

研究報告書

「電気、化学、光学的マイクロ/ナノニューロプローブアレイの開発」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 22 年 10 月～平成 28 年 3 月

研究者: 河野 剛士

1. 研究のねらい

脳神経の基礎研究から先端医療、次世代神経計測技術の研究も含め、幅広い分野の技術となる、電氣的、化学的、光学的な神経計測を実現する“マイクロ/ナノニューロプローブアレイデバイス”を開発する。

当該分野での神経計測デバイスは、細胞単位での細胞電位(細胞内/外)を記録することのみならず、電気刺激、薬剤投与による薬理的な計測や、近年では光学的な神経細胞計測をも求められている。また、“ブレイン・マシン・インタフェース(BMI)”技術においては、脳活動計測法として脳波(EEG)、磁気共鳴画像(fMRI)、近赤外光血流計(NIRS)などの非侵襲的な方法が用いられているが、細胞計測の時間、空間分解能の観点で、侵襲的な微小プローブを組織に刺入する電気生理学的手法の方が優れる。しかし、この基本的な侵襲的プローブ技術の開発が現在も多くの問題を抱えている。

これまでに、本研究グループは“選択シリコンウイスカー結晶成長法”という独自の全く新しい手法を用いた電氣的神経マイクロプローブアレイの集積化技術を確立している。このデバイス技術は、①低侵襲プローブ(直径～4 μm)、②高空間分解能プローブアレイ、③様々なプローブ長(数 μm～数百 μm 以上)、④これらのプローブを集積回路(IC)上に直接形成可能、等の神経電極として解決すべき重要な課題(侵襲性、高空間分解能細胞計測)を克服することが可能なものであり、これまでの電極デバイスの限界を打ち破るものとして期待されている。

本研究では、新たに大脳皮質用マイクロプローブアレイの開発に加え、生体組織内の局所領域、更に単一神経細胞レベル、多数神経細胞の、電氣的、化学的、光学的な神経細胞計測を可能とする各種マイクロプローブ、ナノプローブ、チューブアレイデバイス技術の開発を目指す。

2. 研究成果

(1) 概要

大脳皮質用マイクロプローブデバイスの開発を行った。プローブ先端の電極材料に実効記録積の増大が可能な白金黒(Pt-black)を形成させ、その特性を評価した。Pt-black を形成することで、直径数 μm のプローブ電極の低インピーダンス化が可能となり、微小プローブの電氣的問題点(高インピーダンス特性)が解決できた。また、ラット大脳皮質バレル野からの細胞記録においては、ラットのヒゲ刺激に対応した神経細胞発火(action potential)および集合電位(Local Field Potential : LFP)をプローブ(先端直径 7 μm)で計測可能であることを確認した。組織損傷の評価においては、微細形状のプローブを用いることで、従来の電極(40 μm 以上)と比較して生体反応の低減を免疫組織学的な観察から明らかにした。加えて、刺入特性の改善を目指し、生体内で溶解する高い剛性材料(シルク)をシリコンプローブ電極に根元部に予め被膜する

方法を新たに見出し、生体反応を低減できる皮質内部への高アスペクト比、柔軟プローブ電極の新しい刺入手技として期待できる結果を得た。

ナノプローブアレイデバイスの開発を行った。多点・同時細胞内電位計測実現に向け、ナノプローブアレイ電極の集積化技術を確立し、製作したナノプローブ神経電極アレイの電気的特性評価を実施した。電極インピーダンス評価と入出力比計測試験より、製作したデバイスを用いて数十 mV オーダーの細胞内電位が計測できる結果を得た。神経細胞ではないが、これまでにラットの筋肉細胞を用いた実験において、細胞内の静止電位の計測に成功している。さらに、高アスペクト比ナノプローブアレイの遺伝子導入応用も新たに試み、HEK293 細胞に対し改変 YFP を用いて遺伝子導入実験を行った。その結果、培養した HEK293 細胞に対し改変 YFP を滴下、ナノプローブを細胞に対し刺入を行うことで DNA の局所的導入に成功した。

光学的マイクロプローブアレイデバイスの開発を行った。マイクロチューブ神経電極の光学的特性、電気的特性の改善を目的とし、チューブの内側にイリジウム (Ir) を形成した Ir/酸化膜マイクロチューブ神経電極アレイの集積化技術の確立とその光学特性の評価を実施した。製作した Ir/酸化膜チューブの透過光の観察を行った結果、Ir/酸化膜チューブの光照射のスポット径は $3.0\ \mu\text{m}$ となった。これは、同形状の Ir を形成しない酸化膜チューブのスポット径である $9.6\ \mu\text{m}$ より、高い局所性を示す結果であった。これらの実験結果は、光伝搬を電磁場解析の一手法である FDTD 法を用いて解析した結果と良い一致を示した。チューブの内側に形成した Ir は、低い溶液—金属界面インピーダンス特性を示すため、高空間分解での細胞光刺激と細胞電位測定が、Ir (IrO_x)/酸化膜マイクロチューブ構造で実現できると期待される。

(2) 詳細

□ 研究テーマ「大脳皮質用マイクロプローブアレイデバイスの開発」

大脳皮質用マイクロプローブ集積化プロセスの確立、生理実験用デバイスの開発に取り組んだ。これまでのプローブ集積化と生理実験の実績を基に、特に低侵襲性、高空間分解能電極アレイ、生体適合性、長期安定測定等、これまで国内外のデバイスが実現できなかった大脳皮質用マイクロプローブを実現した。

プローブ電気的特性 プローブの直径は数 μm であり、プローブ先端の記録部面積微小化に伴う電極—溶液界面の電気的高インピーダンスが課題であった。例えば、記録部の材料に金 (Au) を用いた場合、電極インピーダンスは $1\ \text{M}\Omega \sim 10\ \text{M}\Omega$ (1 kHz) となり、配線寄生容量による細胞電位の減衰、高い雑音による低い信号対雑音比の問題で細胞電位を正確に記録することはできない。本研究では、プローブ先端の電極材料に実効記録積の増大が可能な白金黒 (Pt-black) を形成させ、その評価を実施した。Pt-black を形成することで、直径数 μm のプローブ電極の低インピーダンス化 [例えば、インピーダンス $\sim 100\ \text{k}\Omega$ 、信号入力/出力比 $\sim 100\%$ (1 kHz)] が可能となり、提案微小プローブの電気的問題点を解決できた。

