

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6329628号
(P6329628)

(45) 発行日 平成30年5月23日 (2018. 5. 23)

(24) 登録日 平成30年4月27日 (2018. 4. 27)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 B 5/04 (2006. 01)	A 6 1 B 5/04 A
G O 1 N 27/30 (2006. 01)	G O 1 N 27/30 A
A 6 1 B 18/22 (2006. 01)	A 6 1 B 18/22
A 6 1 B 10/00 (2006. 01)	A 6 1 B 10/00 E

請求項の数 12 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2016-526742 (P2016-526742)	(73) 特許権者	510121547
(86) (22) 出願日	平成26年7月16日 (2014. 7. 16)		フォンダツィオーネ・イステイトゥート・
(65) 公表番号	特表2016-535263 (P2016-535263A)		イタリアーノ・ディ・テクノロジャ
(43) 公表日	平成28年11月10日 (2016. 11. 10)		FONDAZIONE ISTITUTO
(86) 国際出願番号	PCT/IB2014/063147		ITALIANO DI TECNOLOGIA
(87) 国際公開番号	W02015/008233		イタリア、イー16163ジェノヴァ、ヴ
(87) 国際公開日	平成27年1月22日 (2015. 1. 22)		ィア・モレゴ30番
審査請求日	平成29年6月2日 (2017. 6. 2)	(73) 特許権者	507044516
(31) 優先権主張番号	T02013A000603		プレジデント アンド フェローズ オブ
(32) 優先日	平成25年7月17日 (2013. 7. 17)		ハーバード カレッジ
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
			138, ケンブリッジ, クインシー
			ストリート 17

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 パターン化された光学窓を多重かつ独立的にアドレス指定するための光遺伝学的ツール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

長手軸に沿って光を運びかつ前記運ばれる光が通って導波管からアウトカップリングされる複数の光学窓（10）を含む導波管（1）を備える、多点光配送デバイスであって、前記導波管は、前記光学窓が沿って分布される先細の領域（5）を備え、

各光学窓は、前記光学窓がマッチングされる、前記運ばれる光の伝搬モードの特定の部分集合をアウトカップリングすることを特徴とする、多点光配送デバイス。

【請求項 2】

前記複数の光学窓は、前記導波管の前記先細領域の側面上に形成される少なくとも1つの光学窓を含む、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 3】

前記複数の光学窓は、前記導波管の前記先細領域の先端（7）上に形成される1つの光学窓をさらに含む、請求項 2 に記載のデバイス。

【請求項 4】

前記先細の領域は、 1° から 10° までの間の先細角度を有する、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 5】

前記先細の領域は、 3° から 6° までの間の先細角度を有する、請求項 4 に記載のデバイス。

【請求項 6】

10

20

前記光学窓のうちの少なくとも1つは、合剤（D1、D2、D3）を包含するためのリザーバとして構成され、

前記合剤は、前記光学窓によりアウトカップリングされる光によって光学的に投与可能である、請求項1ないし5のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項7】

前記導波管は、単一の光ファイバである、請求項1ないし6のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項8】

前記デバイスは、感光性の物質または環境を照明するために提供され、かつ前記導波管（1）へ結合される、前記照明される物質または環境からの電気信号を記録するための電極アレイ（20；30、31）に関連づけられる、請求項1ないし7のいずれか一項に記載のデバイス。

10

【請求項9】

前記電極アレイは、前記先細領域の側面上に配置される、請求項8に記載のデバイス。

【請求項10】

前記デバイスは、ニューロン組織内に埋込み可能なニューロン・インタフェース・ツールである、請求項1ないし9のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項11】

前記デバイスは、光に感応する組織または生体系内に埋込み可能な光遺伝学的デバイスである、請求項1ないし9のいずれか一項に記載のデバイス。

20

【請求項12】

前記デバイスは、内視鏡検査またはレーザを使用する外科手術のためのデバイスである、請求項1ないし9のいずれか一項に記載のデバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、長手軸に沿って光を運びかつ運ばれる光が通って導波管からアウトカップリングされる複数の光学窓を含む導波管を備える、多点光配送デバイスに関する。

【背景技術】

【0002】

30

このようなデバイスは、ニューロン組織を用いる試験管内実験および生体内実験または医療用途の双方のために活用される光遺伝学的ツールとして使用される場合がある。このような実験において、特定のニューロンは、感光性タンパク質を表わすための標的にされ、または感光性化合物に暴露される。感光性タンパク質の例には、ニューロンの電気的および生化学的状态を変える、または特定の酵素を活性化または抑制するタンパク質が含まれる。感光性化合物は、光に暴露されると神経伝達物質、二次メッセンジャまたは神経修飾物質等の活性化化合物を放出する小分子を含む。したがって、ニューロンの電気的、生化学的およびシグナリング状態は、典型的には可視スペクトル範囲において、または近赤外において、光刺激により調整されることが可能である。古典的な電気的または薬理学的刺激を凌ぐ光刺激の主たる優位点は、1つ（または複数）の遺伝学的に画定されたニューロン集合を高い時間的かつ空間的精度で選択的に活性化または不活性化する可能性にある。これは、近傍の細胞を非感受性にしたままで特定のニューロンに感光性タンパク質を供給できる遺伝学的手法によって達成されることが可能である。これに対して、電気的または薬理学的刺激は、概して、電極先端の近くに位置決めされる全ての細胞に影響を与え、細胞精度に欠ける。

40

【0003】

脳組織における光刺激は、トリガされるニューロン活動の電気的記録と同時に実行されることが多い。生体内実験において、一般的な光遺伝学的ツールは、電気的読出しのための単電極または多電極読取りシステム（単一のマイクロワイヤ、4電極管、シリコンシャフト上に加工される多電極アレイ、他）との組合せで脳内を可視光で照らすために使用され

