

三次元積層構造を有する完全埋込型人工網膜の開発

田中 徹

医工学研究科 医工学専攻
医用ナノシステム学研究分野 教授
E-mail: ttanaka@bme.tohoku.ac.jp



1. 序論

近年、先進国において網膜色素変性症や加齢黄斑変性といった疾患により視力を失う患者数が増加の一途をたどっている。これらの疾患では、網膜内にある光信号を電気信号へ変換する機能を持つ視細胞が選択的に変性・死滅し失明に至る。糖尿病性網膜症・緑内障・白内障などの、外科手術や投薬等によって治療が可能な疾患に対し、網膜色素変性症や加齢黄斑変性では実効性のある医学的治療法が確立されておらず、一度失明すれば二度と視覚を取り戻すことは出来ない。そのため、再生医療を含む医学や工学の分野において、失われた視覚を再建するための研究が精力的に行われている。これまでの研究で、加齢黄斑変性や網膜色素変性症では、視細胞以外の網膜細胞(水平細胞・双極細胞・アマクリン細胞・神経節細胞)が高い確率で生存していることが分かっている[1]。そのため、工学の分野では残存する網膜細胞を電気刺激することで視覚の再建を図る人工網膜の開発が広く行われてきた[2,3]。これまで我々は、三次元積層化技術を用いた三次元集積回路を用いて完全埋込型人工網膜の開発を行ってきた[4,5]。

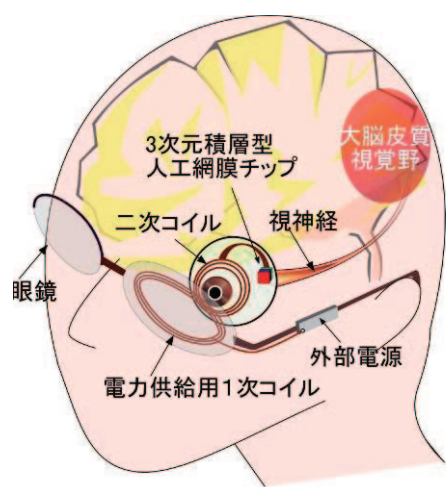


図1. 完全埋込型人工網膜の概要

我々が開発する完全埋込型人工網膜の概要を図1に示す。この人工網膜は、三次元積層型人工網膜チップ、刺激電極アレイを有するフレキシブルケーブル、電力を受電するコイルからなり、これらを一体化モジュールとして眼内に埋め込む。三次元積層型人工網膜チップは、三次元集積化技術を用いて、受光素子や処理回路などの集積回路(LSI)チップを縦方向に積層し、それぞれの LSI チップをチップ貫通配線(Through Si Via: TSV)により電気的に接続したものである。この三次元積層型人工網膜チップでは、受光素子のみをチップ表面に敷き詰めることができ、高開口率・高解像度・小型・軽量・超並列処理が実現可能である。また、受光素子を眼球内に配置することで、眼球運動による視点移動や、患者の眼球の光学系を用いることが可能なことから、高い生活の質 (Quality of life: QOL)を患者に提供することが出来ると考えられる。

本報告では、高い生体適合性が求められるフレキシブルケーブルと電気刺激を行うための刺激電極の材料に関する評価結果について報告する。また、三次元積層型人工網膜チップとフレキシブルケーブルを電気的に接続するためのマイクロバンプと電力受電用コイルの試作評価結果についても報告する。更に、大脳皮質視覚野における神経細胞活動の記録を目的とした Si ニューラルプローブの開発についても報告する。

2. フレキシブルケーブル材料の検討

人工網膜を眼内に埋め込むにあたり、その構成要素には高い生体適合性や長期間にわたる安定した動作特性が求められる。特に、刺激電極アレイを有するフレキシブルケーブルは網膜組織と直接接触するため、その材料は次のような条件を満たす必要があると考えられる。まず一つは、生体適合性を有し細胞に有害な免疫反応を起こさないことである。また、眼球内は硝子体で満たされているが、その硝子体の 99%の成分は水分である。フ

レキシブルケーブルが吸水した場合、体積変化により金属配線間のショートが生じる可能性がある。そのため、フレキシブルケーブルに用いる材料は吸水性が低いことが求められる。さらに、フレキシブルケーブルは眼球の内壁に沿って設置されるため高い柔軟性も必要となる。

これらの条件を満たすフレキシブルケーブル材料として、ポリイミドとパリレン C を選択し、種々の特性に関して検討を行った。両材料は生体適合性を有するポリマー材料であり、特にパリレン C は米国薬局法で定められている生体適合性基準を高水準で満たしている。我々は、フレキシブルケーブル材料の吸水性を調べるため、パリレン C とポリイミドを成膜し吸水試験を実施した。吸水試験は、4 インチの Si ウェーハ上に成膜した厚さ $5\mu\text{m}$ のパリレン C 膜と、同様に作製したポリイミド膜を水中に静置し、一定時間毎に重量変化を測定することにより行った。時間による吸水率の変化を図 2 に示す。