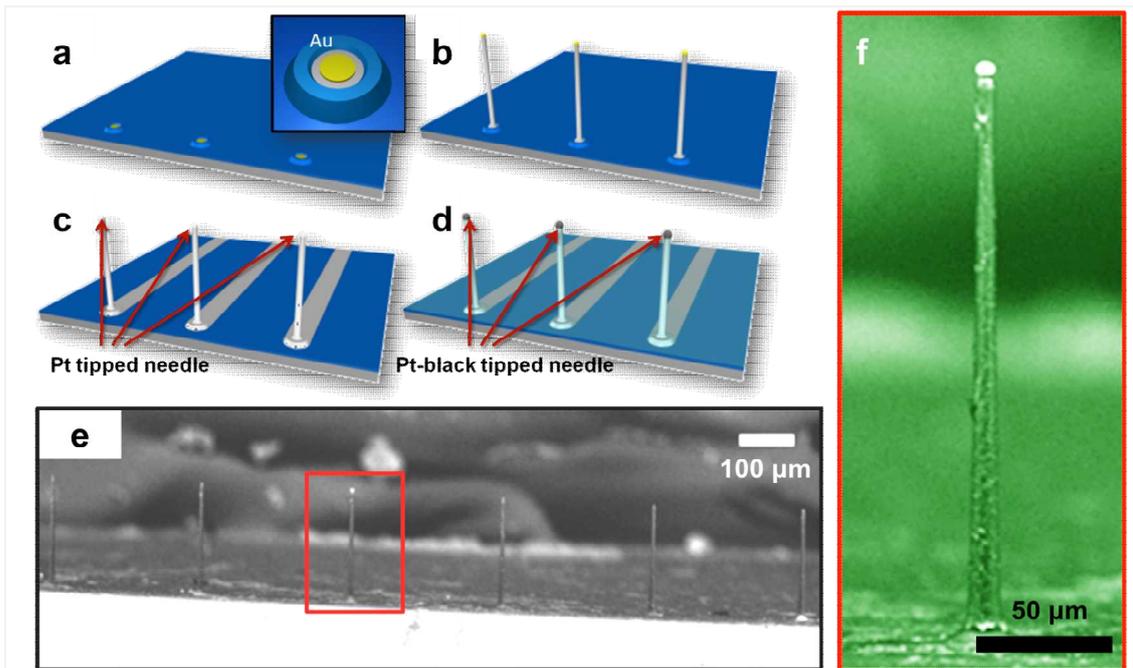


Fig. 1. シリコンマイクロプローブアレイ神経電極(長さ 210 μm 、間隔 300 μm). (a-d) 製作工程. (e) プローブアレイの電子顕微鏡写真. (f) 単一プローブの形状.

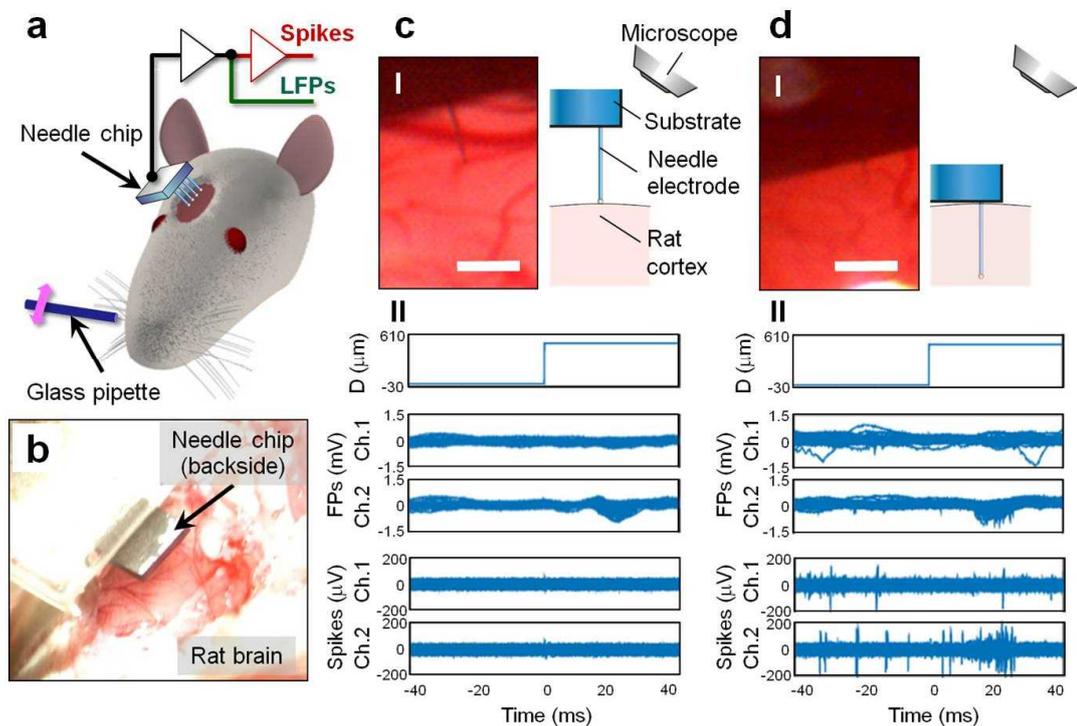


Fig. 2. ラット大脳皮質バレル野からの細胞記録. (a) 測定の概略図. (b) 電極刺入の顕微鏡観察. (c, d) プローブ電極の刺入前、刺入後のそれぞれ上から顕微鏡観察、集合電位、action potential 計測の結果.

各種生理実験による評価 開発した神経電極の実証試験には、下等脊椎動物(鯉)網膜やラット大脳皮質を用いた。例えば、間隔 300 μm 、長さ 200 μm のプローブアレイ神経電極(先端直径 7 μm) (Fig. 1) を用いたラット大脳皮質バレル野からの細胞記録においては、ラットのヒゲ刺激に対応した神経細胞発火(action potential)、集合電位(Local Field Potential : LFP)をそれぞれ確認した(Fig. 2)。計測結果の解析より、異なる細胞からの Action potential をそれぞれの電極チャンネルで計測できたことも実証している。また、組織損傷の評価においては、提案する直径数 μm の微細プローブを用いることで、従来の電極(>40 μm 径)と比較して生体反応の低減を免疫組織学的な観察から明らかにした(Fig. 3) (協力:産業技術総合研究所 金子秀和主任研究員)。(A. Fujishiro et al., IEEE MEMS 2011, A. Fujishiro et al., Scientific Reports 2014)。

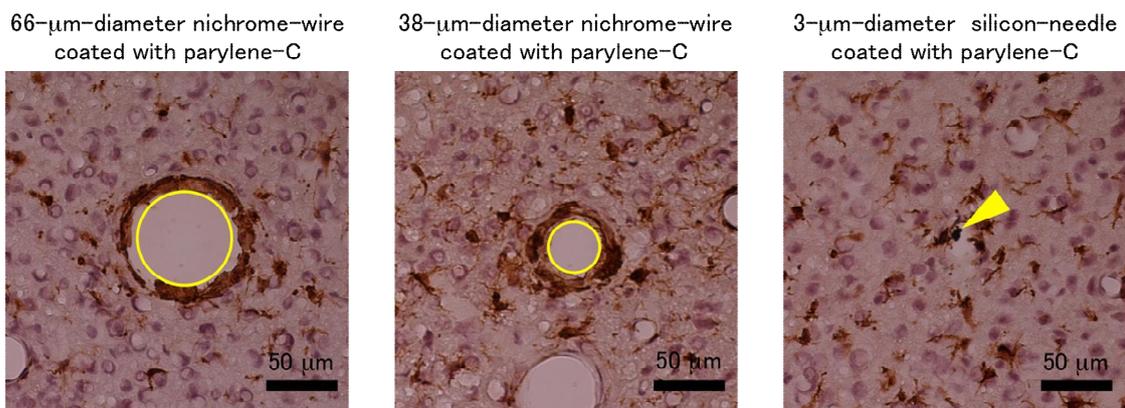


Fig. 3. 免疫組織学的なプローブ刺入による脳組織反応の評価(ラット大脳皮質、電極刺入 4 日後)。評価はそれぞれ 66 μm 直径(左)、38 μm 直径(中央)のプローブ(Nichrome)と、提案する直径 3 μm シリコンプローブ(右)を用いた。電極刺入に伴う損傷(穴)のみならず、マイクログリア(茶色に染色)の観察から提案するシリコンプローブで刺入に伴う損傷と組織反応を低減できていることが分かる