50

る光ファイバである。これらのツールは、別々に管理され、かつ神経反応は、光刺激領域の近くで、かつ光刺激領域の遠くから監視されることが可能である。近年、1つの埋込み可能ツール内に光変調と電氣的記録とを組み合わせる完全一体式デバイスが開発され、よって、小型化が進み、かつ外科的な介入ステップが減っている。

【0004】

複雑な神経回路の挙動を理解し、かつ単一の実験で収集されるデータ量を増やすためには、多チャンネル記録が極めて重要である。しかしながら、標準的なデバイスにおいて、光は、脳内へ、脳の1つの決められた部位にしか光を送ることができない単一の光ファイバによって届けられる。したがって、多数の記録チャンネルに、同等量の光を届ける点が伴わず、高度な空間分解能で検出できる電氣的活動に不整合が生じ、一方で、光励起の空間的選択性も少ない。よって、励起される部位をリアルタイムで動的に選択する可能性は、現時点で利用可能なデバイスのパフォーマンスを増強することになり、神経回路のより柔軟かつ強力な因果操作を可能にする。

【0005】

最近では、単一に統合された光励起／マルチ電氣的読出しシステムが、Anikeevaら(Nature Neuroscience、第15巻、163-170ページ、2012年、doi:10.1038/nn.2992)およびWangら(Journal of Neural Engineering、第9巻、016001ページ、2012年、doi:10.1088/1741-2560/9/1/016001)において報告されている。Anikeevaらでは、単一の多モードファイバを用いて光が運ばれ、同時にその側面に4つの4極管が接着されて光ファイバの先端より先へ300 μ m以上延び、照明される脳領域からの電氣信号を記録する。このシステムは、小型かつ軽量であって、自由に動く動物への長期的な埋込みに適する。しかしながら、この配置では、記録部位の局所化がファイバ先端に近い狭い脳領域に限定され、有効距離は、光強度によって決定される。脳組織内での光の吸収および散乱は、ファイバ先端からの距離の関数としての光強度の低減に繋がり、ファイバ先端から200-300 μ m以内に存在する電極先端は、高い光電ノイズによる被害に遭い、一方で1000 μ mより遠位のセンサは、概して、光照明の範囲外になる。したがって、有効範囲は、ファイバ先端から数百ミクロンに限定される。

【0006】

第2の手法は、二次元マイクロ電極アレイの中心に位置合わせされる、電氣的記録用の微細加工された30個のシリコン先端より成る先細の光ファイバを提案している。光ファイバの先細は、単に組織の損傷を防止するためである。また、ファイバは、追加的な電氣的記録部位を提供するために、金属層によって覆われることも可能である(Zhangら著、Journal of Neural Engineering、第6巻、055007ページ、2009年、doi:10.1088/1741-2560/6/5/055007も参照されたい)。電極間距離および最小電極-ファイバ距離は、微細加工によって決定される(提案されているデバイスでは、400 μ m)。光強度は、ファイバ先端からアレイにより近い電極まで、ニューロンを励起するように調節される。励起される脳の量は、この場合もやはり、放射される光出力を増大することによって拡大されることが可能であるが、遠くの記録部位に届くまで光強度を高めれば、より近い部位において電氣的アーティファクトが増大する結果となる。

【0007】

市販されているオプトロード(NeuroNexus)も、単一のシリコンシャフト上に加工される記録部位の線形アレイと、同アレイの上部に共線的に取り付けられる裸の光ファイバとを組み合わせている(Royerら著、European Journal of Neuroscience、第31巻、2279-2291ページ、2010年、doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07250.xも参照されたい)。この場合も同じく、電極／ファイバ先端距離は、光強度によって決定され、即ち、光電ノイズを回避するためには、距離が近いほど、より少ない光出力を必要とし、よ

って、励起される脳の量が低減される。典型的には、最近パッドからの中間的なファイバ距離 200 μm が、商業的標準として規定されている。

【0008】

したがって、単一の発光点源を基礎とするオプトロードには、多部位記録システムを組み入れるに当たって重大な限界があることは明らかである。多点光配送は、Zorzosら (Optics Letters、第15巻、4133-4135ページ、2010年、Optics Letters、第37巻、4841-4843ページ、2012年)、および Starkら (Journal of Neurophysiology、第108巻、349-363ページ、2012年) によって提案されている。Zorzosらによる手法は、アルミニウムで覆われる 45° の終端カットを有する光導波管の並列アレイを備え、よって、プローブ軸に対して垂直な 90° の光放射が得られる。各導波管は、異なる光源へ、または全ての導波管により共有される同じレーザ源へマイクロミラーデバイスによって別々に結合されることが可能であり、よって、二次元および三次元環境において別々の光刺激点を得られる。これらの刊行物では、電氣的記録に関する記述はないが、シリコンシャフトおよび複数の記録部位との統合が示唆されている。Starkらも、各単コア光ファイバが1つまたは複数の記録部位に関して異なるシリコンシャフトへ接着される、複数のダイオードファイバ・アセンブリの使用を提案している。この事例では、各ファイバが独立して励起され、かつ複数の波長および光出力の使用が可能である。これらの方策は共に、調査される脳の量における改良された光強度の分配を可能にするが、これは、複数の光源への回帰および複雑かつ煩わしいカップリング方策によって達成される。

