

分担研究課題： STS 型人工網膜システムの開発に関する研究
（高分解能化を目指して）

研究分担者 太田 淳 奈良先端科学技術大学院大学 教授

研究要旨：高分解能化，視野広角化を実現するスマート電極型の人工網膜システムについての研究を行った。広範囲な刺激を可能とするスマート電極を 2 式駆動するシステムの開発として，機能解析用の電極プロトタイプと術式評価用の二叉刺激電極アレイを試作し，その基本実証を行った。また，高い安全性と耐久性が見込める半導体チップ内蔵型スマート電極構造を提案し，プロトタイプを試作した。試作した電極を摘出豚眼に埋植し，刺激機能を実証した。

A．研究目的

人工網膜デバイスを用いて読書や歩行を可能にするためには，高精細かつ広い視野を提供する必要がある。このためには刺激電極数の増加と電極アレイの面積の拡大が必要である。これらの要求に対し，従来型刺激電極でのアプローチを超える性能が見込めるスマート電極型の人工網膜システムについて，システム設計と電極の試作，実装方法の開発や，機能実証などを行う。

B．研究方法

高分解能化，視野広角化を進めた場合，多数の刺激電極をいかに制御し，またそれらの配線を細くまとめて体内埋め込みに適したシステムとするかが重要である。これには半導体チップ分散型が有効であり，加えて電極と半導体チップとを融合させたスマート電極構造とすることで，高機能なシステムが実現出来ると期待される。Ptバルク電極に半導体チップを融合させたスマート電極の開発を行い，基本的な電気特性と *in vivo* 機能評価を実施した。

高視野角化の為に単純に電極アレイを大面積化すると，埋植手術が困難になる可能性がある。そこで，STS方式の利点である強膜ポケットを複数形成することが容易であるという点を活かし，複数の電極アレイを埋植することで広い視野を得ることを提案した。広範囲な刺激を実現できる電極配置について大阪大学医学部不二門教授のグループと連携して検討し，スマート電極を2式駆動するシステム（2叉デバイス）を開発した。

またスマート電極構造の耐久性，安全性を向上させる方法として，刺激電極の内部にキャビティを形成し，半導体チップを電極内に埋め込む構造を提案し，このスマート電極をアレイ化する事を検討した。半導体チップが電極によって覆われる

構造であるため，高い安全性と耐久性が期待できる。また電極外部の半導体チップ搭載スペースが不要になるため，電極配置密度を高める事も可能となる。この構造を用いれば超多電極化が可能となり，高分解能化，視野広角化した人工網膜システムが実現できる。

C．研究結果

図1に示すようなスマート電極を作製した。Pt弾丸電極は亜急性臨床試験に使用された電極とほぼ同じ構造，材質である。Pt弾丸電極のフレキシブル基板への接合は，Ptワッシャーを用いてPt弾丸電極をかしめて固定する方法を新たに開発し，良好な固定を得ることに成功した。またCMOSチップはフリップチップ実装によりフレキシブル基板に実装した。実装したスマート電極を用い