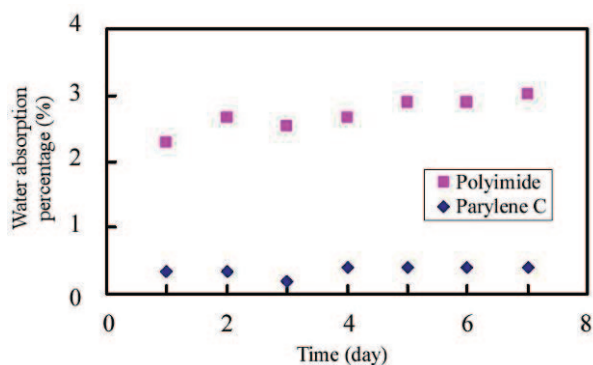


図 2. ポリイミドとパリレン C の吸水率の時間依存性

図 2 において、パリレン C の吸水率は 0.5% 以下であることが分かる。これに対し、ポリイミドの吸水率は 7 日で 3% 以上であった。吸水による体積変化が少ないという面では、パリレン C の方がフレキシブルケーブルの材料として適当であることが確認できた。

次に、パリレン C を用いたフレキシブルケーブルの作製を行った。フレキシブルケーブルを作製するための支持基板として酸化膜を成膜した 2 インチ Si ウェーハを用いた。はじめに、熱酸化膜上に $3\mu\text{m}$ 厚のポリマーを成膜し、直径 $70\mu\text{m}$ の刺激電極用貫通孔を反応性イオンエッチング(RIE)により形成した。次に、貫通孔部分に Pt 刺激電極をリ

フトオフ法を用いて形成した。その後、ウェットエッチングにより Cr/Au 金属配線を形成した後、 $17\mu\text{m}$ 厚のポリマーを成膜し、フレキシブルケーブル形状に加工した。最後に Si ウェーハとフレキシブルケーブルの間にある酸化膜を除去することによりフレキシブルケーブルを剥離した。図 3 にパリレン C を用いて作製したフレキシブルケーブルの写真を示す。現在、パリレン C-フレキシブルケーブルの強度や柔軟性等の特性を評価中である。

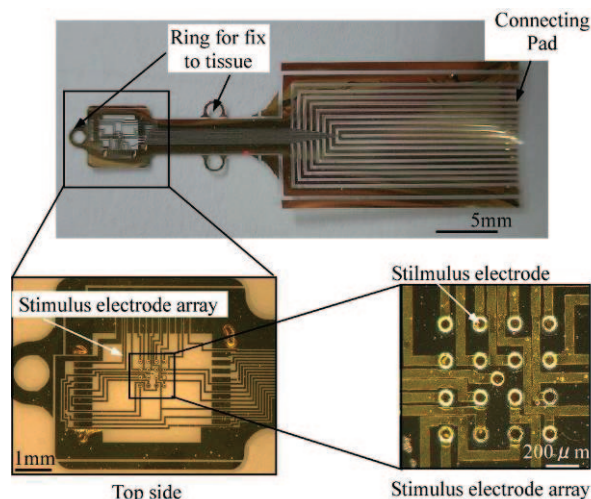


図 3. パリレン C を用いたフレキシブルケーブルの写真

3. 刺激電極材料の検討

人工網膜において、失明患者が晴眼者に近い視覚情報を安全に得るためには、最適な刺激電極により網膜を電気刺激しなければならない。網膜を安全に電気刺激し、人工網膜の最も重要な性能の 1 つである解像度を向上させるためにも、刺激電極の材質と形状の最適化は非常に重要である。人工網膜用刺激電極材料には次のような条件が求められる。第一に生体適合性である。フレキシブルケーブルに求められる特性と同様に、長期間生体内で安全に刺激を行うためには、数十年というオーダーで腐食や劣化が発生しない安定安全な材質である必要がある。生体適合性はイオン化傾向などによってある程度予想することが可能だが、長期に渡る信頼性を確保するためには、長期の埋植実験を行ってデータを取得する必要がある。これまで、Pt については生体適合性が確認されている[6]。また、安全に印加できる電荷容量(Charge Storage Capacity: CSC)が大きいことが求められる。CSC は

電極材料と接触溶液とで定まる定数である。CSCにより、交流電流を流した際に水素や酸素などのガスの発生やコロイドの生成等の不可逆反応が起こらない電位範囲(電位窓)、及び電気二重層容量が定まる。さらに、高解像度の視覚情報を得るためには、刺激電極の直径を小さくし、数多くの刺激電極を配置して刺激を行う必要がある。そのためには、直径の小さな刺激電極でも効率的に網膜細胞を刺激出来るように、刺激電極と網膜細胞間が低インピーダンスとなる材料を選択する必要がある。今回、刺激電極材料として Al, Pt-b, TiN を選択して検討を行った。それぞれの材料を刺激電極として用いた場合のインピーダンスを調べるため、図 4 に示すような刺激電極アレイを作製した。この刺激電極列は、寸法の異なる直径 5/ 7.5/ 10/ 12.5/ 15/ 20/ 25/ 30/ 40/ 50/ 60/ 70/ 80/ 90/ 100/ 125/ 150/ 200/ 300/ 500 μm の 20 種類の刺激電極からなる。刺激電極アレイの作製には、支持基板として 2 インチ Si ウェーハを用いた。はじめに 15 μm 厚のポリイミド膜を Si ウェーハ上に形成する。次に Al 膜を成膜し、ウェットエッチングにより Al 配線を形成する。その後、電極位置に Pt-b, TiN をリフトオフ法により形成し刺激電極とした。最後に、Al 配線の絶縁のため 3 μm のポリイミド膜を形成し、さらに刺激電極のための貫通孔を形成した。図 5 に Pt-b, TiN のレーザー顕微鏡による電極表面の段差解析結果を示す。また、図 6 に Pt-b, TiN 電極の光学顕微鏡写真を示す。

