

バイオ光学素子とフォトニック LSI チップが 実現する生体内光通信技術

Intravital optical communication using biocompatible optics and photonic LSI chips

2151020



研究代表者 東京大学

助教 竹原 宏明

[研究の目的]

近年、疾患の早期発見と治療を目指した生体センシングのために、半導体集積回路 (LSI) 技術を基盤とする埋植型マイクロセンサチップの研究が進められている。そうした中、生体内のチップが取得した情報を非侵襲的に生体外へ読み出すための通信技術が求められており、これまでに高周波通信や生体内通信を用いた手法が研究されてきた。高周波通信では、アンテナの大きさや外部機器との干渉のリスクから、小型化や生体内での安定した駆動が課題となっている。また、生体内通信は、生体を導電体として利用するため、生体内に埋植した複数のチップ間での通信に有利である一方、骨などの導電率が低い生体部位では通信が困難となる。光を用いる通信手法は、生体への影響や電氣的なノイズが少なく、また大きなアンテナを必要としないためデバイスサイズのコンパクト化が可能といった特長を有するが、生体組織による光の減衰が課題となる。

そこで本研究では、生体内で光を導波させるためのバイオ光学素子と埋植型マイクロ LSI センサチップを組み合わせた生体内光通信技術を提案した (図1)。生体内で光を導波させる光学素子として、既存のガラス製及びプラスチック製の光ファイバやレンズ等の光学素子を生体内に留置すると、生体の炎症反応の誘発が避け

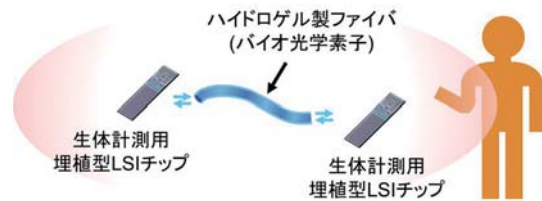


図1 生体計測用埋植型 LSI チップのためのハイドロゲル製ファイバを用いた生体内光通信技術の概要

られない。ハイドロゲルは、柔軟性や生体適合性を有し、生体組織とのインターフェイスとして非常に有用な材料の一つである。ハイドロゲルは、細胞培養のための足場材料や治療のための医用材料として、これまで生化学及び生物物理学的な特性を中心に研究されてきた。本研究では、ハイドロゲルの光学特性に着目し、生体親和性の高いハイドロゲルを材料とした生体内光通信用のハイドロゲル製ファイバを開発した。

[研究の内容、成果]

本研究期間の1年目は、主にバイオ光学素子であるハイドロゲル製ファイバの開発研究を進めた。以下に詳細を記述する。

ハイドロゲル材料を用いた生体内埋植可能な光学素子の開発では、ハイドロゲルの生化学的な特性だけでなく光学特性が重要となる。さらに、一般的なハイドロゲル材料は脆くて弱く、光学デバイスの部材として用いる場合、ハンドリングが難しいことが課題となる。そこで、アガロースゲルと Tetra-poly (ethylene glycol)

(Tetra-PEG) gel について検討した。アガロースゲルは光学顕微鏡を用いた生体イメージングで広く用いられる材料であり、tetra-PEG gel は高い機械的強度と優れた生体適合性を有し、デバイス材料としての応用が期待されている材料である。まず、アガロースゲル (40 mg/mL) と Tetra-PEG gel (40 mg/mL) について、波長域 350-850 nm での光の減衰率を測定した。Agarose ゲルの減衰率は 0.20-3.23 dB/mm であったのに対し、Tetra-PEG ゲルの減衰率は 0.01-0.07 dB/mm と低い値を示した。光導波路のためのハイドロゲル材料として、高光透過性を有する tetra-PEG gel の有用性が示唆された。

次に、ハイドロゲル製ファイバの作製プロセスを開発した。以下に、作製プロセスの詳細を記述する。Tetra-PEG gel は、2種類のマクロモノマーである tetraamine-terminated PEG (TAPEG) と tetra-NHS-glutarate-terminated PEG (TNPEG) を混合することでゲル化する。まず、ゲル化前の Tetra-PEG 溶液 (TAPEG と TNPEG の混合溶液) をシリコンチューブに充填し、静置して完全にゲル化させた。シリコンチューブ内で均一にゲル化するために、TAPEG 及び TNPEG に対してそれぞれリン酸緩衝液 (PBS, 0.01 mol/L, pH 7.4) 及びリン酸