【0009】

国際公開第2011/057137号は、異なる脳領域を標的にすることができる導波管神経インタフェースデバイスを開示している。これは、これまでに述べた研究の幾つかの組合せを基礎とし、かつ、デバイス構成の広範な可能性を包含する。具体的には、導波管の長手軸から遠位へ光を配向し直すために、導波管上および／または光ファイバ上へ光配向エレメントが設けられる。これらのエレメントは、デバイスを包囲する組織の特定ゾーンの照明を可能にし、かつ当該発明者らが述べているように、「光を屈折し、反射し、集束しおよび／もしくは散乱させる、ならびに／またはあらゆる適切な光操作を実行する1つまたは複数の機能を含む幾つかの変形例のうちの1つまたはそれ以上」であることが可能である。即ち、導波管の目的は、単に光を反射エレメントまで運ぶことであるが、光は、導波管上に実現される光配向エレメントによって配向し直されかつ／または操作される。国際公開第2011/057137号によれば、導波管は、組織の損傷を減らすために先細にされることも可能である。

【0010】

国際公開第2011/057137号が開示しているデバイス構成は、特に、導波管に多数の光配向エレメントが装備されなければならない場合に、幾分複雑かつ煩わしいものであり得る。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】 国際公開第2011/057137号

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】 Anikeevaら著、Nature Neuroscience、第15巻、163-170ページ、2012年、doi:10.1038/nn.2992

【非特許文献2】 Wangら著、Journal of Neural Engineering、第9巻、016001ページ、2012年、doi:10.1088/1741-2560/9/1/016001

【非特許文献3】 Zhangら著、Journal of Neural Engine

10

20

30

40

50

ering、第6巻、055007ページ、2009年、doi:10.1088/1741-2560/6/5/055007

【非特許文献4】Royerら著、European Journal of Neuroscience、第31巻、2279-2291ページ、2010年、doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07250.x

【非特許文献5】Zorzósら著、Optics Letters、第15巻、4133-4135ページ、2010年

【非特許文献6】Zorzósら著、Optics Letters、第37巻、4841-4843ページ、2012年

【非特許文献7】Starkら著、Journal of Neurophysiology、第108巻、349-363ページ、2012年 10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

したがって、本発明の1つの目的は、既存のデバイスの欠点を克服する多点光配送デバイスを提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0014】

この目的に従って、本発明は、前記導波管が、前記光学窓が沿って分布される先細の領域を備え、かつ、各光学窓が、前記光学窓がマッチングされる、運ばれる光の伝搬モードの特定の部分集合をアウトカップリングする、当初規定したタイプのデバイスを提案する。 20

【0015】

本発明による光配送デバイスは、先細光ファイバのモード選択を基に築かれるモード逆多重化原理を基礎とする。先細にする目的は、先細の領域上に実現される光学開口が、周囲環境において伝搬モードの部分集合がアウトカップリングできる場所である点を画定する一方で、ファイバの遠位端へ投入されるモードを選択しかつ修正することにある。結果として、本発明においては、単一のファイバを活用して、光配向エレメントではなく主に導波管自体により、光を、光を操作する複数の光学窓へ独立的にアドレス指定することができる。この特徴は、例えば光遺伝学的実験および用途におけるような、小型サイズおよび単純な構造が望まれる場合に、この上なく重大である。 30

【0016】

本発明によるデバイスのさらなる優位点は、下記の通りである。

— 単一の光ファイバが使用される場合であっても、光学窓の独立的なアドレス指定が可能であること、

— 多点発光挙動を維持しながら、侵襲性を最小限に抑えること、

— 同じシャフトまたは隣接するシャフト上に電極および発光エレメントが実現する場合に、光電ノイズを最小限に抑えること（神経インタフェースデバイスを介して入手される信号に与えるベクレル効果の影響を低減し、かつ神経インタフェースデバイスにおけるデータ収集の精度を向上させる）、 40

— 配線要件を最低限に抑える。

【図面の簡単な説明】

【0017】

添付の図面を参照する、単に非限定的な例として行う以下の詳細な説明において、提案デバイスのさらなる特徴および優位点を提示する。

【図1】本発明による多点光配送デバイスを示す略断面図である。

【図2】図1のデバイスを組み込んだ光遺伝学的ツールを示す斜視図である。

【図3】図1のデバイスを組み込んだ光遺伝学的ツールの第2の実施形態を示す斜視図である。

【図4(a)】先細の光ファイバ上の2つの光学窓を示すSEM俯瞰図である。第1およ 50

び第2の窓は、各々、ファイバ先端から $300\mu\text{m}$ (L) および $900\mu\text{m}$ (H) 離れている。

【図4 (b)】ファイバ軸に対して垂直にミリングされた正方形 (パネル (b)) の光学窓のSEM顕微鏡写真である。

【図4 (c)】ファイバ軸に対して垂直にミリングされた円形 (パネル (c)) の光学窓のSEM顕微鏡写真である。

【図4 (d)】実験に用いた光学的配置を示す。

【図4 (e)】マウスの冠状脳切片および挿入された光ファイバの白色フィールド画像である。脳切片は、フルオレセインでマーキングされている。

【図4 (f)】 $\theta = \theta_1 = 7^\circ$ の励起された組織領域の蛍光画像である。案内された光は、主として先端により近い穴から発せられる。

【図4 (g)】 $\theta = \theta_2 = 11^\circ$ の励起された組織領域の蛍光画像である。案内された光は、主として先端より遠い穴から発せられる。

【図4 (h)】脳切片へのファイバの効果的な挿入を保証するために広範なフィールド照明により入手されるパネル (d) の片われを示す。

【図5 (a)】図2に表示されている実施形態に従って実現されたオプトロードの光学顕微鏡画像を示し、細胞外記録用に設計された線形電極アレイの側に構造化された光ファイバが配置されている。先細ファイバ上の光学窓は、記録用パッドの真上の領域に光を当てるように配向されている。