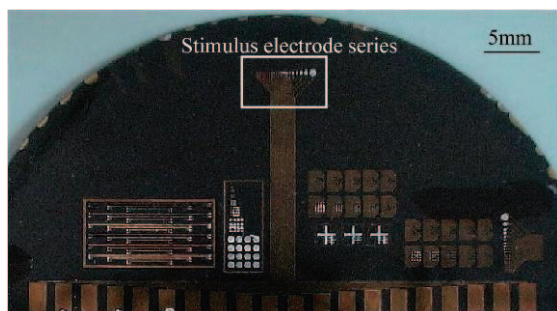


図 4. 作製した刺激電極アレイの写真

刺激電極の電気的特性を評価するために、0.9% 生理食塩水中で、周波数 10Hz-1MHz における刺激電極界面のインピーダンスを計測した。測定には、インピーダンスアナライザ Solartron1260 型を使用した。参照電極には Ag/AgCl 電極、対向電極には Pt 電極 (20 cm^2) を用いた。また、0mV を基準電圧

にとり、振幅 10mV の正弦波を用いて測定している。測定・解析ソフトウェアには Solartron 社製の ZPlot を使用した。

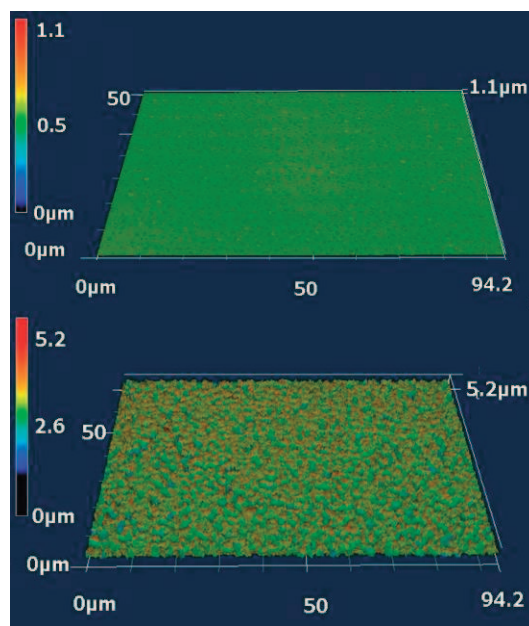


図 5. TiN (上) Pt-b (下) 電極のレーザー顕微鏡解析結果

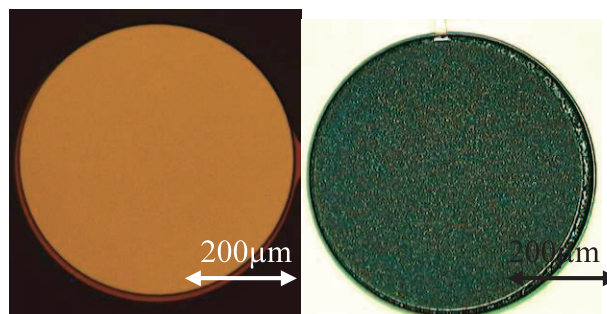


図 6. TiN (左), Pt-b (右) 電極の光学顕微鏡写真

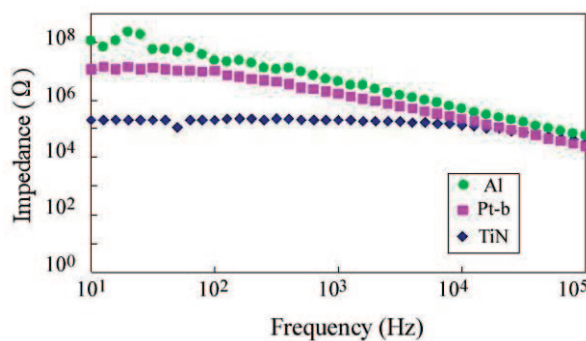


図 7. 各材料のインピーダンス特性

図 7 にそれぞれの材料で作製した直径 $50\mu\text{m}$ の刺激電極のインピーダンスの周波数特性を示す。1kHz における各材料のインピーダンスの値は Al が $4.15\text{ M}\Omega$ 、Pt-b が $1.66\text{ M}\Omega$ 、TiN が $197\text{ k}\Omega$ であった。Pt-b の場合、図 5 から分かる通り、電極表面の凹凸が大きく実質的な表面積が大きくなるため、インピーダンスが低くなる。一方、今回作製した TiN の刺激電極は表面の凹凸がないが、TiN 自体の特性により Pt-b より低いインピーダンスが得られたものと考えられる。今後、TiN による刺激電極の作製の際に電極表面の凹凸を大きくすることで、インピーダンスを更に低くすることが可能であると考えている。

4. フレキシブルケーブル上へのマイクロバンプ形成技術

これまで、三次元積層型人工網膜チップとフレキシブルケーブルの電氣的接続をワイヤボンディングによって行う人工網膜モジュールの試作に成功している。しかし、今後、高集積・高解像度を目的としてピクセル数を増加させた場合、ワイヤボンディングを用いた接続ではチップ面積の増大を引き起こすことになる。また、三次元積層型人工網膜チップを用いた人工網膜モジュールの場合、ワイヤボンディングによる接続ではその利点を十分に活かすことが出来ない。この問題を解決するために、図 8 に示すようなマイクロバンプによるチップーケーブル接続技術を開発している。

