

2022年 9月 20日

電気・電子情報工学専攻	学籍番号	第 153278 号	指導教員	関口 寛人 岡田 浩
氏名	安永弘樹			

論文内容の要旨 (博士)

博士学位論文名	脳内埋込み可能なマイクロLED神経プローブ技術の確立
---------	----------------------------

(要旨 1,200字程度)

脳領域間や脳層間における神経細胞の関係性を明らかにするため、光で神経細胞を制御可能な光遺伝学技術は強力なツールであり、窒化ガリウム発光デバイスを用いた工学分野と神経科学分野との異分野融合による窒化物半導体の進歩と脳機能・医療の発達が期待される。その実現の鍵を握るのはマイクロLED神経プローブである。マイクロLEDを集積化させた上で、脳内へと刺入できる構造の基盤技術の開発とともに、脳内駆動時の温度上昇を把握することは生体応用する上での大きな課題である。そこで脳内へと刺入可能なマイクロLEDを集積化させたマイクロ神経LEDプローブを作製した上で、脳内での温度上昇を把握した上で動物実験による実証実験を行う、脳内埋込み可能なマイクロLEDプローブ技術の確立を目的とする。

はじめに、6個のマイクロLEDと15個の神経記録電極を集積したマイクロLED神経プローブを作製した。マウスの皮質組織からLFP信号の記録に成功した。次に、皮質組織内の光分布をシミュレーションし、光出力によって光刺激される神経細胞数を推定した。マイクロLEDの温度上昇はウォールプラグ効率と深い関連があることがわかった。そこで、マイクロLEDの温度上昇 (ΔT) の抑制を目指した裏面Agミラー構造の導入をすることでウォールプラグ効率向上を検討した。

次に、作製したマイクロLED神経プローブ駆動時の脳内における発熱とその影響を解析した。マイクロLEDの ΔT は、周囲の環境に対応した放熱パラメータを変化させることで決定した。脳内では大気中と比較して ΔT が減少する一方、脳組織に触れるLEDプローブ面積が減少すると、刺入深度の変化により ΔT が増加することが確認した。このことから、動物実験中に ΔT を事前に知ることは困難であることが示唆された。そこで、マイクロLEDの電気特性の温度依存性を用いて、脳内温度モニタリングの可能性を検討した。その結果、順方向電圧は温度に線形に依存することが確認した。得られた dV/dT (定電流駆動) または dI/dT (定電圧駆動) の値を用いて、空気中および脳内の時間に対する ΔT を推定したところ、サーモグラフィの観測結果と一致し、マイクロLEDを用いた脳内温度モニタリングによりマイクロLEDプローブ駆動時の温度上昇を評価可能とした。

ChR2が発現されたマウスを用いてマイクロLEDプローブと記録電極を刺入して局所フィールド電位 (LFP) の記録実験を行った。その結果、LED駆動時の脳内の発熱が 2°C 以下になる条件下においてLFPを観測することが確認できた。また、ChR2が発現されていないマウスに対して同様の記録実験を行うことで、熱刺激や電気刺激による反応でないことが明らかとなった。その結果、光出力が高いほど、光刺激による神経細胞活性化が抑制される運転条件下で、光刺激による神経細胞が活性化されることを確認した。マイクロLEDによる光刺激は、光遺伝学的な神経活動の制御に有効であることを実証した。

Date of Submission (month day, year) : 09 20th 2022

Department of Electrical and Electronic Information Engineering	Student ID Number D153278	Supervisors Hiroto SEKIGUCHI Hiroshi OKADA
Applicant's name Hiroki Yasunaga		

Abstract (Doctor)

Title of Thesis	Brain-Implantable MicroLED Neural Probe Technology
-----------------	--

Approx. 800 words

Optogenetics technology, in which neurons can be controlled by light, is a powerful tool for elucidating the relationship between brain regions and brain layers. Advances in gallium nitride semiconductors and the development of brain function and medicine are expected through the fusion of different fields of engineering and neuroscience using gallium nitride light-emitting devices. The MicroLED neural probe is the key to the realization of the above. The key to the realization of this technology is the development of basic technology for MicroLEDs that can be integrated and inserted into the brain, as well as the understanding of the temperature increase when driven into the brain. The purpose of this study is to establish a MicroLED probe technology that can be implanted in the brain.

First, the MicroLED neural probe with 6 MicroLEDs and 15 neural recording electrodes was fabricated. LFP signals were successfully recorded from mouse cortical tissue. Next, the number of neurons optically stimulated by the light output was estimated by simulating the light distribution in the cortical tissue. The results showed that the temperature rise of the MicroLED was closely related to the wall plug efficiency. Therefore, to suppress the temperature rise ΔT of MicroLEDs, a backside Ag mirror structure was introduced to improve the wall plug efficiency.

Next, the heat generation in the brain during the operation of the fabricated MicroLED neural probe and its effect were analyzed. The temperature rise ΔT of the MicroLED was obtained by changing the heat dissipation parameters corresponding to the ambient environment. The temperature rise ΔT in the brain decreased compared to that in the air, but as the area of the LED probe touching the brain tissue decreased, the depth of penetration changed and ΔT increased. This suggests that it is difficult to determine the temperature rise ΔT in advance during animal experiments. Therefore, the possibility of monitoring temperature in the brain was examined using the temperature dependence of the electrical characteristics of MicroLEDs. As a result, it was confirmed that the forward voltage depended linearly on temperature. The obtained values of dV/dT (constant current drive) or dI/dT (constant voltage drive) were used to estimate the ΔT in air and in the brain.

Local Field Potential (LFP) recordings were performed by inserting MicroLED probes and recording electrodes into Chr2-expressing mice; LFP was observed under conditions where the heat generated in the brain during LED operation was less than 2 °C. LFP was also observed under conditions in which Chr2 was expressed in the brain. The same recording experiment was also conducted in mice that did not express Chr2, and it was confirmed that the response was not caused by thermal or electrical stimulation. The results confirmed that under the manipulated conditions, the higher the light output, the more the neurons were activated by the light stimulation, demonstrating that light stimulation using MicroLEDs is effective in controlling neural activity.