

論文内容の要旨

博士論文題目

Small implantable CMOS fluorescence imaging device with compact processing system for the detection of nitric oxide

(生体内一酸化窒素測定のための小型埋植型 CMOS 蛍光イメージングデバイス及びポータブル制御システムに関する研究)

氏 名 Wuthayavanich Anek

(論文内容の要旨)

本論文は、マウス脳内に埋植可能で生体内一酸化窒素 (NO) イメージングのための小型埋植型 CMOS 蛍光イメージングデバイス及びそのポータブル制御システムの実現を目的とした研究である。NO は、神経伝達物質や血管拡張等生体にとって重要な役割を果たしており、特に自由行動下で NO の時空間ダイナミクスを計測することは生命科学や医学にとって極めて有用であると期待される。

自由行動下での NO 検出システム構築のために、生体内蛍光イメージングに必要なポータブル制御システムの設計と作製を行った。本論文では制御システム全体を USB インターフェイス化した。システム構成は、センサからの信号を ADC でデジタル信号に変換後、マイクロコントローラ(MCU)により USB 信号として出力される。システムの大きさ 5.2cm×2.3cm, 重量 8g の小型インターフェイス実現に成功した。

次に、NO 計測を実現する CMOS イメージングデバイスの設計を行い、実際にデバイスの試作と基本特性の確認を行った。試作したポータブル制御システムを用いた CMOS イメージングデバイスによる蛍光イメージング実験を実施した。まず本システムを *in vitro* 実験への応用した。センサ面上にヒト臍帯静脈内皮細胞を培養し、NO プローブとして DAF-FM DA を用いて 490nm の青色光で緑色蛍光 (中心波長 515nm) を励起し、検出に成功した。*in vivo* 実験では、腹側被蓋野での tyrosine hydroxylase-GFP (TH-GFP) の発現をマウス脳内に埋植した本センシングシステムで計測し、良好な蛍光像を得ることができた。これらの実験結果により、本ポータブルシステムが *in vitro*, *in vivo* ともに適用できることを示した。

以上のように、神経伝達物質や血管拡張等生体にとって重要な役割を果たす NO の検出を可能とする蛍光イメージングシステムとポータブル制御システムの開発を行い、それを用いた *in vitro*, *in vivo* システムの実証に成功した。これらの結果は、生命科学、医学の発展に貢献すると期待される。

(論文審査結果の要旨)

本論文は、マウス脳内に埋植可能で生体内一酸化窒素 (NO) イメージングのための小型埋植型 CMOS 蛍光イメージングデバイス及びそのポータブル制御システムの実現を目的とした研究である。

第1章では、本論文の目的と構成を述べている。

第2章では、生体内蛍光イメージング用デバイスに用いる CMOS イメージセンサの基本概念と動作について述べ、実際に試作したセンサの基本特性について記述する。次に、CMOS イメージングデバイスの NO 計測への適用方法とデバイス構造について述べる。

第3章では、生体内蛍光イメージングに必要なポータブル制御システムについて述べている。これまで開発された埋植型イメージングデバイスでは、イメージセンサからのアナログ出力を研究室作製の制御ボードでデジタル信号に変換後、PCI デジタル IO ボードにより PC へデータ取り込みを行っていた。この場合制御ボードの大きさが 21cm×17cm、また PCI インターフェイスを有するデスクトップ PC が必要であるため、システム全体の小型化が困難であった。

本論文では、このシステム全体を USB インターフェイス化した。システム構成は、センサからの信号を 16-bit ADC (あるいはマイコン内蔵 12-bit ADC、この場合は ADC の前段に増幅器が挿入) でデジタル信号に変換後、マイクロコントローラ (MCU) により USB インターフェイス信号として出力される。内蔵 ADC タイプで 5.2cm×2.3cm、重量 8g の小型インターフェイスを実現し

第4章では、第3章で試作したポータブル制御システムを用いた CMOS イメージングデバイスによる蛍光イメージング実験について述べている。まず本システムの *in vitro* 実験への応用について述べる。センサ面上にヒト臍帯静脈内皮細胞 (Human Umbilical Vein Endothelial Cell: HUVEC) を培養し、NO プローブとして DAF-FM DA を用いて 490nm の青色光で蛍光を励起した。NO プローブからの緑色蛍光 (中心波長 515nm) を本システムで検出することに成功した。*in vivo* 実験としては、腹側被蓋野 (ventral tegmental area, ventral tegmentum: VTA) での tyrosine hydroxylase-GFP (TH-GFP) の発現をマウス脳内に埋植した本センシングシステムで計測することを試みた。従来用いられてきた大型制御基板を用いた場合と同様な蛍光イメージング結果を得ることができた。これらの適用結果により、本ポータブルシステムが *in vitro*, *in vivo* ともに適用できることを示すことができた。

最後に、第6章では、各章の総括を行い、残された課題について議論し、今後の展開について述べている

以上のように、神経伝達物質や血管拡張等生体にとって重要な役割を果たす NO の検出を可能とする蛍光イメージングシステムとポータブル制御システムの開発を行った。

MCU による USB インターフェイスを完成させ小型システムを実現するとともに、それを用いた *in vitro*, *in vivo* システムの実証を行った。これらの結果は、生命科学、医学の発展に貢献すると期待される。その成果は、学術的に新しい知見を見出していると判断され、審査委員一同は、本論文が博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認めた。