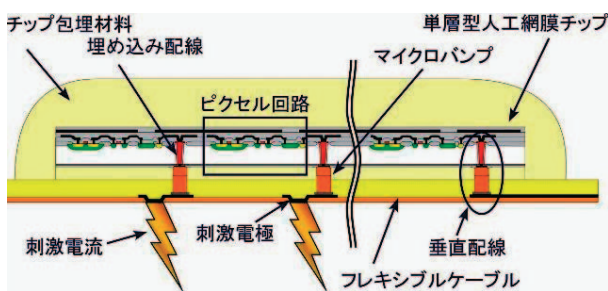


図 8. マイクロバンプを用いた人工網膜モジュールの断面図

マイクロバンプの作製プロセスを図 9 に示す。今回、フレキシブル基板材料として厚膜ポリイミドを用い、ポリイミド基板上の酸化膜に蒸着した Al をパターンニングして配線とした。また、In/Au

マイクロバンプの形成はリフトオフ法を用いて行った。まず、リフトオフを行うための厚膜レジストを塗布し、レジストのエッチング用ハードマスクとし Al 膜を蒸着する。次に Al をパターンニングし、 O_2 -RIE によりレジストをエッチングし Al 配線を露出させる。最後に In/Au を蒸着してリフトオフを行い、In/Au マイクロバンプを形成した。図 10 に作製した幅 $5\mu\text{m}$ 、高さ約 $5\mu\text{m}$ の In/Au マイクロバンプの光学顕微鏡写真を示す。良好なマイクロバンプが作製されていることが分かる。

フレキシブルケーブル上におけるバンプ形成

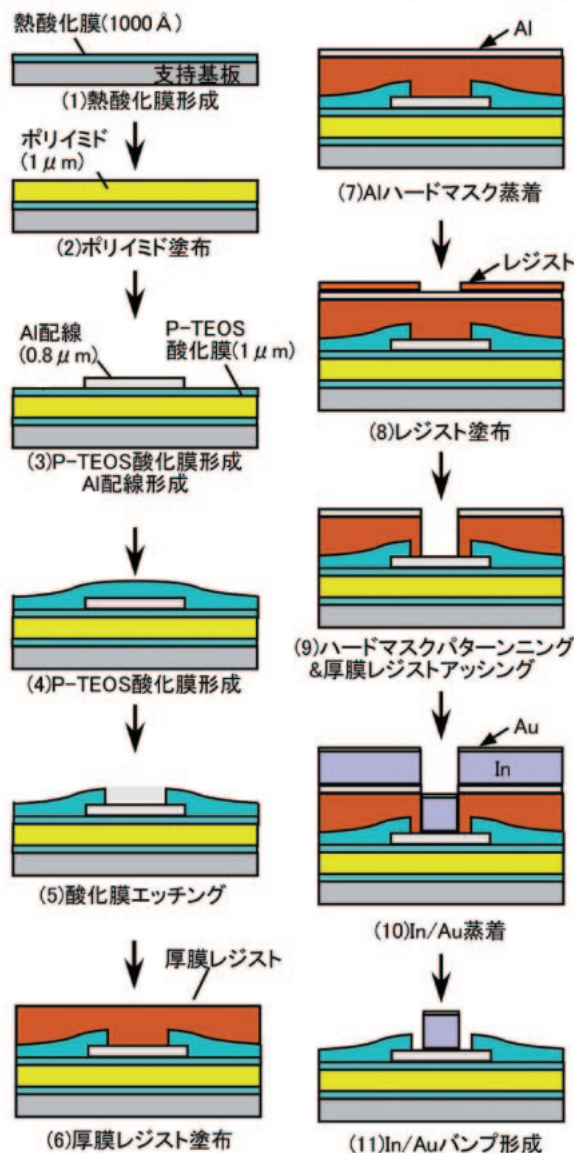


図 9. フレキシブル基板へのマイクロバンプ形成プロセス

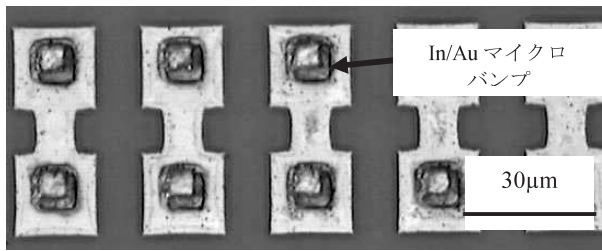


図 10. フレキシブル基板上のマイクロポンプの光学顕微鏡写真

5. 電力伝送用 2 次コイルの作製

電力伝送用 2 次コイルを設計するためには、コイルの埋め込み場所を決定する必要がある。現状では、水晶体内と角膜周辺から直筋までの間の強膜下の 2 箇所が考えられる。水晶体内にコイルを埋め込んだ場合と、角膜周辺から直筋間の強膜下に 2 次コイルを埋め込んだ場合の概要を図 11 に示す。水晶体は直径約 10mm、厚さ約 6mm であり、外から入ってくる光を屈折させ網膜に像を映すレンズの役割を果たしている。この水晶体の中に 2 次コイルを埋め込む。一方、角膜は眼球の最も外側にある透明な膜で、大きさはおよそ横 11mm、縦 10mm、厚さ 0.7mm である。その役割は、限球の形を保ち、外の光を通して光を屈折させる。強膜は頑丈な繊維状の組織でできており、角膜のある前方部分以外の眼球全体を守る外面保護膜の働きをする。また眼球の内圧を保つ働きをする。直筋は眼球を動かす役割をしている。この角膜から直筋までの間の強膜下に 2 次コイルを埋め込む。昨年までに水晶体埋め込み用コイルの試作に成功している。今回は、角膜周辺埋め込み用コイルの試作評価結果について報告する。