クエン酸緩衝液 (CPB, 0.01 mol/L, pH 5.8) を溶媒に用いることでゲル化反応を遅くした。次に、トルエンに浸漬してシリコンチューブを膨潤させることで、ハイドロゲル製ファイバをシリコンチューブより取り出した。最後に、作製したファイバへのトルエンの残留を避けるため、PBS で十分に洗浄した。作製したハイドロゲル製ファイバを図 2a に示す。高い透明性と柔軟性を有したファイバが作製された。また、内径の異なるシリコンチューブを使用することで、直径の異なるファイバ ($\phi=0.5-3.0$ mm) の加工が可能であった。これまで、ハイドロゲルは脆くて弱く、光学デバイスの部材としてハンドリングが難しいことが課題であったが、tetra-PEG gel の優れた機械的強度により、壊れにくくハンドリングが容易なファイバが作製された。

図 2a に示すように、作製したファイバに光を導入させると、ハイドロゲルを導波路とした光の伝搬が確認された。そこで、ハイドロゲル製ファイバ中の光の伝搬強度について評価した。生体内に埋植したハイドロゲル製ファイバ中の光伝搬モデル実験として、豚の筋組織中にハイドロゲル製ファイバを設置し、伝搬光強度を測定した (図 2b)。図 2c に示すように、ハイドロゲル製ファイバを使用しない場合、生体組織

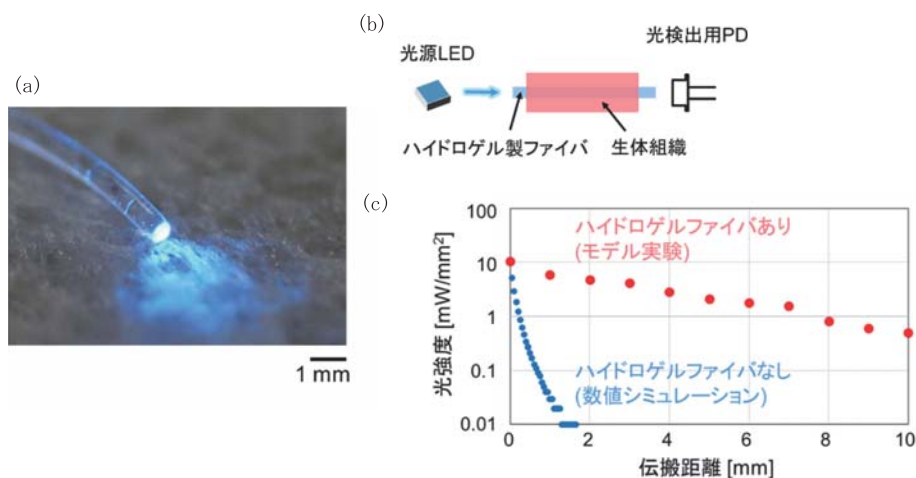


図 2 (a) 光を伝搬するハイドロゲル製ファイバの写真 (b) ハイドロゲル製ファイバの評価実験系の概要図 (c) ハイドロゲル製ファイバなしの場合の生体組織中の伝搬光強度 (シミュレーション算出値) 及びハイドロゲル製ファイバを用いた場合の伝搬光強度 (実験値) の比較

による光の散乱・吸収のために光強度が大きく減衰した（光伝搬シミュレーション算出値）。それに対し、ハイドロゲル製ファイバを用いた場合、ハイドロゲル中を光が伝搬することで減衰が抑えられることが確認された（光伝搬モデル実験値）。各媒質の屈折率に着目すると、tetra-PEG gel の屈折率は Refractive index (RI) = ~1.34 であるのに対し、生体組織の屈折率は RI = ~1.45 であり、より高い屈折率を有している。そのため、ハイドロゲル製ファイバをコア・クラッド構造とすることで、生体組織中での光の伝搬効率が向上すると考えられる。