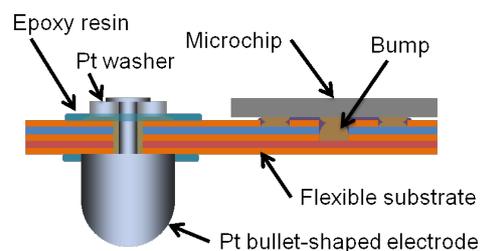


図1 スマート電極構造模式図

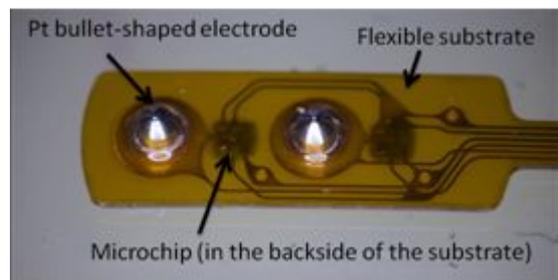


図2 ネコ埋植実験用スマート電極（2極）

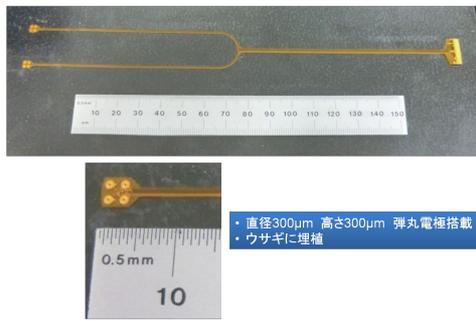


図3 2叉刺激電極アレイ

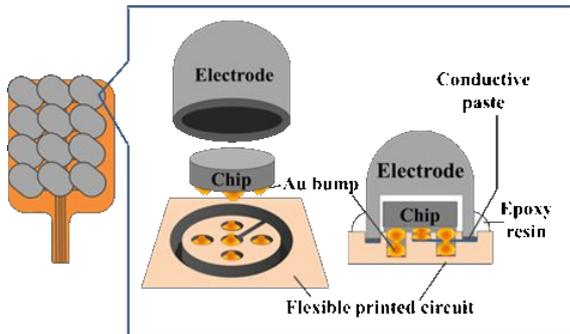


図4 半導体チップ内蔵スマート電極構造図

て、PBS中での電荷注入実験を行い正常の動作を確認した。更に、このスマート電極を2極実装した電極アレイデバイスを試作し(図2)、ネコによる *in vivo*での機能実証を行った。ネコ眼球に試作デバイスを埋植し、双極性パルスにより網膜を電気刺激した結果、視交叉に刺入した電極により神経応答を観測することができた。

これらの結果をもとに、図3に示すようなスマート電極を2式駆動するシステム(2叉デバイス)を試作した。この場合、 2×2 のアレイを2分岐させて、計8極デバイスとしている。このデバイスを家兎眼内に埋植し術式の確認を行ったところ、眼底写真等より問題なく埋植できることを確認した。

電極内蔵型のスマート電極(図4)については、専用半導体チップを設計した。チップ試作サービスによってチップを作製し、シリコンエッチング加工により直径 $400\mu\text{m}$ の小型円形チップを切り出した。このチップを組み込む電極はチタン製とし、電極表面は白金コーティングした。電極の弾丸型の形状は、亜急性臨床試験に使用した電極とほぼ同一の直径 $550\mu\text{m}$ 、高さ $500\mu\text{m}$ とし、内部にチップ組み込み用キャビティを形成した。作製したチップと電極をポリイミド製のフレキシブル基板に実装した。まず半導体チップをフリップチップ実装し、続いて電極で覆って基部を樹脂シーリングした。試作した電極を図5に示す。

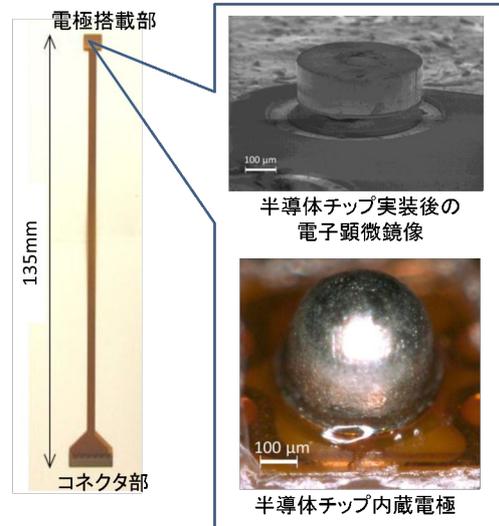


図5 試作した半導体チップ内蔵電極



図6 摘出豚眼を用いた機能評価

図6に示すように、試作した電極を摘出豚眼に埋植して、機能評価を実施した。電極は埋植した状態で正常に動作し、外部からの制御信号で設定した波形と強度で刺激電流を出力可能であることを確かめた。

D. 考察

試作したプロトタイプ電極が正常動作したことから、提案したスマート電極を用いた高機能人工網膜システムのコンセプトが実証された。今後は長期埋植時の耐久性についても評価する必要がある。また、より高性能な刺激電極とするために、電荷注入効率が高いフェムト秒レーザ加工Pt電極やIrOx, TiN等をコーティングした高性能電極を試作して特性を評価すると共に、長期安定性を確認する必要がある。

E. 結論

CMOSチップとPt弾丸電極から構成されるスマート電極の試作とその基本特性評価をPBS中およびネコ眼内埋植による網膜刺激実験で行い、正常な動作を確認した。またより広い視野を獲得する

