
3. K.D.Bean. "Anisotropic etching of silicon" "IEEE Trans. on Electron Devices. ED-25: pp1185 (1978)

ヒトにおける交感神経活動の解析 特殊環境下における交感神経活動の記録と解析

分担研究者 間野忠明（名古屋大学環境医学研究所長、自律神経分野教授）

研究要旨：ヒトの末梢神経から直接、交感神経活動を記録するマイクロニューログラフィーを利用して、航空機内や直線加速度負荷装置内などにおいてヒトの交感神経活動を導出、解析した。その結果、パラボリックフライト時における過重力時には筋支配の交感神経活動は賦活化され、微小重力時には抑制された。さらに直線加速度負荷に対しては軽度抑制された。筋支配の交感神経活動は、各種重力負荷に対し、微妙に変化することにより循環動態を安定させることが判明した。

A. 研究目的

ヒトにおける交感神経活動の記録は、HagbarthとVallboによるものであるが、Wallinのグループにより画期的に発展した。しかし、これまでの記録は実験室内に留まっており、その原因として多くの雑音の混入が記録を阻害していたためと思われた。その解決方法として新しい記録装置を開発し、非常に雑音の多い航空機内およびニア・モーター式の直線加速度付加装置内において記録し解析した。本研究の目的は、前後、左右、上下の加速度変化に伴う交感神経活動の変化を解明することにある。

B. 研究方法

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. 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「プッシュオーバー」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。

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。

C. 研究結果

1. 雑音の除去

航空機内では、インバーターノイズ、イグニッションノイズ、および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、ボ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. 航空機実験の結果

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。

3. 直線加速度負荷実験の結果

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。

D. 考察

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。このような計測機器の開発により、パラボリックフライト中の筋交感神経活動の記録が可能となった。

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。

加速度変化にともなう胸腔内体液移動が心肺受容器反射を、動脈圧変化が動脈圧受容器反射をかいして筋交感神経活動を変化させていると考えられた。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。

E. 結論

上下、左右、前後の加速度変化に伴う交感神経活動をマイクロニューログラフィーにより直接記録することに成功した。上下・左右の加速度負荷時には、加速度に応じて抑制され、過重力時には賦活化、微小重力時には抑制が観察された。筋支配の交感神経活動は、各種重力負荷に対し、微妙に変化することにより循環動態を安定させることが判明した。

F. 引用文献

1. R. J. von Baumgarten, H. Baldrigh, H. Vogel, R. Thümler: Physiological response to hyper and hypo-gravity during roller-coaster flight. *Aviat Space Environ Med* 51: 145-154, 1980.
2. R. L. Bonder, F. Stein, M. S. Kassam, et al.: Cerebral blood flow velocities by transcranial Doppler during parabolic flight. *J Clin Pharmacol* 31: 915-919, 1991.
3. N. Foldager, T. A. Anderson, F. B. Jessen, et al.: Central venous pressure in humans during microgravity. *J Appl Physiol* 81: 408-412, 1996.
4. J. P. Johns, M. N. Vernalis, J. M. Karemaker, R. D. Latham: Doppler evaluation of cardiac filling and ejection properties in humans during parabolic flight. *J Appl Physiol* 76: 2621-2626, 1994.
5. C. M. Lathers, J. B. Charles, K. F. Elton et al.: Acute hemodynamic responses to weightlessness in humans. *J Clin Pharmacol* 29: 615-627, 1989.
6. D. G. Michels, J. B. West: Distribution of pulmonary ventilation and perfusion during short periods of weightlessness. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 45: 987-998, 1978.
7. C. N. Mukai, C. M. Lathers, J. B. Charles et al.: Acute hemodynamic responses to weightlessness during parabolic flight. *J Clin Pharmacol* 31: 993-1000, 1991.
8. C. N. Mukai, C. M. Lathers, J. B. Charles et al.: Cardiovascular responses to repetitive