【図5 (b)】(a)で報告されている、脳定位固定化された遺伝子導入マウスに埋め込まれたデバイスを用いて入手された、 $\theta = 3^\circ$ のスパイクレート・ヒストグラムである。

【図5 (c)】(a)で報告されている、脳定位固定化された遺伝子導入マウスに埋め込まれたデバイスを用いて入手された、 $\theta = 8^\circ$ のスパイクレート・ヒストグラムである。

【図6 (a)】ある動作位置において示される、図1のデバイスを組み込んだ薬剤投与システムを示す略断面図である。

【図6 (b)】別の動作位置において示される、図1のデバイスを組み込んだ薬剤投与システムを示す略断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

図1を参照すると、本発明による多点光配送デバイスが示されている。本デバイスは、導波管1を備え、その断面が図1に示されている。この導波管は、従来的にコア2とクラッディング3とを備える光ファイバである。導波管1は、長手軸に沿って、光源へ結合されるように適合化される遠位端 (図1には示されていない) と、近位端5との間を延びる。光源により射出される光は、導波管1によってその長手軸沿いに運ばれ、導波管1の近位端5によってアウトカップリングされる。近位端5は、導波管1の先細領域であって、導波管1の残りの部分に隣接する先細のベース6と先細の先端7との間を延びる。この先細の領域は、好ましくは、 1° から 10° までの間、好ましくは、 3° から 6° までの間の先細角度を有する。導波管の先細領域5は、反射性コーティングで被覆される。先細領域5沿いには、複数の光学窓10が形成される。

【0019】

図1のデバイスは、ニューロン組織または任意の感光性物質または環境の異なる領域を選択的かつ動的に標的とすることができる光遺伝学的ツールとして使用されてもよい。これは、適正に設計された光学窓によって、規定された伝搬モードの部分集合のみを周囲組織内に放射する、微小構造かつ先細にされた光ファイバのモード選択性を基礎とする。

【0020】

所定の伝搬モード集合 $\{s_1, \dots, s_N\}$ は、外部光源によって光ファイバ1内へ注入される。これらのモードは、高度に反射性の物質で覆われる先細領域5まで伝搬する。先細への進入時、各モードは、真っ直ぐなコアクラッディングファイバ1において許容された全てのモードが先細ではもはやサポートされないことに起因して、モード操作および選択プロセスを受ける。具体的には、先細の直径が低減するほど、先細の先端7へ向

10

20

30

40

50

かって伝搬するモードの数は減る。伝搬するモードの周囲環境へのアウトカップリングを許容するために、先細に沿って、かつ／またはその先端上に光学窓10が実現される。各光学窓10は、先細領域の外面上に形成されるリセスを原則的に備え、かつ、用途に依存して、反射性コーティングの一部を除去することにより、または先細の一部をも穿孔することにより達成される。概して、光学窓は、案内されるモードの幾分かを周囲環境にアウトカップリングすることができるあらゆるシステムであることが可能である。実際に、既に文献において提示されている光学的方策も、アウトカップリングされるモード部分集合を画定すべく単一の各窓上または単一の各窓内に実装されることが可能である。一例として、光学窓の隣に、一次元、二次元または三次元的なフォトニック結晶構造体、ナノ構造メタマテリアルまたはプラズモンアンテナ／共振器が生成されることが可能である。

10

【0021】

提案手法の主要な特徴は、 i 番目の窓は、それが整合される案内モードの部分集合 $S_i = \{s_m, \dots, s_n, \dots, s_g\}$ のみをアウトカップリングし、一方で、残りの放射線は、依然として、先細により行われるモード選択を受けることにある。各窓10においてアウトカップリングされるモードの数およびタイプ、ならびに部分集合のアウトカップリング効率は、下記を含むデバイスの、および窓自体の幾つかの構造パラメータに依存する。

- ファイバ1のコア／クラディングのサイズおよび開口率、
- 先細領域5の角度および長さ、
- 窓10の形状、横寸法および深さ、
- 窓10の先細ベース6からの距離。

20

【0022】

これらのパラメータを工作することにより、主に1つの窓10からの特定のモード部分集合のアウトカップリングを達成すべく構造体を設計することができる。これにより、ファイバの先細を基礎とするモードデマルチプレクサが作成される。結果として、ファイバ1のコア／クラディング部分へモード部分集合 S_i のみを注入することにより、周囲環境における放射は、主として i 番目の窓から達成される。さらに、注入が部分集合 S_i と S_j との間で切換されれば、放射は、 i 番目の窓と j 番目の窓との間で切り替わり、よって、先細を囲む組織の異なる2領域における動的な光配送が可能にされる。複数の導波管ではなく、1つのファイバを用いる異なる光点間の動的な切換は、単一の光源がシステムへ結合されることを可能にし、よって、注入要件が単純化される。さらに、ファイバ入力における規定されたモード部分集合の注入は、主に幾何光学的考慮事項を基礎とする極めて単純な光学的ソリューションによって達成されることが可能である。この方策が、依然として、ニューロン活動を刺激しかつ／または抑止するために異なる導波管の同時的使用を可能にすることは、注目に値する。

30

【0023】

アウトカップリングされる光のモード挙動を制御する能力は、放射方向の良好な制御を可能にし、調査されるべき脳の量に従って、導波管軸に対する垂直および／または平行放射（即ち、各々側面窓および／または先端窓を介する放射）を有効化する。また、動作波長に従った光学窓の形状および位置の制御も、干渉縞の生成に活用されることが可能である。