プローブ高剛性化、刺入特性評価 上述したように、長さ 200 μm のプローブ[半導体シリコン(Si)]電極によるラット大脳皮質内神経細胞の in vivo 計測を実証した。しかし、長さ 500 μm 以上の高アスペクト比シリコンマイクロプローブを用いた刺入試験において、刺入前のプローブの座屈に伴う生体組織への刺入の課題があった。そこで、生体組織へ刺入可能な高アスペクト比プローブを実現するため、シリコンプローブに高剛性材料を成膜するプローブの剛性向上を試みた。本研究で開発するシリコンプローブ電極は、他のシリコン電極と比較して 10 分の 1 以下の直径(例えば Utah 電極の直径は \sim 80 μm)に依存した 5 万倍以上の柔軟性を持つ。上記の方法では、このプローブの剛性を制御することにより、“刺入に必要な最低限の剛性を持つ”プローブ電極を実現することができる。しかし、更なる低侵襲神経電極を実現するには、柔軟プローブの刺入の手技が課題である。

この課題を解決するため、生体内で溶解する高い剛性材料をシリコンプローブ電極に予め被膜する方法を新たに提案した(Fig. 4)。例えば生体適合性の高いシルクフィブロインをプローブアレイに滴下し、その後の乾燥により硬化させることで、シリコンプローブアレイを高い剛性のシルクで被膜できる。実際にこの手法により、650 μm 長さのシリコンマイクロプローブ(直径 5

μm)の刺入を確認している。この“溶ける材料”を用いた方法は、高アスペクト比、柔軟プローブ電極を皮質内部へ刺入できるため、生体反応を低減できる新しい刺入手技として期待できる (S. Yagi IEEE MEMS 2014, S. Yagi et al., Advanced Healthcare Materials, 2015)。

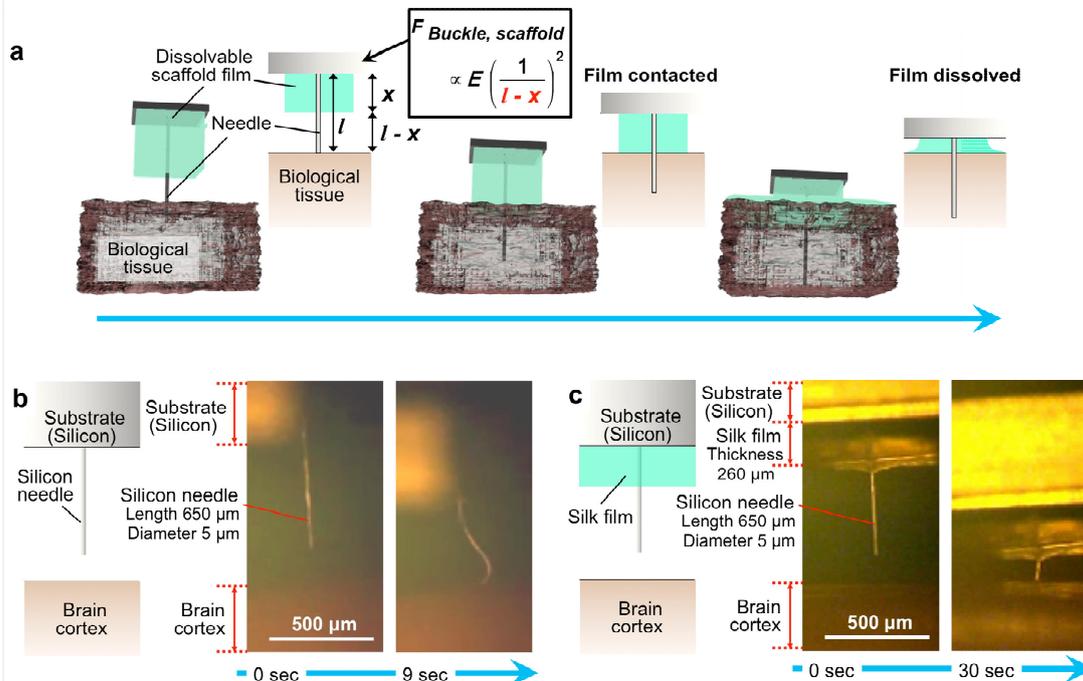


Fig. 4. “溶ける材料”を用いたプローブ刺入法。(a)刺入法の概略図。例えば、生体適合性の高いシルクフィブロインをプローブ根元に滴下し、その後の乾燥により硬化させることでシリコンプローブの剛性を高める。シルクは脳皮質表面に接着すると溶解する。(b)マウス脳皮質の刺入において、柔軟なシリコンプローブは座屈するが、(c)シルク支持材を用いることでプローブを刺入できる。

□ 研究テーマ「ナノプローブアレイデバイスの開発」

細胞内用ナノスケールプローブアレイの集積化プロセスの確立、各種生理実験用デバイスの開発に取り組んだ。これらナノプローブの細胞刺入特性、細胞内電位計測、薬理搬送を実証検証した。

ナノプローブ先端加工技術 ナノプローブ先端加工技術を確立した。まず、シリコン結晶成長によりシリコンマイクロプローブを形成し、スプレーコート法による半導体フォトリソの塗布とシリコン等方的エッチングを用いたプローブ先端の選択的加工により、先端直径 100 nm 以下のナノプローブを製作する。次に、スパッタリング法により電極材料[例えば、プラチナ (Pt) や金 (Au)]を成膜し、プローブの側壁を絶縁膜(例えば、酸化膜や Parylene)を成膜する。最後にプローブ先端の開口を行う。この手法の確立により、ナノプローブアレイ電極の集積化が可能となった (Fig. 5) (A. Goryu et al., Nanotechnology 2012)。