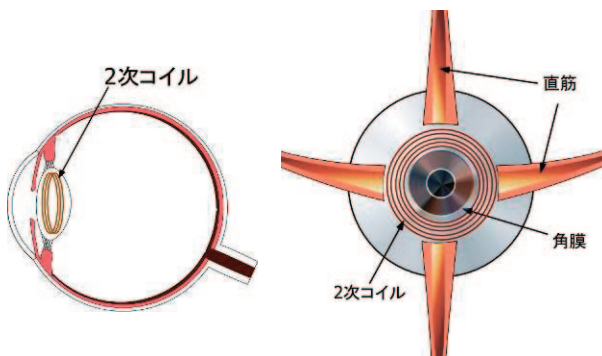


図 11. 水晶体（左）及び、角膜から直筋までの強膜下（右）にコイル設置した場合の概要図

角膜周辺から直筋までの強膜下に 2 次コイルを埋め込む場合、2 次コイルの外径は眼球正面から直筋までの距離である 19mm 以下であることが望まれる。またコイルの内径は角膜の大きさである直径 11mm 以上にすることが求められる。今回、コイルの外径は 18mm、内径は 12mm に設定した。コイルの厚さに関して、100μm 以下であることが求められるため、コイルの厚さは 60μm に設定した。このコイルは水晶体埋め込み用コイルと比較して外径が 18mm、内径が 12mm と大きく出来るが、厚さが 100μm 以下と薄いことが必要であり、さらに埋め込み手術を考慮した場合柔軟性が強く求められる。2 次コイルが必要な電力を受信するためにはコイルのインダクタンスが 500 nH 以上必要である。角膜周辺埋め込み用コイルのインダクタンスが 500 nH を有するための条件を決定するために、ウールの公式を使用し、コイルのインダクタンスを計算した。ウールの公式は (1) 式で表わされる。ここで L はインダクタンス (μH)、 n はコイルの巻き数、 R はコイルの平均半径 (cm)、 W はコイルの幅 (cm) である。

$$L = 0.3937 \frac{(nR)^2}{8R + 11W} \quad (1)$$

ウールの公式から幅 500μm の導線を 5 巻きしたスパイラルコイルでインダクタンスが 600nH と計算できる。今回このスパイラルコイルでインダクタンス 500nH 以上、さらに柔軟性を有するコイルを作製した。図 12 に作製するコイルのレイアウトを示す。コイルの外径は 18mm、内径は 12mm、コイルの幅は 500μm で 5 巻きのスパイラルコイルである。この作製プロセスとして厚膜レジストのリフトオフプロセスを用いた Cu メッキ技術を採用した。

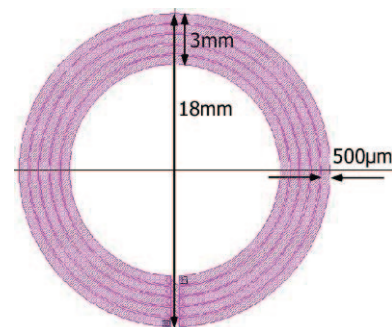


図 12. コイルレイアウト

コイルの作製プロセスを図 13 に示す。コイルは 280 μm 厚の 2 インチ Si ウェーハ上に作製した。はじめに、Si 基板を希フッ酸 ($\text{HF}:\text{H}_2\text{O} = 1:200$) により洗浄し、Si ウェーハ表面に形成されている自然酸化膜を除去する。そして、厚さ約 2 μm のポリイミドを塗布する。次に、シード層である Cu をスパッタリングにより 400nm 成膜する。さらに、厚膜レジストを 60 μm 塗布し、フォトリソグラフィによりコイルの形状にパターニングする。その後、Cu メッキを行い、厚膜レジストを剥離する。最後に、ウェーハ全面に成膜した 400nm の Cu を希硝酸によりウェットエッチングで除去し、5 巻きのスパイラルコイルを完成させた。作製した角膜周辺埋め込み用 2 次コイルの光学顕微鏡写真と電子顕微鏡 (SEM) 写真を図 14 に示す。