40

【0024】

多点放出式単ファイバデバイス1は、任意の幾何学的形状を有する1つまたは複数の記録システムへ結合されることが可能であって、一例が、シャフト21により支持される記録用電極アレイ20と、単ファイバデバイス1およびシャフト21および電極アレイ20への電気接続部へのサポートを提供する支持ユニット23と、を示す図2に報告されている。Wangらによって提案されているものに類似する1つまたは複数のマイクロワイヤ、4極管および二次元微細機械加工アレイは、本発明によるデバイスと一体化されることが可能である。具体的には、ファイバの先細上に蒸着される反射性コーティングが適正に外部絶縁された後に、各光学窓の近くに単一のマイクロワイヤまたは4極管を置いてファイバへ接着することができ、または、ファイバ自体の上に、独立した金属製記録パッド3

50

0（各光学窓に1つ）および外部接続用金属経路31より成る電気接点を直に加工することができる（例えば、図3を参照されたい）。さらなる選択肢としては、（NeuroNexusから市販されているアレイと同様に）記録部位の線形アレイの背面に単一のファイバを接着することができ、かつシリコンシャフト内に貫通穴を下方へと記録部位に近い背面で接続された先細ファイバまでミリングすることができる。多記録および多放出性の統合された光遺伝学的ツールに関するこれらの、およびさらなる選択肢は、提案している光学システムの多用性を所与として可能である。また、各記録部位をカスタム放出点によってアドレス指定することでさえも可能である。放射波長、放射パターンおよび光強度は、金属パッド自体の直接的照明を減じながら、記録部位の近傍における少数のニューロンの正確な刺激（または抑止）を達成すべく調整されることが可能である。

10

【0025】

重要な点として、光学窓は、ファイバの先細5に沿って脳領域の様な光励起を達成するように工作されることが可能である。これは、単一の光ファイバを用いる、かつ、そうでなければ光電アーティファクトおよび有害な組織加熱を引き起こし得るより高い入力電力を頼むことのない、より広い量の脳の刺激を可能にする。さらに、記録部位の直接的照明を回避するように各窓の放出特性を適正に工作することは、入力電力の低減要件と相まって、光刺激の間の記録される電気的活動の信号対雑音比を光電ノイズの低減により著しく向上させることができる。これは、より少数のニューロンで構成される特定のサブネットワークを光学的に活性化／不活性化する一方で、広いニューロンネットワークへの問合せを可能にする。例えば、特定の層を活性化または不活性化しながら、脳の新皮質の全層を通じた記録を行なうことも可能であると思われる。

20

【0026】

多部位刺激に関する本発明のさらなる優位点は、それが小型であることにあり、これにより、挿入の間のニューロンの損傷は、最小限に抑えられる。実際に、先細のファイバは、重大な組織損傷を回避すべく鋭利かつ滑らかであるように設計され、同時に、脳内へ正しく挿入できるだけの堅さおよび直線性を有する。さらに、先細の光ファイバと電気的記録システムとの一体化は、光源および記録用電極が一定の関係性で互いに結合されることを含意し、故に、励起および記録点の相対的な位置合わせは、事前に設定され、よって、後続の解析において推測する必要がない。

【0027】

実験室において、先細ファイバを基礎とする多点放出モード復調器のプロトタイプを開発し、かつ特徴づけを行った。多モード光ファイバ（コア直径 $50\mu\text{m}$ 、クラッド径 $125\mu\text{m}$ 、コアの屈折率 $n_1=1.464$ 、クラッド径の屈折率 $n_2=1.448$ 、開口率 $N.A.=0.22$ 、先細角度 1° から 10° まで、好ましくは、 3° から 6° までの間、金反射コーティングの厚さ 300nm 、先細先端の開口直径 200nm （図4（a）におけるSEM顕微鏡写真参照））は、Nanonicsから購入した。光学窓を実現するために、Tomahawk FIBカラムを装備する結合されたFIB/SEM（Focused Ion Beam/Scanning Electron Microscope）システム、即ちFEI（登録商標）Helios（商標）NanoLab（商標）600i Dual Beam（商標）、内に光ファイバを挿入した。各窓について、面積 $20\mu\text{m}\times 20\mu\text{m}$ をGa+イオンビームでファイバ軸に対して垂直に走査し（加速度ポテンシャル 30keV 、プローブ電流 9.3nA 、滞留時間 $1\mu\text{s}$ 、処理時間 14分 ）、約 $6\mu\text{m}$ の加工深さを達成した。

30

40

【0028】

この概念の立証のために実現された2つの光学窓、以後LおよびHと称する、を各々、先細の先端7から $300\mu\text{m}$ および $900\mu\text{m}$ の距離にパターンニングした（図4（a）参照）。以下の論考は、正方形の窓（図4（b））に関連して行うが、FIBミリングによって他の形状も実現されることが可能である（例えば、図4（c）に表示されている円形の開口を参照されたい）。先に述べたように、ファイバの先細は、伝搬モードおよび消失性モードの選択を実行し、モードの次数が高いほど、先細内へのその伝搬長さは短い。実

50

際に、先端直径が十分に小さいものであれば、基本モードのみが先細端部に達し、他のモードは全て、消失性になる。結果として、上位モードは、先端からかなり離れた先細部分で伝搬するが、下位モードは、先細の先端により近い部分に到達することができる。

【0029】

ファイバのコアクラッド部分へ注入されるモードは、図4(d)に表示されているように、ファイバの遠位端における入力結合角度 θ の調整を基礎とする単純な光学的ソリューションによって制御される。その最も単純な形式において、光学的セットアップは、固定鏡(M1)と、その位置が入力結合角度 θ (図4(d))を画定する滑動鏡(M2)とによって構成される。鏡M2がホーム位置にあるとき、レーザービームは、光学放射線を光ファイバ軸へ同軸的に集束する平凸収束レンズL1に対して垂直にその中心を通って進む。代わりに、この鏡が光軸に沿って移動されれば、焦点合わせは、異なる角度 θ で発生する。