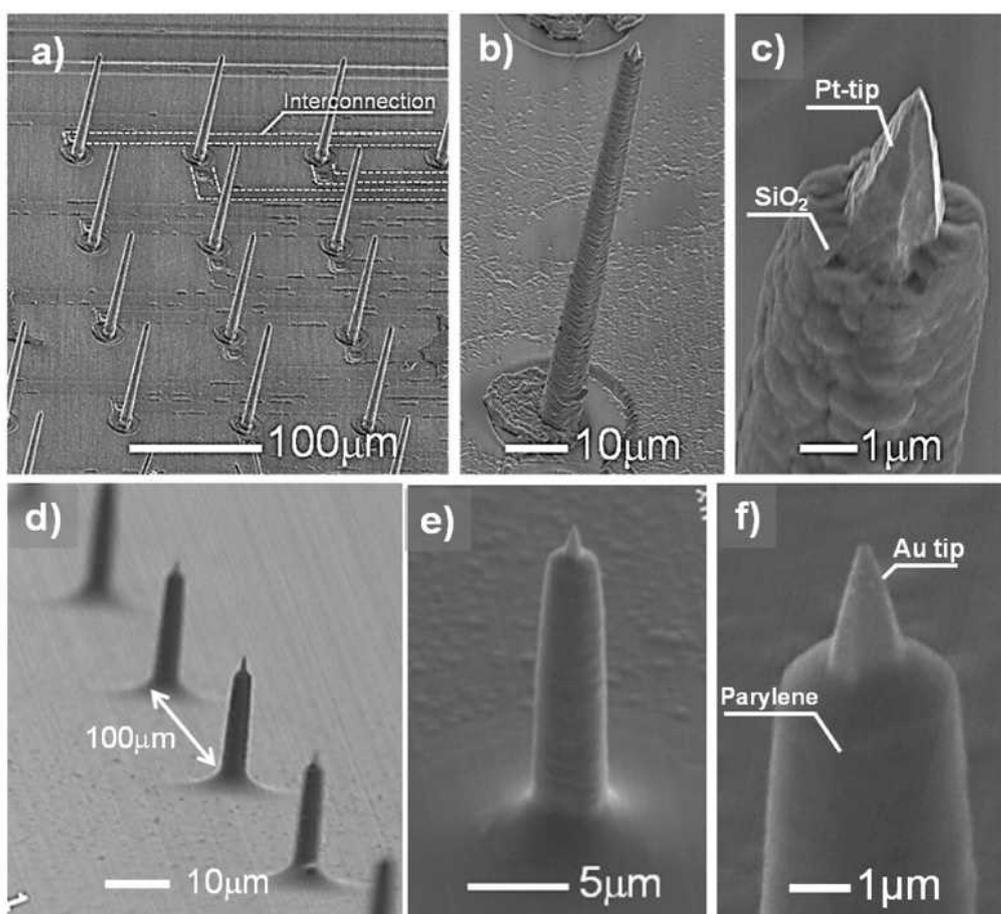


Fig. 5. ナノプローブアレイ電極の集積化. (a-c) Pt電極、酸化膜被膜ナノプローブ電極. (d-e) Au電極、Parylene被膜ナノプローブ電極.

細胞内電位記録 細胞間の信号伝達機構の解析を行うためには組織深部における細胞内多チャンネル計測が有力であると考えられる。しかしながら、組織深部の細胞内電位、さらには *in vivo* 計測の条件下における細胞内多点・同時記録する有効な手法はこれまでに確立されていない。本研究では上記の多点・同時細胞内電位計測実現に向け、上記のナノプローブ神経電極アレイを製作し、その電気的特性を評価した(Fig. 6 左)。

上記の手法で製作したナノプローブ電極デバイスの生理溶液中におけるインピーダンスは $3.0 \text{ M}\Omega$ (1 kHz) であった。更に、細胞内信号を模擬した入力信号 (1.6 mVpp, 1 kHz 正弦波) を生理食塩水に加えた場合、入力信号に対して約 5 割の出力信号を得た。電極面積が微小であるナノプローブは高い電極インピーダンス特性に伴う生体信号の減衰が懸念されたが、細胞内信号の電位 ($\sim 70 \text{ mV}$) と今回のデバイス入出力比の結果より、製作したデバイスを用いて数十 mV オーダーの細胞内電位が計測できると考えられる。神経細胞ではないが、これまでにラットの筋肉細胞を用いた実験において細胞内の静止電位の計測に成功している (Fig. 6 右) (Y. Kubota et al., IEEE MEMS 2014)。今後は組織深部の細胞内電位多点同時計測へ展開する。

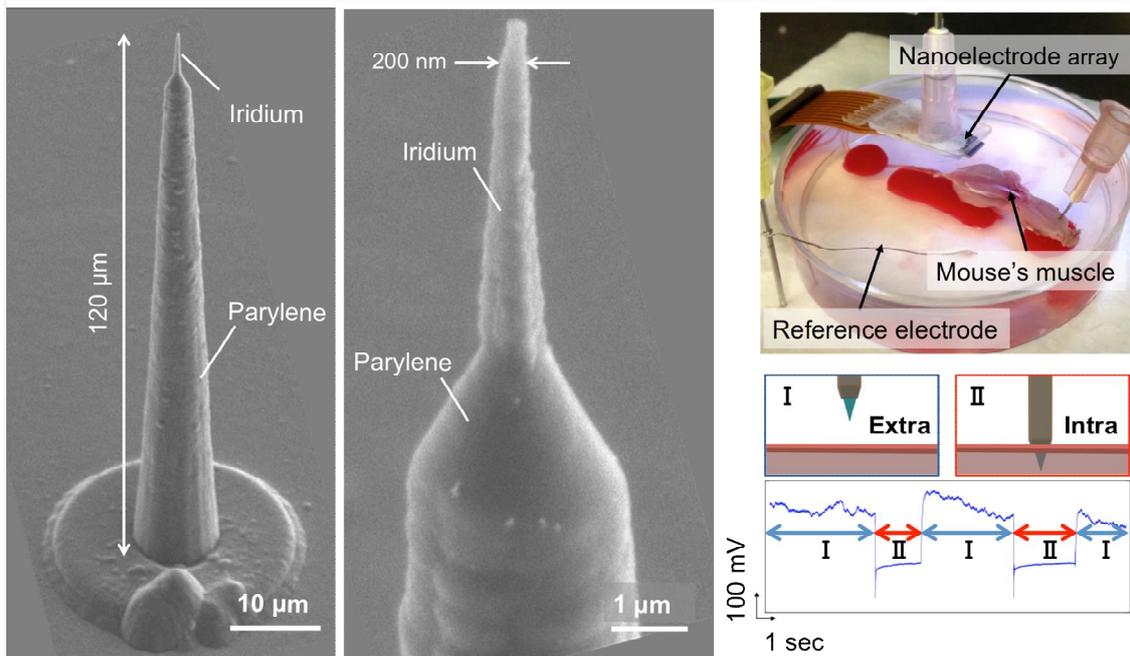


Fig. 6. ナノプローブ電極による筋肉細胞(ラット)の細胞内静止電位の計測.

局所的遺伝子導入への応用 これまでに細胞への DNA 導入を目的とした、様々なナノスケールのインジェクターが提案されてきた[ガラス管、シリコン(Si)ナノプローブ やカーボンナノチューブ(CNT)]。しかし、これらのプローブは長さやアレイ化などの点で課題であった。そこで、本研究では高アスペクト、ナノプローブアレイの遺伝子導入応用を新たに試みた。ここでは HEK293 細胞に対し改変 YFP を用いて遺伝子導入実験を行った。その結果、培養した HEK293 細胞に対し改変 YFP を滴下、ナノプローブを細胞に対し刺入を行うことで DNA の局所的導入に成功した(協力:豊橋技術科学大学 沼野利佳准教授)(A. Goryu et al., MRS 2012, A. Goryu et al., in preparation)。

□ 研究テーマ「光学的マイクロプローブアレイデバイスの開発」

細胞光刺激用マイクロプローブアレイの集積化プロセスの確立、生理実験用デバイスの開発に取り組んだ。実績のあるマイクロチューブデバイスの中空構造を“光学的プローブ”として用い、細胞光刺激用のチューブ光学特性、刺激強度特性、波長依存性、更に微小チューブ構造の利点である光刺激局所性を検討した。