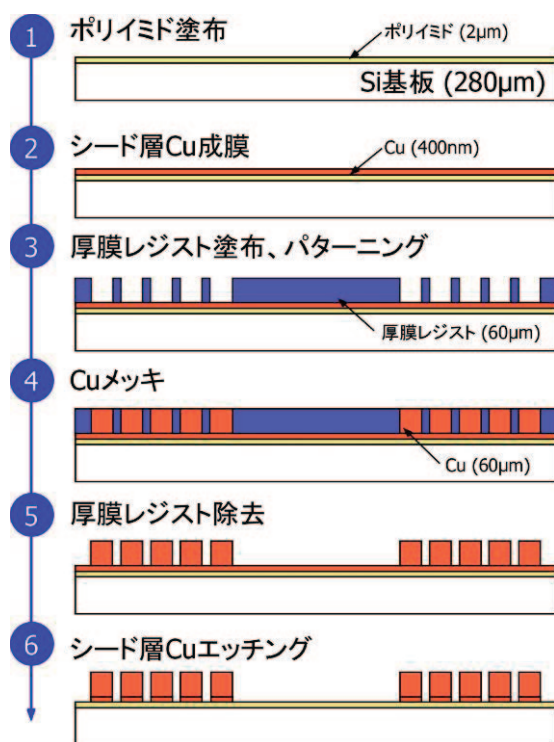


図 13. コイルの作製プロセスフロー

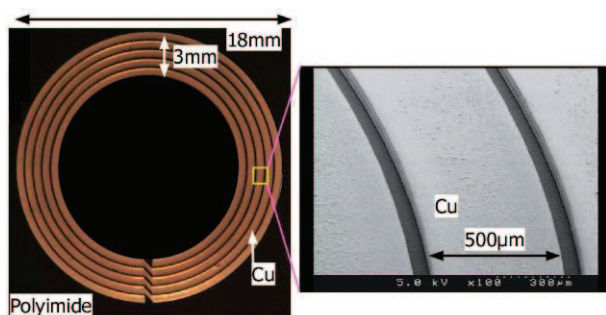


図 14. 作製したコイルの顕微鏡写真と SEM 写真

コイル作製後、コイルのインダクタンス測定をインピーダンスアナライザにより行なった。測定条件は掃引周波数 100kHz から 15MHz、バイアス電圧を 0V、印加信号を 100mV の正弦波とした。測定したコイルのインダクタンスを図 15 に、コイルの Q 値を図 16 に示す。測定したコイルのインダクタンスの値は低周波では 584nH と計算値と比較して非常に近い値となった。高周波になるに従って、表皮効果の影響からインダクタンスが 523nH まで低下する。しかしその後、コイル内の寄生キャパシタとの共振が起こるためコイルのインダクタンスは上昇していくことが分かる。コイルの Q 値に関しては周波数が 6.5MHz 程度のときに最大であり、その値は 13.8 であった。今後更に最適化を進めていく。

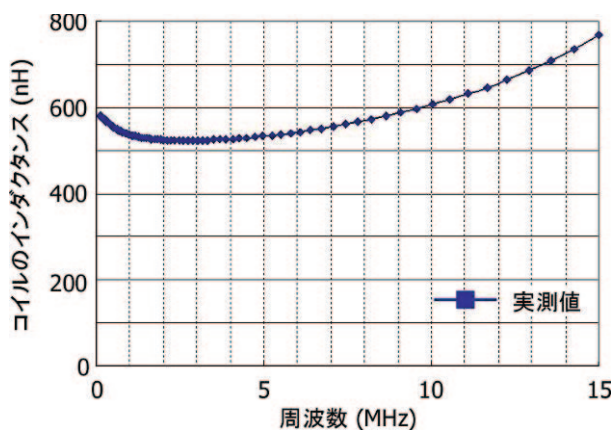


図 15. 作製したコイルのインダクタンス特性

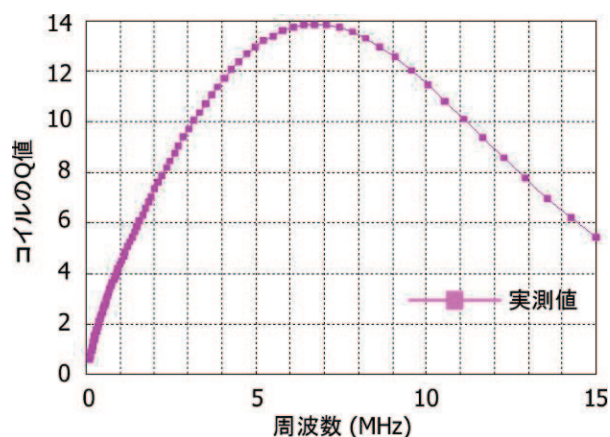


図 16. 作製したコイルの Q 値

6. マイクロ流路付 Si ニューラルプローブの開発

人工網膜を用いた動物実験では、実験動物の大脳皮質視覚野から神経細胞活動を計測するため Si ニューラルプローブを用いる。これまで我々は、上下両面に記録電極があり、細胞活動記録が可能である Si 両面ニューラルプローブの試作に成功している。今回は、グルタミン酸などの神経伝達物質を注入しながらの神経細胞活動電位の記録を目的とした、マイクロ流路付き Si ニューラルプローブの開発について報告する。

マイクロ流路を Si ニューラルプローブ内に形成することで、薬液の神経細胞活動への効果を知ることができる。また、Si ニューラルプローブのドラッグデリバリーシステム (DDS) への応用も可能となる。DDS とは体内における薬剤の分布を量的・空間的・時間的に操作するもので、これにより、薬剤の副作用を抑え、薬効を向上させることができる。Si ニューラルプローブを DDS に用いることで、パーキンソン病といった脳疾患の治療へ応用できる可能性もある。

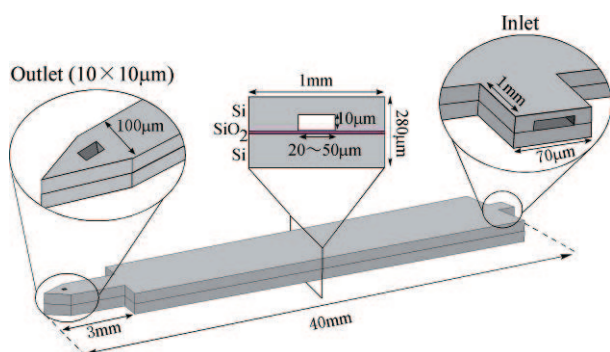


図 17. マイクロ流路付き Si ニューラルプローブの構造

図 17 に今回設計したマイクロ流路付き Si ニューラルプローブの構造を示す。マイクロ流路の形成にはウェーハ直接接合法を用いた。直接接合法とは、接着剤等を用いずにウェーハ同士を原子間の共有結合によって接合するものである。これにより、高い接合強度を得ることができる。直接接合法によるマイクロ流路付き Si ニューラルプローブの作製プロセスを図 18 に示す。はじめに、ウェーハに D-RIE 法を用いて幅 10~50μm、深さ 10μm の溝を形成する。次に SC-1 洗浄を施すことでウェーハ表面に親水化層を形成する。そして、このウェー