【0030】

画定された脳領域において光を動的に届ける提案デバイスの有効性を試験するために、図4(e)に表示されている明視野像に示されているように、構造化された先細を厚さ300 μm のマウス冠状脳切片に挿入した。脳切片は、フルオレセイン分子(発光波長、約530nm)で予めラベル付けしておき、励起レーザ(波長、 $\sim 473\text{nm}$)を様々な θ においてファイバに結合した。

【0031】

実験セットアップの光ファイバは、約2163モードをサポートし、その各々が伝搬ベクトル k_j を有する。ここで、 j は、モードの次数である。 j 番目のモードによる導波管内への伝搬は、入力結合角度 θ によって誘導される。各モードがファイバ内へと励起される際の効率、 j 番目のモード関数と入力放射との重なり積分に比例する。 θ の修正により、 j 番目の重なり積分が修正され、よって、下記のように、案内されるモード間に光強度再分配が達成される[S. K. Khijwaniaら著、Fiber and Integrated Optics、29、62-75(2009年)]。伝搬ベクトルを、軸方向成分と横方向成分との和、即ち、 $k_j = k_{jT} + k_{jA}$ であるものとする。概して、 $k_{jT} \leq k_{(j+1)T}$ であり、かつモードの次数が高いほど、割合 k_{jT}/k_{jA} は高い。励起されたモードは全て、先細部分のベースにまで伝搬し、その時点で、その挙動が、伝搬定数の実数部および虚数部の双方で著しく修正される。実際に、先細は、もはや励起された全てのモードを光ファイバ内へとサポートせず、モードの次数が高いほど、先細へのモード伝搬距離は短くなる。さらに、 k_{jT} は、先細に沿った位置の関数であり、導波管の直径が低減するにつれて増大する。

【0032】

$\theta = \theta_1 = 7^\circ$ のとき、励起モードは、 k_{jT} が窓Hのそれより高い窓Lが実現されている先細部分に達する。図4(f)に示されているように、注入されたモード部分集合は、開口Lから周囲環境内へアウトカップリングすることができるが、Hからもごく僅かな光の漏れが観察される。 θ が増大すると、上位モードが選好的に励起されることから、Lに達するモードの数は減る。しかしながら、上位モードは、先細のより短い伝搬距離で高値の k_{jT} に達し、よって、大部分の光は、図4(g)に報告されている画像により実証されるように、窓Hにおいてアウトカップリングされる。

【0033】

生体内の試験および埋込みを、図5(a)に表示されているように、ニューロン信号の細胞外記録を行うべく構造化された先細の脇に電極アレイを配置することによって実行した。本事例では、7つの光学窓を、全て先細に沿って開放した。このデバイスの生体内試験を、覚醒している脳定位固定化された遺伝子導入マウスの脳内で、幅数ミリメートルの開頭によりファイバを挿入して行った。図5(b、c)は、この生体内試験の試料結果を示していて、 $\theta = 3^\circ$ では、ファイバ先端の近くに置かれた電極(Ch1およびCh2)のみが光刺激を受けたニューロン信号を検出しているのに対し、 $\theta = 8^\circ$ では、光刺激ニューロン活動が先細の先端から遠位(電極Ch3上)へ移動している。

【0034】

また、多波長発光についても、異なる2つの方策を用いて試験した。第1の方策では、ファイバの遠位端に異なる波長のレーザを異なる入力結合角度で結合し、よって、各光学窓で特定波長のアウトカップリングができるようにした。第2の手法では、PDMS／赤色発光コロイドナノ粒子のナノコンポジット（ $\lambda = 620\text{ nm}$ で発光するCdSe／CdSドット・イン・ロッドナノ粒子）を、PDMSモノマー内にコロイドナノ粒子を重量濃度8%で分散することにより作成した。光学窓の3つに液相混合物をドロップ鋳造し、室温の空气中で24時間硬化させた。ファイバに青色発光レーザを結合し、共焦点画像化によって発光特性を調査した。明らかに、青色入射光の割合を変えることにより、シールドされた窓から出る青色および赤色放射の相対的強度を調整することが可能である。また、強度比も、蛍光分散ナノ粒子の重量分率を変えることによって修正することができる。

10

【0035】

提案デバイスは、当初、研究および医療分野における神経状態の光遺伝学および光変調のためのツールとして考えられていたとはいえ、多点発光スポットを用いれば調査面積を広げる、またはその活動の並列化度を高める可能性もあることから、これは、光の局所化された放射に依存する基礎および応用物理学研究においてさらなる用途を見出すことができる（光ピンセット、近接場光学顕微鏡、他）。また、レーザ外科手術における用途も想定することができる。