チューブ集積化 これまでのシリコンマイクロプローブを“鋳型”とすることで、酸化膜マイクロチューブアレイの集積化技術を確立した(M. Sakata et al., IEEE MEMS 2011)。しかし、細胞の光刺激応用を考慮した場合、マイクロチューブが酸化膜のみのため、i)酸化膜側壁などからの光透過による光刺激局所性の減少、ii)酸化膜マイクロチューブの高アスペクト化に伴う電気的インピーダンスの増加などの問題があった。本研究では、マイクロチューブ神経電極の光学的特性、電気的特性の改善を目的とし、チューブの内側にイリジウム(Ir)を形成した Ir/酸化膜マイ

クロチューブ神経電極の集積化技術の確立と光学特性の評価も実施した。

光学的特性において、チューブ裏面から入射した光をIrで遮光することにより、基板表面やチューブの側壁からの光の漏れを防ぐことができ、局所性の改善が期待できる。生理食塩水中でのマイクロチューブ内における光伝搬を電磁場解析の一手法である FDTD 法を用いて解析した。この FDTD 法によるシミュレーション結果よりIr/酸化膜のチューブ構造にすることで、Irを用いない酸化膜マイクロチューブと比較し、光の発散を防ぎ局所性が向上したことが確認できた (Fig. 7 中央)。FDTD 法の解析結果を基に、直径 3 μm 、長さ 30 μm のシリコンプローブ上に、チタン(Ti、20 nm)/Ir(200 nm)/Ti(20 nm)をスパッタリング法で成膜し、酸化膜(800 nm)を形成、最後にプローブ先端を露出し、シリコンエッチングガス(XeF_2)を用いた犠牲層であるシリコンプローブを除去することで、Ir/酸化膜マイクロチューブアレイを形成した (Fig. 7 右)。

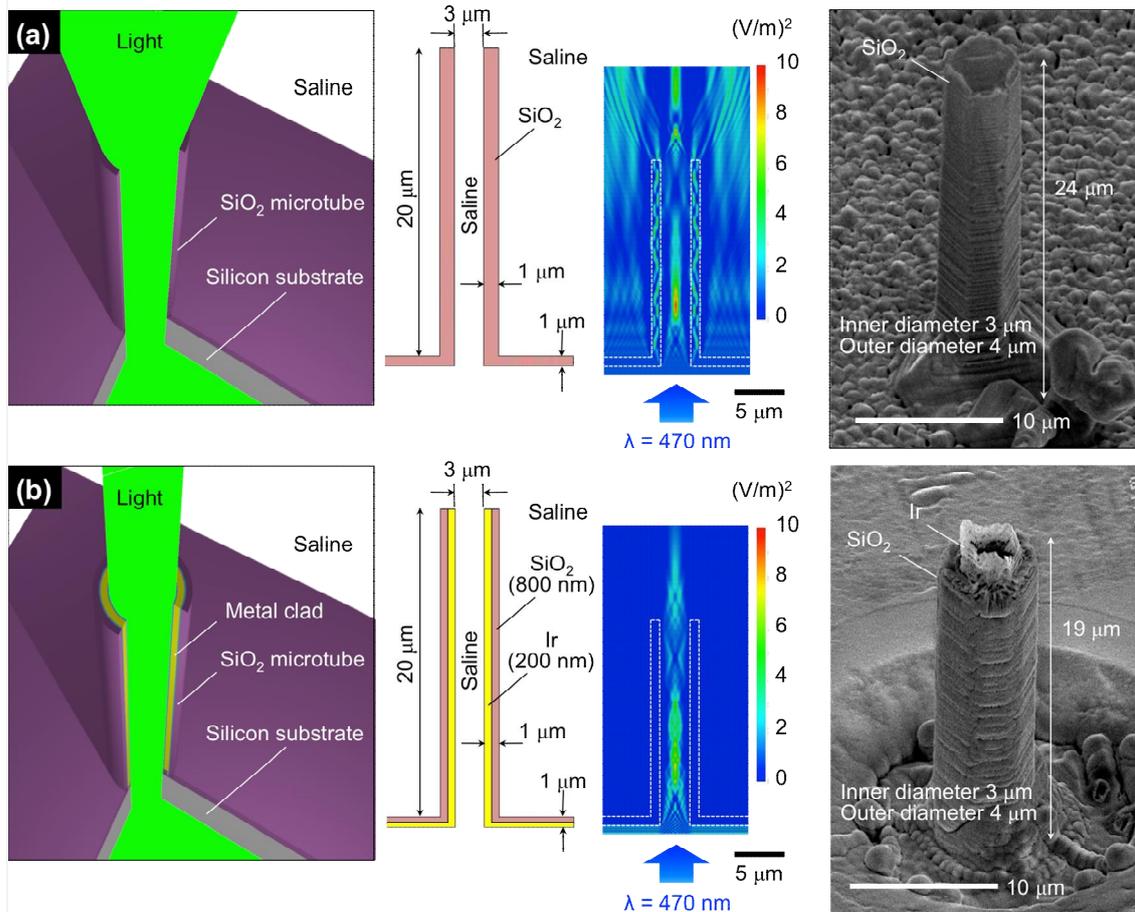


Fig. 7. マイクロチューブデバイス内における光伝搬の電磁場解析と製作したチューブ. (a) 酸化膜マイクロチューブ. (b) Ir/酸化膜マイクロチューブ.

チューブ光学特性評価 製作した酸化膜チューブ、および Ir/酸化膜チューブの透過光の観察を行った。この観察像から各チューブデバイスを透過した光の強度分布を計算し、光強度分布画像を作成・評価した。最大強度の 1/2 の強度の幅をスポット径と定めた場合、Ir/酸化膜チューブのスポット径は 3.0 μm となった。これは、同形状の酸化膜チューブのスポット径である 9.6 μm より、高い局所性を示す結果であった (Fig. 8)。電気的特性においては、チューブの内壁に

低い溶液—金属界面インピーダンス特性を示す酸化イリジウム (IrO_x) を形成することで、電極面積増加に伴うチューブ電極の低インピーダンス化が図れる。これらより、高空間分解での細胞光刺激と細胞電位測定が、Ir (IrO_x)/酸化膜マイクロチューブ構造で実現できると期待される (T. Nakamura et al., IEEE MEMS 2013, M. Sakata et al., Applied Physics Letters, 2014)。