本研究期間の2年目は、主に光通信用埋植型 LSI チップの開発及び、生体内光通信の実証研究を進めた。以下に詳細を記述する。

まず、生体計測情報の光による読み出しを可能とする光通信用埋植型 LSI チップの設計及び機能評価を行った。図 3a に光通信用埋植型 LSI チップの写真を示す。光通信用埋植型 LSI チップは、生体計測用イメージセンサ回路、クロック生成回路、イメージセンサで取得した生体画像を外部出力するためのパルス幅変調 (PWM: Pulse Width Modulation) 回路から構成される。内部生成した三角波 (V_{Triangle}) とイメージセンサ各画素からのアナログ出力 (V_{Analog}) を比較することで、イメージセンサ各画素で計測された輝度値をパルス幅変調した。PWM 信号 (V_{PWM}) として出力する。光通信用埋植型 LSI チップの動作確認を行い、図 3b にイメージセ

ンサへの入射光強度（輝度値）に対する出力信号のパルス幅を示した。各画素の輝度値がパルス幅変調された PWM 信号として出力されていることが確認された。先述した光通信用埋植型 LSI チップを用い、出力された PWM 信号で LED を変調駆動することで、生体計測情報（画像情報）の光による出力が可能となる。ハイドロゲル製ファイバを介した光通信を試験するために、光通信用埋植型 LSI チップと光出力用の LED で構成される送信デバイスと、受光用フォトダイオード (PD) 及び I-V 変換回路で構成される受信デバイスを作製した（図 4a）。また、受信信号（PWM 信号）より伝送

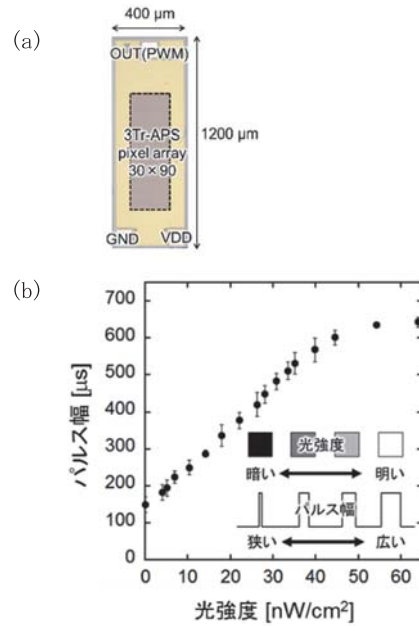


図 3 (a) 光通信用埋植型 LSI チップの写真 (b) イメージセンサへの入射光強度と出力パルス幅の関係

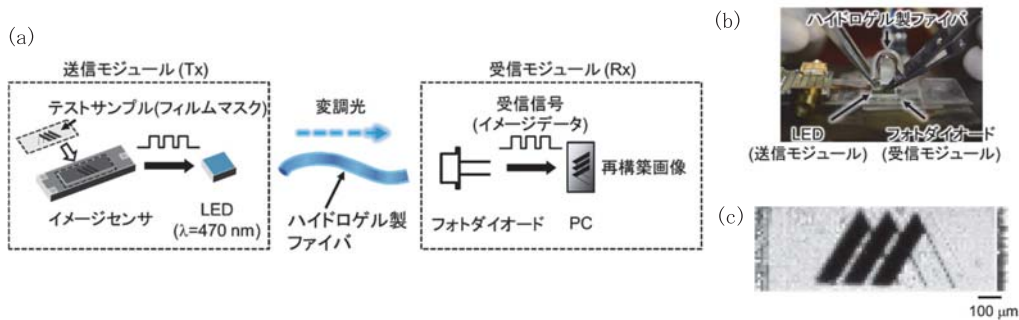


図 4 (a) 送信デバイスと受信デバイスで構成される光通信の実験系の概要図 (b) ハイドロゲルを用いた実験系の写真 (c) 埋植型 LSI チップが取得したフィルムマスクの伝送画像

された画像を再構成するプログラムを開発した。図 4b に光通信の実験系を示す。屈曲させたハイドロゲル製ファイバを介した光通信を試験した。試験用の撮像対象には、フィルムマスクを用いた。図 4c に光通信による伝送結果を示す。埋込型 LSI チップが取得したフィルムマスクの撮像画像が伝送され、ハイドロゲル製ファイバを介した光通信による情報伝送が可能であることが確認された。