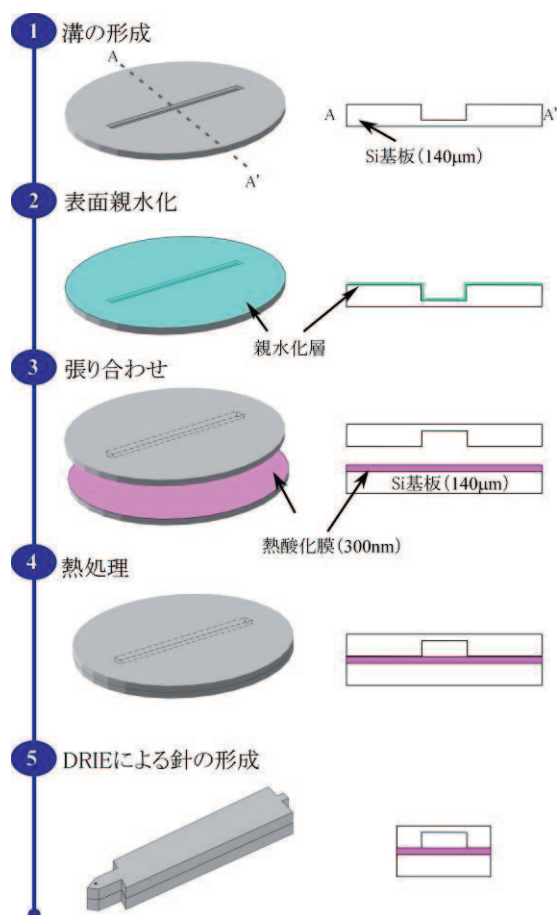


図 18. マイクロ流路付き Si ニューラルプローブの作製プロセス

ーハと熱酸化膜を形成してあるウェーハとの直接接合を行う。接着当初、ウェーハは表面に形成される水分子層同士の水素結合によって接合される。この張り合わせウェーハに熱処理を施すことで以下に示す反応が起こる。



これによって水素結合が共有結合へと変化し、接合強度が向上する。最後に、D-RIE 法を用いてプローブ形状に加工する。

図 19 に実際に作製したマイクロ流路付き Si ニューラルプローブの全体図を示す。試作した Si ニューラルプローブの全長は 40mm であり、厚さは 280μm となっている。先端部には大きさ 100μm² の流出口が形成されており、根元部には長さ 1mm のチューブ接続部が形成されている。また、Si ニューラルプローブ内部には幅 10~50μm、深さ 10μm のマイクロ流路が形成されている。図 20 に Si ニューラルプローブの断面 SEM 写真を示す。この図より直接接合によるマイクロ流路の形成が確認できる。

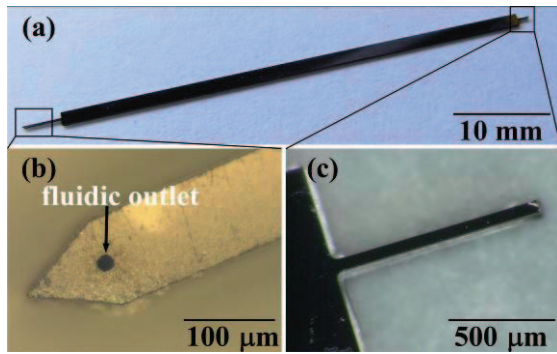


図 19. 作製したマイクロ流路付き Si ニューラルプローブの光学顕微鏡写真

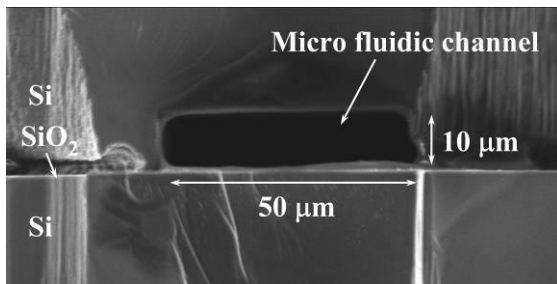


図 20. マイクロ流路付き Si ニューラルプローブの断面 SEM 写真

試作したマイクロ流路付き Si ニューラルプローブを用いて送液実験を行った。送液実験装置はマイクロ流路付き Si ニューラルプローブ、シリンジポンプ、圧力計から構成される。Si ニューラルプローブとシリンジポンプはチューブを介して接続されており、このポンプによって薬液の注入を行う。また、圧力トランスデューサによって圧力計と Si ニューラルプローブが接続されており、Si ニューラルプローブ内での圧力損失を測定することが可能となっている。はじめに、マイクロ流路の接合強度を確かめるために赤色染料の送液試験を行った。印加圧力を 1000mmHg に設定した場合の送液の様子を図 21 に示す。この実験から試作した Si ニューラルプローブは送液に耐えうる十分な接合強度を持っていることを確認できた。