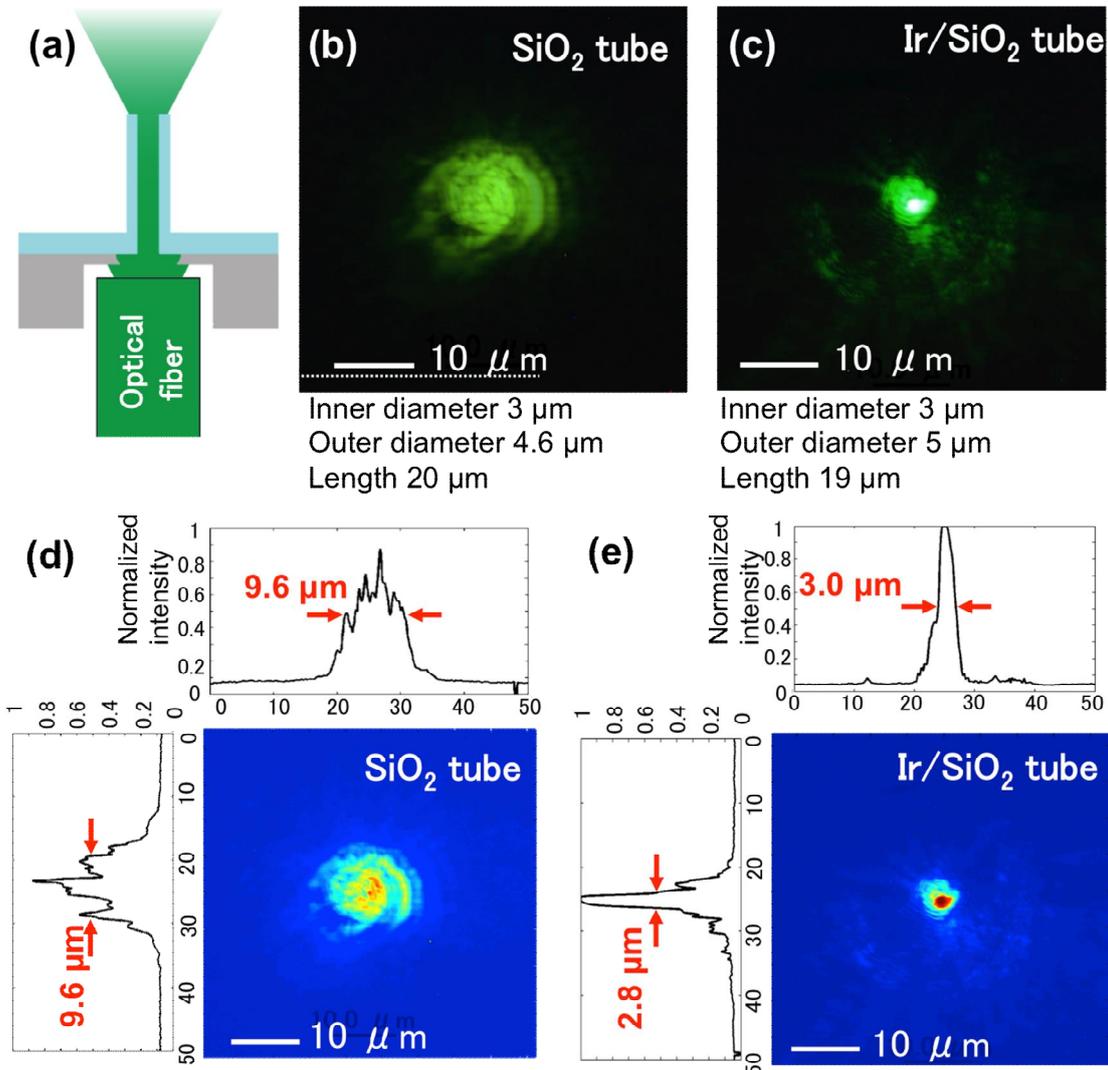


Fig. 8. 酸化膜チューブ、および Ir/酸化膜チューブの透過光の観察. (a) 評価の概略図. (b, c) それぞれ、酸化膜チューブ、および Ir/酸化膜チューブの透過光の観察. (d, e) それぞれのチューブの光強度分布. 使用した光源は 2 mW、波長 532 nm のレーザー.

□ 研究テーマ「IC、MEMS 集積化デバイス」

神経計測用プローブ/チューブアレイの IC、MEMS 集積化プロセスの確立を試みた。電氣的細胞測定として、増幅器、フィルタ回路、多チャンネルプローブ用のチャンネルセレクター回路の集積化が可能である。これまでに、チップシステム化に向けた細胞測定用信号処理回路の設計・製作を実施し、インピーダンス変換回路 (Source-follower array) を含む各信号処理回路

のプローブチップへの搭載技術を蓄積した(Fig. 9)(A. Okugawa et al., IEEE Electron Device Letters, 2011)。

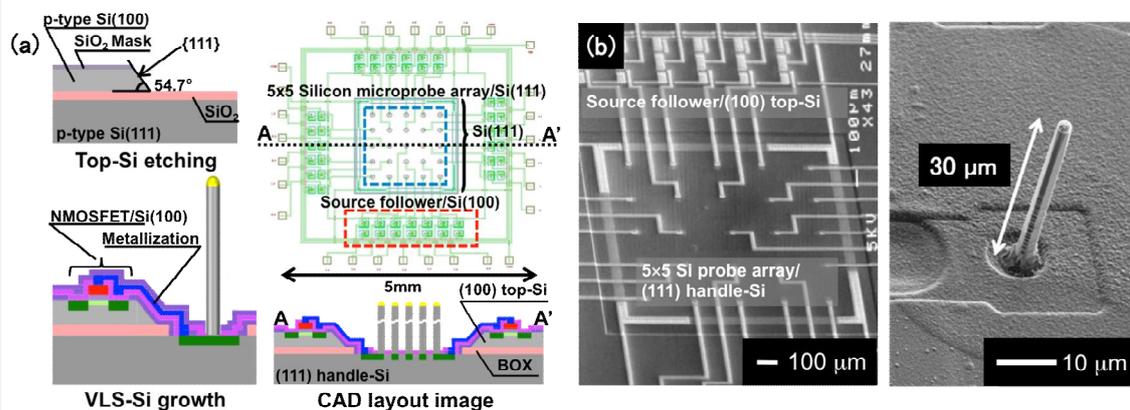


Fig. 9. 細胞測定用信号処理回路を搭載する神経電極プローブ. (a)MOSFET 集積化プロセス. (b)インピーダンス変換回路 (Source-follower array)を搭載するシリコンプローブの電子顕微鏡写真.

3. 今後の展開

□ 研究テーマ「大脳皮質用マイクロプローブアレイデバイスの開発」

これまでにない、直径数 μm のプローブの低侵襲性を証明するため、現在も継続して生体反応および計測の安定性と長期計測の可能性を評価している。長さに関しては、200 μm 長以上を実現したが、更にアスペクト比の高い(400 μm 長以上)プローブ電極の形成技術とその刺入方法を確立し、これを用いた皮質内でのこれまでにない高い空間分解能計測の実現を目指す。

□ 研究テーマ「ナノプローブアレイデバイスの開発」

細胞内電位計測をラットの筋肉細胞を使って実証した。今後は、脳切片、更には *in vivo* 計測等の評価により、深部での細胞内電位の多点計測を実証していく。併せて、このナノプローブデバイスが、現在報告されている国内外の細胞内用ナノプローブの性能を上回る技術であることを証明する。

□ 研究テーマ「化学的・光学的マイクロプローブアレイデバイスの開発」

光学的マイクロプローブ(チューブ)の成果と、これまで我々のグループで蓄積してきた技術を基に、電気計測、薬理投与、光刺激を可能とする多機能性マイクロプローブアレイデバイスに展開する。マイクロスケールの光源を含むデバイス実装技術も蓄積してきており、今後は生理実験を通じて開発した多機能性マイクロプローブアレイデバイスの新規性を示す。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

本研究での成果は、例えば専門の学術誌への掲載や、センサ・マイクロデバイスの国際会議である IEEE MEMS (採択率 30% 程度) に毎年複数件採択されていることから、本分野においてインパクトのある研究成果であると客観的にも評価できる。