【0036】

本発明によるデバイスの薬剤投与技術における用途の一例を、図6（a）および図6（b）に示す。

20

【0037】

慢性疾患または重大疾患を治療するための薬剤には、危険な副作用があり得ることが知られている。この問題に対する従来の解法は、治療されなければならない組織においてのみ投与され得るまで薬剤をマイクロカプセルまたはナノカプセル内に封入しておくことにより、薬剤との危険な相互作用から人体を守ることである。封入される薬剤を基礎とする化合物を、光を吸収すると分解するポリマーまたは他の物質内に実現することにより、薬剤投与は、光学放射線により可視波長および赤外波長の双方においてトリガされ得ることが実証されている。この目的に沿って、提案する多点発光デバイスは、脳深部領域等の特定の生体組織へ到達するための、かつ／または大脳皮質の特定の層に突き合わせるための光学的に投与可能な薬剤のキャリアとして使用されてもよい。既に論じたように、本デバイスは、先細光ファイバの外面上に実現される一連の光学窓より成る。光学開口のサイズおよび形状は、1つまたは複数の合剤D1、D2、D3による充填を容易にするように工作されることが可能であり、よって、薬剤リザーバとして作用する（図6（a）の略図を参照されたい）。モード逆多重化原理によって、ファイバにカップリングされる光は、図6（b）に略示されているように、充填される光学窓のうちの1つのみ（または幾つか）を通過することができ、よって、周辺組織の1つ（または幾つか）の領域においてのみ薬剤を届けることが可能にされる。各窓に異なる薬剤を満たすことができること、および開口間に光強度をカスタム配送すべく、ファイバの遠位端に注入されるモード部分集合を選択できることは、言及する価値がある。これにより、薬剤毎の投与量を調整することができるようになり、よって、異なる割合で放出される異なる薬剤を基礎として複雑な治療を設計する可能性が許容される。さらに、異なる波長で分解する化合物の実現が可能であることから、各窓は、ファイバの遠位端で注入される光の波長を修正することによってその投与が制御され得る2つ以上の薬剤で充填されることが可能である。