次に、Si ニューラルプローブ内での流量と圧力損失の関係を確かめた。シリンジポンプにより流量を 0.1~0.4μl まで変化させ、圧力計によりマイクロ流路内の圧力損失を測定した。また、測定値と理論計算値との比較を行った。理論計算値(Δp)は以下の計算式によって求められる。

$$\Delta p = \frac{\mu V (Re \times f) L}{2D^2} \quad (3)$$

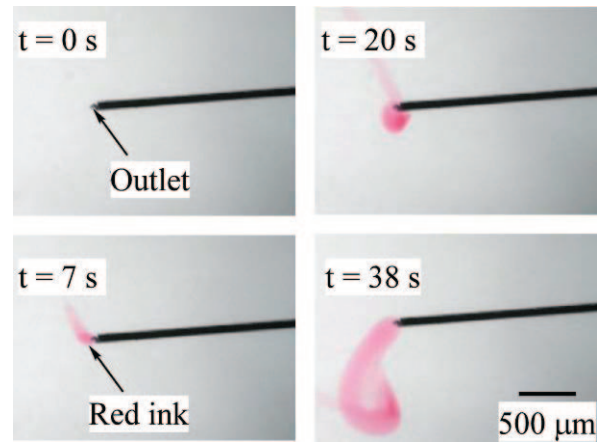


図 21. 赤色染料の送液試験

μ は流体の粘度を表しており、25°C における水の粘度 $8.9 \times 10^{-4} \text{ kg/ms}$ に設定した。また、 V は流体の流速、 $Re \times f$ はレイノルズ数とダルシー粘性係数の積であり、今回のような層流では 64 となる。 L は流路長であり 40mm となる。 D はマイクロ流路の水力学的等価直径であり、以下の式によって定義される。

$$D = 4 \times (\text{流路断面積} / \text{流路周長}) \quad (4)$$

図 22 に測定値と計算値の結果を示す。この図から測定値と計算値がよく一致していることがわかる。

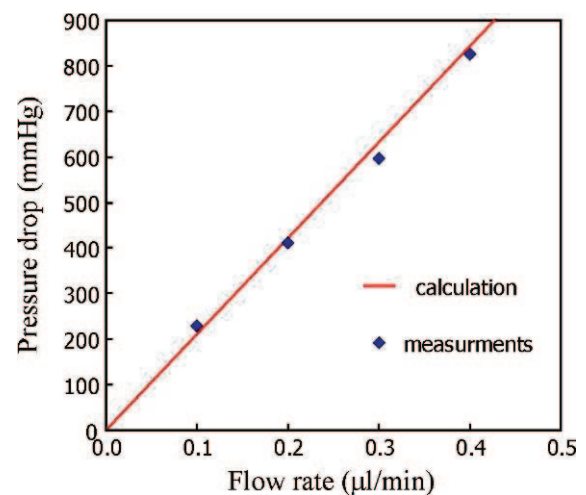


図 22. 流量と圧力損失の関係

7. 結論

三次元積層構造を有する完全埋込型人工網膜の要素技術の研究開発状況について報告した。今回、ポリイミドとパリレン C の吸水性を比較しパリレ

ン C がフレキシブルケーブル材料に適していることを確認した。そのパリレン C を用いたフレキシブルケーブルの試作に成功した。刺激電極の材料に関しては, Al, Pt-b, TiN についてインピーダンス評価を行い, TiN が低いインピーダンスを有することを確認した。また, 三次元積層型人工網膜チップとフレキシブルケーブルを電氣的に接続するためのマイクロバンプの作製技術を確立し, その試作に成功した。電力を受電するコイルについては, 角膜周辺から直筋までの強膜下に埋込むためのコイルを設計し, その試作に成功した。更に, 大脳皮質視覚野において神経細胞活動の記録を目的とした Si ニューラルプローブへのマイクロ流路作製技術を確立し, その試作に成功した。

謝 辞

本研究に対する東北大学グローバル COE プログラム「新世紀世界の成長拠点に築くナノ医工学拠点」の援助に感謝いたします。

文 献

- [1] Medeiros NE and Curcio CA. Preservation of ganglion cell layer neurons in age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **42**, 795-803, 2001.
- [2] Humayun MS, Juan E, Weiland JE, Dagnelie G, Katona S, Greenberg R, and Suzuki S. Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Research* **39**, 2569-2576, 1999.
- [3] Ohta J, Yoshida N, Kagawa K, and Nunoshita M. Proposal of application of pulsed vision chip for retinal prosthesis. *Japanese Journal of Applied Physics* **41**, 2322-2325, 2002.
- [4] Kurino H, Lee KW, Nakamura T, Sakuma K, Park KT, Miyakawa N, Shimazutsu H, Kim KY, Inamura K, and Koyanagi M. Intelligent image sensor chip with three dimensional structure. *International Electron Devices Meeting Technical Digest*, 879-882, 1999.
- [5] Koyanagi M, Nakagawa Y, Lee KW, Nakamura T, Yamada Y, Inamura K, Park KT, and Kurino H. Neuromorphic vision chip fabricated using three-dimensional integration technology. *International Solid-State Circuit Conference Digest of Technical Papers*, 270-271, 2001.

- [6] Chouard CH and Pialoux P. Biocompatibility of cochlear implants. *Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine* **179**, 549-555, 1995.