なお以下に特筆すべき点を列挙する。

□ 研究テーマ「大脳皮質用マイクロプローブアレイデバイスの開発」

これまでにない、直径数 μm のプローブ電極アレイの形成技術と、この微小プローブによるラット大脳皮質内への刺入が可能であることの確認、加えて各チャンネルから Action potential が計測できていることを解析結果からも証明できていること、今後の低侵襲性かつ高空間分解能での皮質内の細胞計測が期待できる結果を得た。

□ 研究テーマ「ナノプローブアレイデバイスの開発」

高いアスペクト比のナノプローブアレイの集積化技術の確立により、組織内深部でナノプローブを用いた細胞内電位の多点計測を含む各種計測が可能となってきた。これは、既存のナノデバイス (長さ 10 μm 以下) の性能を大きく拡張できると考える。さらに、組織内深部での局所細胞内への遺伝子導入も新たに検討し、これまでに重要な結果を蓄積できた。

□ 研究テーマ「チューブアレイデバイスの開発」

高空間分解での細胞光刺激を可能とする、スポット径 3 μm の光透過を実現した。チューブ内壁に記録用電極が形成できるため、これまでにない光刺激と細胞電位測定計測が同一位置で可能な多機能性神経電極プローブの実現が期待できる。

(2) 研究総括評価 (本研究課題について、研究期間中に実施された、年 2 回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

本研究において、脳研究から先端医療研究まで幅広い分野での技術開発として、神経活動の電氣的・化学的・光学的な計測・制御を実現するマイクロ/ナノレベルの電極アレイを開発した。BMI 研究では近年、脳波、磁気共鳴画像、近赤外光計測技術などの「非侵襲的」方法を活用して大きく発展したが、その根底となる細胞活動計測/制御を高い時空間分解能により行う「侵襲的」方法の開発も共進する必要があるため、このため微小プローブ開発が緊急の課題である。本研究者は“選択シリコンウイスキー結晶成長法”という独自手法を用いた微小電極アレイの集積化技術を確立したが、それを踏まえ、本研究では、低侵襲微小電極、高空間分解能電極アレイ、およびこれら電極群の集積回路 (IC) 上への直接形成を実現し、求められる低侵襲性、高空間分解能を含め、従来のデバイスの限界を打ち破る技術開発を行った。

本研究の研究目的は達成され、研究成果を高く評価できる。新しい性能を備えた電極デバイス開発、専門学術誌、センサ・分野、IEEE MEMS (毎年複数件採択) への発表とともに、開発した電極を用いた実験研究者との共同研究に熱意を持って取り組んだことも評価される。

個別的には、「大脳皮質用低侵襲・高分解能マイクロプローブアレイデバイス開発」では、これまでにないミクロンレベルのプローブ電極アレイの形成技術を開発し、大脳皮質内への刺入・計測を実験的に確認した。「ナノプローブアレイデバイス開発」では、高いアスペクト比のナノプローブア

レイの集積化技術を確立し、組織内深部でナノプローブを用いた細胞内電位の多点計測を含む各種計測を可能とし、既存ナノデバイスの性能を大きく拡張した。さらに、組織内深部での局所細胞内への遺伝子導入について重要な結果を得た。「チューブアレイデバイス開発」では、高空間分解で細胞への光刺激を可能とするため、スポット径3ミクロンの光透過を実現した。チューブ内壁に記録用電極を形成でき、光刺激と細胞電位計測が同一位置で実現され、多機能神経電極プローブの基礎として期待される。

BMI 研究は非侵襲測定法を活用して近年大きく発展してきたが、その根底をなす細胞機能研究について不可欠な電極開発を進める必要がある。本研究者は当該領域で独自の開発技術を駆使したナノ/マイクロプローブ研究者として世界的に認知されるようになり、本研究の成果を踏まえ、科研費若手研究 A(脳内深部の神経細胞内電位を多点で計測するナノエレクトロニクス)に採択された。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表(抜粋)

1. Satoshi Yagi, Shota Yamagiwa, Yoshihiro Kubota, Hirohito Sawahata, Rika Numano, Tatsuya Imashioya, Hideo Oi, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, Dissolvable Base Scaffolds allow Tissue Penetration of High-aspect-ratio Flexible Microneedles, *Advanced Healthcare Materials*, 2015, Vol. 4, pp. 1949–1955.
[Also selected as inside cover page article]
2. Shota Yamagiwa, Akifumi Fujishiro, Hirohito Sawahata, Rika Numano, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, Layer-by-layer Assembled Nanorough Iridium-oxide/platinum-black for Low-voltage Microscale Electrode Neurostimulation, *Sensors and Actuators B*, 2015, Vol. 206, pp. 205–211.
3. Akifumi Fujishiro, Hidekazu Kaneko, Takahiro Kawashima, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, *In vivo* Neuronal Action Potential Recordings via Three-dimensional Microscale Needle-electrode Arrays, *Scientific Reports*, 2014, Vol. 4, No. 4868.
4. Masahiro Sakata, Tomohiko Nakamura, Tomoyuki Matsuo, Akihiro Goryu, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, Vertically Integrated Metal-clad/Silicon Dioxide-shell Microtube Arrays for High-spatial-resolution Light Stimuli in Saline, *Applied Physics Letters*, 2014, Vol. 104, 164101.
5. Akihiro Goryu, Rika Numano, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, Nanoscale Tipped Microwire Arrays Enhance Electrical Trap and Depth Injection of Nanoparticles, *Nanotechnology*, 2012, Vol. 23, No. 41, 415301.
6. Akihiro Okugawa, Kotaro Mayumi, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, Heterogeneously Integrated Vapor-liquid-solid Grown Silicon probes/(111) and Silicon MOSFETs/(100), *IEEE Electron Device Letters*, 2011, Vol. 32, No. 5, pp. 683–685.

(2)特許出願

研究期間累積件数:1件

1. 発 明 者: 石田 誠、河野 剛士、川島貴弘、竹井邦晴
発明の名称: 中空マイクロチューブ構造体およびその作製方法ならびに生体検査装置(国際特許分類)
出 願 人: 国立大学法人豊橋技術科学大学
出 願 日: 2010/3/19
出 願 番 号: PCT/JP2010/54893
登 録 日: 2013/12/13
登 録 番 号: 特許第 5429827