ための二又デバイスを試作し，基本特性の評価と術式の確認を行い，良好な結果を得た。さらに半導体チップ内蔵型のスマート電極も提案した。専用チップと電極を設計試作して，チップ内蔵電極を完成させた。試作した電極を摘出豚眼に埋植して評価し，集積化した機能が正常動作する事を確かめた。

F . 健康危険情報

該当する危険なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Hiroyuki Kanda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Takashi Fujikado and Jun Ohta, "Fabrication of Fork-Shaped Retinal Stimulator Integrated with CMOS Microchips for Extension of Viewing Angle," Sensors and Materials, Vol. 26, No. 8, pp. 637-648, 2014.
 - Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Performance improvement and functionalization of an electrode array for retinal prosthesis by iridium oxide coating and introduction of smart-wiring technology using CMOS microchips," Sensors and Actuators A: Physical, Vol. 211, pp.27-37, 2014.
 - Yi-Li Pan, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "Sputtering Condition Optimization of Sputtered IrOx and TiN Stimulus Electrodes for Retinal Prosthesis," IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering, Vol. 8, No. 3, pp.310-312, 2013.
 - Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Smart electrode array device with CMOS multi-chip architecture for neural interface," Electronics Letters, Vol. 48, No. 21, 1328-1329, 2012.
 - Yi-Li Pan, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Optimization of Sputtering Condition of IrOx Thin Film Stimulation Electrode for Retinal Prosthesis Application," Journal of Physics: Conference Series, 352, 012005-8, 2012.
- ### 2. 学会発表
- Toshihiko Noda, Hiroaki Takehara, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, "Smart electrode devices with CMOS microchips for retinal prosthesis," International Conference on BioElectronics, BioSensors, Biomedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2014 (Bio4Apps 2014), Nov. 17-19, 2014, Shanghai, China. (Invited), (keynote)
 - Takumi Fujisawa, Toshihiko Noda, Yasuo Terasawa,

Hiroaki Takehara, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "Smart electrode devices with CMOS microchips for retinal prosthesis," International Conference on BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2014 (Bio4Apps 2014), Nov. 17-19, 2014, Shanghai, China.

- Toshihiko Noda, Takumi Fujisawa, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Hiroaki Takehara, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Fabrication of a smart electrode array with built-in CMOS microchips for STS retinal prosthesis," The 8th Biennial World Congress on the Relationship between Neurobiology and Nano-Electronics Focusing on Artificial Vision (The Eye & the Chip), Sep. 29, 2014, Michigan, USA.
- 藤沢 匠, 野田 俊彦, 寺澤 靖雄, 田代 洋行, 竹原 宏明, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, "人工視覚用 CMOS チップ内蔵型スマート電極デバイスの刺激機能実証," 平成 26 年応用物理学学会秋季学術講演会, 2014/9/17.
- Jun Ohta, "Challenges for high performance stimulation in a retinal prosthesis,"(invited), Symposium on Grand Challenges in Neural Technology 2013, Dec. 4, 2013, Centre for Life Sciences, National University of Singapore, SINGAPORE.
- Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Intelligent Retinal Prosthetic Device Employs Smart Electrode Array Integrated with CMOS Microchips," Bio4Apps 2013, O-1C-5, Oct. 29, 2013, Tokyo Medical and Dental University, Japan.
- 藤本 裕介, 黒木 渉平, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 寺澤 靖雄, 太田 淳, "CMOS チップを電極内部に組込んだ人工視覚用スマート電極アレイの作製," 平成 25 年応用物理学学会秋季学術講演会, 16a-C4-5, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2013/9/16.
- Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "A Smart Electrode Array Devices with CMOS Microchip for Neural Interface," International Conference on BioElectronics, BioSensors, Biomedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2012 (Bio4Apps 2012)" Nov., 2012, Singapore.
- 平松 祐樹, 東丸 幸江, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 寺澤 靖雄, 神田 寛行, 不二門 尚, 太田 淳, "CMOS チップ搭載フォーク形人工視覚デバイスの作製と機能実証", 平成 24 年応用物理学学会秋季学術講演会, 愛媛大学, 2012/9/12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

野田俊彦，笹川清隆，徳田崇，太田淳，“生体
用高機能電極”，特願 2013-028006，平成 25
(2013) 年 2 月 15 日