今回試験した画像転送速度は、0.35 frame/sec (2700 pixels/frame) であり、比較的低速でのデータ転送であったが、これは使用した埋植型 LSI チップに搭載したイメージセンサのフレームレートに依存したものである。先行研究では、経皮的な手法での生体内光通信による高速通信 (~100 Mbps) が報告されており、本研究で開発したハイドロゲル製ファイバを生体内での光導波路として用いる生体内光通信手法についても、高速通信デバイスへの適用が可能であると考えられる。本研究で開発したハイドロゲル製ファイバは、既存の光ファイバと比較して、生体組織に近い柔軟性を有する。既存の光学素子材料であるガラス材料、プラスチック材料、エラストマー材料は、生体組織の機械的特性 (Young's modulus=1-50 kPa for brain) と比較して非常に硬く、生体組織のような柔軟性を持たない。材料の生化学的特性のみならず、こうした生体組織とデバイス材料の間に存在する機械的特性のミスマッチは、埋植型デバイスによる生体組織の損傷の原因となり得る。ハイドロゲルを材料とする生体埋植可能なハイドロゲル製ファイバは、生体組織と同程度の柔軟性及び高い生体親和性を有する。特に、今回開発した tetra-PEG gel 製のファイバは、比較的高強度で壊れにくく、従来のハイドロゲル製デバイスの弱点であった脆弱性を克服するものと期待される。

[今後の研究の方向, 課題]

本研究では、生体内での光導波路となるハイドロゲル製ファイバと埋植型 LSI チップを用いた生体内光通信技術について研究を進めた。まず、生体埋植が可能なバイオ光学素子であるハイドロゲル製ファイバの作製技術を確立した。ハイドロゲル製ファイバの光伝搬特性について生体内埋植モデル実験により評価し、生体内での光導波路としての有用性が示された。そして、生体計測情報の光出力を可能とする光通信埋植型 LSI チップを開発し、ハイドロゲル製ファイバを用いた光通信による情報伝送を原理実証した。生体との親和性の高いハイドロゲル材料技術と、高集積化・小型化を可能とする LSI チップ技術の融合により、生体と親和して生体内で光により計測・通信する手法が確立されれば、光を利用するバイオメディカルデバイス技術の発展に貢献することが期待される。

[成果の発表, 論文等]

- 1) Hiroaki Takehara, Hajime Hayami, Kengo Nagata, Yasumi Ohta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, "Implantable micro-sized image sensor for data transmission with intravital optical communication", *The Journal of Engineering*, 2, pp. 3 (2016). (doi: 10.1049/joe.2016.0311)
- 2) Hiroaki Takehara, Yuji Katsuragi, Hajime Hayami, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, "Implantable medical LSI-chips integrated with flexible and biocompatible hydrogel optical fibers", 2016 International Conference on Flexible and Printed Electronics (ICFPE 2016), September 7, 2016.
- 3) Hiroaki Takehara, "Hydrogel-based optical devices for light delivery inside tissues", The 33rd International Conference of Photopolymer Science and Technology Materials & Processes for Advanced Microlithography, Nanotechnology and Phototechnology (ICPST-33), June 22-24, 2016.
- 4) 桂木優治, 速水一, 竹原宏明, 野田俊彦, 笹川清隆, 徳田崇, 太田淳, "ハイドロゲル光導波路の開発と生体内光通信への応用", 応用物理学会秋季学

- 術講演会, 11p-D6-5, 2016年9月16日.
- 5) 竹原宏明, 桂木優治, 速水一, 野田俊彦, 笹川清隆, 徳田崇, 太田淳, “ハイドロゲル製ファイバと埋植型 LSI チップを用いた生体内光通信技術”, 平成 28 年 E 部門総合研究会バイオ・マイクロシステム研究, BMS-16-014, 2016年6月30日.
- 6) 桂木優治, 須永圭紀, 竹原宏明, 野田俊彦, 笹川清隆, 徳田崇, 太田淳, “埋植型デバイスの導入に向けたハイドロゲルの光学特性評価”, 応用物理学会春季学術講演会, 20p-W331-5, 2016年3月20日.