(2) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

主要な学会発表

1. Kentaro Yamaguchi, Masanori Tanaka, Shota Yamagiwa, Hirohito Sawahata, Rika Numano, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “High-performance Microelectrode of PEDOT/Pt-black for Low Voltage Neurostimulation”, IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2016, Shanghai, China, January 2016.
2. Yusuke Morikawa, Shota Yamagiwa, Hirohito Sawahata, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “An Origami-inspired Ultrastretchable Bioprobe Film Device”, IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2016, Shanghai, China, January 2016.
3. Kenji Okabe, Ippai Akita, Shota Yamagiwa, Takeshi Kawano and Makoto Ishida, “A thin film flexible antenna with CMOS rectifier chip for RF-powered implantable neural interfaces,” 18th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers '15), Anchorage, Alaska, June 2015.
4. Shota Yamagiwa, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “Flexible optrode array: Parylene-film waveguide arrays with microelectrodes for optogenetics,” 18th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers '15), Anchorage, Alaska, June 2015.
5. Hiroki Makino, Kohei Asai, Masahiro Tanaka, Shota Yamagiwa, Hirohito Sawahata, Ippai Akita, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “Vertically Aligned Extracellular Microprobe Arrays/(111) Integrated with (100)-Silicon MOSFET Amplifiers”, IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2015, Estoril, Portugal, January 2015.
6. Yoshihiro Kubota, Hideo Oi, Hirohito Sawahata, Akihiro Goryu, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “A Vertically Integrated Nanoscale Tipped Microprobe Intracellular Electrode Array”, IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2014, San Francisco, USA, January 2014.
7. Satoshi Yagi, Shota Yamagiwa, Tatsuya Imashioya, Hideo Oi, Yoshinobu Kubota, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “Dissolvable Material for High-aspect-ratio Flexible Silicon-microwire Penetrations”, IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2014, San Francisco, USA, January 2014.
8. Shota Yamagiwa, Hirohito Sawahata, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “Micro-electrode Arrays for Multi-channel Motor Unit EMG Recording”, IEEE Micro

- Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2014, San Francisco, USA, January 2014.
9. Akihiro Goryu, Rika Numano, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, “Multisite Wide-area Depth Transfers of Nanoparticles into a Soft Material via Nanotip Probe Arrays,” 17th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers '13), Barcelona. Spain, June 2013.
 10. Tomohiko Nakamura, Masahiro Sakata, Akihiro Goryu, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, “Metal/Silicon Dioxide Microtube Improves Optical and Electrical Properties of Neuroprobe,” IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2013, Taipei, Taiwan, January 2013.
 11. Tatsuya Imashioya, Hideo Oi, Satoshi Yagi, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, “Verification of Bending Strength of Vapor-liquid-solid Grown High-aspect-ratio Silicon-Neuroprobes,” IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2013, Taipei, Taiwan, January 2013.
 12. Shota Yamagiwa, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, “Self-curling and -sticking Flexible Substrate for ECoG Electrode Array,” IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2013, Taipei, Taiwan, January 2013.
 13. Akihiro Goryu, Rika Numano, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, “Nanoprobe Array for Gene Transfer into Individual Cells,” 2012 MRS Spring Meeting, San Francisco, USA, April 2012.
 14. Tatsuya Imashioya, Akifumi Fujishiro, Hirohito Sawahata, Haruo Toda, Akihito Ikedo, Makoto Ishida, Isao Hasegawa and **Takeshi Kawano**, “Hybrid Penetrating- and Planer-microelectrode Array for Simultaneous Recording of ECoG and Intracortical Neural Activity,” 2012 MRS Spring Meeting, San Francisco, USA, April 2012.
 15. Shota Yamagiwa, Akifumi Fujishiro, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, “Layer-by-layer Nanoassembly of Iridium Oxide/Platinum-black for Low Impedance, High Charge Injecting Microelectrode Applications,” IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2012, Paris, France, January 2012.
 16. Shogo Morita, Akifumi Fujishiro, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, “Fabrication of Force Sensitive Penetrating Electrical Neuroprobe Arrays,” IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2012, Paris, France, January 2012.
 17. Akihiro Goryu, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, “Electrical Catching and Transfer of Nanoparticles via Nanotip Silicon Probe Arrays,” 16th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers '11), Beijing, China, June 2011.
 18. Akihito Ikedo, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, “Temperature Sensitive Microwire Arrays for Artificial Whisker Electronics,” IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2011, Cancun, Mexico, January 2011.
 19. Akifumi Fujishiro, Hidekazu Kaneko, Takahiro Kawashima, Makoto Ishida and **Takeshi**

- Kawano, “A Penetrating Micro-scale Diameter Probe Array for in-vivo Neuron Spike Recordings,” IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2011, Cancun, Mexico, January 2011.
20. Masahiro Sakata, Akihiro Goryu, Akihito Ikedo, Tetsuhiro Harimoto, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “A Vertical Micro-scale Light Guiding Silicon Dioxide Tube Array for Optical Neurostimulator,” IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2011, Cancun, Mexico, January 2011.

招待講演その他

1. Takeshi Kawano, “3D Integrated Micro/nanowires for Electrical, Chemical, Optical Neural Interfaces”, The IRAGO Conference 2015, Aichi, Japan, October 22 – 23, 2015 (Invited).
2. Takeshi Kawano, “Electrical, Chemical, Optical Micro/nanoscale Neuroprobes”, The 7th Asia- Pacific Conference on Transducers and Micro/Nano Technologies (APCOT), Daegu, Korea, June 29 – July 2, 2014 (Invited).
3. 河野剛士 “ナノスケールニューロプローブアレイデバイス”, 2013 春季講演会(神奈川県工大)シンポジウム, ナノバイオデバイスを利用した生命機能解明と医療応用, 第60 回応用物理学関係連合講演会, 2013 年 3 月(招待講演).
4. 河野剛士 “ニューラルインタフェースデバイスの研究”, 第 1 回 ICE Cube Center 研究会(第 67 回精密工学研究所シンポジウム, Green ICE Initiative 3rd Technical Workshop for Open Innovation), 2012 年 11 月(招待講演).
5. Takeshi Kawano, NBIC2 Korea-U.S.-Japan Workshop, KIST, Seoul, Republic of Korea, October 15-16, 2012 (Statement speaker and session moderator).
6. 河野剛士 “マイクロ/ナノワイヤーアレイセンサデバイス”, 第 26 回 エレクトロニクス実装学会春季講演大会, 2012 年 3 月(招待講演).
7. 河野剛士 “ニューラルインタフェースマイクロプローブ/チューブアレイデバイス”, 立命館大学, 理工学部ロボティクス学科合同セミナー, 2011 年 10 月(招待講演).
8. Takeshi Kawano “Vertically Integrated Silicon Wires for Neural Interface and Artificial Whisker Electronics”, Department seminar, KAIST, Republic of Korea, February 2011 (Invited).

受賞

研究奨励賞

学会名: 応用物理学会集積化 MEMS 技術研究会

第 4 回「集積化 MEMS シンポジウム」

受賞者: 森田翔伍、藤城彬史、池戸昭仁、石田誠、河野剛士

タイトル: 垂直配向シリコンワイヤーのフォースセンサ型バイオプローブ応用
(Force-Sensitive Three-dimensional Silicon-microwire Bioprobe Arrays)

プレスリリース



1. Super-small needle technology for the brain (2015, 8)
EurekAlert!, American Association for the Advancement of Science (AAAS)
http://www.eurekalert.org/pub_releases/2015-08/tuot-snt081015.php
2. 世界最小の神経電極を開発～脳科学研究を加速する新たなツール～(2015年10月14日)
国立大学法人豊橋技術科学大学 Press Release

その他

学術雑誌表紙

Satoshi Yagi, Shota Yamagiwa,
Yoshihiro Kubota, Hirohito
Sawahata, Rika Numano,
Tatsuya Imashioya, Hideo Oi,
Makoto Ishida and Takeshi
Kawano, Dissolvable Base
Scaffolds allow Tissue
Penetration of
High-aspect-ratio Flexible
Microneedles, Advanced
Healthcare Materials, 2015,
Vol. 4, pp. 1949-1955. [Inside
cover page article]