30

40

【図 1】

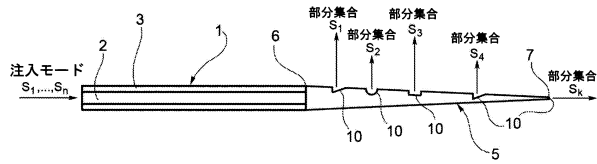


FIG. 1

【図 2】

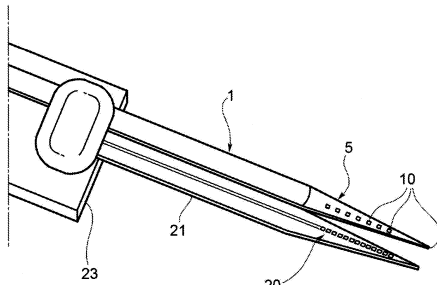


FIG. 2

【図 3】

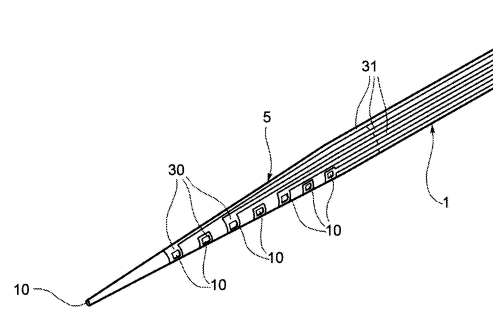


FIG. 3

【図 4】

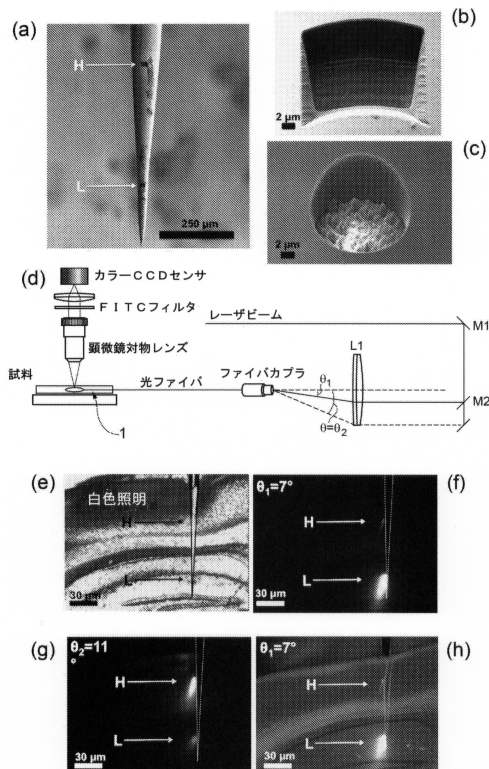


FIG. 4

【図 5】

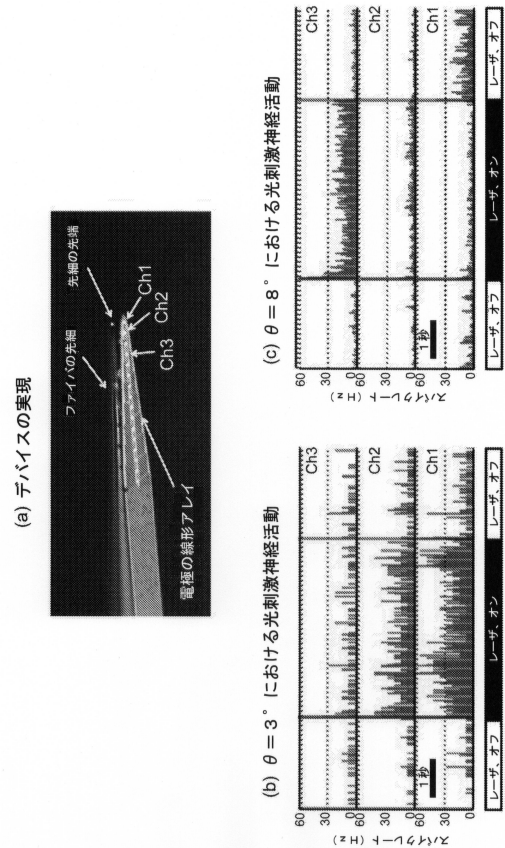


FIG. 5

【図 6】

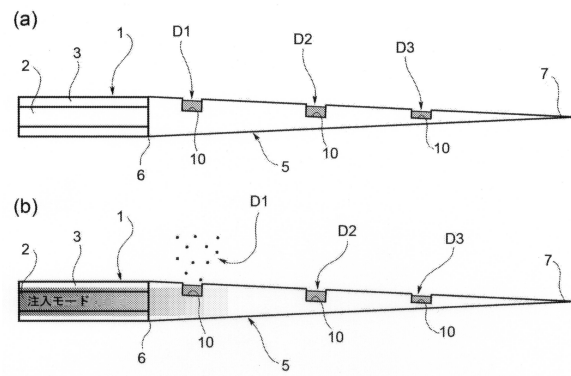


FIG. 6

フロントページの続き

- (74)代理人 110000796
特許業務法人三枝国際特許事務所
- (72)発明者 ピサネッロ フェルッチオ
イタリア国 アイー73100 レッチェ ヴィア ヴェッキア スルボ 44シー
- (72)発明者 マルチアドンナ ルイーダ
イギリス国 エヌ41エルイー グレーター ロンドン ロンドン キンバリー ガーデنز 9
2 グランド フロア
- (72)発明者 シレオ レオナルド
イタリア国 アイー73021 カリメーラ (レッチェ) ヴィア ガブリエリ 22
- (72)発明者 オールデンバーグ イアン アントン
アメリカ合衆国 02420 マサチューセッツ レキシントン バーリントン ストリート 1
6
- (72)発明者 ピサネッロ マルコ
イタリア国 アイー73040 フェッリーネディ アッリステ (レッチェ) ヴィア クロー
チェフィッソ 2
- (72)発明者 サバティーニ ベルナルド ルイス
アメリカ合衆国 02459 マサチューセッツ ニュートン エヴェレット ストリート 58
- (72)発明者 アサド ジョン エイブラハム
アメリカ合衆国 02445 マサチューセッツ ブルックライン アディントン ロード 11
8
- (72)発明者 デ ヴィットリオ マッシモ
イタリア国 アイー73100 レッチェ コルテ デイ ジュンニ 12

審査官 伊藤 裕美

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2011/0112591 (US, A1)
米国特許出願公開第2013/0030274 (US, A1)
米国特許出願公開第2013/0030352 (US, A1)
米国特許出願公開第2012/0287420 (US, A1)
特開2004-065372 (JP, A)
特開2007-185326 (JP, A)
特開2008-289850 (JP, A)
特表2008-520280 (JP, A)
特表平08-505803 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/04
A61B 10/00
A61B 18/22
G01N 27/00-27/10
G01N 27/14-27/404
G01N 27/414-27/49

专利名称(译)	用于多个独立寻址图案化光学窗口的光生成工具		
公开(公告)号	JP6329628B2	公开(公告)日	2018-05-23
申请号	JP2016526742	申请日	2014-07-16
[标]申请(专利权)人(译)	意大利学院科技基金会 哈佛大学校长及研究员协会		
申请(专利权)人(译)	方达梓Ohnet，因诺琴蒂基金会意大利语双涡轮增压器技术 哈佛大学校董委员会		
当前申请(专利权)人(译)	方达梓Ohnet，因诺琴蒂基金会意大利语双涡轮增压器技术 哈佛大学校董委员会		
[标]发明人	ピサネッロフェルッチオ マルチラドンナルイージ シレオレオナルド オールデンバーグイアンアントン ピサネッロマルコ サバティーニベルナルドルイス アサドジョンエイブラハム デヴィットリオマッシモ		
发明人	ピサネッロ フェルッチオ マルチラドンナ ルイージ シレオ レオナルド オールデンバーグ イアン アントン ピサネッロ マルコ サバティーニ ベルナルド ルイス アサド ジョン エイブラハム デ ヴィットリオ マッシモ		
IPC分类号	A61B5/04 G01N27/30 A61B18/22 A61B10/00		
FI分类号	A61B5/04.A G01N27/30.A A61B18/22 A61B10/00.E		
审查员(译)	伊藤弘美		
优先权	102013902175852 2013-07-17 IT		
其他公开文献	JP2016535263A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

包括波导 (1) 的波导 (1) 包括沿着纵轴承载光的多个光学窗口 (10) ，并且穿过的光通过所述光学窗口从波导向外耦合。波导包括锥形区域 (5) ，光学窗口沿着该锥形区域分布，并且每个光学窗口限定要传送的光的传播模式的特定子集，光学窗口与其匹配。响。点域1

(51) Int. Cl.			F I		
A 6 1 B	5/04	(2006. 01)	A 6 1 B	5/04	A
G O 1 N	27/30	(2006. 01)	G O 1 N	27/30	A
A 6 1 B	18/22	(2006. 01)	A 6 1 B	18/22	
A 6 1 B	10/00	(2006. 01)	A 6 1 B	10/00	E

請求項の数 12 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2016-526742 (P2016-526742)	(73) 特許権者	510121547
(86) (22) 出願日	平成26年7月16日 (2014. 7. 16)		フォンダツィオーネ・イステイトゥート・
(65) 公表番号	特表2016-535263 (P2016-535263A)		イタリアーノ・ディ・テクノロジャ
(43) 公表日	平成28年11月10日 (2016.11.10)		FONDAZIONE ISTITUTO
(86) 国際出願番号	PCT/IB2014/063147		ITALIANO DI TECNOLOGIA
(87) 国際公開番号	W02015/008233		OGIA
(87) 国際公開日	平成27年1月22日 (2015. 1. 22)		イタリア、イー16163ジェノヴァ、ヴ
審査請求日	平成29年6月2日 (2017. 6. 2)		ィア・モレゴ30番
(31) 優先権主張番号	T02013A000603	(73) 特許権者	507044516
(32) 優先日	平成25年7月17日 (2013. 7. 17)		プレジデント アンド フェローズ オブ
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		ハーバード カレッジ
			アメリカ合衆国 マサチューセツ オ2
			138, ケンブリッジ, タインシー
			ストリート 17
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 パターン化された光学素を多重かつ独立的にアドレス指定するための光遺伝学的ツール